



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

JORGE LUIS CRESTANI FILHO

APLICAÇÕES DE MODELO DE FRAÇÃO DE CURA EM PACIENTES DURANTE O TRATAMENTO.

PRESIDENTE PRUDENTE

2022

JORGE LUIS CRESTANI FILHO

APLICAÇÃO DE MODELO DE FRAÇÃO DE CURA EM PACIENTES DURANTE O TRATAMENTO

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

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antonio Moala

Co-orientador: Prof. Dr. Sérgio Minoru Oikawa

PRESIDENTE PRUDENTE

2022

C922a	Crestani Filho, Jorge Luis Aplicações da Modelo de Fração de Cura em pacientes durante o tratamento / Jorge Luis Crestani Filho. – Presidente Prudente, 2022 37 p. : il., tabs. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Estatística) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente Orientador: Fernando Antonio Moala 1. Fração de Cura. 2. Análise de Sobrevivências. 3. Inversa de Chen. I. Título.
-------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

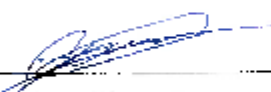
TERMO DE APROVAÇÃO

Jorge Luis Crestani Filho

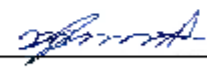
APLICAÇÕES DE MODELO DE FRAÇÃO DE CURA EM PACIENTES DURANTE O TRATAMENTO

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

Orientador:



Prof. Dr. Fernando Antonio Moala
Departamento de Estatística



Prof. Dr. Mário Hissamitsu Teramoto
Departamento de Estatística



Prof. Dr. José Gilberto Spasiani Rinaldi
Departamento de Estatística

Presidente Prudente, 09 de fevereiro de 2023.

Agradecimento

Me sinto imensamente grato por todas as pessoas que estiveram presentes em minha jornada. Em especial, gostaria de expressar minha profunda gratidão aos meus pais, Jorge e Aurea, por terem depositado sua confiança e apoio incondicional em mim. Eles foram o meu porto seguro durante toda minha trajetória.

Meu irmão, Tiago Augusto, merece destaque especial por ter sido meu companheiro fiel, sempre me dando motivação e força.

Minha gratidão também se estende aos meus amigos com quem residi durante toda minha graduação, Tiago Costilhas, Leonardo Abreu, Lucca Nicolini, George Felipe, Marcos Vinicius e João Arias, eles me acompanharam incansavelmente e me apoiaram em todos os momentos.

Meus amigos, Dayane Sedano, Kaori Polis e Allan Delfino, foram os principais pilares responsáveis por me manterem de pé durante a graduação, sempre me apoiando e se alegrando com minhas conquistas.

Aos meus colegas de curso, agradeço por todas as experiências que vivemos juntos e pelas lições que aprendi com cada um de vocês.

Aos meus professores, agradeço por todo conhecimento que compartilharam comigo e por terem sido fundamentais para minha formação.

Gostaria de expressar minha gratidão ao meu orientador Fernando Moala e Coorientador Sergio Minoru, por todo auxílio e paciência neste projeto.

E, por fim, mas não menos importante, agradeço a Deus por ter me dado as forças para chegar até aqui.

À todos, muito obrigado.

Resumo

O modelo de longa duração, também conhecido como modelo de fração de cura, é um conceito subsequente da Análise de Sobrevida. Ele é utilizado para estudar o tempo até a ocorrência de eventos de interesse, como a morte, recidiva ou cura de uma doença. A Análise de Sobrevida é uma ferramenta valiosa para avaliar a eficácia de tratamentos em pacientes, permitindo observar a parcela de indivíduos curados e aqueles que não apresentaram o evento de interesse. Ela estabiliza em um nível superior a zero a partir de um certo instante de tempo, indicando a existência de uma fração de indivíduos imunes ou curados. Nesse trabalho foi feito um exemplo ilustrativo de um modelo de fração de cura aplicado na Distribuição Inversa de Chen, com o intuito de observar qual modelo (tradicional ou de longa duração) melhor se adapta para os dados gerados. As estimativas encontradas possuem uma variação significativa nos valores de AIC e BIC entre as abordagens dos modelos com fração de cura e sem fração de cura, permitindo concluir que o modelo com fração de cura apresenta melhor ajuste em relação ao modelo tradicional.

Palavra-chave: Análise de Sobrevida. Fração de Cura. Simulação. Inversa de Chen. Modelo de longa duração.

Abstract

The long-term model, also known as the cure fraction model, is a subsequent concept in Survival Analysis. It is used to study the time until the occurrence of events of interest, such as death, relapse, or cure of a disease. Survival Analysis is a valuable tool for evaluating the efficacy of treatments in patients, allowing for the observation of the portion of individuals cured and those who did not show the event of interest. It stabilizes at a level above zero from a certain point in time, indicating the existence of a fraction of immune or cured individuals. In this work, an illustrative example of a cure fraction model applied to the Inverse Chen Distribution was made in order to observe which model (traditional or long-term) best fits the generated data. The estimates found have a significant variation in the values of AIC and BIC between the cure fraction model approaches and those without cure fraction, allowing us to conclude that the cure fraction model has a better fit compared to the traditional model.

Keywords: Survival Analysis, Cure Fraction, Simulation, Inverse Chen. Long lasting model.

SUMÁRIO

Capítulo 1 – Análise de sobrevivência e seus conceitos.....	9
1.1 Introdução	9
1.2 Conceitos Básicos.....	10
1.2.1 Censura	10
1.2.2 Tempo de Falha.....	12
1.2.3 Função de sobrevivência	12
1.2.4 Função Risco	13
1.2.5 Estimador de Kaplan-Meier (KM)	15
Capítulo 2 – Modelo de fração de cura.....	17
2.1 Modelo de fração de cura com mistura	17
2.1.1 Introdução	17
2.1.3 Função de verossimilhança	18
Capítulo 3 – Distribuição Inversa de Chen	19
3.1 Função Densidade de probabilidade – Inversa de Chen com dois parâmetros	19
3.1.1 Distribuição Inversa de Chen	19
3.2 Estimador de Máxima Verossimilhança (EMV).....	21
3.3 Modelo de fração de cura para distribuição inversa de Chen	21
3.3.1 Modelo de Fração de Cura com mistura para a distribuição Inversa de Chen.....	22
Capítulo 4 – Método de geração de uma variável aleatória para Distribuição Inversa de Chein.....	23
CAPÍTULO 5 – Exemplo Ilustrativo	24
5.1 Gráficos – Função de Risco e TTT-Plot	24
5.2 Estimadores de Máxima Verossimilhança para os parâmetros λ, β e p. 	26
5.3 Comparativo entre ajustes de modelos com Fração de Cura e Sem Fração de Cura.	26
Capítulo 6 – Conclusão	28
Referências	29

Capítulo 1 – Análise de sobrevivência e seus conceitos

1.1 Introdução

O modelo de longa duração, também conhecido como modelo de fração de cura é um conceito subsequente da Análise de sobrevivência. Análise de sobrevivência é utilizada para estudar o tempo T até a ocorrência do evento de interesse denominado de falha, ou seja, o tempo até a morte de certa unidade experimental, recidiva (volta) ou cura de determinada doença, o tempo até que um indivíduo volte a cometer um crime, quebra de certo objeto, entre outras derivações de tal evento.

Existem casos em que parte dos indivíduos podem não apresentar o evento de interesse. Por exemplo, um grupo de pacientes que passou por um tratamento de pneumonia aguda é acompanhado para se conhecer o tempo do reaparecimento da doença, uma parcela poderá ter recidivas (volta) e a outra não apresentar recorrência desse evento. Neste caso é denominado um modelo de Fração de cura. Nele temos modelos estatísticos para análise de sobrevivência na presença de fração de cura, isto é, incluindo nos estudos, pacientes imunes.

Esse modelo é usado em diversas áreas, especialmente na medicina e engenharia, onde estudamos modelos de sobrevivência para estimar a distribuição do tempo até a ocorrência da falha. Como por exemplo, deseja-se saber o tempo até a presença de tumores malignos em pacientes com carcinogênese (processo responsável pela produção de células geneticamente modificadas) ou a presença de um determinado vírus após o paciente ter sido vacinado. Com isso a fração de cura se tornou fundamental para diversos estudos em áreas que tem como foco o tempo e, quando estudados corretamente, apresentam resultados decisivos. Como por exemplo, um estudo realizado por Joseane Claudino e Rafaela de Oliveira (2013) que a partir de um modelo de fração de cura, forneceu as estimativas da probabilidade de pacientes suscetíveis sobreviverem a um tempo t e obter esse perfil dos indivíduos ao longo de um período de acompanhamento. O objetivo desse trabalho visa estudar a aplicação do modelo de fração de cura em pacientes tratados após uma determinada enfermidade. E assim, observar os perfis de pacientes imunes e não imunes ao evento de interesse que será predefinido.

1.2 Conceitos Básicos

A análise de sobrevivência é um conjunto de técnicas e modelos estatísticos. Ela foi uma das áreas da Estatística que mais cresceu nos últimos anos. Esse crescimento é responsável pelo avanço e aprimoramento estatísticos associados com os avanços computacionais.

Os seus principais conceitos são:

1.2.1 Censura

A Censura é conhecida por obter observações parciais ou incompletas (observações que não apresentam o evento de interesse), e pode ocorrer por uma diversidade de razões como, por exemplo, a perda do acompanhamento do paciente no decorrer do estudo, o término do experimento antes da ocorrência do evento de interesse, ou não ocorrer o evento de interesse até o término do experimento. As censuras, mesmo sendo incompletas, fornecem informações sobre o tempo de vida dos indivíduos em estudo, mesmo censurados, não podemos omitir esses resultados. Essa exclusão pode acarretar conclusões viesadas.

De uma forma geral elas são divididas em três tipos:

Censura intervalar, ela ocorre quando a única informação disponível é que esse evento aconteceu em um determinado intervalo de tempo, porém o tempo exato de ocorrência é oculto.

Censura à esquerda, ocorre quando o evento de interesse ocorreu antes do tempo registrado, ou seja, o tempo de falha é menor que o registrado. Nela o tempo exato de ocorrência do evento de interesse não é conhecido, mas como dito anteriormente é menor do que o tempo registrado e por isso considera-se uma censura à esquerda.

Censura à direita, ela ocorre quando o evento de interesse ocorreu depois do tempo registrado e o tempo exato de ocorrência do evento de interesse não é conhecido. Muito comum em estudos clínicos e industriais. A censura à direita pode ainda ser classificada em três vertentes:

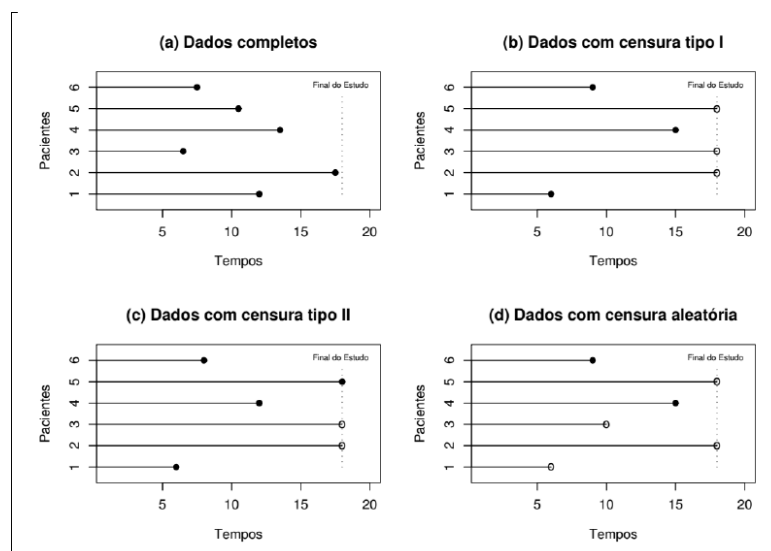
- Censura Tipo I: essa primeira censura é quando o período de estudo é fixado, fazendo com que as quantidades de falhas sejam aleatórias. Neste caso os indivíduos que não testar o evento de interesse até esse certo período, são considerados censurados.
- Censura Tipo II: já nessa censura, a data de término do período de acompanhamento é aleatório pois o número de falhas é definido previamente

antes do acompanhamento do experimento. Assim, são censurados os indivíduos que não experimentaram o evento de interesse até a ocorrência das quantidades definidas previamente.

- Censura aleatória: essa censura engloba as demais e é considerada responsável em casos particulares. Ela ocorre quando a unidade experimental falha por situações/eventos que não foram incluídas no estudo. A censura aleatória não pode ter a interferência do pesquisador, ou seja, ela ocorre de forma natural e aleatória. Por exemplo, o desfecho da pesquisa é o tratamento de câncer de pele e o paciente morre por um acidente domiciliar.

A Figura 1 mostra uma situação encontrada frequentemente em estudos envolvendo dados de sobrevivência. Ela apresenta censuras à direita, ou seja, o evento de interesse está à direita do tempo registrado.

Figura 1: Ilustração de alguns mecanismos de censura.



Fonte: Análise de Sobrevivência Aplicada – Colosimo e Giolo.

A partir dos exemplos ilustrados na Figura 1 é possível explorar os diferentes tipos de censura à direita citados anteriormente. **(a)** todos os pacientes experimentaram o evento antes do final do estudo, **(b)** alguns pacientes não experimentaram o evento até o final do estudo, **(c)** o estudo foi finalizado após a ocorrência de um número pré-estabelecido de falhas e **(d)** o acompanhamento de alguns pacientes foi interrompido por alguma razão e alguns pacientes não experimentaram o evento até o final do estudo (Colosimo e Giolo (2006)).

1.2.2 Tempo de Falha

A Análise de sobrevivência é utilizada para estudar o tempo T até a ocorrência do evento de interesse, denominado de falha. Por exemplo, o tempo até a morte de certa unidade experimental, a recidiva (volta) de uma doença, o tempo até que um indivíduo volte a cometer um crime ou a quebra de um objeto.

O tempo de falha é constituído por: tempo inicial (marcado no início do estudo), escala de medida (marcada por segundos, quilômetros, graus, tempo, etc.) e o próprio evento de interesse.

1.2.3 Função de sobrevivência

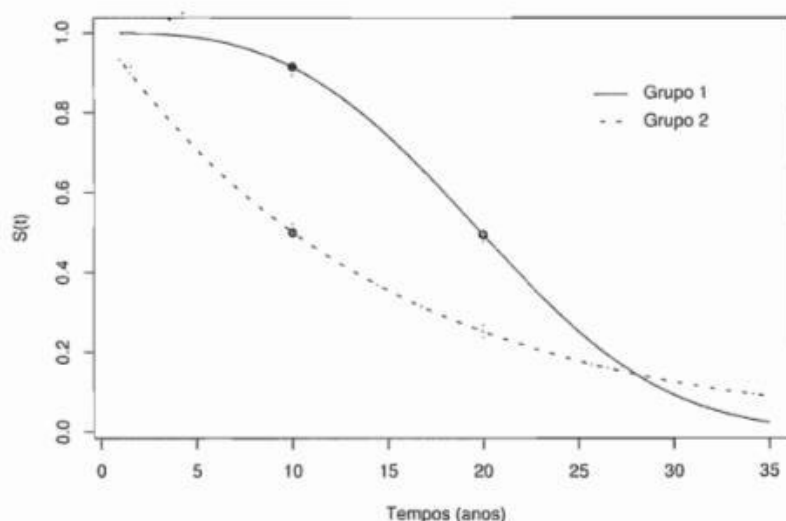
Esta função é definida como a probabilidade de uma observação não falhar até um tempo t . Em termos probabilísticos isso é escrito como:

$$S(t) = P(T > t). \quad (1)$$

Em consequência, a função de distribuição acumulada é definida como a probabilidade de uma observação não sobreviver a um tempo t , assim, $F(t) = 1 - S(t)$.

Na Figura 2, é observado funções de sobrevivência para dois grupos de pacientes, um grupo tratado com uma droga A e o outro com uma droga B.

Figura 2: Uso de medicamentos em grupos de pacientes



Fonte: Análise de Sobrevivência Aplicada – Colosimo e Giolo.

Analisando A Figura 2 nota-se que na maior parte do tempo, o tempo de vida do grupo 1 é superior ao grupo 2. Enquanto para os pacientes do grupo 1, o tempo mediano deles morrerem é de 20 anos, os pacientes do grupo 2 tem esse tempo

reduzido pela metade (10 anos).

1.2.4 Função Risco

Segundo Colosimo e Giolo (2006), a probabilidade de o indivíduo morrer em um intervalo de tempo $[t_1, t_2)$, pode ser expressa em termos da função de sobrevivência como:

$$S(t_1) - S(t_2) \quad (2)$$

e, a taxa de falha no intervalo $[t_1, t_2)$ é definida como a probabilidade de que a falha ocorra neste intervalo, dado que não ocorreu antes de t_1 , dividida pelo comprimento do intervalo. Com isso, temos que:

$$\frac{S(t_1) - S(t_2)}{(t_2 - t_1)S(t_1)}.$$

Redefinindo o intervalo como $[t, t + \Delta t)$, a expressão anterior pode ser dita da seguinte forma:

$$h(t) = \frac{S(t) - S(t + \Delta t)}{\Delta t S(t)} \quad (3)$$

A expressão (3) representa a taxa de falha instantânea no tempo t condicional à sobrevivência até o tempo t . A função de risco descreve a forma em que a taxa instantânea de falha muda com o tempo. Ela é definida como:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t / T \geq t)}{\Delta t} \quad (4)$$

ela pode ser descrita de uma outra forma:

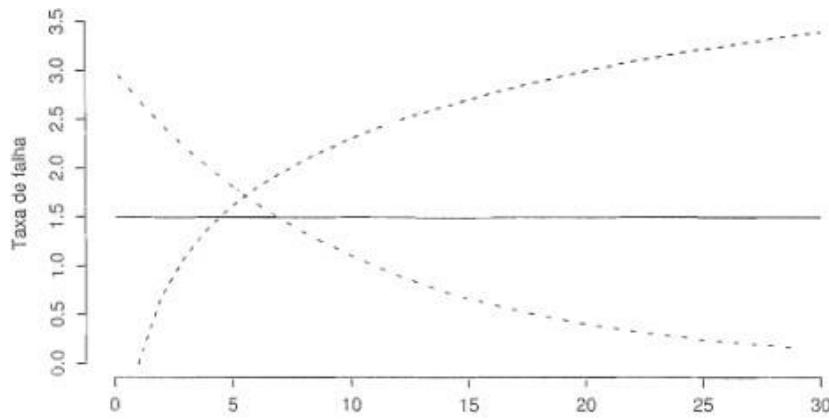
$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (4.1)$$

sendo,

$$\hat{h} = \frac{\text{número de observações que falharam no intervalo}}{\text{número de observações que não falharam até o tempo } t}$$

o estimador da expressão 4.1.

Figura 3: Funções de taxa de falha



Fonte: Análise de Sobrevida Aplicada – Colosimo e Giolo.

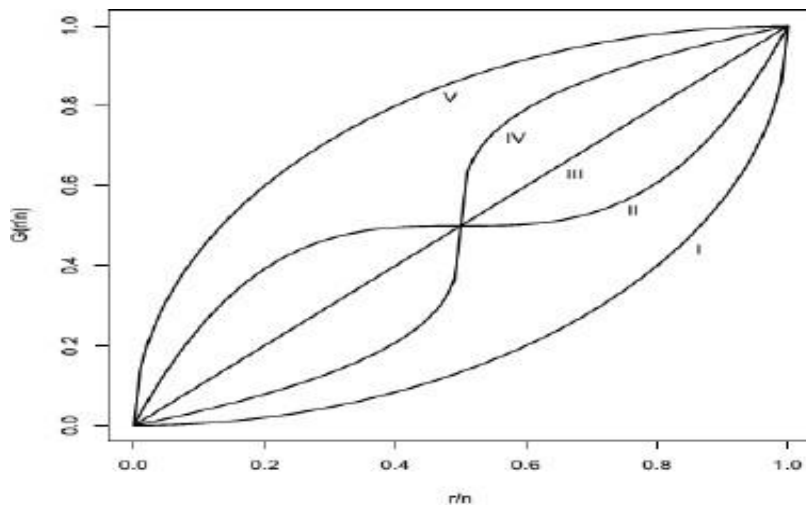
No Figura 3 podemos observar um gráfico que apresenta três funções de taxa de falha. A **função crescente** indica que a taxa de falha do paciente aumenta com o transcorrer do tempo. A **função constante** indica que a taxa de falha não se altera com o passar do tempo. A **função decrescente** mostra que a taxa de falha diminui à medida que o tempo passa.

Um método gráfico proposto para identificar diferentes formas da função de risco, foi o Gráfico do Tempo Total em Tese (TTT-Plot). Esse método proposto por Barlow e Campo (1975), utilizado frequentemente em situações de informações qualitativas, assim, analisando a curva de risco. Diante dessa análise, Aarset (1985), propôs a versão empírica do TTT-Plot, dada pela seguinte função:

$$G\left(\frac{r}{n}\right) = \frac{\sum_{i=1}^r T_i + (n-r)T_r}{\sum_{i=1}^n T_i} \quad (5)$$

em que, $r = 1, \dots, n$ e $i = 1, \dots, n$ são estatísticas de ordem da amostra (AARSET, 1985).

Figura 4: Funções de Risco - Gráficos TTT – Plots.



Fonte: Análise de Sobrevivência Aplicada – Colosimo e Giolo.

As curvas ilustradas no gráfico acima, representam diferentes formas da função de risco $\lambda(t)$;

- Curva I (convexa) indica que $\lambda(t)$ é decrescente.
- Curva II (côncava e convexa) indica que $\lambda(t)$ é unimodal.
- Curva III (reta diagonal) indica que $\lambda(t)$ é constante.
- Curva IV (convexa e côncava) indica que $\lambda(t)$ é em forma de banheira.
- Curva V (côncava) indica que $\lambda(t)$ é crescente.

1.2.5 Estimador de Kaplan-Meier (KM)

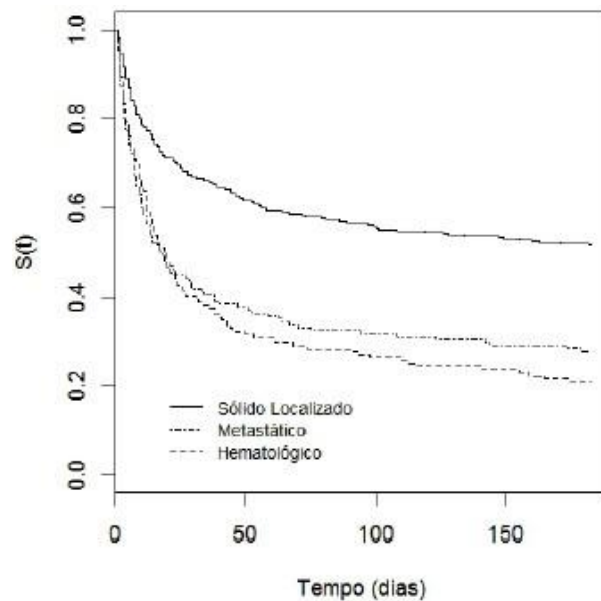
O KM ou também conhecido como estimador produto-limite é uma técnica proposta por Edward L. Kaplan e John P. Meier (1958), afim de estimar a função de sobrevivência considerando um conjunto de dados com censura. Este método não paramétrico, frequente em estudos clínicos, é uma adaptação da função de sobrevivência empírica, que considera tantos intervalos de tempo quantos forem o numero de falha distintas. Os limites dos intervalos de tempo são os tempos de falha da amostra. O estimador de Kaplan-Meier é definido por:

$$\hat{S} = \prod_{j:t_j < t} \left(1 - \left(\frac{d_j}{n_j} \right) \right). \quad (6)$$

Considere d_j o número de falhas em $t_{(j)}$, $j = 1, \dots, k$ e n_j o número de indivíduos em risco em $t_{(j)}$, ou seja, os indivíduos que não falharam e não censuraram até o instante imediatamente anterior a $t_{(j)}$.

O estimador (6) é uma função escada com degraus baseado nas observações dos tempos de falha de tamanho $\frac{1}{n}$.

Figura 5: Curvas de sobrevivência estimada através do estimador KM



Fonte: Modelos de fração de cura de mistura e não-mistura na distribuição Weibull Modificada Generalizada – Eduardo Cardoso de Oliveira (2015).

Na Figura 5, podemos observar um estudo que se baseia em 862 pacientes com câncer internado na UTI do INCA, cujo o objetivo foi avaliar fatores associados à sobrevivência. Nota-se que após um determinado tempo a curva tende a se estabilizar, interpretando que a taxa de falha não está presente. Nesse caso o modelo sugere que os indivíduos censurados no final do experimento possam ser imunes ao risco ou, foram curados durante o experimento.

Capítulo 2 – Modelo de fração de cura

2.1 Modelo de fração de cura com mistura

2.1.1 Introdução

As observações do grupo dos imunes não são vistas como censuras pois de acordo com Maller e Zhou, (1996) uma vez que a população em estudo pode ser dividida em dois grupos se torna natural considerar um modelo que capture as diferenças entre eles. Mais precisamente, é considerado um modelo a partir da mistura de duas distribuições e considerando que a variável resposta é o tempo até a ocorrência do evento de interesse predefinido. Isto posto, uma distribuição representando os tempos de falha ou sobrevivência, para os susceptíveis ao evento de interesse. E outra que, corresponda a distribuição degenerada que permita tempos de sobrevida para pacientes curados até a ocorrência do evento de interesse. Este modelo é conhecido como modelo de mistura, abordado inicialmente por Boag (1949) e Barkson e Gage (1952). “Nele é assumido que uma fração p da população está curada e a restante $(1 - p)$ não está.” (Rumenick, 2015).

Assim, pode-se estudar a capacidade de tratamentos em pacientes após o início de um certo medicamento ou a dosagem de determinada vacina e assim, observar uma parcela dos indivíduos curados e a outra que não apresentou o evento de interesse. Essa característica pode ser notada quando a função de sobrevivência estabiliza em um nível superior a zero a partir de um certo instante de tempo, indicando que uma fração dos indivíduos da amostra foi censurada ao término do estudo. Quando parte dos indivíduos não apresentam a possibilidade de ocorrência do desfecho de interesse, eles são ditos como imunes ou curados.

Esse modelo assume que a população em estudo é uma '*mistura*' entre indivíduos suscetíveis e não suscetíveis à falha. Nele é assumido que $\lim_{n \rightarrow \infty} S(t) = p$, onde p é a proporção de unidades imunes e seu complementar representa a proporção dos que vieram a falhar.

Para o desenvolvimento desse projeto utilizaremos um modelo proposto por Maller e Zhou (1996) apud. Achcar et al. (2012). Considerando p a probabilidade do grupo imune e a função de sobrevivência para os indivíduos suscetíveis dada por $S_o(t) = P(T > t)$, onde T representa a vida útil do indivíduo com probabilidade $1 - p$, então:

$$S(t) = p + (1 - p)S_o(t) \quad (7)$$

onde $p \in [0,1]$.

Garcia (2015), cita que o par (t_i, δ_i) representa os dados relativos ao indivíduo i ($i = 1, \dots, n$), sendo t_i o tempo registrado (tempo até o evento de interesse ou censura) e δ_i a variável indicadora de falha/censura, em que:

$$\delta_i = \begin{cases} 1, & \text{se } t_i \text{ é um tempo observado;} \\ 0, & \text{se } t_i \text{ é um tempo censurado;} \end{cases}$$

Quanto trata-se de um modelo com mistura, a função densidade de probabilidade para a vida útil T é dada por:

$$f(t) = (F(t))' = (1 - S(t))' = (1 - p)f_o(t) \quad (8)$$

onde a função densidade de probabilidade para o grupo dos suscetíveis é representada por $f_o(t)$.

2.1.3 Função de verossimilhança

Considerando uma amostra $(t_i, \delta_i) i = 1, \dots, n$, a função de verossimilhança para o i -ésimo indivíduo para a função de probabilidade é dada por:

$$L_i = [f(t_i)]^{\delta_i} [S(t_i)]^{1-\delta_i} \quad (9)$$

substituindo os valores dados para as funções $S_o(t)$ e $f_o(t)$,

$$L_i = (1 - p)^{\delta_i} [p + (1 - p)S_o(t_i)]^{1-\delta_i} \quad (9.1)$$

aplicando o logaritmo na função, temos:

$$\ln(L) = \sum_{i=1}^n \delta_i \ln(1 - p) + \sum_{i=1}^n \delta_i \ln [f(t_i)] + \sum_{i=1}^n (1 - \delta_i) \ln [p + (1 - p) S_o(t_i)] \quad (10)$$

Capítulo 3 – Distribuição Inversa de Chen

A Inversa de Chen, é composta por dois parâmetros e, que diferente das distribuições Weibull e Gama, apresenta uma flexibilidade em acomodar funções de risco não monótonas, podendo considera-la como uma boa alternativa para representar dados que possuem sua função de risco constituída por uma forma unimodal assimétrica acentuada à direita.

3.1 Função Densidade de probabilidade – Inversa de Chen com dois parâmetros

A distribuição de Chen, proposto por Chen (2000), é constituída pelos parâmetros λ e β , a fim de estudar os tempos de vida. Seja X uma variável aleatória que segue uma distribuição Chen, então a sua função densidade de probabilidade é definida como:

$$f(x|\lambda; \beta) = \lambda \beta x^{\beta-1} \exp\{x^\beta + \lambda [1 - \exp(x^\beta)]\}. \quad (14)$$

3.1.1 Distribuição Inversa de Chen

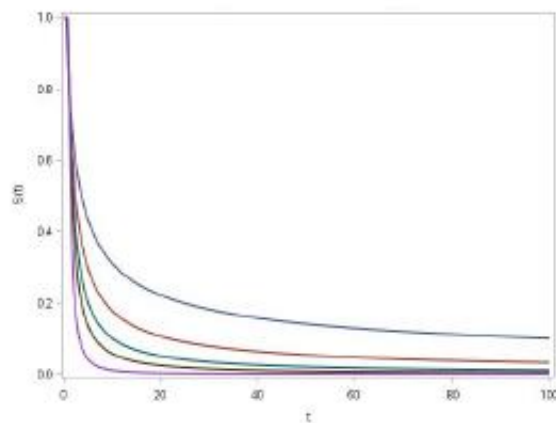
Agora, considere como uma variável aleatória cujo valor é determinado pela expressão $T = X^{-1}$. Neste caso, pelo método de transformação de variáveis aleatórias, a função de distribuição acumulada (fda) e a função densidade de probabilidade (fdp) de são determinadas, por:

$$F(t|\lambda; \beta) = \exp\{\lambda [1 - \exp(t^{-\beta})]\} \quad (15)$$

$$f(t|\lambda; \beta) = F'(t|\lambda; \beta) = \lambda \beta t^{-(\beta+1)} \exp(t^{-\beta} + \lambda [1 - \exp(t^{-\beta})]) \quad (16)$$

Em resumo, a variável aleatória t segue uma distribuição inversa de Chen, denotada por $T \sim \text{Chen}(\lambda; \beta)$ onde $\lambda > 0$ e $\beta > 0$, são parâmetros da distribuição.

Figura 6: Gráfico ilustrativo de $S(t)$ para a Inversa de Chen.



Fonte: ESTIMAÇÃO CLÁSSICA E BAYESIANA PARA MODELOS DESOBREVIVÊNCIA COM FRAÇÃO DE CURA (2019)

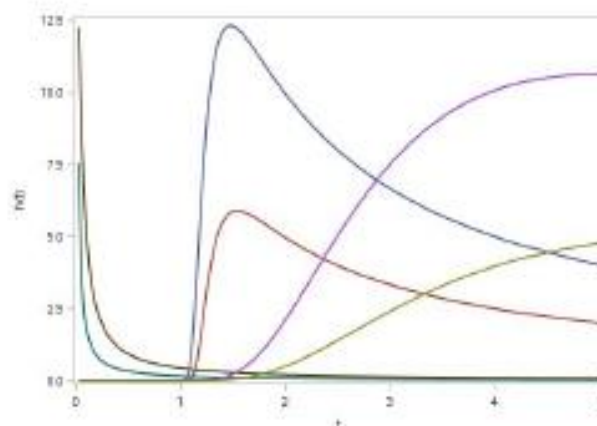
A Figura 6 mostra como a função de sobrevivência varia para diferentes valores dos parâmetros.

A função de sobrevivência e a de risco são definidas pelas seguintes expressões:

$$S(t | \lambda; \beta) = 1 - \exp \{ \lambda [1 - \exp(t^{-\beta})] \} \quad (17)$$

$$h(t | \lambda; \beta) = \frac{\lambda \beta t^{-(\beta+1)} \exp \{ t^{-\beta} + \lambda [1 + \exp(t^{-\beta})] \}}{1 - \exp \{ \lambda [1 - \exp(t^{-\beta})] \}} \quad (18)$$

Figura 7: Gráficos ilustrativos de $h(t)$ para a Inversa de Chen.



Fonte: ESTIMAÇÃO CLÁSSICA E BAYESIANA PARA MODELOS DESOBREVIVÊNCIA COM FRAÇÃO DE CURA (2019)

Na figura 7 podemos observar que a função de risco da Inversa de Chen é unimodal, alguns casos que atende essa afirmação são: $\lambda = 0.5$ e $\beta = 0.5$, $\lambda = 1.2$ e $\beta = 0.7$, $\lambda = 1.0$ e $\beta = 1.0$, $\lambda = 0.7$ e $\beta = 1.2$, $\lambda = 1.5$ e $\beta = 1.5$. Monótona decrescente em alguns

intervalos e monótona crescente em outros. Isso significa que ela é predominantemente côncava, o que a torna adequada para anilar dados com taxa de falha unimodal

3.2 Estimador de Máxima Verossimilhança (EMV)

O método de máxima verossimilhança consiste em encontrar os valores dos parâmetros desconhecidos λ e β que maximizam essa função de verossimilhança. Isso é feito buscando os valores que tornam mais provável a ocorrência dos dados observados, de acordo com o modelo assumido.

No caso da Inversa de Chen, a função de verossimilhança é dada por:

$$L(\lambda, \beta | t_1, t_2, \dots, t_n) = f(t_1, t_2, \dots, t_n | \lambda, \beta) \quad (19)$$

onde $f(t_1, t_2, \dots, t_n | \lambda, \beta)$ é a função de probabilidade conjunta dos dados observados $t_1, t_2, \dots, t_n$, assumindo que eles são uma amostra gerada por uma distribuição Inversa Chen (λ, β) .

Desenvolvendo a expressão de verossimilhança, temos que:

$$L(\lambda, \beta | t) = \sum_{i=1}^n \lambda \beta t_i^{-(\beta+1)} \exp\{t_i^{-\beta} + \lambda [1 - \exp(t_i^{-\beta})]\} \quad (20)$$

aplicando o logaritmo,

$$l(\lambda, \beta | t) = n(\log(\lambda \beta) - (\beta + 1) \sum_{i=1}^n \{t_i^{-\beta} + \lambda [1 - \exp(t_i^{-\beta})]\}) \quad (21)$$

Diante desse resultado, os estimadores de máxima verossimilhança são definidos como:

$$\frac{\partial l(\lambda, \beta | t)}{\partial \lambda} = \frac{n}{\lambda} + n - \sum_{i=1}^n \exp(t_i^{-\beta}) = 0 \quad (22)$$

$$\frac{\partial l(\lambda, \beta | t)}{\partial \beta} = \frac{n}{\beta} - \sum_{i=1}^n \log(t_i) - \sum_{i=1}^n t_i^{-\beta} + \lambda \sum_{i=1}^n [\exp(t_i^{-\beta})(t_i^{-\beta}) \log(t_i)] = 0 \quad (23)$$

3.3 Modelo de fração de cura para distribuição inversa de Chen

Para este caso específico, vamos utilizar a distribuição Inversa de Chen, proposta por Srivastava e Srivastava em 2014, como a função de densidade de probabilidade $(f_0(t))$ para os indivíduos suscetíveis. Isso é válido para $t > 0$, $\lambda > 0$ e o parâmetro de forma, $\beta > 0$, que é o parâmetro de escala. Nesse caso temos a seguinte função:

$$f_0(t) = \lambda \beta t^{-(\beta+1)} e^{t^{-\beta}} e^{\lambda(1-e^{t^{-\beta}})} \quad (24)$$

A taxa de cura correspondente é dada por $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = p$, onde $0 < p < 1$ e $S_0(t)$ é expressada por:

$$S_0(t) = 1 - e^{\lambda(1-e^{-t^\beta})} \quad (25)$$

e a função de risco definida como:

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = \frac{\lambda \beta t^{-(\beta+1)} e^{t^{-\beta}} e^{\lambda(1-e^{-t^\beta})}}{1 - e^{\lambda(1-e^{-t^\beta})}} \quad (26)$$

3.3.1 Modelo de Fração de Cura com mistura para a distribuição Inversa de Chen

Assumindo o modelo de mistura (17), temos que função de verossimilhança para os parâmetros p , λ e β no modelo com mistura é dada pelo logaritmo da função de verossimilhança:

$$\begin{aligned} \ln L = & r \ln(1-p) + \sum_{i=1}^n \delta_i \ln [\lambda \beta t_i^{-(\beta+1)} e^{-\lambda e^{t_i^{-\beta}} + t_i^{-\beta} + \lambda}] \\ & + \sum_{i=1}^n (1-\delta_i) \ln \left(p + (1-p) \left(1 - e^{\lambda(1-e^{-t_i^{-\beta}})} \right) \right) \end{aligned}$$

$$l_1(p, \lambda, \beta) = r \ln(1-p) + r \ln(\lambda) + r \ln(\beta) \quad (27)$$

$$\begin{aligned} & - (\beta + 1) \sum_{i=1}^n \delta_i \ln(t_i) \\ & + \sum_{i=1}^n \delta_i (-\lambda e^{t_i^{-\beta}} + t_i^{-\beta} + \lambda) + \sum_{i=1}^n (1-\delta_i) \ln \left(p + (1-p) \left(1 - e^{\lambda(1-e^{-t_i^{-\beta}})} \right) \right) \end{aligned}$$

onde $r = \sum_{i=1}^n \delta_i$ é o número de observações sem censura.

Capítulo 4 – Método de geração de uma variável aleatória para Distribuição Inversa de Chein

Este projeto teve como objetivo realizar um estudo com dados de pacientes internados, a fim de avaliar qual modelo se ajusta melhor aos dados, seja o modelo de longa duração (fração de cura) ou os modelos convencionais (sem fração de cura). A coleta de dados foi desafiadora, pois não havia bases de dados atualizadas que se ajustassem a distribuição e apresentassem variáveis relacionadas à duração da internação do paciente e à forma como ele deixou a internação, seja por recuperação ou outro evento. Diante disso, foi necessário realizar a geração de uma amostra de tamanho n .

Realizamos o uso do software R para obtenção das estimativas de máxima verossimilhança, plotagem de gráficos TTT, cálculo das funções de risco empírico e Kaplan-Meyer. Foi adaptado algoritmo desenvolvido por Santos et al. (2017) para simulação de amostras de tamanho n da distribuição Inversa de Chen com dados censurados à direita.

CAPÍTULO 5 – Exemplo Ilustrativo

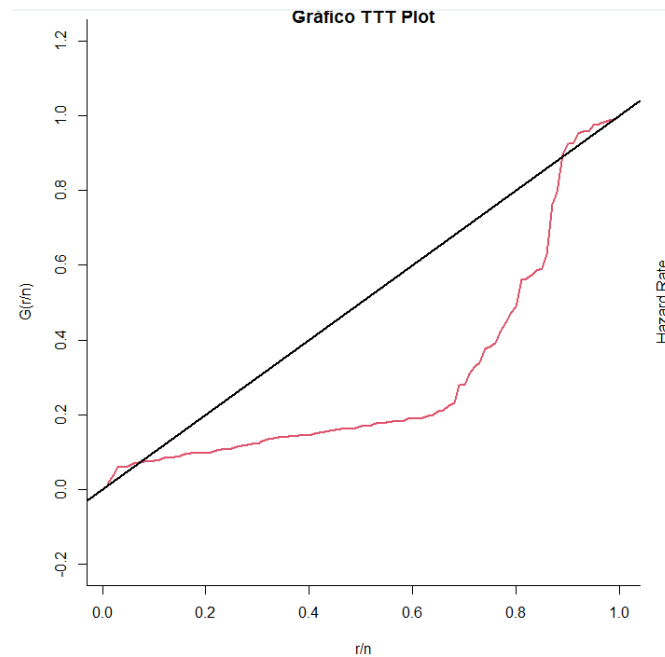
. Os métodos recentemente desenvolvidos foram avaliados utilizando a distribuição Inversa de Chen, tendo em vista o modelo com mistura de fração de cura, a partir de dados simulados. Uma amostra aleatória de tamanho $n=100$ foi gerada inicialmente, com valores $(\lambda, \beta, p) = (1.0, 1.0, 0.25)$ utilizando um algoritmo específico para essa distribuição. Os resultados foram obtidos pelo método da verossimilhança máxima. A seguir, apresentamos os dados simulados com os parâmetros mencionados acima:

1.8913510	52.6814665	1.5891663	2.0959728	0.5851796	3.5752577
51.9462460					
11.0581860	18.0876264	42.5912606	0.1456400	3.0149843	45.9162857
20.4848814					
0.9890296	2.2661107	39.8514440	2.4759682	1.5891433	2.9499119
1.4805435					
0.6068017	1.5368878	10.0642532	17.7993121	0.8493995	8.8230951
16.3792033					
1.2191164	1.1040266	1.2998709	2.2643912	45.9978636	0.7560236
1.0557244					
1.5150725	2.6796822	5.0189836	32.0476744	0.9786658	0.8954248
2.0368228					
1.2508542	1.5701857	6.9764143	17.1144387	8.4359411	0.7225523
0.7901146					
42.5001532	2.2483707	1.9394641	1.1991287	8.3170954	1.8949862
1.8671572					
0.8427756	48.6952808	0.3556373	1.7807513	29.5658186	50.1923856
0.8672825					
0.7234424	1.0094231	2.4546432	1.5584280	1.1083715	0.9659242
3.4083591					
1.4771291	2.4674491	2.0265451	1.7398712	1.7047894	2.4875627
6.6057400					
1.1437790	2.6540565	5.0098189	0.6789751	2.2989810	12.9764199
64.0785778					
1.6231947	0.7163711	1.2922124	0.5812060	45.4797452	49.3189091
0.9629864					
1.8878351	2.1729514	1.8168060	1.3914122	0.9456386	2.1884361
12.3081563					
5.9587347	16.5244525				

5.1 Gráficos – Função de Risco e TTT-Plot

A análise inicial da função de risco foi realizada utilizando o TTTPlot e a função de risco empírica. Observou-se que o gráfico TTT plot apresenta uma forma semelhante a uma parábola, o que indica que $\lambda(t)$ é decrescente com base nos dados da taxa de risco, e esta observação foi confirmada pela análise gráfica da função de risco empírica.

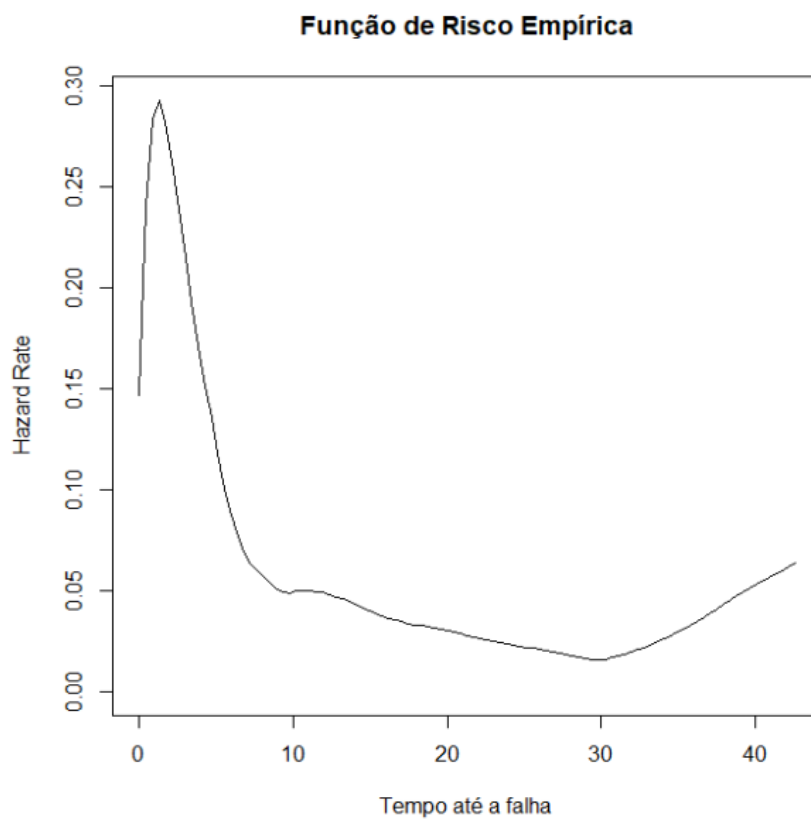
Figura 8: Gráfico TTT – Dados Simulados



Fonte: Elaborado pelo autor

Na Figura 8 podemos observar que o gráfico TTT-PLOT apresenta uma curva descrente do exemplo ilustrativo

Figura 9: Gráfico Função de Risco Empírica dos dados simulados



Fonte: Elaborado pelo autor

5.2 Estimadores de Máxima Verossimilhança para os parâmetros λ , β e p .

Parâmetros	Estimação	Desvio Padrão	IC[0.95]
λ	0.9552123	0.1090566	[0.7414613; 1.1689633]
β	0.9897881	0.1075464	[0.7789972; 1.2005790]
p	0.1748299	0.0445504	[0.08751109; 0.26214867]

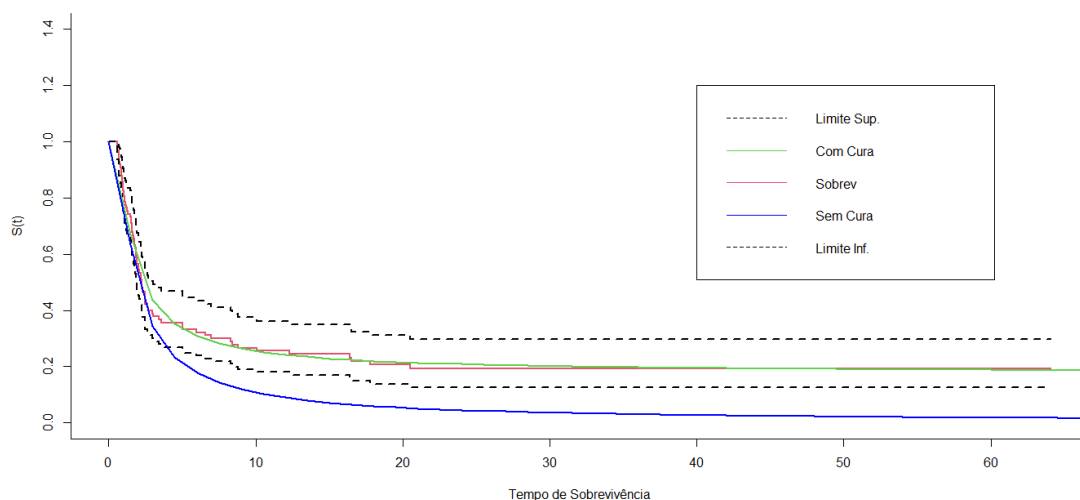
Foi observado, neste Exemplo Ilustrativo, que as estimativas dos parâmetros λ e β apresentam uma proximidade relativa, porém, “ p ” não possui a mesma proximidade do real parâmetro.

5.3 Comparativo entre ajustes de modelos com Fração de Cura e Sem Fração de Cura.

Modelo	AIC	BIC
Sem F. Cura	465.4326	479.8533
Com F. Cura	381.9852	403.6162

Os valores dos critérios AIC e BIC foram menores no modelo de fração de cura com mistura em comparação com o modelo inversa de Chen padrão sem fração cura, indicando que este modelo se ajustou melhor aos dados simulados. A distância entre as curvas empíricas (Kaplan-Meier) dos dados, com fração de cura e sem fração de cura, pode ser utilizada para afirmar esta conclusão através de análise gráfica.

Figura 10: Kaplan-Meier com as funções de sobrevivências para modelos de longa-duração e modelos usuais, ajustados a distribuição Inversa de Chen estimada.



Fonte: Elaborado pelo autor

A análise dos gráficos de Kaplan-Meier para tempos de sobrevivência, apresentado na Figura 10, sugere que o modelo de fração de cura é mais adequado do que os modelos

tradicionais sem fração de cura. Isso pode ser constatado pela distância entre as curvas empíricas dos dados com e sem fração de cura, e pela tendência da curva estimada para a sobrevivência, que não tende a zero. Esta observação é consistente com a proposta por Carneiro (2012) que, um indicativo que há presença de indivíduos suscetíveis ao evento de interesse é a ausência de tendência da curva para zero.

Capítulo 6 – Conclusão

Este trabalho tem como objetivo apresentar o desenvolvimento de um modelo de longa duração para a distribuição Inversa de Chen, com ênfase na abordagem clássica.

Destacamos a relevância desse modelo devido às suas vantagens comparadas aos modelos de análise de sobrevivência padrões, pois ele incorpora a possibilidade de cura.

A avaliação dos resultados obtidos através da aplicação dos modelos ajustados demonstrou ser positiva, uma vez que a descrição do comportamento dos dados simulados se mostrou coerente com a curva de sobrevivência estimada pelo método de Kaplan-Meier.

As estimativas encontradas, para esse exemplo ilustrativo, possuem uma variação significativa nos valores de AIC e BIC entre as abordagens dos modelos com fração de cura e sem fração de cura. A análise dos resultados permite concluir que o modelo com fração de cura apresenta menores intervalos de confiança para os parâmetros λ e β de interesse, o que reforça sua eficácia como solução para o problema em questão, sendo possível estimar uma fração de curados de maneira eficiente. Assim, como sugestão para pesquisas futuras, é viável considerar a realização de um estudo com dados reais para essa distribuição.

Referências

- CLAUDIONO, J.E; DE OLIVEIRA, R.H. *Modelo de fração de cura na análise de sobrevida de pacientes com câncer de pele*. Curitiba, 2013.
- COLOSIMO, A.; GIOLO, R. *Análise de sobrevivência aplicada*. Brasil: Edgard Blucher, 2006.
- DA SILVA, R. P. *Modelos Flexíveis de Sobrevivência com Fração de Cura: Implementação Computacional*. Natal, outubro de 2015.
- DE OLIVEIRA, E. C. *Modelos de fração de cura de mistura e não-mistura na distribuição Weibull Modificada Generalizada*. Presidente Prudente, 2015.
- E.L. Kaplan; Meier, P. *Nonparametric estimation from incomplete observations*. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282):457_481, 1958.
- Garcia, P.N.D.A. *Modelo Weibull discreto com fração de cura e excessos de zeros: uma aplicação sobre o tempo de sobrevivência de pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea*. Brasília, 2015.
- MALLER, R. A.; ZHOU, X. *Survival Analysis with Long-Term Survivors*. Wiley, New York, UK, 1996.
- Paes, A.T. *Uso de modelos com fração de cura na análise de sobrevivência com omissão nas covariáveis*. São Paulo, junho de 2007.
- PAULA, A., *Modelos de fração de cura com mistura e método de geração de uma variável aleatória para a distribuição exponencial invertida generalizada*. Iniciação Científica - Faculdade de Ciência e Tecnologia, Universidade estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Presidente Prudente.
- 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.
- SIBIM, A.C. *Estimação e diagnóstico na distribuição exponencial por partes em análise de sobrevivência com fração de cura*. UPS – São Carlos, 2011.
- SRIVASTAVA, P. K.; SRIVASTAVA R. S. *Two Parameter Inverse Chen Distribution as Survival Model*. *International Journal of Statistika and Matematika*, Gorakhpur, v. 11, p. 12-16, 2014.
- VERSSANI, B.A.W. *Ajustamento da distribuição exponencial estendida da Marshal – Olkin (EEMO) em análise de sobrevivência utilizando programação R*. Unesp – Presidente Prudente, 2014.

V.F. Calsavara. *Modelos de sobrevivência com fração de cura usando um termo de fragilidade e tempo de vida weibull modificada generalizada*.
Dissertação de mestrado, Universidade Federal de São Carlos, UFSCar, São Carlos-SP, 2011. 72 f.

Apendice

#-----

#-----

```
n=100;l=1;b=1;
```

```
set.seed(2556)
```

```
u=runif(n,0,1)
```

```
x=(-log(l) + log(l - log(u))) ^ (-0.1e1 / b)
```

```
hist(x,prob=T);lines(density(x),col="red")
```

```
##=====
```

```
## Estimativas de Kaplan-Meier e Intervalo de Confiança de 95%
```

```
##=====
```

```
library(survival)
```

```
cens=rep(1,length(x))
```

```
grupos<-rep(1,length(x))
```

```
t=tempos=x
```

```
d=cens
```

```
mod<- survfit(Surv(tempos,cens)~grupos)
```

```
summary(mod)
```

```
plot(mod, main="", xlab="Tempo de Sobrevida", ylab="S(t)", lwd=1,  
col=c(2,1,1), bty="l")
```

```
legend(50,0.4,lty=c(2,1),c("Limite Inf.", "Sobrev.", "Limite Sup."),lwd=1,  
col=c(1,2,1), bty="l")
```

```
#=====
# 1 -- logL[] - log(fç de verossim) - Inv. Chen - sem cura - OK
#=====
```

```
n=length(x)
```

```
l
```

```
b
```

```
require(maxLik)
```

```
ll1<-function(parms,x)
```

```
{
```

```
l=parms[1]
```

```
b=parms[2]
```

```
if(parms[1] < 0) return(-Inf)
```

```
if(parms[2] < 0) return(-Inf)
```

```
logL=( n*log(l) + n*log(b) - (1+b)*sum(log(x)) + sum(1/x^b) + l*sum(1-  
exp(1/x^b)) )
```

```
if(is.na(logL)==TRUE)
```

```
{
```

```
return(-Inf)
```

```
}
```

```

else

{
  return(logL)
}

}

## "NR" (for Newton-Raphson), "BFGS" (for Broyden-Fletcher-Goldfarb-
Shanno)

## "BFGSR" (for the BFGS algorithm implemented in R), "BHHH" (for
Berndt-Hall-Hall-Hausman)

## "SANN" (for Simulated ANNealing), "CG" (for Conjugate Gradients)

## "NM" (for Nelder-Mead). Lower-case letters (such as "nr" for Newton-
Raphson) are allowed

ml.1 <- maxLik(logLik=ll1, x=x, start=c(l,b), method="SANN")


fit1=ml.1$estimate ; sd1=sqrt(solve(-ml.1$hessian)) ; summary(ml.1) ; fit1;
sd1
lamb1=fit1[1]
beta1=fit1[2]
tau1=fit1[3]
c(l,b); c(lamb1,beta1,tau1)


#####
# MLE - Inv. Chen - Gráfico de Sobrev. - sem cura - OK
#####

lamb1=fit1[1]
beta1=fit1[2]

```

```
Sx=function(x) (0.1e1 - exp(lamb1 * (0.1e1 - exp(x ^ (-beta1)))))  
plot(Sx,from=0,to=n,ylim=c(0,1),add=T,col="3",lwd=2)
```

```
#####
```

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

```
AIC(ml.1);  
BIC.1;  
fit1[1];sd1[1];fit1[2];sd1[4]  
fit1[1] + c(-1,1)*1.96*sd1[1]  
fit1[2] + c(-1,1)*1.96*sd1[4]
```

```
par(mfrow=c(1,2))
```

```
#####
```

```
#Gráfico TTT Plot
```

```
#
```

```
#####
```

```
ttplot<-function(t) {  
  t <- as.matrix(sort(t))  
  n <- nrow(t)  
  aux <- matrix(0, n, 2)  
  S <- sum(t)  
  for(i in 1:n) {  
    aux[i, 1] <- i/n  
    aux[i, 2] <- (sum(t[1:i]) + (n - i) * t[i])/S  
  }  
  return(aux)  
}
```

```
##### Ordenando Dados #####
```

```
t <- sort(x)
ttt.plot <- tplot(t)
```

```
##### Gráficos #####
```

```
par(mar=c(4.2,4.2,0.5,0.5) ,bty="l")
plot(ttt.plot[,1],ttt.plot[,2],ylim=c(-0.2,1.2),ylab="G(r/n)",xlab="r/n",
main="Gráfico TTT Plot",type="l",lwd=2,col=2)
abline(0,1,lwd=2,col=1)
```

```
#####
```

```
## Estimação Empírica da Função de Risco
```

```
#####
```

```
require(muhaz)
status=rep(1,length(x))
kphaz.fit(x,status)
fit=muhaz(x,status)
plot(fit, main="Função de Risco Empírica", xlab="Tempo de Sobrevida")
```

```
## FIM - SEM CURA ##
```

```
## INÍCIO - COM CURA  ##
```

```
#####  
####
```

```
## geração de amostras Inv. Chen - CURA - Santos, Achcar(2017) - OK
```

```
#####  
####
```

```
#rm(list=ls(all=TRUE))
```

```
n=100
```

```
l=1
```

```
b=1
```

```
tau=0.25
```

```
rModInvChen <- function(n,l,b,tau) {  
  set.seed(2556658)  
  eta=tau  
  m <- rbinom(n,prob=1-eta,size=1)  
  u <- runif(n,0,1-eta)  
  y0 <- (-log(l) + log(l + log((1 - tau)) - log(u))) ^ (-0.1e1 / b)  
  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) }
```

```
x=rModInvChen(n,l,b,tau); t=c(x[,1]); d=c(x[,2])
```

```
d
```

```
##=====
=====
```

```
## Estimativas de Kaplan-Meier e Intervalo de Confiança de 95%
```

```
##=====
=====
```

```
library(survival)
```

```
cens=d
```

```
r=sum(cens)
```

```
grupos <- rep(1,length(t))
```

```
x=tempos=t
```

```
mod<- survfit(Surv(tempos,cens)~grupos)
```

```
summary(mod)
```

```
plot(mod, from=0,to=150, main="", xlab="Tempo de Sobrevida",
ylab="S(t)", lwd=1, col=c(2,1,1), bty="l")
```

```
##=====
```

```
# 2 - logL[] - log(fç de verossim) - Inv. Chen - CURA - OK
```

```
##=====
```

```
n
```

```
l
```

```
b
```

```
tau
```

```
ll2<-function(parms,x)
```

```
{
```

```
l=parms[1]
```

```
b=parms[2]
```

```
tau=parms[3]
```

```
if(parms[1] < 0) return(-Inf)
```

```
if(parms[2] < 0) return(-Inf)
```

```
if(parms[3] < 0) return(-Inf)
```

```
logL = r*log(1-tau) + r*log(l) + r*log(b) - (b + 1) * sum( cens*log(x) ) +  
  sum( cens*( -l*exp(1/(x^b)) + 1/(x ^ b) + l ) ) +  
  sum( (1 - cens)*( log( tau + (1 - tau) * (0.1e1 - exp(l * (0.1e1 - exp(1/(x^b)  
  ) ) ) ) ) ) ) ) ) )
```

```
if(is.na(logL)==TRUE)
```

```
{  
  return(-Inf)  
}
```

```
else
```

```
{  
  return(logL)  
}
```

```
}
```

```
require(maxLik)
```

```
ml.2 <- maxLik(ll2, x=x, start=c(l,b,tau), method="NR")
```

```
c(l,b,tau)
```

```
fit2=ml.2$estimate ; sd2=sqrt(solve(-ml.2$hessian)) ; summary(ml.2) ; fit2;
```

sd2

```
#####
```

```
# MLE - Inv. Chen - Gráfico de Sobrev. - Cura - OK
```

```
#####
```

```
lamb2=fit2[1]
```

```
beta2=fit2[2]
```

```
tau2=fit2[3]
```

```
c(l,b,tau); c(lamb2,beta2,tau2)
```

```
Sxcc=function(x) (tau2 + (1 - tau2) * (0.1e1 - exp(lamb2 * (0.1e1 - exp(x ^ (-  
beta2))))))
```

```
plot(mod, from=0,to=150, ylim=c(0,1.4), main="", xlab="Tempo de  
Sobrevivência", ylab="S(t)", lwd=2, col=c(2,1,1), bty="l")
```

```
plot(Sxcc,from=0,to=150,ylim=c(0,1.4),add=T,col="3",lwd=2)
```

```
plot(Sx,from=0,to=150,ylim=c(0,1.4),add=T,col="blue",lwd=2)
```

```
legend(40,1.2,lty=c(2,1,1,1,2),c("Limite Sup.", "Com Cura", "Sobrev", "Sem  
Cura", "Limite Inf."),lwd=1, col=c(1,3,2,"blue",1), bty="l")
```