



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Câmpus de Presidente Prudente

ANDRÉ FERRARI CASTANHEIRO

**ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA COM FRAÇÃO DE CURA PARA DISTRIBUIÇÃO
INVERSA CHEN**

PRESIDENTE PRUDENTE

2024

ANDRÉ FERRARI CASTANHEIRO

APLICAÇÃO DA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA COM FRAÇÃO DE CURA

Relatório Final para Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Estatística da FCT/Unesp para aproveitamento na disciplina TCC 2.

Orientador(a): Prof. Dr. Sérgio Minoru Oikawa

PRESIDENTE PRUDENTE

2024

C346a Castanheiro, André
APLICAÇÃO DA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA COM
FRAÇÃO DE CURA / André Castanheiro. -- Presidente
Prudente, 2024
48 p.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Estatística) -
Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de
Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente
Orientador: Sergio Minoru Oikawa

1. Inferência. 2. Fração de cura. 3. Simulação. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

TERMO DE APROVAÇÃO

André Ferrari Castanheiro

ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA COM FRAÇÃO DE CURA PARA DISTRIBUIÇÃO INVERSA CHEN

Relatório Final de Trabalho de Conclusão de Curso aprovado como requisito para obtenção de créditos na disciplina Trabalho de Conclusão do curso de graduação em Estatística da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Unesp, pela seguinte banca examinadora:

Sergio Minoru
Oikawa:
02973985803



Digitally signed by Sergio Minoru Oikawa:
DN: cn=Sergio Minoru Oikawa:02973985803,
ou=UNESP - Universidade Estadual Paulista
Júlio de Mesquita Filho, o=ICPEdu, c=BR
Reason: I am the author of this document
Location: your signing location here

Orientador:

Prof. Dr. Sergio Minoru Oikawa
Departamento de Estatística

Assinado de forma digital por Fernando Antonio Moala:10928917819
Dados: 2024.12.20 11:24:11 -03'00'

Prof. Dr. Fernando Antonio Moala
Departamento de Estatística

Presidente Prudente, 6 de dezembro de 2024.

RESUMO

A análise de sobrevivência é uma das áreas mais fascinantes da estatística, e seu valor se destaca especialmente na medicina. Considere um estudo que acompanha pacientes desde o momento em que são diagnosticados com uma doença até um evento significativo, como a cura ou a progressão da doença. Essa é a essência da análise de sobrevivência: entender o tempo que leva para algo importante acontecer. Muitas vezes, nos deparamos com dados censurados nessa área. Isso significa que, para alguns pacientes, não sabemos exatamente quando o evento de interesse ocorreu, talvez porque o estudo terminou antes ou porque o paciente nunca experimentou o evento de interesse. Esses dados censurados podem ser observados em muitas análises e, frequentemente, sugerem que algumas pessoas no estudo talvez nunca vivam o evento de interesse. Isso pode indicar que algumas pessoas são imunes à condição estudada ou se curam naturalmente antes que o evento ocorra. É fundamental entender quantos pacientes permanecem curados e como diferentes fatores afetam tanto o tempo de sobrevivência quanto a fração de cura. Para isso, usamos modelos que levam em conta a fração de cura, ou seja, a proporção de pessoas que efetivamente se curam. Existem várias maneiras de analisar esses dados. No nosso estudo, escolhemos a distribuição inversa de Chen para criar um modelo de fração de cura, utilizando métodos estatísticos tradicionais e bayesianos. Criamos gráficos que comparam modelos com e sem fração de cura, baseados em dados simulados no software R. Os resultados foram animadores: a distribuição inversa de Chen se mostrou eficaz para explicar os dados. Isso nos dá uma ferramenta poderosa para entender e prever melhor os resultados de saúde para esses pacientes.

Palavras-chave: inferência; fração de cura; simulação.

ABSTRACT

Survival analysis is one of the most fascinating areas of statistics, and its value is particularly evident in medicine. Consider a study that follows patients from the time they are diagnosed with a disease until a significant event, such as cure or progression of the disease, occurs. This is the essence of survival analysis: understanding how long it takes for something important to happen. We often encounter censored data in this field. This means that for some patients, we do not know exactly when the event of interest occurred, perhaps because the study ended early or because the patient never experienced the event of interest. Such censored data can be seen in many analyses and often suggest that some people in the study may never experience the event of interest. This may indicate that some people are immune to the condition being studied or that they naturally recover before the event occurs. It is essential to understand how many patients remain cured and how different factors affect both survival time and the cure rate. To do this, we used models that take into account the cure fraction, that is, the proportion of people who are effectively cured. There are several ways to analyze these data. In our study, we chose the inverse Chen distribution to create a cure fraction model, using traditional and Bayesian statistical methods. We created graphs comparing models with and without cure fraction, based on data simulated in the R software. The results were encouraging: the inverse Chen distribution proved to be effective in explaining the data. This gives us a powerful tool to better understand and predict health outcomes for these patients.

Keywords: inference; healing fraction, simulation.

Sumário

1 INTRODUÇÃO	6
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	8
3 CONEITOS BÁSICOS	9
4 METODOLOGIA	24
5 RESULTADOS	26
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
REFERÊNCIAS	35
APÊNDICE	37

1 INTRODUÇÃO

A análise de sobrevivência é uma ferramenta fundamental utilizada em diversas áreas, como a medicina, engenharia, economia, criminologia e demografia. Essencialmente, essa análise nos ajuda a entender o tempo que leva para um evento específico acontecer em uma população, como a morte ou a cura de um paciente (Colosimo e Giolo, 2006). No entanto, nem sempre conseguimos observar todos os eventos de interesse devido às limitações na coleta de dados, resultando em dados censurados – ou seja, informações incompletas sobre o tempo até o evento.

Para lidar com isso, usamos o estimador de Kaplan-Meier (1958) para calcular a função de sobrevivência empírica. Este método é especialmente útil porque não pressupõe nenhuma distribuição específica para os dados. Segundo Oliveira (2015), quando muitas observações censuradas estão associadas a tempos muito longos, a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier se estabiliza. Isso geralmente significa que algumas pessoas podem nunca experimentar o evento de interesse, mesmo com longos períodos de observação. Esses indivíduos são considerados imunes ao evento e sua função de sobrevivência permanece constante em 1. Na prática, isso significa que temos dois grupos: os que são imunes (curados ou não suscetíveis) e os que não são imunes (doentes ou suscetíveis). Os modelos de fração de cura, ou modelos de longa duração, são projetados para lidar com essa realidade. Como explicam Maller e Zhou (1996), esses modelos assumem que uma parte da população nunca experimentará o evento (curados), enquanto outra parte o fará (suscetíveis). A vantagem desses modelos é que eles consideram a diversidade dentro da população, misturando distribuições para indivíduos curados e não curados.

Embora existam várias distribuições de probabilidade na literatura para a análise de sobrevivência, muitas vezes elas não refletem perfeitamente os dados reais. Por isso, tem havido um esforço crescente para desenvolver novas distribuições mais flexíveis. Este estudo se propõe a apresentar um novo modelo de mistura usando a distribuição inversa de Chen, sugerida por Srivastava e Srivastava (2014). Esta distribuição de dois parâmetros é extremamente flexível e pode lidar com funções de risco não monótonas, apresentando uma forma unimodal com uma cauda longa à direita. Isso a torna ideal para representar dados de sobrevivência com essas características.

Ao desenvolver e aplicar esse novo modelo, esperamos oferecer uma

ferramenta mais precisa para analisar os tempos de vida das pessoas, especialmente em contextos médicos onde entender a duração da sobrevivência é crucial para melhorar tratamentos e resultados de saúde.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Segundo uma pesquisa de análise de sobrevivência de Gianfelice et al. (2016) a distribuição inversa Chen é uma distribuição proposta por Srivastava (2014) que foi criada a partir da inversão da distribuição Chen proposta por Chen (2000). Nesta pesquisa foi feita um modelo de sobrevivência com a distribuição inversa Chen que se adequou aos dados de tempo de sobrevivência de pacientes com tuberculose, gerando resultados satisfatórios. É citado nessa pesquisa que a distribuição inversa Chen possui melhor desempenho em relação aos modelos, Log-normal e Log-logística, considerando os dados sobre os tempos de vida das cobaias infectadas com doses do bacilo de tuberculose.

De acordo com Verssani (2014) o estimador de Keplan-Meier é um método muito utilizado para a estimação da função de sobrevivência empírica quando os dados são censurados. Além disso, Verssani (2014) dá ênfase na importância do ajustamento da função de distribuição relacionado aos dados para calcular estimativas e previsões para tempos futuros. Verssani (2014) também utilizou o método de máxima verossimilhança para a estimação dos parâmetros da distribuição Exponencial estendida de Marshal-Olkin para a comparação da curva de sobrevivência empírica com a estimada a fim de verificar o ajustamento da distribuição com dados de sobrevivência de pacientes com câncer de mama.

No trabalho de Oliveira (2015), foi feito modelos de fração de cura e simulações para a distribuição Weibull Modificada Generalizada por meio de métodos clássicos e bayesianos. Estas simulações ilustraram a utilidade da inclusão do parâmetro de fração de cura através de duas aplicações as quais eram paciente com câncer internados na UTI do INCA.

Agiwal (2023) utilizou uma técnica de estimação bayesiana para calcular a confiabilidade da força de tensão usando a distribuição inversa de Chen; as propriedades desta distribuição foram estudadas e os parâmetros foram estimados usando o método de máxima verossimilhança.

Neste trabalho, foi utilizado uma base de dados simulados cuja análise estatística foi feita no software R.

3 CONCEITOS BÁSICOS

3.1 Análise de sobrevivência

A análise de sobrevivência é um dos campos da estatística que mais se desenvolveram nos últimos anos (COLOSIMO E GIOLO, 2006). Isso resultou em uma quantidade crescente de pesquisas nessa área. A seguir, destacamos as principais noções utilizadas na análise de sobrevivência.

3.1.1 Tempos de falha

A variável resposta, ou variável de interesse, geralmente é o tempo de falha quando se trabalha com dados de sobrevivência. Este período pode ser o tempo necessário para a morte ou cura de um paciente, a recidiva de uma doença específica ou mesmo a reaparição de um crime (Verssani, 2014).

No caso de estudos de confiabilidade, isso pode ser, por exemplo, a quantidade de tempo até que uma peça quebre ou mesmo a quantidade de tempo até que ela comece a apresentar defeito. Uma variável resposta bem definida em relação ao tempo de início da pesquisa é essencial para esse tipo de estudo.

A data inicial geralmente é usada como o diagnóstico de uma doença ou o início do tratamento em estudo de análise de sobrevivência. Além disso, o tempo inicial e o evento de interesse devem ser claramente especificados no caso de falha. Podemos considerar a falha como a morte do paciente, a recidiva da doença ou o surgimento de uma nova doença em certas circunstâncias.

Dependendo do estudo em questão, o tempo de falha é normalmente medido em horas, dias, semanas ou até mesmo anos.

3.1.2 Censuras

Uma característica importante dos dados de sobrevivência é a censura, que mostra uma observação parcial da resposta. Isso ocorre quando o acompanhamento do paciente é perdido por motivos como desistência do tratamento, mudança de cidade ou morte por motivos não relacionados ao estudo (Verssani, 2014).

Técnicas de análise de sobrevivência são necessárias quando os dados são censurados para incluir os dados incompletos. A censura pode indicar que o tempo até a ocorrência do evento é maior do que o tempo registrado no último

acompanhamento. Essas observações são cruciais porque informa que o paciente não poderá experimentar o evento durante o estudo.

Considerar os vários tipos de censura no planejamento do estudo é essencial para escolher aquela que melhor descreve o evento de interesse. A censura à direita, à esquerda e intervalar são as três categorias principais.

- Censura à esquerda:

A censura à esquerda ocorre quando o evento de interesse já aconteceu antes do início da observação do indivíduo. Isso é comum em situações onde não se sabe exatamente quando um evento ocorreu, pois já estava em andamento quando o acompanhamento começou. Por exemplo, muitas meninas não se lembram exatamente quando começaram a menstruar pela primeira vez, ou muitas pessoas não sabem o momento exato em que aprenderam a ler na infância. Nesses casos, sabemos que o evento ocorreu antes de certo ponto no tempo, mas não sabemos exatamente quando.

- Censura à direita:

O tipo mais comum em estudos clínicos é aquele em que o evento de interesse ocorre após o tempo registrado. Em um estudo que avalia a eficácia da terapia com esteróides no tratamento de hepatite viral aguda, por exemplo, os pacientes são monitorados por 16 semanas ou até que o evento de interesse ocorra.

- Censura intervalar:

Acontece quando o paciente é acompanhado em consultas regulares, mas não sabe a data exata do evento.

- Censura tipo I:

O acompanhamento é feito por um período pré-estabelecido e a quantidade de falhas é aleatória.

- Censura tipo II:

Os indivíduos são acompanhados até que ocorra um número pré-determinado de eventos; portanto, o tempo de acompanhamento é aleatório.

- Censura Aleatória:

A censura aleatória é um tipo de censura que ocorre quando a interrupção da observação de um indivíduo é imprevisível e acontece devido a razões variadas que não estão relacionadas ao estudo em si. Esse tipo de censura pode resultar de diferentes fatores, como perda de contato com o participante, desistência voluntária, ou eventos externos imprevistos.

O foco desta pesquisa é a censura à direita, que é a mais comum em pesquisas.

3.2 Distribuição inversa de Chen com dois parâmetros

Visando aumentar o leque de opções no ajuste de modelos em análise de sobrevivência, é fundamental explorar e utilizar uma variedade de distribuições que podem proporcionar maior flexibilidade e precisão nos resultados. Chen (2000) propôs a distribuição de Chen, citada por Srivastava e Srivastava (2014), para estudar os tempos de vida. Se a variável aleatória X segue uma distribuição densidade de probabilidade dada por:

$$f(x|\alpha; \beta) = \lambda\beta x^{\beta-1} e^{x^\beta + \lambda[1-e^{x^\beta}]} \quad (1)$$

Logo, x segue uma distribuição de Chen com parâmetros λ e β denotado por $X \sim \text{Chen}(\lambda; \beta)$. Considerando, agora, a variável aleatória T tal que $T = X^{-1}$, a partir do método de transformação de variáveis aleatórias, temos a função de distribuição acumulada (fda) e a função densidade de probabilidade (fdp) de T dadas, respectivamente, por:

$$F(t|\lambda; \beta) = e^{\lambda[1-e^{t^{-\beta}}]} \quad (2)$$

$$f(t|\lambda; \beta) = \lambda\beta t^{-(\beta+1)} e^{t^{-\beta} + \lambda[1-e^{t^{-\beta}}]} \quad (3)$$

tal que $\lambda > 0$ e $\beta > 0$ são parâmetros de escala e de forma respectivamente. Neste caso, t segue uma distribuição inversa de Chen denotada por $T \sim \text{Chen}^{-1}(\lambda; \beta)$.

Seja $S(t) = P(T \geq t)$, a função de sobrevivência, ou seja, a probabilidade de o evento T ocorrer no instante t , onde $S(t) = 1 - F(t)$. Dessa forma, temos as funções de sobrevivência e de risco, respectivamente, dadas por:

$$S(t|\lambda; \beta) = 1 - e^{\lambda[1-e^{t^{-\beta}}]} \quad (4)$$

$$h(t|\lambda; \beta) = \frac{\lambda\beta t^{-(\beta+1)} e^{t^{-\beta} + \lambda[1-e^{t^{-\beta}}]}}{1 - e^{\lambda[1-e^{t^{-\beta}}]}} \quad (5)$$

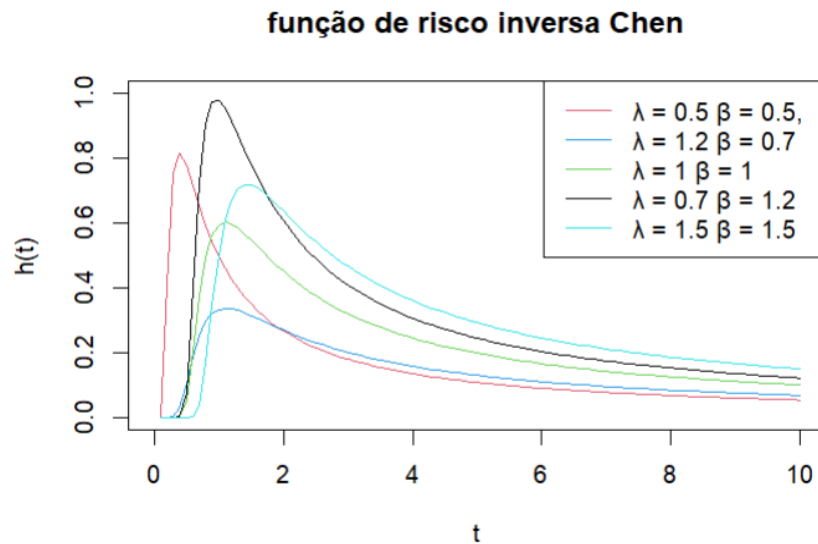


Figura 1 Gráfico ilustrativo da função de risco

A Figura 1 ilustra as curvas de risco da distribuição inversa Chen para diferentes parametrizações. Pode-se observar que a função inversa Chen apresenta função de risco unimodal para qualquer valor de λ e β conforme afirma Gianfelice (2016).

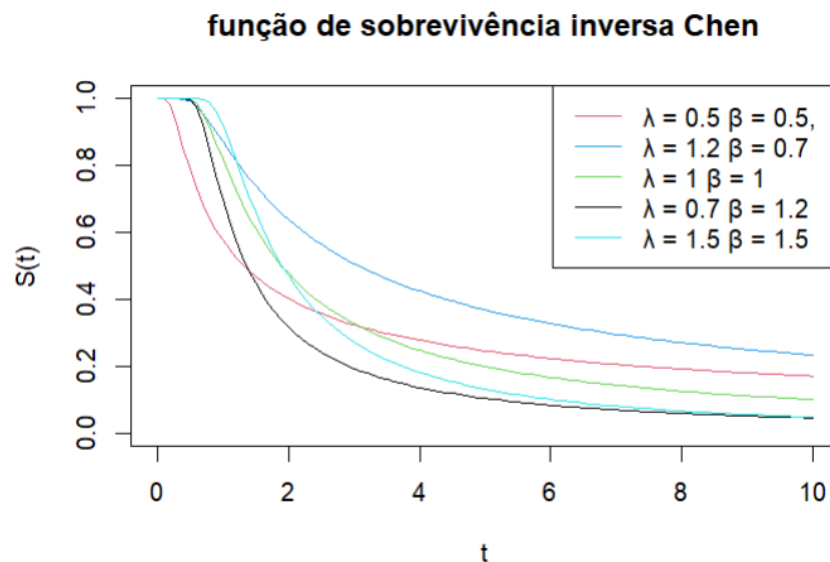


Figura 2 Gráfico ilustrativo da função de sobrevivência

Podemos observar na Figura 2 que a função de sobrevivência tende a zero com t tendendo ao infinito e seu comportamento se mantém igual para diferentes

parametrizações.

3.3 Estimador de Kaplan-Meier

O estimador limite-produto é outro nome para o estimador não paramétrico de Kaplan Meier, o qual foi proposto por Kaplan Meier (1958) para estimar a função de sobrevivência. Considera tanto os intervalos de tempo quanto o número de falhas distintas na construção. É definido da seguinte maneira.

Considere que há n objetos, sob teste, e $k (\leq n)$ falhas diferentes observadas nos tempos $t_1 < t_2 < \dots < t_3$. É possível que mais de uma falha ocorra no mesmo tempo o que é chamado de empate. Neste caso, considera-se uma variável d_j , o número de falhas no tempo t_j e n_j , o número de objetos que não falhou e não foi censurado em t_j .

O estimador de Kaplan-Meier é dado por:

$$\hat{S}(t_j) = \prod_{i=1}^{t_0} \frac{(n_i - d_i)}{n_i} \quad (6)$$

onde t_0 é o maior tempo de falha menor que t .

3.4 Gráfico do Tempo Total em Teste (TTT)

A função de risco da análise de sobrevivência pode ser classificada em várias formas. Os métodos gráficos incluem o tempo total em teste (TTT), que é o mais comumente usado quando há informações qualitativas sobre a curva de risco (Verssani, 2014).

A informação qualitativa mostra como a função de risco se comporta em relação aos dados, que geralmente são curvas, que podem ser banheiras, unimodais, constantes ou monótonas crescentes ou decrescentes.

O gráfico empírico do TTT-Plot pode ser obtido através da proposta de Aarset (1985) por meio da função dada por:

$$G\left(\frac{r}{n}\right) = \frac{\sum_{i=1}^r T_i + (n-r)T_r}{\sum_{i=1}^n T_i} \quad (7)$$

Onde $r = 1, \dots, n$ e $T_i, i = 1, \dots, n$ são estatísticas de ordem.

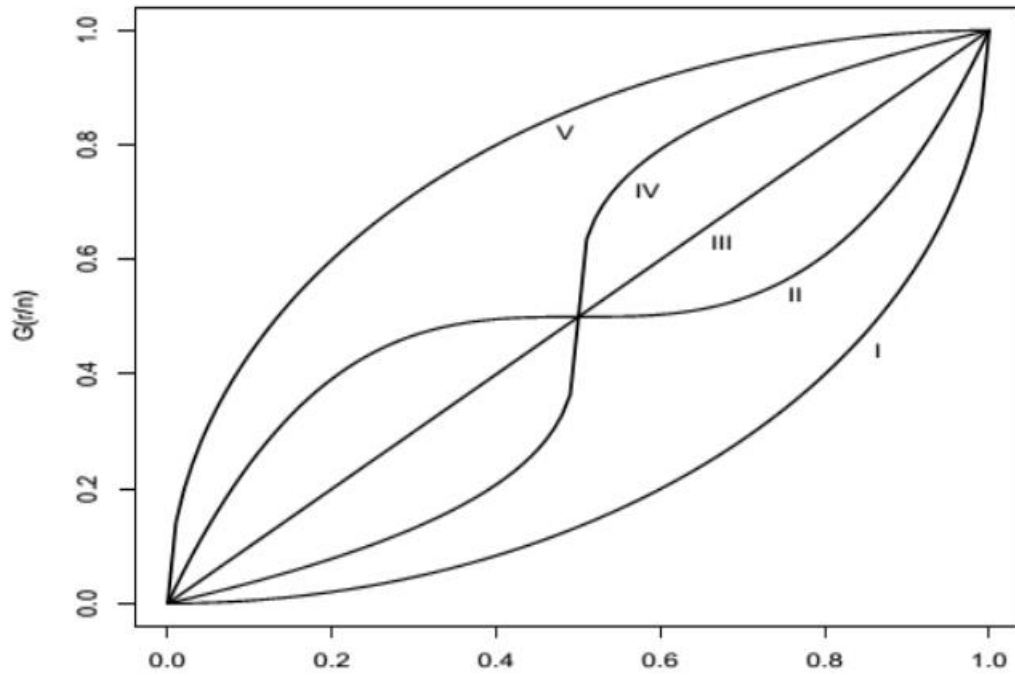


Figura 3: gráfico de TTT-Plots.

De acordo com a figura, cada curva representa um formato da função de risco $h(t)$:

- Curva I: monótona decrescente.
- Curva II: unimodal
- Curva III: constante
- Curva IV: forma de banheira
- Curva V: monótona crescente.

3.5 Estimador máxima verossimilhança (EMV)

A estimação dos parâmetros de um modelo de probabilidade utiliza o método da Estimação por Máxima Verossimilhança (EMV), uma abordagem estatística que visa maximizar a função de verossimilhança. Esse método busca encontrar os valores dos parâmetros que tornam mais provável que os dados observados sejam representativos da realidade. A função de verossimilhança é determinada pelos parâmetros do modelo, utilizando as observações disponíveis dos dados (Versani, 2014).

3.5.1 EMV da distribuição inversa chen com censura a direita tipo 2

De acordo com Colosimo (2006), os dados completos contribuem para a função de verossimilhança a partir da função densidade. Entretanto, os dados censurados à direita, não contribuem pela densidade, mas sim pela função de sobrevivência, pois a censura a direita sugere que o tempo de falha é maior do que o tempo de censura observado.

Considerando uma amostra aleatória (x_i, δ_i) , $i = 1, \dots, n$, onde δ_i é a variável que indica se o dado é censurado caso $\delta_i = 0$ ou observado se $\delta_i = 1$. Assim a função de verossimilhança da distribuição inversa Chen com censura a direita é dada por:

$$L(\lambda; \beta | x) = \prod_{i=1}^n f(x_i | \lambda; \beta)^{\delta_i} S(x_i | \lambda; \beta)^{1-\delta_i} \quad (8)$$

$$L(\lambda; \beta | x) = \lambda^{\sum_{i=1}^n \delta_i} \beta^{\sum_{i=1}^n \delta_i} \exp \left\{ \sum_{i=1}^r x_i^{-\beta} + \lambda \left[\sum_{i=1}^n \delta_i - \sum_{i=1}^r e^{x_i^{-\beta}} \right] \right\} \prod_{i=1}^r x_i^{-(\beta+1)} \prod_{i=1}^{n-r} \left[1 - e^{-\lambda \left[1 - e^{x_i^{-\beta}} \right]} \right] \quad (9)$$

Onde $r = \sum_{i=1}^n \delta_i$.

Este método consiste em maximizar a função de verossimilhança e segundo Versani (2014), a função logarítmica é monótona crescente, portanto $\ln L(\lambda; \beta | x)$

equivale a maximizar a função de verossimilhança. Dessa forma o logaritmo da função de verossimilhança da distribuição inversa Chen é dado por:

$$l(\lambda; \beta | x) = \sum_{i=1}^n \delta_i \ln(\lambda) + \sum_{i=1}^n \delta_i \ln(\beta) + \sum_{i=1}^r x_i^{-\beta} + \lambda \left[\sum_{i=1}^n \delta_i - \sum_{i=1}^r e^{x_i^{-\beta}} \right] - (\beta + 1) \sum_{i=1}^r \ln(x_i) + \sum_{i=1}^{n-r} \ln \left(1 - e^{\lambda [1 - e^{x_i^{-\beta}}]} \right) \quad (10)$$

Em seguida, calculam-se as derivadas de primeira ordem em relação a λ e β , para obtermos as equações de verossimilhança que são dadas por:

$$\frac{\partial l(\lambda; \beta | x)}{\partial \lambda} = \frac{\sum_{i=1}^n \delta_i}{\lambda} + r - \sum_{i=1}^r e^{x_i^{-\beta}} - u = 0 \quad (11)$$

$$\frac{\partial l(\lambda; \beta | x)}{\partial \beta} = \frac{\sum_{i=1}^n \delta_i}{\beta} - \sum_{i=1}^r x_i^{-\beta} \ln(x_i) + \lambda \sum_{i=1}^r e^{x_i^{-\beta}} x_i^{-\beta} \ln(x_i) - \sum_{i=1}^r \ln(x_i) + v = 0 \quad (12)$$

tal que

$$u = \sum_{i=1}^{n-r} \frac{e^{\left\{ \lambda [1 - e^{x_i^{-\beta}}] \right\} \left[e^{x_i^{-\beta}} x_i^{-\beta} \right]}}{1 - e^{\lambda [1 - e^{x_i^{-\beta}}]}} \quad (13)$$

$$v = - \sum_{i=1}^{n-r} \frac{e^{\left\{ \lambda [1 - e^{x_i^{-\beta}}] \right\} \left[e^{x_i^{-\beta}} x_i^{-\beta} \right]}}{1 - e^{\lambda [1 - e^{x_i^{-\beta}}]}} \quad (14)$$

Encontrando os valores de λ e β que satisfaçam as equações (11) e (12), obtemos as estimativas para os parâmetros da distribuição inversa Chen que maximizam a função de verossimilhança.

Como não há uma solução fechada, será necessário utilizar métodos numéricos para a estimação dos parâmetros que podemos encontrar em diversos pacotes do software R.

3.5.2 intervalos de confiança assintóticos

A distribuição dos EMV não pode ser obtida exatamente de forma explícita. Então, de acordo com Verssani (2014), devido a uma importante propriedade

assintótica do EMV, podemos construir um intervalo de confiança para cada parâmetro pela aproximação normal, ou seja,

$$\hat{\theta} = (\hat{\lambda}; \hat{\beta}) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N_2[\Phi, I^{-1}(\theta)]$$

onde $I^{-1}(\theta)$ é a matriz de variância. Como $I(\theta)$ possui parâmetros desconhecidos, substituímos esses parâmetros pelos respectivos EMV para estimarmos a matriz de Fisher dada por:

$$I(\hat{\theta}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 l(\lambda; \beta | x)}{\partial \lambda^2} & \frac{\partial^2 l(\lambda; \beta | x)}{\partial \lambda \partial \beta} \\ \frac{\partial^2 l(\lambda; \beta | x)}{\partial \lambda \partial \beta} & \frac{\partial^2 l(\lambda; \beta | x)}{\partial \beta^2} \end{pmatrix} \quad (15)$$

onde

$$\frac{\partial^2 l(\lambda; \beta | x)}{\partial \lambda^2} = \frac{\sum_{i=1}^n \delta_i}{\lambda^2} + \frac{\partial u}{\partial \lambda} \quad (16)$$

$$\frac{\partial^2 l(\lambda; \beta | x)}{\partial \beta^2} = -\frac{\sum_{i=1}^n \delta_i}{\beta^2} + \sum_{i=1}^r x_i^{-\beta} [\ln(x_i)]^2 - \lambda \sum_{i=1}^r e^{x_i^{-\beta}} x_i^{-\beta} [\ln(x_i)]^2 (x_i^{-\beta} + 1) + \frac{\partial v}{\partial \beta} \quad (17)$$

$$\frac{\partial^2 l(\lambda; \beta | x)}{\partial \lambda \partial \beta} = \sum_{i=1}^r e^{x_i^{-\beta}} x_i^{-\beta} \ln(x_i) + \frac{\partial v}{\partial \lambda} \quad (18)$$

Após obtermos a matriz de Fisher observada, calcularemos a sua inversa a qual nos fornecerá as variâncias necessárias para a construção dos intervalos de confiança. De forma analítica a matriz de Fisher inversa é dada por:

$$I^{-1}(\hat{\theta}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 l(\lambda; \beta | x)}{\partial \lambda^2} & \frac{\partial^2 l(\lambda; \beta | x)}{\partial \lambda \partial \beta} \\ \frac{\partial^2 l(\lambda; \beta | x)}{\partial \lambda \partial \beta} & \frac{\partial^2 l(\lambda; \beta | x)}{\partial \beta^2} \end{pmatrix}^{-1} = \begin{pmatrix} Var(\hat{\lambda}) & Cov(\hat{\lambda}, \hat{\beta}) \\ Cov(\hat{\lambda}, \hat{\beta}) & Var(\hat{\beta}) \end{pmatrix} \quad (19)$$

Assim temos os intervalos de confiança assintóticos de cada estimador:

$$IC(\lambda; (1 - \alpha)100\%): \left[\hat{\lambda} - z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{\lambda})}; \hat{\lambda} + z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{\lambda})} \right] \quad (20)$$

$$IC(\beta; (1 - \alpha)100\%): \left[\hat{\beta} - z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{\beta})}; \hat{\beta} + z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{\beta})} \right] \quad (21)$$

3.4.4 Modelo de fração de cura

Segundo o modelo de fração de cura com misturas, também conhecido como modelo de fração de cura padrão, uma população estudada é composta por indivíduos suscetíveis que experimentam o evento de interesse em indivíduos não suscetíveis que nunca o experimentam. Esses indivíduos são considerados imunes, ou seja, Não suscetíveis ou curados, e não corre risco em relação ao evento de interesse.

Isso indica que uma parte da população é imune ou curada e sua função de sobrevivência não é correta. Ao contrário dos modelos dos modelos de sobrevivência usuais é considerado que $\lim_{n \rightarrow \infty} S(t) = p$, em que p é a fração de cura e a proporção $1 - p$ é de não curados.

Suponha que a população esteja dividida em dois grupos: um grupo de indivíduos curados com probabilidade p e um grupo de indivíduos suscetíveis com uma função de sobrevivência adequada $S_0(t) = P(T > t)$ tal que T denota o tempo de vida útil do indivíduo com probabilidade $1 - p$.

O modelo de mistura de fração de cura é dado por:

$$S(t) = p + (1 - p)S_0(t) \quad (22)$$

onde $p \in (0, 1)$ e $S_0(t)$ é a função de sobrevivência base.

Considerando uma amostra aleatória (t_i, δ_i) , $i = 1, \dots, n$, onde t é a variável tempo e δ é a variável indicadora de censura, a função de verossimilhança é dada por:

$$L = \prod_{i=1}^n [f(t_i)]^{\delta_i} [S(t_i)]^{1-\delta_i} \quad (23)$$

Considerado o modelo de mistura, a função densidade função densidade de probabilidade é dada $f(t) = \frac{dF(t)}{dt}$ é dada por:

$$f(t) = (1 - p)f_0(t) \quad (24)$$

em que $f_0(t)$ é a função densidade de probabilidade base e $F(t) = 1 - S(t)$.

Substituindo na função de verossimilhança, temos:

$$L = \prod_{i=1}^n [(1-p)f_0(t_i)]^{\delta_i} [p + (1-p)S_0(t_i)]^{1-\delta_i} \quad (25)$$

Logo, o logaritmo da função é dad por:

$$\ln L = r \ln(1-p) + \sum_{i=1}^r \delta_i \ln[f_0(t_i)] + \sum_{i=1}^{n-r} (1-\delta_i) \ln[p + (1-p)S_0(t_i)] \quad (26)$$

onde $r = \sum_{i=1}^n \delta_i$.

Supondo que as funções densidade e de sobrevivência base sejam da inversa Chen, obteríamos um modelo de fração de cura de 3 parâmetros, λ , β e p . De forma analítica, para encontrarmos os estimadores de máxima verossimilhança teríamos que encontrar os valores de λ , β e p que satisfaçam as equações abaixo:

$$\frac{\partial l(\lambda; \beta; p|x)}{\partial \lambda} = 0 \quad (27)$$

$$\frac{\partial l(\lambda; \beta; p|x)}{\partial \beta} = 0 \quad (28)$$

$$\frac{\partial l(\lambda; \beta; p|x)}{\partial p} = 0 \quad (29)$$

Dessa forma, a matriz de Fisher será de ordem 3 dada por:

$$I(\hat{\lambda}; \hat{\beta}; \hat{p}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 l(\lambda; \beta; p|x)}{\partial \lambda^2} & \frac{\partial^2 l(\lambda; \beta; p|x)}{\partial \lambda \partial \beta} & \frac{\partial^2 l(\lambda; \beta; p|x)}{\partial \lambda \partial p} \\ \frac{\partial^2 l(\lambda; \beta; p|x)}{\partial \lambda \partial \beta} & \frac{\partial^2 l(\lambda; \beta; p|x)}{\partial \beta^2} & \frac{\partial^2 l(\lambda; \beta; p|x)}{\partial \beta \partial p} \\ \frac{\partial^2 l(\lambda; \beta; p|x)}{\partial \lambda \partial p} & \frac{\partial^2 l(\lambda; \beta; p|x)}{\partial \beta \partial p} & \frac{\partial^2 l(\lambda; \beta; p|x)}{\partial p^2} \end{pmatrix} \quad (30)$$

Invertendo a matriz de Fisher, temos:

$$I^{-1}(\hat{\lambda}; \hat{\beta}; \hat{p}) = \begin{pmatrix} Var(\hat{\lambda}) & Cov(\hat{\lambda}, \hat{\beta}) & Cov(\hat{\lambda}, \hat{p}) \\ Cov(\hat{\lambda}, \hat{\beta}) & Var(\hat{\beta}) & Cov(\hat{\beta}, \hat{p}) \\ Cov(\hat{\lambda}, \hat{p}) & Cov(\hat{\beta}, \hat{p}) & Var(\hat{p}) \end{pmatrix} \quad (31)$$

Assim, temos o intervalo de confiança assintótico para cada parâmetro:

$$IC(\lambda; (1 - \alpha)100\%): \left[\hat{\lambda} - z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{\lambda})}; \hat{\lambda} + z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{\lambda})} \right] \quad (32)$$

$$IC(\beta; (1 - \alpha)100\%): \left[\hat{\beta} - z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{\beta})}; \hat{\beta} + z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{\beta})} \right] \quad (33)$$

$$IC(p; (1 - \alpha)100\%): \left[\hat{p} - z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{p})}; \hat{p} + z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{p})} \right] \quad (34)$$

3.4.5 Estimação bayesiana

Nesta seção, em concordância com Mazucheli et al. (2013) e Martinez et al. (2013), analisamos a metodologia bayesiana baseada na cadeia de Markov de Monte Carlo (MCMC) para a obtenção de sumários das posteriores relevantes no modelo de fração de cura e sem fração de cura.

Consideramos que a densidade conjunta a priori, no modelo sem fração de cura, para $\theta=(\lambda, \beta)$ é dado por:

$$\pi(\theta) = \pi(\lambda) \times \pi(\beta)$$

em que $\alpha \sim \Gamma(a, b)$, $\beta \sim \Gamma(c, d)$. A expressão $\Gamma(a, b)$ indica a distribuição Gama com média a/b e variância a/b^2 . Os hiperparâmetros “a”, “b”, “c”, “d” são especificados e não negativos. Também presumimos uma independência anterior entre λ e β . Portanto, ao considerar o modelo sem fração de cura como um caso particular, a função de verossimilhança com censura à direita tipo 2 é expressa como:

$$L[\theta|t, \delta_i] = \lambda^{\sum_{i=1}^n \delta_i} \beta^{\sum_{i=1}^n \delta_i} e^{-\sum_{i=1}^r x_i^{-\beta} + \lambda \left[\sum_{i=1}^n \delta_i - \sum_{i=1}^r e^{x_i^{-\beta}} \right]} \prod_{i=1}^r x_i^{-(\beta+1)} \quad (35)$$

$$\prod_{i=1}^{n-r} 1 - e^{-\lambda \left[1 - e^{x_i^{-\beta}} \right]}$$

e as seguintes distribuições a priori para λ e β , dadas respectivamente por:

$$\pi(\lambda) \propto \lambda^a e^{-\lambda b}, \lambda > 0 \quad (36)$$

$$\pi(\beta) \propto \beta^c e^{-\beta d}, \beta > 0 \quad (37)$$

em que todos os hiperparâmetros “a”, “b”, “c”, “d” são considerados conhecidos e não negativos. De acordo com Rocha et al. (2014), realizando o produto de (35), (36) e (37), obtemos a densidade posteriori conjunta para λ e β descrita como:

$$p(\theta) = \pi(\lambda) \times \pi(\beta) \times L[\theta|t, \delta_i] \quad (38)$$

Agora, considerando o modelo de fração de cura, a densidade a priori conjunta para $\theta=(\lambda, \beta, p)$ é dada por:

$$\pi(\theta) = \pi(\lambda)\pi(\beta)\pi(p) \quad (39)$$

e a expressão da função de verossimilhança é definida como:

$$L[\theta|t, \delta_i] = (1 - p)^{\sum_{i=1}^n \delta_i} \lambda^{\sum_{i=1}^n \delta_i} \beta^{\sum_{i=1}^n \delta_i} e^{\sum_{i=1}^r x_i^{-\beta} + \lambda \left[\sum_{i=1}^n \delta_i - \sum_{i=1}^r e^{x_i^{-\beta}} \right]} \prod_{i=1}^r x_i^{-(\beta+1)} \quad (40)$$

$$\prod_{i=1}^{n-r} p + (1 - p) \left(1 - e^{\lambda \left[1 - e^{x_i^{-\beta}} \right]} \right)$$

Como p varia no intervalo $(0,1)$, escolhemos a distribuição Beta como a priore para o parâmetro de p , ou seja, $p \sim \text{Beta}(e, f)$, onde os hiperparâmetros “e” e “f” são especificados e não negativos e λ , β e p são independentes. Dessa forma, a distribuição priori de p é dada por:

$$\pi(p) \propto p^{e-1} (1 - p)^{f-1} \quad (41)$$

Para os parâmetros λ e β manteremos as distribuições priori Gama conforme as equações (35) e (36). Assim, fazendo o produto de (36), (37), (39) e (40), obtemos a densidade posteriori conjunta:

$$p(\theta) = \pi(\lambda) \times \pi(\beta) \times \pi(p) \times L[\theta|t, \delta_i] \quad (42)$$

Com as equações (38) e (42), podemos gerar amostras a partir da cadeia de Markov de Monte Carlo para estimarmos os parâmetros da distribuição inversa Chen para ambos os modelos.

3.4.6 Método de seleção de modelos

Em Oliveira (2015), existem alguns critérios utilizados para a seleção de modelos, levando em consideração a complexidade do modelo no critério de seleção. Estes critérios penalizam a verossimilhança por meio do número de variáveis do modelo e o tamanho da amostra.

Um desses critérios, conhecido como critério de informação de Akaike (AIC), consiste em estimar a informação de Kullback-Leibler. Outro critério, conhecido como critério de informação Bayesiano (BIC), é definido por avaliar modelos em termos de probabilidade a posteriori. De acordo com Oliveira (2015), o modelo que apresentar o menor valor para AIC e BIC é considerado o melhor modelo ajustado.

Seja uma amostra aleatória X_1, \dots, X_n de tamanho n e o vetor de parâmetros θ , as estatísticas AIC e BIC são dadas, respectivamente, por:

$$AIC = -2l(\theta) + 2d \quad (35)$$

$$BIC = -2l(\theta) + d \ln(n) \quad (36)$$

tal que d é o número de parâmetros do modelo e $l(\theta)$ é o logaritmo da função de verossimilhança.

Para modelos sob abordagens bayesianas, segundo Mazucheli et al. (2013) e Martinez et al. (2013), utiliza-se o critério de informação da deviance (DIC), que se baseia na informação gerada pelas distribuições a posteriori dos parâmetros do modelo, utilizando o método MCMC.

A deviance $D(\theta)$ é definida por $D(\theta) = -2 \ln L(\theta)$, onde θ é o vetor de parâmetros desconhecidos incluídos no modelo, $L(\theta)$ é a respectiva função de verossimilhança. Dessa forma, o valor de DIC é dado por $DIC = D(\hat{\theta}) + 2n_p$, onde $D(\hat{\theta})$ é a deviance avaliada na média a posteriori e n_p é o número efetivo de parâmetros do modelo, dado por $n_p = \bar{D} - D(\hat{\theta})$, considerando \bar{D} como o deviance a posteriori que mede a qualidade dos dados adequados ao modelo. Valores menores de DIC indicam melhores modelos.

3.4.7 Método de geração de uma variável aleatória para distribuição inversa de Chen.

O procedimento utilizado por Santos et al. (2017) para simular uma amostra de tamanho n da distribuição Weibull foi adaptada para a inversa Chen com dados censurados à direita na presença de fração de cura, apresentando as seguintes etapas:

Passo 1. Defina os valores de λ e β .

Passo 2. Gere n amostras aleatórias de $M_i \sim \text{Bernoulli}(0, 1 - p)$, onde p é a taxa de cura correspondente dada por $p = \tau$.

Etapa 3. Considere

$$t_i = \begin{cases} \infty & \text{se } M_i = 0 \\ F_y^{-1}(U_i) & \text{se } M_i = 1 \end{cases}$$

onde

$$F_y^{-1}(U_i) = \{-\ln \lambda + \ln[\lambda - \ln U_i]\}^{-\frac{1}{\beta}}$$

e

$$U_i \sim \text{Uniforme}(0, 1 - p)$$

Passo 4. Gerar n amostra aleatória de

$$u_i \sim \text{Uniforme}(0, \max(t_i)),$$

considerando apenas t_i finito.

Etapa 5. Calcule $t_i = \min(t_i, u_i)$.

Passo 6. Pares de valores $(t_1, \delta_1), (t_2, \delta_2), \dots, (t_n, \delta_n)$ são assim obtidos, onde $\delta_i = 1$, se $t_i < u_i$ e $\delta_i = 0$ se $t_i \geq u_i$, $i = 1, 2, \dots, n$.

intervalos de confiança.

4.3 Ajustamento da função de sobrevivência

Com os estimadores calculados, foi feita uma análise gráfico das curvas de sobrevivência estimadas com a curva empírica estimada pelo método de Kaplan Meier para verificar o ajustamento da distribuição inversa Chen aos dados e comparar o ajustamento de ambos os modelos, com o auxílio do pacote “survival”.

4.4 Gráfico da função de risco

Com o pacote “muhaZ” foi feita uma análise gráfica da função de risco de ambos os modelos estimados com a curva de risco empírica afim de verificar o comportamento da função de risco empírica e dos modelos estimados.

4.5 Seleção de modelos

Para finalizar a análise clássica, foram feitos os testes AIC e BIC para ambos os modelos de sobrevivência para decidir qual possui o melhor ajustamento dos dados.

4.6 Análise bayesiana

Por fim, aplicamos o método MCMC para estimação bayesiana com 1500 iterações e repetimos os tópicos 4.3 e 4.4 e calculamos o DIC para decidir o melhor modelo ajustado.

5 RESULTADOS

5.1 Inferência clássica

As tabelas abaixo informa os valores dos estimadores, variâncias, desvio padrão e intervalos de confiança de 95% de de cada modelo.

Tabela 1: estimadores do modelo de sobrevivência sem fração de cura da distribuição inversa Chen

Parâmetros	Estimador	Variância	Desvio padrão	Intervalo de confiança
λ	1.387	0.024971385	0.15802337	[1.076767; 1.696219]
β	1.281	0.022190944	0.14896625	[0.9887464; 1.572694]

Tabela 2: estimadores do modelo de sobrevivência com fração de cura da distribuição inversa Chen

Parâmetros	Estimador	Variância	Desvio padrão	Intervalo de confiança
λ	1.30945	0.0280326251	0.16742946	[0.9812919; 1.637615]
β	2.43578	0.092429405	0.30402205	[1.839894; 3.031661]
p	0.27926	0.0029564975	0.05437368	[0.1726842; 0.385829]

A estimação de p na Tabela 2 sugere que 27,926% dos indivíduos são imunes ou curados.

5.2 Ajustamento das curvas de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier

O gráfico abaixo compara o ajustamento das curvas de sobrevivência com a curva empírica.

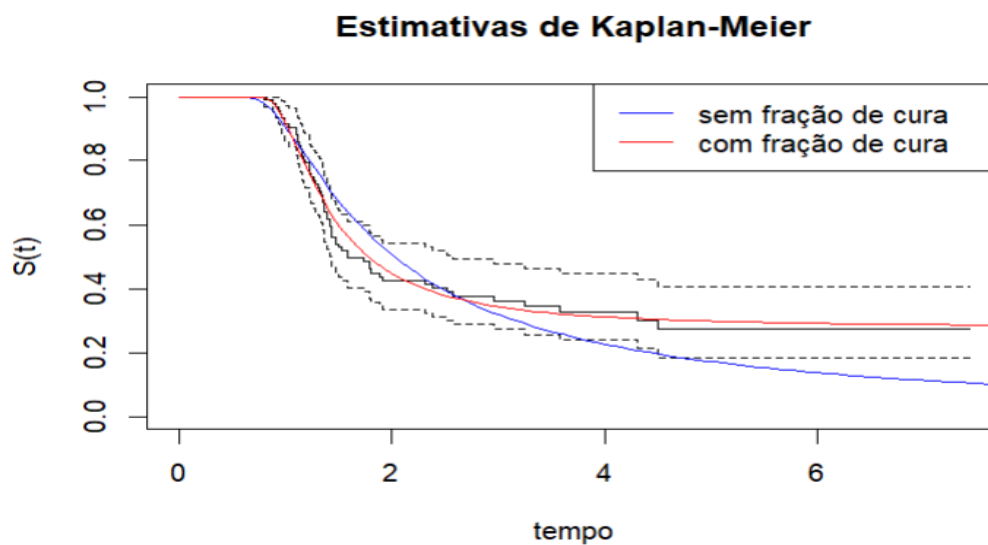


Figura 4 Gráfico das funções de sobrevivência com e sem fração de cura da distribuição inversa Chen estimada com a curva de sobrevivência empírica.

De acordo com a Figura 4, observa-se que a curva do modelo padrão não se estabiliza junto a curva empírica e se aproxima de zero o que indica que pode ser um caso de fração de cura em uma análise de sobrevivência e como esperado o modelo de fração de cura se ajustou perfeitamente aos dados.

5.3 Gráfico da função de risco

A imagem a seguir compara o ajustamento da função de risco de cada modelo.

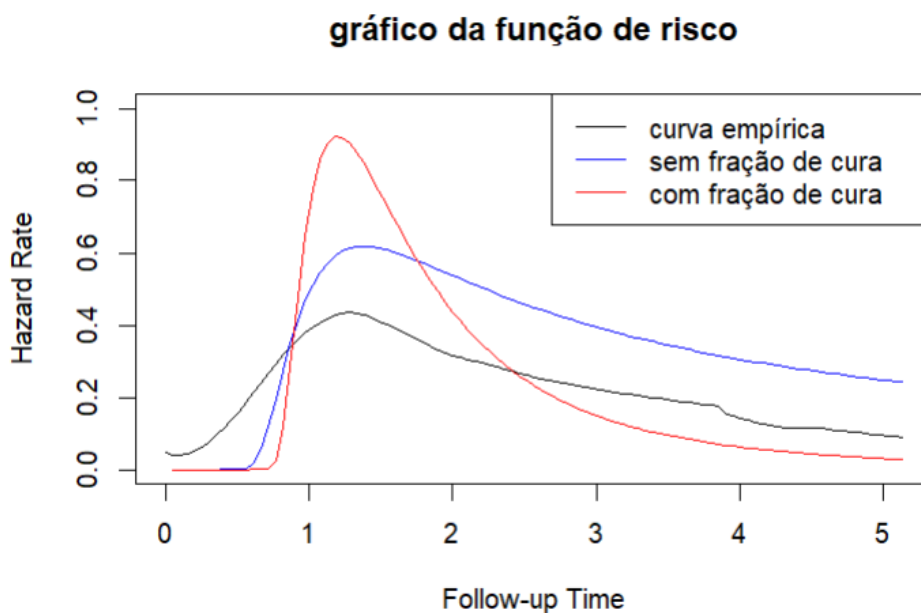


Figura 5 Gráfico das funções de risco com e sem fração de cura da distribuição inversa Chen estimada com a curva de risco empírica.

Nota-se que tanto a curva de risco empírica quanto as curvas de risco com e sem fração de cura são unimodais, portanto a distribuição inversa Chen é adequada para explicar os dados.

5.4 comparação de modelos

A tabela abaixo informa os resultados dos testes AIC e BIC para cada modelo de sobrevivência.

Tabela 3: Testes AIC e BIC

Modelos	AIC	BIC
Sem fração de cura	217.9082	223.1186
Com fração de cura	195.9709	203.7864

Conforme é informado na tabela 3, os valores dos testes AIC e BIC, ambos foram menores no modelo com fração de cura, portanto o modelo de fração de cura possui o melhor ajustamento.

5.5 Inferência bayesiana

As tabelas abaixo mostra os valores dos estimadores, variâncias, desvio padrão e intervalos de credibilidade de 95% de de cada modelo, calculados pelo método MCMC

Tabela 4: estimadores do modelo de sobrevivência sem fração de cura da distribuição inversa Chen pelo método MCMC

Parâmetros	Estimador	Variância	Desvio padrão	Intervalo de confiança
λ	1.267628	0.08335905	0.2887197	[0.5356867; 1.717663]
β	1.450147	0.1068611	0.3268961	[0.989989 ; 2.356187]

Tabela 5: estimadores do modelo de sobrevivência com fração de cura da distribuição inversa Chen pelo método MCMC

Parâmetros	Estimador	Variância	Desvio padrão	Intervalo de confiança
λ	1.398154	0.04220565	0.2054401	[1.029692; 1.685807]
β	2.479109	0.008963374	0.0946751	[2.294047; 2.65884]
p	0.2616402	0.0006443955	0.02538495	[0.2143568; 0.3135003]

A estimação de p na tabela 2 sugere que 23,243% dos indivíduos são imunes ou curados.

5.6 Ajustamento das curvas de sobrevivência estimadas pelo método MCMC

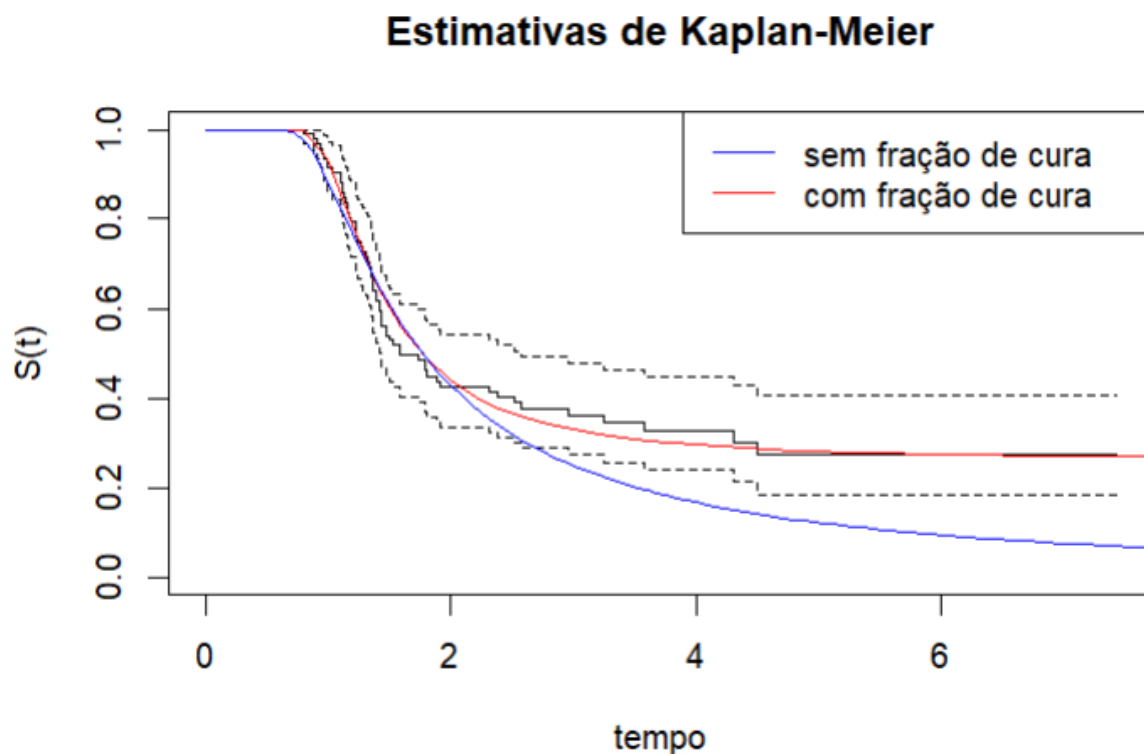


Figura 6: Gráfico das funções de sobrevivência com e sem fração de cura da distribuição inversa Chen estimada com a curva de sobrevivência empírica.

Na figura 6, podemos concluir que ocorre a mesma situação observada na figura 4, a curva de sobrevivência sem fração de cura não se estabiliza junto a curva empírica tendendo a zero, enquanto que a curva com fração de cura se ajusta perfeitamente aos dados.

5.7 Gráfico da função de risco estimada pelo método MCMC

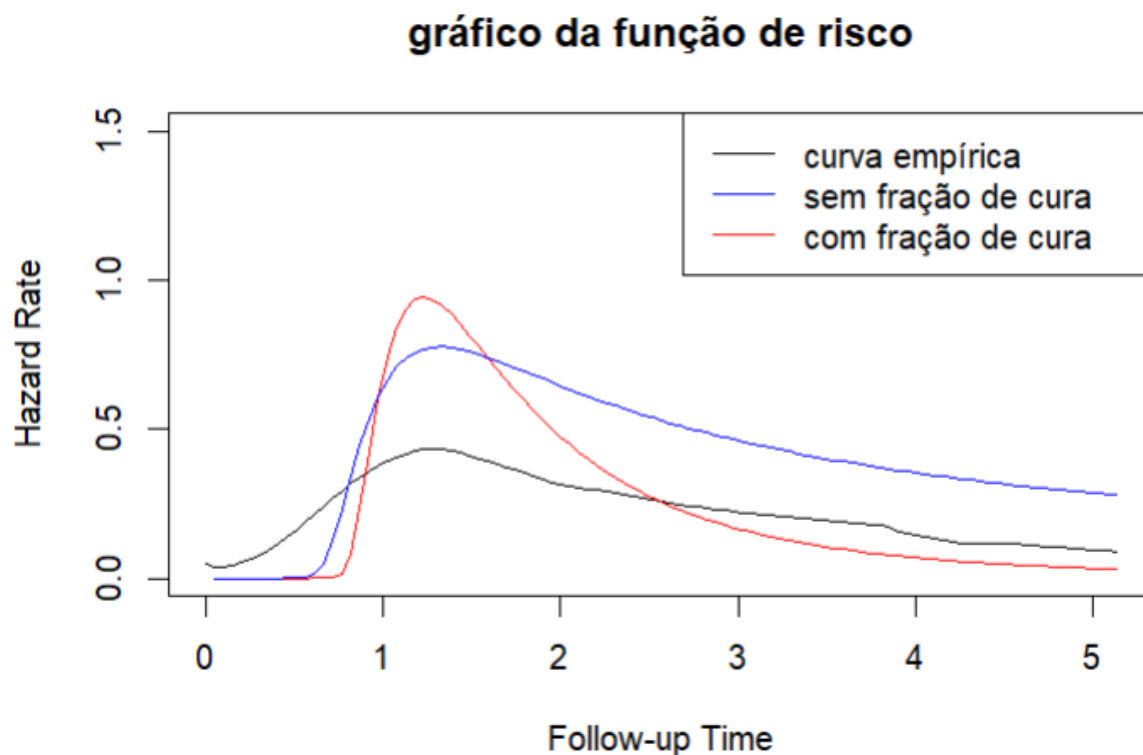


Figura 7: Gráfico das funções de risco com e sem fração de cura da distribuição inversa Chen estimada pelo método MCMC com a curva de risco empírica.

Podemos observar que tanto a curva de risco empírica quanto as curvas de risco com e sem fração de cura possuem um comportamento unimodal, sugerindo que a distribuição inversa Chen, utilizando métodos bayesianos, é adequada para explicar os dados.

5.8 Seleção de modelos bayesianos (DIC)

Tabela 6: Teste DIC

Modelos	DIC
Sem fração de cura	231.2918
Com fração de cura	220.887

De acordo com os DIC's calculados para cada modelo, o modelo com fração de cura apresentou o menor valor, portanto, o modelo de fração de cura possui o melhor ajustamento.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho mostrou que o uso de software, no caso do R, é fundamental para a solução de análises. Ele reduz o número de cálculos manuais necessários e, principalmente, o tempo necessário para resolver um problema, tornando-nos capazes de trabalhar com conjuntos de dados consideráveis. Mas também é importante ter uma compreensão teórica do assunto e um bom profissional capaz de entender os resultados do software.

O presente trabalho foi fundamental para introduzir os conceitos fundamentais de análise de sobrevivência, fornecendo uma base para o desenvolvimento do assunto em trabalhos futuros.

Este desenvolvimento nos mostra a importância de um bom ajustamento, pois é a partir dele que podemos fazer estimativas e previsões para o futuro.

Ambos os métodos de análise, o clássico e o bayesiano, mostraram resultados positivos, indicando que ambos são eficientes para ajustar um modelo de sobrevivência com fração de cura. Os modelos de fração de cura estimados por cada método para a mesma amostra se ajustaram de maneira mais eficaz do que o modelo de sobrevivência padrão em relação aos dados simulados.

REFERÊNCIAS

ACHCAR, J. A.; BARROS, E. A. C.; MAZUCHELI, J. Cure fraction models using mixture and non-mixture models. *Tatra Mt. Math. Publ.* 51, 1–9, 2012.

Agiwal, V. Bayesian Estimation of Stress Strength Reliability from Inverse Chen Distribution with Application on Failure Time Data. *Ann. Data. Sci.* 10, 317–347 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40745-020-00313-w>

CHEN, Z. New two-parameter lifetime distributions with bathtub shape or increasing failure rate function, *Statistics and Probability Letters*, 49, 155–161, 2000.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. *Análise de Sobrevivência Aplicada*. 1th Edição. São Paulo: Edgard Blucher, 2006. 392p.

Gianfelice, P. R. L; Oikawa, S. M.; Moala, F. A. **Utilização da distribuição inversa Chen para modelagem dos tempos de sobrevivência de cobaias inoculadas pelo vírus da tuberculose**. Colloquium Exactarum, 2016. Disponível em: <https://www.bing.com/ck/a?!&&p=ddddad0c612f1b76JmltdHM9MTY5OTQ4ODAwMCZpZ3VpZD0yODAxMDImOC01YWNkLTZiNDQtMWJhZi0xYjlkNWJkOTZlMmEmaW5zaWQ9NTIxMw&ptn=3&hsh=3&fclid=280109f8-5acd-6b44-1baf-1b9d5bd96a2a&psq=distribui%c3%a7%c3%a3o+inversa+chen&u=a1aHR0cHM6Ly93d3cucmVzZWZyY2hnYXRILm5ldC9wdWJsaWNhdGlvbi8zMTC1OTY1NTRfVVRJTElaQUNBT19EQV9ESVNUUkICVUIDQU9fSU5WRVJTQV9ERV9DSEVOX1BBUkFfQV9NT0RFTEFH RU1fRE9TX1RFTVBPU19ERV9TT0JSRVZJvKVOQ0IBX0RFX0NPQkFJQVNFfSU5PQ1VMQURBU19QRUXPX1ZJUIVTX0RBX1RVQkVSQ1VMT1NF&ntb=1>

KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Noparametris estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 457-481, 1958.

MALLER, R. A.; ZHOU, X. *Survival Analysis with Long-Term Survivors*. Wiley, New York, UK, 1996.

MARTINEZ, E. Z.; ACHCAR, J. A.; JÁCOME, A. A. A.; SANTOS, J. S. Mixture and non-mixture cure fraction models based on the generalized modified Weibull distribution with an application to gastric câncer data. *Comp. Meth. and Programs in Biomedicine*, 112, 343-355, 2013.

MAZUCHELI, J.; COELHO-BARROS, E A.; ACHCAR, J. A. The exponentiated exponential mixture and non-mixture cure rate model in the presence of covariates. *Comp. Meth. and Programs in Biomedicine*, 112, 114–124, 2013.

Oliveira, E. C. **Modelos de fração de cura de mistura e não-mistura na distribuição Weibull Modificada Generalizada**. Universidade Estadual Paulista, 2015. Disponível em: <https://mail.google.com/mail/u/1?ui=2&ik=c8dd93dc21&attid=0.2&permmsgid=msg->

[f:1775142018912975465&th=18a29242d72d7a69&view=att&disp=inline&realattid=f_llplaaqj1](https://doi.org/10.1177/1775142018912975465&th=18a29242d72d7a69&view=att&disp=inline&realattid=f_llplaaqj1)

Rocha, R. F.; Nadarajah, S.; Tomazella, V.; Louzada, F. A new class of defective models based on the Marshall–Olkin family of distributions for cure rate modeling. *Computational Statistics & Data Analysis*, 107, 48–63, 2017.

SANTOS, M. R.; ACHCAR, J. A.; MARTINEZ, E. Z. Bayesian and maximum likelihood inference for the defective Gompertz cure rate model with covariates: an application to the cervical carcinoma study. *Ciência e Natura*, v39 (2), 244-258, 2017.

SRIVASTAVA, A. et al. Parameter Estimation of Marshall-Olkin Extended Exponential distribution using Markov Chain Carlo Method for Informative set of priors. *International Journal of Advances in Science and Technology*, v. 2, n. 4, 2011.

Verssani, B. A. W. **Ajustamento da distribuição exponencial estendida de Marshall-Olkin (EEMO) em análise de sobrevivência utilizando o programa R.** Universidade Estadual Paulista, 2014. Disponível em: https://mail.google.com/mail/u/1?ui=2&ik=c8dd93dc21&attid=0.2&permmsgid=msg-f:1774867781620670547&th=18a198d7fec92053&view=att&disp=inline&realattid=f_III9I0v10

APÊNDICE 1: Gráficos ilustrativos

Função de sobrevivência (figura 2)

```

lamb = 0.5
beta = 0.5
S = function(x)(1 - exp(lamb*(1-exp(x ^ (-beta))))))
curve(S(x), xlim=c(0,10),ylim=c(0,1),ylab='S(t)',xlab="t", col = 2,add=T, main =
"função de sobrevivência inversa Chen")
lamb = 1.2
beta = 0.7
S = function(x)(1 - exp(lamb*(1-exp(x ^ (-beta))))))
curve(S(x), xlim=c(0,10),ylim=c(0,1),ylab='S(t)',xlab="t", col = 4,add=T)
lamb = 1
beta = 1
S = function(x)(1 - exp(lamb*(1-exp(x ^ (-beta))))))
curve(S(x), xlim=c(0,10),ylim=c(0,1),ylab='S(t)',xlab="t", col = 3,add=T)
lamb = 0.7
beta = 1.2
S = function(x)(1 - exp(lamb*(1-exp(x ^ (-beta))))))
curve(S(x), xlim=c(0,10),ylim=c(0,1),ylab='S(t)',xlab="t", col = 1,add=T)
lamb = 1.5
beta = 1.5
S = function(x)(1 - exp(lamb*(1-exp(x ^ (-beta))))))
curve(S(x), xlim=c(0,10),ylim=c(0,1),ylab='S(t)',xlab="t", col = 5,add=T)

legend(x="topright",y=0.3,c("\lambda = 0.5 \beta = 0.5,", "\lambda = 1.2 \beta = 0.7", "\lambda = 1 \beta = 1", "\lambda = 0.7 \beta
= 1.2", "\lambda = 1.5 \beta = 1.5"), lwd = 0.5, col = c(2,4,3,1,5))

```

Função de risco (figura 1)

```

lamb = 0.5
beta = 0.5
f = function(x) lamb*beta*x^(-(beta+1))*exp(x^(-beta)+lamb*(1-exp(x^(-beta))))
S = function(x)(1 - exp(lamb*(1-exp(x ^ (-beta))))))
h = function(x) f(x)/S(x)
curve(h(x), xlim=c(0,10),ylim=c(0,1),ylab='h(t)',xlab="t", main = "função de risco inversa
Chen", col = 2)
lamb = 1.2
beta = 0.7
f = function(x) lamb*beta*x^(-(beta+1))*exp(x^(-beta)+lamb*(1-exp(x^(-beta))))
S = function(x)(1 - exp(lamb*(1-exp(x ^ (-beta))))))
h = function(x) f(x)/S(x)

```

```

curve(h(x), xlim=c(0,10),ylim=c(0,1),ylab='h(t)',xlab="t", col = 4, add=T)
lamb = 1
beta = 1
f = function(x) lamb*beta*x^(-(beta+1))*exp(x^(-beta)+lamb*(1-exp(x^(-beta))))
S = function(x)(1 - exp(lamb*(1-exp(x ^ (-beta)))))
h = function(x) f(x)/S(x)
curve(h(x), xlim=c(0,10),ylim=c(0,1),ylab='h(t)',xlab="t", col = 3, add=T)
lamb = 0.7
beta = 1.2
f = function(x) lamb*beta*x^(-(beta+1))*exp(x^(-beta)+lamb*(1-exp(x^(-beta))))
S = function(x)(1 - exp(lamb*(1-exp(x ^ (-beta)))))
h = function(x) f(x)/S(x)
curve(h(x), xlim=c(0,10),ylim=c(0,1),ylab='h(t)',xlab="t", col = 1, add=T)
lamb = 1.5
beta = 1.5
f = function(x) lamb*beta*x^(-(beta+1))*exp(x^(-beta)+lamb*(1-exp(x^(-beta))))
S = function(x)(1 - exp(lamb*(1-exp(x ^ (-beta)))))
h = function(x) f(x)/S(x)
curve(h(x), xlim=c(0,10),ylim=c(0,1),ylab='h(t)',xlab="t", col = 5, add=T)

legend(x="topright",y=0.3,c("λ = 0.5 β = 0.5","λ = 1.2 β = 0.7","λ = 1 β = 1","λ = 0.7 β = 1.2","λ = 1.5 β = 1.5"), lwd = 0.5, col = c(2,4,3,1,5))

```

APPÊNDICE 2: Simulação

```

n=100
alpha=1.5
beta=2.5
tau=0.25
rModInvChen <- function(n,alpha,beta,tau) {
  eta=tau
  m <- rbinom(n,prob=1-eta,size=1)
  u <- runif(n,0,1-eta)
  y0 <- (-log(alpha) + log(alpha + log((1 - tau)) - log(u))) ^ (-0.1e1 / beta)
  t0 <- ifelse(m,y0,Inf)
  maxti <- max(y0*m)
  w <- runif(n,0,maxti)
  t <- pmin(t0,w)
  d <- as.numeric(t0<w)
  dados <- data.frame(t,d)
  return(dados) }
xx=rModInvChen(n,alpha,beta,tau); t=c(xx[,1]); d=c(xx[,2])

```

APPÊNDICE 3: Inferência

Sem fração de cura

```
library(maxLik)
ll1<-function(par,x)
{
  lamb=par[1]
  beta=par[2]
  if(par[1] < 0) return(-Inf)
  if(par[2] < 0) return(-Inf)
  S0t <- 0.1e1 - exp(lamb * (0.1e1 - exp(x ^ (-beta))))
  f0t <- lamb*beta*(x^(-(beta+1)))*exp(x^(-beta))+lamb*(0.1e1-exp(x^(-beta)))
  L <- (f0t^d) * (S0t^(1-d))
  logL <- sum(log(L))

  if(is.na(logL)==TRUE)
  {
    return(-Inf)
  }
  else
  {
    return(logL)
  }
}
```

```
ml.1 <- maxLik(logLik=ll1,x=t, start=c(1.5,2.5), method="SANN")
fit1=ml.1$estimate ; sd1=sqrt(solve(-ml.1$hessian)) ; summary(ml.1) ; fit1; sd1
```

```
LS_lamb1 = fit1[1]+1.96*sd1[1,1];LS_lamb1
LI_lamb1 = fit1[1]-1.96*sd1[1,1];LI_lamb1
```

```
LS_beta1 = fit1[2]+1.96*sd1[2,2];LS_beta1
LI_beta1 = fit1[2]-1.96*sd1[2,2];LI_beta1
```

```
///
```

Com fração de cura:

```
ll2<-function(par,x)
{
  lamb=par[1]
  beta=par[2]
  tau=par[3]
  if(par[1] < 0) return(-Inf)
  if(par[2] < 0) return(-Inf)
  if(par[3] < 0) return(-Inf)
  S0t <- 0.1e1 - exp(lamb * (0.1e1 - exp(x ^ (-beta))))
  f0t <- lamb * beta * (x ^ (-(beta + 1))) * exp(x ^ (-beta) + lamb * (0.1e1 - exp(x ^ (-beta))))
  L <- ((1-tau)*f0t)^d * (tau + (1-tau)*S0t)^(1-d)
  logL <- sum(log(L))
```

```

if(is.na(logL)==TRUE)
{
  return(-Inf)
}
else
{
  return(logL)
}
}

ml.2 <- maxLik(lf2, x=t, start=c(1.5,2.5,0.25), method="SANN")
fit2=ml.2$estimate ; sd2=sqrt(solve(-ml.2$hessian)) ; summary(ml.2) ; fit2; sd2

LS_lamb2 = fit2[1]+1.96*sd2[1,1];LS_lamb2
LI_lamb2 = fit2[1]-1.96*sd2[1,1];LI_lamb2

LS_beta2 = fit2[2]+1.96*sd2[2,2];LS_beta2
LI_beta2 = fit2[2]-1.96*sd2[2,2];LI_beta2

LS_tau = fit2[3]+1.96*sd2[3,3];LS_tau
LI_tau = fit2[3]-1.96*sd2[3,3];LI_tau

```

APÊNDICE 3:Gráfico Kaplan- Meier com as curvas de sobrevivência

```

Library(survival)
a = fit1[1]
b = fit1[2]
S = function(t)(1 - exp(a*(1-exp(t ^ (-b)))))
plot(survfit(Surv(t,d)~1 ) )
curve(S,0,60,add=T,col="blue")

ac = fit2[1]
bc = fit2[2]
p = fit2[3]

Sc = function(t)p + (1-p)*(1 - exp(ac*(1-exp(t ^ (-bc)))))
plot(survfit(Surv(t,d)~1 ) )
curve(Sc,0,60,add=T,col="red")

legend(x ="topright",legend=c("sem fração de cura","com fração de cura"),
col=c("blue","red"),lwd = 0.2)

```

APÊNDICE 4: Gráfico da curva de risco

```

Library(muhaz)
status = rep(1,length(t))
kphaz.fit(t, d)
fit = muhaz(t,d)
plot(fit, ylim=c(0,0.015))

S = function(x)(1 - exp(a*(1-exp(x ^ (-b))))))
f = function(x) a * b * (x ^ (-b + 1)) * exp(x ^ (-b) + a * (1 - exp(x ^ (-b)) ) )
hx=function(x) f(x)/S(x)
curve(hx,add=T,col="blue")

Sc = function(x) p + (1-p)* (1 - exp(ac*(1-exp(x ^ (-bc))))))
fc = function(x) (1-p)*(ac*bc*(x^(-(bc+1)))*exp(x^(-bc)+ac*(1-exp(x ^ (-bc)) )))
hxc=function(x) fc(x)/Sc(x)
curve(hxc,add=T,col="red")
legend(x ="topright",legend=c("sem fração de cura","com fração de cura"),
col=c("blue","red"),lwd = 0.2)

```

APÊNDICE 5: Teste AIC e BIC

```

AIC(ml.1)
AIC(ml.2)

par1 = 2; par2 = 3
BIC.1 = -2*(ml.1$maximum)+par1*log(n); BIC.1
BIC.2 = -2*(ml.2$maximum)+par2*log(n); BIC.2

```

APÊNDICE 6: MCMC com fração de cura

```

n=length(t)
# Número de iterações
R<-1500
# Dimensão dos parâmetros
p<-length(R+1)
beta<-length(R+1)
lambda<-length(R+1)
# Hiperparâmetro para a beta distribuição de p
a1=0.5
b1=0.5
# Hiperparâmetro para a gama distribuição de alfa e lambda
a2=0.01
b2=0.01

# Distribuição a posteriori
posterior <- function (c,a,b) {

```

```

S0t <- 0.1e1 - exp(a * (0.1e1 - exp(t ^ (-b))))
f0t <- a * b * (t ^ (-b + 1)) * exp(t ^ (-b) + a * (0.1e1 - exp(t ^ (-b)) ) )
L <- ((1-c)*f0t)^d * (c + (1-c)*S0t)^(1-d)

likeh<- prod(L)

prior <- dbeta(c,a1,b1)*dgamma(b,a2,b2)*dgamma(a,a2,b2)
posterior= prior*likeh
return(posterior) }

ni1<- 1000
ni2<- 0.01
ni3<-0.001
p[1]<-0.25
beta[1]<-2.5
lambda[1]<-1.5
likeh = 0
l<-rep(0,times=R)
j<-rep(0,times=R)
k<-rep(0,times=R)
#Applicando o algoritimo M-H

for (i in 1:R) {
  prop1<-rbeta(1,shape1=(ni1*p[i])/(1-p[i]),shape2=ni1)
  aux1<-posterior(prop1,lambda[i], beta[i])/posterior(p[i],lambda[i],beta[i])
  num1<-dbeta(p[i],shape1=(ni1*prop1)/(1-prop1),shape2=ni1)
  den1<-dbeta(prop1,shape1=(ni1*p[i])/(1-p[i]),shape2=ni1)
  h1<-num1/den1
  ratio1<-h1*aux1
  alpha1<-min(1,ratio1)
  u1<-runif(1)
  if (u1>alpha1| is.nan(alpha1)| is.na(alpha1)){
    p[i+1]<-p[i]
    l[i]<-1
  }
  else p[i+1]<-prop1

  prop2<-rgamma(1,shape=lambda[i]/ni2,scale=ni2)
  aux2<-posterior(p[i+1],prop2,beta[i])/posterior(p[i+1],lambda[i],beta[i])
  num2<-dgamma(lambda[i],shape=prop2/ni2,scale=ni2)
  den2<-dgamma(prop2,shape=beta[i]/ni2,scale=ni2)
  h2<-num2/den2
  ratio2<-h2*aux2
  alpha2<-min(1,ratio2)
  u2<-runif(1)
  if (u2>alpha2| is.nan(alpha2)| is.na(alpha2)){
    lambda[i+1]<-lambda[i]
    j[i]<-1
  }
  else lambda[i+1]<-prop2

  prop3<-rgamma(1,shape=beta[i]/ni3,scale=ni3)
  aux3<-posterior(p[i+1],lambda[i+1],prop3)/posterior(p[i+1],lambda[i+1],beta[i])
  num3<-dgamma(beta[i],shape=prop3/ni3,scale=ni3)
  den3<-dgamma(prop3,shape=beta[i]/ni3,scale=ni3)

```

```

h3<-num3/den3
ratio3<-h3*aux3
alpha3<-min(1,ratio3)
u3<-runif(1)
if (u3>alpha3| is.nan(alpha3)| is.na(alpha3)){
  beta[i+1]<-beta[i]
  k[i]<-1
}
else beta[i+1]<-prop3

cat(i," ",",", " ",",", "100", "\n")

flush.console()
}

#valores estimados e intervalos de confiança
mean(p)
sd(p)
quantile(p, probs = 0.025, na.rm = FALSE, names = TRUE, type = 7)
quantile(p, probs = 0.975, na.rm = FALSE, names = TRUE, type = 7)
mean(lambda)
sd(lambda)
quantile(lambda, probs = 0.025, na.rm = FALSE, names = TRUE, type = 7)
quantile(lambda, probs = 0.975, na.rm = FALSE, names = TRUE, type = 7)
mean(beta)
sd(beta)
quantile(beta, probs = 0.025, na.rm = FALSE, names = TRUE, type = 7)
quantile(beta, probs = 0.975, na.rm = FALSE, names = TRUE, type = 7)

# ajustamento da curva de sobrevivência
ac = mean(lambda)
bc = mean(beta)
pc = mean(p)

Sc = function(t)pc + (1-pc)*(1 - exp(ac*(1-exp(t ^ (-bc))))))
plot(survfit(Surv(t,d)~1 ), main= "Estimativas de Kaplan-Meier", xlab = "tempo", ylab =
"S(t)",lwd = 1 )
legend(x ="topright",legend=c("sem fração de cura","com fração de cura"),
col=c("blue","red"),lwd = 0.2)
curve(Sc,0,20,add=T,col="red")

# curva de risco

fit = muhaz(t,d)
plot(fit, ylim=c(0,1.5), main = "gráfico da função de risco")

Sc = function(x) pc + (1-pc)* (1 - exp(ac*(1-exp(x ^ (-bc))))))
fc = function(x) (1-pc)*(ac * bc * (x ^ (-bc + 1))) * exp(x ^ (-bc) + ac * (1 - exp(x ^ (-bc)
)))
hxc=function(x) fc(x)/Sc(x)
curve(hxc,add=T,col="red")
legend(x ="topright",legend=c("curva empírica","sem fração de cura","com fração de
cura"), col=c("black","blue","red"),lwd = 0.2)

```

```
# cálculo do DIC

for(i in 1:R+1){
  S0t <- 1 - exp(lambda[i] * (1 - exp(t ^ (-beta[i]))))
  f0t <- lambda[i] * beta[i] * (t ^ (-(beta[i] + 1))) * exp(t ^ (-beta[i] + lambda[i] * (1 - exp(t ^ (-beta[i])) ) ) )
  L <- (((1-p[i])*f0t)^d) * ((p[i] + (1-p[i])*S0t)^(1-d))

  likeh[i]<- prod(L)
}

fc = function(t) ac * bc * (t ^ (-(bc + 1))) * exp(t ^ (-bc) + ac * (0.1e1 - exp(t ^ (-bc)) ) )

likelihood = prod((((1-pc)*fc(t))^d * (pc + (1-pc)*Sc(t))^(1-d))

dev = -2*log(likelihood);dev
dev1 = mean(-2*log(likeh));dev1
DIC = 2*dev1-dev; DIC
```

APÊNDICE 7: MCMC sem fração de cura

```
#sem fração de cura

posterior <- function (a,b) {

  S0t <- 1 - exp(a * (1 - exp(t ^ (-b))))
  f0t <- a * b * (t ^ (-(b + 1))) * exp(t ^ (-b) + a * (1 - exp(t ^ (-b)) ) )
  L <- f0t^d*S0t^(1-d)

  likeh<- prod(L)

  prior <- dgamma(b,a2,b2)*dgamma(a,a2,b2)
  posterior= prior*likeh
  return(posterior) }

ni2<- 0.01
ni3<-0.001
beta[1]<-2.5
lambda[1]<-1.5
j<-rep(0,times=R)
k<-rep(0,times=R)
#Aplicando o algoritimo M-H

for (i in 1:R) {

  prop2<-rgamma(1,shape=lambda[i]/ni2,scale=ni2)
  aux2<-posterior(prop2,beta[i])/posterior(lambda[i],beta[i])
  num2<-dgamma(lambda[i],shape=prop2/ni2,scale=ni2)
  den2<-dgamma(prop2,shape=beta[i]/ni2,scale=ni2)
  h2<-num2/den2
  ratio2<-h2*aux2
```

```

alpha2<-min(1, ratio2)
u2<-runif(1)
if (u2>alpha2| is.nan(alpha2)| is.na(alpha2)){
  lambda[i+1]<-lambda[i]
  j[i]<-1
}
else lambda[i+1]<-prop2
prop3<-rgamma(1, shape=beta[i]/ni3, scale=ni3)
aux3<-posterior(lambda[i+1], prop3)/posterior(lambda[i+1], beta[i])
num3<-dgamma(beta[i], shape=prop3/ni3, scale=ni3)
den3<-dgamma(prop3, shape=beta[i]/ni3, scale=ni3)
h3<-num3/den3
ratio3<-h3*aux3
alpha3<-min(1, ratio3)
u3<-runif(1)
if (u3>alpha3| is.nan(alpha3)| is.na(alpha3)){
  beta[i+1]<-beta[i]
  k[i]<-1
}
else beta[i+1]<-prop3
cat(i, " ", "", " ", "100", "\n")

flush.console()
}

```

```
# valores estimados e intervalos de confiança
```

```

mean(lambda)
sd(lambda)
quantile(lambda, probs = 0.025, na.rm = FALSE, names = TRUE, type = 7)
quantile(lambda, probs = 0.975, na.rm = FALSE, names = TRUE, type = 7)
mean(beta)
sd(beta)
quantile(beta, probs = 0.025, na.rm = FALSE, names = TRUE, type = 7)
quantile(beta, probs = 0.975, na.rm = FALSE, names = TRUE, type = 7)

```

```
# ajustamento da curva de sobrevivência
```

```

a = mean(lambda)
b = mean(beta)

S = function(t)1 - exp(a*(1-exp(t ^ (-b))))
plot(survfit(Surv(t,,d)~1 ), main= "Estimativas de Kaplan-Meier", xlab = "tempo", ylab =
"S(t)", lwd = 1 )
legend(x ="topright", legend=c("sem fração de cura", "com fração de cura"),
col=c("blue", "red"), lwd = 0.2)
curve(S, 0, 20, add=T, col="red")

```

```
# curva de risco
```

```

fit = muhaz(t,d)
plot(fit, ylim=c(0,1.5), main = "gráfico da função de risco")

```

```
S = function(x)(1 - exp(a*(1-exp(x ^ (-b))))))
```

```
f = function(x) a * b * (x ^ (-(b + 1))) * exp(x ^ (-b) + a * (1 - exp(x ^ (-b))) )
hx=function(x) f(x)/S(x)
curve(hx,add=T,col="blue")
legend(x ="topright",legend=c("curva empírica","sem fração de cura","com fração de
cura"), col=c("black","blue","red"),lwd = 0.2)
```

#cálculo do DIC

```
for(i in 1:R+1){
  S0t <- 1 - exp(lambda[i] * (1 - exp(t ^ (-beta[i])))
  f0t <- lambda[i] * beta[i] * (t ^ (-(beta[i] + 1))) * exp(t ^ (-beta[i]) + lambda[i] * (1 - exp(t
^ (-beta[i]))) ) )
  L <- f0t^d * S0t^(1-d)

  likeh[i]<- prod(L)
}
```

```
f = function(t) a * b * (t ^ (-(b + 1))) * exp(t ^ (-b) + a * (1 - exp(t ^ (-b))) ) )
```

```
likelihood = prod((f(t))^d * (S(t))^(1-d))
```

```
dev = -2*log(likelihood);dev
dev1 = mean(-2*log(likeh));dev1
pd = dev1-dev;pd
DIC = 2*dev1-dev; DIC
```

APÊNDICE 8: Equações (16), (17) e (18)

$$\frac{\partial^2 l(\lambda; \beta | x)}{\partial \lambda^2} = \frac{r}{\lambda^2} + \frac{\partial u}{\partial \lambda} \quad (16)$$

$$\frac{\partial^2 l(\lambda; \beta | x)}{\partial \beta^2} = -\frac{r}{\beta^2} + \sum_{i=1}^r x_i^{-\beta} [\ln(x_i)]^2 - \lambda \sum_{i=1}^r \exp(x_i^{-\beta}) x_i^{-\beta} [\ln(x_i)]^2 (x_i^{-\beta} + 1) + \frac{\partial v}{\partial \beta} \quad (17)$$

$$\frac{\partial^2 l(\lambda; \beta | x)}{\partial \lambda \partial \beta} = \sum_{i=1}^r \exp(x_i^{-\beta}) x_i^{-\beta} \ln(x_i) + \frac{\partial v}{\partial \lambda} \quad (18)$$

$$\begin{aligned} & \frac{\partial u}{\partial \lambda} \\ &= \sum_{i=1}^{n-r} \frac{(-\exp\{x_i^{-\beta} + \lambda [1 - \exp(x_i^{-\beta})]\} + \exp\{\lambda [1 - \exp(x_i^{-\beta})]\}) [1 - \exp(x_i^{-\beta})]}{(1 - \exp\{\lambda [1 - \exp(x_i^{-\beta})]\})^2} \end{aligned} \quad (43)$$

(44)

$$\frac{\partial v}{\partial \lambda} = \sum_{i=1}^{n-r} \frac{x_i^{-b} \left[-\lambda \exp \left\{ -\exp \left(x_i^{-\beta} \right) + \lambda + 2x_i^{-\beta} \right\} + \exp \left\{ x_i^{-\beta} + \lambda \left[1 - \exp \left(x_i^{-\beta} \right) \right] \right\} \right]}{\left(1 - \exp \left\{ \lambda \left[1 - \exp \left(x_i^{-\beta} \right) \right] \right\} \right)^2}$$

$$\frac{\partial v}{\partial \beta} = \sum_{i=1}^{n-r} \frac{f}{g} \tag{45}$$

$$\begin{aligned} f = & \left[\exp \left\{ \lambda \left[1 - \exp \left(x_i^{-\beta} \right) \right] + x_i^{-\beta} \right\} x_i^{-\beta} \left[\lambda \exp \left(x_i^{-\beta} \right) x_i^{-\beta} \ln(x_i) - x_i^{-\beta} \ln(x_i) \right] \right. \\ & - \exp \left\{ \lambda \left[1 - \exp \left(x_i^{-\beta} \right) \right] + x_i^{-\beta} \right\} x_i^{-\beta} \ln(x_i) \left. \left[1 - \exp \left\{ \lambda \left[1 - \exp \left(x_i^{-\beta} \right) \right] \right\} \right] \right] \\ & + \lambda \exp \left\{ 2\lambda \left[1 - \exp \left(x_i^{-\beta} \right) \right] + 2x_i^{-\beta} \right\} x_i^{-2\beta} \ln(x_i) \end{aligned} \tag{46}$$

$$g = \left(1 - \exp \left\{ \lambda \left[1 - \exp \left(x_i^{-\beta} \right) \right] \right\} \right)^2 \tag{47}$$

