

Yaşam Çözümlemesinde ROC Eğrileri ve Bir Uygulama

Şeyma SERTKAYA¹, Duru KARASOY^{2*}

^{1,2}Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, 06800, Ankara, Türkiye

(Alınış / Received: 05.08.2024, Kabul / Accepted: 25.10.2024, Online Yayınlanma / Published Online: 23.12.2024)

Anahtar Kelimeler

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

Özet: Yaşam verisi, yaşam sürelerini ve olayın gerçekleşip gerçekleşmediğini gösteren durumu içerir. Yaşam verilerinin analizinde kullanılan alıcı işlem karakteristiği (ROC) eğrileri olayı yaşayanlar ile yaşamayanlar arasında ne kadar iyi ayırım yaptığını belirleyip doğru eşik değerini seçmeyi sağlar. Yaşam çözümlemesinde süre söz konusu olduğu için durum değişebileceğinden klasik ROC eğrileri doğru sonuçlar vermez. Bu nedenle zamana bağlı ROC eğrileri üzerinde araştırmalar yapılarak yeni yöntemler geliştirilmiş ve ROC(t) ile gösterilen ROC eğrisi tahminleri önerilmiştir. Bu makalede yaşam çözümlemesi için kullanılan ROC eğrisi tahmin edicileri yöntemlerinden kümülatif duyarlılık ve dinamik seçicilik (CD), olay duyarlılığı ve dinamik seçicilik (ID), olay duyarlılığı ve statik seçicilik (IS) ve son olarak naive tahmin edicisi tanıtılmıştır. Bu tahmin edicilerin uygulanabilirliğini göstermek için gerçek veri olan serviks kanseri verisi üzerinde uygulama yapılmıştır. Bu veri için CD1 ile CD2 benzer sonuçlar vermiştir. Ayrıca CD5 ile CD6 da benzer sonuçlar vermiştir. ID1 en düşük sınıflandırma performansına sahipken CD4, 10. aydan itibaren iyi bir sınıflandırma performansı göstermiştir.

ROC Curves in Survival Analysis and an Application

Keywords

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

Abstract: The survival data includes survival times and status indicating whether the event occurred. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves used in the analysis of survival data determine how well they discriminate between those who experience the event and those who do not, allowing to choose the correct cut-off value. Since time is involved in survival analysis and the status may change, classical ROC curves do not give accurate results. For this reason, new methods have been developed by researching time-dependent ROC curves and ROC curve estimates denoted by ROC(t) have been proposed. Among the ROC curve estimator methods used for survival analysis in this paper, cumulative sensitivity and dynamic specificity (CD), incident sensitivity and dynamic specificity (ID), incident sensitivity and static selectivity (IS) and finally the naive estimator is introduced. To demonstrate the applicability of these estimators, an application was made on real data, cervical cancer. For the data, CD1 and CD2 gave similar results. Additionally, CD5 and CD6 also gave similar results. While ID1 had the lowest classification performance, CD4 showed good classification performance from the 10th month.

1. Giriş

Yaşam çözümlemesinde (survival analysis), ilgilenilen olayın gerçekleşip gerçekleşmediği ve ilgilenilen olay gerçekleşene kadar geçen süre (survival time - failure time) ile ilgilenilir. Birimlerin bir kısmı ilgilenilen olayı yaşamayabilir. Bu durumda yaşam çözümlemesinde

iki durum söz konusu olur: İlgilenilen olayın gerçekleşmesi (başarısızlık - failure) ve ilgilenilen olayın gerçekleşmemesi (durdurulmuş - censored) [1, 2, 3].

Özellikle hastalıklarda doğru tanı ve tedavinin uygulanabilmesi için testlerin olayı yaşayan birimleri

ve olayı yaşamayan birimleri ayırt etme yeteneğinin yüksek olması çok önemlidir. Testlerin ayırt etme yeteneği, duyarlılık (sensitivity) ve seçicilik (specificity) gibi doğruluk özetleri ve kesikli veya sürekli belirteç (marker-covariate) ölçümlerine sahip değişkenler ile belirlenir. Duyarlılık, gerçekte ilgilenilen olayı yaşayan birimlerin olayı yaşadığının tahmin edilmesi (True Positive - TP), seçicilik değeri de gerçekte ilgilenilen olayı yaşamayan birimlerin olayı yaşamadığının tahmin edilmesi (True Negative - TN) olarak tanımlanır. Belirtecine ilgilenilen olaydaki riski değerlendirme performansı, birimlerin gelecekteki bir olay durumu için yüksek veya düşük riskli olarak ne kadar iyi ayırdığını ifade eder. Belirteç skoru araştırmacılara ilgilenilen olaydaki riski belirleme konusunda rehberlik ederken, düşük riskli birimleri ilgilenilen olaydan, yan etkilerinden ve gereksiz maliyetlerden korur.

Belirteç değeri, puan verilerek, sürekli ölçüm değeri ile ya da hastalığı belirleyen faktörlerin regresyon analizi ile belirlenebilir. Ölüm oranı ya da ilgilenilen olaydaki istenmeyen durumu en fazla etkileyen değer de belirteç olarak ele alınabilir [2, 4, 5, 6].

Yaşam verileri ile çalışmanın zorluğu, durdurmanın (censoring) varlığıdır. Bazı durumlarda, çalışma sona erdiği halde bazı birimlerde olay gerçekleşmediğinde veya bazı birimler çalışmadan ayrıldığında durdurma oluşur. Böyle durumlarda bu birimlerin kesin olay zamanı gözlenmemiş olur ve bu birimler durdurulmuş gözlem olarak ifade edilir [3, 6, 7].

Durdurulmuş gözlemler analiz yapmayı zorlaştırdığı için klasik modeller geliştirilerek yeni modeller elde edilmiştir. Amico ve arkadaşları (2021), bu çalışmaların Boag (1949), Berkson ve Gager (1952), Farewell (1977, 1982), Yakolev ve arkadaşları (1996) ile başladığını belirtmişlerdir [3].

Yaşam çözümlemesinde ilgilenilen olayın gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini doğru tahmin etmek için ROC eğrilerinden yararlanılır. ROC eğrileri, bir tanı belirtecine doğru sınıflandırılmasını değerlendirmek için kullanılan çok popüler grafiksel bir yöntemdir. ROC eğrisine ilişkin genel tartışmalar Swets ve Pickett (1982), Hanley (1989), Begg (1991), Zweig ve Campbell (1993) ve Pepe, Leisenring ve Rutter (2000) tarafından yapılan çalışmalarda bulunabilir [8, 9, 10, 11, 12, 13]. Yaşam çözümlemesinde ROC eğrileri, yaşam fonksiyonları $S_0(c) = P(X > c | D = 0)$ ve $S_1(c) = P(X > c | D = 1)$ ampirik dağılımlarını kullanarak parametrik olmayan yöntemle tahmin edilir. Burada D durum göstergesidir. Olay (başarısızlık) için D=1 ve kontrol (durdurulmuş) için D=0 değerlerini alır. ROC için düzgün (smooth) parametrik olmayan ve yarı parametrik tahmin ediciler Zhou, Hall ve Shapiro (1997) ve Metz, Herman ve Shen (1998) tarafından önerilmiştir [14, 15].

Bir belirtecine zamana bağlı bir olayın meydana gelmesini tahmin etme yeteneğinin incelenmesi genellikle klasik bir ROC eğrisi analizi kullanılarak gerçekleştirilir. Uygulamada, zaman sabittir ve $[t_0, t_{max}]$ ile belirtilir, burada t_0 genellikle dahil edilme zamanıdır ($t_0 = 0$) ve t_{max} çalışma süresidir. Birimler, $[t_0, t_{max}]$ içinde olayı yaşayanlar ve yaşamayanlar arasında bölünmüştür. Standart ROC eğrisi yaklaşımı daha sonra belirtecine t_{max} zaman noktasında birimleri ayırt etmede ne kadar iyi olduğunu değerlendirmek için uygulanabilir. Ancak, böyle bir analiz yalnızca olay durumunun o anda bilindiği birimleri içerebilir; olaya kadar geçen süre olan t_{max} değerinden önce olan durdurulmuş birimler analizden çıkarılmalıdır.

Yaşam verilerinde durdurulmuş gözlemlerde ilgilenilen olayın kesin durum bilgisi bilinmediği için klasik ROC eğrileri doğru sonuçlar vermez. Bu nedenle klasik yaklaşımdan daha etkili olduğu belirtilen zamana bağlı ROC eğrisi yaklaşımı geliştirilmiştir [5, 16].

Etzioni ve arkadaşları (1999) ve Slate ve Turnbull (2000), olay grubunu ilgilenilen olayın zamanına göre tabakalandırarak olay duyarlılığını ve sabit takip süresi boyunca olayı yaşamayan birimler ile statik seçicilik tanımlamaları yapmışlardır [17, 18]. Heagerty, Lumley ve Pepe (2000), yaşam fonksiyonunun Kaplan-Meier (KM) tahmin edicisini ve belirtecine ampirik dağılım tahmin edicisini kullanarak, olay duyarlılığı ve dinamik seçiciliğe dayalı zamana bağlı ROC eğrisi için parametrik olmayan bir yaklaşım önermişlerdir [2]. Heagerty ve Zheng (2005), belirteç olarak birkaç değişkenin doğrusal bir kombinasyonunu kullanarak zamana bağlı ROC eğrisi için yarı parametrik bir yaklaşım çalışmışlardır [19, 20].

Zamanla değişen olay çalışmalarında, birimlerin olay durumu zamana bağlı olduğundan ROC eğrilerinin zamana bağlı genişletilmeleri önerilmiştir. Uygulamada, bu eğrilerin hesaplanması durdurmanın varlığı nedeni ile açık değildir [13]. Bu çalışmada da bu soruna çözüm getirmek amacı ile yaşam çözümlemesinde ROC eğrilerini tahmin etmek için kullanılan yöntemler ele alınmıştır. Bu çalışmada amaç, zamana bağlı verilerin söz konusu olduğu yaşam çözümlemesinde zamanla değişen duyarlılık ve seçicilik değerleri ile doğru tanının (hasta - hasta değil) koyulmasına yardım eden ROC eğrisinin kullanımını göstermek, zamanla değişen duyarlılık ve seçicilik değerlerini elde etmek için literatürde verilen tahmin edicileri tanıtmak ve bu tahmin edicilerin uygulanabilirliğini göstermek amacıyla gerçek bir veri seti olan serviks kanseri verisi ile bir uygulama yapmak ve elde edilen sonuçları yorumlamaktır.

Tanı testleri ve ROC eğrileri

Araştırmada ilgilenilen olay için yapılan testlerde, belirteç değerinden daha büyük sonucu olan birimler

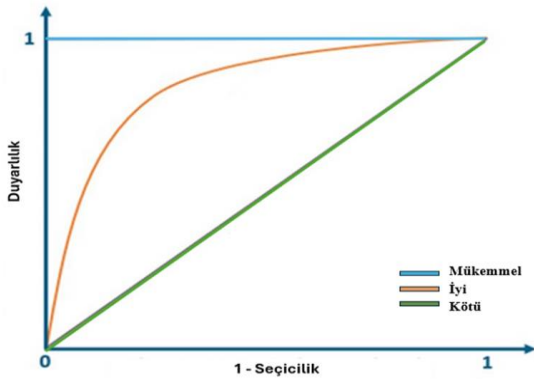
ya da test sonucu pozitif olan birimler “olay” grubuna, belirteç değerinden daha küçük sonuç alan birimler ya da test sonucu negatif olan birimler “kontrol” grubuna dahil edilir. Duyarlılık ve seçicilik değerleri belirtece göre belirlenen eşik değerine göre değişir [4, 5]. En yüksek duyarlılık ve seçicilik değerini veren belirteç değerinin (bu değer eşik değer - cut off olarak ifade edilir) altındaki belirteç değerine sahip olan birimler kontrol grubuna (olay gerçekleşmedi), üstündekiler ise ilgilenilen olay grubuna atanır.

ROC eğrisi, belirli bir belirtece karşılık gelen tüm olası eşik değerleri için yanlış pozitif oranlarına (1-seçicilik) karşı, doğru pozitif oranlarını (duyarlılık) kullanarak çizilen bir grafikdir (Şekil 1). Bu yüzden ROC, tüm olası eşik değeri noktalarına ilişkin olarak ilgili belirtecin duyarlılık ve seçicilik arasındaki değişimi gösterir. Bir c eşiği ve X belirteci (sürekli açıklayıcı değişken) için duyarlılık ve seçicilik sırasıyla,

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

$$\text{Seçicilik}(c)=P(X<c \mid D=0) \quad (2)$$

olarak ifade edilir. Burada c eşik değeri, X'in aldığı tüm olası değerler olabilir [13, 21].



Şekil 1. ROC Eğrisi

X belirtecinin olay ve kontrol grubunu ayırım performansı $(0,1) \times (0,1)$ aralığında çizilen ROC eğrileri ile ölçülür. Teorik olarak mükemmel bir tanı belirtecinin ROC eğrisi, birim karenin sol köşesinin en üstünden (yanlış pozitif oranı=0 ve doğru pozitif oranı=1) geçerken, bilgilendirici olmayan, kötü belirtece sahip bir ROC eğrisi köşegen çizgisindedir (yanlış pozitif oranı=doğru pozitif oranı). ROC eğrisinin altında kalan alan (Area Under Curve - AUC), X belirtecinin olay ve kontrol gurubunu doğru sınıflandırma performansını gösterir.

AUC, bir tanı belirtecinin gerçekte olayı yaşayanları (hasta olanları) olay (hasta) grubuna, olayı yaşamayanları (hasta olmayanları) ise kontrol (hasta değil) grubuna ayırım yeteneğini gösteren ve en yaygın kullanılan bir ölçüdür. AUC değeri 0.5 (tamamen bilgilendirici olmayan, kötü belirteç) ile 1 (mükemmel belirteç) arasında değerler alır. AUC, rastgele seçilen

olayı yaşayan bir birimin, rastgele seçilen olayı yaşamayan bir birimden daha yüksek bir belirteç değerine sahip olma olasılığı olarak yorumlanabilir [2, 3, 4, 5, 13, 20, 22].

Yaşam çözümlemesinde ROC eğrileri

Yaşam çözümlemesinde ilgilenilen olay hastalığın tedavi edilmesi (iyileşme) olduğunda, hastalığı atlatan birimlerin tekrar hastalığa yakalanması (hastalıklarının nüks etmesi - olay) durumunda belirteç kullanarak birimlerden hangilerinin hastalıklarının nüks edeceğini, hangilerinin nüks etmeyeceğini tahmin etmek çok önemlidir. Bu konuda Gönen ve Heller (2005), Zhang ve Shao (2018), Beyene ve arkadaşları (2019) çalışmalar yapmışlardır [23, 24, 25].

Standart ROC eğrisi analizinde, birimlerin durumu belirtecin ölçülen bir değeri ile tanımlanır ve bu değer çalışma periyodu boyunca sabit varsayılır. Zamana bağlı ROC eğrisi analizinde ise bir birimin durumu her zaman noktasında gözlemlenir, farklı zaman noktalarında ROC eğrisi elde edilir ve belirtecin sınıflandırma yeteneği farklı zamanlar için karşılaştırılabilir [5].

T_i , i. birimin başarısızlık süresi, X_i , i. birim için belirteç değeri, C_i durdurma süresi, $Z_i = \min(T_i, C_i)$ yaşam süresi, δ_i ; $\delta_i = 1$ ($T_i < C_i$ ise) ve $\delta_i = 0$ ($T_i > C_i$ ise) değerlerini alan durdurma göstergesi olsun. $D_i(t)$ sayma süreci (durum göstergesi) olarak kullanılır. $T_i \leq t$ ise $D_i(t) = 1$ olduğu durumda t zamanından önce olayın gerçekleştiğini belirtirken tersi durumda $T_i > t$ ise $D_i(t) = 0$ olduğunda t zamanına kadar olayın gerçekleşmediğini gösterir [2, 5].

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

$$\text{Duyarlılık}(c, t) = P\{X>c \mid D(t)=1\} \quad (3)$$

$$\text{Seçicilik}(c, t) = P\{X\leq c \mid D(t)=0\}. \quad (4)$$

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

Heagerty ve Zheng (2005), durdurulmuş olay süresi için yukarıda verilen zamana bağlı duyarlılık ve seçiciliği tahmin etmek için üç farklı tanımlama önermişlerdir. İlki kümülatif duyarlılık ve dinamik seçicilik (cumulative sensitivity and dynamic specificity - CD), ikincisi olay duyarlılığı ve dinamik seçicilik (incident sensitivity and dynamic specificity -

ID) ve üçüncüsü olay duyarlılığı ve statik seçiciliktir (incident sensitivity and static specificity - IS) [5, 19].

Kümülatif duyarlılık ve dinamik seçicilik

Kümülatif duyarlılık ve dinamik seçicilik (CD) tanımlamasında herhangi bir sabit t zamanında tüm birimler, t zamanındaki önem durumuna göre olay grubu ya da kontrol grubu olarak sınıflandırılır. Her birim, başarısızlık süresine göre kontrol grubu (başarısızlık süresi hedef t zamanından büyükse) ve olay grubu (başarısızlık süresi hedef t zamanına eşit ve daha küçükse) olarak katkı sağlar. Kümülatif duyarlılık, t zamanından önce olayı yaşayan birimler arasında bir birimin c eşik değerinden daha büyük bir belirteç değerine sahip olma olasılığıdır. Dinamik seçicilik, t zamanından sonra olayı yaşamayan birimler arasında bir birimin c eşik değerinden daha küçük ya da eşit belirteç değerine sahip olma olasılığıdır.

Literatürde, CD tanımlamaları altında on tahmin etme yöntemi önerilmiştir. Bu yöntemler CD1, ..., CD8 şeklinde sıralanmıştır. CD8 tanımlaması altında üç tahmin etme yöntemi verilmiştir.

CD1: Heagerty ve arkadaşları (2000), zamana bağlı duyarlılık ve seçicilik değerlerini tahmin etmek için yaşam fonksiyonunun KM tahmin edicisini kullanmışlardır (CD1). KM tahmin edicisi yaşam fonksiyonunu tahmin etmek için durdurulmuş gözlemlerin dahil edildiği verilerdeki tüm bilgileri kullanır. t zamanında duyarlılık ve seçicilik tahmini, X belirtecinin dağılım fonksiyonu ve KM tahmin edicisinin birleşimi ile verilir.

Sırasıyla, KM tahmin edicisi, duyarlılık ve seçicilik değerleri aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$$\hat{S}_{KM}(t) = \prod_{s \in T_n, s \leq t} \left\{ 1 - \frac{\sum_j 1(Z_j = s) \delta_j}{\sum_j 1(Z_j \geq s)} \right\}, \quad (5)$$

$$\text{Duyarlılık}(c, t) = \frac{\hat{P}_{KM}\{X > c | D(t) = 1\}}{\{1 - \hat{S}_{KM}(t | X > c)\} \{1 - \hat{F}_X(c)\}} = \frac{1 - \hat{S}_{KM}(t)}{1 - \hat{S}_{KM}(t)}, \quad (6)$$

$$\text{Seçicilik}(c, t) \hat{P}_{KM} = \frac{X \leq c | D(t) = 0}{\hat{S}_{KM}(t | X \leq c) \hat{F}_X(c)} = \frac{\hat{S}_{KM}(t)}{\hat{S}_{KM}(t)}. \quad (7)$$

Burada, $\hat{F}_X(c) = \sum 1(X_i \leq c) / n$ eşitliği ile elde edilir.

Bu basit tahmin edicinin problemlerinden biri duyarlılık ya da seçicilik değerlerinin monotonluğu garanti etmemesidir ve [0, 1] ile sınırlı olmamasıdır. Bu durum ROC(t)'nin [0, 1] x [0, 1] aralığının dışına düşmesine neden olur. Bunun sebebi koşullu yaşam fonksiyonu tahminlerinin c değerine göre değişmesinden kaynaklanır. CD1 tahmin edicisinin bir

diğer problemi ise belirtece bağlı durdurmaya karşı sağlam olmamasıdır; ancak durdurma genellikle belirtece bağlıdır. Bu nedenle, olay zamanı ve durdurma zamanının bağımsızlığı varsayılmaz. Bu varsayım, uygulamada ihmal edilebilir [2, 5, 26].

CD2: Heagerty ve arkadaşları (2000), CD1 tahmin edicilerinin dezavantajlarını iki değişkenli yaşam fonksiyonuna dayalı alternatif bir yaklaşım geliştirerek modifiye etmişlerdir (CD2). Bu metodoloji Akritas (1994) tarafından gösterilen (X, T) iki değişkenli dağılımının en yakın komşu tahmin edicisi kullanılarak geliştirilmiştir [2].

Akritas (1994), koşullu yaşam olasılığı için ağırlıklı KM tahmin edicisi olarak adlandırılan ve Eşitlik (8)'de verilen tahmin edicinin kullanılmasını önermiştir.

$$\hat{S}_{\lambda_n}(t | X = X_i) = \prod_{s \in T_n, s \leq t} \left\{ 1 - \frac{\sum_j K_{\lambda_n}(X_j, X_i) 1(Z_j = s) \delta_j}{\sum_j K_{\lambda_n}(X_j, X_i) 1(Z_j \geq s)} \right\}. \quad (8)$$

Bu eşitlikteki $K_{\lambda_n}(X_j, X_i)$, λ_n düzgünleştirme parametresine bağlı çekirdek fonksiyondur [27]. Akritas (1994), tahmin edicisinin tutarlılığını sağlamak için yeterli olan λ_n için uygulamada $\lambda_n = O(n^{-1/3})$ kullanılmasını önermiştir [2, 5, 27, 28]. Song ve Zhou (2008) tarafından ortak değişkenler ve ID tanımlaması da eklenerek bu tahmin edici genişletilmiştir [2, 5].

Duyarlılık ve seçicilik tahminleri aşağıdaki şekilde verilmiştir:

$$\text{Duyarlılık}(c, t) = \frac{\hat{P}_{\lambda_n}\{X > c | D(t) = 1\}}{1 - \hat{S}_{\lambda_n}(t)} = \frac{1 - \hat{F}_X(c) - \hat{S}_{\lambda_n}(c, t)}{1 - \hat{S}_{\lambda_n}(t)}, \quad (9)$$

$$\text{Seçicilik}(c, t) = \frac{\hat{P}_{\lambda_n}\{X \leq c | D(t) = 0\}}{1 - \frac{\hat{S}_{\lambda_n}(c, t)}{\hat{S}_{\lambda_n}(t)}} = 1 - \frac{\hat{S}_{\lambda_n}(c, t)}{\hat{S}_{\lambda_n}(t)}. \quad (10)$$

Burada $\hat{S}_{\lambda_n}(t) = \hat{S}_{\lambda_n}(-\infty, t)$ ile tanımlıdır [2, 27]. Bu verilen duyarlılık ve seçicilik tahminleri belirteç için ROC eğrisi tahminleri üretecektir. Duyarlılık ve seçicilik değerleri monoton ve [0,1] ile sınırlıdır. CD1'in aksine parametrik olmayan yöntem olan CD2, yarı parametrik yöntem kadar etkilidir [5].

CD3: Chambless ve Diao (2006), KM benzeri tahmin edici geliştirerek, t zamanından önce durdurulmuş birimlerin t zamanındaki olay durumu bilinmediğinde zamana bağlı duyarlılık, seçicilik ve AUC tahmin edicileri önermişlerdir (CD3) [29]. Blanche ve arkadaşları (2013) hesaplama kolaylığı için bu tahmin ediciye bazı düzenlemeler yapmışlardır [28]. Sıralı

gözlenen olay süreleri $s_0 = 0 < s_1 < s_2 < \dots < s_{m(t)}$, s_k , k. gözlemlenen sıralı olay süresi ve $s_{m(t)}$ hedeflenen t zamanından önce en son gözlemlenen olay süresi olsun. Duyarlılık ve seçicilik sırasıyla aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

$$\text{Duyarlılık}(c, t) = \frac{\sum_{k=1}^{m(t)} I(X_{d(k)} > c) \{ \hat{S}(s_{k-1}) - \hat{S}(s_k) \}}{1 - \hat{S}(s_{m(t)})}, \quad (11)$$

$$\text{Seçicilik}(c, t) = \frac{\hat{F}_X(c) - \sum_{k=1}^{m(t)} I(X_{d(k)} \leq c) \{ \hat{S}(s_{k-1}) - \hat{S}(s_k) \}}{\hat{S}(s_{m(t)})}. \quad (12)$$

Burada $d(k)$, s_k zamanında olayı yaşayan birimlerin indeksini gösterir. $\hat{S}(\cdot)$, t olay zamanı için yaşam fonksiyonunun KM tahmin edicisidir [5, 28].

CD1'in aksine bu duyarlılık tahmin edicisi [0, 1] aralığında monotonudur. Ancak seçicilik tahmin edicisi monoton değildir ve [0, 1] aralığında sınırlı olması gerekmez.

CD3 tahmin edicisinin avantajı duyarlılığın monoton olması ve [0, 1] aralığında sınırlı olmasıdır. Bir diğer avantajı CD2'nin aksine herhangi bir düzgünleştirme parametresi içermemesidir [5, 28, 29].

CD4: CD1, $X > c$ ile tanımlı alt küme altında KM yöntemini kullanarak koşullu yaşam fonksiyonlarını tahmin eder. Bu nedenle, büyük bir c eşik değeri için, $X > c$ alt kümesi koşullu KM tahmin edicisini tahmin etmek için küçük olabilir. Bu sorunu çözmek için Chambless ve Diao (2006), alternatif bir tahmin edici olan CD4'ü önermişlerdir [29]. CD4, yaşam çözümlemesinde başarısızlık riskini modellemek için kullanılan Cox orantılı tehlikeler modelinden risk faktörlerinin katsayılarını tahmin eder ve daha sonra bu katsayıları yaşam fonksiyonunu tahmin etmek için kullanır. Bu tanımlamayla duyarlılık ve seçicilik aşağıdaki gibi elde edilir:

$$\text{Duyarlılık}(c, t) = \frac{E[(1 - S(t | X_i))I(X_i > c)]}{E[(1 - S(t | X_i))]}, \quad (13)$$

$$\text{Seçicilik}(c, t) = \frac{E[S(t | X_i)I(X_i < c)]}{E[S(t | X_i)]}. \quad (14)$$

Bu eşitliklerdeki X yaşam fonksiyonundan elde edilen bir skordur. Bu tahmin edici, ham belirteç değeri yerine yaşam fonksiyonundan elde edilen bir X skoru kullanır [29].

CD4 herhangi bir verilen zamanda mevcuttur. CD2 ile kıyaslandığında, bu model tabanlı tahmin edici belirtece bağlı durdurmaya izin verir [29]. CD4'ün dezavantajı belirtecin (bir yaşam fonksiyonundan elde edilen skor olarak) artan dönüşümlerine karşı sabittir

ve bu sebeple Blanche ve arkadaşları (2013) bu yöntemin diğer yöntemlerle kıyaslanmasını önermemişlerdir [5, 28, 29, 30].

CD5: Uno ve arkadaşları (2007) ve Hung ve Chiang (2010a), t zamanından önce durdurulmamış birimleri, durdurulmamış olma olasılıklarına göre ağırlıklandırarak naive tahmin edicisini düzenlemişlerdir (CD5) [31, 32]. Duyarlılık değeri hesaplanırken durdurulmamış olma olasılıkları ağırlıklandırma değeridir.

Duyarlılık ve seçicilik sırasıyla,

$$\text{Duyarlılık}(c, t) = \frac{\sum_{i=1}^n I(X_i > c, Z_i \leq t) \{ \delta_i / n \hat{S}_c(Z_i) \}}{\sum_{i=1}^n I(Z_i \leq t) \{ \delta_i / n \hat{S}_c(Z_i) \}} \quad (15)$$

ve

$$\text{Seçicilik}(c, t) = \frac{\sum_{i=1}^n I(X_i \leq c, Z_i > t)}{\sum_{i=1}^n I(Z_i > t)} \quad (16)$$

biçiminde elde edilir. Burada $\hat{S}_c(Z_i)$, i'inci gözlenen olay zamanı Z_i 'de c_i durdurma zamanının yaşam fonksiyonunun KM tahmin edicisidir. $\hat{S}_c(Z_i)$, Z_i 'de durdurulmamış olma olasılığını tahmin eder [31, 32]. CD5 duyarlılık ve seçicilik tahmin edicileri ve ROC(t) eğrisi monoton ve [0, 1] ile sınırlıdır [28]. ROC(t) eğrisinin altında kalan alan,

$$\text{AUC}(t) = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n I(Z_i \leq t, Z_j > t) I(X_i > X_j) \{ \delta_i / n^2 \hat{S}_c(Z_i) \hat{S}_c(t) \}}{\hat{S}(t)(1 - \hat{S}(t))} \quad (17)$$

biçiminde elde edilir [33].

CD6: CD5'in değiştirilmiş versiyonudur (CD6). Bu tahmin edici, model tabanlı CD2 ve CD4 tahmin edicileri gibi belirtece bağlı durdurma için sağlamdır. Duyarlılık ve seçicilik değerleri sırasıyla aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$$\text{Duyarlılık}(c, t) = \frac{\sum_{i=1}^n I(X_i > c, Z_i \leq t) \{ \delta_i / n \hat{S}_c(Z_i | X_i) \}}{\sum_{i=1}^n I(Z_i \leq t) \{ \delta_i / n \hat{S}_c(Z_i | X_i) \}}, \quad (18)$$

$$\text{Seçicilik}(c, t) = \frac{\sum_{i=1}^n I(X_i \leq c, Z_i \leq t) \{ 1 / n \hat{S}_c(t | X_i) \}}{\sum_{i=1}^n I(Z_i > t) \{ \delta_i / n \hat{S}_c(t | X_i) \}}. \quad (19)$$

Buradaki $\hat{S}_c(t | X_i)$ fonksiyonu, $P(C_i > t | X_i)$ fonksiyonuna eşittir ve Cox model kullanılarak tahmin edilen durdurulmuş yaşam olasılığıdır [5, 28].

CD7: Lambert ve Chevret (2014), Heagerty ve Zheng (2005) ile benzer bir yaklaşım kullanmışlar ve sabit zaman aralığı (τ_1, τ_2) ile sınırlı, zamana bağlı aşağıdaki ağırlıklı AUC(t) tahmin edicisini önermişlerdir (CD7) [34]:

$$\frac{AUC_{\omega\tau_1\tau_2}^{C,D}}{\frac{1}{\hat{S}(\tau_1) - \hat{S}(\tau_2)} [\sum_{\tau_1 \leq (i) \leq \tau_2} \overline{AUC}^{C,D}(t^{(i)}) \{ \hat{S}(t^{(i)}) - \hat{S}(t^{(i-1)}) \}]} \quad (20)$$

Bu eşitlikte kullanılan $t^{(i)}$, $t^{(1)} > \tau_1$ ise $t^{(0)} = \tau_1$ olduğu varsayılan sıralı farklı başarısızlık süreleridir. $\hat{S}(t)$ yaşam fonksiyonunun KM tahminidir. $AUC^{C,D}(t)$, CD2, CD5 ya da diğer tahmin ediciler gibi bir CD zamana bağlı AUC'nin parametrik olmayan bir tahmin edicisidir. Eğer klinik olarak belirlenmiş bir seçim yoksa τ_2 değeri maksimum beklenen takip süresinin hemen altındaki değer olarak belirlenebilir [5, 34, 35].

CD8: Viallon ve Latouche (2011), koşullu mutlak risk fonksiyonunun farklı tahmin edicilerine dayanarak birkaç zamana bağlı AUC tahmin edicileri önermişlerdir [30]. Koşullu mutlak risk fonksiyonu, standart Cox orantılı tehlike modeli (CD8 Cox), Aalen eklemeli modeli (CD8 Aalen) ya da koşullu KM tahmin edicisi (CD8 KM) kullanılarak tahmin edilebilir. Zamana bağlı AUC tahmin edicisi,

$$\frac{AUC_n(t)}{= \frac{\sum_{i=1}^n \frac{1}{n} \hat{F}_n(t; X_i) - \{ \sum_{i=1}^n \hat{F}_n(t; X_i) \}^2 / 2}{\sum_{i=1}^n \hat{F}_n(t; X_i) \{ 1 - \sum_{i=1}^n \hat{F}_n(t; X_i) \}}} \quad (21)$$

biçiminde tanımlanır.

Burada n birimlerin sayısını, X_k ; X_1, X_2, \dots, X_n belirtcene bağlı k. sıra istatistiğini gösterir [30].

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

CD8 Cox: Cox (1972) tarafından önerilen model altındaki koşullu tehlike $\lambda(t; X = x) = \lambda_0(t) \exp(\alpha x)$ olsun [36]. Burada λ_0 temel tehlike ve $\alpha, X=x'$ e ait log tehlike oranıdır. X verildiğinde $T=t'$ nin koşullu kümülatif tehlikesi, $\Lambda(t; X = x) = \int_0^t \lambda(u; X = x) du$ ile verilir. CD8 Cox modeli için koşullu mutlak risk fonksiyonunun tahmin edicisi,

$$\hat{F}_{n,Cox}(t; X = x) = 1 - \exp\{-\hat{\Lambda}_0(t) \exp(\hat{\alpha}x)\} \quad (22)$$

biçimindedir.

CD8 Aalen: Aalen (1989) eklemeli (additive) model için koşullu tehlike $\lambda(t; X = x) = \beta_0(t) + \beta_1(t)x$ biçimindedir [37]. Böylece CD8 Aalen koşullu mutlak risk fonksiyonunun tahmin edicisi aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$$\hat{F}_{n,Aalen}(t; X = x) = 1 - \exp(-\hat{\beta}_0(t) - \hat{\beta}_1(t)x). \quad (23)$$

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

$$= 1 - \prod_{Z_i \leq t} \prod_{\delta_i=1} \left\{ \frac{\hat{F}_{n,KM}(t; X = x)}{\sum_j I(Z_j \geq Z_{i-}) K_{I_n}(X_j, x)} \right\}. \quad (24)$$

Eşitlikteki I_n , 0/1 simetrik komşu çekirdek K_{I_n} 'nin düzgünleştirme parametresidir [5, 27].

CD8 tahmin edicisi, koşullu mutlak risk fonksiyonlarının tahminini zamana bağlı AUC tahmin edicisine ekleyerek hesapladığı için uygulaması kolaydır. AUC tahmin edicisine eklenmesiyle koşullu mutlak risk fonksiyonlarının özelliklerinden diğer tahmin edicilerin izlenmesini kolaylaştırır. Ayrıca, c durdurma zamanı ile (T, Z) çifti arasındaki bağımsızlık varsayımının ihlal edilebileceği durumlarda CD2'ye kıyasla CD8'in kullanılması önerilir [5, 30].

Olay duyarlılığı ve dinamik seçicilik

Olay duyarlılığı ve dinamik seçicilik (ID) tanımlamasında, olayı yaşayan ve yaşamayan birimlerin t zamanında olduğu varsayılır. Olay duyarlılığı, t zamanında olayı yaşayan birimlerin c eşik değerinden daha büyük bir belirteç değerine sahip olma olasılığıdır. Dinamik seçicilik ise t zamanında olayı yaşamayan birimlerin c eşik değerine eşit ya da küçük belirteç değerine sahip olma olasılığıdır.

ID tanımlaması, tam olay zamanının bilindiği ve olayı yaşayan birimler ile belirli bir olay zamanında olayı yaşamamış birimler arasında ayırım yapmak istenildiğinde daha uygun olmaktadır ($T_i = t$ olduğu durumda). Birçok uygulamada önceden bir t zamanı tanımlanmaz, bu nedenle genellikle genel bir doğruluk özeti istenir bu da ID tanımlamasının önemli bir avantajıdır [5, 19].

$R_i(t) = I(Z_i \geq t)$ risk belirteçidir ve $R_i(t) = (i: R_i(t) = 1)$, t zamanında risk kümesindeki birimleri gösterir. Burada R_t^1 olayı yaşayan birimleri ve R_t^0 olayı yaşamayan birimleri (kontrol grubu) ifade eder. n_t , t zamanındaki kontrol grubundaki birimlerin sayısını ve d_t , t zamanındaki olay grubundaki birimlerin sayısını temsil eder. Bu durumda t zamanı için risk kümesi olay ve kontrol grubunun birleşimi olur ve $R_t = (R_t^1 \cup R_t^0)$ ile ifade edilir [5].

ID1: Heagerty ve Zheng (2005), standart Cox modelini kullanarak duyarlılık ve seçiciliği aşağıdaki gibi tahmin etmişlerdir (ID1) [19]:

$$\text{Duyarlılık}(c, t) = \sum_i I(X_i > c) \pi_k(\hat{\gamma}(t), t), \quad (25)$$

$$\text{Seçicilik}(c, t) = 1 - \sum_k I(X_k > c) \frac{R_k^0(t)}{n_t}. \quad (26)$$

Bu eşitlikteki $\pi_i(\gamma(t), t) = R_i(t)\exp(X_i\gamma(t))/W(t)$ orantılı tehlikeler modeli altındaki ağırlıkları ifade eder ve $W(t) = \sum_i R_i(t)\exp(U_i^T\beta)$ biçimindedir. U_i ise zamanla değişmeyen açıklayıcı değişkenlerdir [5, 19, 38].

ID2: Saha-Chaudri ve Heagerty (2013) tarafından ağırlıklı ortalama sıralaması önerilmiş ve sıralı skorlar aracılığıyla risk kümesindeki birimlerin sıralamasına dayanır [39]. t olay zamanı verildiğinde önerilen zamana bağlı AUC, $AUC(t) = P(X_i > X_j | T_i = t, T_i > t)$ biçimindedir ve

$$AUC(t) = \frac{1}{n_t d_t} \sum_{i \in R_t^1} \sum_{j \in R_t^0} 1(X_i > X_j) \quad (27)$$

olarak verilir. Genellikle, t zamanında olayı yaşayan birimlerin sayısı oldukça azdır ve $d_t = 1$ 'dir. Bu nedenle t etrafındaki komşu bilgilerinden yararlanır. Burada ID2 kullanımı önerilmiştir. ID2,

$$ID2(t) = \frac{1}{|N_t(h_n)|} \sum_{t_j \in N_t(h_n)} AUC(t_j) \quad (28)$$

biçiminde verilir. Burada, $N_t(h_n) = \{t_j: |t - t_j| < h_n\}$ ifadesi t etrafındaki komşuluğu gösterir. Saha-Chaudri ve Heagerty (2013), belirli koşullar altında, ID2(t)'nin normal dağıldığını ve potansiyel olarak sağlam olma avantajına da sahip olduğunu göstermişlerdir [39].

ID3: ID2 yönteminin özellikle bant genişliğinin hesaplama yoğunluğu açısından, Shen ve arkadaşları (2015) çok sayıda olası belirteci karşılaştırırken daha kolay ve uygulanabilir olan yarı parametrik zamana bağlı bir AUC tahmin edicisi önermişlerdir [40]. Önerilen model, kesirli polinomları kullanır. Bu modelin parametreleri sözde (pseudo) kısmi olabilirlik fonksiyonları kullanılarak tahmin edilir.

$\eta(\cdot)$ bağlantı (link) fonksiyonunu (örneğin, lojistik fonksiyon) gösterebilir. $AUC(t)$, G dereceli kesirli polinomlar kullanılarak t zamanının parametrik bir fonksiyonu olarak Eşitlik 29'daki gibi verilir:

$$\eta(AUC(t)) = \sum_{g=0}^G \beta_g t^{(p_g)} \quad (29)$$

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

$$t^{(p_g)} = \begin{cases} t^{p_g}, & p_g \neq 0 \\ \ln(t), & p_g = 0 \end{cases} \quad (30)$$

ile tanımlıdır. Gerçek değerli güçler $p_1 \leq \dots \leq p_g$ ve β_0, \dots, β_g bilinmeyen regresyon parametreleridir. Royston ve Altman (1994), güçlerin $(-2, -1, -1/2, 0, 1/2, 1, 2)$ kümesinden seçilmesini önermişlerdir [41].

Olay duyarlılığı ve statik seçicilik

Etzioni ve arkadaşları (1999) ve Slate ve Turnbull (2000) zamana bağlı duyarlılığın ve seçiciliğin alternatif bir tanımlamasını yapmışlardır [17, 18]. Bu tanımlamada, her bir birimin olay durumu değişmez ve bir kontrol grubu ya da olay grubu olarak ele alınır. Olay duyarlılığı ve statik seçicilik (IS) tanımında olay grubu t zamanında olayı yaşayan birimlerden oluşurken kontrol grubu sabit takip süresi boyunca $(0, t^*)$ olayı yaşamayan birimlerden oluşur. Sabit takibi kullanmanın mantığı, t^* bitiş noktasının önceden belirlenmiş olması ve olayı gözlemlemek için yeterince uzun bir süre olarak kabul edilmesidir [42].

Kontrol grubu bu tanımlamada değişmezdir ve her birim sabit takip süresinde $(0, t^*)$ olay olarak veya olayı yaşamayan birim olarak yalnızca bir kez yer değiştirir. IS tanımı, birimlerin tekrarlı belirteç ölçümleri ile sabit takip zamanlı çalışmalarda kullanılabilir. Bu tanımlamada, yalnızca belirli bir ziyaret zamanındaki s belirteç değeri kullanılabilir [42, 43].

Bazı çalışmalar düzenli ziyaret zamanına sahip değildir. Ziyaret zamanları her birim için farklı olabilir. Dolayısıyla ziyaret zamanı ile olayın başlama zamanı arasındaki fark olan ve olay öncesi zaman olarak ifade edilen $T_i - s$ ile ilgilenilir. Duyarlılık ve seçicilik de $t = T_i - s$ farkına dayalı olarak tanımlanır. Olay duyarlılığı, T_i zamanında olayı yaşayan birimin t zamanındaki belirteç değeri ile test sonucunun pozitif çıkması olasılığı olarak tanımlanırken statik seçicilik ise birimin belirteç değeri ölçüldükten sonra t^* zamanına kadar olayı yaşamayan birimlerin olasılığı olarak tanımlanır.

Temel belirteç değeri ile boylamsal belirteç değerleri arasındaki farkı göstermek için X 'in yerine Y kullanılmıştır. Y_{ik} ($i=1, 2, \dots, n$; $k=1, 2, \dots, K_i$), s_{ik} 'da i . biriminden elde edilen belirteç değeri olsun. Burada s_{ik} , k . ziyaret zamanda i . birimin belirteç ölçüm zamanıdır. Duyarlılık ve seçicilik sırasıyla aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$\text{Duyarlılık}^1(c, t) = P(Y_{ik} > c | T_i - s_{ik} = t), \quad (31)$$

$$\text{Seçicilik}^S(c, t^*) = P(Y_{ik} \leq c | T_i - s_{ik} > t^*). \quad (32)$$

Eşitlik (31) ve Eşitlik (32)'deki tanımlar, duyarlılık ve seçicilik için standart regresyon yaklaşımlarının kullanımını kolaylaştırmaktadır çünkü olaydan önceki zaman olan $T_i - s_{ik}$ basit bir açıklayıcı değişken olarak kullanılabilir [5].

IS1: Cai ve arkadaşları (2006), Leisenring ve arkadaşları (1997) tarafından verilen marjinal regresyon modellemesinden yararlanarak durdurma olduğunda kullanılacak bir tahmin edici yöntemi geliştirmişlerdir (IS1). Analize dahil edilecek veriler

$(Y_{ik}, U_i, Z_i, \delta_i, s_{ik}), i = 1, 2, \dots, n; k = 1, 2, \dots, K_i$
biçiminde olsun.

Aşağıdaki duyarlılık ve seçicilik eşitliklerinde, U_i, Y_{ik} ile ilişkili açıklayıcı değişken vektörü, T_{ik} , ölçüm zamanı ve olay zamanı arasındaki zaman farkıdır ($T_{ik} = T_i - s_{ik}$). Cai ve arkadaşları (2006) (Y_{ik}, T_{ik}, U_i) ile ilişkili marjinal olasılığı modellemişlerdir [42]. Marjinal olasılıklı duyarlılık ve seçicilik

$$\text{Duyarlılık}(t, s_{ik}, U_i, c) = P(Y_{ik} > c | T_{ik} = t, U_i, s_{ik}) = g_D \eta \alpha_0(t, s_{ik}) + \beta'_0 U_i + h_0(c), \quad (33)$$

$$\text{Seçicilik}(t^*, s_{ik}, U_i, c) = P(Y_{ik} \leq c | T_{ik} > t^*, U_i, s_{ik}) = 1 - g_{\bar{D}} \{ \epsilon \alpha_0(s_{ik}) + b'_0 U_i + c_0(c) \} \quad (34)$$

biçiminde gösterilir. Eşitliklerdeki g_D ve $g_{\bar{D}}$ belirli bir ters bağlantı fonksiyonları, h_0 ve c_0 , c eşik değerinin belirtilmemiş temel fonksiyonlarıdır [5, 42].

IS2: ID ve IS tanımlamalarındaki farklılık kontrol gruplarıdır. ID tanımlamasında kontrol grubundaki birimler hedef zamana bağlı değişirken IS tanımlamasındaki kontrol grubundaki birimler, belirlenen bir zamanın ötesindeki statik yaşamlardır. Bu fark nedeniyle geliştirilen bu yöntem, IS tanımlamasını kullanarak Cox model tanımlamasını boylamsal tekrarlanan bir belirteç içerecek şekilde genişleterek elde edilir. Belirli bir s ziyaret zamanındaki bir belirteç değeri dikkate alınır. Bu yüzden risk kümesi tanımı, hedef zamanın ötesindeki birimleri de dahil ederek sabit bir takip süresinin ötesindekileri içerecek şekilde değiştirilir. Ancak IS ve ID tanımlamaları gibi risk kümesinin t zamanındaki sınıflandırılmasına dayanmadığından bu genişletilmiş yöntemin tehlike modellerinin doğal bir tamamlayıcısı olduğu söylenemez [5].

Naive tahmin edicisi

Naive tahmin edicisi, yalnızca gözlenen olaylarla ilgilenir. Gözlenen olayların gerçek pozitif ve gerçek negatif oranlarından yararlanılarak duyarlılık ve seçicilik değerleri hesaplanır. Eğer veri setinde herhangi bir durdurulmuş gözlem yoksa, t zamanındaki duyarlılık, t olay zamanından önce olayı yaşayan birimler arasında c eşik değerinden daha büyük belirteç değerine ($X_i > c$) sahip birimlerin oranı tahmin edilerek hesaplanır. t zamanındaki seçicilik, t zamanından sonra olayı yaşamayan birimler arasında c eşik değerine eşit ya da daha küçük belirteç değerine ($X_i \leq c$) sahip birimlerin oranı ile hesaplanır. Durdurulmuş olay zamanları olduğunda, yukarıdaki tahmin ediciler t zaman noktasından önce tüm durdurulmuş birimler çıkarılarak hesaplanır. Duyarlılık, seçicilik ve AUC değerleri sırasıyla aşağıdaki eşitliklerden elde edilir:

$$\text{Duyarlılık}(c, t) = \frac{\sum_{i=1}^n \delta_i I(X_i > c, Z_i \leq t)}{\sum_{i=1}^n \delta_i I(Z_i \leq t)}, \quad (35)$$

$$\text{Seçicilik}(c, t) = \frac{\sum_{i=1}^n I(X_i \leq c, Z_i > t)}{\sum_{i=1}^n I(Z_i > t)}, \quad (36)$$

$$\text{AUC}(t) = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \delta_i I(Z_i \leq t, Z_j > t) I(X_i > X_j)}{\sum_{i=1}^n \delta_i I(Z_i \leq t), \sum_{j=1}^n I(Z_j > t)}. \quad (37)$$

Burada kullanılan i ve j iki bağımsız birimin indeksini gösterir ve $I(\cdot)$ gösterge fonksiyonudur. Ancak durdurmayı ihmal ettiği için bu tahmin genellikle yanlıdır [5, 28].

2. Materyal ve Metot

Klasik ROC eğrisi analizi, bir birim için olay durumunu ve belirteç değerini zaman içinde sabit olarak ele alır, ancak uygulamada hem olay durumu hem de belirteç değeri zamanla değişir. Bu nedenle zamanın bir fonksiyonu olan ROC eğrisi analizi daha uygundur [5]. Birçok araştırmacı, olay durumunun ve belirteç değerinin zaman bağımlılığını göz ardı ederek klasik ROC eğrisi analizini kullanmaktadır. Bu çalışma ile özellikle sağlık alanında çok fazla kullanılan klasik ROC eğrisi yerine zamana bağlı ROC eğrisinin nasıl kullanıldığını ve nasıl yorumlandığını serviks kanseri verisi ile göstermek amaçlanmıştır.

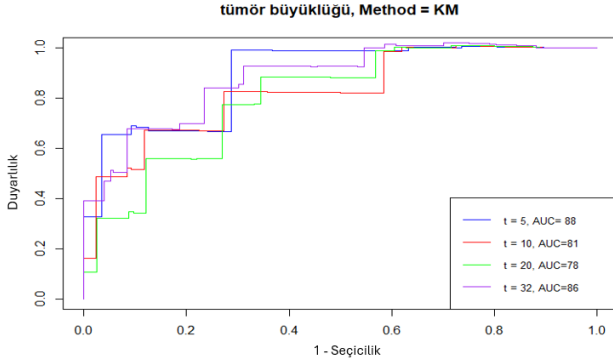
Serviks kanseri olan 114 hastanın yapılan tedaviye göre nüks durumunu içeren gerçek bir veri seti kullanılmıştır. Bu veri seti, Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinden bir doktorun kendi çalışmasında kullandığı veri setidir ve daha önce iki tez çalışmasında farklı amaçlarla yararlanılmıştır [44, 45]. Takipte olan hastaların nüks olup olmamasına kadar geçen süre (ay) ve nüks durumu incelenmiştir. Nüks olmayanlar durdurulmuş, nüks olanlar ise başarısız (olay) olarak alınmıştır. Tümör büyüklüğü (tm) değişkeni belirteç değeri olarak alınmıştır. Belirteç değerindeki eksik bilgiler, zamana bağlı ROC eğrileri yöntemlerini uygularken daha düşük AUC değerleri elde edilmesine ve yöntemlerin ayırım yeteneğini hatalı vermesine sebep olmuştur. Bu nedenle tm değişkenindeki eksik gözlemler veriden çıkarıldıktan sonra kalan 90 hastadan 12'si (%13'ü) başarısız ve 78'i (%87'si) durdurulmuş gözlem olarak belirlenerek analizler yapılmıştır. Takip süresi min=2 ay, max =199 aydır. Nüks olanlarda karşılaşılan en uzun süre ise 32 aydır.

Bu verilerden yararlanılarak farklı zamanlarda (5., 10., 20. ve 32. aylar için) duyarlılık, seçicilik, ROC eğrileri ve AUC değerlerinin tahminleri elde edilmiş ve elde edilen sonuçlar yorumlanmıştır.

Giriş bölümünde verilen tanımlamalardan kodlarına ulaşılabilen CD1, CD2, CD4, CD5, CD6 ve ID1 yöntemlerinin uygulamaları, RStudio'da bulunan "timeROC", "survivalROC", "risksetROC", "survAUC", "timereg", "survival" paketlerinden yararlanılarak yapılmıştır [46, 47, 48, 49, 50, 51].

3. Bulgular

tm belirteci kullanılarak elde edilen CD1 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2. tm belirteci ile CD1 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği.

Şekil 2 incelendiğinde, tm belirteci ile AUC değerleri, 5. ay için 0.88, 10. ay için 0.81, 20. ay için 0.78 ve 32. ay için 0.86 olarak tahmin edilmiştir. Bu durumda, tm belirteci 5., 10., 20. ve 32. ayda serviks kanseri için hastalarda nüks yok ya da nüks var ayrımını yapmak için kullanılabilir. En yüksek AUC değeri t=5 için elde edilmiştir ve bunu t=32 takip etmektedir. Bu da sınıflandırma performansının en iyi 5. ayda ve 32. ayda elde edildiğini gösterir. CD1 tanımlaması ile tüm zaman noktalarında AUC değerlerinin 0.5'ten büyük ve 1'e daha yakın olması tm belirtecinin nüks olan ve olmayanları yakalamada kullanılabilir olduğunu göstermektedir.

tm belirteci kullanılarak CD1 tanımlaması ile elde edilen duyarlılık (TP) ve 1-Seçicilik (FP) değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

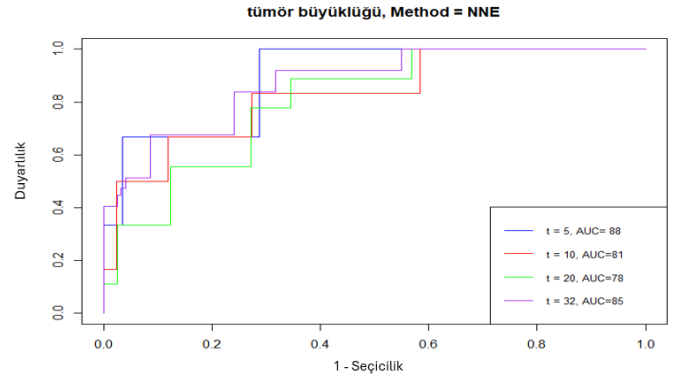
Tablo 1. tm belirteci ile CD1 tanımlamasının sonuçları

tm	t=5		t=10		t=20		t=32	
	TP	FP	TP	FP	TP	FP	TP	FP
0	1	0.90	1	0.89	1	0.89	1	0.88
1	1	0.88	1	0.88	1	0.88	1	0.87
3	1	0.86	1	0.86	1	0.85	1	0.84
5	1	0.83	1	0.82	1	0.81	1	0.80
:	:	:	:	:	:	:	:	:
30	0.99	0.37	0.83	0.36	0.78	0.34	0.85	0.31
33	0.99	0.36	0.83	0.34	0.77	0.33	0.84	0.30
35	0.67	0.29	0.67	0.27	0.56	0.27	0.70	0.23
:	:	:	:	:	:	:	:	:
80	0.33	0	0.16	0	0.11	0	8	0
120	0	0	0	0	0	0	0	0

Tablo 1 incelendiğinde, tm için en uygun kesim değeri olarak 33 mm alınabilir. Bu durumda duyarlılık (nüks

olanları nüks var diye tahmin edebilme oranı) t= 5 için 0.99, t=10 için 0.83, t=20 için 0.77, t=32 için ise 0.84 olarak elde edilmiştir. Bu t değerlerine karşılık gelen seçicilik (nüks olmayanları nüks yok diye tahmin edebilme oranı) değerleri ise sırasıyla 0.64 (1-0.36), 0.66 (1-0.34), 0.67 (1-0.33) ve 0.70 (1-0.30) olarak bulunmuştur. Gerçekte nüksü olan hastaları nüksü var diye yakalama olasılığının en yüksek olduğu zaman t= 5'tir. Mükemmel bir doğru pozitif oranı (0.99) elde edilse de seçicilik değeri (0.64) düşüktür. İncelenen tüm zamanlar için gerçekte nüksü olan birimlerin nüksü var olarak yakalama oranı ve gerçekte nüksü olmayanları nüksü yok diye yakalama oranı en iyi t= 32. ayda elde edilmiştir. Bu durumda 32. ay için tümör büyüklüğü 33 mm ve daha büyük olanlar nüks grubuna, tümör büyüklüğü 33 mm'den daha küçük olanlar ise nüks olmayanlar grubuna atanabilir.

tm belirteci kullanılarak elde edilen CD2 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği Şekil 3'te verilmiştir.

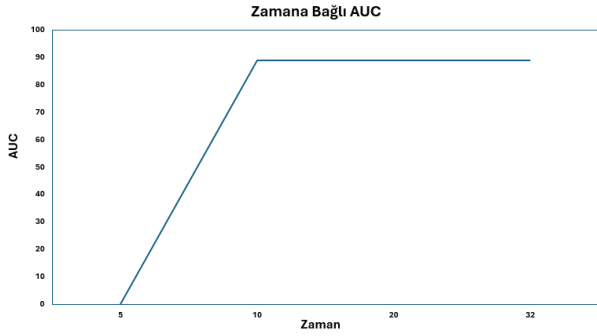


Şekil 3. tm belirteci ile CD2 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği ($\lambda=0.05$).

tm belirteci ile t=5., 10., 20. ve 32. aylar için tahmin edilen AUC değerleri sırasıyla 0.88, 0.81, 0.78 ve 0.85'dir. t=5 ve t=32 için tm belirtecinin sınıflandırma performansının iyi olduğu söylenebilir. En yüksek AUC değeri t= 5 için elde edilmiştir ve bunu t=32 takip etmektedir. CD2 tanımlaması ile tüm zaman noktalarında AUC değerlerinin 0.5'ten büyük ve 1'e daha yakın olması tm belirtecinin nüks olan ve olmayanları yakalamada kullanılabilir olduğunu göstermektedir.

Tablo 1'e benzer olarak tm belirteci kullanılarak CD2 tanımlaması ile duyarlılık ve 1-Seçicilik değerleri de elde edilmiş ve CD1 tanımlamasında olduğu gibi tm için en uygun kesim değeri olarak 33 mm elde edilmiştir. Bu değere karşılık gelen duyarlılık ve seçicilik değerleri sırasıyla t=5 için 1.00 ve 0.64, t=10 için 0.83 ve 0.65, t=20 için 0.78 ve 0.67, t=32 için 0.84 ve 0.70 olarak elde edilmiştir. CD2 tanımlaması, CD1 tanımlaması ile oldukça benzer sonuçlar vermiştir. Bu nedenle, CD1 için yapılan yorumlar burada da yapılabilir.

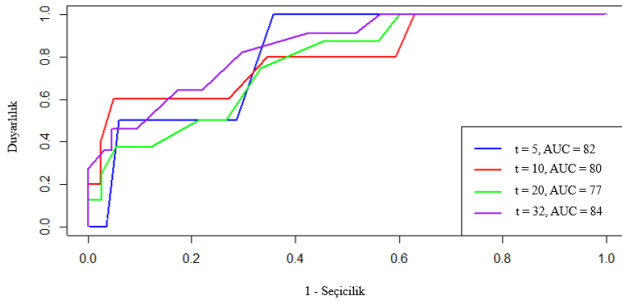
CD4 tanımlaması kullanılarak tm belirteci ile elde edilen farklı zamanlardaki AUC değerlerinin grafiği Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. tm belirtecinin (t, AUC(t)) grafiği.

Şekil 4 incelendiğinde 5. ayda tm belirteci ile tahmin edilen AUC değerinin sıfır olduğu, 10. aya kadar t zamanı arttıkça AUC değerinin arttığı, t=10 ay ve daha sonraki zamanlarda ise AUC değerinin, Giriş bölümünde bahsedildiği gibi sabit ve 0.89 olduğu görülmektedir. Bu durumda, 10. ay ve daha sonraki zamanlarda tm belirteci nüksü olanları ve olmayanları belirlemede kullanılabilir. Blanche ve arkadaşları (2013) bu yöntemin diğer yöntemlerle karşılaştırılmamasını belirtmişlerdir [28]. Ancak, t=10 ve sonraki zamanlar için tm belirtecinin sınıflandırma performansının CD1 ve CD2'ye göre daha yüksek ve mükemmelere yakın olduğu söylenebilir.

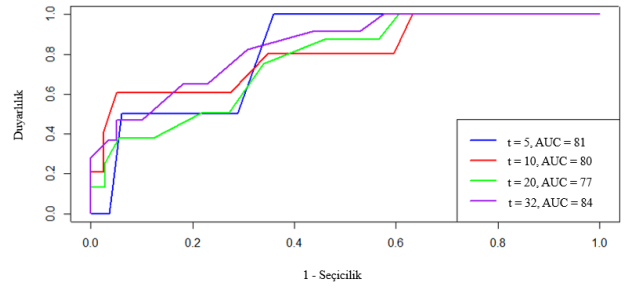
tm belirteci kullanılarak elde edilen CD5 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 5. tm belirteci ile CD5 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği.

Şekil 5 incelendiğinde, tm belirteci ile 5., 10., 20. ve 32. aylar için CD5 tanımlamasıyla tahmin edilen AUC değerleri sırasıyla 0.82, 0.80, 0.77 ve 0.84'dür. tm belirtecinin sınıflandırma performansının iyi olduğu söylenebilir. tm belirtecinin nüks olan birimlerle nüks olmayan birimleri ayırt etme yeteneğinin en yüksek olduğu zaman 32. aydır. CD5 tanımlaması, CD1, CD2 ve CD4 tanımlamasına göre daha düşük AUC değerleri vermiştir.

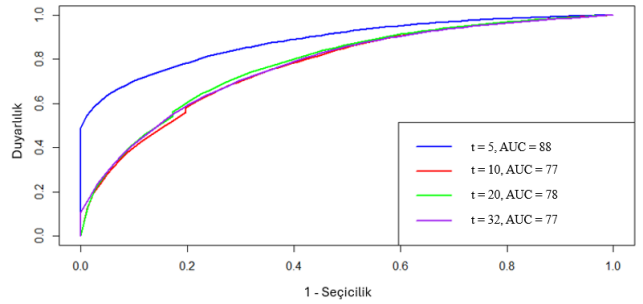
tm belirteci kullanılarak elde edilen CD6 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. tm belirteci ile CD6 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği.

Şekil 6 incelendiğinde, tm belirteci ile 5., 10., 20. ve 32. aylar için CD6 tanımlamasıyla tahmin edilen AUC değerleri sırasıyla 0.81, 0.80, 0.77 ve 0.84 olarak elde edilmiştir. tm belirtecinin sınıflandırma performansının iyi olduğu söylenebilir. CD6 tanımlaması, CD5 tanımlaması ile aynı sonuçları vermiştir.

tm belirteci kullanıldığında ID1 tanımlaması ile elde edilen ROC eğrisi grafiği Şekil 7'de verilmiştir.



Şekil 7. tm belirteci ile ID1 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği.

Şekil 7 incelendiğinde, tm belirteci ile 5., 10., 20. ve 32. aylar için ID1 tanımlamasıyla tahmin edilen AUC değerleri sırasıyla 0.88, 0.77, 0.78 ve 0.77 olarak elde edilmiştir. ID1 tanımlamasıyla, tm belirtecinin nüks olan birimlerle nüks olmayan birimleri ayırt etme yeteneğinin t=5 için mükemmelere yakın olduğu söylenebilir. AUC değerleri, 5. ay ve 20. ay için CD1 ve CD2 ile aynıken diğer aylarda daha düşük olduğu görülmektedir. 5. aydaki performansının CD4, CD5 ve CD6 tanımlamalarından daha iyi olduğu, 10. ve 32. aylarda ise daha düşük olduğu sonucu elde edilmiştir.

4. Tartışma ve Sonuç

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

Yaşam çözümlemesinde, t zamanına kadar olayı yaşamış olan olay grubunun, olayı henüz yaşamamış olan kontrol grubuna göre daha yüksek belirteç

değerlerine sahip olması beklenildiğinden üç tür duyarlılık ve seçicilik tanımlamalarından CD ile ifade edilen kümülatif duyarlılık ve dinamik seçicilik en sık uygulananıdır [26]. Kümülatif duyarlılık ve dinamik seçicilik başlığı altında ele alınan tanımlamalardan en çok kullanılanları ise Heagerty ve arkadaşlarının (2000), KM tahmin edicisi (CD1) ve en yakın komşu tahmin edicisidir (CD2). CD1'in dezavantajları, monoton olmayan duyarlılık ve seçicilik üretmesi ve belirtece bağlı durdurmaya karşı sağlam olmamasıdır. CD1 tanımlamasındaki sorunları gidermek için geliştirilen CD2 tanımlamasının avantajları, monoton duyarlılık ve seçicilik üretmesi ve belirtece bağlı durdurmaya izin vermesidir. Bu tanımlamanın dezavantajı ise düzgünleştirme parametresi içermesi, olay ve kontrol gruplarını ayırırken gereksiz bilgileri kullanmasıdır. CD3 tanımlamasının herhangi bir düzgünleştirme parametresi içermemesi avantajını oluştururken tekrarlı hesaplama içermesi ve monoton olmayan seçicilik üretmesi dezavantajlarıdır. Chambless ve Diao (2006), CD4'ün CD3'e göre daha etkin olduğunu ifade etmişlerdir. CD4 tanımlamasının avantajı, monoton duyarlılık ve seçicilik üretmesi ve belirtece bağlı durdurmaya izin vermesidir. Dezavantajı ise belirtecin artan dönüşümlerine karşı değişmez olmasıdır. CD5 tanımlamasının olay ve kontrol grubunu ayırırken tüm bilgileri kullanması avantajı iken, belirtece bağlı durdurmaya karşı sağlam olmaması dezavantajı olmaktadır. CD6'nın, CD5'in değiştirilmiş versiyonu olduğu, monoton duyarlılık ve seçicilik ürettiği, CD2 ve CD4 gibi belirtece bağlı durdurma için sağlam olduğu belirtilmiştir [5]. c durdurma zamanı ile (T, Z) arasındaki bağımsızlık varsayımının ihlal edilebileceği durumlarda CD2'ye kıyasla CD8'in kullanılması tavsiye edilmiştir [30]. ID2'nin ID1'e göre görece yanının daha düşük olduğu, daha sağlam olduğu ancak ID3'e göre daha karmaşık olduğu, hesaplama açısından daha yoğun olduğu, ID3'ün özellikle çok sayıda belirteç olduğunda daha kolay olduğu ve regresyon tipi bir model olduğu için anlaşılabilir olduğu belirtilmiştir [5, 41]. IS1'in duyarlılık ve seçiciliğin yansız tahminlerini sağladığı, ancak hesaplama açısından yoğun olduğu ve tüm belirteç değerleri yerine en son belirteç değerini kullandığı belirtilmiştir [5].

Bu çalışmada serviks kanseri veri seti kullanılarak RStudio'da bulunan paketlerden yararlanılarak tanımlamaların uygulanabilirliği gösterilmiştir. Tümör büyüklüğü değişkeni belirteç olarak alınarak CD1, CD2, CD4, CD5, CD6 ve ID1 tanımlamaları ile başarısızlık sürelerine göre AUC değerleri hesaplanarak bu belirtecin nüksü olanları ve nüksü olmayanları yakalama performansı değerlendirilmiştir. CD2, CD1 tanımlamasındaki sorunları gidermek için geliştirilse de CD1 ve CD2 tanımlamalarının AUC değerleri benzer çıkmıştır. Bu tanımlamalar kullanılarak tm belirtecinin nüksü olanları ve olmayanları ayırmada oldukça iyi olduğu görülmüştür. 32. ay için tümör büyüklüğü 33 mm ve daha büyük olanlar nüks grubuna, tümör büyüklüğü

33 mm'den daha küçük olanlar ise nüks olmayanlar grubuna atanabilir. Literatürdeki çalışmalarda en çok kullanılan tanımlama CD tanımlamasıdır [5]. CD ve ID tanımlamalarının uygulamalarının en yaygın alanları ise akciğer, meme ve karaciğer kanserleridir. Lu ve arkadaşları (2012), küçük hücreli akciğer kanserlerinde tümör nüksü için sağlam bir belirteç belirlemek için zaman bağımlı ROC eğrisi analizinde CD2 tanımlamasını kullanmışlardır [52]. Yue ve arkadaşları (2015) ve Yue ve arkadaşları (2016), meme kanserli hastalarla çalışmışlar ve nükse kadar geçen süreyi dikkate alarak belirteci değerlendirmek için zaman bağımlı ROC eğrisini kullanmışlardır [53, 54]. Kamarudin ve arkadaşları (2017), Mayo Clinic'te yürütülen birincil safra sirozu tedavisi için D-penisilamin ilacının randomize plasebo kontrollü bir denemesinden elde edilen verileri kullanarak zamana bağlı ROC eğrilerini tahmin etmede yöntemlerin performansını değerlendirmişlerdir [5]. Literatürdeki çalışmalarda da bu çalışmada olduğu gibi CD1 ve CD2 tanımlamalarının sonuçlarının neredeyse aynı olduğu görülmektedir [2, 5, 26, 27, 28]. Sayın ve Ünal (2022), yaptıkları çalışmada malign melanom ve paquid çalışma verileri için zamana bağlı ROC için KM (CD1) ve en yakın komşu (CD2) tahmin yöntemlerini kullanmışlar ve iki yöntemin benzer sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir [55]. CD4 tanımlamasının diğerlerinden farklı olarak 10. aya kadar zaman arttıkça AUC değerinin nüksü olanları ve olmayanları ayırma yeteneğinin arttığı, 10. ay ve sonrasında ise sabit olduğu görülmüştür. Bu sonuç, literatür bilgisini desteklemektedir [5, 28, 29, 30]. CD5 ve CD6 tanımlamalarının ayırım performansı da aynı elde edilmiştir. İki tanımlama da zamana göre değişen AUC değerleri vermiştir ID1 tanımlamasında ise diğer tahmin yöntemlerine göre 5. ayın dışında daha düşük AUC değerleri elde edilmiştir. Zaman bazında bakıldığında tm belirteci kullanılarak nüksü olan ve olmayanları yakalayabilmek için t=5 için CD1, CD2 ve ID1 tanımlamaları, t=10 ve t=20 için CD4 tanımlaması, t=32 için ise en yüksek AUC değerini veren CD4 tanımlaması olmak üzere yakın AUC değerleri veren CD1, CD2, CD5 ve CD6 tanımlamaları kullanılabilir. Literatürdeki çalışmalarda da belirtildiği gibi yaşam süresi verileri zamana bağlı veriler olduğundan klasik ROC eğrisinin uygulanması yanlı tahminlere neden olmaktadır. Bu nedenle zamana bağlı ROC eğrisinin kullanılması ve yorumlanması gerekmektedir. Bu çalışmanın özgünlüğü, altı farklı tanımlama yöntemini kullanarak zamana bağlı ROC eğrisinin uygulanabilirliğini ve yorumlanabilirliğini gösteren ulusal bir çalışma olmasıdır.

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

ile karşılaştırılabilir. Ayrıca, bu yöntemler daha çok tıp alanında kullanılsa da mühendislik gibi alanlarda da zamanın etkisi ölçülmek istendiğinde kullanılabilir.

Teşekkür

Bu çalışma Yüksek Lisans tezinden üretilmiştir. Katkılarından dolayı jüri üyelerine teşekkür ederiz.

Öneri ve eleştirileri ile makaleye katkılarından dolayı hakemlere teşekkür ederiz.

Etik Beyanı

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Kaynakça

- [1] Kaplan, E. L. and Meier, P. 1958. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53, 457-481.
- [2] Heagerty, P. J., Lumley, T, Pepe, M. S. 2000. Time-Dependent ROC Curves for Censored Survival Data and A Diagnostic Marker. *Biometrics*, 56(2), 337-344.
- [3] Amico, M., Keilegom, V. I. and Han, B. 2021. Assessing Cure Status Prediction from Survival Data Using Receiver Operating Characteristic Curves. *Biometrika*, 108(3), 727-740.
- [4] Pepe, M. S. 2003. *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction*. Oxford University Press, USA.
- [5] Kamarudin, N. K., Cox, T. and Kolamunnage-Dona, R. 2017. Time-Dependent ROC Curve Analysis in Medical Research: Current Methods and Applications. *BMC Medical Research Methodology*, 17(53), 2-19.
- [6] Dey, R., Hanley, J.A. and Saha-Chaudhuri, P., 2023. Inference for Covariate-Adjusted Time-Dependent Prognostic Accuracy Measures, *Statistics in Medicine*, 42, 4082-4110.
- [7] Ying, A., 2024. Proximal Survival Analysis to Handle Dependent Right Censoring, *Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology*, 00, 1-21.
- [8] Swets, J. A. and Pickett, R. M. 1982. *Evaluation of Diagnostic Systems: Methods from Signal Detection Theory*. Academic Press, New York.
- [9] Hanley, J. A. 1989. Receiver Operating Characteristic (ROC) Methodology: The State of The Art. *Critical Reviews in Diagnostic Imaging*, 29, 307-335.
- [10] Begg, C. G. 1991. Advances in Statistical Methodology for Diagnostic Medicine in The 1980's. *Statistics in Medicine*, 10, 1887-1895.
- [11] Zweig, M. H. and Campbell, G. 1993. Receiver-Operator Characteristic Plots: A Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine. *Clinical Chemistry*, 39(4), 561-577.
- [12] Pepe, M., Leisenring, W., and Rutter, C. 2000. Evaluating Diagnostic Tests in Public Health. *Handbook of Biostatistics*, 18, 397-422.
- [13] Beyene, K.M. and Ghouch, A. E., 2022, Time-Dependent ROC Curve Estimation for Interval-Censored Data, *Biometrical Journal*, 64, 1056-1074.
- [14] Zhou, K. H., Hall, W. J., and Shapiro, D. E. 1997. Smooth Nonparametric Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves for Continuous Diagnostic Tests. *Statistics in Medicine*, 16, 2143-2156.
- [15] Metz, C. E., Herman, B. A., and Shen, J. 1998. Maximum Likelihood Estimation of Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves from Continuously Distributed Data. *Statistics in Medicine* 17, 1033-1053.
- [16] Touraine, C., Winter, A., Castan, F., Azria, D. and Gourgou, S., 2023. Time-Dependent ROC Curve Analysis for Assessing the Capability of Radiation-Induced CD8 T-Lymphocyte Apoptosis to Predict Late Toxicities after Adjuvant Radiotherapy of Breast Cancer Patients, 15, 4676.
- [17] Etzioni, R., Pepe, M., Longton, G., Hu, C. and Goodman, G. 1999. Incorporating The Time Dimension in Receiver Operating Characteristic Curves: A Case Study of Prostate Cancer. *Medical Decision Making*, 19(3), 242-251.
- [18] Slate, E. H. and Turnbull, B. W. 2000. Statistical Models for Longitudinal Biomarkers of Disease Onset. *Statistics in Medicine*, 19, 617-637.
- [19] Heagerty, P. J. and Zheng, Y. 2005. Survival Model Predictive Accuracy and ROC Curves. *Biometrics*, 61(1), 92-105.
- [20] Song, X. and Zhou, X. H. 2008. A Semiparametric Approach for The Covariate Specific ROC Curve with Survival Outcome. *Statistica Sinica*, 18(3), 947-965.
- [21] Anonim. https://www.researchgate.net/figure/Three-examples-of-ROC-curves-Two-threshold-levels-labeled-A-and-B-are-identified-on_fig2_347797026 (Erişim tarihi: 05.05.2024).
- [22] Heagerty, P. J. and Zheng, Y. 2004. Semiparametric Estimation of Time-Dependent ROC Curves for Longitudinal Marker Data. *Biostatistics*, 5(4), 615-632.

- [23] Gönen, M. and Heller, G. 2005. Concordance Probability and Discriminatory Power in Proportional Hazards Regression. *Biometrika*, 92, 965–970.
- [24] Zhang, Y. and Shao, Y. 2018. Concordance Measure and Discriminatory Accuracy in Transformation Cure Models. *Biostatistics*, 19, 14–26.
- [25] Beyene, K. M., El Ghouh, A. and Oulhaj, A. 2019. On The Validity of Time-Dependent AUC Estimation in The Presence of A Cure Fraction. *Biometrical Journal*, 61, 1430–1447.
- [26] Kim, Y. J. 2022. Review for Time-Dependent ROC Analysis Under Diverse Survival Models. *The Korean Journal of Applied Statistics*, 35(1), 35–47.
- [27] Akritas, M. G., 1994. Nearest Neighbor Estimation of a Bivariate Distribution under Random Censoring. *The Annals of Statistic*, 22(3), 1299–1327.
- [28] Blanche, P, Dartigues, J. F. and Jacqmin-Gadda, H. 2013. Review and Comparison of ROC Curve Estimators for A Time-Dependent Outcome with Marker-Dependent Censoring. *Biometrical Journal*, 55(5), 687–704.
- [29] Chambless, L. E. and Diao, G. 2006. Estimation of Time-Dependent Area Under The ROC Curve for Long-Term Risk Prediction. *Statistic in Medicine*, 25(20), 3474–3486.
- [30] Viallon, V. and Latouche, A. 2011. Discrimination Measures for Survival Outcomes: Connection Between The AUC and The Predictiveness Curve. *Biometrical Journal*, 53(2), 217–236.
- [31] Uno, H., Cai, T. X., Tian, L. and Wei, L. J. 2007. Evaluating Prediction Rules for t-Year Survivors With Censored Regression Models. *Journal of the American Statistical Association*, 102(478), 527–537.
- [32] Hung, H. and Chiang, C. 2010a. Optimal Composite Markers for Time-Dependent Receiver Operating Characteristic Curves with Censored Survival Data. *Scandinavian Journal of Statistics*, 37, 664–679.
- [33] Hung, H. and Chiang, C. 2010b. Estimation Methods for Time-Dependent AUC Models with Survival Data. *Canadian Journal of Statistics*, 38, 8–26.
- [34] Lambert, J. and Chevret, S. 2014. Summary Measure of Discrimination in Survival Models Based on Cumulative/Dynamic Time-Dependent ROC Curves. *Statistical Methods in Medical Research*, 25(5), 2088–2102.
- [35] Royston, P. and Parmar, M. K. 2011. The Use of Restricted Mean Survival Time to Estimate The Treatment Effect in Randomized Clinical Trials When The Proportional Hazards Assumption is in Doubt. *Statistic in Medicine*, 30(19), 2409–2421.
- [36] Cox, D. R. 1972. Regression Models and Life Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B*, 34(2), 187–220.
- [37] Aalen, O. O. 1989. A Linear Regression Model for the Analysis of Life Times. *Statistic in Medicine*, 8(8), 907–925.
- [38] Xu, R. and O'Quigley, J. 2000. Proportional Hazards Estimate of The Conditional Survival Function. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Statistical Methodology)*, 62(4), 667–680.
- [39] Saha-Chaudhuri, P. and Heagerty, P. J. 2013. Nonparametric Estimation of A Time-Dependent Predictive Accuracy Curve. *Biostatistics*, 14(1), 42–59.
- [40] Shen, W., Ning, J. and Yuan, Y. 2015. A Direct Method to Evaluate The Time-Dependent Predictive Accuracy for Biomarkers. *Biometrics*, 71(2), 439–449.
- [41] Royston, P. and Altman, D. G. 1994. Regression Using Fractional Polynomials of Continuous Covariates: Parsimonious Parametric Modelling. *Journal of the Royal Statistical Society Series C (Applied Statistics)*, 43(3), 429–467.
- [42] Cai, T., Pepe, M. S., Lumley, T., Zheng, Y. and Jenny, N. J. 2006. The Sensitivity and Specificity of Markers for Event Times. *Biostatistics*, 7(2), 182–197.
- [43] Heagerty, P. J. and Zheng, Y. 2007. Prospective Accuracy for Longitudinal Markers. *Biometrics*, 63(2), 332–341.
- [44] Çiftçi, E. 2023. Çok durumlu modellerde geçiş olasılıklarının tahmini. Hacettepe üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 164s, Ankara.
- [45] Sertkaya, Ş. 2024. Yaşam çözümlemesinde alıcı işlem karakteristiği eğrileri. Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 70s, Ankara.
- [46] Blanche, P. Package 'timeROC', <https://cran.r-project.org/web/packages/timeROC/timeROC.pdf> (Erişim tarihi: 20.05.2024).
- [47] Heagerty, P. J. and Saha-Chaudhuri P. Package 'risksetROC', <https://cran.r-project.org/web/packages/risksetROC/risksetROC.pdf> (Erişim tarihi: 20.05.2024a).
- [48] Heagerty, P. J. and Saha-Chaudhuri, P., Package 'survivalROC', <https://cran.r-project.org/web/packages/survivalROC/survivalROC.pdf> (Erişim tarihi: 20.05.2024b).
- [49] Potapov, S., Adler, W. and Schmid, M., survAUC: Estimators of Prediction Accuracy,

<https://cran.r-project.org/web/packages/survAUC/survAUC.pdf> (Erişim tarihi: 20.05.2024).

- [50] Scheike, T., Timereg Package, <https://cran.r-project.org/web/packages/timereg/timereg.pdf> (Erişim tarihi: 20.05.2024).
- [51] Therneau, T. M. and Lumley, T., Package 'survival', <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/survival.pdf> (Erişim tarihi: 20.05.2024).
- [52] Lu Y., Wang L., Liu P., Yang P. and You M. 2012. Gene-Expression Signature Predicts Postoperative Recurrence in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer Patients. PLoS One, 7(1).
- [53] Yue Y., Cui X., Bose S., Audeh W., Zhang X. and Fraass B. 2015. Stratifying Triple-Negative Breast Cancer Prognosis Using 18 F-FDG-PET/CT Imaging. Breast Cancer Res Treat., 153(3):607–16.
- [54] Yue Y., Astvatsaturyan K., Cui X., Zhang X., Fraass B. and Bose S. 2016. Stratification of Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer Patients Using Combinatorial Biomarkers. PLoS One. 11(3).
- [55] Sayın, C.E. and Ünal, İ. 2022. Time-Dependent Receiver Operating Characteristic Analysis and Applications in The Field of Medicine. Black Sea Journal Health Science, 5(3), 411-416.