DISTRIBUIÇÃO KUMARASWAMY WEIBULL COM FRAÇÃO DE CURA E APLICAÇÕES

Marcos Vinicius de Oliveira Peres [9] Franchesco Sanches dos Santos[10] Vanessa de Oliveira Lima [11]

Resumo: Comumente em análise de sobrevivência o evento de interesse está relacionado com a morte ou recorrência de uma doença. Contudo, com o avanço da medicina, ao final do estudo, possivelmente uma parcela dos indivíduos não venha a apresentar o evento de interesse. Nesses casos, esses indivíduos podem estar curados ou serem imunes ao evento de interesse. Logo, é fundamental nesse tipo de estudo que essa proporção de indivíduos não suscetíveis seja estimada de forma adequada. Essa proporção de indivíduos curados ou imunes é chamada fração de cura e as ferramentas comuns em analise de sobrevivência não a modelam adequadamente. De acordo com [1] um método para estimar a fração de curados é assumir que a população seja uma mistura de indivíduos suscetíveis que experimentam o evento de interesse e indivíduos não suscetíveis que supostamente nunca irão experimentar o evento de interesse. Então, se T é uma variável aleatória que representa o tempo até a ocorrência de um evento, e $t > 0$ uma observação de T. A função de sobrevivência do modelo de mistura com fração de cura é expressa por,

$$S(t) = p + (1 - p)\, S_0(t), \tag{0.1}$$

onde T é uma variável aleatória estritamente positiva que indica o tempo de vida do indivíduo, p é um parâmetro que indica a fração de cura $(0 < p < 1)$ e $S_0(t)$ é a função de sobrevivência basal para os indivíduos suscetíveis ao evento de interesse. Note que, $\lim_{t\to\infty} S(t) = p$, pois $\lim_{t\to\infty} S_0(t) = 0$.

Alguns autores [2, 3, 4] apresentam uma alternativa ao modelo de mistura, conhecido como modelo de não-mistura. Esse modelo define uma assíntota para o risco acumulado, dessa forma, a fração de cura é definida por essa assíntota. A função de sobrevivência neste caso é dada por,

$$S(t) = p^{F_0(t)} = \exp\left[\ln(p) F_0(t)\right], \tag{0.2}$$

onde $F_0(t) = 1 - S_0(t)$, assim, $\lim_{t\to\infty} S(t) = p$.

Como distribuição para os indivíduos suscetíveis, consideramos nesse trabalho a Kumaraswamy Weibull (KW) proposta por [5]. A função de sobrevivência, função densidade de probabilidade e função de risco da distribuição KW é expressa por,

$$S_0(t) = \left[1 - \left(1 - e^{-\alpha t^{\theta}}\right)^{\gamma}\right]^{\beta}, \tag{0.3}$$

$$f_0(t) = \alpha\beta\gamma\theta t^{\theta-1} e^{-\alpha t^{\theta}} \left[1 - e^{-\alpha t^{\theta}}\right]^{\gamma-1} \left[1 - \left(1 - e^{-\alpha t^{\theta}}\right)^{\gamma}\right]^{\beta-1} \text{ e} \tag{0.4}$$

$$h_0(t) = \frac{\alpha\beta\gamma\theta t^{\theta-1} e^{-\alpha t^{\theta}} \left[1 - e^{-\alpha t^{\theta}}\right]^{\gamma-1}}{1 - \left(1 - e^{-\alpha t^{\theta}}\right)^{\gamma}}. \tag{0.5}$$

[9]Universidade Estadual de Maringá, mvoperes2@uem.br
[10]Universidade Estadual do Paraná, msndofranchesco_surf@hotmail.com
[11]Universidade Estadual ddo Paraná, vanessa_lima17@outlook.com

Onde, $\alpha, \beta, \gamma, \theta > 0$ e $t > 0$. A função de risco tem diversos comportamentos, pode exibir as formas: constante, crescente, decrescente, unimodal e de banheira (decrescente e depois crescente). Sendo assim, a KW é mais versátil na forma da função de risco do que as tradicionais distribuições consideradas no estudo de tempo de vida, como: distribuição exponencial, Weibull, Gama, log-Normal, entre outras.

Para avaliar a metodologia proposta, consideramos dados reais médicos que apresentam nos tempos de sobrevida frações de indivíduos que foram considerados curados ou imunes. As inferências sob os os parâmetros do modelo proposto foram realizadas considerando uma abordagem Bayesiana. Utilizamos o algoritmo MCMC (cadeias de Monte Carlo Markov) implementado no software *OpenBUGS* e o software *R* para simular amostras da distribuição *posterior* conjunta. As aplicações com dados reais médicos evidenciam que o modelo proposto se ajusta aos dados de forma satisfatória. Ambos os modelos de fração de cura considerados, mistura e não-mistura, modelaram apropriadamente a fração de cura dos dados, se ajustando adequadamente a curva de sobrevida empírica de Kaplan-Meier e a curva não-paramétrica da função de risco dos dados. Por fim, vale ressaltar que os algoritmos computacionais no *OpenBUGS* para o modelo proposto podem ser facilmente implementados.

Referências

[1] Maller, R. A.; Zhou, X.. Survival analysis with long-term survivors, 1a. edição. John Wiley & Sons, 1996.

[2] Achcar, J. A.; Coelho-Barros, E. A.; Mazucheli, J. Cure fraction models using mixture and non-mixture models. *Tatra Mountains Mathematical Publications*, **51**(1): 1-9, 2012.

[3] Lambert, P. C.; Thompson, J. R.; Weston, C. L.; Dickman, P. W. Estimating and modeling the cure fraction in population-based cancer survival analysis. *Biostatistics*, **8**(3): 576-594, 2007.

[4] Martinez, E. Z.; Achcar, J. A.; Jácome, A. A.; Santos, J. S. Mixture and non-mixture cure fraction models based on the generalized modified Weibull distribution with an application to gastric cancer data. *Computer methods and programs in biomedicine*, **112**(3): 343-355, 2013.

[5] Cordeiro, G. M.; Ortega, E. M.; Nadarajah, S. The Kumaraswamy Weibull distribution with application to failure data. *Journal of the Franklin Institute*, **347**(8): 1399-1429, 2010.