

Η φυσική ιστορία μιας νόσου: Τρόποι έκφρασης της πρόγνωσης

Εκπαιδευτικοί Στόχοι

- Να συγκριθούν 5 διαφορετικοί τρόποι περιγραφής της φυσικής ιστορίας μιας ασθένειας: θνησιμότητα, 5ετής επιβίωση, παρατηρούμενη επιβίωση, μέσος χρόνος επιβίωσης και σχετική επιβίωση.
- Να περιγραφούν δύο προσεγγίσεις για τον υπολογισμό της παρατηρούμενης επιβίωσης στον χρόνο: η προσέγγιση του πίνακα διάρκειας επιβίωσης και η μέθοδος Kaplan-Meier.
- Ναδειχθεί η χρήση των πινάκων διάρκειας επιβίωσης για την εξέταση των αλλαγών στην επιβίωση.
- Να περιγραφεί πώς οι βελτιώσεις στις απαραίτητες διαγνωστικές μεθόδους μπορεί να έχουν επίδραση στον υπολογισμό της πρόγνωσης (μετανάστευση).

Μέχρι το σημείο αυτό έχουμε μάθει πώς οι δοκιμασίες διάγνωσης και διαλογής επιτρέπουν τη διάκριση των νοσούντων και των υγιών ατόμων. Όταν βρίσκεται ότι κάποιο άτομο νοσεί, προκύπτει το ερώτημα: «Πώς μπορούμε να χαρακτηρίσουμε τη φυσική ιστορία της νόσου με ποσοτικούς όρους;» Μια τέτοιου είδους ποσοτικοποίηση είναι σημαντική για διάφορους λόγους. Πρώτον, είναι απαραίτητο να περιγράψουμε τη σοβαρότητα της νόσου

για τον καθορισμό των προτεραιοτήτων στις νοσηλευτικές παροχές και τα προγράμματα δημόσιας υγείας. Δεύτερον, συχνά οι ασθενείς θέτουν ερωτήματα για την πρόγνωση (Σχ. 6.1). Τρίτον, μια τέτοια ποσοτικοποίηση είναι σημαντική για τον καθορισμό μιας βάσης για τη φυσική ιστορία της νόσου, ούτως ώστε, καθώς διατίθενται νέες θεραπείες, οι επιπτώσεις αυτών των θεραπειών να μπορούν να συγκριθούν με το αναμενόμενο αποτέλεσμα χωρίς τη χρήση τους. Επιπλέον, εάν διατίθεν-



«Πόση ζωή έχω γιατρέ;»

ΣΧΗΜΑ 6.1 | Πόση ζωή έχω, γιατρέ; Ενδιαφέρον για την πρόγνωση. (Πηγή: The New Yorker Collection 2001. Charles Barsotti from cartoonbank.com. All rights reserved).

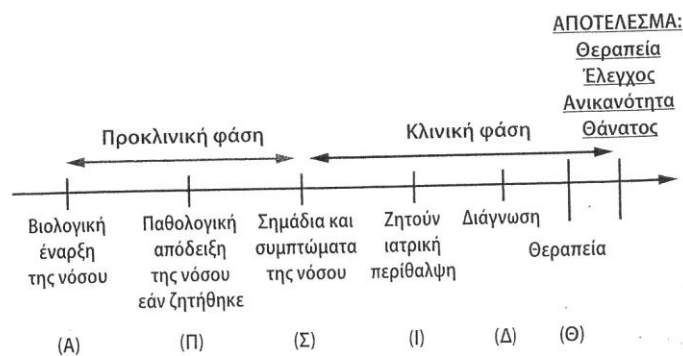
ται διαφορετικοί τύποι θεραπείας για μια δεδομένη θεραπεία, όπως χειρουργικές ή ιατρικές θεραπείες ή δύο διαφορετικά είδη χειρουργικών διαδικασιών, θέλουμε να είμαστε σε θέση να συγκρίνουμε την αποτελεσματικότητα των διαφορετικών ειδών θεραπειών. Επομένως, για να επιτραπεί μια τέτοια σύγκριση, χρειαζόμαστε ένα ποσοτικό μέσο της έκφρασης της πρόγνωσης σε ομάδες ατόμων που δέχονται διαφορετικές θεραπείες.

Στο κεφάλαιο αυτό αναλύονται κάποιοι από τους τρόπους όπου μπορεί να περιγραφεί η πρόγνωση με ποσοτικούς όρους για μια ομάδα ασθενών. Έτσι, η φυσική ιστορία της νόσου (πρόγνωση) μελετάται στο κεφάλαιο αυτό· στα επόμενα κεφάλαια μελετάται το ζήτημα του τρόπου παρέμβασης στη φυσική ιστορία της νόσου προκειμένου να βελτιωθεί η πρόγνωση: στα Κεφάλαια 7 και 8 μελετάται πώς χρησιμοποιούνται οι τυχαίοποιημένες δοκιμασίες για να επιλεγεί το κατάλληλο φάρμακο ή άλλη θεραπεία, ενώ το Κεφάλαιο 18 μελετά πώς εντοπίζεται μια νόσος σε πρωιμότερο σημείο από ό,τι συνήθως στη φυσική της ιστορία για να μεγιστοποιηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Ας αρχίσουμε με μια σχηματική παρουσίαση της φυσικής ιστορίας της νόσου σε έναν ασθενή για να μελετήσουμε την πρόγνωση, όπως φαίνεται στο Σχήμα 6.2.

Στο σημείο Α σημειώνεται η βιολογική απαρχή της νόσου. Συχνά, το σημείο αυτό δεν μπορεί να ανιχνευθεί καθώς συμβαίνει ασυμπτωματικά, πιθανόν ως μια υποκυτταρική αλλαγή, όπως μια αλλαγή στο DNA. Σε κάποιο σημείο, στην εξέλιξη της νόσου (σημείο Π), η παθολογική απόδειξη της νόσου θα μπορούσε να υπάρξει εάν αναζητηθεί. Συνεπώς, τα σημάδια και τα συμπτώματα της νόσου εκδηλώνονται στον ασθενή (σημείο Σ) και κάποια στιγμή μετά από αυτό, ο ασθενής μπορεί να αναζητήσει ιατρική νοσηλεία (σημείο Ι). Ο ασθενής στη συνέχεια θα λάβει τη διάγνωση (σημείο Δ), μετά από την οποία, θα του δοθεί θεραπεία (σημείο Θ). Το επακόλουθο στάδιο της νόσου μπορεί να καταλήξει στη θεραπεία, τον έλεγχο της ασθένειας (με ή χωρίς ανικανότητα) ή ακόμα και τον θάνατο.

Σε ποιο σημείο αρχίζουμε να ποσοτικοποιούμε τον χρόνο επιβίωσης; Ιδανικά, θα θέλαμε να το κάνουμε από την αρχή της νόσου. Γενικά, κάτι τέτοιο δεν είναι δυνατό, επειδή δεν είναι γνωστή η βιολογική έναρξη στο κάθε άτομο. Εάν μετρούσαμε τη χρονική στιγμή που ξεκινούν τα συμπτώματα, θα εισάγαμε σημαντική υποκειμενική ποικιλία στη μέτρηση του χρόνου επιβίωσης. Γενικά, για να κανονικοποιήσουμε τις μετρήσεις, υπολογίζεται η διάρκεια επιβίωσης από τη στιγμή της διάγνωσης. Παρόλα αυτά, ακόμα και με τη χρήση αυτής της χρονικής στιγμής, υπάρχει σημαντική ποικιλομορφία, καθώς



ΣΧΗΜΑ 6.2 | Η φυσική ιστορία της νόσου σε έναν ασθενή.

οι ασθενείς δια-
άζονται ιατρικ-
νόσοι, όπως με-
δας, είναι βραδ-
οι ασθενείς που
κρίνουν την έ-
χρονική στιγμή
σηλείας. Επιπρ-
επιβίωση από
οσδήποτε ασθ-
πριν από τη διά-
λογισμό. Τι επίδ-
στους υπολογισ-
Μια σημαν-
«Πώς πραγμα-
ένας σαφής γν-
που σχετίζεται με
μας αφορά; Συ-
τοια δοκιμασία.

ρεί να διαγνω-
μολυσματικού
άτομα είναι φο-
να μολύνονται
πάντα ότι ο απο-
είναι η αιτία της
θανάτου να ήτ
διάγνωση με τι
αλλά υπάρχει σε
των διαφανειών
παθολόγους. Έν-
συγκεκριμένα πε-
οι πονοκέφαλοι,
πλάτης και η δυσ-
χει συγκεκριμένη
νεπώς, όταν αν-
υπολογίζεται από
είναι σαφές το χ-
ρούν να ληφθούν
τη μελέτη διαφο-
αξιολόγηση της π-
Η πρόγνωση
φορά στους θανά-
φορά στους επιζ-
στην παρακάτω

οι ασθενείς διαφέρουν στον βαθμό που χρειάζονται ιατρική νοσηλεία. Επιπλέον, κάποιες νόσοι, όπως μερικά συγκεκριμένα είδη αρθρίτιδας, είναι βραδείες και εξελίσσονται αργά, οπότε οι ασθενείς μπορεί να μην είναι σε θέση να διακρίνουν την έναρξη των συμπτωμάτων ή τη χρονική στιγμή που χρειάζονται ιατρική νοσηλεία. Επιπρόσθετα, όταν υπολογίζεται η επιβίωση από τη στιγμή της διάγνωσης, οποιoσδήποτε ασθενής που μπορεί να έχει πεθάνει πριν από τη διάγνωση αποκλείεται από τον υπολογισμό. Τι επίδραση θα είχε το πρόβλημα αυτό στους υπολογισμούς της πρόγνωσης;

Μια σημαντική σχετική ερώτηση είναι: «Πώς πραγματοποιείται η διάγνωση;» Υπάρχει ένας σαφής γνωμοδοτικός έλεγχος για τη νόσο που σχετίζεται με την παθολογία της νόσου και μας αφορά; Συχνά δεν είναι διαθέσιμη μια τέτοια δοκιμασία. Μερικές φορές μια νόσος μπορεί να διαγνωστεί με την απομόνωση ενός μολυσματικού παράγοντα, αλλά καθώς τα άτομα είναι φορείς μικροοργανισμών χωρίς να μολύνονται πραγματικά, δεν γνωρίζουμε πάντα ότι ο απομονωμένος μικροοργανισμός είναι η αιτία της νόσου. Για κάποιες νόσους, πιθανότατα να ήταν προτιμότερο να κάνουμε διάγνωση με την ιστολογική επιβεβαίωση, αλλά υπάρχει συχνά ποικιλία στην ερμηνεία των διαφανειών των ιστών από διαφορετικούς παθολόγους. Ένα επιπλέον ζήτημα είναι ότι σε συγκεκριμένα προβλήματα υγείας, όπως είναι οι πονοκέφαλοι, ο πόνος στο κάτω μέρος της πλάτης και η δυσμηνόρροια, ίσως να μην υπάρχει συγκεκριμένη διάγνωση στους ιστούς. Συνεπώς, όταν αναφέρουμε ότι η επιβίωση υπολογίζεται από τη στιγμή της διάγνωσης, δεν είναι σαφές το χρονικό πλαίσιο. Οι ιστοί μπορούν να ληφθούν υπόψη καθώς συνεχίζουμε τη μελέτη διαφορετικών προσεγγίσεων για την αξιολόγηση της πρόγνωσης.

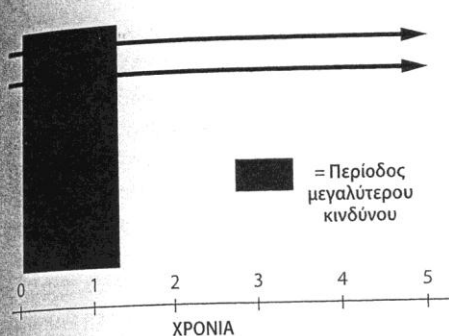
Η πρόγνωση μπορεί να εκφραστεί με αναφορά στους θανάτους από τη νόσο ή με αναφορά στους επιζήσαντες από τη νόσο. Αν και στην παρακάτω συζήτηση χρησιμοποιούνται

και οι δύο προσεγγίσεις, το τελικό σημείο που χρησιμοποιείται για τους σκοπούς της συζήτησής μας είναι οι θάνατοι. Επειδή ο θάνατος είναι αναπόφευκτος, δεν κάνουμε λόγο για το αν θα πεθάνουμε ή όχι, αλλά για την παράταση του χρόνου θανάτου. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν και άλλα τελικά σημεία, συμπεριλαμβανομένου του διαστήματος από τη διάγνωση της νόσου ή από τη διάγνωση του χρόνου λειτουργικής δυσχέρειας, ανικανότητας ή τις αλλαγές στην ποιότητα ζωής του ασθενούς, όπου μπορεί να επηρεαστούν από την επιθετικότητα της διαθεσιμής θεραπείας ή ο βαθμός στον οποίο μπορεί να εξαλειφθούν κάποια από τα συμπτώματα, ακόμα και αν η ζωή του ασθενούς δεν μπορεί να επεκταθεί. Όλοι αυτοί είναι σημαντικοί αριθμοί, αλλά δεν μελετώνται στο κεφάλαιο αυτό.

ΔΕΙΚΤΗΣ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ (CASE-FATALITY)

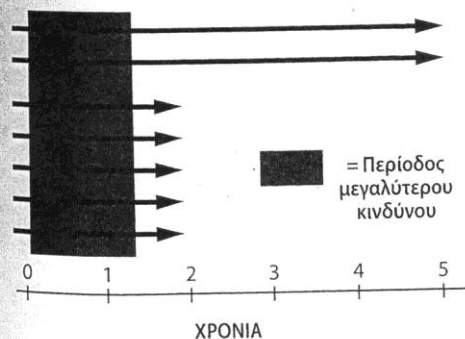
Ο πρώτος τρόπος για να εκφραστεί η πρόγνωση είναι ο δείκτης θνητότητας, που μελετήθηκε στο Κεφάλαιο 4. Ο δείκτης θνητότητας ορίζεται ως ο αριθμός των ατόμων που πεθαίνουν από μία νόσο διά τον αριθμό των ατόμων που πάσχουν από τη νόσο. Δεδομένου ότι κάποιος/α πάσχει από τη νόσο, τι πιθανότητα υπάρχει να πεθάνει από αυτήν; Πρέπει να σημειωθεί ότι ο παρονομαστής για τον δείκτη θνητότητας είναι ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από τη νόσο. Αυτό διαφέρει από τον δείκτη θνησιμότητας, όπου ο παρονομαστής συμπεριλαμβάνει οποιονδήποτε κινδυνεύει να πεθάνει από την ασθένεια—τόσο τα άτομα που πάσχουν από τη νόσο όσο και άτομα που δεν πάσχουν (ακόμα) από τη νόσο, αλλά θα μπορούσαν δυνητικά.

Ο δείκτης θνητότητας δεν συμπεριλαμβάνει κάποια αναλυτική δήλωση χρόνου. Παρόλα αυτά, ο χρόνος εκφράζεται αναλυτικά, επειδή ο δείκτης θνητότητας χρησιμοποιείται γενικά για οξείες νόσους όπου ο θάνατος, εάν συμβεί, συμβαίνει σχετικά σύντομα μετά τη νόσο. Κατά

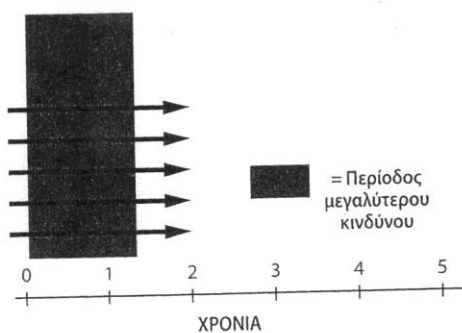


ΣΧΗΜΑ 6.5 | Δύο άτομα, από τα οποία το καθένα παρακολουθήθηκε για 5 χρόνια, και η σχέση με την περίοδο υψηλότερου κινδύνου.

ριόδου κινδύνου (Σχ. 6.5). Αντίθετα, τα περισσότερα από τα διαστήματα 2 ετών των πέντε ατόμων που παρουσιάζονται στο δεύτερο παράδειγμα θα προκύψουν κατά την περίοδο υψηλού κινδύνου (Σχ. 6.6). Συνεπώς, συγκρίνοντας τα δύο παραδείγματα (Σχ. 6.7); οι περισσότεροι θάνατοι θα αναμένονταν στο παράδειγμα των πέντε ατόμων που παρακολουθήθηκαν για 2 έτη παρά στο παράδειγμα των δύο ατόμων που παρακολουθήθηκαν για 5 έτη. Παρά το θέμα αυτό, τα ανθρωποέτη είναι



ΣΧΗΜΑ 6.7 | Δύο παραδείγματα 10 ανθρωποετών όπου η περίοδος μεγαλύτερου κινδύνου είναι λίγο καιρό μετά τη διάγνωση έως και 20 μήνες μετά τη διάγνωση.



ΣΧΗΜΑ 6.6 | Πέντε άτομα, από τα οποία το καθένα παρακολουθήθηκε για 2 χρόνια, και η σχέση με την περίοδο υψηλότερου κινδύνου.

χρήσιμα ως παρονομαστές των δεικτών των συμβάντων σε πολλές καταστάσεις, όπως οι τυχαιοποιημένες δοκιμασίες (βλ. Κεφάλαια 7 και 8) και οι μελέτες κοορτών (βλ. Κεφάλαιο 9).

Δείκτης 5ετούς επιβίωσης (5 year survival rate)

Κάποιος άλλος δείκτης που συνηθίζεται να εκφράζει την πρόγνωση είναι ο δείκτης 5ετούς επιβίωσης (5-year survival rate). Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται συχνά στην κλινική πράξη, ειδικά στην αξιολόγηση των θεραπειών καρκίνου.

Ο δείκτης 5ετούς επιβίωσης είναι το ποσοστό των ασθενών που παραμένουν ζωντανοί 5 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας ή 5 χρόνια μετά τη διάγνωση. Παρά την ευρεία χρήση του διαστήματος των 5 ετών, πρέπει να επισημανθεί το γεγονός ότι δεν υπάρχει τίποτα ιδιαίτερο στα 5 αυτά χρόνια. Φυσικά δεν συμβαίνει σημαντική βιολογική αλλαγή απότομα στα 5 χρόνια, στη φυσική ιστορία της νόσου που θα δικαιολογούσε την αξιοποίησή της ως τερματικό σημείο. Ωστόσο, οι περισσότεροι θάνατοι από καρκίνο προκύπτουν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου μετά τη διάγνωση, χρησιμοποιείται η 5ετής επιβίωση ως δείκτης επιτυχίας στη θεραπεία του καρκίνου.

Ένα πρόβλημα με τη χρήση του δείκτη 5ετούς επιβίωσης έχει γίνει εμφανές τα τελευταία χρόνια με την αύξηση των προγραμμάτων διαλογής. Ας εξετάσουμε ένα υποθετικό παράδειγμα: στο Σχήμα 6.8 απεικονίζεται ένα χρονοδιάγραμμα για μια γυναίκα με βιολογική έναρξη του καρκίνου του μαστού το 2000. Καθώς η νόσος ήταν υποκλινικής μορφής εκείνη τη χρονική στιγμή δεν είχε συμπτώματα. Το 2008, εντόπισε ένα οίδημα στον μαστό που επέσπευσε την επίσκεψή της στον γιατρό, ο οποίος έκανε τη διάγνωση. Στη συνέχεια η ασθενής υποβλήθηκε σε μαστεκτομή. Το 2010 απεβίωσε από μετάσταση καρκίνου. Όπως υπολογίστηκε από τον δείκτη 5ετούς επιβίωσης που χρησιμοποιείται συχνά ως μέγεθος επιτυχίας της θεραπείας, η θεραπεία στην ασθενή δεν έχει «επιτυχία», καθώς επιβίωσε για 2 μόνο χρόνια μετά τη διάγνωση.

Ας φανταστούμε τώρα ότι η γυναίκα αυτή ήταν μέλος της κοινότητας, στην οποία υπήρξε δυναμική εκστρατεία για τον προληπτικό έλεγχο του καρκίνου του μαστού (μικρότερο χρονοδιάγραμμα στο Σχήμα 6.9). Όπως προηγουμένως, η βιολογική έναρξη της νόσου έγινε το 2000, αλλά το 2005, ανιχνεύθηκε μέσω διαλογής με έναν πολύ μικρό όγκο στον μαστό. Υποβλήθηκε σε χειρουργείο το 2005 και πέθανε το 2010. Επειδή επιβίωσε 5 χρόνια μετά τη διάγνωση και τη θεραπεία, αυτή τη στιγμή θα ανιχνευόταν ως θεραπευτική επιτυχία όσον αφορά την 5ετή επιβίωση. Παρόλα αυτά, αυτή η προφανής μεγαλύτερης

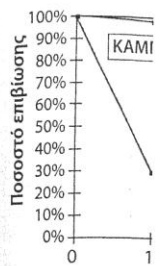


ΣΧΗΜΑ 6.8 | Το πρόβλημα της 5ετούς επιβίωσης σε έναν πληθυσμό διαλογής: I. Κατάσταση χωρίς τη διαλογή.

διάρκειας επιβίωση είναι ένα τέχνασμα. Ο θάνατος εντούτοις επήλθε το 2010· η ζωή της ασθενούς δεν επιμηκύνθηκε από την πρόωρη ανίχνευση και θεραπεία. Αυτό που συνέβη είναι ότι αυξήθηκε το διάστημα ανάμεσα στη διάγνωση της (και θεραπεία) και τον θάνατό της μέσω της πρόωρης διάγνωσης, αλλά δεν σημειώθηκε καθυστέρηση στη στιγμή του θανάτου. (Το διάστημα μεταξύ της πρόωρης διάγνωσης το 2005 έγινε πιθανό από τη διαλογή και ο μετέπειτα συνήθως χρόνος της διάγνωσης το 2008 καλείται *κύριος χρόνος*. Ο όρος μελετάται λεπτομερώς στο Κεφάλαιο 18 όσον αφορά την αξιολόγηση διαλογής.) Είναι παραπλανητικό να συμπεράνουμε ότι, δεδομένης της 5ετούς επιβίωσης της ασθενούς, το αποτέλεσμα του δεύτερου σεναρίου είναι μακράν καλύτερο από το πρώτο, επειδή δεν υπήρξε αλλαγή στη φυσική ιστορία της νόσου, όπως αντικατοπτρίζεται από το έτος θανάτου. Αντιθέτως, η μόνη αλλαγή που συνέβη ήταν η διάγνωση 3 χρόνια νωρίτερα (2005 αντί 2008), οπότε η ασθενής έλαβε ιατρική φροντίδα για καρκίνο του μαστού, με όλες τις ακόλουθες δυσκολίες τους για επιπλέον 3 χρόνια. Όταν πραγματοποιείται η διαλογή, κατά συνέπεια, μπορεί να παρατηρηθεί μεγαλύτερος δείκτης 5ετούς επιβίωσης, όχι επειδή τα άτομα ζουν περισσότερο, αλλά



ΣΧΗΜΑ 6.9 | Το πρόβλημα της 5ετούς επιβίωσης σε έναν πληθυσμό διαλογής: II. Εγκαιρότερη ανίχνευση νόσου μέσω της διαλογής.



ΣΧΗΜΑ 6.10 | δύο υποθετικό

μόνο επειδή έγινε αυτό το είδος υπόψη προγράμματος πέρασμα ότι είναι πρόβλημα 5ετή επιβίωση: έχουμε την εμπειρία ασθενών που έζησαν χρόνια πριν, είναι χρησιμοποιήσιμα είναι χρήσιμα τους ασθενείς 5ετής επιβίωση αξιολογήσουμε πριν από 5 χρόνια το κατάλληλο μ Τέλος, στο 5 τελευταίο ζήτημα επιβίωση. Εδώ της για δύο πληθυσμούς επιβίωση είναι πεκαμπύλες που επιβίωση είναι αρεπιβίωση στα 5 ομάδες, οι περισσότερες δεν σημειώθηκαν ενώ οι περισσότερες σημειώθηκαν.



ΣΧΗΜΑ 6.10 | Καμπύλες 5ετούς επιβίωσης σε δύο υποθετικούς πληθυσμούς.

μόνο επειδή έγινε εγκαίρως διάγνωση. Το είδος αυτό του πιθανού σφάλματος πρέπει να ληφθεί υπόψη στην αξιολόγηση του όποιου προγράμματος διαλογής πριν εξαχθεί το συμπέρασμα ότι είναι χρήσιμη η διαλογή.

Άλλο πρόβλημα που προκύπτει με την 5ετή επιβίωση είναι το αν θέλουμε να μελετήσουμε την εμπειρία επιβίωσης μιας ομάδας ασθενών που διαγνώστηκαν λιγότερο από 5 χρόνια πριν, είναι σαφές ότι δεν μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε το κριτήριο αυτό, επειδή είναι χρήσιμα τα 5 χρόνια παρατήρησης για τους ασθενείς αυτούς για να υπολογιστεί η 5ετής επιβίωση. Επομένως, εάν θέλουμε να αξιολογήσουμε μια θεραπεία που ξεκίνησε πριν από 5 χρόνια, η 5ετής επιβίωση δεν είναι το κατάλληλο μέσο.

Τέλος, στο Σχήμα 6.10 παρουσιάζεται ένα τελευταίο ζήτημα που σχετίζεται με την 5ετή επιβίωση. Εδώ βλέπουμε καμπύλες επιβίωσης για δύο πληθυσμούς, Α και Β. Η 5ετής επιβίωση είναι περίπου 10%. Παρόλα αυτά οι καμπύλες που οδηγούν στην ίδια 5ετή επιβίωση είναι αρκετά διαφορετικές. Αν και η επιβίωση στα 5 χρόνια είναι ίδια για τις δύο ομάδες, οι περισσότεροι θάνατοι στην ομάδα Α δεν σημειώθηκαν μέχρι το πέμπτο έτος, ενώ οι περισσότεροι θάνατοι στην ομάδα Β σημειώθηκαν τον πρώτο χρόνο. Επομένως,

παρά τις πανομοιότυπες 5ετείς επιβιώσεις, η επιβίωση κατά τη διάρκεια των 5 ετών είναι σαφώς καλύτερη από αυτή στην ομάδα Α.

ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΜΕΝΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Τεκμηρίωση για τον πίνακα επιβίωσης

Μία ακόμα προσέγγιση είναι, να χρησιμοποιηθεί η παρατηρούμενη επιβίωση με την πάροδο του χρόνου. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιούμε έναν πίνακα επιβίωσης. Ας μελετήσουμε το εννοιολογικό πλαίσιο που αποτελεί τη βάση για τον υπολογισμό των δεικτών επιβίωσης με τη χρήση του πίνακα επιβίωσης.

Στον Πίνακα 6.1, παρουσιάζεται μία υποθετική μελέτη των αποτελεσμάτων θεραπείας σε ασθενείς από το 2000 έως το 2004 και στη συνέχεια το 2005. (Ρίχνοντας απλά μια ματιά στον πίνακα αυτό, μπορείτε να συμπεράνετε ότι το παράδειγμα είναι υποθετικό, καθώς ο τίτλος αποδεικνύει ότι εξετάστηκαν όλοι).

Για καθένα ημερολογιακό έτος θεραπείας, ο πίνακας παρουσιάζει τον αριθμό των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία και των αριθμό των εν ζωή ασθενών κάθε ημερολογιακού έτους μετά την έναρξη της θεραπείας. Για παράδειγμα, από τους 84 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία το 2000 οι 44 ήταν ζωντανοί το 2001, έναν χρόνο μετά την έναρξη της θεραπείας· οι 21 ήταν ζωντανοί το 2002 κ.ο.κ.

Όλα τα αποτελέσματα στον Πίνακα 6.1 προκύπτουν από δεδομένα που διατίθενται για την αξιολόγηση της θεραπείας. Εάν θέλουμε να περιγράψουμε την πρόγνωση σε αυτούς τους θεραπευμένους ασθενείς χρησιμοποιώντας όλα τα δεδομένα του πίνακα, προφανώς δεν μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τον δείκτη 5ετούς επιβίωσης, γιατί δεν έχει παρακολουθηθεί ολόκληρη η ομάδα των 375 ασθενών για 5 χρόνια. Θα υπολογίζαμε τον δείκτη 5ετούς επιβίωσης χρησιμοποιώντας μόνο 84 ασθενείς που ξεκίνησαν το 2000 και παρακολουθήθηκαν έως το 2005, καθώς είναι οι μόνοι που πα-

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.1 | Υποθετική μελέτη των αποτελεσμάτων της θεραπείας σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν από το 2000 έως το 2004 και επανεξετάστηκαν το 2005 (καμία στην επανεξέταση)

Έτος θεραπείας	Αριθμός θεραπευμένων ασθενών	ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΝ ΖΩΗ ΑΤΟΜΩΝ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ				
		2001	2002	2003	2004	2005
2000	84	44	21	13	10	8
2001	62		31	14	10	6
2002	93			50	20	13
2003	60				29	16
2004	76					43

ρακολουθήθηκαν για 5 χρόνια. Παρόλα αυτά, στην περίπτωση αυτή θα απαιτούνταν να απορριφθούν τα υπόλοιπα δεδομένα, που πιθανότατα να είναι άτυχα, δεδομένων της προσπάθειας και των εξόδων που απαιτήθηκαν για την απόκτησή τους, αλλά και επιπλέον των αποκαλύψεων που θα προέκυπταν για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Το ερώτημα είναι: πώς μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε το σύνολο των πληροφοριών στον Πίνακα 6.1 για να περιγράψουμε την εμπειρία επιβίωσης των ασθενών στη μελέτη αυτή;

Για να τις χρησιμοποιήσουμε όλες, αναδιοργανώνουμε τα δεδομένα από τον Πίνακα 6.1 όπως φαίνονται στον Πίνακα 6.2. Στον Πί-

νακα αυτόν, τα δεδομένα φαίνονται ως ο αριθμός των ασθενών που ξεκίνησαν τη θεραπεία κάθε ημερολογιακό έτος και ο αριθμός αυτών που είναι εν ζωή κάθε χρόνο που ολοκληρώνεται από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που ξεκίνησαν τη θεραπεία το 2004 παρακολουθήθηκαν μόνο για 1 έτος, επειδή η μελέτη τελείωνε το 2005.

Πώς χρησιμοποιούμε τον πίνακα με τα δεδομένα στη μορφή αυτή; Πρώτα αναρωτιόμαστε: «Τι πιθανότητα επιβίωσης υπάρχει 1 χρόνο μετά την έναρξη της θεραπείας;» Για να απαντήσουμε, διαιρούμε τον συνολικό αριθμό των ασθενών που ήταν εν ζωή έναν χρόνο μετά την έναρξη της θεραπείας (197) με τον συνολικό

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.2 | Αναδιοργάνωση των δεδομένων στον Πίνακα 6.1, παρουσιάζοντας την επιβίωση που ταξινομήθηκε ανά χρόνια από τη στιγμή της ένταξης στη θεραπεία (καμία απώλεια κατά την επανεξέταση)

Έτος θεραπείας	Αριθμός θεραπευμένων ασθενών	ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΝ ΖΩΗ ΑΤΟΜΩΝ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ				
		1ος Χρόνος	2ος Χρόνος	3ος Χρόνος	4ος Χρόνος	5ος Χρόνος
2000	84	44	21	13	10	8
2001	62	31	14	10	6	
2002	93	50	20	13		
2003	60	29	16			
2004	76	43				

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.3

Έτος θεραπείας

2000
2001
2002
2003
2004
Σύνολα

αριθμό των ασθενών (375) (Πίν. 6.1 πρώτο χρόνο (P₁

P₁

Στη συνέχεια να επιβιώσει ο χρόνο, έχοντας επιβίωση την έναρξη της θεραπείας (Πίν. 6.4 τα 197

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.4 | Ανά και

Έτος θεραπείας

2000
2001
2002
2003
2004
Σύνολα

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.3 | Ανάλυση της επιβίωσης σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν από το 2000 έως το 2004 και επανεξετάστηκαν το 2005 (καμία απώλεια κατά την επανεξέταση): I

Έτος Θεραπείας	Αριθμός θεραπευμένων ασθενών	ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΝ ΖΩΗ ΑΤΟΜΩΝ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ				
		1ος Χρόνος	2ος Χρόνος	3ος Χρόνος	4ος Χρόνος	5ος Χρόνος
2000	84	44	21	13	10	8
2001	62	31	14	10	6	
2002	93	50	20	13		
2003	60	29	16			
2004	76	43				
Σύνολα	375	197				

$$P_1 = \text{Πιθανότητα επιβίωσης τον πρώτο χρόνο} = \frac{197}{375} = 0,525$$

αριθμό των ασθενών που ξεκίνησαν τη θεραπεία (375) (Πίν. 6.3). Η πιθανότητα επιβίωσης τον πρώτο χρόνο (P_1) είναι:

$$P_1 = \frac{197}{375} = 0,525$$

Στη συνέχεια ρωτάμε: «Ποια η πιθανότητα να επιβιώσει ο ασθενής κατά τον δεύτερο χρόνο, έχοντας επιβιώσει τον πρώτο χρόνο μετά την έναρξη της θεραπείας;» παρατηρούμε στον Πίνακα 6.4 τα 197 άτομα επιβίωσαν τον πρώτο

χρόνο, αλλά για τα 43 από αυτά (όσοι ξεκίνησαν το 2004), δεν έχουμε επιπλέον πληροφορίες γιατί παρακολουθήθηκαν μόνο για 1 έτος. Επειδή επιβίωσαν 71 άτομα τον δεύτερο χρόνο, υπολογίζουμε την πιθανότητα επιβίωσης κατά τον δεύτερο χρόνο, δεδομένου ότι ο ασθενής επιβίωσε τον δεύτερο χρόνο (P_2) ως εξής:

$$P_2 = \frac{71}{197 - 43} = 0,461$$

Στον παρονομαστή αφαιρούμε τους 43 ασθενείς

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.4 | Ανάλυση της επιβίωσης σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν από το 2000 έως το 2004 και επανεξετάστηκαν το 2005 (καμία απώλεια κατά την επανεξέταση): II

Έτος Θεραπείας	Αριθμός θεραπευμένων ασθενών	ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΝ ΖΩΗ ΑΤΟΜΩΝ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ				
		1ος Χρόνος	2ος Χρόνος	3ος Χρόνος	4ος Χρόνος	5ος Χρόνος
2000	84	44	21	13	10	8
2001	62	31	14	10	6	
2002	93	50	20	13		
2003	60	29	16			
2004	76	43				
Σύνολα		197	71			

$$P_2 = \text{Πιθανότητα επιβίωσης το δεύτερο χρόνο} = \frac{71}{197 - 43} = 0,461$$

νείς για τους οποίους δεν υπάρχουν δεδομένα κατά τον δεύτερο χρόνο.

Ακολουθώντας αυτό το πρότυπο, θέτουμε την ερώτηση: «Δεδομένου ότι το άτομο επιβίωσε στο τέλος του δεύτερου χρόνου, ποια η πιθανότητα να επιβιώσει στο τέλος του τρίτου χρόνου;»

Στον Πίνακα 6.5, παρατηρούμε ότι επιβίωσαν 36 άτομα τον τρίτο χρόνο. Αν και επιβίωσαν 71 άτομα τον δεύτερο χρόνο, δεν έχουμε επιπλέον πληροφορίες για την επιβίωση 16 από αυτούς καθώς ξεκίνησαν νωρίς τη μελέτη. Επομένως, αφαιρούμε 16 από τους 71 και υπολογίζουμε την πιθανότητα επιβίωσης κατά τον τρίτο χρόνο, δεδομένης της επιβίωσης στο τέλος του τρίτου έτους (P_3) ως:

$$P_3 = \frac{36}{71-16} = 0,655$$

Στη συνέχεια θέτουμε το εξής ερώτημα: «Εάν ένα άτομο επιβιώσει τον τρίτο χρόνο, ποια η πιθανότητα να επιβιώσει στο τέλος του τέταρτου χρόνου;»

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 6.6, ένα σύνολο 36 ατόμων επιβίωσαν τον τρίτο χρόνο, αλλά δεν έχουμε επιπλέον πληροφορίες για 13 άτομα.

Καθώς 16 επιβίωσαν τον τέταρτο χρόνο, η πιθανότητα επιβίωσης τον τέταρτο χρόνο, εάν το άτομο επιβίωσε τον τέταρτο χρόνο (P_4) είναι:

$$P_4 = \frac{16}{36-13} = 0,696$$

Τέλος, κάνουμε τον ίδιο υπολογισμό και για τον πέμπτο χρόνο (Πίν. 6.7). Παρατηρούμε ότι επιβίωσαν 16 άτομα τον πέμπτο χρόνο, αλλά δεν υπάρχουν επιπλέον πληροφορίες για 6 από αυτά.

Καθώς 8 άτομα επιβίωσαν το τέλος του πέμπτου χρόνου, η πιθανότητα επιβίωσης τον πέμπτο χρόνο, εάν το άτομο επιβίωσε τον πέμπτο χρόνο (P_5) είναι:

$$P_5 = \frac{8}{16-6} = 0,800$$

Χρησιμοποιώντας όλα τα δεδομένα που υπολογίσαμε, θέτουμε το ερώτημα: «Ποια η πιθανότητα επιβίωσης και τα 5 χρόνια;» Στον Πίνακα 6.8 απεικονίζονται οι πιθανότητες επιβίωσης για κάθε έτος που υπολογίσαμε.

Οπότε πλέον μπορούμε να απαντήσουμε στο ερώτημα: «Εάν ενταχθεί ένα άτομο στη μελέτη, ποια η πιθανότητα αυτός/ή να επι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.5 | Ανάλυση της επιβίωσης σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν από το 2000 έως το 2004 και επανεξετάστηκαν το 2005 (καμία απώλεια κατά την επανεξέταση): III

Έτος Θεραπείας	Αριθμός θεραπευμένων ασθενών	ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΝ ΖΩΗ ΑΤΟΜΩΝ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ				
		1ος Χρόνος	2ος Χρόνος	3ος Χρόνος	4ος Χρόνος	5ος Χρόνος
2000	84	44	21	13	10	8
2001	62	31	14	10	6	
2002	93	50	20	13		
2003	60	29	16			
2004	76	43		36		
Σύνολα			71	36		

$$P_3 = \text{Πιθανότητα επιβίωσης τον τρίτο χρόνο} = \frac{36}{71-16} = 0,655$$

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.6 |

Έτος Θεραπείας

2000

2001

2002

2003

2004

Σύνολα

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.7 |

Έτος Θεραπείας

2000

2001

2002

2003

2004

Σύνολα

βιώσει 5 χρόνια;» Η πιθανότητα είναι το γινόμενο των πιθανοτήτων επιβίωσης απεικονίζεται στο Πίνακα 6.8. Η πιθανότητα επιβίωσης 5 χρόνια είναι:

$$= P_1 \times P_2 \times P_3 = 0,525 \times 0,655 \times 0,696 = 0,238 \text{ ή } 23,8\%$$

Οι πιθανότητες για επιβίωση 1, 2, 3, 4 και 5 χρόνια διαφέρουν.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.6 | Ανάλυση της επιβίωσης σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν από το 2000 έως το 2004 και επανεξετάστηκαν το 2005 (καμία απώλεια κατά την επανεξέταση): IV

Έτος θεραπείας	Αριθμός θεραπευμένων ασθενών	ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΝ ΖΩΗ ΑΤΟΜΩΝ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ				
		1ος Χρόνος	2ος Χρόνος	3ος Χρόνος	4ος Χρόνος	5ος Χρόνος
2000	84	44	21	13	10	8
2001	62	31	14	10	6	
2002	93	50	20	13		
2003	60	29				
2004	76	43	16			
Σύνολα				36	16	

$$P_4 = \text{Πιθανότητα επιβίωσης τον τέταρτο χρόνο} = \frac{16}{36 - 13} = 0,696$$

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.7 | Ανάλυση της επιβίωσης σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν από το 2000 έως το 2004 και επανεξετάστηκαν το 2005 (καμία απώλεια κατά την επανεξέταση): V

Έτος θεραπείας	Αριθμός θεραπευμένων ασθενών	ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΝ ΖΩΗ ΑΤΟΜΩΝ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ				
		1ος Χρόνος	2ος Χρόνος	3ος Χρόνος	4ος Χρόνος	5ος Χρόνος
2000	84	44	21	13	10	8
2001	62	31	14	10	6	
2002	93	50	20	13		
2003	60	29				
2004	76	43	16			
Σύνολα					16	8

$$P_5 = \text{Πιθανότητα επιβίωσης τον πέμπτο χρόνο} = \frac{8}{16 - 6} = 0,800$$

βιώσει 5 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας.» Η πιθανότητα επιβίωσης για 5 χρόνια είναι το γινόμενο για καθεμία από τις πιθανότητες επιβίωσης κάθε χρόνο αντίστοιχα, που απεικονίζεται στον Πίνακα 6.8. Επομένως, η πιθανότητα επιβίωσης για 5 χρόνια είναι:

$$= P_1 \times P_2 \times P_3 \times P_4 \times P_5$$

$$= 0,525 \times 0,461 \times 0,655 \times 0,696 \times 0,800$$

$$= 0,88 \text{ ή } 8,8\%$$

Οι πιθανότητες επιβίωσης κατά τη διάρκεια διαφορετικών περιόδων παρουσιάζονται

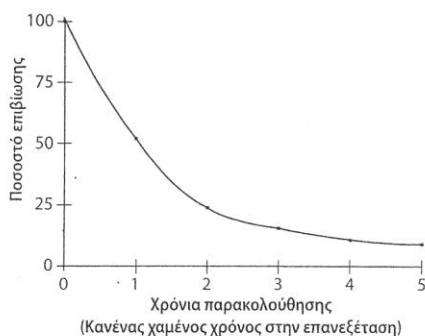
στον Πίνακα 6.9. Αυτοί οι υπολογισμοί μπορούν να παρουσιαστούν γραφικά σε μία καμπύλη επιβίωσης, όπως φαίνεται από το Σχήμα 6.11. Σημειώτέον ότι οι υπολογισμοί αυτοί χρησιμοποιούν το σύνολο των δεδομένων που αποκτήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων για τους ασθενείς που δεν παρακολουθήθηκαν για όλη τη διάρκεια των 5 ετών της μελέτης. Ως αποτέλεσμα αυτού, η χρήση των δεδομένων είναι οικονομικοί και αποδοτικοί.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.8 | Πιθανότητα επιβίωσης για κάθε χρόνο της μελέτης

P_1 = Πιθανότητα επιβίωσης τον 1ο χρόνο = $\frac{197}{375} = 0,525 = 52,5\%$
P_2 = Πιθανότητα επιβίωσης τον 2ο χρόνο δεδομένης της επιβίωσης μέχρι το τέλος του 1ου χρόνου = $\frac{71}{197-43} = 0,461 = 46,1\%$
P_3 = Πιθανότητα επιβίωσης τον 3ο χρόνο δεδομένης της επιβίωσης μέχρι το τέλος του 2ου χρόνου = $\frac{36}{71-16} = 0,655 = 65,5\%$
P_4 = Πιθανότητα επιβίωσης τον 4ο χρόνο δεδομένης της επιβίωσης μέχρι το τέλος του 3ου χρόνου = $\frac{16}{36-13} = 0,696 = 69,6\%$
P_5 = Πιθανότητα επιβίωσης τον 5ο χρόνο δεδομένης της επιβίωσης μέχρι το τέλος του 4ου χρόνου = $\frac{8}{16-6} = 0,800 = 80,0\%$

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.9 | Σωρευτικές πιθανότητες επιβίωσης σε διαφορετικές χρονικές περιόδους

Πιθανότητα επιβίωσης τον 1ο χρόνο = $P_1 = 0,525 = 52,5\%$
Πιθανότητα επιβίωσης τον 2ο χρόνο = $P_1 \times P_2 = 0,525 \times 0,461 = 0,242 = 24,2\%$
Πιθανότητα επιβίωσης τον 3ο χρόνο = $P_1 \times P_2 \times P_3 = 0,525 \times 0,461 \times 0,655 = 0,159 = 15,9\%$
Πιθανότητα επιβίωσης τον 4ο χρόνο = $P_1 \times P_2 \times P_3 \times P_4 = 0,525 \times 0,461 \times 0,655 \times 0,696 = 0,110 = 11,0\%$
Πιθανότητα επιβίωσης τον 5ο χρόνο = $P_1 \times P_2 \times P_3 \times P_4 \times P_5 = 0,525 \times 0,461 \times 0,655 \times 0,696 \times 0,800 = 0,088 = 8,8\%$



ΣΧΗΜΑ 6.11 | Καμπύλη επιβίωσης σε ένα υποθετικό παράδειγμα ασθενών που θεραπεύτηκαν από το 2000 έως το 2004 και παρακολούθηθηκαν έως το 2005.

Υπολογίζοντας τον πίνακα επιβίωσης

Προχωρούμε λοιπόν στα δεδομένα από το παράδειγμα αυτό στην τυπική μορφή πινάκων που συνήθως παρουσιάζονται στον υπολογισμό του πίνακα διάρκειας επιβίωσης. Στο παράδειγμα που περιγράφηκε παραπάνω τα

άτομα, των οποίων τα δεδομένα δεν ήταν διαθέσιμα για όλο το 5ετές διάστημα της μελέτης ήταν αυτά που εγγράφηκαν κάποια στιγμή αφού είχε ξεκινήσει, κατά συνέπεια δεν παρακολούθηθηκαν για όλη την περίοδο των 5 ετών. Σχεδόν σε κάθε μελέτη της διάρκειας επιβίωσης, παρόλα αυτά, δεν εξετάζονται όλα τα άτομα της μελέτης. Είτε δεν μπορούν να εντοπισθούν είτε αρνούνται να συμμετάσχουν στη μελέτη. Στον υπολογισμό του πίνακα επιβίωσης, τα άτομα για τα οποία δεν υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία για όλη την περίοδο εξέτασης —είτε επειδή η εξέταση δεν ήταν δυνατή είτε επειδή εντάχθηκαν στη μελέτη αφότου είχε ξεκινήσει— ονομάζονται «αποσύρσεις» (ή απώλειες στην εξέταση).

Στον Πίνακα 6.10 απεικονίζονται τα δεδομένα του παραδείγματος αυτού με πληροφορίες που παρέχονται για τον αριθμό των θανάτων και τον αριθμό των αποσύρσεων για κάθε διάστημα. Οι στήλες αριθμούνται απλά για αναφορά. Η σειρά κάτω ακριβώς από τις αριθμημένες στήλες παρουσιάζει τους όρους

που χρησ
σμούς τα
πέντε βέ
μένα για

Οι στρ
Στήλη (1)

ραπεία

Στήλη (2).

ήταν ε

Στήλη (3):

της π

διαστή

(1)
Διάστημα
από την
έναρξη της
θεραπείας

161 = 46,1%
155 = 65,5%
96 = 69,6%
= 80,0%

188 = 8,8%

ήταν δια-
μελέτης
α στιγμή
εν παρα-
ο των 5
άρκειας
νται όλα
ούν να
τάσχουν
ακα επι-
πήρχαν
δο εξέ-
ταν δυ-
μελέτη
«απο-

δεδο-
ο των
ων για
απλά
πό τις
ύρους

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.10 | Αναδιοργάνωση των δεδομένων στο πρότυπο τύπο για τους υπολογισμούς του πίνακα επιβίωσης

(1) Διάστημα από την έναρξη της θεραπείας	(2) Εν ζωή στην έναρξη της θεραπείας	(3) Θανόντες κατά τη διάρκεια	(4) Απώλειες κατά το διάστημα θεραπείας
x	I_x	d_x	w_x
1ος Χρόνος	375	178	0
2ος Χρόνος	197	83	43
3ος Χρόνος	71	19	16
4ος Χρόνος	36	7	13
5ος Χρόνος	16	2	6

που χρησιμοποιούνται συχνά στους υπολογισμούς του πίνακα επιβίωσης. Τα επόμενα πέντε βέλη του πίνακα προσφέρουν δεδομένα για τα 5 χρόνια της μελέτης.

Οι στήλες είναι:

Στήλη (1): διάστημα από την έναρξη της θεραπείας.

Στήλη (2): ο αριθμός των υποκειμένων που ήταν εν ζωή στην αρχή κάθε διαστήματος.

Στήλη (3): ο αριθμός των υποκειμένων μελέτης που πέθαναν κατά τη διάρκεια του διαστήματος αυτού.

Στήλη (4): ο αριθμός αυτών που «αποσύρθηκαν» κατά τη διάρκεια του διαστήματος αυτού, αυτό σημαίνει τον αριθμό αυτών που δεν μπορούσαν να εξεταστούν για όλη την περίοδο συνολικά, είτε επειδή απέτυχαν να εξεταστούν είτε επειδή εντάχθηκαν αφού ξεκίνησε η μελέτη.

Με τον Πίνακα 6.11 εισάγονται τέσσερις επιπρόσθετες στήλες στον Πίνακα 6.10. Αυτές οι στήλες παρουσιάζουν τους υπολογισμούς.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.11 | Υπολογισμός του πίνακα επιβίωσης

(1) Διάστημα από την έναρξη της θεραπείας	(2) Εν ζωή στην έναρξη της θεραπείας	(3) Θανόντες κατά τη διάρκεια	(4) Απώλειες κατά τη θεραπεία	(5) Αποτελεσμα- τικός αριθμός εκτεθειμένων σε κίνδυνο θανάτου κατά τη διάρκεια του διαστήματος: $\Sigma \tau. (2) -$ $\frac{1}{2} [\Sigma \tau. (4)]$	(6) Αναλογία θανόντων κατά τη διάρκεια του διαστήματος: $\frac{\Sigma \tau. (3)}{\Sigma \tau. (5)}$	(7) Αναλογία μη θανόντων κατά τη διάρκεια του διαστήματος: $1 - \Sigma \tau. (6)$	(8) Αθροιστική αναλογία των επιζήσαντων από την έναρξη έως το τέλος της αθροιστικής επιβίωσης
x	I_x	d_x	w_x	I'_x	q_x	p_x	P_x
1ος Χρόνος	375	178	0	375,0	0,475	0,525	0,525
2ος Χρόνος	197	83	43	175,5	0,473	0,527	0,277
3ος Χρόνος	71	19	16	63,0	0,302	0,763	0,193
4ος Χρόνος	36	7	13	29,5	0,237	0,763	0,147
5ος Χρόνος	16	2	6	13,0	0,154	0,846	0,124

Οι νέες στήλες έχουν ως εξής:

Στήλη (5): ο αριθμός αυτών που ουσιαστικά κινδυνεύουν να πεθάνουν κατά τη διάρκεια του διαστήματος. Απώλειες κατά την παρακολούθηση (αποσύρσεις) κατά τη διάρκεια κάθε διαστήματος υποτίθεται ότι συνέβησαν ενιαία κατά τη διάρκεια όλου του διαστήματος συνολικά. (Η υπόθεση αυτή είναι πιθανό να έχει ισχύ στην περίπτωση που το διάστημα είναι μικρό.) Επομένως θεωρούμε ότι κατά μέσο όρο διέτρεχαν κίνδυνο για τον μισό χρόνο του διαστήματος. Συνεπώς, για να υπολογιστεί ο αριθμός των ατόμων σε κίνδυνο κατά τη διάρκεια κάθε διαστήματος, αφαιρούμε το μισό των αποσύρσεων κατά τη διάρκεια του διαστήματος όπως υποδεικνύεται από τον τίτλο της στήλης 5.

Στήλη (6): η αναλογία αυτών που πέθαναν κατά τη διάρκεια του διαστήματος υπολογίζεται διαιρώντας:

Αριθμός όσων απεβίωσαν κατά τη διάρκεια του διαστήματος (στήλη 3)

Αριθμός ουσιαστικά εκτεθειμένων σε κίνδυνο θανάτου κατά τη διάρκεια του διαστήματος (στήλη 5)

Στήλη (7): η αναλογία αυτών που δεν πέθαναν κατά τη διάρκεια του διαστήματος, δηλαδή, την αναλογία αυτών που ήταν στην έναρξη του διαστήματος και επιβίωσαν σε ολόκληρο αυτό το διάστημα = $1 - \text{αναλογία θανόντων κατά τη διάρκεια του διαστήματος (στήλη 6)}$.

Στήλη (8): η αναλογία αυτών που επιβίωσαν από τη στιγμή που εντάχθηκαν στη μελέτη προς το τέλος του διαστήματος (αθροιστική επιβίωση). Αυτό προκύπτει από τον πολλαπλασιασμό της αναλογίας όσων είναι ζωντανοί στην αρχή του διαστήματος και επιβίωσαν σε αυτό το διάστημα με τη αναλογία αυτών που επιβίωσαν από την αρχή της μελέτης έως το τέλος του προ-

ηγούμενου διαστήματος. Επομένως, καθέναν από τους αριθμούς στη στήλη 8 δίνει την αναλογία των ενταγμένων στη μελέτη ατόμων που επιβίωσαν έως το τέλος αυτού του διαστήματος. Αυτό θα παρουσιαστεί με τις πρώτες δύο σειρές του Πίνακα 6.11.

Ας ρίξουμε μια ματιά στα δεδομένα του πρώτου έτους. (Στους υπολογισμούς αυτούς, θα στρογγυλοποιήσουμε τα αποτελέσματα σε κάθε βήμα και θα χρησιμοποιήσουμε τους στρογγυλοποιημένους αριθμούς στον επόμενο υπολογισμό. Στην πραγματικότητα, παρόλα αυτά, όταν υπολογίζονται οι πίνακες επιβίωσης, οι μη στρογγυλοποιημένοι αριθμοί χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό κάθε μεταγενέστερου διαστήματος και στο τέλος όλων των υπολογισμών, στρογγυλοποιούνται όλοι οι αριθμοί για σκοπούς παρουσίασης των αποτελεσμάτων). Υπήρχαν 375 άτομα ενταγμένα στη μελέτη αυτή που ήταν εν ζωή στην αρχή του πρώτου χρόνου μετά την έναρξη (στήλη 2). Από αυτά τα 178 πέθαναν κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους (στήλη 3). Όλα τα άτομα εξετάστηκαν κατά το πρώτο έτος, επομένως δεν υπήρχαν αποσύρσεις (στήλη 4). Συνεπώς, 375 άτομα ουσιαστικά διέτρεχαν τον κίνδυνο θανάτου κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος (στήλη 5). Η αναλογία των θανόντων κατά τη διάρκεια του διαστήματος ήταν $0,475:178$ (ο αριθμός των θανόντων, στήλη 3) διά το 375 (αριθμός όσων διέτρεχαν κίνδυνο θανάτου, στήλη 5). Η αναλογία αυτών που δεν πέθαναν κατά τη διάρκεια του διαστήματος είναι $1 - (\text{την αναλογία των θανόντων, δηλαδή } 1 - 0,475) = 0,525$ (στήλη 7). Για τον πρώτο χρόνο μετά την έναρξη, αυτή είναι επίσης η αναλογία όσων επιβίωσαν από την έναρξη έως το τέλος του διαστήματος (στήλη 8).

Ας κοιτάξουμε τώρα τα δεδομένα του δεύτερου χρόνου. Οι υπολογισμοί είναι σημαντικοί στην κατανόηση, γιατί λειτουργούν ως μοντέλο υπολογισμού κάθε διαδοχικού έτους στον πίνακα επιβίωσης.

Για να υπ
μων που είν
έτους, ξεκιν
αρχή του π
αυτόν τον α
σύρσεων κο
αρχή του δε
υποκείμενα
(375-178-0,
κατά τη διάρ
3). Υπήρχαν
·
καν μόνο για
θηκε νωρίτε
αποσύρσεις,
εν ζωή στην
ως αποτέλεσ
στικά σε κίνδ
διαστήματος
θανόντων κ
αυτού ήταν
(πέθαναν (στι
αριθμός όσω
Η αναλογία
·
κεία του δια
πέθαναν (1-
για των υπο
αρχή της θερ
έτους το γιν
που επιβίωσ
τέλος του π
δεύτερου έτ
(η αναλογία
στην αρχή τ
έως το τέλι
(στήλη 8). Σ
που επιβίωσ
μέχρι το τέλ
ρώντας την
8, διακρίνει
εντάχθηκαν
του πέμπτου
μένα έτη σ
τέιτε ότι κ
υπολογισμό

πομένως, καθέ-
στη 8 δίνει
στη μελέτη
το τέλος αυτού
παρουσιάζεται
Πίνακα 6.11.

Δεδομένα του
αυτού, κα-
τελέσματα σε
ήσουμε τους
στον επό-
τικότητα, πα-
οι πίνακες
ένοι αριθμοί
μό κάθε με-
ο τέλος όλων
νται όλοι οι
των αποτε-
ταγμένα στη
ην αρχή του
η (στήλη 2).
Διάρκεια του
τομα εξετά-
μένως δεν
νεπώς, 375
κίνδυνο θα-
διαστήμα-
όντων κατά
1,475:178 (ο
διά το 375
θανάτου,
πένθαναν
ίαι 1-(την
-0,475) =
ο μετά την
όσων επι-
του δια-

του δεύ-
ημαντικοί
μοντέλο
στον πί-

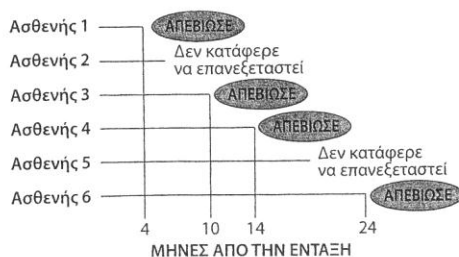
Για να υπολογίσουμε τον αριθμό των ατό-
μων που είναι εν ζωή στην αρχή του δεύτερου
έτους, ξεκινάμε με τον αριθμό των εν ζωή στην
αρχή του πρώτου έτους και αφαιρούμε από
αυτόν τον αριθμό των θανάτων και των απο-
σύρσεων κατά τη διάρκεια του έτους. Στην
αρχή του δεύτερου χρόνου, ήταν εν ζωή 197
υποκείμενα στην αρχή του διαστήματος
(375-178=0, στήλη 2). Από αυτά τα 83 πέθαναν
κατά τη διάρκεια του δεύτερου χρόνου (στήλη
3). Υπήρχαν 43 αποσύρσεις που παρατηρήθη-
καν μόνο για 1 χρόνο (στήλη 4). Όπως μελετή-
θηκε νωρίτερα, αφαιρούμε τις μισές από τις
αποσύρσεις, 21,5 (43/2) από τις 197 που ήταν
εν ζωή στην αρχή του διαστήματος, δίνοντας
ως αποτέλεσμα 175,5 άτομα που ήταν ουσια-
στικά σε κίνδυνο θανάτου κατά τη διάρκεια του
διαστήματος αυτού (στήλη 5). Η αναλογία των
θανόντων κατά τη διάρκεια του διαστήματος
αυτού ήταν 0,473, δηλαδή 83 (ο αριθμός όσων
πέθαναν (στήλη 3) διαιρεμένου με το 175,5 (ο
αριθμός όσων κινδύνευαν με θάνατο (στήλη 5)).
Η αναλογία όσων δεν πέθαναν κατά τη διάρ-
κεια του διαστήματος είναι 1-αναλογία όσων
πέθαναν (1-0,473)= 0,527 (στήλη 7). Η αναλο-
γία των υποκειμένων που επιβίωσαν από την
αρχή της θεραπείας έως το τέλος του δεύτερου
έτους το γινόμενο 0,525 (η αναλογία αυτών
που επιβίωσαν από αρχή της θεραπείας έως το
τέλος του πρώτου χρόνου, δηλαδή, η αρχή του
δεύτερου έτους) πολλαπλασιασμένο επί 0,527
(η αναλογία των ατόμων που ήταν ζωντανοί
στην αρχή του δεύτερου έτους και επιβίωσαν
έως το τέλος του δεύτερου έτους)= 0,277
(στήλη 8). Συνεπώς, το 27,7% των υποκειμένων
που επιβίωσαν από την αρχή της θεραπείας
μέχρι το τέλος του δεύτερου έτους. Παρατη-
ρώντας την τελευταία καταχώριση στη στήλη
8, διακρίνουμε ότι το 12,4% των ατόμων που
εντάχθηκαν στη μελέτη επιβίωσαν ως το τέλος
του πέμπτου έτους. Μελετήστε τα υπολειπό-
μενα έτη στον Πίνακα 6.11 ώστε να σιγουρευ-
τείτε ότι κατανοήσατε τις έννοιες και τους
υπολογισμούς που συμπεριλαμβάνονται.

Η ΜΕΘΟΔΟΣ KAPLAN-MEIER

Σε αντίθεση με την προσέγγιση που μόλις πα-
ρουσιάστηκε, στη μέθοδο Kaplan-Meier¹, δεν
χρησιμοποιούνται προκαθορισμένα διαστή-
ματα, όπως 1 μήνας ή 1 χρόνος. Αντίθετα εν-
τοπίζουμε την ακριβή στιγμή στον χρόνο που
συνέβη κάθε θάνατος, ούτως ώστε κάθε θά-
νατος να τερματίζει το προηγούμενο διά-
στημα και να ξεκινήσει ένα νέο διάστημα (και
μία καινούργια σειρά στον πίνακα επιβίωσης).
Ο αριθμός των ατόμων που πέθαναν εκείνη τη
χρονική στιγμή χρησιμοποιείται ως αριθμη-
τής, ενώ ο αριθμός των ζωντανών έως εκείνη
τη στιγμή (συμπεριλαμβανομένων αυτών που
πέθαναν εκείνη τη χρονική στιγμή) χρησιμο-
ποιείται ως παρονομαστής, κατόπιν αφού
αφαιρέθηκαν οποιεσδήποτε αποσύρσεις που
συνέβησαν πριν από αυτό το σημείο.

Ας παρατηρήσουμε τη μικρής έκτασης με-
λέτη που παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.12. Μελε-
τήθηκαν 6 ασθενείς από τους οποίους οι
τέσσερις πέθαναν και οι δύο απεβίωσαν κατά
την παρακολούθηση και τη μελέτη. Οι θάνατοι
συνέβησαν σε 4, 10, 14 και 24 μήνες μετά την
έναρξη της μελέτης. Τα δεδομένα ταξινομούν-
ται όπως φαίνονται στον Πίνακα 6.12.

Στήλη (1): οι χρόνοι κάθε θανάτου από τη

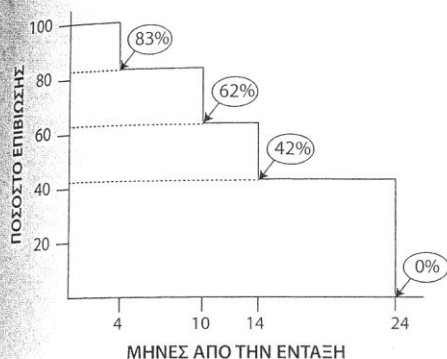


ΣΧΗΜΑ 6.12 | Υποθετικό παράδειγμα μιας με-
λέτης έξι ασθενών που αναλύθηκε από τη μέ-
θοδο Kaplan-Meier.

(6)
θροιστική
αναλογία
επιζήσαντων
στιγμή εκείνη:
θροιστική
επιβίωση

0,833
0,625
0,417
0,000

10 μήνες
ένων στη
η χρονική
ά του πί-
πτος πριν
ι μόνο 4,
τριν από
στον Πί-
ομένως,
αι όπως
αυτών
Η ανα-
τήλη 4,
αθροί-
(στήλη
αυτών
μενου
τό τον
ι στη
πί της
χρο-
άνατο
γινό-
ατικά
ονική
ειρές
οείτε

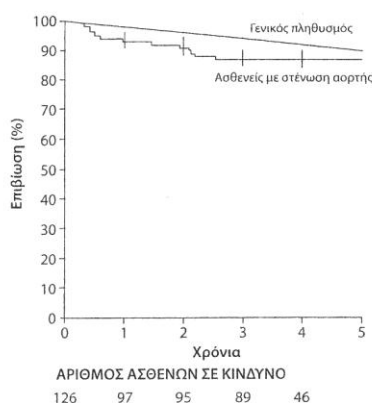


ΣΧΗΜΑ 6.13 | Σχεδιασμός του πλάνου Kaplan-Meier της μελέτης επιβίωσης όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.12.

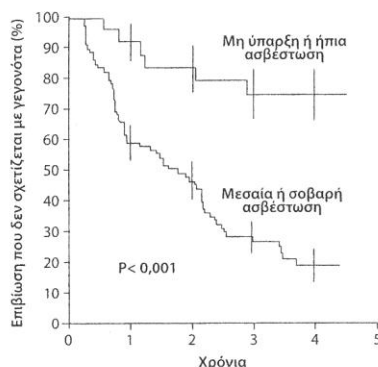
τις έννοιες και τους υπολογισμούς που περιλαμβάνονται.

Οι τιμές που υπολογίζονται στη στήλη 6 σχεδιάζονται όπως φαίνονται στο Σχήμα 6.13. Σημειώτεον ότι τα δεδομένα σχεδιάζονται με κλιμακωτό τρόπο παρά με ήπια κλίση καθώς, μετά από κάθε θάνατο, η επιβίωση παραμένει αμετάβλητη μέχρι τη στιγμή που θα προκύψει ο επόμενος θάνατος.

Όταν διατίθενται πληροφορίες για τον ακριβή χρόνο του θανάτου, η μέθοδος Kaplan-Meier χρησιμοποιεί στον μέγιστο δυνατό βαθμό τις πληροφορίες καθώς τα δεδομένα χρησιμοποιούνται για να προσδιορίσουν τις διακοπές. Αν και η μέθοδος είναι πολύ καλά προσαρμοσμένη στις μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών, στις μέρες μας, είναι άμεσα διαθέσιμα προγράμματα των υπολογιστών που καθιστούν επίσης εφαρμόσιμη αυτή τη μέθοδο σε μεγαλύτερα σύνολα δεδομένων. Πολλές από τις μελέτες στη βιβλιογραφία αναφέρουν πλέον δεδομένα στην επιβίωση με τη χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier. Το 2000, για παράδειγμα ο Rosenhek και οι συνεργάτες του ανέφεραν μία μελέτη ασθενών με ασυμπτωματική, αλλά σοβαρή αορτική στένωση². Άλυτο ζήτημα είναι αν στους ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο θα



A



B

ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΚΙΝΔΥΝΟ				
Μη ύπαρξη ή ήπια ασβέστωση	25	23	20	17
Μεσαία ή σοβαρή ασβέστωση	101	48	38	21

ΣΧΗΜΑ 6.14 | Α. Ανάλυση Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης μεταξύ 126 ασθενών με ασυμπτωματική, αλλά, σοβαρή στένωση αορτής, συγκριτικά με άτομα όμοιας ηλικίας και φύλου του γενικού πληθυσμού. Η ανάλυση συμπεριλάμβανε προεγχειρητικούς και μετεγχειρητικούς θανάτους ασθενών με ανάγκη αντικατάστασης βαλβίδας κατά την παρακολούθηση. Β. Ανάλυση Kaplan-Meier της επιβίωσης που δεν σχετίζεται με γεγονότα μεταξύ 25 ασθενών χωρίς ή με ήπια ασβέστωση βαλβίδας, σε σύγκριση με 101 ασθενείς μεσαίας ή σοβαρής ασβέστωσης. Οι κάθετοι άξονες παρουσιάζουν κανονικά σφάλματα. (Πηγή: Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al: Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med 343:611-617, 2000.)

πρέπει να αντικατασταθούν οι βαλβίδες στην αορτή. Οι ερευνητές εξέτασαν τη φυσική ιστορία της συνθήκης αυτής για να αξιολογήσουν τη γενική επιβίωση των ασθενών αυτών και να διερευνήσουν τις προβλέψεις του αποτελέσματος. Στο Σχήμα 6.14Α απεικονίζεται η ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier ανάμεσα στους 126 ασθενείς με στένωση αορτής σε σύγκριση με την ηλικία και το φύλο των ατόμων στον πληθυσμό γενικά. Εάν και η επιβίωση ήταν λίγο δυσκολότερη σε ασθενείς με στένωση αορτής η διαφορά δεν ήταν σημαντική. Όταν εξέτασαν ποικίλους παράγοντες κινδύνου, ανακάλυψαν ότι η μέτρια και σοβαρή ασβέστωση της βαλβίδας της αορτής ήταν ένα σημαντικό στοιχείο πρόβλεψης των επακόλουθων καρδιακών επεισοδίων και της πολύ ελλιπούς πρόγνωσης (βλ. Σχ. 6.14B). Η επιβίωση χωρίς επεισόδια ήταν πολύ δυσκολότερη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ασβέστωση της βαλβίδας από ό,τι σε ασθενείς με χωρίς ή με ήπια ασβέστωση. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι τέτοιου είδους ασθενείς πρέπει να σκεφτούν την αντικατάσταση της βαλβίδας παρά να υποβληθούν σε ένα καθυστερημένο χειρουργείο όταν θα εκδηλωθούν τα συμπτώματα.

ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΠΙΝΑΚΩΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

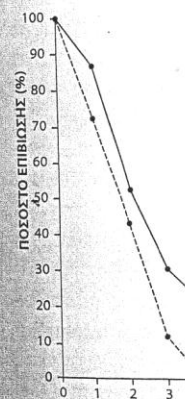
Δύο σημαντικές υποθέσεις γίνονται με τη χρήση των πινάκων επιβίωσης. Η πρώτη είναι ότι δεν υπάρχει (προσωρινή) αλλαγή στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας ή στην επιβίωση στην πάροδο του ημερολογιακού χρόνου. Αυτό σημαίνει ότι υποθέτουμε πως κατά την περίοδο της μελέτης, δεν υπήρξε βελτίωση στη θεραπεία και η επιβίωση σε ένα ημερολογιακό έτος είναι ίδια με κάποιο άλλο ημερολογιακό έτος της μελέτης. Είναι σαφές ότι εάν διεξάγεται μια έρευνα για πολλά χρόνια, αυτή η υπόθεση μπορεί να μην είναι έγκυρη γιατί, ευτυχώς, οι θεραπείες βελτιώνονται με την πάροδο του χρόνου. Εάν μας ενδιαφέ-

ρει αν η αποτελεσματικότητα της θεραπείας μπορεί να έχει αλλάξει στην πορεία της μελέτης, θα εξετάσουμε τα πρώτα δεδομένα χωριστά από τα τελευταία δεδομένα. Εάν φαίνεται να διαφέρουν, οι πρώτες και οι τελευταίες περίοδοι μπορούν να αναλυθούν ξεχωριστά.

Η δεύτερη υπόθεση σχετίζεται με την εξέταση των ατόμων που εντάχθηκαν στη μελέτη. Ουσιαστικά σε κάθε πραγματική μελέτη, οι συμμετέχοντες χάνονται στην πορεία της μελέτης. Τα άτομα μπορεί να μην καταφέρουν να συμμετέχουν στη μελέτη για πολλούς λόγους. Κάποιοι μπορεί να πεθάνουν και σε κάποιους μπορεί να χαθούν τα ίχνη τους. Κάποιοι μπορεί να μετακινηθούν και κάποιοι μπορεί να ζητήσουν νοσηλεία κάπου αλλού. Κάποιοι μπορεί να χαθούν, επειδή θεραπεύονται και αισθάνονται καλά. Στις περισσότερες μελέτες δεν γνωρίζουμε τους πραγματικούς λόγους για τους οποίους δεν κατορθώνουμε να ακολουθήσουμε όλα τα άτομα. Πώς μπορούμε να αντιμετωπίσουμε το πρόβλημα των ατόμων που δεν κατορθώνουν να εξεταστούν και για τα οποία παρόλα αυτά δεν έχουμε περαιτέρω πληροφορίες για την επιβίωσή τους; Καθώς έχουμε βασικά δεδομένα για αυτά τα άτομα, θα μπορούσαμε να συγκρίνουμε τα χαρακτηριστικά τους με αυτά των ατόμων που παρέμειναν στη μελέτη, αλλά εντούτοις το πρόβλημα παραμένει. Εάν δεν καταφέρει να εξεταστεί μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού, τα αποτελέσματα θα είναι λιγότερο έγκυρα. Η πρόκληση είναι να ελαχιστοποιηθεί η απώλεια στον έλεγχο των ατόμων. Σε κάθε περίπτωση, η δεύτερη υπόθεση στους πίνακες επιβίωσης είναι ότι η εμπειρία επιβίωσης των ατόμων που δεν κατορθώσαν να ελεγχθούν είναι ίδια με την εμπειρία αυτών που εξετάστηκαν. Αν και αυτή η υπόθεση γίνεται για υπολογιστικούς σκοπούς, στην πραγματικότητα η εγκυρότητα της μπορεί συχνά να είναι αμφίβολη.

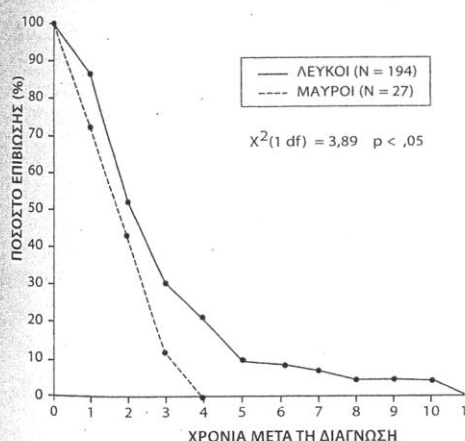
Αν και ο όρος *πίνακας επιβίωσης* μπορεί να σημαίνει ότι αυτές οι μέθοδοι είναι χρή-

σιμες μόνο για τον σης, αυτό δεν ισχύει τελικό σημείο σε αι Για παράδειγμα, η λογιστεί ως ο χρό της υπέρτασης, ο ; φάνιση του καρκίν σης που δεν έχ παρενέργειες της και μπορούμε να καμπύλη επιβίωσι ενδιαφέρον βρίσκ περισσότερων κα συμβαίνει με αυτο και δεν έχουν θερ ημένη δοκιμή. Εφ κρίσεις, οι στατισ για να καθορίσουν κετά διαφορετική



ΣΧΗΜΑ 6.15 | Επιβίωση 19 χρόνων με οξεία λευχαιμία ανά φύλο, Βαλτιμώρη. M, Gordis L, Tonascilla J. *Survivorship of acute leukemia*. 1978 American Cancer Society. permission of John Wiley & Sons.

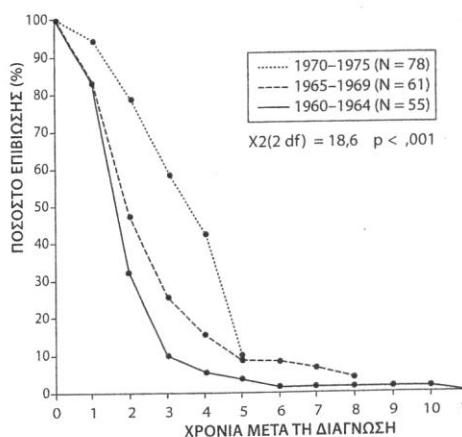
σιμες μόνο για τον υπολογισμό της επιβίωσης, αυτό δεν ισχύει. Ο θάνατος δεν είναι το τελικό σημείο σε αυτούς τους υπολογισμούς. Για παράδειγμα, η επιβίωση μπορεί να υπολογιστεί ως ο χρόνος μέχρι την ανάπτυξη της υπέρτασης, ο χρόνος μέχρι την επανεμφάνιση του καρκίνου ή ο χρόνος της επιβίωσης που δεν έχει επηρεαστεί από τις παρενέργειες της θεραπείας. Επιπλέον, αν και μπορούμε να κοιτάξουμε σε μία μόνο καμπύλη επιβίωσης, συχνά το μεγαλύτερο ενδιαφέρον βρίσκεται στη σύγκριση δύο ή περισσότερων καμπύλων επιβίωσης, όπως συμβαίνει με αυτούς που έχουν θεραπευθεί και δεν έχουν θεραπευθεί σε μια τυχαioποιημένη δοκιμή. Εφαρμόζοντας τέτοιες συγκρίσεις, οι στατιστικές μέθοδοι διατίθενται για να καθορίσουν εάν μία καμπύλη είναι αρκετά διαφορετική από κάποια άλλη.



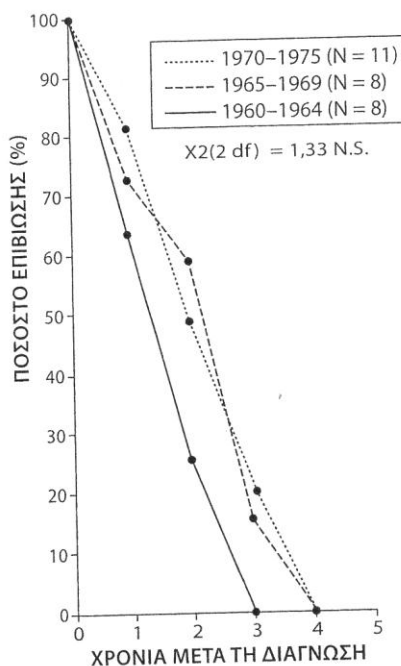
ΣΧΗΜΑ 6.15 | Επιβίωση παιδιών ηλικίας 0 έως 19 χρόνων με οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία ανά φύλο, Βαλτιμόρη, 1960-1975. (Πηγή: Szklo M, Gordis L, Tonascia J, Kaplan E: The changing survivorship of white and black children with leukemia. *Cancer* 42:59-66, 1978. Copyright © 1978 American Cancer Society. Reprinted by permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.).

Παράδειγμα χρήσης του πίνακα επιβίωσης

Οι πίνακες επιβίωσης χρησιμοποιούνται σχεδόν σε κάθε κλινική περιοχή ενδιαφέροντος. Αποτελούν τα πρότυπα μέσα με τα οποία εκφράζεται και συγκρίνεται η επιβίωση. Ας εξετάσουμε μερικά παραδείγματα. Ένας από τους μεγάλους θριάμβους της παιδιατρικής τις πρόσφατες δεκαετίες είναι η θεραπεία της λευχαιμίας στα παιδιά. Παρόλα αυτά, έχει σημειωθεί μεγαλύτερη βελτίωση στους λευκούς από ό,τι στους μαύρους και δεν είναι σαφείς οι λόγοι για αυτές τις διαφορές. Τη στιγμή που τα ποσοστά επιβίωσης από την παιδική οξεία λευχαιμία αυξάνονται ραγδαία, διεξήχθη μια μελέτη για να ερευνηθούν οι φυλετικές διαφορές αναφορικά με την επιβίωση. Στα Σχήματα 6.15 έως 6.17 παρουσιάζονται δεδομένα από τη μελέτη αυτή.³ Οι καμπύλες βασίζονται στους πίνακες επιβίωσης που σχεδιάστηκαν



ΣΧΗΜΑ 6.16 | Χρονικές αλλαγές στην επιβίωση των λευκών παιδιών ηλικίας 0 έως 19 ετών με οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία, Βαλτιμόρη, 1960-1975. (Πηγή: Szklo M, Gordis L, Tonascia J, Kaplan E: The changing survivorship of white and black children with leukemia. *Cancer* 42:59-66, 1978. Copyright © 1978 American Cancer Society. Reprinted by permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.).



ΣΧΗΜΑ 6.17 | Χρονικές αλλαγές στην επιβίωση των μαύρων παιδιών ηλικίας 0 έως 19 ετών με οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία, Βαλτιμόρη, 1960-1975. (Πηγή: Szklo M, Gordis L, Tonascia J, Kaplan E: The changing survivorship of white and black children with leukemia. Cancer 42:59-66, 1978. Copyright © 1978 American Cancer Society. Reprinted by permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.).

με την προσέγγιση που αναφέρθηκε νωρίτερα.

Στο Σχήμα 6.15 παρουσιάζεται η επιβίωση για τα λευκά και τα μαύρα παιδιά με λευχαιμία στη Βαλτιμόρη για μια περίοδο 16 ετών. Τα μαύρα παιδιά δεν επιβίωσαν περισσότερο από 4 χρόνια, αλλά κάποια λευκά παιδιά επιβίωσαν 11 χρόνια κατά τη διάρκεια αυτής της 16-ετούς παρατήρησης.

Τι αλλαγές συνέβησαν στην επιβίωση κατά τη διάρκεια των 16 ετών της μελέτης; Στο Σχήμα

6.16 και 6.17 παρουσιάζονται οι αλλαγές στη θνησιμότητα από λευχαιμία στην πάροδο του χρόνου στους λευκούς και τους μαύρους αντίστοιχα. Η 16ετής περίοδος διαιρείται σε τρεις φάσεις: 1960 έως 1964 (συμπαγής γραμμή), 1965 έως 1969 (διακεκομμένη γραμμή) και 1970 έως 1975 (διάστικτη γραμμή).

Στους λευκούς (βλ. Σχ. 6.16) η επιβίωση αυξήθηκε σε κάθε διαδοχική περίοδο. Για παράδειγμα εάν μελετήσουμε την 3ετή επιβίωση κοιτάζοντας το σημείο των τριών ετών σε κάθε διαδοχική καμπύλη θα δούμε ότι η επιβίωση βελτιώθηκε από το 8% στο 25% και στο 58%. Αντιθέτως, στους μαύρους (βλ. Σχ. 6.17) υπήρξε μικρότερη βελτίωση στην επιβίωση με την πάροδο του χρόνου· οι καμπύλες για τις δύο τελευταίες 5ετείς περιόδους σχεδόν συμπίπτουν.

Σε τι οφείλεται αυτή η φυλετική διαφορά; Πρώτον, πρέπει να λάβουμε υπόψη μας τους μικρούς αριθμούς που συμπεριλαμβάνονται και την πιθανότητα οι διαφορές να οφείλονται στην τύχη. Ας υποθέσουμε παρόλα αυτά ότι οι διαφορές είναι πραγματικές. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, έχουν σημειωθεί γιγαντιαία άλματα στη θεραπεία της λευχαιμίας μέσω συνδυαστικής θεραπείας συμπεριλαμβανομένης της ακτινοβολίας για το κεντρικό νευρικό σύστημα που προστίθεται στη χημειοθεραπεία. Γιατί, λοιπόν, υπάρχει φυλετική διαφορά στη θεραπεία; Γιατί η βελτίωση στη θεραπεία που είναι τόσο αποτελεσματική στα λευκά παιδιά δεν έχει παρόμοια οφέλη στα μαύρα παιδιά; Επιπλέον, οι αναλύσεις του διαστήματος από τη στιγμή που εντοπίστηκαν συμπτώματα μέχρι τη στιγμή της διάγνωσης και της θεραπείας απέδειξαν ότι οι διαφορές στην επιβίωση δεν φαίνεται να οφείλονται σε κάποια καθυστέρηση των νοσούντων της μαύρης φυλής που ζήτησαν ή απέκτησαν ιατρική νοσηλεία. Επειδή η οξεία λευχαιμία είναι πιο σοβαρή στους μαύρους και σε πιο προχωρημένο στάδιο τη στιγμή της διάγνωσης, η φυλετική διαφορά θα αντανάκλούσε τις βιολογικές διαφορές της νόσου.

όπως μια πιο επιμορφή της ασθένειας δεν είναι αι

ΠΡΟΦΑΝΕΙΣ ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Μελετήσαμε την χρήση του πίνακα βελτίωσης στην απείρας κατά την πείρας χρόνου κατά τη πλέον ζήτημα στο νεία των ποσοστώ επιδραση των βελ μεθόδων στον χρό

Ομάδες που εφαρμόζονται	
Διαγνωστικό στάδιο	1
Στάδιο I: Μη ανιχνεύσιμες μεταστάσεις — «Καλό στάδιο»	Όχι μετ.
Στάδιο II: Ανιχνεύσιμες μεταστάσεις — «Κακό στάδιο»	Μεταστάσεις με κλινικές και ακτινικές
Α	
Ομάδες που εφαρμόζονται	
Διαγνωστικό στάδιο	1980
Στάδιο I: Μη ανιχνεύσιμες μεταστάσεις — «Καλό στάδιο»	Όχι μετ.
Στάδιο II: Ανιχνεύσιμες μεταστάσεις — «Κακό στάδιο»	Μικρομετασ. που δεν είναι ανιχνεύσιμες από έγκαιρες μετ.
Στάδιο III: Ανιχνεύσιμες μεταστάσεις — «Κακό στάδιο»	Μεταστάσεις ανιχνεύσιμες με κλινικές έρευνες και ακτινογραφία
Γ	

αι οι αλλαγές στη μορφή της ασθένειας. Η συγκεκριμένη εξέλιξη δεν είναι ακόμα σαφής.

όπως μια πιο επιθετική και ραγδαία επιθετική μορφή της ασθένειας. Η συγκεκριμένη εξέλιξη δεν είναι ακόμα σαφής.

ΠΡΟΦΑΝΕΙΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΒΕΛΤΙΩΣΕΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μελετήσαμε την υπόθεση που έγινε με τη χρήση του πίνακα επιβίωσης, ότι δεν υπάρχει βελτίωση στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας κατά την πάροδο του ημερολογιακού χρόνου κατά τη διάρκεια της μελέτης. Επιπλέον ζήτημα στον υπολογισμό και την ερμηνεία των ποσοστών επιβίωσης είναι η πιθανή επίδραση των βελτιώσεων των διαγνωστικών μεθόδων στον χρόνο.

Ένα ενδιαφέρον παράδειγμα αναφέρθηκε από τους Feinstein, Sosin και Wells.⁴ Σύγκριναν την επιβίωση σε μια κοόρτη ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα που θεραπεύτηκε πρώτη φορά το 1977 με την επιβίωση σε μια κοόρτη ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα που θεραπεύτηκε από το 1953 έως το 1964. Η εξαμηνιαία επιβίωση ήταν υψηλότερη για την τελευταία ομάδα τόσο για ολόκληρη την ομάδα και για τις υποομάδες που σχηματίστηκαν βάσει της κατάστασης της νόσου. Οι συγγραφείς ανακάλυψαν ότι η προφανής βελτίωση στην επιβίωση οφείλεται εν μέρει στη μετακίνηση σταδίου, φαινόμενο που παρατηρείται στα Σχήματα 6.18Α-Γ.

Στο Σχήμα 6.18Α οι ασθενείς με καρκίνο χωρίζονται σε «καλά» και «κακά» στάδια στην

Ομάδες που περιλαμβάνονται σε κάθε στάδιο εφαρμόζοντας τις διαγνωστικές μεθόδους	
Διαγνωστικό στάδιο	1980
Στάδιο I: Μη ανιχνεύσιμες μεταστάσεις — «Καλό στάδιο»	Όχι μεταστάσεις
Στάδιο II: Ανιχνεύσιμες μεταστάσεις — «Κακό στάδιο»	Μεταστάσεις ανιχνεύσιμες με κλινικές εξετάσεις και ακτινογραφίες

A

Ομάδες που περιλαμβάνονται σε κάθε στάδιο εφαρμόζοντας τις διαγνωστικές μεθόδους	
Διαγνωστικό στάδιο	1980
Στάδιο I: Μη ανιχνεύσιμες μεταστάσεις — «Καλό στάδιο»	Όχι μεταστάσεις Μικρομεταστάσεις που δεν είναι ανιχνεύσιμες από έγκαιρες μεθόδους
Στάδιο II: Ανιχνεύσιμες μεταστάσεις — «Κακό στάδιο»	Μεταστάσεις ανιχνεύσιμες με κλινικές εξετάσεις και ακτινογραφίες

B

Ομάδες που περιλαμβάνονται σε κάθε στάδιο εφαρμόζοντας τις διαγνωστικές μεθόδους		
Διαγνωστικό στάδιο	1980	2000
Στάδιο I: Μη ανιχνεύσιμες μεταστάσεις — «Καλό στάδιο»	Όχι μεταστάσεις	Όχι μεταστάσεις
Στάδιο II: Ανιχνεύσιμες μεταστάσεις — «Κακό στάδιο»	Μικρομεταστάσεις που δεν είναι ανιχνεύσιμες από έγκαιρες μεθόδους	Μικρομεταστάσεις που μπορούν να ανιχνευτούν μόνο με νεότερες μεθόδους της τελευταίας περιόδου
Στάδιο III: Ανιχνεύσιμες μεταστάσεις — «Κακό στάδιο»	Μεταστάσεις ανιχνεύσιμες με κλινικές εξετάσεις και ακτινογραφίες	Μεταστάσεις ανιχνεύσιμες με κλινικές εξετάσεις και ακτινογραφίες

Γ

ΣΧΗΜΑ 6.18 | Α-Γ. Μετακίνηση σταδίου.

Α. Κατηγοριοποίηση των περιπτώσεων με την παρουσία ή απουσία των ανιχνεύσιμων μεταστάσεων το 1980. **Β.** Παρουσία μη ανιχνεύσιμων μικρο-μεταστάσεων το 1980. **Γ.** Επίπτωση της βελτιωμένης διάγνωσης των μικρο-μεταστάσεων το 2000, αναφορικά με τον ειδικό με το στάδιο δείκτη θνητότητας.

βάση του αν έχουν ανιχνεύσιμες μεταστάσεις το 1980. Κάποιοι ασθενείς που μπορεί να έχουν οριστεί στο «καλό» στάδιο το 1980 πιθανότατα να είχαν μικρο-μεταστάσεις εκείνη την εποχή που να μην είχαν αναγνωριστεί (Σχ. 6.18B). Από το 2000, παρόλα αυτά, καθώς βελτιώθηκε η τεχνολογία των διαγνώσεων, πολλοί από αυτούς τους ασθενείς προσδιορίστηκαν ως «κακό» στάδιο, καθώς οι μικρο-μεταστάσεις τους θα αναγνωρίζονταν πλέον με τη χρήση της τεχνολογίας διαγνώσεων που διατίθεται (Σχ. 6.18Γ). Εάν είχε συμβεί αυτό, η επιβίωση ανά στάδιο θα εμφανιζόταν βελτιωμένη ακόμα και αν η θεραπεία δεν ήταν πλέον αποτελεσματική αυτή τη χρονική περίοδο.

Ας σκεφτούμε ένα υποθετικό παράδειγμα που απεικονίζει την επίδραση αυτού του σταδίου μετανάστευσης. Τα Σχήματα 6.19Α-Γ παρουσιάζουν μία υποθετική μελέτη των δεικτών θνητότητας για 300 ασθενείς σε δύο χρονικές περιόδους, το 1980 και το 2000, υποθέτοντας ότι δεν υπήρχε βελτίωση στην αποτελεσματικότητα

της διαθέσιμης θεραπείας μεταξύ των δύο περιόδων. Υποθέτουμε ότι όπως φαίνεται στο Σχήμα 6.19Α και στις δύο χρονικές περιόδους, ο δείκτης θνητότητας είναι 10% για τους ασθενείς που δεν έχουν μεταστάσεις, 30% για αυτούς που έχουν μικρο-μεταστάσεις και 80% για αυτούς με μεταστάσεις. Παρατηρώντας το Σχήμα 6.19B, βλέπουμε ότι το 1980, 200 ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν στο στάδιο Ι. Εκατό από αυτούς τους ασθενείς δεν είχαν μεταστάσεις και 100 είχαν μη αναγνωρισμένες μικρο-μεταστάσεις. Επομένως οι δείκτες θνητότητας ήταν αντίστοιχα 10% και 30%. Το 1980, 100 ασθενείς είχαν σαφώς προφανείς μεταστάσεις και κατηγοριοποιήθηκαν στο στάδιο ΙΙ· ο δείκτης θνητότητας ήταν 80%.

Ως αποτέλεσμα της βελτιωμένης τεχνολογίας για τη διάγνωση το 2000, οι μικρο-μεταστάσεις ανιχνεύθηκαν σε 100 ασθενείς και οι ασθενείς αυτοί κατηγοριοποιήθηκαν στο στάδιο ΙΙ (Σχ. 6.19Γ). Καθώς η πρόγνωση των ασθενών με μικρο-μεταστάσεις ήταν χειρότερη από

αυτή των άλλων ασθενών στην τελευταία περίοδο, οι ασθενείς με μικρο-μεταστάσεις πλέον (επειδή μετακινήθηκαν) φαίνεται να παύουν να παύουν στην αρχική περίοδο. Παρόλα αυτά των ασθενών που μετράει στο ΙΙ ήταν χειρότερη η πρόγνωση για αυτούς τόσο καλύτερη από το στάδιο ΙΙ, που είχαν ήδη διαγνωσμένες μεταστάσεις της τάξης φαίνεται επίσης να θνητότητας των ασθενών μειωθεί από το 55% στο 40% ακόμα και με την απουσία στην αποτελεσματικότητα

Οι προφανείς βελτιώσεις σε ασθενείς το σταδίου ΙΙ προκύπτουν από την ποιοτική κατηγορία μικρο-μεταστάσεις. Παρατηρώντας την εικόνα, βλέπουμε ότι ο δείκτης θνητότητας για το σύνολο των ασθενών αλλάζει από την αρχική 40% στην τελευταία περίοδο. Μόνο των δεικτών της θνητότητας με τα στάδια έχουν σημαντικό να εξαιρηθεί της μετανάστευσης ασθενών οποιαδήποτε αφορά την πρόγνωση αποτελεσματικότητα της

Οι συγγραφείς αιτιολογούν το φαινόμενο σταδίου «Φαινόμενο Will Rogers» γίνεται στον Will Rogers μικό κατά τη διάρκεια του 1930. Εκείνο τον

Στάδιο	Θνητότητα
Όχι μεταστάσεις	10%
Μικρομεταστάσεις	30%
Περισσότερο ανιχνεύσιμες μεταστάσεις	80%

Α

Διαγνωστικό στάδιο	1980		2000	
	N	CFR	N	CFR
Στάδιο Ι: Μη ανιχνεύσιμες μεταστάσεις — «Καλό στάδιο»	100	10% (όχι μεταστάσεις)	100	10% (όχι μεταστάσεις)
	100	30% (μικρομεταστάσεις)	100	30% (μικρομεταστάσεις)
Στάδιο ΙΙ: Ανιχνεύσιμες μεταστάσεις — «Κακό στάδιο»	100	80% (μεταστάσεις)	100	80% (μεταστάσεις)
	100	80% (μεταστάσεις)	100	80% (μεταστάσεις)
ΟΛΟΙ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ	300	40%	300	40%

Γ

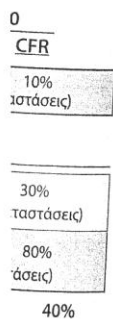
Διαγνωστικό στάδιο	1980		2000	
	N	CFR	N	CFR
Στάδιο Ι: Μη ανιχνεύσιμες μεταστάσεις — «Καλό στάδιο»	100	10% (όχι μεταστάσεις)	100	10% (όχι μεταστάσεις)
	100	30% (μικρομεταστάσεις)	100	30% (μικρομεταστάσεις)
Στάδιο ΙΙ: Ανιχνεύσιμες μεταστάσεις — «Κακό στάδιο»	100	80% (μεταστάσεις)	100	80% (μεταστάσεις)
ΟΛΟΙ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ	300	40%	300	40%

Β

ΣΧΗΜΑ 6.19 | Α-Γ. Υποθετικό παράδειγμα της μετακίνησης σταδίου. Α. Υποτιθέμενη θνητότητα ανά στάδιο. Β. Επίπτωση της βελτιωμένης διάγνωσης στη σχετική με το στάδιο θνητότητα. Γ. Προφανείς βελτιώσεις στην ειδική με τα στάδια επιβίωση ως αποτέλεσμα της μετακίνησης σταδίου ακόμα και χωρίς κάποια βελτίωση στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

ύ των δύο περιό-
/εται στο Σχήμα
:ριόδους, ο δεί-
: τους ασθενείς
0% για αυτούς
:αι 80% για αυ-
:ντας το Σχήμα
0 ασθενείς κα-
Εκατό από αυ-
:ταστάσεις και
κρο-μεταστά-
:ητας ήταν αν-
100 ασθενείς
:εις και κατη-
:δείκτης θνη-

νης τεχνολο-
μικρο-μετα-
:θενείς και οι
:αν στο στά-
:η των ασθε-
:ρότερη από



ια της με-
νητότητα
ένης διά-
ότητα. Γ.
α στάδια
σης στα-
την απο-

αυτή των άλλων ασθενών στο στάδιο I, και καθώς στην τελευταία περίοδο μελέτης οι ασθενείς με μικρο-μεταστάσεις δεν συμπεριλαμβάνονται πλέον στο στάδιο I της ομάδας (επειδή μετακινήθηκαν στο στάδιο II), ο δείκτης θνητότητας για τους ασθενείς στο στάδιο I εμφανίζεται να παρουσιάζει κάμψη από 20% στην αρχική περίοδο στο 10% της τελευταίας περιόδου. Παρόλα αυτά, αν και η πρόγνωση των ασθενών που μετακινήθηκαν από το στάδιο I στο II ήταν χειρότερη άλλων στο στάδιο I, η πρόγνωση για αυτούς τους ασθενείς ήταν ωστόσο καλύτερη από αυτή των ασθενών στο στάδιο II, που είχαν μεγαλύτερες, πιο εύκολα διαγνωσμένες μεταστάσεις και έναν δείκτη θνητότητας της τάξης του 80%. Συνεπώς, φαίνεται επίσης να βελτιώνεται ο δείκτης θνητότητας των ασθενών στο στάδιο II, έχοντας μειωθεί από το 80% στην αρχική περίοδο στο 55% στην τελευταία περίοδο, ακόμα και με την απουσία οποιασδήποτε βελτίωσης στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Οι προφανείς βελτιώσεις στην επιβίωση τόσο σε ασθενείς του σταδίου I όσο και του σταδίου II προκύπτουν μόνο από την τροποποιημένη κατηγοριοποίηση των ασθενών με μικρο-μεταστάσεις την τελευταία περίοδο. Παρατηρώντας την κάτω γραμμή του σχήματος, βλέπουμε ότι ο δείκτης θνητότητας του 40% για το σύνολο των 300 ασθενών δεν έχει αλλάξει από την αρχική περίοδο έως την τελευταία περίοδο. Μόνο τα προφανή ποσοστά των δεικτών της θνητότητας που σχετίζονται με τα στάδια έχουν αλλάξει. Είναι επομένως σημαντικό να εξαιρέσουμε την πιθανότητα της μετανάστευσης σταδίων πριν αποδώσουμε οποιαδήποτε προφανή βελτίωση όσον αφορά την πρόγνωση στη βελτιωμένη αποτελεσματικότητα της ιατρικής νοσηλείας.

Οι συγγραφείς αποκαλούν τη μετακίνηση σταδίου «Φαινόμενο Will Rogers». Η αναφορά γίνεται στον Will Rogers, έναν Αμερικάνο κωμικό κατά τη διάρκεια της οικονομικής κρίσης το 1930. Εκείνο τον καιρό, λόγω της οικονο-

μικής δυσχέρειας, πολλοί κάτοικοι της Οκλαχόμα εγκατέλειψαν την πολιτεία και μετανάστευσαν στην Καλιφόρνια. Ο Rogers σχολίασε ότι: «Αφού εγκατέλειψαν την Οκλαχόμα οι Okies και μετακινήθηκαν στην Καλιφόρνια, αύξησαν το μέσο επίπεδο ευφυΐας και στις δύο πολιτείες».

ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ (MEDIAN SURVIVAL TIME)

Μία επιπλέον προσέγγιση στην έκφραση της πρόγνωσης είναι ο **διάμεσος χρόνος επιβίωσης**, που ορίζεται ως η διάρκεια του χρόνου κατά τον οποίο επιβιώνει το μισό του πληθυσμού. Γιατί πρέπει να χρησιμοποιήσουμε τον ενδιάμεσο χρόνο επιβίωσης από τον μέσο χρόνο επιβίωσης που είναι ο μέσος όρος των χρόνων επιβίωσης; Η διάμεση επιβίωση προσφέρει δύο πλεονεκτήματα σε σχέση με τη μέση επιβίωση. Πρώτον, επηρεάζεται λιγότερο από τις ακραίες τιμές, ενώ η μέση τιμή επηρεάζεται σημαντικά ακόμα και από έναν απομακρυσμένο παρατηρητή (outlier). Ένα ή δύο άτομα με μεγάλο χρόνο επιβίωσης μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη μέση τιμή, ακόμα και αν όλες οι υπόλοιπες τιμές επιβίωσης ήταν πολύ μικρότερες. Δεύτερον, εάν χρησιμοποιούσαμε μέση επιβίωση, θα έπρεπε να παρατηρήσουμε όλους τους θανάτους στη μελέτη πληθυσμού προτού υπολογιστεί η μέση τιμή. Παρόλα αυτά, για να υπολογιστεί η διάμεση επιβίωση, θα έπρεπε να παρατηρήσουμε τους θανάτους της μισής ομάδας.

ΣΧΕΤΙΚΟ ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ (RELATIVE SURVIVAL RATE)

Ας σκεφτούμε το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης για μία ομάδα 30 χρονών ανδρών με καρκίνο του παχέος εντέρου. Ποιο θα περιμέναμε να είναι το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης εάν δεν είχαν καρκίνο του παχέος εντέρου; Σαφέστατα θα ήταν περίπου 100%. Επομένως, συγκρί-

νουμε το ποσοστό επιβίωσης που παρατηρείται στους νέους άνδρες με καρκίνο του παχέος εντέρου σε ένα ποσοστό επιβίωσης περίπου 100% που αναμένεται για αυτούς χωρίς καρκίνο του παχέος εντέρου. Τι θα συμβεί εάν λάβουμε υπ' όψιν μας μία ομάδα 80χρονων ανδρών με καρκίνο του παχέος εντέρου; Δεν περιμένουμε κάποια τιμή κοντά στο 100% 5ετούς επιβίωσης για έναν πληθυσμό αυτής της ηλικίας, ακόμα και εάν δεν έχουν καρκίνο του παχέος εντέρου. Θα θέλαμε να συγκρίνουμε την παρατηρούμενη επιβίωση στους 80χρονους άνδρες με καρκίνο του παχέος εντέρου. Αναφορικά με οποιαδήποτε ομάδα ατόμων με μία νόσο, θέλουμε να συγκρίνουμε την επιβίωσή τους με την επιβίωση που θα αναμέναμε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ακόμα και εάν δεν είχαν τη νόσο. Αυτό είναι γνωστό ως το **σχετικό ποσοστό επιβίωσης**.

Το σχετικό ποσοστό επιβίωσης ορίζεται επομένως ως ο λόγος της παρατηρούμενης επιβίωσης ως προς την αναμενόμενη αναλογία επιβίωσης:

$$\text{Σχετικό ποσοστό επιβίωσης} = \frac{\text{Παρατηρημένη επιβίωση σε άτομα με νόσο}}{\text{Αναμενόμενη επιβίωση εάν δεν υπήρχε η νόσος}}$$

Προκαλεί κάποια πραγματική διαφορά η σχετική επιβίωση;

Στον Πίνακα 6.13 παρουσιάζονται δεδομένα για τους ασθενείς με καρκίνο στο παχύ έντερο και στο ορθό, τόσο από τη σχετική επιβίωση και την παρατηρούμενη επιβίωση από το 1990 έως το 1998. Όταν παρατηρούμε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες, που έχουν υψηλούς δείκτες θνησιμότητας από άλλες αιτίες, υπάρχει μεγάλη διαφορά ανάμεσα στα παρατηρούμενα και στα σχετικά ποσοστά επιβίωσης για τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού δεν διαφέρουν σημαντικά.

Ένας ακόμα τρόπος για να παρατηρηθεί η σχετική επιβίωση είναι εξετάζοντας τις υποθε-

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.13 | Παρατηρημένα και σχετικά ποσοστά 5ετούς επιβίωσης (%) ανά ηλικία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού: Πρόγραμμα SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Study), 1990-1998

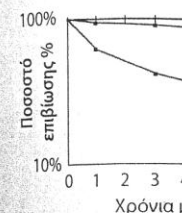
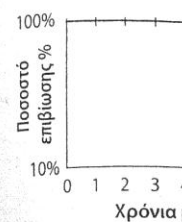
Ηλικία (χρόνια)	Παρατηρούμενο ποσοστό (%)	Σχετικό ποσοστό (%)
<50	60,4	61,5
50-64	59,4	63,7
65-74	53,7	63,8
>75	35,8	58,7

Πηγή: Edwards BK, Howe HL, Ries LAG, et al: Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. Cancer 94:2766-2792, 2002.

τικές 10ετείς καμπύλες επιβίωσης των 80χρονων ανδρών που φαίνονται στα Σχήματα 6.20Α έως 6.20Δ. Αναφορικά, στο Σχήμα 6.20Α παρουσιάζεται μία τέλεια καμπύλη επιβίωσης 100% (η οριζόντια καμπύλη στην κορυφή) για τα 10 χρόνια της περιόδου μελέτης. Με το Σχήμα 6.20Γ η αναμενόμενη επιβίωση για την ομάδα αυτή των 80χρονων ανδρών είναι σαφώς μικρότερη από 100%, επειδή οι θάνατοι από άλλες αιτίες είναι σημαντικοί στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Η σχετική επιβίωση είναι ο λόγος της παρατηρημένης επιβίωσης ως προς την αναμενόμενη επιβίωση. Από τη στιγμή που η αναμενόμενη επιβίωση είναι μικρότερη από τέλεια (100%) επιβίωση, και η αναμενόμενη επιβίωση είναι ο παρονομαστής για τους υπολογισμούς αυτούς, η σχετική επιβίωση θα είναι υψηλότερη από την παρατηρούμενη επιβίωση (Σχ. 6.20Δ).

ΓΕΝΙΚΕΥΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Ένα τελικό σημείο στη σύνδεση με τη φυσική



ΣΧΗΜΑ 6.20 | Α. επιβίωση. Γ. Πατική επιβίωση.

ιστορία και την τελικό ερώτημα για μελέτη. Ας δο

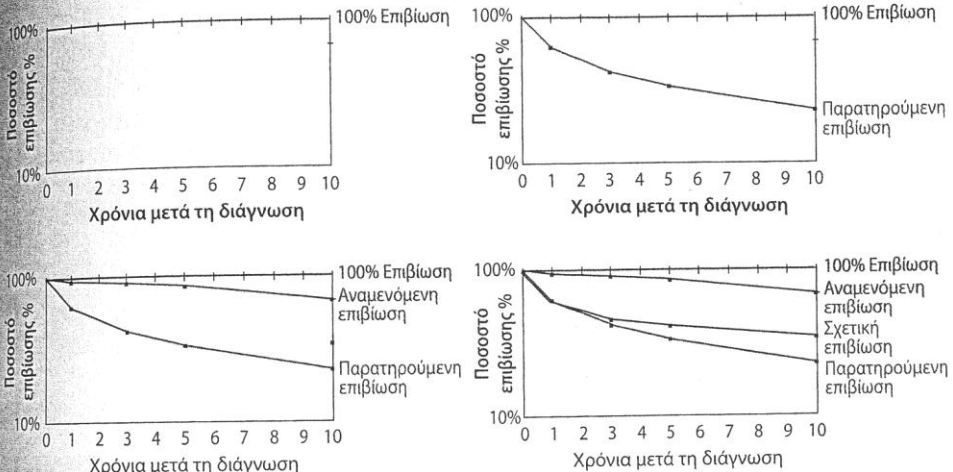
Οι εμπύρεται στα παιδιά. Τα παθήκες υγιή βιώνον υψηλό πυρετό. Είναι εάν αυτά τθούν με αντισπασκροχρόνια αγωγή είναι η εμπύρετι για την επακόλου απλά για ένα φαιπυρετό στα παιέχουν μεταγενέσ

Για να ληφθεθεραπεία, το ερώ είναι: «Ποιος ο κίνρητη κρίση να έκρίση» Στο Σχήμα της ανάλυ Nelson από δημΚάθε τελεία αιδών με εμπύρετ

και σχετικά επιβίωσης για τον καρκίνο του προστάτη και του μαστού, σύμφωνα με το SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), 1990-1998

Σχετικό ποσοστό (%)
61,5
63,7
63,8
58,7

et al: Annual Report, 1973-1999, on U.S. cancer



ΣΧΗΜΑ 6.20 | Α-Δ. Σχετικός δείκτης επιβίωσης I: Α. 100% επιβίωση στα 10 χρόνια. Β. Παρατηρούμενη επιβίωση. Γ. Παρατηρούμενη και αναμενόμενη επιβίωση. Δ. Παρατηρούμενη, αναμενόμενη και σχετική επιβίωση.

των 80χρο-
ήματα 6.20Α
ια 6.20Α πα-
η επιβίωσης
κορυφή) για
έτης. Με το
ωση για την
δρών είναι
δή οι θάνα-
οί στη συγ-
ή επιβίωση
επιβίωσης
τη. Από τη
τη είναι μι-
ση, και η
νομαστής
ετική επι-
' παρατη-

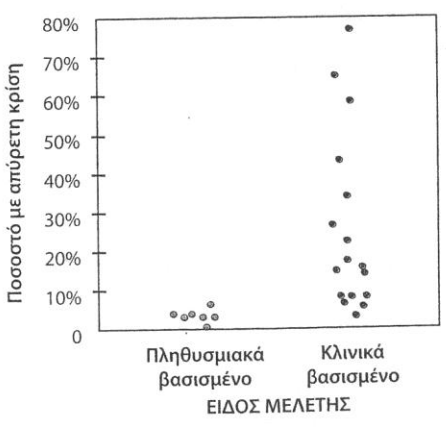
ιστορία και την πρόγνωση της νόσου είναι το τελικό ερώτημα ποιοι ασθενείς θα επιλεχθούν για μελέτη. Ας δούμε ένα παράδειγμα.

Οι εμπύρετες κρίσεις είναι πολύ συχνές στα παιδιά. Τα παιδιά που είναι υπό άλλες συνθήκες υγιή βιώνουν μια κρίση σε σχέση με τον υψηλό πυρετό. Το ερώτημα που προκύπτει είναι εάν αυτά τα παιδιά πρέπει να θεραπευθούν με αντισπασμωδικά ή κάποιες άλλης μακροχρόνια αγωγή σπασμολυτικών. Δηλαδή είναι η εμπύρετη κρίση μία προειδοποίηση για την επακόλουθη επιληψία ή πρόκειται απλά για ένα φαινόμενο που σχετίζεται με τον πυρετό στα παιδιά, οπότε δεν μπορούν να έχουν μεταγενέστερες απύρετες κρίσεις;

Για να ληφθεί μια λογική απόφαση για τη θεραπεία, το ερώτημα που πρέπει να θέσουμε είναι: «Ποιος ο κίνδυνος ενός παιδιού με εμπύρετη κρίση να έχει μια επακόλουθη απύρετη κρίση;» Στο Σχήμα 6.21 φαίνονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης από τον Ellenberg και τον Nelson από δημοσιευμένες μελέτες.⁵

Κάθε τελεία απεικονίζει το ποσοστό των παι-
διών με εμπύρετη κρίση, τα οποία αργότερα εκ-

δηλώνουν απύρετες κρίσεις σε μία διαφορετική μελέτη. Οι συγγραφείς κατηγοριοποίησαν τις μελέτες σε δύο ομάδες: σε μελέτες που βασίζονται



ΣΧΗΜΑ 6.21 | Ποσοστό των παιδιών που βίωσαν απύρετη κρίση μετά από μία ή περισσότερες εμπύρετες κρίσεις, από τον σχεδιασμό της μελέτης. (Πηγή: Ellenberg JH, Nelson KB: Sample selection and the natural history of disease: Studies on febrile seizures. JAMA 243:1337-1340, 1980).

φυσική

στον πληθυσμό και σε μελέτες που βασίζονται σε μεμονωμένες κλινικές, όπως οι παιδιατρικές ή οι κλινικές επιληψίας. Τα αποτελέσματα από διαφορετικές μελέτες που βασίζονται σε κλινικές παρουσιάζουν σημαντική ποικιλία αναφορικά με τον κίνδυνο μετέπειτα εκδήλωσης απύρετων κρίσεων. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα των μελετών που βασίζονται στον πληθυσμό παρουσιάζουν μικρό ποσοστό διακύμανσης όσον αφορά τον κίνδυνο και τα αποτελέσματα όλων αυτών των μελετών τείνουν να συγκεντρώνονται σε ένα χαμηλό επίπεδο κινδύνου.

Γιατί πρέπει να διαφέρουν τα δύο είδη μελετών; Ποια αποτελέσματα θα πιστεύατε; Καθεμία από τις κλινικές πιθανότητα να είχε διαφορετικά κριτήρια επιλογής και διαφορετικές μορφές αναφοράς. Κατά συνέπεια, οι διαφορετικοί κίνδυνοι που παρατηρούνται στις διαφορετικές μελέτες που βασίζονται σε κλινικές πιθανόν συνιστούν το αποτέλεσμα επιλογής διαφορετικών πληθυσμών σε καθεμία από τις κλινικές. Αντίθετα, στις μελέτες που βασίζονται στον πληθυσμό, αυτού του είδους η ποικιλία που οφείλεται στην επιλογή είναι περιορισμένη ή έχει εξαλειφθεί, κάτι που αποδίδεται στη συγκέντρωση των δεδομένων και το επακόλουθο πόρισμα ότι ο κίνδυνος των απύρετων κρίσεων είναι περιορισμένος. Σημαντικό σημείο είναι ότι μπορεί να είναι πολύ δελεαστικό να παρατηρούνται ιστορικά ασθενών σε ένα νοσοκομείο και να γενικεύονται τα πορίσματα για όλους τους ασθενείς στον γενικό πληθυσμό. Παρόλα αυτά, αυτό δεν αποτελεί μια σωστή προσέγγιση,

καθώς οι ασθενείς που εισάγονται σε μία κλινική ή ένα νοσοκομείο δεν είναι αντιπροσωπευτικό δείγμα όλου του πληθυσμού της κοινότητας. Αυτό δεν σημαίνει ότι οι μελέτες που διεξήχθησαν σε ένα μόνο νοσοκομείο ή μια κλινική δεν είναι αξιόλογες. Εντούτοις, πολλά μπορεί να προκύψουν από τις μελέτες σε μεμονωμένα νοσοκομεία. Αυτές οι μελέτες, ωστόσο, είναι ευάλωτες στην προκατάληψη επιλογής και αυτή η πιθανότητα πρέπει πάντα να είναι στο μυαλό μας όταν ερμηνεύονται τα πορίσματα από αυτές τις μελέτες και η πιθανή δυνατότητα γενίκευσής τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Στο παρόν κεφάλαιο μελετήθηκαν πέντε τρόποι έκφρασης της πρόγνωσης (Πίν. 6.14). Ποια προσέγγιση είναι η καλύτερη εξαρτάται από το είδος των διαθέσιμων δεδομένων και τον σκοπό της ανάλυσης των δεδομένων. Στα κεφάλαια 7 και 8 μελετάται η χρήση των τυχαιοποιημένων δοκιμών για την επιλογή των βέλτιστων μέσων επέμβασης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.14 | Πέντε προσεγγίσεις για την έκφραση της πρόγνωσης

1. Δείκτης θνητότητας
2. 5ετής επιβίωση
3. Παρατηρούμενος δείκτης επιβίωσης
4. Διάμεσος χρόνος επιβίωσης
5. Σχετικός δείκτης επιβίωσης

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958.
2. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al: Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 343:611-617, 2000.
3. Szklo M, Gordis L, Tonascia J, Kaplan E: The changing survivorship of white and black children with leukemia. *Cancer* 42:59-66, 1978.

4. Feinstein AR, techniques as
5. Ellenberg JH, JAMA 243: 13

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ Α

Η ερώτηση 1 βίνονται στον

Έτος θερα- πείας	Αρ θερι ων
2007	
2009	
2010	
Σύνολο	

Εκατόν ογδόντη νόσο X από τους παρακολούθημα της θερή απώλειηση.

1. Ποια η πιθα

2. Μία σημαν-
ανάλυσης εί
α. Η θεραπε
της μελέτ
β. Η ποιότη
κατά την
γ. Δεν υπήρ
κότητα τ
της μελέτ
δ. Ίσος αριθ
περιλήφ

ται σε μία κλι-
η αντιπροσω-
γθυσμού της
ότι οι μελέτες
οσοκομείο ή
ς. Εντούτοις,
ό τις μελέτες
ές οι μελέτες
ροκατάληψη
τρέπεται πάντα
ηγεύονται τα
και η πιθανή

ικαν πέντε
υσης (Πίν.
καλύτερη
έσιμων δε-
λυσης των
μελετάται
οκμών για
πέμβασης.

για την
λωσης

της

soc 53:457-

tic stenosis.

ildren with

4. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK: The Will Rogers phenomenon: Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. N Engl J Med 312:1604-1608, 1985.
5. Ellenberg JH, Nelson KB: Sample selection and the natural history of disease: Studies on febrile seizures. JAMA 243: 1337-1340, 1980.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Η ερώτηση 1 βασίζεται στις πληροφορίες που δίνονται στον ακόλουθο πίνακα:

Έτος θερα- πείας	Αριθμός θεραπευμέ- νων ασθενών	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΕΝ ΖΩΗ ΣΕ ΚΑΘΕ ΕΤΗΣΙΑ ΕΠΕΤΕΙΟ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ		
		1η	2η	3η
2007	75	60	56	48
2009	63	55	31	
2010	42	37		
Σύνολο	180	152	87	48

Εκατόν ογδόντα ασθενείς αντιμετωπίστηκαν για τη νόσο Χ από το 2007 έως το 2009 και η εξέλιξη τους παρακολούθηθηκε έως το 2010. Τα αποτελέσματα της θεραπείας δίνονται στον πίνακα. Δεν υπήρξε απώλεια ασθενών κατά την παρακολούθηση.

1. Ποια η πιθανότητα επιβίωσης για 3 χρόνια;

2. Μία σημαντική υπόθεση σε αυτό το είδος ανάλυσης είναι:

- α. Η θεραπεία βελτιώθηκε κατά την περίοδο της μελέτης.
- β. Η ποιότητα των ιστορικών βελτιώθηκε κατά την περίοδο της μελέτης.
- γ. Δεν υπήρξε αλλαγή στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας κατά τη διάρκεια της μελέτης.
- δ. Ίσος αριθμός ανδρών και γυναικών συμπεριλήφθηκε κάθε έτος.

ε. Τίποτα από τα παραπάνω.

3. Ποιο από τα παρακάτω είναι καλός δείκτης της σοβαρότητας μιας μικρής διάρκειας οξείας νόσου;

- α. Ο δείκτης θνητότητας ειδικός κατά αιτία
- β. Η 5ετής επιβίωση.
- γ. Ο δείκτης θνητότητας.
- δ. Ο προσαρμοσμένος δείκτης θνησιμότητας.
- ε. Τίποτα από τα παραπάνω.

4. Εισήχθη μία νέα διαγνωστική δοκιμασία που θα ανιχνεύσει μια συγκεκριμένη νόσο 1 χρόνο νωρίτερα από ό,τι συνήθως. Ποιο από τα παρακάτω είναι πιθανότερο να συμβεί στη νόσο κατά τη διάρκεια των 10 χρόνων αφότου εισαχθεί η δοκιμασία; (Υποθέστε ότι η έγκαιρη ανίχνευση δεν επιδρά στη φυσική ιστορία της νόσου. Υποθέστε επίσης ότι δεν υπάρχουν αλλαγές στις πρακτικές πιστοποίησης θανάτου κατά τη διάρκεια των 10 χρόνων).

- α. Θα μειωθεί το ποσοστό επιπολασμού περιόδου.
- β. Θα αυξηθεί το προφανές ποσοστό 5ετούς επιβίωσης.
- γ. Ο κατά ηλικία προσαρμοσμένος δείκτης θνησιμότητας θα μειωθεί.
- δ. Ο κατά ηλικία προσαρμοσμένος δείκτης θνησιμότητας θα αυξηθεί.
- ε. Ο δείκτης επίπτωσης θα μειωθεί.

5. Ποια από τις παρακάτω διατυπώσεις για τη σχετική επιβίωση είναι αληθείς;

- α. Αναφέρεται στην επιβίωση των συγγενών πρώτου βαθμού.

- β. Είναι γενικά κοντινότερος στην παρατηρημένη επιβίωση των πιο ηλικιωμένων πληθυσμών.
- γ. Είναι γενικά κοντινότερος στην παρατηρημένη επιβίωση των νεότερων πληθυσμών.
- δ. Γενικά διαφέρει από την παρατηρούμενη επιβίωση σε σταθερό βαθμό, ανεξαρτήτως ηλικίας.
- ε. Τίποτα από τα παραπάνω.
7. Ποια η πιθανότητα ένα άτομο που εντάχθηκε στη μελέτη να επιβιώσει έως το τέλος του τρίτου έτους; _____
8. Πριν ανακοινωθούν τα αποτελέσματα της ανάλυσης της επιβίωσης, οι ερευνητές σύγκριναν τα βασικά χαρακτηριστικά 42 ατόμων που αποχώρησαν από τη μελέτη πριν την ολοκλήρωση της παρακολούθησης αυτών που την ολοκλήρωσαν πλήρως. Για ποιους από τους παρακάτω λόγους έγινε αυτό:

- α. Για να ελεγχθεί εάν η τυχαιοποίηση ήταν επιτυχής.
- β. Να ελεγχθούν τυχόν αλλαγές στην πρόγνωση με την πάροδο του χρόνου.
- γ. Να ελεγχθεί εάν αυτοί που παρέμειναν στη μελέτη αντιπροσωπεύουν τον συνολικό πληθυσμό μελέτης.
- δ. Να καθοριστεί το εάν το αποτέλεσμα αυτών που παρέμειναν στη μελέτη είναι το ίδιο με το αποτέλεσμα του υποκειμένου πληθυσμού.
- ε. Να ελεγχθούν συγχυτικοί παραγοντες στις εκτεθειμένες και μη εκτεθειμένες ομάδες.

Οι ερωτήσεις 6 έως 8 βασίζονται στα δεδομένα του πίνακα στο κάτω μέρος της σελίδας. Τα δεδομένα αποκτήθηκαν από μία μελέτη 248 ασθενών με AIDS στους οποίους χορηγήθηκε μία νέα θεραπεία και παρακολούθηθηκαν για τον καθορισμό της. Ο πληθυσμός μελέτης παρακολούθηθηκε για 36 μήνες.

Σημείωση: κάνετε τους υπολογισμούς στον πίνακα με τέσσερα δεκαδικά ψηφία (δηλαδή: 0,1234), αλλά δώστε την τελική απάντηση με τρία δεκαδικά ψηφία (π.χ 0,123 ή 12,3 %).

6. Για τα άτομα αυτά που επιβίωσαν τον δεύτερο χρόνο, ποια η πιθανότητα να πέθαναν τον τρίτο χρόνο; _____

Επιβίωση ασθενών με AIDS μετά τη διάγνωση

(1) Διάστημα από την έναρξη της θεραπείας σε μήνες	(2) Εν ζωή στην έναρξη της παρακολούθησης	(3) Θανόντες κατά τη διάρκεια του διαστήματος	(4) Απώλειες κατά το διάστημα	(5) Αποτελεσματικός αριθμός εκτεθειμένων σε κίνδυνο θανάτου κατά τη διάρκεια του διαστήματος: $\frac{1}{2} \Sigma \tau. (2) - \frac{1}{2} [\Sigma \tau. (4)]$	(6) Αναλογία θανόντων κατά τη διάρκεια του διαστήματος: $\frac{\Sigma \tau. (3)}{\Sigma \tau. (5)}$	(7) Αναλογία μη θανόντων κατά τη διάρκεια του διαστήματος: $1 - \Sigma \tau. (6)$	(8) Αθροιστική αναλογία των επιζώντων από την έναρξη έως το τέλος του διαστήματος αθροιστικής επιβίωσης
x	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	P_x
1-12	248	96	27				
13-24	125	55	13				
25-36	57	55	2				

Εκπαιδευ

- Να περιγράψετε τη τυχαιοποίηση.
- Να ορίσετε τη τυφλότητα.
- Να εισαγάγετε μετρήσεις που λαμβάνονται από την αυτοσύγκριση.
- Να δείξετε από τη μελέτη ότι οι δοκιμές

Στο κεφάλαιο ποσοτικοποίησης και νόσου. Σκεφτείτε υγεία όσο κερδίζεται η φ