

Artykuł na zaproszenie Redakcji • Invited article**Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory, jakość życia i wyleczenie: koncepcje i obliczenia ze szczególnym uwzględnieniem metody tabeli przeżyć (*actuarial*) w oszacowaniu wskaźników przeżyć**

Richard F. Mould

*W ciągu ostatnich 10-15 lat zwiększyła się liczba podstawowych kursów statystyki medycznej dostępnych w Akademiach Medycznych i Instytutach. Nadal jednak brakuje wykładów dotyczących tematyki przeżyć chorych na nowotwory, jakości życia i wyleczenia, co stało się powodem powstania niniejszej publikacji. Lepsze zrozumienie tych zagadnień pomoże onkologom i badaczom klinicznym w czytaniu publikacji oraz pozwoli im przeprowadzić samodzielne obliczenia do swoich publikacji, nie polegając wyłącznie na programach komputerowych, które często nie mają dobrej dokumentacji i sporadycznie opisują zastosowane w nich metody obliczeń. Główne części pracy: {1} Pojęcie wyleczenia i skuteczności leczenia, porównanie przeżycia chorych na nowotwory z przeżyciem osób w zdrowej populacji o tym samym rozkładzie wieku i płci, przeżycie surowe (*crude*) i względne (*relative*), przeżycie całkowite (*overall*) i specyficzne, statystyczne oszacowanie odsetka wyleczonych i różne systemy skal sprawności; {2} Obliczenie tabeli przeżycia metodą „*actuarial*” dla zgrupowanych danych, wyjaśnienie pojęcia danych cenzurowanych, zastosowanie prawa iloczynu prawdopodobieństw do obliczenia *T*-letniego odsetka przeżyć; {3} Obliczenie tabeli przeżycia metodą Kaplana-Meiera; {4} Zastosowanie testu logrank do badania istotności statystycznej różnic pomiędzy dwoma krzywymi przeżycia.*

**Cancer survival rates, quality of life & cure:
concepts & calculations with special reference to the life table (*actuarial*) method
for calculating survival rates**

*Over the last 10-15 years basic medical statistics courses have increasingly become available within university hospital & institute environments. Nevertheless, there is a general lack of statistics teaching relating to cancer survival rates, quality of life & cure: hence this teaching review. A better understanding of these topics will help oncologists & healthcare scientists when reading journal papers & will allow them to make their own calculations for their own papers rather than rely on computer software which is often not very well documented for the user & seldom describes underlying principles. The major segments of this review are as follows. {1} Concepts of cure & treatment success, comparison of cancer patient survival experience with that of a normal population group of same age & sex, crude & relative survival rates, overall & cancer-specific rates, statistical estimate of a proportion cured & performance status scoring systems. {2} Life table {*actuarial*} survival rate calculation for grouped data, explanation of censored data, multiplication law of probability as it applies to the calculation of a *T*-year survival rate. {3} Life table {*actuarial*} survival rate calculation for the Kaplan-Meier method using individual survival times. {4} The Logrank test for studying for statistical significance between two sets of survival data.*

Słowa kluczowe: nowotwór, statystyka, metoda obliczania przeżyć *actuarial*, tabele trwania życia, wyleczenie, jakość życia, Kaplan-Meier, test logrank, wskaźniki przeżyć

Key words: cancer, statistic, actuarial survival method, life tables, cure, quality of life, Kaplan-Meier, logrank test, survival rates

Hipokrates o przeżywalności chorych na nowotwór

Pierwszy kliniczny opis próby miejscowego usunięcia nowotworu przy pomocy noża i wypalania został zapisany w czasach antycznych jako aforyzm Hipokratesa (c. 460-377 p.n.e.) odnoszący się do szansy przeżycia. *'Cancros occultos omnes melius est non curare. Curati enim cito percent. Non curati vero, longius tempus perdurant'*, co tłumaczy się [1] „Lepiej nie leczyć niektórych przypadków nowotworu. Leczeni szybko umierają. Nie leczeni przeżywają dłużej.”

Towarzystwo leczenia chorób nowotworowych 1802 r.

Powszechne przekonanie, że nowotwór jest chorobą nieuleczalną, panowało przez cały XIX wiek, a nawet przetrwało do wieku XX. Jednak w tym okresie można znaleźć pewne odniesienia dotyczące możliwości wyleczenia. Dla przykładu [2] w 1802 r. w Londynie zostało powołane *Towarzystwo Badania Natury i Możliwości Leczenia Nowotworów*. Z inicjatywy kilku czołowych lekarzy tego okresu został wysłany do lekarzy zajmujących w Anglii stanowiska kierownicze list zawierający 13 punktowy kwestionariusz dotyczący objawów choroby nowotworowej, jej natury anatomicznej i patologicznej. Pytano w nim: czy jest to choroba główna czy przejściowy stan patologiczny, czy jest to choroba dziedziczna, zakaźna, czy związana z inną chorobą, ropiejącą lub syfilityczną, czy ma na nią wpływ klimat i ukształtowanie terenu, czy zależy od temperamentu chorego, czy występuje wśród zwierząt, itd.

Wskaźnik 3-letnich przeżyć chorych na raka piersi 1867-76

W 1878 r. Aleksander von Winiwater (1848-1917) opublikował pierwsze całościowe opracowanie wyników leczenia chirurgicznego [1]. Był on asystentem Teodora Billroth'a (1829-1894), który jako jeden z pierwszych operatorów wykorzystał rozwój antyseptycznej chirurgii i patologii mikroskopowej do wprowadzenia skutecznej chirurgii onkologicznej. Dla grupy 548 przypadków raka piersi leczonych w Klinice Billroth'a na Uniwersytecie Wiedeńskim w latach 1867-1876 wykazał, że 4,7% ze 170 pacjentów operowanych z powodu raka piersi żyje co najmniej 3 lata od zabiegu operacyjnego.

Pseudoleczenie 1896-1914

Leczenie chorób nowotworowych opierało się na technikach chirurgicznych aż do odkrycia promieniowania X (w listopadzie 1895 r.) i radu (w grudniu 1898 r.), chociaż jego szersze zastosowanie nastąpiło dopiero w pierwszej dekadzie XX w.

W tym okresie, w literaturze można znaleźć wiele bezpodstawnych twierdzeń dotyczących skuteczności radioterapii nowotworów, włączając Rycinę 1, która ukazała się w wydaniu *Windsor Magazine* w kwietniu 1896 r., które zawierało jeden z pierwszych raportów na

STOUTNESS
Registered
by
GOVERNMENT
Price 2/6

small, agreeable, harmless and never fail to
IMPROVE both HEALTH and FIGURE with-
out Change of Diet. Reduction begins imme-
diately. An English Countess writes: "Your
Trilene Tablets are admirably." Send 2/6 to
THE TRILENE ASSOCIATION,
73, Finchbury Pavement, London, E.C.

For
Indigestion,
Headache,
Biliousness,
Constipation.

Invaluable
for Ladies.

Now Ready. Price One Shilling.

CANCER:
ITS NATURE AND SUCCESSFUL TREATMENT.

Post Free One Shilling, from the Author,
H. KELWAY BAMBER, F.I.C., Westminster
Chambers, 9, Victoria St., London, S.W.

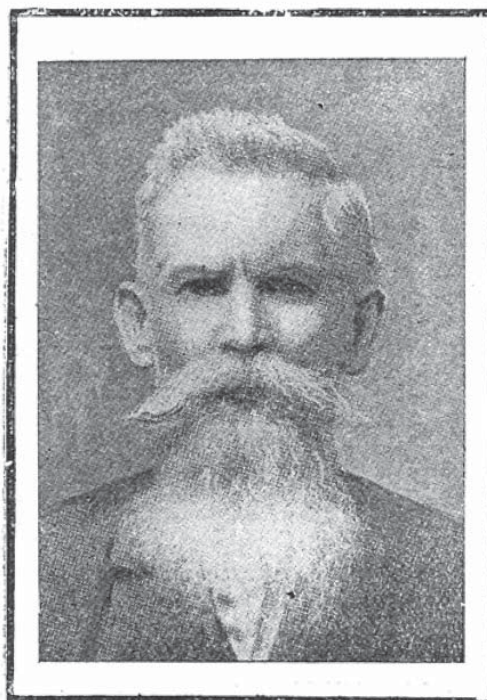
E. W. ALLEN, 4, AVE MARIA LANE, E.C.

Ryc. 1. Reklama skutecznego leczenia nowotworów, kwiecień 1896 r. [3]

temat promieniowania X [3]. Drugi podobny przykład (Ryc. 2), który nazwać można jawnym naciąganiem, został zamieszczony w 1911 r. przez dyrektora Imperial Cancer Research Campaign w *British Medical Journal* w pracy dotyczącej problemu pseudomedycyny w leczeniu nowotworów [4].

Zdawano sobie dobrze sprawę z niebezpieczeństwa takich doniesień. Dla przykładu w 1906 r. praktykujący w Royal Portsmouth Hospital członek Royal College of Surgeons napisał rozprawę zatytułowaną *The Control of a Scourge-How Cancer is Curable*. Zawierała ona rozważania na temat: warunków wyleczalności nowotworów oraz obserwacji pierwszych objawów i możliwości

CANCER CURED



BY
ANTHONY HOLLOWAY
— THE —
Successful Cancer Doctor
Arkansas

Ryc. 2. Amerykański znachor z końca XIX wieku [4]

zapobiegania. Wspomniano w niej także o „poważnym zagrożeniu rzekomej wyleczalności”. Dodatkowo sprawę reklamowania leczenia chorób nowotworowych zbadała Komisja Patentów Medycznych przy Brytyjskiej Izbie Gmin. Komisja, w dniu 14 sierpnia 1914 r., wydała raport i instrukcję, w której stwierdza się: „że reklama i sprzedaż (z wyjątkiem sprzedaży na receptę) specyfików zapewniających wyleczenie jest zabroniona dla następujących jednostek chorobowych: nowotwór, gruźlica, głuchota, cukrzyca, epilepsja, itp.”.

Wyleczenie kliniczne 1914 r.

„Wyleczenie kliniczne” w odróżnieniu od pojęcia zrównania T-letniego przeżycia i T-letniego wyleczenia zostało dobrze zdefiniowane ponad 90 lat temu w *Journal of the American Medical Association* przez pioniera terapii radowej i ginekologa z Baltimore Howard’a Kelly’ego (1858-1943). „Wyleczenie kliniczne oznacza całkowity zanik nowotworu stwierdzony zarówno podczas badania palpacyjnego, zabiegu żyżeczowania, czy inną metodą, przy równoczesnym widocznym doskonałym stanie ogólnym pacjenta”.

Fotograficzny dowód skuteczności leczenia 1899-1908

Bezpośrednia skuteczność leczenia raka radem i promieniowaniem X często była przedstawiana w literaturze medycznej w postaci zdjęć pacjenta ukazujących regresję guza (pierwsi leczeni byli z powodu raka skóry), wykonanych przed i po leczeniu. Na Rycinie 3. przedstawiona jest w ten sposób skuteczność leczenia promieniowaniem X jednego z pierwszych dwóch pacjentów, Sztokholm 1899 [7]. W 1902 r. w St. Petersburgu skuteczne leczenie radem zostało fotograficznie udokumentowane

przez dwóch patologów, którzy zamiast określenia „wyleczenie” opisali swój sukces jako uzyskanie „medycznego i kosmetycznego stanu prawidłowego” [8]. To jest jedno z najwcześniejszych sformułowań użytych do opisu skuteczności leczenia i jakości życia w odróżnieniu od wyleczenia.

Rycina 4. przedstawia leczenie mięsaka limfatycznego promieniowaniem X [9] w Paryżu w 1905 r. i ukazuje początkową radykalną regresję guza. Wcześniejszy przypadek leczenia mięsaka promieniowaniem X został przedstawiony [10] na zebraniu Niemieckiego Towarzystwa Naukowego w maju 1901 r. w Nowym Jorku przez Carl’a Beck’a (1856-1911). Beck stwierdził, że „zakończył leczenie, które trwało 9 tygodni”.

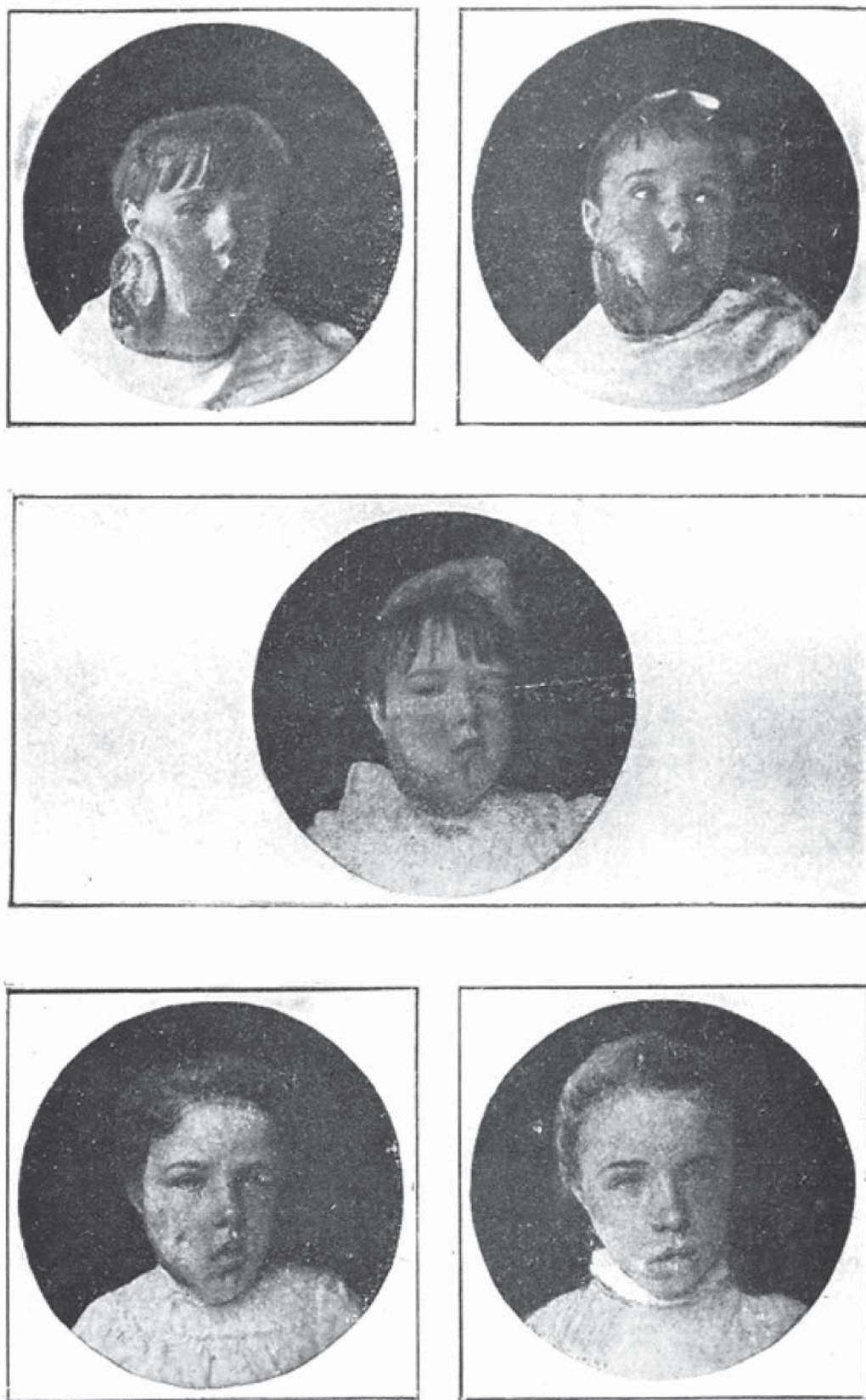
Rycina 5., również z Paryża, przedstawia wyniki leczenia radem brodawczaka przyuszniczy [11] w maju 1908 r. Jak w wielu wczesnych podręcznikach medycznych, czarno-białe zdjęcia pacjentów były kolorowane dla podkreślenia efektu zmiany obszaru guza przed i po leczeniu. Nie stwierdzono wyleczenia, ale 11 tygodni później 6 listopada 1908 r. opisano guz na powierzchni skóry wielkości 1,5 cm w porównaniu do początkowych 5 cm. Ostatnią obserwację opublikowano 28 lutego 1909 r.: „skóra prawie całkowicie powróciła do naturalnego koloru”, ale „w dolnej części obszaru pozostał gruczoł limfatyczny i twardy węzeł o konsystencji włóknistej”.

5-letnie wyleczenie = 5-letnie przeżycie?

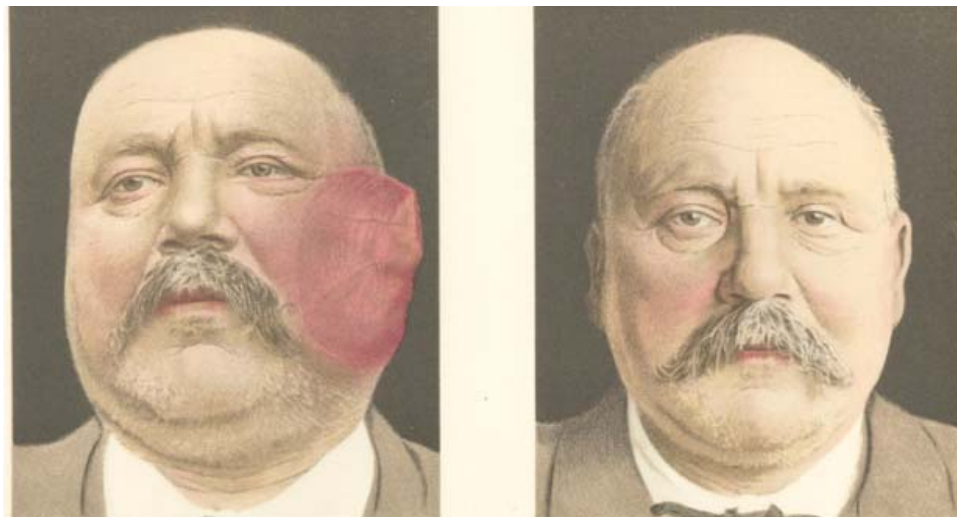
Wymienione wcześniej wskaźniki są jakościowym opisem skuteczności leczenia, wyleczenia czy powrotu do stanu prawidłowego, ale oczywiście dużo lepiej byłoby dysponować oceną ilościową. Dla wielu odsetek 5-letnich przeżyć wydawał się być dobrym rozwiązaniem. Jednak jeszcze w połowie lat 60. wiele ośrodków utożsamiało 5-letnie przeżycie z 5-letnim wyleczeniem (Ryc. 6.), chociaż było



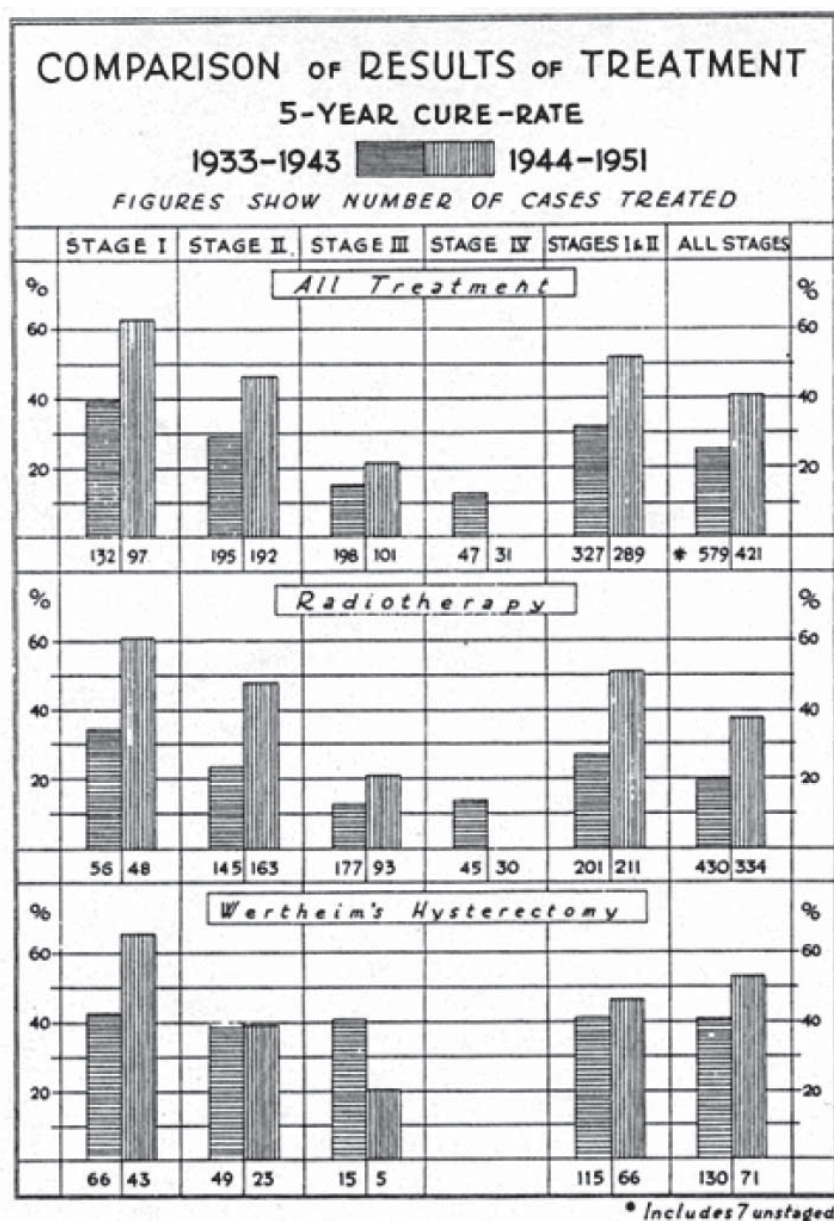
Ryc. 3. Skuteczne leczenie promieniami X raka podstawnokomórkowego skóry, Sztokholm 1899 r. A: przed leczeniem i B: po leczeniu [7]



PETITE MALADE ATTEINTE D'UN LYMPHO-SARCOME DE LA FACE TRAITÉE EN 1905 PAR LE D^r HARET. 1, ASPECT AVANT LE TRAITEMENT ; 2, 3, 4, ASPECT APRÈS LES SÉANCES SUCCESSIVES DE RADIOTHÉRAPIE ; 5, ASPECT APRÈS LE TRAITEMENT.



Ryc. 5. Skuteczne leczenie radem brodawczaka przyuszniczy, Paryż 1908 r. [11]



Ryc. 6. Przykład utożsamienia odsetka 5-letniego przeżycia i 5-letniego wyleczenia w prezentacji wyników badania porównującego radioterapię z histerektomią Wertheim'a z podziałem na stopień zaawansowania choroby, 1957 r. Odsetki przeżycia obliczane były metodą bezpośrednią, a nie metodą tabeli przeżycia (*actuarial*) [12]

już oczywiste, że nawroty dla niektórych nowotworów, takich jak rak piersi czy rak szyjki macicy, mogą występować po wielu latach. Tylko dla nowotworów o złym rokowaniu, jak w przypadku płuca czy trzustki, takie utożsamienie było uzasadnione.

Odsetek T-letnich przeżyć całkowitych i specyficznych

Generalnie 5-letni odsetek przeżyć całkowitych obliczono (wliczając wszystkie zgony, zarówno z przyczyn nowotworowych, jak i z powodu chorób współistniejących, takich jak choroby serca) jako stosunek liczby chorych żyjących po czasie $T = 5$ lat do liczby chorych włączonych do badania w czasie $T = 0$. Jednakże poważny problem pojawia się, jeśli nie wszyscy chorzy obserwowani są T-lat, ale są traceni z obserwacji w czasie $< T$ lat. Wtedy możemy przyjąć jedno z dwóch założeń: {1} wszyscy straceni z obserwacji zmarli lub {2} wszyscy straceni z obserwacji nadal żyją po czasie T lat. Jak zostanie pokazane później, problem ten rozwiązuje zastosowanie metoda tablic przeżycia (*actuarial*).

Założmy, że wszyscy pacjenci obserwowani są przez czas T lat oraz: N_0 = całkowita liczba pacjentów włączonych do badania; N_{CA} = liczba zgonów przed upływem czasu T z obecną chorobą nowotworową; miejscową, regionalną lub z przerzutami odległymi; N_{ID} = liczba zgonów przed upływem czasu T z powodu choroby współistniejącej i bez choroby nowotworowej; N_A = liczba chorych żyjących przez czas $> T$ lat. Wtedy T-letni odsetek przeżyć całkowitych obliczamy bezpośrednio (tj. nie metodą tablic przeżycia) w sposób następujący:

$$100 \times (N_{CA} + N_{ID})/N_0$$

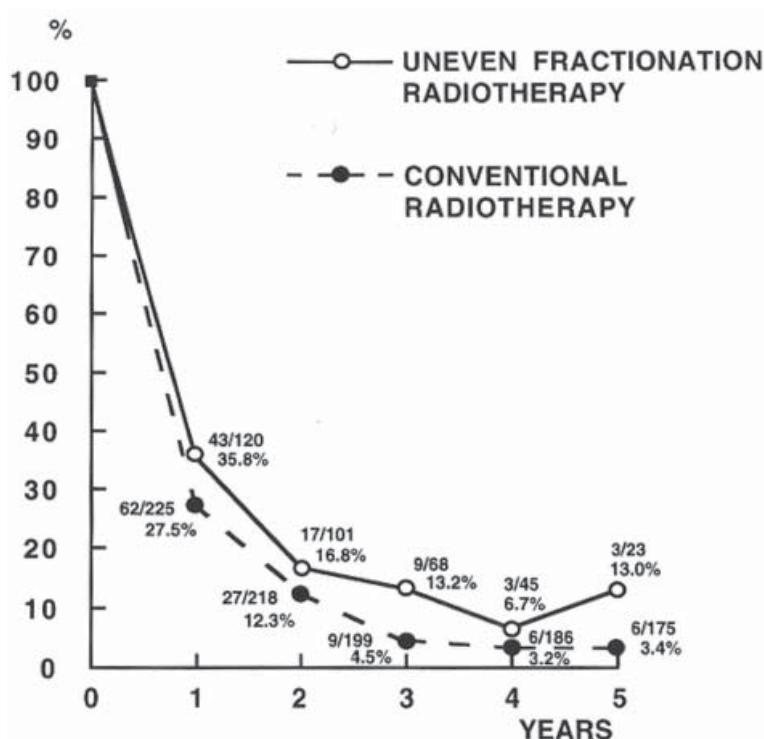
W przypadku przeżyć specyficznych w liczniku uwzględniamy jedynie zgony z powodu choroby nowotworowej N_{CA} , ponieważ pacjenci umierający z innych przyczyn N_{ID} są *traceni z obserwacji, unikając ryzyka zgonu z powodu choroby nowotworowej*. To, czego w rzeczywistości nie wiemy, to jaki byłby ich los, gdyby żyli dłużej. Ilustruje to jeszcze jeden problem bezpośredniej metody obliczania odsetka przeżyć, którego można uniknąć dzięki metodzie tabeli przeżyć (*actuarial*).

Rycina 7. przedstawia przykład z literatury [13], jak nie należy obliczać i prezentować krzywych przeżycia dla dwóch grup. Na rycinie jedna z krzywych po 5 latach obserwacji osiąga wartość wyższą niż po 4 latach!

Na koniec należy podkreślić, że dla poprawnego obliczania T-letniego odsetka przeżyć metodą bezpośrednią wszyscy pacjenci muszą być obserwowani przez T-lat, podczas gdy stosując metodę tabeli przeżycia, jedynie część pacjentów musi być obserwowana tak długo.

Zgony z innych przyczyn

Technicznie bardzo łatwo jest zakwalifikować dany przypadek jako zgon z powodu nowotworu lub zgon z innych przyczyn, niezależnie od tego, czy obliczeń dokonujemy metodą bezpośrednią, tabel przeżycia (*actuarial*), czy stosując modelowanie prognostyczne odległych przeżyć na podstawie krótkoterminowych danych (patrz dalej). Problem leży w jakości świadectw zgonu, na podstawie których często trudno jest stwierdzić lub wykluczyć obecność choroby nowotworowej. Dlatego najpierw należy ocenić jakość danych dotyczących przyczyn zgonu i zdecydować, czy jest ona wystarczająca do obliczenia przeżyć specyficznych, czy jedynie przeżyć całkowitych.



Ryc. 7. Nieprawidłowa metoda prezentacji krzywej przeżycia [13]

Surowy i względny (z poprawką na wiek) T-letni odsetek przeżyć

Określenie „surowy” odnosi się do niepoprawionego zaobserwowanego odsetka przeżyć, podczas gdy „względny” oznacza odsetek przeżyć z poprawką na rozkład wieku w badanej populacji. Odsetek względny stosuje się przy porównywaniu przeżyć dla danego rozpoznania nowotworu pomiędzy populacjami o bardzo zróżnicowanej strukturze wieku, takich jak np. Afryka i USA. Względny odsetek przeżyć obliczamy w sposób następujący:

$$100 \times \left\{ \frac{\text{Surowy obserwowany T-letni odsetek przeżyć dla grupy leczonej}}{\text{Oczekiwany T-letni odsetek przeżyć w populacji zdrowej o takim samym rozkładzie wieku i płci co grupa leczona}} \right\}$$

Kohortowe tabele wymieralności

Przy obliczaniu powyższego wyrażenia często powstaje problem określenia wartości mianownika, ponieważ nie zawsze istnieją odpowiednie dane populacyjne. Takie dane są pozyskiwane przy okazji państwowego spisu ludności i zwykle mają strukturę zwaną kohortową tabelą wymieralności. Z takich tabel korzystały w XIX w. towarzystwa ubezpieczeniowe oferujące ubezpieczenie na życie, dla których były one podstawą skutecznego prowadzenia firmy. Tabele wykreślali aktuariusze, skąd pochodzi nazwa tablic i metody: *actuarial tables*.

Dla przykładu, w Anglii i Walii dostępne są dane w formie tabel kohortowych z podziałem na płeć i rok urodzenia, zestawiony co pięć lat (tj. 1896, 1901, 1906, itd., co odpowiada kolejnym spisom ludności w Anglii), zawierające oczekiwane prawdopodobieństwo przeżycia ${}_n p_x$ jednego, dwóch, trzech, czterech i pięciu lat pod warunkiem osiągnięcia określonego wieku. Tabela I

Tab. I. Fragment kohortowej tabeli wymieralności, zawierający prawdopodobieństwo przeżycia 1, 2, 3, 4 i 5 lat dla osób w wieku od 50 do 59, pod warunkiem osiągnięcia określonego wieku. Tabele zostały opublikowane w 1974 r. przez Instytut Naukowy Chester Beatty/Instytut Badań Onkologicznych, Londyn dla serii kohort 5-letnich dla osób urodzonych w latach 1881, 1886, 1891, 1896. Prawdopodobieństwo oznaczono jako ${}_n p_x$, gdzie x oznacza osiągnięty wiek (w tabeli $x = 50-59$ lat), a n liczbę przeżytych lat ($n = 1, 2, 3, 4, 5$), odpowiadających poszczególnej wartości prawdopodobieństwa

Wiek x	Prawdopodobieństwo przeżycia dla n lat = ${}_n p_x$				
	$n = 1$	$n = 2$	$n = 3$	$n = 4$	$n = 5$
50	0,98962	0,97868	0,96714	0,95483	0,94171
51	0,98894	0,97728	0,96484	0,95159	0,93748
52	0,98821	0,97563	0,96223	0,94796	0,93279
53	0,98727	0,97371	0,95927	0,94392	0,92762
54	0,98626	0,97164	0,95609	0,93957	0,92169
55	0,98517	0,96941	0,95266	0,93453	0,91453
56	0,98400	0,96700	0,94859	0,92870	0,90724
57	0,98273	0,96402	0,94381	0,92200	0,89853
58	0,98097	0,96039	0,93820	0,91432	0,88869
59	0,97903	0,95641	0,93206	0,90593	0,87831

Tab. II. Sposób obliczenia prawdopodobieństwa ${}_3 p_{50}$

Prawdopodobieństwo przeżycia od 50 do 51 lat = ${}_1 p_{50} = 0,98962$
Prawdopodobieństwo przeżycia od 51 do 52 lat = ${}_1 p_{51} = 0,98894$
Prawdopodobieństwo przeżycia od 52 do 53 lat = ${}_1 p_{52} = 0,98821$
Prawdopodobieństwo przeżycia od 50 do 53 lat obliczamy jako iloczyn: $0,98962 \times 0,98894 \times 0,98821 = 0,96714$

przedstawia fragment kohortowej tabeli wymieralności, a Tabela II ilustruje sposób wykorzystania wartości z Tabeli I dla $n=1$ dla obliczenia ${}_3 p_{50}$. Wynik: 0,96714 jest równy wartości ${}_3 p_{50}$ w Tabeli I.

Prawa rachunku prawdopodobieństwa

Metoda obliczenia wartości ${}_3 p_{50}$, przedstawiona w Tabeli II, jest przykładem zastosowania prawa mnożenia prawdopodobieństw, które zastosujemy także do obliczenia odsetka przeżycia metodą *actuarial*. Istnieją dwa prawa prawdopodobieństwa, mnożenia i dodawania, których zastosowanie zilustrowano poniżej.

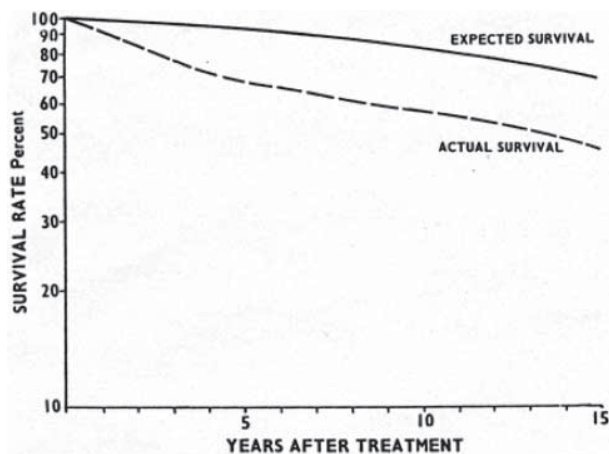
Talia kart z odwróconą, losowo wybraną kartą.
Prawdopodobieństwo wylosowania KRÓLA
w pierwszym i w drugim losowaniu
{w dowolnym kolorze: Pik, Kier, Karo, Trefl}
wynosi $4/52 \times 4/52 = 16/2704 = 0,006$



W pojedynczym losowaniu, prawdopodobieństwo wylosowania KRÓLA lub DAMY wynosi:
 $4/52 + 4/52 = 8/52 = 0,154$

Wykazanie wyleczenia przez porównanie zaobserwowanego i oczekiwanego odsetka przeżyć

W 1968 r. Easson & Russell z Christie Hospital, Manchester, w swoim podręczniku *The Curability of Cancer* [14], dokonali przeglądu przypadków leczonych w okre-



Ryc. 8. Graficzny dowód istnienia po 7 latach grupy pacjentów wyleczonych z nowotworu [14]

sie 1932-1949 i zdefiniowali wyleczenie w następujący sposób: „Możemy mówić o wyleczeniu jeżeli, po dziesięciu, dwudziestu latach od zakończenia leczenia, roczny odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny dla pozostającej przy życiu grupy wolnej od choroby, jest podobny do odpowiedniego odsetka zgonów w podgrupie populacji zdrowej o takim samym rozkładzie wieku i płci”.

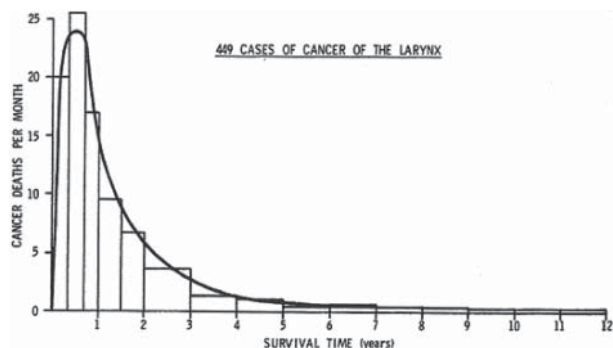
W prezentacji wyników (Ryc. 8.) wykorzystano papier półlogarytmiczny, na którym wykreślono dwie krzywe przeżycia, jedną dla grupy leczonej (*Obserwowana*) i drugą dla podgrupy normalnej populacji (*Oczekiwana*), o takim samym rozkładzie wieku i płci. Autorzy sformułowali postulat, że jeśli istnieje czas T, po którym obie krzywe stają się równoległe, to grupa pacjentów żyjąca w czasie T została wyleczona.

Eason & Russell stwierdzili również, że jeśli krzywe w sposób oczywisty nie osiągają równoległości, to można wyciągnąć wniosek alternatywny: {1} leczenie jest nieskuteczne lub {2} oczekiwane przeżycia normalnej populacji nie są odpowiednim odniesieniem – byłoby to prawdą, jeśli z konkretnym rozpoznaniem nowotworu wiązałyby się również większe ryzyko zgonu z innego powodu. Jako przykład takiej sytuacji wybrali [14] rozpoznanie raka krtani, które sugeruje, że jest ono powiązane z większym ryzykiem zgonu z powodu nowotworu przewodu pokarmowego.

Ta koncepcja prowadzi nas do wcześniejszej pracy Berkson'a i Gage'a z Kliniki Mayo [15] oraz do analizy grupy chorych na raka piersi, Berkson i wsp. [16], które następująco komentują fakt równoległości krzywych: „*Ta grupa pacjentów została wyleczona, przynajmniej statystycznie rzecz biorąc*”.

Statystyczne modelowanie odsetka wyleczonych C

Nową ideą, zastosowaną przez Boag'a [17], Mould'a [18, 19] i innych, było sformułowanie parametrycznego modelu statystycznego {parametry = M, S i C} i wykorzystanie krótkoterminowych danych przeżycia do oszacowania jego parametrów, w tym C – odsetka wyleczonych i 1-C – odsetka niewyleczonych oraz prognozowania przeżyć odległych {tj. 20-letnich}. Wykazano, że rozkład



Ryc. 9. Rozkład czasów przeżycia chorych na raka krtani, którzy zmarli z aktywną chorobą. Krzywa nałożona na histogram jest krzywą lognormalną. Dobroć dopasowania krzywej lognormalnej do danych można testować testem chi-kwadrat [20]

czasu przeżycia dla grupy chorych nie leczonych (dla kilku rozpoznań) jest rozkładem log-normalnym o parametrach M = średni czas logarytmiczny i S = odchylenie standardowe (Ryc. 9.). Stosując metodę największej wiarygodności dla założonej *a priori* wartości S, można oszacować parametry M i C, a następnie obliczyć T-letni odsetek przeżyć odległych jako:

$$100 \times \{C + [(1-C) \times Q]\}$$

gdzie Q jest ogonem, z odcięciem T, rozkładu log-normalnego o parametrach M i S. Model był weryfikowany dla raka szyjki macicy [19], raka głóśni [21] i międzybłoniaka opłucnej [22] oraz zastosowany do prognozowania odległego przeżycia chorych na raka piersi [23, 24].

Ocena jakości życia i stanu sprawności

We wczesnych latach XX w..ocena jakości życia po leczeniu (choć termin *jakość życia* nie był wówczas używany) sprowadzała się generalnie do przedstawienia regresji guza (Ryciny 3-6) i zdawkowego opisu. Było to jeszcze przed wprowadzeniem w 1949 roku dla pacjentów leczonych chemioterapią [25] 10-punktowej skali sprawności Karnofsky'ego (Tab. III), która to skala została później wprowadzona do praktyki onkologicznej.

Tab. III. Dziesięciopunktowa skala sprawności Karnofsky'ego [25]

- | | |
|----|--|
| 10 | Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby |
| 9 | Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby |
| 8 | Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby |
| 7 | Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi |
| 6 | Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego zaspakajania większości codziennych potrzeb |
| 5 | Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych |
| 4 | Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki |
| 3 | Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji |
| 2 | Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego |
| 1 | Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia |

Tab. IV. Czteropunktowa skala sprawności Zubrod'a [26], znana także jako skala podstawowa, WHO lub ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

0	Sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, chory spędza w łóżku około połowy dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, chory spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	Konieczność opieki ze strony drugiej osoby, chory spędza w łóżku cały dzień

Tab. V. Przeliczenie skal sprawności pomiędzy skalą Zubrod'a/ECOG i Karnofsky'ego. Trzecia i czwarta kolumna tabeli przedstawia wpływ stanu sprawności na medianę przeżycia [27] dla 5022 grupy mężczyzn z nieoperacyjnym rakiem płuca, leczonych zgodnie z protokołem Veteran's Administration Lung Cancer Group (VALG) w latach 1968-1978

Zubrod /ECOG	Karnofsky	Mediana przeżycia (tygodnie)	Liczba pacjentów (%)
0	10	34	2
1	8-9	24-27	32
2	6-7	14-21	40
3	4-5	7-9	22
4	2-3	3-5	5

Dotychczas zaproponowano ponad 100 różnych skal, w tym ogólną dla chorób nowotworowych, dla poszczególnych lokalizacji, dla chorych leczonych radioterapią i dla chorych leczonych chirurgicznie. Im więcej punktowa skala, tym trudniej zagwarantować, że dwóch różnych klinicystów wybierze ten sam punkt dla oceny tego samego pacjenta. Z tego powodu 4-punktowa skala zaproponowana przez Zubrod'a i innych [26] (Tab. IV), wydaje się lepsza niż 10-punktowa. Nie jest też łatwo przeliczyć 4-punktową skalę na skalę 10-punktową [27] chociaż przykład takiego przeliczenia przedstawiono w Tabeli V.

W dodatku, przy ocenie jakości życia i skuteczności leczenia trzeba rozważyć różne aspekty, jak na przykład: {1} jakie parametry powinny być mierzone, {2} ocena własna czy niezależna, {3} rodzaj odpowiedzi: Tak/Nie czy skala, {4} liczba punktów oceny, {5} harmonogram pytań.

Trzypunktowa skala odpowiedzi: całkowita regresja (CR), regresja częściowa (PR) i brak regresji (NR) jest szeroko stosowana i w niektórych badaniach może być użyta nawet jako ocena częściowo ilościowa, jeśli np. opiera się o pomiar rozmiaru guza (w odróżnieniu od czysto klinicznej oceny bez jakiegokolwiek pomiaru). Jednakże ma ona poważny mankament z powodu częściowego pokrywania się odpowiedzi CR i PR oraz PR i NR w przypadku, gdy podgrupy pacjentów oceniają różni lekarze.

Istnieją także argumenty za i przeciw używaniu jednej ogólnej, uwzględniającej wszystko, punktacji do oceny

jakości życia, zamiast kilku różnych skal odpowiadających różnym funkcjom sprawności. Wydaje się, że jedna ogólna punktacja nie zawiera zbyt dużo informacji. Z drugiej strony niektóre ogólne skale okazały się pożyteczne, jak np. Q-TWiST, zaproponowana przez Glasziou i wsp. [28], która uzyskała pozytywną ocenę klinicystów jako intuicyjna i pomocna, i którą zastosowano w kilku poważnych badaniach klinicznych [29-31].

Skala Q-TWiST, której nazwa jest skrótem angielskiego wyrażenia *Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity*, pozwala ocenić jakość życia w różnym stanie zdrowia, uwzględniając toksyczność, przeżycie bezobjawowe (DFS – *disease-free survival*) i przeżycie całkowite (OS – *overall survival*) w celu określenia wpływu leczenia na życie pacjenta. Zwykle Q-TWiST jest obliczane prospektywnie lub retrospektywnie dla dwóch lub trzech metod leczenia [32]. Oblicza się także OS i DFS oraz czas trwania odpowiednich stanów zdrowia: toksyczności (TOX), którą można podzielić na wczesną (TOX1) i późną (TOX2), braku objawów choroby i objawów ubocznych (TWiST) oraz braku nawrotu choroby (REL).

$$Q\text{-TWiST} = (u_{\text{tox}} \times \text{TOX}) + \text{TWiST} + (u_{\text{rel}} \times \text{REL})$$

gdzie TOX, TWiST, i REL oznaczają czas trwania danego stanu, a u_{tox} i u_{rel} współczynniki wagowe odzwierciedlające względną wartość odpowiednio okresu TOX i REL.

Obliczenie tabeli przeżycia metodą *actuarial* dla T-letniego odsetka przeżyć dla obserwacji zgrupowanych

Metoda *actuarial*, zastosowana do obliczenia odsetków przeżyć dla pacjentów onkologicznych, została pierwszy raz opisana w 1926 r. przez Major'a Greenwood'a, Inspektora Sanitarnego z Ministerstwa Zdrowia [33], w raporcie zatytułowanym *Naturalny czas trwania choroby nowotworowej*. Była ona sporadycznie używana aż do czasu, kiedy w 1958 r. Kaplan, pracujący w Telefonicznym Laboratorium Bell'a i Meier, będący pracownikiem Uniwersytetu John'a Hopkins'a, opublikowali na ten temat swoją przełomową pracę [34]. Trzy lata wcześniej metodę *actuarial* opisali również Merrell i Shulman [35], z załączonym przykładem zatytułowanym: *Surowe dane i obliczenie tabeli przeżycia*, dla 99 pacjentów ze szpitala John'a Hopkins'a, z rozpoznaniem uogólnionego liszaja rumieniowatego (SLE), 1949-1953. Przykład zawierał także obliczenie błędu standardowego dla T-letniego odsetka przeżyć. Podobny przykład został opublikowany w 1958 r. przez Cutler'a i Ederer'a dla 126 mężczyzn z rakiem nerki [36]. Kaplan i Meier [33] opisali swoją metodę od strony teoretycznej, ale niestety nie załączyli żadnego przykładu.

Poniższy przykład przedstawia sposób obliczenia odsetka przeżyć metodą *actuarial* dla 88 przypadków raka zatok przynosowych. Czas obserwacji pogrupowano na 15 sześciomiesięcznych okresów od 0-6 do 84-90 miesięcy. Dla każdego chorego rozpoczynającego dany okres obserwacji „i” możliwe są trzy scenariusze: przeżycie do

Tab. VI. Przykład obliczenia T-letniego odsetka przeżyć metodą *actuarial* dla danych zgrupowanych

<p style="text-align: center;"> $N = r_1 = 88$ przypadków r_i = liczba przypadków rozpoczynających przedział „i” d_i = liczba zgonów w przedziale „i” d_i^{CA} = liczba zgonów z powodu nowotworu w przedziale „i” d_i^{ID} = liczba zgonów z innych przyczyn w przedziale „i” w_i = liczba obserwacji cenzurowanych w przedziale „i” n_i = liczba przypadków narażonych na ryzyko zgonu w przedziale „i” = $\{r_i - \frac{1}{2}w_i\}$ q_i = prawdopodobieństwo zgonu w przedziale „i” = $\{d_i/n_i\}$ p_i = prawdopodobieństwo przeżycia w przedziale „i” = $\{1 - q_i\}$ P_T = odsetek przeżycia czasu T = prawdopodobieństwo przeżycia do czasu T $= 100 \times \{p_1 \times p_2 \times p_3 \times \dots \times p_i \times \dots\}$ </p> <p style="text-align: center;">Do obliczenia odsetka przeżyć <i>całkowitych</i></p> <p style="text-align: center;"> $d_i = \{d_i^{CA} + d_i^{ID}\}$ i w_i = przypadki stracone z obserwacji w przedziale „i” podczas, gdy dla obliczenia odsetka przeżyć <i>specyficznych</i> $d_i = d_i^{CA}$ i $w_i = \{\text{przypadki stracone z obserwacji w przedziale „i”} + d_i^{ID}\}$ </p>									
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

i	ST	d_i	w_i	$\frac{1}{2}w_i$	r_i	n_i	q_i	p_i	$P_T\{\%\}$
1	0-6	5	1	0,5	88	87,5	0,057	0,943	94,3
2	6-12	4	3	1,5	82	80,5	0,050	0,950	89,6
3	12-18	6	5	2,5	75	72,5	0,083	0,917	82,1
4	18-24	6,5	6,5	3,25	64	60,75	0,107	0,893	73,4
5	24-30	2,5	4,5	2,25	51	48,75	0,051	0,949	69,7
6	30-36	4	5	2,5	44	41,5	0,096	0,904	63,0
7	36-42	1	3	1,5	35	33,5	0,030	0,970	61,1
8	42-48	3	2	1	31	30,0	0,100	0,900	55,0
9	48-54	1	3,5	1,75	26	24,25	0,041	0,959	52,7
10	54-60	1	1,5	0,75	21,5	20,75	0,048	0,953	50,2
11	60-66	0	5	2,5	19	16,5	0	1	
12	66-72	0,5	4	2	14	12,0	0,042	0,958	48,1
13	72-78	1,5	0	0	9,5	9,5	0,158	0,842	40,5
14	78-84	0	1	0,5	8	7,5	0	1	
15	84-90	0	1,5	0,75	7	6,25	0	1	

Tab. VII. Przykład obliczenia błędu standardowego dla T-letniego odsetka przeżyć metodą *actuarial* dla danych zgrupowanych

i	T_i	n_i	r_i	d_i	$\{n_i - d_i\} = Z_i$	q_i	q_i/Z_i	$Y_i = \Sigma\{q_i/Z_i\}$	$\sqrt{Y_i}$	P_T	$S_i = P_T \sqrt{Y_i}$
1	6	87,5	88	5	82,5	0,057	0,000691	0,000691	0,0263	94,3	2,5
2	12	80,5	82	4	76,5	0,050	0,000654	0,001345	0,0367	89,6	3,3
3	18	72,5	75	6	66,5	0,083	0,001248	0,002593	0,0509	82,1	4,2
4	24	60,75	64	6,5	54,25	0,107	0,001972	0,004565	0,0676	73,4	5,0
5	30	48,75	51	2,5	46,25	0,051	0,001103	0,005668	0,0753	69,7	5,2
6	36	41,5	44	4	37,5	0,096	0,002560	0,008228	0,0907	63,0	5,7
7	42	33,5	35	1	32,5	0,030	0,000923	0,009151	0,0957	61,1	5,8
8	48	30,0	31	3	27,0	0,100	0,003704	0,012855	0,1134	55,0	6,2
9	54	24,25	26	1	23,25	0,041	0,001763	0,014618	0,1209	52,7	6,4
10	60	20,75	21,5	1	19,75	0,048	0,002430	0,017048	0,1306	50,2	6,6

końca okresu, zgon wewnątrz okresu i zakończenie obserwacji wewnątrz okresu – tzw. cenzurowanie. W przypadku przeżyć specyficznych również zgon z innego powodu uznalibyśmy za informację cenzurowaną, ze względu na stratę chorego ze zbioru ryzyka zgonu z powodu nowotworu.

W metodzie *actuarial* przyjmuje się, że pacjenci, dla których obserwacja kończy się cenzurowaniem wewnątrz danego przedziału „i”, żyją połowę tego okresu. Natomiast dla pacjentów, dla których obserwacja kończy się cenzurowaniem na końcu przedziału (w naszym przykładzie na 12 miesiącu), przyjmuje się, że: z prawdopodobie-

bieństwem 50% obserwacja kończy się trochę wcześniej (w przedziale 6-12) i z prawdopodobieństwem 50% trochę później (w przedziale 12-18). Obliczenie tabeli dla odsetków przeżyć całkowitych i odpowiadających im błędów standardowych przedstawiono odpowiednio w Tabeli VI i VII. Procedurę obliczenia błędu standardowego ujęto w Tabeli VIII.

Obliczenie tabeli przeżycia metodą Kaplana-Meiera dla T-letniego odsetka przeżyć dla obserwacji indywidualnych

Metoda Kaplana-Meiera różni się od metody *actuarial* dla danych zgrupowanych tym, że traktuje obserwacje indywidualnie (uporządkowane od najkrótszej do najdłuższej), nie grupując ich w przedziały czasowe. Nie istnieje więc pojęcie w_i (jak w Tabeli VI) dla obserwacji cenzurowanych wewnątrz przedziału. Nie występuje również wielkość n_i (patrz Tabele VI i VII) dla przypadków narażonych na ryzyko zgonu w przedziale, $n_i = \{r_i - \frac{1}{2}w_i\}$. W metodzie Kaplana-Meiera występuje za to wielkość r_i , określająca liczbę przypadków narażonych na ryzyko zgonu w chwili T. Poniższy przykład, Tabela IX, przedstawia 12 początkowych rzędów tabeli przeżycia dla serii 88

Tab. VIII. Procedura obliczenia błędu standardowego: zobacz także Tabelę VII

Błąd standardowy średniej
 $SE = \text{Odchylenie Standardowe próby} / \sqrt{\text{Rozmiar próby}}$
 $SE = s/\sqrt{n}$

SE różnicy pomiędzy średnimi m_1 i m_2 populacji 1 i 2 o liczebnościach n_1 i n_2 oraz odchyleniach standardowych s_1 i s_2
 $SE = \sqrt{\{[s_1^2/n_1] + [s_2^2/n_2]\}}$

SE odsetka P
 $SE = \sqrt{\{[P \cdot (100-P) - P]/n\}}$

SE różnicy odsetków P_1 i P_2
 $SE = \sqrt{\{[P_1 \cdot (100-P_1)/n_1] + [P_2 \cdot (100-P_2)/n_2]\}}$

Błąd Standardowy S_i dla oszacowanego odsetka przeżyć P_T czasu T_i (metodą *actuarial* dla zgrupowanych danych i metodą Kaplana-Meiera)
 $SE = P_T \cdot \sqrt{Y_i}$
 gdzie $Y_i = \sum \{q_i/Z_i\}$
 Z_i = Liczba przypadków w zbiorze ryzyka w czasie T_i
 q_i = Prawdopodobieństwo zgonu w czasie T_i
 [metoda Kaplana-Meiera] = $\{r_i - d_i\}$
 q_i = Prawdopodobieństwo zgonu w przedziale „i”
 [Dane zgrupowane] = $\{n_i - d_i\}$

Tab. IX. Przykład obliczenia tabeli przeżycia całkowitego i specyficznego metodą Kaplana-Meiera

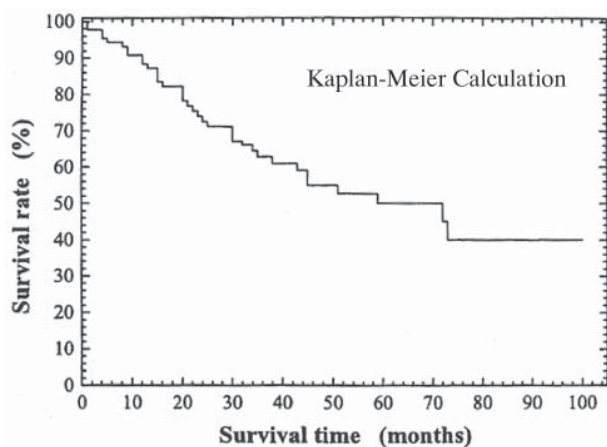
Surowe dane dla pierwszych 25/88 obserwacji, tworzących 12 rzędów tabeli przeżycia

1 ^{CA}	1 ^{CA}	3 ^A	4 ^{CA}	4 ^{ID}	5 ^{CA}	8 ^A	9 ^{CA}	9 ^{CA}
9 ^{CA}	9 ^A	11 ^A	12 ^{CA}	12 ^{ID}	13 ^{CA}	13 ^A	13 ^A	
15 ^A	15 ^{CA}	15 ^{CA}	15 ^{ID}	16 ^{CA}	16 ^A	18 ^A	18 ^A	

^{CA} = zgon z powodu nowotworu
^{ID} = zgon z innych przyczyn
^A = żyje

 i = numer rzędu
 ST = czas obserwacji
 A_i = żyje w czasie T_i i następnie stracony z obserwacji
 $\{1-q_i\} = p_i$ = Prawdopodobieństwo przeżycia czasu T_i [All causes or only cancer]
 $\{d_i^{CA}/r_i\}$ = Prawdopodobieństwo zgonu z powodu nowotworu w czasie T_i
 $\{d_i/r_i\}$ = Prawdopodobieństwo zgonu {z dowolnej przyczyny} w czasie T_i
 $P_{T_i}\{\%\}$ = Odsetek przeżyć całkowitych lub specyficznych czasu T_i

i	ST	r _i	d _i ^{CA}	d _i ^{ID}	d _i	A _i	{d _i /r _i }	{1-q _i }	P _{T_i} {%}	{d _i ^{CA} /r _i }	{1-q _i }	P _{T_i} {%}	
							...przeżycie całkowite...						...przeżycie specyficzne...
1	1	88	2	0	2	0	0,023	0,977	97,7	0,023	0,977	97,7	
2	3	86	0	0	0	1	0	1		0	1		
3	4	85	1	1	2	0	0,024	0,976	95,4	0,012	0,988	96,5	
4	5	83	1	0	1	0	0,012	0,988	94,3	0,012	0,988	95,4	
5	8	82	1	0	1	1	0,012	0,988	93,1	0,012	0,988	94,2	
6	9	80	2	0	2	1	0,025	0,975	90,8	0,025	0,975	91,9	
7	11	77	0	0	0	1	0	1		0	1		
8	12	76	1	1	2	0	0,025	0,975	88,4	0,013	0,987	90,7	
9	13	74	1	0	1	2	0,014	0,986	87,2	0,014	0,986	89,4	
10	15	71	2	1	3	1	0,042	0,958	83,5	0,028	0,972	86,9	
11	16	67	1	0	1	1	0,015	0,985	82,3	0,015	0,985	85,6	
12	18	65	0	0	0	2	0	1		0	1		



Ryc. 10. Krzywa przeżycia obliczona w przykładowej metodzie Kaplana-Meiera

przypadków chorych na raka zatok przynosowych. Rzędy te odpowiadają 25-ciu pacjentom obserwowanym maksymalnie do 18 miesięcy od zakończenia leczenia. Przykład obliczenia błędu standardowego przedstawiono w Tabeli XII. Krzywą przeżycia całkowitego dla pełnej grupy 88 przypadków przedstawiono na Rycinie 10. Na krzywej można zaobserwować typowe dla metody Kaplana-Meiera schodki.

Test logrank

W celu ilustracji testu logrank przedstawiono porównanie krzywych przeżycia dla dwóch grup pacjentów: grupy A zawierającej 20 przypadków i grupy B zawierającej

28 przypadków. Obliczenia przebiegają podobnie jak w metodzie Kaplana-Meiera i tak najpierw szeregujemy wszystkie 48 obserwacji od najkrótszej do najdłuższej.

Następnie dla każdego pacjenta obliczamy współczynnik narażenia na ryzyko zgonu przy założeniu, że prawdziwe przeżycie w obu grupach jest identyczne. Korzystając z tych współczynników obliczamy statystykę, która przy założeniu braku różnicy między krzywymi ma w przybliżeniu rozkład χ^2 . Ogólny wzór na statystykę chi-kwadrat ma postać:

$$\chi^2 = [O - E]^2/E$$

gdzie O = liczba zdarzeń obserwowanych,

E = liczba zdarzeń oczekiwanych.

Ze względu na to, że test logrank wykorzystuje metodę Kaplana-Meiera do oszacowania prawdopodobieństwa przeżycia osobno w każdej z grup {A & B}, jednostka czasu powinna być tak dobrana (np. dni), aby sytuacje wystąpienia więcej niż jednego zgonu w jednostce czasu zdarzały się tylko wyjątkowo. Poniżej zamieszczono statystykę logrank oraz krótki dodatek konieczny dla zrozumienia interpretacji testów istotności statystycznej. Takim testem jest właśnie test logrank, testujący różnicę pomiędzy krzywymi przeżycia w dwóch grupach pacjentów. Na koniec przedstawiono konkretne obliczenia.

$$\{(O_A - E_A)^2/E_A + (O_B - E_B)^2/E_B\}$$

Tab. XII. Przykład obliczenia błędu standardowego T-letniego odsetka przeżyć całkowitych obliczonego metodą Kaplana-Meiera

i = numer rzędu										
r_i = liczba przypadków z czasem obserwacji = T_i										
d_i = liczba zgonów {z dowolnej przyczyny} w czasie T_i										
$q_i = \{d_i/r_i\}$ = prawdopodobieństwo zgonu {z dowolnej przyczyny} w czasie T_i										
Dla metody <i>actuarial</i> $Z_i = \{n_i - d_i\}$										
oraz n_i = liczba przypadków narażonych na ryzyko zgonu w przedziale „i”										
Dla metody Kaplana-Meiera $Z_i = \{r_i - d_i\}$										
oraz r_i = liczba przypadków narażonych na ryzyko zgonu w czasie T_i										
i	T_i	r_i	d_i	$\{r_i - d_i\} = Z_i$	q_i	q_i/Z_i	$Y_i = \sum\{q_i/Z_i\}$	$\sqrt{Y_i}$	P_T	$S_i = P_T \cdot \sqrt{Y_i}$
1	1	88	2	86	0,023	0,000267	0,000267	0,0164	97,7	1,6
2	3	86	0	86	0					
3	4	85	2	83	0,024	0,000289	0,000596	0,0236	95,4	2,2
4	5	83	1	82	0,012	0,000146	0,000702	0,0265	94,3	2,5
5	8	82	1	81	0,012	0,000148	0,000850	0,0292	93,1	2,7
6	9	80	2	78	0,025	0,000321	0,001171	0,0342	90,8	3,1
7	11	77	0	77	0					
8	12	76	2	74	0,025	0,000338	0,001509	0,0390	88,4	3,4
9	13	74	1	73	0,014	0,000192	0,001701	0,0412	87,2	3,6
10	15	71	3	68	0,042	0,000618	0,002319	0,0482	83,5	4,0
11	16	67	1	66	0,015	0,000227	0,002546	0,0505	82,3	4,2

Hipoteza zerowa i alternatywna

Obliczamy wartość powyższej statystyki i porównujemy z odpowiednią wartością χ^2 , korzystając ze standardowych tabel dla rozkładu χ^2 {dla dwóch grup pacjentów liczba stopni swobody = 1}.

Procedura testuje hipotezę zerową H_0 , w celu rozstrzygnięcia, czy istnieje statystycznie istotna różnica $\{P < 0,05\}$ pomiędzy krzywymi przeżycia dla grup A i B. Hipotezy alternatywne H_1 i H_2 głoszą odpowiednio, że H_1 : prawdopodobieństwo przeżycia jest większe w grupie A i H_2 : prawdopodobieństwo przeżycia jest większe w grupie B, podczas gdy H_0 głosi, że: nie ma różnic pomiędzy grupami A i B.

Przyjęcie H_0

Kiedy mówimy o przyjęciu lub odrzuceniu hipotezy zerowej H_0 : braku różnicy w przeżyciu w grupach A i B, musimy pamiętać, że posługujemy się pojęciami teorii prawdopodobieństwa. Dlatego, jeśli nawet hipoteza H_0 jest faktycznie fałszywa, to badanie może tego nie wykryć na przyjętym poziomie istotności (np. $\alpha = 0,05$). W tym wypadku hipoteza H_0 nie zostanie odrzucona i musimy założyć, że jest przyjęta, popełniając błąd, ponieważ posługujemy się metodami rachunku prawdopodobieństwa.

Błędy I i II rodzaju, prawdopodobieństwo α i β ich popełnienia

Istnieją dwa rodzaje błędów. *Błąd I rodzaju* popełniamy odrzucając hipotezę H_0 , kiedy w rzeczywistości jest ona prawdziwa. Prawdopodobieństwo popełnienia takiego błędu oznaczamy przez „ α ”. *Błąd II rodzaju* popełniamy przyjmując hipotezę H_0 , kiedy faktycznie jest ona fałszywa. Prawdopodobieństwo tego błędu oznaczamy przez „ β ”. Istnieje również prawdopodobieństwo zwane *mocą testu* równe $1-\beta$. Moc testu, to prawdopodobieństwo odrzucenia hipotezy H_0 , kiedy jest ona fałszywa, czyli poprawnego odrzucenia H_0 . W Tabeli XIII pokazano

interpretacje możliwych błędów w badaniu klinicznym testującym nową metodę leczenia.

Tab. XIII. Prawda a wyniki badania klinicznego

Prawda	Wynik badania klinicznego	
	Wyższosc nowej metody	Brak wyższosci nowej metody
Wyższosc nowej metody	Poprawny { $1-\beta$ }	Błąd II rodzaju Falszywie negatywny { β }
Brak wyższosci nowej metody	Błąd I rodzaju Falszywie pozytywny { α }	Poprawny { $1-\alpha$ }

Poziom istotności statystycznej α (alfa); $p < \alpha$ ($\alpha = 0,05; 0,10; 0,01$)

Poziom istotności statystycznej α jest arbitralnie ustalany przez komitet badania klinicznego i nie musi być koniecznie równy 0,05, chociaż w praktyce najczęściej taki właśnie jest wybierany. Znaczenie poziomu istotności statystycznej α można wyjaśnić w następujący sposób.

„W badaniu klinicznym jedna grupa pacjentów uzyskała lepsze wyniki niż druga: $p < 0,05$ ”. Co oznacza to zdanie? Oznacza to, że „Szansa uzyskania takiego wyniku wyłącznie przez przypadek jest mniejsza niż 1 na 20”. Podobnie dla $p < 0,01$ oznacza, że szansa uzyskania takiego wyniku wyłącznie przez przypadek jest mniejsza niż 1 na 100, a dla $p < 0,1$, że jest ona mniejsza niż 1 na 10.

Inaczej, zdanie: „Wynik badania klinicznego $p < 0,05$ wskazuje, że skuteczność leczenia w jednej grupie jest większa niż w drugiej” można wyjaśnić następująco [37]. „Gdyby nie było różnicy skuteczności pomiędzy dwoma metodami leczenia i jedynym powodem różnic pomiędzy badanymi grupami był przypadkowy przydział do jednej z nich pacjentów o lepszym rokowaniu, wtedy szansa zaobserwowania co najmniej takiej różnicy byłaby mniejsza niż 0,05, czyli mniejsza niż 1 na 20.”

Przykład testu logrank

Tab. XIV. Test logrank dla dwóch grup chorych z rakiem języka zajmującym:
1) 2/3 przedniej części języka, $N_A=20$ przypadków, 2) 1/3 tylnej części języka, $N_B=28$ przypadków.
Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla grup przedstawia Rycina 11

r_i = Liczebność zbioru ryzyka w czasie T_i d_i = Liczba zgonów w czasie T_i q_i = Prawdopodobieństwo zgonu w czasie T_i
n_{Ai} = Liczebność zbioru ryzyka dla Grupy A przed czasem T_i n_{Bi} = Liczebność zbioru ryzyka dla Grupy B przed czasem T_i $n_{Ai} \cdot q_i$ = Oczekiwana liczba zgonów w czasie T_i w Grupie A $n_{Bi} \cdot q_i$ = Oczekiwana liczba zgonów w czasie T_i w Grupie B
$E_A = \sum n_{Ai} \cdot q_i$ = Całkowita oczekiwana liczba zgonów w Grupie A $E_B = \sum n_{Bi} \cdot q_i$ = Całkowita oczekiwana liczba zgonów w Grupie B
O_A = Obserwowana liczba zgonów w Grupie A O_B = Obserwowana liczba zgonów w Grupie B ^A w przypadku 37 ^A = żyje w ostatniej obserwacji ^{ID} w przypadku 88 ^{ID} = zgon z innych przyczyn

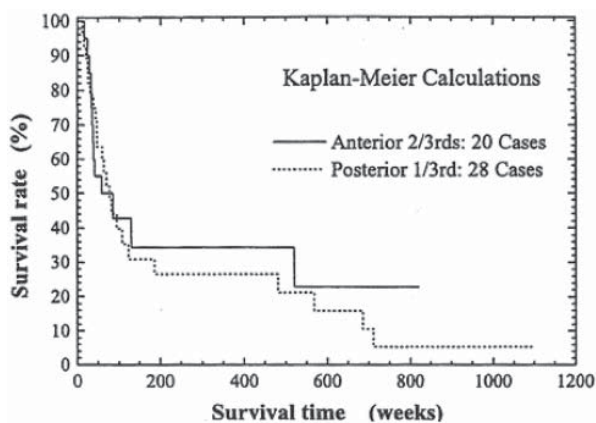
Tab. XIV. cd.

Grupa	ST {T _i wks}	r _i	d _i	{d _i /r _i } = q _i	n _{Ai}	n _{Bi}	{n _{Ai} · q _i }	{n _{Bi} · q _i }
B	13	48	1	0,021	20	28	0,42	0,58
B	17	47	1	0,021	20	27	0,43	0,57
A	18	46	1	0,022	20	26	0,43	0,57
B	22	45	1	0,022	19	26	0,42	0,58
A	25	44	1	0,023	19	25	0,43	0,57
B	26	43	1	0,023	18	25	0,42	0,58
B	27	42	1	0,024	18	24	0,43	0,57
↓	↓						↓	↓
A	36	37	1	0,027	15	22	0,41	0,59
B	37 ^A	36	0	0	14	22	0	0
↓	↓						↓	↓
B	88 ^{ID}	17	0	0	6	11	0	0
B	95	16	1	0,063	6	10	0,38	0,63
↓	↓						↓	↓
A	819	2	1	0,500	1	1	0,50	0,50
B	1105	1	1	1,000	0	1	0	1,00

Statystyka Logrank = $\{(O_A - E_A)^2/E_A + (O_B - E_B)^2/E_B\}$ i w przybliżeniu χ^2
 $O_A = 13, O_B = 25 \quad E_A = 14,44, E_B = 23,60 \quad \chi^2 = \{0,144 + 0,083\} = 0,21$

Ze standardowych tablic χ^2 dla liczby stopni swobody = 1
 $\chi^2 = 7,88, p = 0,005; \chi^2 = 6,63, p = 0,01; \chi^2 = 3,84, p = 0,05; \chi^2 = 2,71, p = 0,10$

Wniosek: Nie ma statystycznie istotnej różnicy w przeżyciu
 pomiędzy grupami A i B na poziomie istotności statystycznej $\alpha = 0,05$, a nawet 0,10



Ryc. 11. Krzywe przeżycia dwóch grup pacjentów z rakiem języka wykorzystane w przykładzie zastosowania testu logrank

Richard F. Mould MSc PhD

4 Town End Meadow
 Cartmel
 Grange-over-Sands
 Cumbria LA11 6QG
 United Kingdom
 e-mail: manorroadsouthport@yahoo.co.uk

Piśmiennictwo

- Haagensen CD. An exhibit of important books, papers and memorabilia illustrating the evolution of the knowledge of cancer. *Amer J Cancer* 1933; 18: 42-126.
- Wolff J. *Lehre Krebskr.* Jena 1907; 1: 81.
- Ward HS. Marvels of the new light. Notes on the Röntgen rays. *Windsor Magazine*. 1896; 3: 372.
- Bashford EF. Cancer, credulity & quackery. *Br Med J* 1911; 1: 1221-30.
- Childe CP. *The Control of a Scourge - How Cancer is Curable*. London: New Library of Medicine, 1906.
- Kelly HA, Burnam CF. Radium in the treatment of carcinoma of the cervix uteri & vagina. *JAMA* 1915; 65: 1874-8.
- Lennmalm F (ed). *Forhandlingar vid Svenska Läkare-Sällskapets Sammankomster ar 1899*. Stockholm: Isaac Marcus, 1900, pp 205-209. Patrz także: Berven E. The development & organisation of therapeutic radiology in Sweden. *Radiology* 1962; 79: 829-41.
- Goldberg SW, London ES. Zur Frage der Beziehungen zwischen Becquerel-strahlen und Hautaffectionen. [On the question of the relationship between Becquerel rays & skin diseases] *Dermatologische Zeitschrift* October 1903; 10: 457-62. [Paper based on a lecture at the St. Petersburg Medical-Surgical Society, 17 April 1903]
- Niewenglowski GH. *Les Rayons X et le Radium*. Paris: Librairie Hachette, 1924.
- Beck C. *Röntgen Ray Diagnosis & Therapy*. New York: D. Appleton & Co., 1904.
- Wickham L, Degrais P. *Radiumtherapy*. London: Cassell, English edn, 1911.
- Blaikley JB, Lederman M, Simmons CA. Carcinoma of the cervix at Chelsea Hospital for Women, 1933-1956. *Lancet* 1957; 2: 1329-33.
- Takahashi M, Abe M, Ri N i wsp. Uneven fractionation in bronchogenic carcinoma. W: Abe M, Sakamoto K, Phillips TL (eds). *Treatment of Radioresistant Cancers*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1979, pp 200.
- Easson EC, Russell MH. *The Curability of Cancer in Various Sites*. London: Pitman Medical, 1968.
- Berkson J, Gage RP. Survival curves for cancer patients following treatment. *J Amer Stat Assoc* 1952; 45: 501-15. Patrz także: Berkson J,

- Gage RP. Calculation of survival rates for cancer. *Proc Staff Mtgs Mayo Clinic* 1950; 25: 270-86.
16. Berkson J, Harrington SW, Clagett OG i wsp. Mortality & survival in surgically treated cancer of the breast: a statistical summary of some experience of the Mayo Clinic. *Proc Staff Mtgs Mayo Clinic* 1957; 32: 645-70.
 17. Boag JW. Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. *J Roy Stat Soc Series B* 1949; 11: 15-53.
 18. Mould RF. Lognormal modelling for the prediction of long-term survival rates from short-term follow-up data. *Nowotwory J Oncol* 2001; 51: 339-54.
 19. Mould RF, Boag JW. A test of several parametric statistical models for estimating success rate in the treatment of carcinoma of the cervix uteri. *Br J Cancer* 1975; 32: 529-50.
 20. Mould RF. *Cancer Statistics*. Bristol: Adam Hilger/Institute of Physics Publishing, 1988.
 21. Mould RF, Lederman M, Tai P i wsp. Methodology to predict long-term cancer survival from short-term data using Tobacco Cancer Risk & Absolute Cancer Cure models. *Phys Med Biol* 2002; 47: 3893-924.
 22. Mould RF, Lahanas M, Asselain B i wsp. Methodology for lognormal modelling of malignant pleural mesothelioma survival time distributions: a study of 5580 case histories from Europe & USA. *Phys Med Biol* 2004; 49: 3991-4004.
 23. Asselain B, De Rycke Y, Savignon A i wsp. Parametric modelling to predict survival time to first recurrence for breast cancer. *Phys Med Biol* 2003; 48: L31-3.
 24. Mould RF, De Rycke Y, Asselain B. Methodology to predict a maximum follow-up period for breast cancer patients without significantly reducing the chance of detecting a local recurrence. *Phys Med Biol* 2004; 49: 1079-83.
 25. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. W: McLeod CM (ed). *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press; 1949, 191-205.
 26. Zubrod GC, Schneiderman M, Frei E. Appraisal methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard & triethylene thiophosphate. *J Chronic Dis* 1960; 11: 7-33.
 27. Speiser BL. Oncological assessment using the four-tiered scoring system. *Curr Oncol* 1995; 2: 54-9.
 28. Glasziou P, Simes RJ, Gelber RD. Quality adjusted survival analysis. *Stat Med* 1990; 9: 1259-76.
 29. Mounier N, Haioun C, Cole BF i wsp. Quality of life adjusted survival analysis of high dose therapy with autologous bone marrow transplantation versus sequential chemotherapy for patients with aggressive lymphoma in first complete remission. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2000; 95: 3687-92.
 30. Murray S, Cole BF. Variance & sample size calculations in quality of life adjusted survival analysis (Q-TWiST). *Biometrics* 2000; 56: 173-82.
 31. Parsons SK, Gelber S, Cole BF i wsp. Quality adjusted survival after treatment for acute myeloid leukemia in childhood: a Q-TWiST analysis of the Pediatric Oncology Group study 8821. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2144-52.
 32. TaiTHP, Yu E, Dickof P i wsp. Prophylactic cranial irradiation revisited: cost effectiveness & quality of life in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 68-74.
 33. Greenwood, Major. *A Report on the Natural Duration of Cancer*. Reports on Public Health & Medical Subjects No. 33. London: His Majesty's Stationery Office, 1926.
 34. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Amer Stat Assoc* 1958; 53: 457-82.
 35. Merrell M, Shulman LE. Determination of the prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1955; 1: 12-32.
 36. Cutler SJ, Ederer F. Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J Chronic Dis* 1958; 8: 699-712.
 37. Peto R, Pike MC, Armitage P i wsp. Design & analysis of randomised clinical trials requiring prolonged observation of each patient: I. Introduction & design. *Br J Cancer* 1976; 34: 592-3.

Otrzymano: 10 czerwca 2009 r.

Przyjęto do druku: 23 lipca 2009 r.