



UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO MATEMATIČKI FAKULTET
Departman za matematiku i informatiku



Nikolina Ljiljak

PRIMENA ANALIZE PREŽIVLJAVANJA U MEDICINSKOM ISTRAŽIVANJU

-Master rad-

Mentor:

Prof. Dr. Zorana Lužanin

Novi Sad, 2011.

PREDGOVOR

Statistika kao nauka je sama po sebi značajna zbog toga što nalazi široku primenu u realnom životu. Mnoge životne situacije i procene se rade upravo pomoću različitih statističkih metoda. Neke od tih metoda su matematički veoma složene, ali razvojem računara i stvaranjem programskih paketa koji imaju ugrađene funkcije za određene postupke, to više nije problem.

Statistika je oblast matematike koja se bavi sakupljanjem, analizom, interpretacijom, objašnjavanjem i prezentacijom podataka. Ima svoje primene u širokom spektru akademskih disciplina, od fizike do ekonomije i sociologije. Predmet statističkog istraživanja su masovne pojave koje su po svojoj prirodi promenljive i nastaju pod uticajem nekih faktora.

Danas statistika prevazilazi svoje nekadašnje okvire - opisivanje pojava, i koristi se za davanje procena, odmeravanje rizika, istražuje tendencije, analizira odnose i faktore koji određuju pojavu. Statistika se danas koristi praktično u svakoj profesiji. Ekonomisti je koriste da testiraju različite tehnike proizvodnje; poslovni ljudi je koriste da testiraju dizajn proizvoda koji daje maksimalnu prodaju; sociolozi koriste statističke testove da testiraju rezultate programa rehabilitacije alkoholičara; industrijski psiholozi da provere uticaj fabričkog okruženja na radnike; političari je koriste da predvide rezultate izbora; hemičari da bi proizveli jeftinije đubrivo, lekari da odrede efikasnost novog leka itd. Odluke i procene o mnogim životnim situacijama se vrše upravo pomoću statističkih metoda. Fokus ovog rada jeste na primeni analize preživljavanja nad podacima dobijenim medicinskim istraživanjima na pacijentima obolelim od karcinoma pluća.

ZAHVALNOST

Pre nego što se počne rad, morala bih da uputim par reči zahvalnosti svim onima koji su mi pomogli u izradi ovog rada.

Pre svega bih želela da se zahvalim prof. dr. Zagorki Lozanov-Crvenković koja mi je svojom dobrom voljom omogućila da rad bude pokriven realnim podacima i rezultatima. Posebno bih morala da se zahvalim doktorici Ljiljani Rađenović, specijalisti pediatrije i načelniku dečije ambulante u Domu zdravlja “Dr Mladen Stojanović” u Bačkoj Palanci, na svesrdnoj pomoći tokom izrade rada.

Puno zahvalnosti dugujem i svom mentoru prof. dr. Zorani Lužanin, koja mi je izlazila u susret bez obzira na svoje obaveze, na korisnim sugestijama, savetima i pomoći pruženoj prilikom izrade ovog rada, kao i na zanimljivim predavanjima tokom studiranja.

Posebno, želim da se zahvalim roditeljima i bratu koji su me uvek podržavali.

Bez svih ovih ljudi, a i još mnogih drugih, koji su direktno i indirektno učestvovali u ovom radu, ovaj rad ne bi bio ovakav i ja ne bih imala isto zadovoljstvo da ovaj rad radim. Hvala svim profesorima PMF-a.

Nikolina Ljiljak

SADRŽAJ

PREDGOVOR	III
ZAHVALNOST	II
SADRŽAJ	III
1. UVOD	1
2. STATISTIKA	3
3. ANALIZA PREŽIVLJAVANJA	6
3.1. CENZURISANI PODACI	6
3.2. FUNKCIJA PREŽIVLJAVANJA I FUNKCIJA RIZIKA	9
3.1. TABELARNI PRIKAZ PODATAKA	11
4. KAPLAN-MEIER-OVE KRIVE I LOG-RANK TEST	12
4.1. KAPLAN MEIER-OVE KRIVE	12
4.1.1. Kaplan Meier-ova procena funkcije preživljavanja	12
4.1.2. Pacijenti ženskog pola naspram pacijenti muškog pola	13
4.2. OSNOVNE KARAKTERISTIKE KAPLAN-MEIER-OVIH KRIVIH	18
4.3. LOG RANK TEST	19
4.3.1. Analiza preživljavanja u odnosu na pol pacijenata	20
4.3.2. Analiza preživljavanja u odnosu na način lečenja bolesnika i stadijuma razvića tumora	22
4.4. LOG RANK TEST ZA VIŠE GRUPA	25
4.4.1. Analiza preživljavanja po grupama bolesnika	26
4.4.2. Analiza preživljavanja u odnosu na podstadijum bolesti	27
4.5. PETO TEST	27
4.6. ANALIZA PREŽIVLJAVANJA BOLESNIKA OBOLELIH OD KARCINOMA BRONHA U ODNOSU NA RAZLIČITE FAKTORE	28
4.6.1. Analiza preživljavanja bolesnika prema tipu karcinoma	28
4.6.2. Analiza preživljavanja bolesnika u odnosu na način lečenja	29
4.6.3. Analiza preživljavanja bolesnika u odnosu na pušenje cigareta	35
4.6.4.1. Analiza preživljavanja u odnosu na konzumiranje alkohola	37
4.6.5. Analiza preživljavanja pacijenata u odnosu na postojanje komorbiditeta	38
4.6.7. Recidiv bolesti (vraćanje bolesti)	40
4.6.8. Jednogodišnje i dvogodišnje preživljavanje bolesnika	41
5. COX-OV PH MODEL	42
5.1. FORMULA COX-OVOG MODELA	42
5.1.1. Kompjuterska upotreba Cox-ovog modela	43
5.2.1. OCENJIVANJE PARAMETARA COX-OVOG MODELA	46
5.3.1. HAZARD KOLIČNIK	47
5.4.1. PRILAGOĐENE KRIVE PREŽIVLJAVANJA	48
5.5.1. PH PRETPOSTAVKA ZA COX-OV MODEL	50
5.6.1. VAŽNOST COX-OVOG MODELA	52
5.7.1. ANALIZA UTICAJA POJEDINIH FAKTORA RIZIKA NA PREŽIVLJAVANJE	53
5.7.1. Analiza uticaja faktora laboratorijskih nalaza na preživljavanje svih bolesnika u ispitivanju	53
5.7.2. Analiza uticaja određenih faktora rizika na preživljavanje svih bolesnika u ispitivanju	53
7. DISKUSIJA O PRIMENI ANALIZE PREŽIVLJAVANJA U OVOM RADU	55
8. PROGRAMSKA PODRŠKA	61

9. ZAKLJUČAK	62
10. LITERATURA	63
11. DODATAK RADU	64
11.1. MEDICINSKI OSVRT NA KARCINOM.....	64
11.2. ANALIZA PODATAKA	66
11.3. PRIKAZ PODATAKA	69

1. UVOD

Analiza preživljavanja predstavlja skup statističkih procedura za koje je promenljiva od interesa upravo *vreme dok se događaj ne pojavi*. Pod vremenom podrazumevamo godine, mesece, nedelje, dane, sate itd. koji prođu od početka posmatranja nekog subjekta, pa do momenta pojavljivanja događaja.

Analiza preživljavanja se prvo razvila za potrebe medicine i biologije, a potom za ekonomske, društvene i inženjerske potrebe. Npr. ukoliko su živa bića predmet posmatranja, tada događaj najčešće predstavlja smrt, oboljenje ili povratak neke bolesti. U slučaju kada su mašine posmatrani subjekti, tada je događaj uglavnom njihov kvar. U analizi društva, vreme koje je potrebno da osoba reši izvestan problem (zadatak), ili pak možda interesantniji primeri, kao što su vreme “preživljavanja” brakova ili vreme do napuštanja škole. Još jedan primer modela gde je promenljiva od interesa vreme dok se događaj ne pojavi, može biti vreme do izvršavanja zločina. U ekonomiji se može posmatrati “preživljavanje” neke delatnosti ili vreme “preživljavanja” nekog proizvoda.

Tokom jedne analize pretpostavljamo da je samo jedan događaj, nad posmatranim subjektima, nama od interesa, ali može se posmatrati i više od jednog. To može biti, na primer, smrt usled nekoliko različitih uzroka ili pojavljivanje bolesti usled različitog načina života itd. Kada se posmatra više događaja tada se statistički problem karakteriše kao *problem višestrukog rizika*.

Fokus ovog master rada jeste na primeni analize preživljavanja na podatke dobijene prilikom medicinskih istraživanja pacijenata obolelih od karcinoma pluća, i iz tog razloga uopštena diskusija će biti bazirana u terminu vreme preživljavanja pacijenta od trenutka konstatovanja postojanja karcinoma do smrti pacijenta.

Kratak sadržaj rada

Na početku samog rada je ukratko izložen pregled potrebnih statističkih testova koji su korišćeni u radu. Potom se čitalac upoznaje sa osnovnim pojmovima iz analize preživljavanja, kako bi se upoznao sa tematikom. Zatim sledi grafički prikaz krivih preživljavanja pomoću Kaplan-Meier-ove metode. Glavni deo predstavlja opis kako da se uporede dve ili više krivih preživljavanja. Nama je od posebnog značaja upoređivanje krivih kako bismo utvrdili njihovu ekvivalentnost ili različitost. Upoređivanje vršimo koristeći log-rank test za testiranje nulte hipoteze o jednakosti krivih. Alternativni test je Peto test koji se koristi kada želimo da damo veći značaj informacijama na početku krive preživljavanja. Upotreba Log-rank i Peto testa zavisi od toga koji deo krive preživljavanja nam je značajniji. Posebno mesto u klasi statističkih modela preživljavanja imaju modeli sa proporcionalnim rizikom. U radu je predstavljen i Cox-ov model sa proporcionalnim rizikom. Takođe, jedan kratak deo je posvećen ocenjivanju parametara modela, hazard količniku i krivama preživljavanja. U dodatku je izložen kratak medicinski pregled kako bi čitaoci koji nisu medicinskog obrazovanog profila bolje razumeli problematiku karcinoma, takođe prikazani su i osnovni podaci koji su potrebni za kompjutersko izračunavanje kao i određene dobijene tabele, grafici i histogrami.

Istraživanjem su obuhvaćeni bolesnici sa nemikrocelularnim karcinomom bronha, koji su lečeni u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u periodu od januara 2004. do decembra 2006.godine. Sam cilj istraživanja je bio uporediti dužinu preživljavanja bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha u prvom i drugom stadijumu bolesti, koji su lečeni operativnim postupkom i konzervativnim metodama.

Za statističku obradu podataka u ovom radu korišćene su dve programske podrške, **Statistica 10** i **IBM SPSS Statistic** (*Statistical Package for the Social Sciences*).

2. STATISTIKA

U ovom radu, a za potrebe konkretne primene analize preživljavanja, korišćeni su Man-Whitney-ev, Kruskal-Wallis-ov i Pirsonov χ^2 -test.

2.1. Testovi značajnosti

Prilikom testiranja hipoteza obično se koristi test statistika $T = f(X_1, X_2, \dots, X_n)$.

U ovom slučaju statistički test se sprovodi tako što se odredi odgovarajuća kritična oblast, $C(T) \subset \mathbb{R}$, vezana sa statistikom T i odluka se donosi na sledeći način:

- Ako realizovana vrednost t_{reg} statistike T ne pripada $C(T)$, nemamo razloga da odbacimo hipotezu H_0 .
- Ako realizovana vrednost t_{reg} statistike T pripada $C(T)$, hipoteza H_0 se odbacuje.

Takođe, statistički test se može sprovesti korišćenjem *p-vrednosti*, gde je *p-vrednost* veličina kritične oblasti čija je granica registrovana vrednost test statistike. Na primer, ako je oblast odbacivanja nulte hipoteze oblika $\{T > c\}$, tj. $\alpha = P_{H_0}\{T > c\}$, tada se verovatnoća

$$p = P_{H_0}\{T > t_{reg}\}$$

naziva *p-vrednost*. Odluka se donosi na sledeći način:

- Ako je $p \leq \alpha$, H_0 se odbacuje;
- Ako je $p > \alpha$, H_0 se ne odbacuje.

2.2. Man-Whitney-ev test

Man-Whitney-ev test je neparametarski statistički test koji se koristi za procenu da li jedan od dva nezavisna uzorka ima tendenciju veće vrednosti od drugog. Ovaj test poredi medijane dveju grupa.

Intuitivni pristup problemu sa dva uzorka je da se kombinuju oba uzorka u jedan i da se novodobijeni uzorak uredi po veličini, to jest da se napravi takozvani *varijacioni niz*. Nakon toga se pridružuju rangovi elementima u varijacionom nizu, od najmanjeg do najvećeg, ne obazirući se kojoj populaciji pripadaju elementi. Rangom nekog elementa nazivamo redni broj tog elementa u varijacionom nizu, a u slučaju kada se u varijacionom nizu neka vrednost ponavlja više puta, kao rang joj pridružujemo srednju vrednost svih rangova koji joj pripadaju. Kada se pridruže rangovi elementima u varijacionom nizu, test statistika može biti *suma rangova* pridruženih elementima jedne populacije. Ako je suma previše mala (ili prevelika) postoji nagoveštaj da vrednosti iz te populacije teže da budu manje (ili veće) od vrednosti iz druge populacije. Otuda se nulta hipoteza da nema razlika među populacijama može odbaciti, ako rangovi koji odgovaraju elementima jednog uzorka teže da budu veći od onih za drugi uzorak.

U Man-Whitney-evom testu podaci se sastoje od dva slučajna uzorka. Neka X_1, X_2, \dots, X_n označava slučajan uzorak obima n iz populacije 1, i neka Y_1, Y_2, \dots, Y_m označava slučajan uzorak obima m iz populacije 2. Osnovne pretpostavke su:

- Oba uzorka su slučajni uzorci iz odgovarajućih populacija.
- Osim nezavisnosti unutar svakog uzorka i dva uzorka su međusobno nezavisna.
- Skala merenja za svako obeležje je bar ordinalna.

Neka je F funkcija raspodele koja odgovara populaciji 1, a G funkcija raspodele koja odgovara populaciji 2. Nulta hipoteza tvrdi da obeležja X i Y imaju istu raspodelu verovatnoća, $H_0: F(t) = G(t)$, ali ta raspodela nije određena. Suprotna hipoteza tvrdi da jedno obeležje ima sistematski veću, manju ili različitu vrednosti od drugog, odnosno da je X stohastički veće, manje ili različito od Y , što zapisujemo $X > Y$, $X < Y$ ili $X \neq Y$ respektivno, tada je $H_1: F(t) < G(t)$, $H_1: F(t) > G(t)$ ili $H_1: F(t) \neq G(t)$, respektivno. Da bismo odredili test statistiku spajamo dva uzorka u jedan i pridružujemo rangove od 1 do $n + m$ svim registrovanim vrednostima od najmanje do najveće. Označimo sa $R(X_i)$ i $R(Y_j)$ rangove pridružene X_i i Y_j , $i=1,2,\dots,n$, $j=1,2,\dots,m$. Potom sumiramo rangove:

$$W = \sum_{i=1}^n R(X_i) \quad V = \sum_{j=1}^m R(Y_j).$$

Test statistika je $U = \min(W, V)$.

Aproksimacija za velike uzorke. U slučaju da imamo velike uzorke $n > 20$ ili $m > 20$ koristi se aproksimacija normalnom raspodelom za raspodelu statistike U . Kada je hipoteza H_0 tačna, srednja vrednost i varijansa statistike U su

$$E(U) = \frac{n \cdot (n + m + 1)}{2}, \quad D(U) = \frac{n \cdot m \cdot (n + m + 1)}{12}.$$

Za velike obime uzoraka standardizovana vrednost U^* , statistike U ,

$$U^* = \frac{U - \frac{n \cdot (n + m + 1)}{2}}{\sqrt{\frac{n \cdot m \cdot (n + m + 1)}{12}}}$$

ima približno $\mathcal{N}(0,1)$ raspodelu.

2.3. Kruskal-Wallis-ov test

Ovaj test predstavlja proširenje Man-Whitney-evog testa za dva nezavisna uzorka na problem analiziranja k nezavisnih uzoraka, za $k > 2$. Neka je dato k slučajnih uzoraka, po jedan iz svake od k populacija koje mogu biti različite, a mi želimo da testiramo nultu hipotezu da su sve populacije identične protiv alternativne hipoteze da neke populacije teže da imaju veće registrovane vrednosti od ostalih populacija.

Podaci se sastoje od k slučajnih uzoraka, koji mogu biti različitih obima. Označimo i -ti slučajan uzorak obima n_i sa $X_{i1}, X_{i2}, \dots, X_{in}$. Označimo sa N ukupan broj registrovanih vrednosti $N = \sum_{i=1}^k n_i$. Pridružimo rang 1 najmanjoj od N registrovanih vrednosti, rang 2 sledećoj najmanjoj, i tako do najveće od svih N vrednosti kojoj pridružujemo rang N . Neka $R(X_{ij})$ predstavlja rang pridružen vrednosti X_{ij} . Neka je R_i suma rangova pridruženih i -tom uzorku, $i = 1, 2, \dots, k$.

Test statistika H je

$$H = \frac{1}{Q^2} \left(\sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - \frac{N(N+1) \cdot 2}{4} \right), \quad Q^2 = \frac{1}{N-1} \left(\sum_{\text{po svim rangovima}} R^2(X_{ij}) - \frac{N(N+1)}{4} \right).$$

Test statistika H ima χ^2 - raspodelu sa $k - 1$ stepeni slobode.

Hipoteze kod Kruskal-Wallis-ov testa imaju sledeći oblik:

- H_0 : svih k funkcija raspodele populacije su indentične,
- H_1 : bar jedna populacija teži da ima veće registrovane vrednosti od bar jedne od ostalih populacija

2.4. Pirsonov χ^2 -test

Postupak nazvan *hi*-kvadrat test se upotrebljava u većini slučajeva ako su obeležja kategorijalna ili ako tim podacima raspodela značajno odstupa od normalne. Osnovna ideja je da se upoređuju realizovane frekvencije sa očekivanim. *Hi*-kvadrat test je vrlo praktičan test koji može poslužiti onda kad želimo utvrditi da li neke opažene frekvencije odstupaju od frekvencija koje bismo očekivali pod određenom pretpostavkom. Kod ovog testa katkada tražimo postoji li zavisnost između dve slučajne promenljive i on pokazuje verovatnoću zavisnosti. Možemo pretpostaviti da neka teorijska raspodela dobro opisuje opaženu raspodelu frekvencija i to je takozvani test saglasnosti. Kod testa saglasnosti osnovna hipoteza je da obeležje X ima neku određenu raspodelu, $H_0: F_X = F$, a alternativna je da obeležje X nema tu raspodelu, $H_1: F_X \neq F$. Test nezavisnosti testira hipotezu o nezavisnosti dva obeležja, kao što su na primer boja očiju i boja kose. Ovde će biti ukratko predstavljen test nezavisnosti, pošto je on korišćen u radu.

Iz populacije se izvlači uzorak obima n i njegovi elementi se klasifikuju po dva kriterijuma. Neka prvi kriterijum klasifikacije ima r , a drugi s kategorija i neka je O_{ij} broj elemenata uzorka koji pripada i -toj kategoriji po prvom, i j -toj kategoriji po drugom kriterijumu klasifikacije.

Uzorak treba da bude slučajan i da bude klasifikovan u i -tu kategoriju po prvom i j -tu kategoriju po drugom kriterijumu klasifikacije. Svaki element uzorka pripada samo jednoj kategoriji kako po prvom, tako i po drugom kriterijumu klasifikacije.

Nulta hipoteza je da su obeležja nezavisna, odnosno

H_0 : događaj "element uzorka je u vrsti i " je nezavisan od događaja "element uzorka je u vrsti j ", $\forall i, j$

Alternativna hipoteza je

H_1 : ovi događaji nisu nezavisni za bar jedan par i i j .

Test statistika je:

$$T = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^s \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}},$$

gde je $E_{ij} = \frac{R_i S_j}{n}$, $R_i = \sum_{j=1}^s O_{ij}$, $S_j = \sum_{i=1}^r O_{ij}$.

Frekvencije O_{ij} su registrovane, a E_{ij} očekivene. Ako je nulta hipoteza tačna, ne očekujemo velike razlike između registrovanih i očekivanih frekvencija, odnosno ne očekujemo velike vrednosti test statistike T .

Kao nulta raspodela statistike T uzima se (približno) χ^2 - raspodela sa $(r - 1)(s - 1)$ stepeni slobode.

3. ANALIZA PREŽIVLJAVANJA

3.1. CENZURISANI PODACI

Konkretno u ovom radu, analiza preživljavanja pretstavlja skup statističkih procedura za analizu podataka za koje je rezultujuća promenljiva od interesa *vreme dok se smrt ne desi*.



Kod analize preživljavanja vremenska promenljiva se odnosi na *vreme preživljavanja* (vreme koje protekne do smrti pacijenta). Pojavljivanje događaja, naravno, smatramo neuspehom.

U postupku prikupljanja podataka, nije moguće regrutovati sve pacijente na isti datum, jer se nisu svi pacijenti razboleli od karcinoma na isti dan, niti su izloženi postupku lečenja u isto vreme, pa se iz tog razloga definiše period prikupljanja podataka, izražen u mesecima ili pak godinama. Nakon regrutovanja, zdravstveno stanje pacijenata se prati sve do njihove smrti ili dok ne istekne period posmatranja ili dok se, iz različitih okolnosti, ne izgube iz posmatranja.

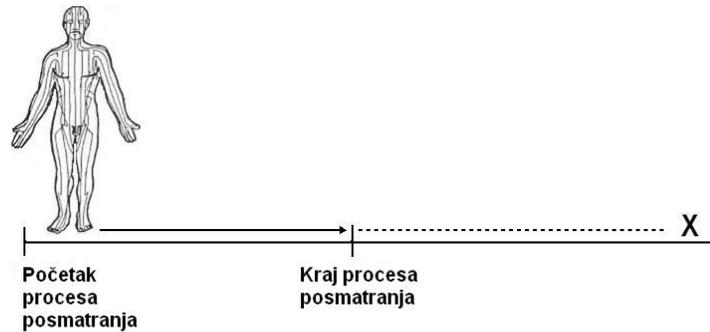
Glavna odlika podataka preživljavanja koje čini standardne statističke metode neodgovarajućim jeste činjenica da se vreme preživljavanja često cenzuriše. U suštini, *cenzurisanje* se pojavljuje kada imamo delimičnu informaciju o pojavi događaja ali ne znamo tačno vreme pojavljivanja. Drugim rečima, ispitujemo vreme do smrti pacijenata obolelih od karcinoma, na kraju vremena posmatranja neki pacijenti će ostati u životu, njima se nije desio događaj. Takvi pacijenti predstavljaju cenzurisana posmatranja. Uopšteno, postoje tri razloga zbog kojih se pojavljuje cenzurisanje;

- kod osobe se nije pojavio događaj pre završetka posmatranja;
- osoba je izgubljena tokom procesa posmatranja (npr. nakon izlaganja kliničkoj terapiji, pacijenat se vratio svojoj kući ili se preselio na drugi kraj pokrajine ili države i više nije u mogućnosti da bude praćeno njegovo zdravstveno stanje; jedina informacija koja je dostupna je poslednji datum kada se pacijenat javio na kontrolu);
- osoba se povlači zbog smrtnog ishoda (ukoliko smrt nije ni u kakvoj vezi sa izlaganjem pacijenta odgovarajućem medicinskom tretmanu) ili nekog drugog razloga.

Za svaku od navedenih situacija važi da ukoliko je pacijent ušao u proces posmatranja u nekom vremenu t_0 on umire u vremenu $t_0 + t$. Naravno, vreme t je nepoznato kako iz razloga što je pacijent i dalje u životu ili iz razloga što je izgubljen iz posmatranja. Ukoliko je poslednje poznato da je pacijent bio živ u vremenu $t_0 + c$, tada se vreme c naziva *cenzurisano vreme preživljavanja*.

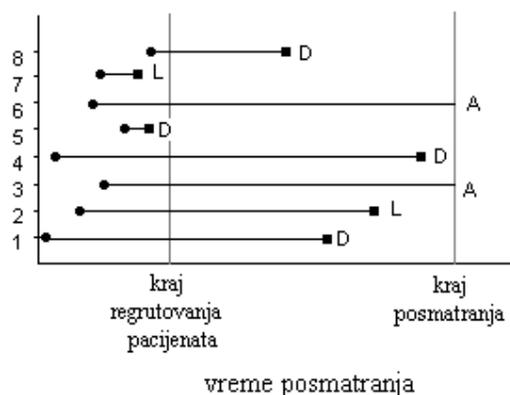
Zdravstveno stanje pacijenata obolelih od karcinoma se prati sve dok ne izađu iz stanja remisiji (popuštanja bolesti), prikazano sa X . Ukoliko je posmatrani pacijent i dalje u remisiji na kraju procesa posmatranja, tada se pacijentovo vreme preživljavanja smatra cenzurisanim. Ono što sigurno znamo je da je vreme preživljavanja osobe najmanje onoliko koliki je period praćenja njegovog zdravstvenog stanja,

ali ukoliko osoba izađe iz stanja remisije posle procesa posmatranja, u tom slučaju ne znamo njeno tačno vreme preživljavanja. Drugim rečima, tačno vreme preživljavanja kod pacijenata nije kompletno sa desne strane perioda praćenja, iz prethodno navedenih razloga. Uopšteno, ovakvi podaci se nazivaju *podaci cenzurisani u desno*.

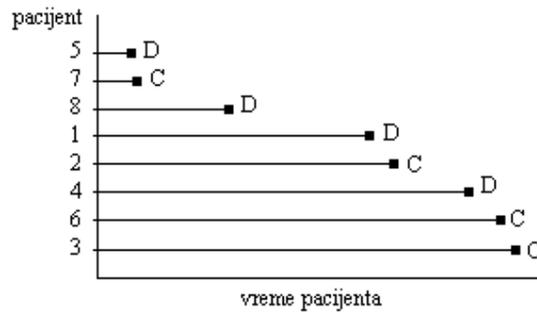


Naravno, postoje i *podaci cenzurisani u levo*, oni se javljaju kada je vreme preživljavanja pacijenata nekompletno sa leve strane perioda posmatranja. Na primer, posmatramo grupu pacijenata zaraženih HIV virusom. Proces posmatranja stanja pacijenta može da počne od momenta kada je osoba postala pozitivna na HIV virus, ali mi u velikom broju slučajeva ne znamo tačno vreme izlaganja pacijenta opasnosti od zaraze virusom. Prema tome, vreme preživljavanja je cenzurisano u levo, jer ne znamo tačno vreme koje je proteklo od momenta prvog izlaganja riziku zaraze pa do momenta kada je ustanovljeno postojanje HIV virusa u organizmu. Ovakva vrsta cenzurisanja podataka se ređe sreće u praksi za razliku od cenzurisanja u desno.

Kalendarski vremenski period za koji je pacijent izložen procesu posmatranja je poznat kao vreme posmatranja. Na narednom grafiku je predstavljeno vreme posmatranja za osam pacijenata, sa „•“ je predstavljeno vreme kada je pacijent ušao u proces posmatranja. Može se primetiti da su pacijenti 1, 4, 5 i 8 preminuli (D - die) tokom tog procesa, dok su pacijenti 2 i 7 izgubljeni iz perioda posmatranja (L – lost to follow up). Pacijenti 3 i 6 su u životu do kraja samog posmatranja (A - alive).



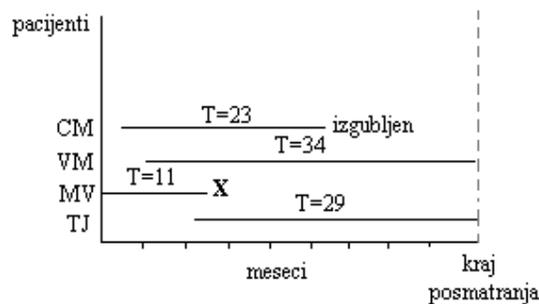
Svaki pacijent, nezavisno jedan od drugog, ulazi u proces posmatranja u nekom vremenu. Odgovarajuća vremena preživljavanja za prethodno posmatranih osam pacijenata predstavljene na prethodnom grafiku je sada prikazano po dužini (naredni grafik). Vremenski period koji pacijent provede u posmatranju, mereno od momenta posmatranja je poznato kao pacijentovo vreme. Sa druge strane, period od momenta posmatranja do momenta kada je usledila smrt pacijenta se naziva vreme preživljavanja i ono je zabeleženo kod pacijenata 1, 4, 5 i 8. Vreme preživljavanja kod preostalih pacijenata je cenzurisano (C).



Bitna pretpostavka u analizi cenzure podataka je da je stvarno vreme preživljavanja pacijenta, , nezavisno od bilo kog faktora koje uzrokuje da pacijentovo vreme preživljavanja bude cenzurisano u vremenu , gde je . Ovo znači da ukoliko posmatramo grupu pacijenata, pri čemu svi imaju iste vrednosti relevantnih prognostičkih promenljivih, pacijent čije je vreme preživljavanja cenzurisano u vremenu mora biti reprezentativno za sve pacijente u toj grupi koji su preživeli do tog vremena.

Primer.

Na narednom grafiku je opisano šta se desilo sa prva četiri pacijenta obolela od karcinoma pluća tokom posmatranog perioda od 40 meseci.



Sa X je obeležen pacijent kom se desio događaj, tj.

$X \rightarrow$ SMRT

Osoba TJ je ušla u proces posmatranja u 11-tom mesecu i njeno zdravstveno stanje je praćeno do kraja procesa posmatranja, pri čemu se njoj nije desio događaj; zasigurno znamo da je njeno vreme preživljavanja najmanje 29 meseci, i upravo ovaj broj meseci predstavlja cenzurisano vreme.

Zdravstveno stanje pacijenta MV je praćeno od samog početka procesa posmatranja pa do 12-tog meseca kada je usledila smrt. U ovom slučaju vreme preživljavanja posmatranog pacijenta je 11 meseci i ovo vreme nije cenzurisano.

Za pacijenta VM važi potpuno isti rezon kao i za pacijenta TJ, shodno tome njegovo vreme preživljavanja je cenzurisano i iznosi 34 meseca.

Konačno, stanje pacijent CM je praćeno od 3 meseca, kada je ušao u proces posmatranja, pa do 27 meseca kada je izgubljen tokom posmatranja, pa je prema tome njegovo vreme preživljavanja 23 meseca, i ono predstavlja cenzurisano vreme.

U narednoj tabeli su prikazani podaci o vremenu preživljavanja za ova četiri pacijenta. Svakom pacijentu je pridruženo njegovo odgovarajuće vreme preživljavanja, dok je u poslednjoj koloni predstavljeno da li je dato vreme cenzurisano ili nije.

PACIJENT	VREME PREŽIVLJAVANJA	CENZURISANO (1) NECENZURISANO (0)
TJ	29	1
MV	11	0
VM	34	1
CM	23	1

3.2. FUNKCIJA PREŽIVLJAVANJA I FUNKCIJA RIZIKA

U analizi preživljavanja postoje dve funkcije od krucijalne važnosti, a to su funkcija preživljavanja i funkcija rizika.

Stvarno vreme preživljavanja pacijenta (se može predstaviti kao vrednost promenljive, - vreme dok se događaj ne desi, koja može da primi bilo koju nenegativnu vrednost. Sada, predpostavimo da slučajna promenljiva ima raspodelu verovatnoće datu funkcijom gustine . Funkcija raspodele za je data sa

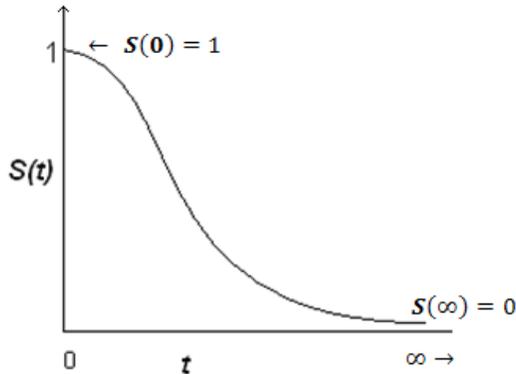
i predstavlja verovatnoću da je vreme preživljavanja manje od neke vrednosti .

Funkcija preživljavanja, , predstavlja verovatnoću da slučajna promenljiva prekorači specifično vreme , tj.

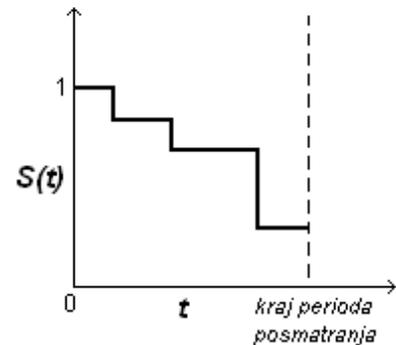
$$\boxed{} \quad (3.1)$$

Teoretski gledano, kako se kreće od do , funkcija preživljavanja je opadajuća glatka kriva koja polazi iz za i opada ka nuli kada teži ka (za , je verovatnoća da je vreme preživljavanja veće od , a ta verovatnoća je jednaka nuli). Grafik 2.

U praksi, koristeći konkretne podatke, grafici funkcije preživljavanja su stepenaste funkcije (grafik 3), pre nego glatke krive. Kako period posmatranja nikada nije bezkonačne dužine dešava se da se kod nekih pacijenata nije desio događaj, pa ocenjena funkcija preživljavanja (grafik 3) ne ide u nulu na kraju perioda posmatranja.



Grafik 2.



Grafik 3.

Funkcija rizika (hazard funkcija), , se koristi u izražavanju rizika od smrti u nekom vremenu , i sastoji se iz verovatnoće da je pacijent preminuo u vremenu , uslovljene preživljavanjem do tog vremena. Za formalno definisanje hazard funkcije, treba razmotriti da slučajna promenljiva povezana sa vremenom preživljavanja, „leži“ između vremena i , uslovljeno sa koje je veće ili jednako sa , tj. . Ova uslovna verovatnoća se potom izražava kao verovatnoća po jedinici vremena deljenjem sa intervalom vremena, . Drugim rečima hazard funkcija, , predstavlja trenutni potencijal po jedinici vremena da se događaj pojavi, ako se zna da se nije pojavio do momenta (tj. osoba je preživela do momenta), tj.

$$\boxed{\phantom{h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}}} \quad (3.2)$$

Suprotno od funkcije preživljavanja, koja se fokusira na pozitivan događaj, tj. da se događaj ne pojavi, funkcija rizika se fokusira na neuspeh, tj. da se događaj pojavi. Drugim rečima, kada funkcija preživljavanja, $S(t)$, raste onda funkcija rizika, $h(t)$, opada i obrnuto.

Rizik je stopa, a ne verovatnoća i funkcija rizika se ponekad naziva i *uslovna stopa preživljavanja* (uslovna zbog toga što je brojilac razlomka u formuli kojom je zadana funkcija rizika uslovna verovatnoća da vreme preživljavanja bude između t i $t + \Delta t$ ako je vreme preživljavanja, T , veće ili jednako od t ; a stopa jer se deli sa Δt , što predstavlja mali vremenski interval). Vrednost funkcije rizika se nalazi između 0 i ∞ .

Bez obzira na to koja funkcija se preferira, $S(t)$ ili $h(t)$, postoji jasna veza između njih, a iz jednačine funkcije rizika (1.2) možemo izvesti tu vezu. Iz teorije verovatnoće je poznato čemu je jednaka uslovna verovatnoća, $P(A|B) = P(AB) / P(B)$. Prema tome sledi da je

$$P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t) = \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{P(T \geq t)}$$

Dalje znamo da je

$$F(t) = P(T < t) = \int_0^t f(x) dx$$

Na osnovu prethodnog, sledi da je

$$P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t) = \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{S(t)}$$

Sada je

$$h(t) = \frac{1}{S(t)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t}$$

Poznato je da je izvod funkcije gustine upravo gustina raspodele, pa je

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

Dalje, sledi da je

$$h(t) = -\frac{d}{dt}(\log S(t))$$

$$\int_0^t h(x) dx = -\log S(t)$$

Konačno veza između funkcije preživljavanja i funkcije rizika je:

$$S(t) = e^{-\int_0^t h(x) dx}$$

3.3. TABELARNI PRIKAZ PODATAKA

Osnovni cilj analize preživljavanja je da uporedi vremena preživljavanja dve ili više posmatranih grupa i otkrije da li se statistički značajno ta vremena preživljavanja razlikuju. Da bi ovaj postupak bio dobro izveden neophodno je podatke prikazati na ispravan način.

U tabeli ispod prikazani su opšti podaci za analizu preživljavanja. U *prvoj koloni tabele* su predstavljene osobe koje se posmatraju (subjekti iz svih grupa). *Druga kolona* daje informaciju o posmatranom vremenu pojavljivanja događaja. *Treća kolona* je promenljiva δ koja označava status cenzurisanja. *Ostatak tabele* predstavljaju vrednosti za promenljive od interesa koje ih objašnjavaju (npr. starosno doba, pol, stadijum, ...). Promenljiva od interesa je ono po čemu se grupe međusobno razlikuju. Na primer, želimo da ispitamo da li se vremena preživljavanja pacijenata lečenih od karcinoma lekovima dve različite farmaceutske kompanije razlikuju, onda imamo samo jednu promenljivu od interesa i to je farmaceutska kompanija čije su lekove pili pacijenti, ili npr. zanima me razlika u vremenima preživljavanja muškaraca i žena onda bi promenljiva od interesa bila pol.

pacijenti	t	δ	X_1	...	X_p
1	t_1	δ_1	X_{11}	...	X_{1p}
2	t_2	δ_2	X_{21}	...	X_{2p}
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
n	t_n	δ_n	X_{n1}	...	X_{np}

Tabela 9. Tabela opštih podataka

Grčkim slovom $\delta \in \{0,1\}$ označavamo statusnu promenljivu koja predstavlja ili cenzurisanje ili necenzurisanje. Kada je $\delta = 0$ onda se događaj pojavio tokom perioda posmatranja, odnosno imamo neuspeh, a kada je $\delta = 1$ onda je vreme pojave događaja cenzurisano ili tokom ili na kraju posmatranog perioda.

$$\delta = \begin{cases} 0, & \text{ako se smrt javila tokom posmatranog perioda} \\ 1, & \text{ako je izvršeno cenzurisanje podatka} \end{cases}$$

Postoji još jedan način na koji se može predstaviti redosled podataka. Uz pomoć ovog redosleda podataka se izvode Kaplan-Meier-ove krive preživljavanja. Naime, *prva kolona* u tabeli daje vremena pojavljivanja događaja po redu, od najkraćeg do najdužeg, označena sa t_i (u ovu tabelu unosimo samo vremena onih događaja koji su se desili, ne i cenzurisana vremena). U *drugoj koloni* su date frekvencije pojavljivanja događaja za svako različito vreme pojavljivanja događaja, označene sa m_i . U *trećoj koloni* su frekvencije pojavljivanja cenzurisanih osoba u intervalu (t_i, t_{i+1}) , njih označavamo sa q_i (treba napomenuti da prilikom računanja broja cenzurisanih osoba u intervalu (t_i, t_{i+1}) se ubrajaju osobe čije je vreme cenzurisanja bilo t_i , a ne ubrajaju one čije je vreme cenzurisanja bilo t_{i+1}). *Poslednja kolona* predstavlja skup rizika, $R(t_i)$, čiji su elementi osobe kod kojih se najmanje do momenta t_i nije pojavio događaj. Svaka osoba u $R(t_i)$ je imala vreme do pojavljivanja događaja koje je veće ili jednako od t_i , pri čemu $R(t_i)$ nije broj, već je skup.

Vreme za koje se desio događaj t_i	Frekvencija pojavljivanja događaja m_i	Broj cenzurisanih u trenutku (t_i, t_{i+1}) q_i	Skup rizika $R(t_i)$
$t_0 = 0$	$m_0 = 0$	q_0	$R(t_0)$
t_1	m_1	q_1	$R(t_1)$
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
t_k	m_k	q_k	$R(t_k)$

Tabela 10. Alternativna (uređena) tabela podataka

Da bi se izračunala verovatnoća preživljavanja u datom momentu, koristi se rizični skup da bi se uključila informacija koju imamo o cenzurisanim osobama do momenta cenzurisanja, a ne da se samo odbace sve informacije o cenzurisanim osobama. Za izračunavanje takve verovatnoće koristimo **Kaplan-Meier-ov metod**.

4. KAPLAN-MEIER-OVE KRIVE I LOG-RANK TEST

Izraz „preživljavanje“ može da bude pomalo zbunjujući, naime krive preživljavanja mogu da se koriste u cilju izučavanja vremena potrebnog za dostizanje odgovarajućeg, prethodno definisanog događaja, kao što su npr. vreme do pojave prve metastaze tumora, vreme koje je potrebno pacijentu da se oporavi posle transplantacije srca ili drugih organa itd.

Jednostavan način za poređenje vremena preživljavanja dve grupe pacijenata jeste iscertavanje dve odgovarajuće procene funkcija preživljavanja na istim osama.

Sa Kaplan-Meier-ovim metodom upoznaćemo se preko primera na kojima je baziran ovaj rad.

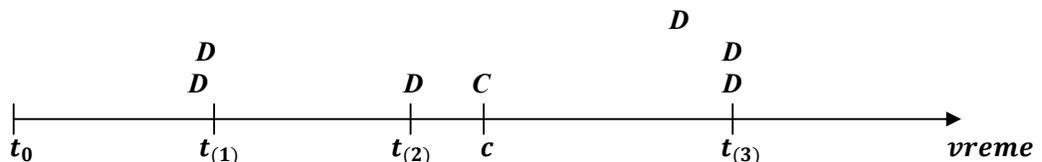
Za iscertavanje KM krive korišćen je paket Statistical10, koja krive preživljavanja iscertava uz pomoć Kaplan-Meier-ove metode i 95% -nog intervala poverenja kao i SPSS, PASW Statistics 18. Oba programa mogu da poredi dve ili više krivih preživljavanja korišćenjem log-rank testa.

4.3. KAPLAN MEIER-OVE KRIVE

4.1.1. Kaplan Meier-ova procena funkcije preživljavanja

Da bi se uradila Kaplan Meier-ova procena funkcije preživljavanja neophodno je konstruisati niz vremenskih intervala. Svaki od ovih intervala je konstruisan tako da sadrži vreme smrti koje se desilo na samom početku perioda (intervala).

Radi ilustracije, neka su $t_{(1)}$, $t_{(2)}$ i $t_{(3)}$ tri posmatrana vremena preživljavanja takva da važi $t_{(1)} < t_{(2)} < t_{(3)}$ i neka je c cenzurisano vreme preživljavanja takvo da je između $t_{(2)}$ i $t_{(3)}$. Tada konstruisani intervali počinju sa vremenima $t_{(1)}$, $t_{(2)}$ i $t_{(3)}$ i svaki interval sadrži jedno vreme smrti, naravno, može se desiti da je više od jednog pacijenta umrlo u određenom vremenu. Ono što se može primetiti jeste to da ni jedan interval ne počinje sa cenzurisanim vremenom c . Na osi ispod je grafički opisan ovaj problem gde je sa D obeležena smrt pacijenta, a sa C cenzura vremena preživljavanja. Primetimo da su dva pacijenta preminula u $t_{(1)}$, jedan u $t_{(2)}$ i tri u $t_{(3)}$.



Prvi interval počinje sa t_0 i završava se neposredno pre $t_{(1)}$, odnosno prvog vremena smrti. Ono podrazumeva da ovaj interval (od t_0 do $t_{(1)}$) ne sadrži vreme smrti. Naredni interval se „pruža“ od $t_{(1)}$ do $t_{(2)}$, ne uključujući $t_{(2)}$. Kako je drugo vreme smrti u $t_{(2)}$ ovaj interval sadrži samo jedno vreme smrti,

$t_{(1)}$. Treći interval počinje u $t_{(2)}$ i završava se neposredno pre $t_{(3)}$, ono uključuje vreme smrti u $t_{(2)}$ i cenzurisano vreme c . Poslednji interval počinje u $t_{(3)}$ i sadrži najduže vreme preživljavanja.

Uopšteno, posmatramo n pacijenata sa odgovarajućim vremenima preživljavanja $t_{(1)}, t_{(2)} \dots t_{(n)}$. Neka od ovih vremena mogu biti cenzurisana u desno, a takođe može da se desi da više od jednog pacijenta ima istu vrednost vremena preživljavanja, stoga uzimamo da ima r vremena smrti među pacijentima, pri čemu je $r \leq n$. Bitno je urediti ova vremena smrti po odgovarajućem redosledu

$$t_{(1)} \leq t_{(2)} \leq \dots \leq t_{(n)}.$$

U broj pacijenata koji su u životu do vremena $t_{(j)}$ se ubrajaju svi pacijenti kod kojih je moguć smrtni ishod, obeležimo ih sa n_j , $j = 1, 2, \dots, r$; sa m_j obeležavamo broj pacijenata koji su preminuli u datom periodu. Vremenski interval od $t_{(j)} - \Delta t$ do $t_{(j)}$, pri čemu je Δt jako malo, sadrži jedno vreme smrti. Kako postoji n_j pacijenata koji su živi neposredno pre vremena $t_{(j)}$ i m_j smrti u $t_{(j)}$, verovatnoća da pacijent umre u intervalu od $t_{(j)} - \Delta t$ do $t_{(j)}$ se predstavlja sa $\frac{m_j}{n_j}$. Odgovarajuća verovatnoća za preživljavanje za isti interval je stoga $\frac{(n_j - m_j)}{n_j}$.

U nekim slučajevima može da se desi da se cenzura vremena preživljavanja desila kada i vreme smrti, tada se cenzurisano vreme uzima u razmatranje odmah nakon vremena smrti kada je određena vrednost n_j .

Iz načina na koji su konstruisani vremenski intervali, od $t_{(j)}$ do $t_{(j+1)} - \Delta t$, vreme pre narednog vremena smrti, ne sadrži smrt. Stoga je verovatnoća preživljavanja od $t_{(j)}$ do $t_{(j+1)} - \Delta t$ konačna, i spajanje verovatnoća preživljavanja od $t_{(j)} - \Delta t$ do $t_{(j)}$ i od $t_{(j)}$ do $t_{(j+1)} - \Delta t$ može biti predstavljeno sa $\frac{(n_j - m_j)}{n_j}$. Ukoliko se pusti da $\Delta t \rightarrow 0$ tada je $\frac{(n_j - m_j)}{n_j}$ procena za verovatnoću preživljavanja u intervalu od $t_{(j)}$ do $t_{(j+1)}$.

Predpostavlja se da se smrti pacijenata dešavaju nezavisno jedna od druge, tada se funkcija preživljavanja u nekom vremenu t u k -tom vremenskom intervalu, od $t_{(k)}$ do $t_{(k+1)}$, za $k = 1, 2, \dots, r$, pri čemu se $t_{(r+1)}$ definiše kao ∞ , predstavlja kao verovatnoća preživljavanja do $t_{(k)}$. Ovo je zapravo verovatnoća preživljavanja u intervalu od $t_{(k)}$ do $t_{(k+1)}$ i u svim prethodnim intervalima, ovo dovodi do Kaplan Meier-ove procene funkcije preživljavanja koja je data sa

$$\hat{S}(t) = \prod_{j=1}^k \left(\frac{n_j - m_j}{n_j} \right) \quad (5.1)$$

za $t_{(k)} \leq t < t_{(k+1)}$, $k = 1, 2, \dots, r$, pri čemu je $\hat{S}(t) = 1$ za $t < t_{(1)}$.

Sve ovo će biti detaljnije objašnjeno kroz primenu koja sledi.

4.1.2. Pacijenti ženskog pola naspram pacijenti muškog pola

Posmatrajmo istraživanje nad 140 pacijenata obolelih od karcinoma. Pacijente ćemo podeliti u dve grupe, u *prvoj grupi* je 120 pacijenata koji su muškog pola¹, a u *drugoj* 20 pacijenat ženskog pola². U ovom slučaju, nećemo uzimati u obzir u kom se stadijumu razvika karcinom nalazi kao ni starosno doba pacijenata. Cilj je da uporedimo preživljavanje u ove dve grupe, tj. da li postoje statistički značajne razlike u vremenima preživljavanja između grupa. Kako remisija predstavlja period nakon nestanka laboratorijskih i fizičkih znakova bolesti, izlazak iz remisije označava smrt. Sa obzirom na to izlazak iz remisije tretiramo kao negativan događaj (neuspeh). Shodno tome, u prvoj grupi 96 pacijenata je imalo

¹ (Tabela 12 u dodatku 11.3.1)

² (Tabela 13 u dodatku 11.3.1)

negativan događaj, tj. usledila je smrt do kraja perioda posmatranja, dok je 24 cenzurisano, a u drugoj grupu je 14 pacijenata imalo negativan događaj, a ostalih 6 je cenzurisano.

Na osnovu uzorka možemo izračunati *prosečno vreme pojavljivanja događaja* i *prosečnu stopu rizika*. Za to koristimo statistike: \bar{T} i \bar{h} .

- *Prosečno vreme pojavljivanja događaja* (\bar{T}) se dobija sabiranjem svih vremena pojavljivanja događaja za jednu grupu (tu uključujemo i vremena cenzurisanja i ta činjenica implicira da su prosečna vremena preživljavanja za neku grupu veća nego ona koja dobijamo na ovaj način) i zatim podeli sa ukupnim brojem pacijenata koji se posmatraju u toj grupi, tj.

$$\bar{T} = \frac{\sum_{i=1}^n t_i}{n}.$$

- *Prosečna stopa rizika* (\bar{h}) se dobija kao količnik broja neuspeha u grupi i zbira svih vremena pojavljivanja događaja u toj grupi, tj.

$$\bar{h} = \frac{\text{broj neuspeha}}{\sum_{i=1}^n t_i}.$$

Primenom formula na podatke iz Tabele 13 i 14. dobijamo sledeće vrednosti za statistike \bar{T} i \bar{h} :

$$\bar{T}_1 = \frac{2345}{120} = 19.54 \quad , \quad \bar{h}_1 = \frac{96}{2345} = 0.041$$

$$\bar{T}_2 = \frac{430}{20} = 21.5 \quad , \quad \bar{h}_2 = \frac{14}{430} = 0.033$$

Na osnovu ovih podataka možemo zaključiti da druga grupa ima bolju prognozu preživljavanja nego prva grupa (jer je njeno prosečno vreme preživljavanja veće od prosečnog vremena preživljavanja prve grupe i prosečna stopa rizika joj je manja u poređenju sa prvom grupom). Međutim, pitanje je da li su razlike koje postoje statistički značajne da bismo mogli da tvrdimo da je vreme preživljavanja pacijenata ženskog pola zaista duže. Činjenicu da postoje razlike u vremenima preživljavanja potvrdiće i Kaplan-Meier-ove krive preživljavanja.

Verovatnoća preživljavanja, kao što je već i poznato, daje verovatnoću za koju se kod posmatranog subjekta nije pojavio događaj posle specifičnog vremena, tj. subjekat koji preživi do specifičnog vremena. Dakle, posmatrajući podatke iz svake od grupa, verovatnoća da je vreme pojavljivanja događaja veće od 0 jeste 1, odnosno skoro sigurno, a to će inače biti za bilo koji skup podataka.

Računanje verovatnoće preživljavanja je mnogo jednostavnije kada u posmatranoj grupi nema cenzurisanih subjekata. Tada, za $P(T > t_j)$, se $\hat{S}(t_j)$ računa po formuli:

$$\hat{S}(t_j) = \frac{\text{broj preživelih posle } t_j}{n} \quad , \quad j = 0, 1, \dots, n$$

Ako je neka q -ta vrednost različita od nule, potrebna je neka alternativna formula za računanje verovatnoće preživljavanja. Ova alternativna formula se naziva **Kaplan-Meier-ov (KM) pristup** i može da se koristi čak i kada su vrednosti q sve jednake nuli.

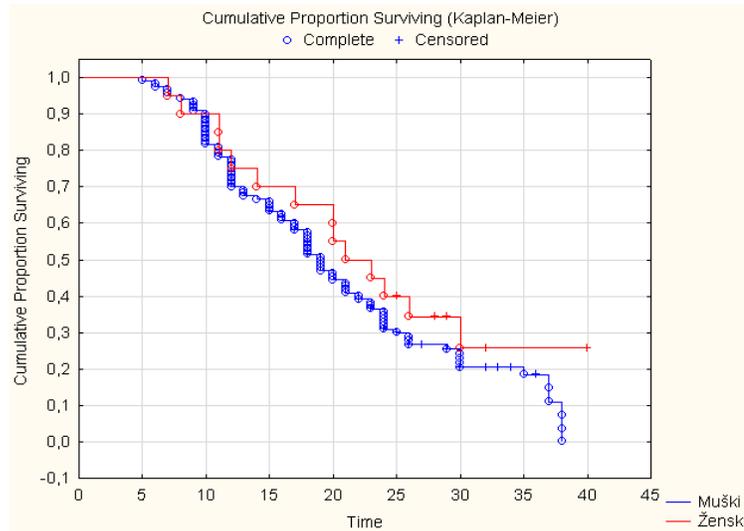
Verovatnoće preživljavanja bez cenzurisanih vrednosti, računane pomoću KM formule, predstavljaju proizvod razlomaka od kojih je svaki uslovna verovatnoća. Odnosno, svaki razlomak u proizvodu je verovatnoća prevazilaženja specifičnog vremena t_j , datog tako da osoba nije imala događaj do tog vremena.

Uopšteno gledano, bilo koja KM formula za verovatnoću preživljavanja je ograničena proizvodom razlomaka sve do specifičnog momenta bez događaja. Zbog toga se KM formula često označava kao granična vrednost proizvoda.

Osnovna formula za Kaplan-Meier-ovu analizu preživljavanja u vremenu pojavljivanja događaja data je sa:



Grafik 4. prikazuje KM krive za grupu 1 i grupu 2. Primećujemo da je KM kriva za grupu 2 viša od KM krive za grupu 1 posle 13-tog meseca. To ukazuje da pacijenti ženskog pola imaju bolje ocene preživljavanja nego muški pacijenti posle 13-tog meseca, iako su zaraženi istom vrstom karcinoma, međutim, videćemo kasnije da te ocene nisu statistički značajne. Ova činjenica ne važi za period pre 13-tog meseca, jer su muški pacijenti „otporniji“ od ženskih u periodima od 8-og do 10-og meseca, kao i od 11-tog do 12-tog, naravno ni ovo nije statistički značajno, a u to se možemo uveriti u odeljku o Log-rank testu.

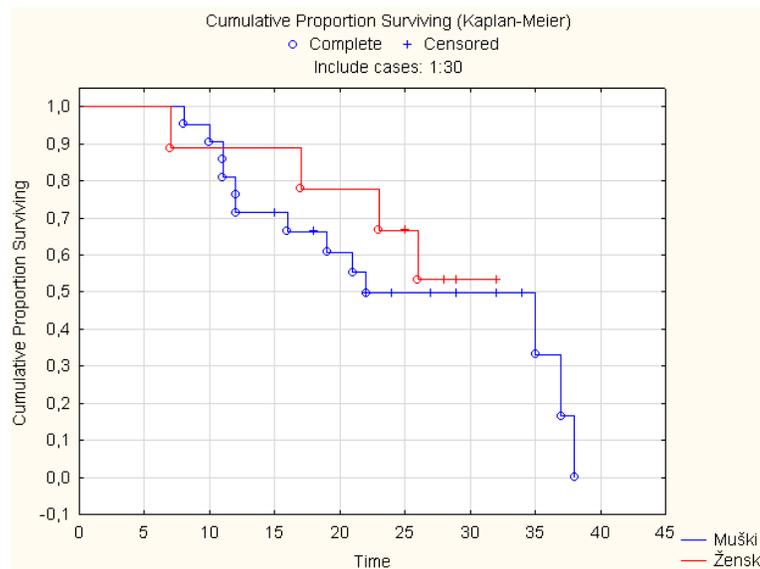


Grafik 4. Kaplan-Meier-ove krive za grupu 1 (muški pacijenti) i grupu 2 (ženski pacijenti).

Detaljnije o načinu primene Kaplan-Meiera-a nad posmatranom primeru je dato u dodatku 11.3.1.

U nastavku rada pokazaćemo rezultate primene KM postupka nad pacijentima podeljenim u grupe prema polu da bismo utvrdili da li postoje statistički značajne razlike u dužini vremena preživljavanja.

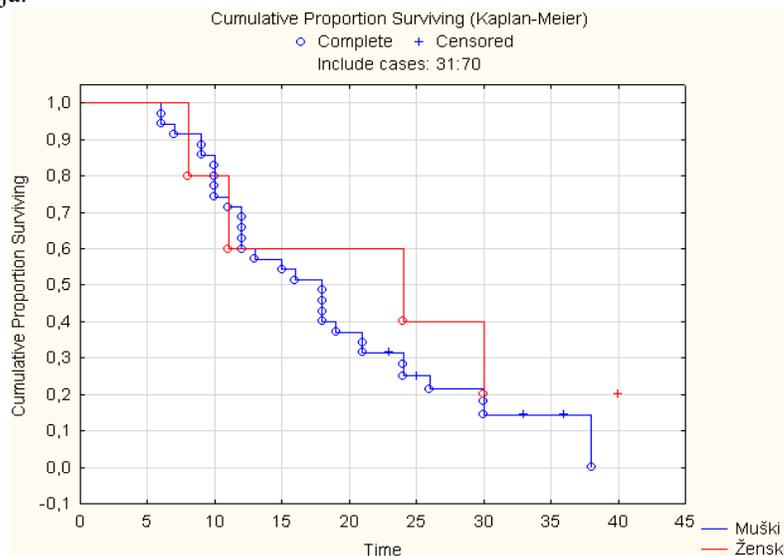
Za početak razmotrimo slučaj kada imamo 21 pacijenta muškog pola naspram 9 pacijenata ženskog obolelih od iste vrste karcinoma bronha koji se nalazi u *prvom stadijumu razvića koji su izloženi tretmanu hirurškog otklanjanja zaraženog tkiva*. Analognim postupkom kao i u prethodnom slučaju, a uz pomoć paketa Statistica10. dobijamo KM krive za ove dve grupe. Grafik 5.



Grafik 5. Kaplan-Meier-ove krive za grupu 1 (muški pacijenti) i grupu 2 (ženski pacijenti).

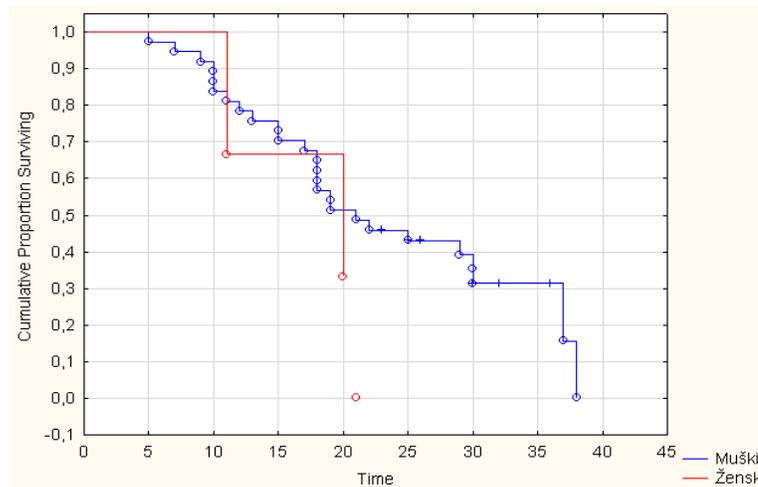
Zaključujemo da pacijenti ženskog pola imaju bolje ocene preživljavanja nego muški pacijenti posle 11-tog meseca, iako se nalaze u istim situacijama, dok se njihove ocene preživljavanja međusobno prepleću pre 11-tog meseca. Međutim, uverićemo se kasnije, da te ocene nisu statistički značajne, tj. da ne možemo da tvrdimo da pacijenti ženskog pola oboleli od nemikrocelularnog karcinoma bronha u prvom stadijumu bolesti koji su operisani imaju duže vreme preživljavanja od pacijenata muškog pola.

Razmotrimo sada slučaj kada imamo 35 muških pacijent naprema 5 pacijenata ženskog pola obolelih od iste vrste karcinoma bronha koji se nalazi u prvom stadijumu razvića koji nisu izloženi tretmanu hirurškog otklanjanja zaraženog tkiva. Analognim postupkom i uz pomoć paketa Statistica10. iscrtavamo KM krive za ove dve grupe, i dolazimo do istog zaključka kao i u prethodna dva razmatrana slučaja.



Grafik 6. Kaplan-Meier-ove krive za grupu 1 (muški pacijenti) i grupu 2 (ženski pacijenti).

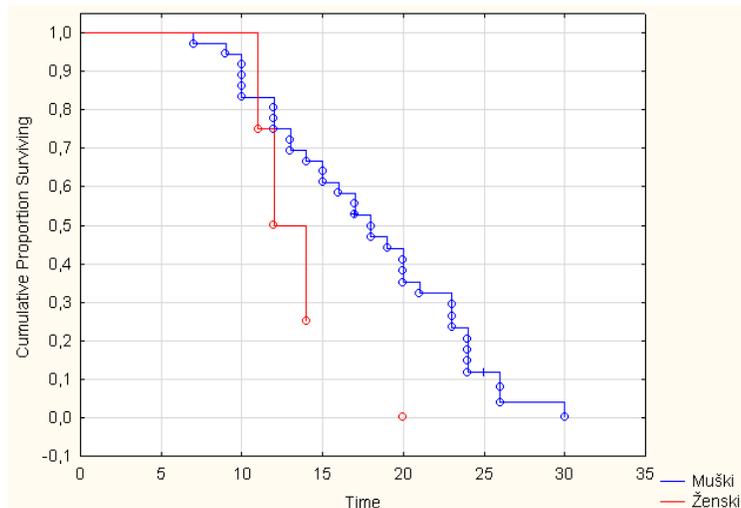
Sada razmotramo slučaj kada imamo 28 bolesnika muškog pola u odnosu na 2 pacijenata ženskog pola obolelih od iste vrste karcinoma bronha koji se nalazi u drugom stadijumu razvića koji su izloženi tretmanu hirurškog otklanjanja zaraženog tkiva. Analognim postupkom kao i u prethodnim slučajevima dobijamo KM krive za ove dve grupe. Grafik 7.



Grafik 7. Kaplan-Meier-ove krive za grupu 1 (muški pacijenti) i grupu 2 (ženski pacijenti).

Ni ove ocene nisu statistički značajne, u šta ćemo se uveriti malo kasnije, tj. ne možemo da tvrdimo da i jedna grupa pacijenti ima duže vreme preživljavanja od druge grupe.

Za kraj razmotrimo slučaj kada imamo 36 muških pacijent naspram 4 pacijenata ženskog pola obolelih od iste vrste karcinoma bronha koji se nalazi u drugom stadijumu razvića koji nisu izloženi tretmanu hirurškog otklanjanja zaraženog tkiva. Rezultati primene KM postupka prikazani su na grafiku 8.



Grafik 8. Kaplan-Meier-ove krive za grupu 1 (muški pacijenti) i grupu 2 (ženski pacijenti).

Možemo jasno da vidimo da je KM kriva vremena preživljavanja za ženske pacijente znatno strmija od KM krive za muške pacijente, tj. da ima tendenciju bržeg pada posle 13-tog meseca. Zaključujemo da pacijenti ženskog pola imaju lošije ocene preživljavanja nego muški pacijenti posle 13-tog meseca, iako se nalaze u istim situacijama. Međutim, uverićemo se kasnije, da te ocene nisu statistički značajne, tj. da ne možemo da tvrdimo da pacijenti ženskog pola oboleli od nemikrocelularnog karcinoma bronha u drugom stadijumu bolesti koji nisu operisani imaju kraće vreme preživljavanja od pacijenata muškog pola.

4.2. OSNOVNE KARAKTERISTIKE KAPLAN-MEIER-OVIH KRIVIH

Iz prethodnog je poznato da je opšta Kaplan-Meier-ova (KM) formula:

$$\hat{S}(t_i) = \hat{S}(t_{i-1}) \times \hat{P}(T > t_i | T \geq t_i).$$

Ova formula daje verovatnoću preživljavanja posle prethodnog vremena pojavljivanja događaja t_{i-1} pomnožena sa uslovnom verovatnoćom preživljavanja posle vremena t_i , dajući verovatnoću preživljavanja najmanje do vremena t_i .

Gornja KM formula takođe može biti predstavljena kao granična vrednost proizvoda ako umesto verovatnoće preživljavanja $\hat{S}(t_{i-1})$ stavimo proizvod svih razlomaka koji ocenjuju uslovne verovatnoće u momentu t_{i-1} i ranije. Opšti izraz za graničnu vrednost proizvoda za KM ocenu preživljavanja dat je sa:

$$\hat{S}(t_{(i-1)}) = \prod_{j=1}^{i-1} \hat{P}(T > t_j | T \geq t_j).$$

Na primer, verovatnoća preživljavanja posle 12-tog meseca za pacijente iz Grupu 2 u Tabeli 12.³ data je sa $0.85 \times \frac{15}{16} = 0.796875$, a broj 0.796875 može biti zapisan kao proizvod razlomaka $\frac{19}{20} \cdot \frac{18}{19} \cdot \frac{17}{18} \cdot \frac{15}{16}$. Prema tome, granična vrednost proizvoda preživljavanja, posle 12 meseci, je data preko proizvoda četiri razlomka.

Sledi da je opšti izraz za graničnu vrednost proizvoda za KM ocenu preživljavanja je ekvivalentan sa opštom KM formulom. Odnosno, važi:

$$\hat{S}(t_{(i)}) = \prod_{j=1}^i \hat{P}(T > t_j | T \geq t_j) = \hat{S}(t_{i-1}) \times \hat{P}(T > t_i | T \geq t_i)$$

dokaz za KM formulu:

Znamo da je verovatnoća preseka dva događaja, npr. A i B, jednaka proizvodu verovatnoće jednog od događaja, npr. događaja A, i uslovne verovatnoće drugog događaja, odnosno događaja B, ako se desio događaj A. Odnosno

$$P(A \cap B) = P(A) \times P(B|A).$$

Ako uzmemo za događaj A da je - pacijent je živ najmanje do vremena t_i , i uzmemo B kao događaj da je - pacijent je živ posle vremena t_i , tada važi:

$$\left. \begin{array}{l} A = "T \geq t_i" \\ B = "T > t_i" \end{array} \right\} \rightarrow A \cap B = B \rightarrow P(A \cap B) = P(B) = S(t_i)$$

Takođe, zbog toga što je t_i sledeće vreme pojavljivanja smrti nakon t_{i-1} , to znači da nema pojave smrti posle t_{i-1} , a pre t_i . Zato, verovatnoća događaja A je ekvivalentna sa verovatnoćom preživljavanja posle $(i - 1)$ -og vremena pojavljivanja događaja.

$$\text{Nema smrti u intervalu } t_{i-1} < T < t_i \rightarrow P(A) = P(T > t_{i-1}) = S(t_{i-1})$$

Dalje, uslovna verovatnoća da se desi događaj B ako se prethodno desio događaj A je ekvivalentna uslovnoj verovatnoći iz KM formule. Odnosno, važi:

$$P(B|A) = P(T > t_i | T \geq t_i).$$

Prema tome, koristeći pravilo verovatnoće preseka dva događaja možemo izvesti KM formulu:

$$S(t_i) = S(t_{i-1}) \times P(T > t_i | T \geq t_i). \quad \square$$

³ (u dodatku 11.3.2)

4.3. LOG RANK TEST

Kada posmatramo podatke za više grupa pacijenata, od velike važnosti je da možemo da ih uporedimo. Interesuje nas kako oceniti da li su ili ne KM krive za dve ili više grupa statistički ekvivalentne. Najpopularniji test-metod je takozvani *log-rank test*.

U cilju konstruisanja long-rank testa, polazi se od razmatranja vremena smrti za dve grupe podataka preživljavanja. Uzmimo da postoji r vremena smrti, $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(r)}$, u obe grupe i neka je u vremenu $t_{(j)}$ u prvoj grupi umrlo m_{1j} pacijenata, a u drugoj m_{2j} pacijenata, $j = 1, 2, \dots, r$. Neka je dalje n_{1j} broj pacijenata kod kojih postoji rizik od smrti do trenutka $t_{(j)}$ u prvoj grupi, i isto tako n_{2j} broj pacijenata u drugoj grupi. Kao posledica ovome javlja se da u vremenu $t_{(j)}$ ukupno realizovalo $m_j = m_{1j} + m_{2j}$ smrti od ukupno $n_j = n_{1j} + n_{2j}$ pacijenata koji su izloženi tom riziku.

Broj preminulih pacijenata u j -tom vremenu smrti u obe grupe bolesnika

Grupa	Broj smrti u vremenu $t_{(j)}$	Broj preživelih do vremena $t_{(j)}$	Broj pacijenata izloženih riziku od smrti do $t_{(j)}$
Prva	m_{1j}	$n_{1j} - m_{1j}$	n_{1j}
Druga	m_{2j}	$n_{2j} - m_{2j}$	n_{2j}
Ukupno	m_j	$n_j - m_j$	n_j

Za nultu hipotezu uzimamo da ne postoji razlika u dužini vremena preživljavanja pacijenata iz dve različite grupe.

Pošto je broj smrti u vremenu $t_{(j)}$ u prvoj grupi, m_{1j} , slučajna vrednost koja može da primi bilo koju vrednost od 0 do minimuma od m_j i n_{1j} , tada ona ima raspodelu poznatu kao hipergeometrijska raspodela, prema kojoj je verovatnoća da slučajna promenljiva prima vrednost m_{1j} upravo:

$$\frac{\binom{m_j}{m_{1j}} \binom{n_j - m_j}{n_{1j} - m_{1j}}}{\binom{n_j}{n_{1j}}} \quad (4.1)$$

Izraz $\binom{m_j}{m_{1j}}$ predstavlja na koliko različitih načina m_{1j} može biti izabrano od mogućih m_j , tj.

$$\binom{m_j}{m_{1j}} = \frac{m_j!}{m_{1j}! (m_j - m_{1j})!}.$$

Preostala dva izraza iz formule (4.1) se predstavljaju na sličan način.

Sredina hipergeometrijske slučajne promenljive m_{1j} je data sa

$$e_{1j} = \frac{n_{1j} m_j}{n_j}, \quad (4.2)$$

pa je e_{1j} očekivan broj pacijenata koji su umrli u vremenu $t_{(j)}$ u prvoj grupi.

Naredni korak se ogleda u kombinovanju informacija datih u tabelama pacijenata za svako vreme smrti kako bi se dobilo ukupno odstupanje (devijacija) za m_{1j} od njihovih očekivanih vrednosti. Najbolji način za ovo jeste sumiranje razlike $m_{1j} - e_{1j}$ kroz ukupan broj vremena smrti, r , u obe grupe, na ovaj način se dobija statistika:

$$U_L = O_1 - E_1 = \sum_{j=1}^r (m_{1j} - e_{1j}).$$

Znamo da je suma razlike razlika sume, $\sum m_{1j} - \sum e_{1j}$, što predstavlja razliku između ukupno realizovanog broja smrti i očekivanog broja za prvu grupu pacijenata. Ova statistika ima srednju vrednost nula pošto je $E(m_{1j}) = e_{1j}$. Čak šta više, kako su vremena smrti pacijenata međusobno nezavisna, varijansa za U_L je jednostavno suma varijansi za m_{1j} . Sada, pošto m_{1j} ima hipergeometrijsku raspodelu tada je varijansa za m_{1j} data sa

(4.3)

Za slučaj sa dve grupe, već je napomenuto da se log-rank statistika izračunava kao količnik kvadrata sume registrovanih minus očekivanih frekvencija za jednu grupu, i ocene varijanse za sumu registrovanih minus očekivanih frekvencija.

Za dve grupe, formula varijanse je ista za svaku grupu. Ova formula uključuje broj subjekata iz skupa rizika u svakoj grupi () i broj subjekata kod kojih se pojavio događaj u svakoj grupi () u momentu . Sumiranje se vrši po svim vremenima pojavljivanja događaja. Izraz za ocenu varijanse je:

Uzimamo za *nultu hipotezu* da nema razlike između krivih preživljavanja. Pod nultom hipotezom, log-rank statistika je približno statistika sa jednim stepenom slobode. Prema tome, -vrednost za log-rank test je određena tabelom za raspodelu.

Iz statistike je poznato da se odluka donosi na sledeći način: ako je , se odbacuje; a ako je , se prihvata. Naravno, u nekim literaturama se može pronaći i sledeće: ako je , ne postoje dokazi za odbacivanje nulte hipoteze; u koliko je , postoji slab dokaz kojim bi se nulta hipoteza odbacila; ako je , postoji umeren dokaz za odbacivanje istinitosti nulte hipoteze; zatim, ako je , tada postoji jak dokaz za odbacivanje nulte hipoteze; i konačno, ako je , tada je dokaz o odbacivanju hipoteze toliko jak da ne može da se opovrgne.

U našem posmatranom primeru log-rank test za 140 pacijenata podeljenih u dve grupe od po 120 muških bolesnika i 20 ženskih i dobijena je prikazana nepotpuna tabela.

Log-Rank Test (Podaci.sta)	
WWW = 4,0667 Sum = 98,873 Var = 12,194	
Test statistic = 1,164584 p = ,24419	
Survival Time	Group Score
5 0000	Muški 0,99286

Log-rank statistika je i odgovarajuća -vrednost . Ova -vrednost pokazuje da bi trebalo da prihvatimo nultu hipotezu na nivou značajnosti od , tj. ne postoji dokaz zbog koga bismo odbacili tvrđenje nulte hipoteze. Na osnovu toga zaključujemo da ne postoje statistički značajne razlike u KM krivama preživljavanja između pacijenata muškog i ženskog pola.

Detaljniji način izračunavanja log-rank testa za ovaj primer dat je dodatku 11.3.2.

U delu 5.1.1. razmatrani su i međusobni odnosi KM krivih po polovima pacijenata podeljenih u četiri grupe, tj.

	OPERISANI	NEOPERISANI
I STADIJUM	1. grupa	2. grupa
II STADIJUM	3. grupa	4. grupa

i rečeno je da ne postoje statistički značajne razlike u krivama preživljavanja po polovima bolesnika za svaku od ovih grupa. Uz pomoć Statistike10. dobijene su sledeće vrednosti za log-rank statistiku i p-vrednosti,

Log-Rank Test (Spreadsheet2)
WWW = ,89117 Sum = 14,345 Var = 3,1163
Test statistic = ,5048221 p = ,61368

za 1. Grupu koja se sastoji od 30 pacijenata (21 muškog pola i 9 ženskog), jasno se vidi da se na nivou poverenja od 95% nulta hipoteza ne odbacuje

Log-Rank Test (Spreadsheet12)
WWW = 1,5840 Sum = 28,930 Var = 3,2454
Test statistic = ,8792617 p = ,37926

za 2. Grupu koju čini 40 pacijenata (35 muškog pola i 5 ženskog), jasno se vidi da je p -vrednost veća od 0.05, pa ne postoji osnov po kom bi se odbacila nulta hipoteza

Log-Rank Test (Spreadsheet5)
WWW = -1,352 Sum = 25,207 Var = 1,7935
Test statistic = -1,00968 p = ,31265

za 3. Grupu (28 pacijenata muškog pola i 2 pacijenta ženskog pola), važi potpuno ista činjenica kao i za prethodne

Log-Rank Test (Spreadsheet9)
WWW = -1,981 Sum = 29,838 Var = 2,7543
Test statistic = -1,19338 p = ,23272

za 4. Grupu sačinjenu od 36 pacijenata muškog pola i 4 pacijenta ženskog pola, važi potpuno ista činjenica kao i za prethodne

Iz svega ovoga možemo da zaključimo da pol pacijenata nema statistički važnu ulogu u dužini vremena preživljavanja bolesnika obolelih od karcinoma bronha.

4.3.2. Analiza preživljavanja u odnosu način lečenja bolesnika i stadijuma razvića tumora

Analiza preživljavanja u odnosu na operabilnost

Podelićemo sada pacijente u dve grupe prema operabilnosti. Naime, prvu grupu čini 60 pacijenata obolelih od karcinoma bronha koji su operisani (OP), dok drugu grupu čini 80 pacijenata koji nisu operisani (InOP). Kao i u prethodnom slučaju (5.3.1.), analiza je mogla biti rađena primenom programa Statistica10, međutim u ovom radu jedan od sekundarnih ciljeva je i savlađivanje statističkog paketa SPSS(PASW Statistics 18), naravno, krajnji rezultati koje ova dva programa daju su potpuno isti. U nastavku je prikazano rešenje dobijeno primenom SPSS programa.

Kaplan-Meier

[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav

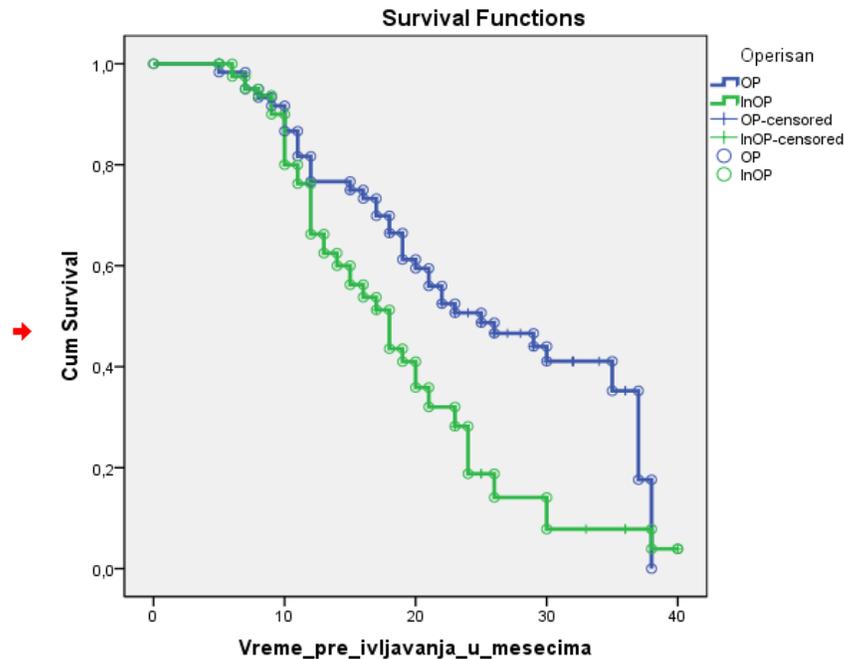
Case Processing Summary

Operisan	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
OP	60	38	22	36,7%
InOP	80	72	8	10,0%
Overall	140	110	30	21,4%

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	12,392	1	,000

Test of equality of survival distributions for the different levels of Operisan.



Grafik 9. Preživljavanje bolesnika u odnosu na operabilnost

Kumulativno preživljavanje po grupama ukazuje da postoje statistički značajne razlike u vremenu preživljavanja između bolesnika u odnosu na operabilnost, jer je kao što možemo da vidimo u tabeli OverallComparisons p -vrednost jako mala, tj. razlikuje se od nule tek posle treće decimale, precizno ono iznosi . Pošto je odbacili smo nultu hipotezu koja tvrdi da ne postoje razlike između krivih preživljavanja kod posmatrane dve grupe pacijenata.

Iz svega navedenog možemo da zaključimo da operabilnost pacijenata ima statistički važnu ulogu u dužini vremena preživljavanja bolesnika obolelih od karcinoma bronha.

Srednje vreme preživljavanja u odnosu na način lečenja

Srednje vreme preživljavanja operativno lečenih bolesnika je 22.17 meseci, a konzervativno lečenih bolesnika 18.06 meseci, Tabela 20.

	Valid N	Sredina	Median	Mode	Min	Max	Std.Dev.
Operabilni	60	22,17	22,00	32	5,00	38,00	9,25
Inoperabilni	80	18,06	17,50	Multiple	6,00	40,00	7,94

Tabela 20. Srednje vreme preživljavanja u odnosu na način lečenja bolesnika

Analiza preživljavanja u odnosu na stadijum bolesti

Posmatramo dve grupe, prva grupa je sastavljena od 70 bolesnika kod kojih je dijagnostiran karcinom u prvom stadijumu razvića, a druga grupa je sačinjena takođe od 70 bolesnika, ali kod kojih je karcinom u drugom stadijumu. Zanima nas da li postoje značajne razlike u preživljavanju između ove dve grupe pacijenata.

Primenom SPSS paketa, kumulativno preživljavanje bolesnika u odnosu na stadijum bolesti ukazuje da ne postoje statistički značajna razlika u preživljavanju, jer je što je veće od , pa ne postoji osnov po kom bismo odbacili tvrđenje nultu hipotezu.

Možemo da zaključimo da stadijum bolesti u kom se pacijent nalazi nema statistički važnu ulogu u dužini vremena preživljavanja bolesnika obolelog od karcinoma bronha.

Srednje vreme preživljavanja u odnosu na stadijum bolesti

Srednje preživljavanje bolesnika u prvom stadijumu bolesti je 20.33 meseca, a u drugom stadijumu bolesti je 19.31 meseci, Tabela 21.

	Broj	Sredina	Median	Min	Max	Std.Dev.
Prvi stadijum	70	20,33	19,00	6,00	40,00	9,54
Drugi stadijum	70	19,31	19,00	5,00	38,00	7,88

Tabela 21. Srednje vreme preživljavanja u odnosu na stadijum bolesti

Analiza preživljavanja bolesnika u prvom stadijumu karcinoma lečenih operativno i lečenih konzervativno

Posmatramo dve grupe pacijenata kod kojih se karcinom bronha nalazi u prvom stadijumu razvića. Prva grupa se sastoji od 30 bolesnika koji su izloženi operabilnoj terapiji lečenja, a druga grupa od 40 bolesnika koji su izloženi konzervativnoj terapiji. Pod konzervativnim lečenjem podrazumeva se hemoterapija i radioterapija. Zanima nas da li postoje značajne razlike u preživljavanju između ove dve grupe pacijenata.

Uz pomoc SPSS, kumulativno preživljavanje bolesnika u prvom stadijumu bolesti lečenih operativno ili konzervativno ukazuje da postoje statistički značajna razlika u preživljavanju između te dve grupe, jer je $p = 0.029$ što je manje od $\alpha = 0.05$, te da statistički značajno duže žive bolesnici koji su lečeni operativno.

Zaključujemo da način lečenja pacijenata obolelih od karcinoma bronha koji se nalazi u prvom stadijumu razvića ima statistički važnu ulogu u dužini vremena preživljavanja i da statistički značajno duže žive bolesnici koji su lečeni operativno.

Analiza preživljavanja bolesnika u drugom stadijumu nemikrocelularnog karcinoma bronha lečenih operativno i lečenih konzervativno

Sada, posmatramo dve grupe pacijenata kod kojih se karcinom bronha nalazi u drugom stadijumu razvića. Prva grupa se sastoji od 30 bolesnika koji su izloženi operabilnom lečenju, a druga grupa od 40 bolesnika koji su izloženi konzervativnom lečenju. Zanima nas da li postoje značajne razlike u preživljavanju između ove dve grupe pacijenata.

Kumulativno preživljavanje bolesnika u drugom stadijumu bolesti lečenih operativno i konzervativno pokazuje da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju između te dve grupe, pošto je $p = 0.002$, te da statistički značajno duže žive bolesnici koji su lečeni operativno.

Zaključujemo da način lečenja pacijenata obolelih od karcinoma bronha koji se nalazi u drugom stadijumu razvića ima statistički važnu ulogu u dužini vremena preživljavanja i da statistički značajno duže žive bolesnici koji su lečeni operativno.

Analiza preživljavanja operativno lečenih bolesnika u prvom i drugom stadijumu karcinoma bronha

Posmatramo dve grupe pacijenata koji su izloženi operativnom načinu lečenja. Prva grupa se sastoji od 30 bolesnika kod kojih se karcinom nalazi u prvom stadijumu razvića, dok se druga grupa sastoji od 30 bolesnika kod kojih se karcinom nalazi u drugom stadijumu. Zanima nas da li postoje značajne razlike u preživljavanju između ove dve grupe pacijenata.

Kumulativno preživljavanje operativno lečenih bolesnika u prvom i drugom stadijumu bolesti ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju, $p = 0.456$.

Možemo da zaključimo da operativno lečenje karcinoma bronha nema statistički važnu ulogu u dužini vremena preživljavanja bolesnika kod kojih se karcinom nalazi u prvom odnosno drugom stadijumu razvića.

Analiza preživljavanja konzervativno lečenih bolesnika u prvom i drugom stadijumu karcinoma bronha

Posmatramo dve grupe pacijenata koji su izloženi konzervativnom načinu lečenja. Prva grupa se sastoji od 40 bolesnika kod kojih se karcinom nalazi u prvom stadijumu razvića, dok se druga grupa sastoji od 40 bolesnika kod kojih se karcinom nalazi u drugom stadijumu. Zanima nas da li postoje značajne razlike u preživljavanju između ove dve grupe pacijenata.

Kumulativno preživljavanje konzervativno lečenih bolesnika u prvom i drugom stadijumu bolesti ukazuje na to da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju.

Možemo da zaključimo da konzervativno lečenje karcinoma bronha nema statistički važnu ulogu u dužini vremena preživljavanja bolesnika kod kojih se karcinom nalazi u prvom ili drugom stadijumu razvića.

4.4. LOG RANK TEST ZA VIŠE GRUPA

Log-rank test se može koristiti i za upoređivanje tri ili više krivih preživljavanja. Nulta hipoteza, , za ovaj opštiji slučaj, glasi da su *sve krive preživljavanja ekvivalentne*, a sama log-rank statistika je data kao i za dve grupe, sa tim što sada broj grupa za koje se radi poređenje, , veći od dva

—————, za

Ako uzmemo da je broj grupa koje se porede , , tada log-rank statistika ima približno raspodelu velikih uzoraka sa stepenom slobode. Prema tome, odluka o značajnosti je doneta pomoću tabela sa odgovarajućim stepenima slobode.

Sledećim primerom ilustrujemo upotrebu log-rank statistike za poređenje više od dve grupe. Poznat je skup podataka koji predstavlja vremena pojavljivanja smrti izražen u mesecima za 140 pacijenata obolelih od karcinoma bronha. Među svim poznatim i dostupnim promenljivama, fokusiramo se na promenljivu koja predstavlja vreme koje protekne do pogoršanja stanja pacijenta obolelog od karcinoma bronha. Ovu promenljivu treba kategorizovati pre nego što dobijemo KM krive i log-rank test. Ako za promenljivu koja prikazuje vreme koje protekne do pogoršanja stanja pacijenta izaberemo kategorije: 0 = "Nije bilo pogoršanja", 1 = "< 10" (vreme koje protekne do pogoršanja stanja bolesnika je manje od 10 meseci), 2 = ">= 10" (vreme koje protekne do pogoršanja stanja bolesnika je veće ili jednako od 10 meseci), dobijamo tri grupe obima: 29, 33 i 78, respektivno. Tabela 22.

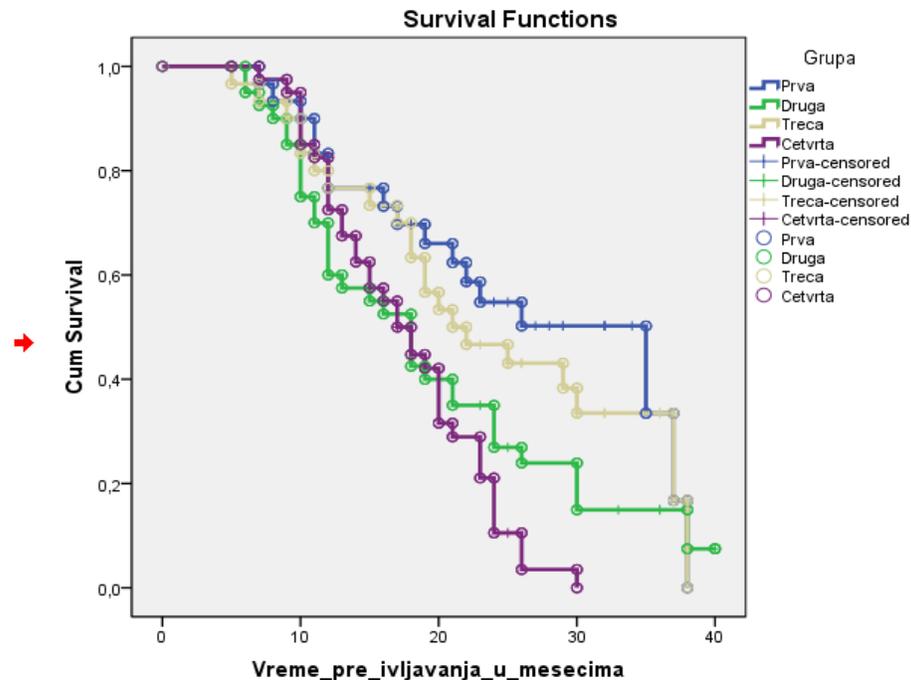
VR.POG_G	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
Nije bilo pogoršanja	29	4	25	86,2%
< 10	33	32	1	3,0%
>= 10	78	74	4	5,1%
Overall	140	110	30	21,4%

Tabela 22.

Upotrebom programa Statistika dobijamo deskriptivne informacije o ove tri KM krive, zajedno sa log-rank testom. Kako se porede tri grupe, , broj stepeni slobode za log-rank statistiku je tada , tj. . Kompjuterski izračunata log-rank statistika je , koja ima vrednost nula datu na pet decimala. Prema tome, na osnovu log-rank testa zaključujemo da postoji značajna razlika između tri krive preživljavanja za predstavljene status grupe.

4.4.1. Analiza preživljavanja po grupama bolesnika

U cilju analiziranja vremena preživljavanja pacijenata obolelih od karcinoma pluća, koji je u prvom ili pak drugom stadijumu razvića, posmatrano je vreme preživljavanja kod četiri grupe pacijenata. Prvu grupu čine pacijenti kod kojih se karcinom nalazi u prvom stadijumu razvića i koji su podvrgnuti operativnom lečenju, njih ukupno 30 od 140 posmatranih pacijenata. Potom u drugu grupu je svrstani 40 pacijenta kod kojih je dijagnostiran karcinom u drugom stadijumu i koji su izloženi konzervativnim metodama lečenja. Treća grupa se sastoji od 30 pacijenta koji su operisani, a kod kojih se karcinom nalazio u prvom stadijumu. Konačno, četvrtu grupu čini 40 pacijenata koji su podvrgnuti konzervativnom lečenju, a kod kojih se karcinom nalazio u drugom stadijumu razvića. Cilj je da utvrdimo da li su vremena preživljavanja za sve četiri grupe jednaka ili postoje razlike. Uz pomoć SPSS programa (PASW Statistics 18) dobijeno je:



Grafik 11. Preživljavanje bolesnika po grupama

Kumulativno preživljavanje po grupama ukazuje da postoje statistički značajne razlike u vremenu preživljavanja između pojedinih grupa, jer je

Sa grafika Kaplan-Meier-ovih krivih preživljavanja može se zaključiti da je vreme preživljavanja pacijenata iz prve grupe najduže, pa potom dolazi vreme preživljavanja pacijenata treće grupe, zatim vreme preživljavanja pacijenata druge grupe i na kraju dolazi vreme preživljavanja pacijenata četvrte grupe.

Srednje preživljavanje po grupama bolesnika

U Tabeli 23. je prikazano preživljavanje bolesnika po grupama i vidi se da je najkraće u četvrtoj (17.35 meseci), a najduže u prvoj grupi bolesnika (22.4 meseca).

	Median	Sredina	Std.Dv.	Broj necenzurisanih	Broj cenzurisanih
Prva grupa	22,50	22,40	9,14	17,00	13,00
Druga grupa	18,00	18,77	9,66	34,00	6,00
Treca grupa	21,50	21,93	9,51	21,00	9,00
Cetvrta grupa	17,00	17,35	5,79	38,00	2,00
Ukupno	19,00	19,82	8,74	110,00	30,00

Tabela 23. Srednje preživljavanje po grupama bolesnika

4.4.2. Analiza preživljavanja u odnosu na podstadijum bolesti

Zanima nas da li podstadijum u kom se karcinom bronha nalazi utiče na vreme preživljavanja obolelih pacijenata. Iz tog razloga, posmatranih 140 bolesnika delimo u pet grupa i to na sledeći način. U prvu grupu svrstavamo 19 pacijenata kod kojih se karcinom nalazi u podstadijumu (T1N0), u drugu grupu 51 pacijent kod kojih je karcinom u podstadijumu (T2N0), potom, u treću grupu se svrstava jedan pacijent kod kog je karcinom bronha u podstadijumu (T1N1), zatim, četvrtu grupu čini 47 pacijenata kod kojih je karcinom u podstadijumu (T2N1) i konačno, peta grupa je sastavljena od 22 pacijenta kod kojih je karcinom u podstadijumu (T3N0). Cilj je da utvrdimo da li su vremena preživljavanja za sve četiri grupe jednaka ili postoje razlike.

Kumulativno preživljavanje po podstadijumu bolesti ukazuje da ne postoje statistički značajne razlike u vremenu preživljavanja pacijenata kod kojih je karcinom u jednom od sledećih pet podstadijuma: T1N0, T2N0, T1N1, T2N1 i T3N0, iz razloga što ne postoji dokaz na osnovu kojeg bismo odbacili tvrđenje nulte hipoteze, jer je $p = 0.632$ što je veće od $\alpha = 0.05$.

Možemo da zaključimo da podstadijum u kom se karcinom bronha nalazi nema statistički važnu ulogu u dužini vremena preživljavanja bolesnika.

4.5. PETO TEST

Peto test je predložen kao alternativa za log-rank test.

U opisivanju razlike između ova dva testa, podsetimo se da log-rank test koristi razliku sume registrovanih i očekivanih vrednosti $O - E$ za svaku grupu, radi formiranja test statistike. Ova jednostavna suma daje istu težinu svakom vremenu pojavljivanja događaja kada kombinujemo registrovana minus očekivana preživljavanja u svakoj grupi.

Log - rank statistika koristi:

$$O_i - E_i = \sum_j (m_{ij} - e_{ij}), \quad j - \text{to vreme preživljavanja, } i - \text{indeks grupe.}$$

Nasuprot tome, Peto test ocenjuje razliku registrovanih i očekivanih vrednosti u vremenu t_j , pomoću broja pacijenata kod kojih postoji rizik od smrti, n_j , svih grupa u vremenu t_j . Prema tome, umesto jednostavne sume, Peto test koristi težinsku srednju vrednost razlike registrovanih i očekivanih vrednosti, što je prikazano ispod.

Peto test:

$$\text{težina} = n_j = \sum_{i=1}^G n_{ij}$$

$$\text{težinska srednja vrednost} = \frac{\sum_j n_j (m_{ij} - e_{ij})}{\sum_j n_j}$$

Različite formule koje su opisane navode da Peto test ističe informacije na početku krive preživljavanja, gde je broj iz skupa rizika veliki. Prema tome, raniji događaji dobijaju veću težinu (značaj) nego događaji na kraju krive preživljavanja. Obrnuto, Log-rank test ističe događaje na kraju krive preživljavanja, gde broj osoba u skupu rizika opada tokom vremena, a jednaka težina je data svakom vremenu pojavljivanja događaja.

Uprkos toj razlici između Log-rank i Peto testa, Peto test nije obavezno konzervativan test, kada se poredi sa Log-rank testom, jer njegova numerička vrednost može biti ili manja ili veća od Log-rank testa, u zavisnosti od podataka koji se analiziraju.

Kada se bira između Log-rank testa i Peto testa preporučuje se upotreba Peto testa ako želimo da damo veći značaj prvom delu krive preživljavanja, gde se nalazi veći broj osoba iz skupa rizika. U suprotnom, treba koristiti Log-rank test. Ovaj izbor naglašavanja ranijih vremena pojavljivanja događaja

potiče iz kliničkih odlika jedne studije. Raspravu o relativnim vrednostima ovih testova kao i njihovih alternativa opisali su Harris i Albert u radu "Survivorship Analysis for Clinical Studies".

U prvom primeru (4.1.1), za podatke remisije, gde se porede grupa od 120 muških pacijenata sa grupom od 20 ženskih pacijenata, dobili smo log-rank test i on je iznosio , a sada uz pomoć paketa Statistica10 dobijamo Peto test

Peto & Peto Wilcoxon Test (Podaci.sta)
WWW = ,64209 Sum = 13,179 Var = 1,4785
Test statistic = ,5280722 p = ,59745

Oba testa su veoma značajna, iako Peto test daje manju vrednost u ovom konkretnom primeru.

4.6. ANALIZA PREŽIVLJAVANJA BOLESNIKA OBOLELIH OD KARCINOMA BRONHA U ODNOSU NA RAZLIČITE FAKTORE

4.6.1. Analiza preživljavanja bolesnika prema tipu karcinoma

Distribucija bolesnika obolelih od karcinoma bronha u odnosu na tip tumora

Kod svih bolesnika citološki ili patohistološki je ustanovljen nemikrocelularni karcinom bronha. Raspodela tipova nemikrocelularnog karcinoma prema grupama je prikazana na Grafiku 12⁸. Najveći broj bolesnika je imao skvamozni karcinom, čak njih 83, zatim adenokarcinom (51), makrocelularni (5) i 1 bolesnik je svrstan u grupu ostali tipovi karcinoma.

Pirsonovim testom je dobijeno da ne postoji statistički značajna razlika među poznate četiri grupe pacijenata u odnosu na histološki tip karcinoma bronha ().

	OPERATIVNO LEČENJE	KONZERVATIVNO LEČENJE
I STADIJUM	1. grupa	2. grupa
II STADIJUM	3. grupa	4. grupa

Ukoliko sada pacijente podelimo u dve grupe prema operabilnosti tada histološki tip tumora nije podjednako zastupljen u grupama operabilnih i inoperabilnih bolesnika. Učestalosti pojavljivanja histološkog tipa tumora se statistički značajno razlikuju kod ove dve grupe, (Pirsonov test). U grupi operabilnih bolesnika najviše je zastupljen adenokarcinoma (30 pacijenata), zatim skvamozni karcinoma (28), a u grupi inoperabilnih bolesnika je najčešći skvamozni tip (55), a zatim adenokarcinom (21). Grafik 14⁹.

⁸ (Grafik 12. u dodatku 11.3.2)

⁹ (Grafik 13. u dodatku 11.3.2)

Analiza preživljavanja bolesnika obolelih od karcinoma bronha u odnosu na historloški tip tumora

Ukoliko pacijente podelimo u četiri grupe, prema tipu karcinoma koji je zastupljen u njihovom organizmu, tada se može uvideti da histološki tip tumora nije statistički značajan za dužinu vremena preživljavanja bolesnika. Naime, dobijamo da je . Tabela 24.

Kaplan-Meier

[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav

Case Processing Summary

Histolo_ki_tip	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
Skvamozni	83	64	19	22,9%
Adeno	51	42	9	17,6%
Macro	5	3	2	40,0%
Drugi	1	1	0	,0%
Overall	140	110	30	21,4%

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,202	3	,532

Test of equality of survival distributions for the different levels of Histolo_ki_tip.

Tabela 24.

4.6.2. Analiza preživljavanja bolesnika u odnosu na način lečenja

U cilju utvrđivanja efikasnosti lečenja kojom su pacijenti podvrgnuti nakon dijagnosticiranja postojanja karcinoma pluća, koji je u prvom ili pak drugom stadijumu razvića, posmatrano je vreme preživljavanja kod četiri grupe pacijenata. Prvu grupu čine pacijenti koji su bili izloženi operativnom lečenju karcinoma koji se nalazi u prvom stadijumu razvića, drugu grupu pacijenata čine bolesnici lečeni konzervativnom metodom, i kod kojih se karcinom takođe nalazi u prvom stadijumu, treću grupu čine pacijenti kod kojih je bolest u drugom stadijumu lečeni operativno, i četvrtu grupu sačinjavaju pacijenti lečeni konzervativno i kod kojih je bolest u drugom stadijumu razvića. Ono što nas interesuje je da li postoje značajne razlike u vremenu preživljavanja u odnosu na način lečenja.

Način lečenja

Od 140 ispitivanih bolesnika kod njih 60 (prva i treća grupa) je sprovedeno operativno lečenje, a kod 80 (druga i četvrta grupa) je sprovedeno konzervativno lečenje primenom hemoterapije i radioterapije (odvojeno ili kombinovano). U Tabeli 25.¹⁰ je prikazana raspodela bolesnika prema grupama i terapiji, dok je u Tabeli 26.¹¹ prikazana raspodela pacijenata prema stadijumu razvića tumora i sprovedenoj terapiji.

U Tabeli 27. su prikazani oblici operativnog lečenja koji su sprovedeni kod ispitivanih bolesnika prve i treće grupe. Od 60 operisanih bolesnika kod 20 je sprovedena desna gornja lobektomija (33,33%), kod 14 leva gornja lobektomija (23,33%), dok su ostali oblici operacija manje zastupljeni.

¹⁰ (Tabela 25. u dodatku 11.3.2)

¹¹ (Tabela 26. u dodatku 11.3.2)

Analiza preživljavanja konzervativno lečenih bolesnika u prvom stadijumu nemikrocelularnog karcinoma bronha u odnosu na način lečenja

Posmatramo samo one pacijente obolele od karcinoma bronha koji se nalazi u prvom stupnju razvića koji su izloženi konzervativnom načinu lečenja. Ovaj način lečenja podrazumeva radioterapiju (RT), hemoterapiju (HT) i hemoradioterapiju (HRT). Zanima nas da li postoje značajne razlike u vremenu preživljavanja u odnosu na način lečenja.

Uz pomoć programa Statistica10 dolazimo do sledećeg zaključka. Kumulativno preživljavanje konzervativno lečenih bolesnika u prvom stadijumu bolesti ukazuje da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na način lečenja, odnosno da statistički značajno duže žive bolesnici lečeni hemoradioterapijom. ()

Srednje preživljavanje konzervativno lečenih bolesnika u prvom stadijumu karcinoma bronha je prikazano u Tabeli 28.

Descriptive statistics for each group (Podaci.sta)						
Group	Median	Mean	Std.Dv.	No.uncsd	N.censrd	Total N
RT	37,00000	37,00000	1,414214	1	1	2
HT	11,50000	14,66667	8,260466	17	1	18
HRT	18,50000	20,65000	8,695280	16	4	20
Total	18,00000	18,77500	9,656903	34	6	40

Tabela 27.

Zaključujemo da kod pacijenata obolelih od karcinoma bronha koji su izloženi konzervativnom načinu lečenja, a kod kojih se karcinom nalazi u prvom stadijumu, najduže žive bolesnici lečeni hemoradioterapijom, potom bolesnici izloženi radioterapiji, dok najkraće vreme preživljavanja imaju bolesnici lečeni hemoterapijom.

Analiza preživljavanja konzervativno lečenih bolesnika u drugom stadijumu karcinoma bronha u odnosu na način lečenja

Sada, posmatramo samo one pacijente obolele od karcinoma bronha koji se nalazi u drugom stadijumu razvića koji su izloženi konzervativnom načinu lečenja, tj. radioterapiji (RT), hemoterapiji (HT) ili hemoradioterapiji (HRT). Zanima nas da li postoje značajne razlike u vremenu preživljavanja u odnosu na način lečenja.

Kumulativno preživljavanje konzervativno lečenih bolesnika u drugom stadijumu bolesti ukazuje da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na način lečenja, odnosno da statistički značajno duže žive bolesnici lečeni hemoradioterapijom, jer je vrednost manja od ().

Srednje preživljavanje

Srednje preživljavanje konzervativno lečenih bolesnika u drugom stadijumu nemikrocelularnog karcinoma bronha je prikazano u Tabeli 28.

Descriptive statistics for each group (Podaci_Daliborka.sta)						
Include cases: 101:140						
Group	Median	Mean	Std.Dv.	No.uncsd	N.censrd	Total N
RT	10,00000	13,60000	6,985700	5	0	5
HT	16,00000	15,61539	5,299976	13	0	13
HRT	20,00000	19,22727	5,290889	20	2	22
Total	17,00000	17,35000	5,789247	38	2	40

Tabela 28.

Zaključujemo da kod pacijenata obolelih od karcinoma bronha koji su izloženi konzervativnom načinu lečenja, a kod kojih se karcinom nalazi u drugom stadijumu, najduže žive bolesnici lečeni hemoradioterapijom, potom bolesnici izloženi hemoterapiji, dok najkraće vreme preživljavanja imaju bolesnici lečeni radioterapijom.

Analiza preživljavanja bolesnika u prvom stadijumu lečenih primenom hemoterapije u odnosu na operativno lečene bolesnike

Posmatramo one pacijente obolele od karcinoma bronha koji se nalazi u prvom stadijumu razvića i delimo ih u dve grupe, u jednu grupu svrstavamo pacijente koji su izloženi operativnom lečenju (OP), dok u drugu pacijente lečene hemoterapijom (HT). Zanima nas da li postoje značajne razlike u vremenu preživljavanja u odnosu na način lečenja.

Uz pomoć programa Statistica10 dolazimo do sledećeg zaključka. Kumulativno preživljavanje bolesnika u prvom stadijumu bolesti ukazuje da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na način lečenja, jer je $p = 0.00121$.

Može se izvesti zaključak da statistički značajno duže žive bolesnici lečeni operativno u odnosu na bolesnike lečene primenom hemoterapije, u slučaju kada su pacijenti oboleli od nemikrocelularnog karcinoma bronha u prvom stadijumu razvića.

Analiza preživljavanja bolesnika u prvom stadijumu lečenih primenom radioterapije u odnosu na operativno lečene bolesnike

Posmatramo pacijente obolele od karcinoma bronha koji se nalazi u prvom stadijumu razvića i delimo ih u dve grupe, u jednu grupu svrstavamo pacijente koji su izloženi operativnom lečenju (OP), dok u drugu pacijente lečene radioterapijom (RT). Zanima nas da li postoje značajne razlike u vremenu preživljavanja u odnosu na način lečenja.

Kumulativno preživljavanje bolesnika u prvom stadijumu bolesti ukazuje da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na način lečenja, pošto je $p = 0.03932$.

Zaključak je da statistički značajno duže žive bolesnici lečeni operativno u odnosu na bolesnike lečene primenom radioterapije, u slučaju kada su pacijenti oboleli od nemikrocelularnog karcinoma bronha u prvom stadijumu.

Analiza preživljavanja bolesnika u prvom stadijumu lečenih primenom hemoradioterapije u odnosu na operativno lečene bolesnike

Posmatramo pacijente obolele od karcinoma bronha koji se nalazi u prvom stadijumu razvića i delimo ih u dve grupe, u prvu grupu svrstavamo pacijente koji su izloženi operativnom lečenju (OP), dok u drugu pacijente lečene hemoradioterapijom (HRT). Zanima nas da li postoje značajne razlike u vremenu preživljavanja u odnosu na način lečenja

Kumulativno preživljavanje bolesnika u prvom stadijumu bolesti ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju operativno lečenih bolesnika u odnosu na bolesnike konzervativno lečene primenom kombinovane hemioradioterapije, iz razloga što je $p = 0.23393$

Ne postoji matematički dokaz koji bi nam garantovao da pacijenti oboleli od karcinoma bronha u prvom stadijumu razvića, koji su izloženi operativnom lečenju imaju duže vreme preživljavanja od pacijenat lečenih hemoradioterapijom, i obrnuto.

Analiza preživljavanja bolesnika u drugom stadijumu lečenih primenom hemoterapije u odnosu na operativno lečene bolesnike

Posmatramo one pacijente obolele od karcinoma bronha kod kojih je bolest u drugom stadijumu razvića i delimo ih u dve grupe, u jednu grupu svrstavamo pacijente koji su izloženi operativnom lečenju (OP), dok u drugu pacijente lečene hemoterapijom (HT). Zanima nas da li postoje značajne razlike u vremenu preživljavanja u odnosu na način lečenja.

Kumulativno preživljavanje bolesnika u prvom stadijumu bolesti ukazuje da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na način lečenja, jer je $p = 0.02939$.

Srednje vreme preživljavanja bolesnika sa karcinomom bronha u drugom stadijumu lečenih primenom hemoterapije (HT) u odnosu na operativno lečene bolesnike (OP) je prikazano u Tabeli 30.

Descriptive statistics for each group (Podaci.sta)						
Include cases: 71:140						
Group	Median	Mean	Std.Dv.	No.uncsd	N.censrd	Total N
HT	16,00000	15,61539	5,299976	13	0	13
OP	21,50000	21,93333	9,508375	21	9	30
Total	19,00000	20,02326	8,892180	34	9	43

Tabela 29.

Može se izvesti zaključak da statistički značajno duže žive bolesnici lečeni operativno u odnosu na bolesnike lečene primenom hemoterapije, u slučaju kada su pacijenti oboleli od nemikrocelularnog carcinoma bronha koji je u drugom stadijumu razvića.

Analiza preživljavanja bolesnika u drugom stadijumu lečenih primenom radioterapije u odnosu na operativno lečene bolesnike

Posmatramo pacijente obolele od karcinoma bronha koji se nalazi u drugom stadijumu razvića i delimo ih u dve grupe, u jednu grupu svrstavamo pacijente koji su izloženi operativnom lečenju (OP), dok u drugu pacijente lečene radioterapijom (RT). Zanima nas da li postoje značajne razlike u vremenu preživljavanja u odnosu na način lečenja.

Kumulativno preživljavanje bolesnika u drugom stadijumu bolesti ukazuje da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na način lečenja, na nivou statističke značajnosti , jer je dobijena vrednost u ovom slučaju .

Zaključak je da statistički značajno duže žive bolesnici lečeni operativno u odnosu na bolesnike lečene primenom radioterapije, u slučaju kada su pacijenti oboleli od nemikrocelularnog carcinoma bronha u drugom stadijumu.

Analiza preživljavanja bolesnika u drugom stadijumu lečenih primenom hemoradioterapije u odnosu na operativno lečene bolesnike

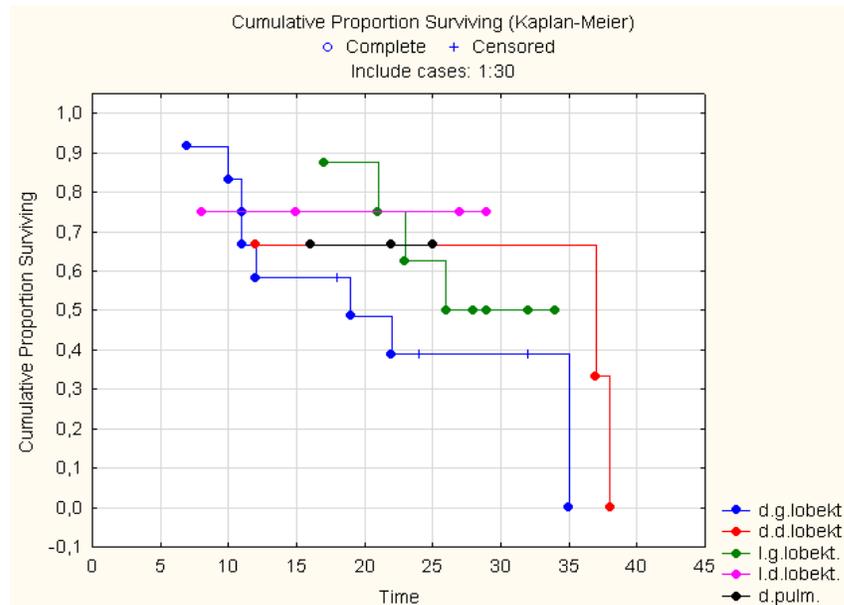
Posmatramo pacijente obolele od karcinoma bronha koji se nalazi u drugom stadijumu razvića i delimo ih u dve grupe, u prvu grupu svrstavamo pacijente koji su izloženi operativnom lečenju (OP), dok u drugu pacijente lečene hemoradioterapijom (HRT). Zanima nas da li postoje značajne razlike u vremenu preživljavanja u odnosu na način lečenja.

Kumulativno preživljavanje bolesnika u prvom stadijumu bolesti ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju operativno lečenih bolesnika u odnosu na bolesnike konzervativno lečene primenom kombinovane hemioradioterapije, iz razloga što je .

Ne postoji matematički dokaz koji bi nam garantovao da pacijenti oboleli od karcinoma bronha u drugom stadijumu razvića, koji su izloženi operativnom lečenju imaju duže vreme preživljavanja od pacijenat lečenih hemoradioterapijom, i obrnuto.

Analiza preživljavanja bolesnika u prvom stadijumu karcinoma bronha u odnosu na vrstu operativnog zahvata

Posmatramo pacijente iz prve grupe, odnosno pacijente kod kojih je karcinom u prvom stadijumu i koji su lečeni operativnom metodom. Poznato je da je 30 pacijenata iz prve grupe podvrgnuto jednom od sledećih pet hirurških oblika lečenja: desna gornja lobektomija (d.g.lobekt.), desna donja lobektomija (d.d.lobekt.), leva gornja lobektomija (l.g.lobekt.), leva donja lobektomija (l.d.lobekt.) i desna pulmektomija (d.pulm.). Zanima nas da li vrsta hirurškog lečenja dovodi do značajnih razlika u vremenu preživljavanja kod pacijenata kod kojih je karcinom u prvom stadijumu.



Grafik 27. Preživljavanje bolesnika u prvom stadijumu karcinoma bronha u odnosu na vrstu operativnog zahvata

Kumulativno preživljavanje bolesnika u prvom stadijumu bolesti lečenih operativno u odnosu na vrstu operativnog zahvata ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju,

Može se doneti zaključak da vrsta operativnog zahvata koji se izvrši na pacijentu obolelom od karcinoma bronha koji je u prvom stadijumu razvića nema statistički značajan uticaj na dužinu vremena preživljavanja pacijenta.

Analiza preživljavanja bolesnika u drugom stadijumu karcinoma bronha u odnosu na vrstu operativnog zahvata

Posmatramo pacijente iz treće grupe, odnosno pacijente kod kojih je karcinom u prvom stadijumu i koji su lečeni operativnom metodom. Poznato je da je 30 pacijenata iz treće grupe podvrgnuto jednom od sledećih sedam hirurških oblika lečenja: desna gornja lobektomija (d.g.lobekt.), desna donja lobektomija (d.d.lobekt.), leva gornja lobektomija (l.g.lobekt.), leva donja lobektomija (l.d.lobekt.), desna pulmektomija (d.pulm.), leva pulmektomija (l.pulm.) i donja bilobektomija (bilobekt. d.). Zanima nas da li vrsta hirurškog lečenja dovodi do značajnih razlika u vremenu preživljavanja kod pacijenata kod kojih je karcinom u drugom stadijumu.

Kumulativno preživljavanje bolesnika u drugom stadijumu bolesti lečenih operativno u odnosu na vrstu operativnog zahvata ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju,

Zaključujemo da vrsta operativnog zahvata koji se izvrši na pacijentu obolelom od karcinoma bronha koji je u drugom stadijumu razvića nema statistički značajan uticaj na dužinu vremena preživljavanja pacijenta.

Analiza preživljavanja bolesnika u prvom stadijumu karcinoma bronha lečenih operativno

Posmatramo pacijente iz prve grupe, njih 30. Zanima me da li postoje značajne razlike u vremenu preživljavanja pacijenata u zavisnosti od podstadijuma u kom se tumor nalazi (T1N0, T2N0).

Kumulativno preživljavanje bolesnika u prvom stadijumu bolesti lečenih operativno u odnosu na podstadijum bolesti ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju, $p = 0.63657$.

Zaključujemo da podstadijum karcinoma bronha kod pacijenata kod kojih je tumor u prvom stadijumu razvića i koji su lečeni operativno nema statistički značajan uticaj na dužinu vremena preživljavanja pacijenata.

Analiza preživljavanja bolesnika u prvom stadijumu karcinoma bronha lečenih konzervativno

Posmatramo pacijente iz druge grupe, njih ukupno 40. Zanima me da li postoje značajne razlike u vremenu preživljavanja pacijenata u zavisnosti od podstadijuma u kom se tumor nalazi (T1N0, T2N0).

Kumulativno preživljavanje bolesnika u prvom stadijumu bolesti lečenih konzervativno u odnosu na podstadijum bolesti ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju, $p = 0.10870$.

Zaključujemo da podstadijum karcinoma bronha kod pacijenata kod kojih je tumor u prvom stadijumu razvića i koji su izloženi konzervativnom lečenju nema statistički značajan uticaj na dužinu vremena preživljavanja pacijenata.

Analiza preživljavanja bolesnika u drugom stadijumu karcinoma bronha lečenih operativno

Posmatramo pacijente iz treće grupe, njih ukupno 30. Zanima me da li postoje značajne razlike u vremenu preživljavanja pacijenata u zavisnosti od podstadijuma u kom se tumor nalazi (T1N1, T2N1, T3N0).

Kumulativno preživljavanje bolesnika u drugom stadijumu bolesti lečenih operativno u odnosu na podstadijum bolesti ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju, $p = 0.82779$.

Zaključujemo da podstadijum karcinoma bronha kod pacijenata kod kojih je tumor u drugom stadijumu razvića i koji su izloženi operativnom lečenju nema statistički značajan uticaj na dužinu vremena preživljavanja pacijenata.

Analiza preživljavanja bolesnika u drugom stadijumu karcinoma bronha lečenih konzervativno

Posmatramo pacijente iz četvrte grupe, njih ukupno 40. Zanima me da li postoje značajne razlike u vremenu preživljavanja pacijenata u zavisnosti od podstadijuma u kom se tumor nalazi (T1N1, T2N1, T3N0).

Kumulativno preživljavanje bolesnika u drugom stadijumu bolesti lečenih konzervativno u odnosu na podstadijum bolesti ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju, $p = 0.08726$.

Zaključujemo da podstadijum karcinoma bronha kod pacijenata kod kojih je tumor u drugom stadijumu razvića i koji su lečeni konzervativno nema statistički značajan uticaj na dužinu vremena preživljavanja pacijenata.

4.6.3. Analiza preživljavanja bolesnika u odnosu na pušenje cigareta

Distribucija bolesnika obolelih od karcinoma bronha u odnosu na naviku pušenja

Ispitivanjem svih bolesnika je dobijen podatak da su 124 bolesnika pušači ili bivši pušači, dok je 16 nepušača. U Tabeli 31.¹² je prikazana raspodela bolesnika po pušenju u različitim grupama.

Ako se posmatraju sve četiri grupe, Pirsonovim *Hi – kvadrat* testom se dobija da je procentualna zastupljenost pušača slična u sve četiri grupe, tj. da nema statistički značajne razlike među grupama u odnosu na naviku pušenja ($p = 0.31408$).

Ako se posmatraju operativni i inoperativni pacijenti, dobija se da u grupi inoperabilnih ima statistički značajno više pušača (92,5%) od grupe operabilnih (83,33%). Statistička značajnost postoji na nivou $p = 0.0916$. U Tabeli 32.¹³ je prikazan odnos pušačkog statusa i načina lečenja bolesnika.

Kruskal – Valisovim testom dobija se da ne postoji statističke značajne razlike po broju godina pušenja među grupama, $p = 0.2847$.

Prosečan broj godina pušenja bolesnika u prvoj grupi je 33.4 ± 8.86 godine. Najmanji broj godina pušenja je 20, a najveći 50 godina. Prosečan broj godina pušenja bolesnika u drugoj grupi je 34.17 ± 9.83 godine. Najmanji broj godina pušenja je 20, a najveći 50 godina. Prosečan broj godina pušenja bolesnika u trećoj grupi je 31.56 ± 10.13 godine. Najmanji broj godina pušenja je 15, a najveći 60 godina. Prosečan broj godina pušenja bolesnika u četvrtoj grupi je 36.16 ± 10.85 godine. Najmanji broj godina pušenja je 15, a najveći 60 godina. Tabele 33¹⁴.

	OPERISANI	NEOPERISANI
I STADIJUM	1. grupa	2. grupa
II STADIJUM	3. grupa	4. grupa

Takođe, primenom *Kruskal – Valisovog* testa se dobija da ne postoje statističke značajne razlike po broju popušanih cigareta dnevno među grupama, $p = 0.6082$. Na Grafiku 33.¹⁵ predstavljene su medijane broja popušanih cigareta na dan po grupama.

Takođe, ustanovljeno je da ne postoje značajne razlike između operabilnih i inoperabilnih bolesnika po broju popušanih cigareta dnevno, (*Mann – Whitnjev* test, $p = 0.475607$).

Statistički značajne razlike postoje između muškaraca i žena u broju godina pušenja ($p = 0.008620$).

Analiza preživljavanja pacijenata u odnosu na pušenje

Zanima nas da li postoje statistički značajne razlike u dužini vremena preživljavanja pacijenata obolelih od karcinoma bronha u zavisnosti od pušenja. Pacijenti su podeljeni u poznate četiri grupe, potom su deljeni, u svakoj grupi, na dve podgrupe, pušač/nepušač. U ovom postupku nije uzimano u obzir, da ukoliko je pacijent pušač, koliko dugo je pušač i u koju kategoriju pušača spada, a takođe nije uzimano u obzir i da li je pacijent bivši pušač. Uz pomoć programa SPSS (PASW Statistica) dobijamo da ne postoje statistički značajne razlike u vremenu preživljavanja kod prve tri grupe pacijenata, dok kod četvrte grupe postoji statistički značajna razlika na nivou značajnosti od $\alpha = 0.06$, ovaj zaključak je donet na osnovu Tabele 34.¹⁶ i Grafika 15.

¹² (Tabela 30. u dodatku 11.3.2)

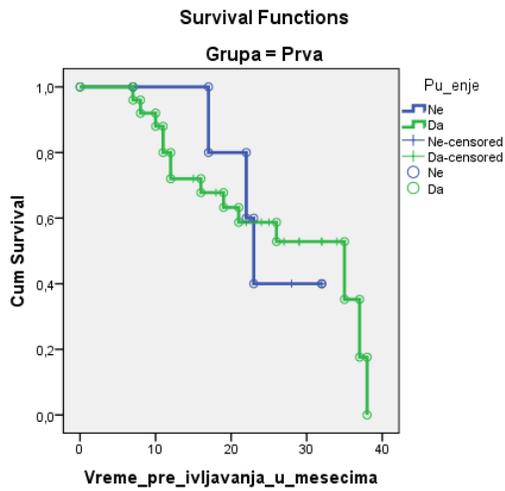
¹³ (Tabela 31. u dodatku 11.3.2)

¹⁴ (Tabela 32. u dodatku 11.3.2)

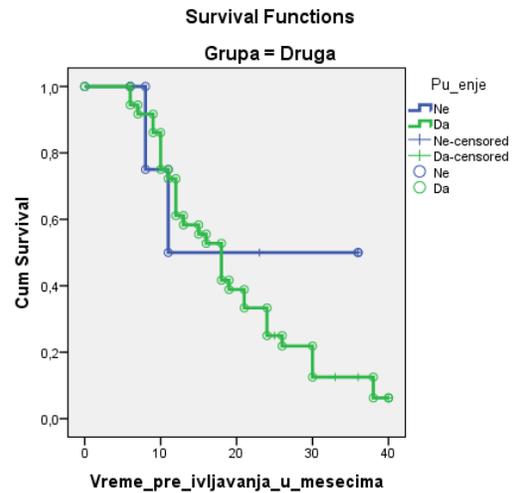
¹⁵ (Grafik 33. u dodatku 11.3.2)

¹⁶ (Tabela 33. u dodatku 11.3.2)

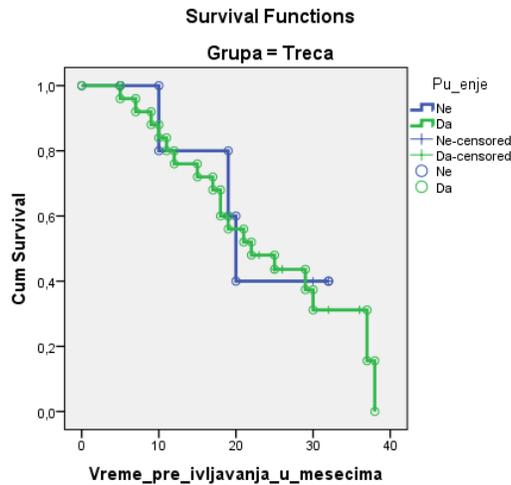
Stratum: Grupa = Prva



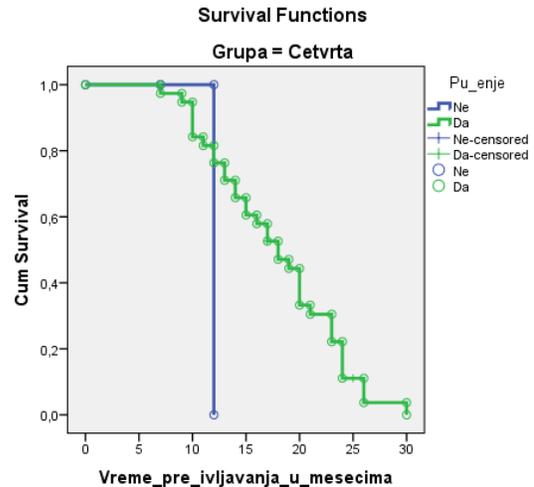
Stratum: Grupa = Druga



Stratum: Grupa = Treca

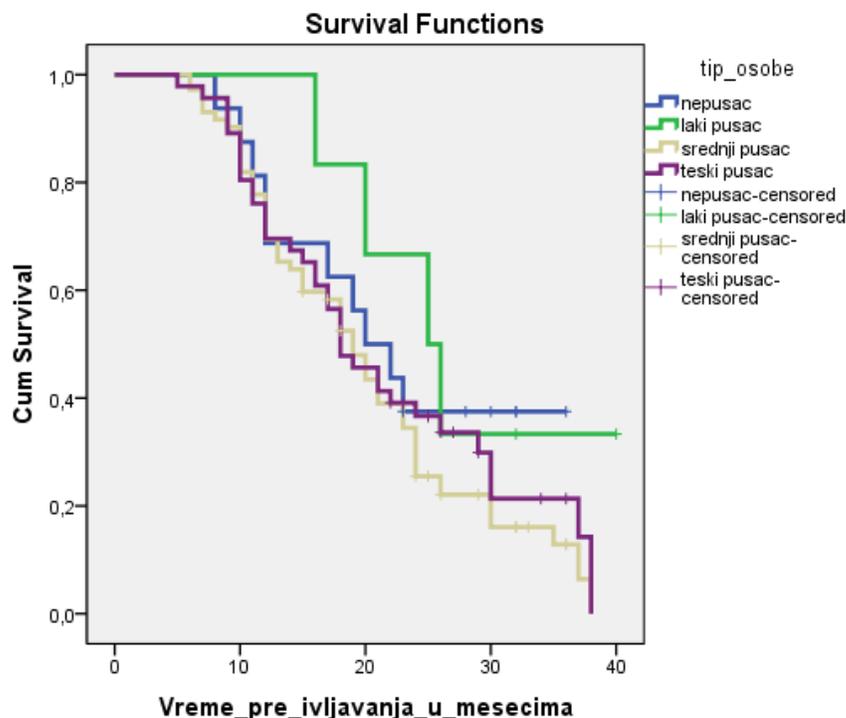


Stratum: Grupa = Cetrta



Grafik 15. Preživljavanje bolesnika u odgovarajućim grupama u odnosu na pušenje

Hajde sada da vidimo šta se dešava ako pacijente podelimo u četiri grupe prema tipu u kom pripadaju, tj. delimo ih na nepušače, lake pušače (1-14 cigareta dnevno), srednje pušače (15-24 cigareta dnevno) i na teške pušače (25 i više cigareta na dan).



Grafik 35. Preživljavanje bolesnika u obolelih od karcinoma bronha u odnosu na tip pušača kom pripadaju

Ono što se može doneti kao zaključak jeste da pacijenti koji su kalsifikovani kao laki pušči za nijansu duže žive od nepušača, koji duže žive od srednjih pušača, dok je najkraći vek preživljavanja kod teških pušača. Međutim, ovo nije statistički značajno jer je vrednost velika, pa se nulta hipoteza o ekvivalenciji KM krivih preživljavanja ne odbacuje, što dalje povlači za sobom da ne možemo da tvrdimo da tip kom pacijent pripada ima statistički značajnu ulogu u dužini vremena preživljavanja.

Kasnije će biti reči o pušenju kao faktoru rizika za oboljenje od karcinoma.

4.6.4.1. Analiza preživljavanja u odnosu na konzumiranje alkohola

Distribucija bolesnika u odnosu na naviku uzimanja alkohola

U Tabeli 34. je prikazana raspodela bolesnika po grupama u odnosu na naviku konzumiranja alkohola. Na Grafiku 16.¹⁷ je prikazana aspodela bolesnika po grupama u odnosu na naviku konzumi-ranja alkohola

	Ne	Umereno	Da	Ukupno
Prva grupa	25 83,33%	4 13,33%	1 3,33%	30
Druga grupa	31 77,50%	5 12,50%	4 10,00%	40
Treća grupa	19 63,33%	7 23,33%	4 13,33%	30
Četvrta grupa	21 52,50%	12 30,00%	7 17,50%	40
Ukupno	96 68,57	28 20,00	16 11,43	140

Tabela 34. Raspodela bolesnika po grupama u odnosu na naviku konzumiranja alkohola.

¹⁷ (Grafik 16. u dodatku 11.3.2)

Pirsonovim *Hi – kvadrat* testom je dobijeno da konzumiranje alkohola ne zavisi od grupe pacijenata na nivou značajnosti od 0.1, jer je $p = 0.09769$.

Ukoliko se bolesnici podele u grupu operabilnih (prva i treća grupa) i inoperabilnih (druga i četvrta), nije utvrđena statistička značajnost u odnosu na naviku konzumiranja alkohola u te dve grupe, jer je $p = 0.50327$. (Pirsonov *Hi – kvadrat* test).

Analiza preživljavanja bolesnika u odnosu na konzumeranje alkohola

Analizom preživljavanja svih 140 bolesnika je ustanovljeno da ne postoje satistički značajne razlike u dužini vremena preživljavanja pacijenata sa tumorom bronha u zavisnosti od toga da li bolesnici konzumiraju alkohol, $p = 0.690$ (Tabela 36.¹⁸). Isti zaključak se pože doneti ukoliko se pacijenti podele u četiri poznate grupe (Tabela 37.¹⁹) ili u dve grupe prema operabilnosti (operabilni/inoperabilni), Tabela 38.²⁰

Kasnije će biti reči o alkoholu kao faktoru rizika za dobijanje tumora.

4.6.5. Analiza preživljavanja pacijenata u odnosu na postojanje komorbiditeta

Distribucija bolesnika u odnosu na prisustvo respiratornih komorbiditeta

Komorbiditet je stanje kada pored primarne bolesti kod pacijenta postoje i sekundarne bolesti i poremećaji. U ispitivanom uzorku su svi pacijenti testirani na prisustvo komorbiditeta. U grupi konzervativno lečenih bolesnika oni su bili presudan faktor za donošenje odluke o inopera-bilnosti.

Od ukupno 140 pregledanih bolesnika njih 79 nema respiratorni komorbiditet, dok 61 ima. Raspodela bolesnika po respiratornim komorbiditetima je prikazana u Tabeli 39.²¹ i Grafik u 17.²² pri čemu je sa HOBP označena hronična opstruktivna bolest pluća, Tbc pretstavlja tuberkulozu pluća, dok je sa Bronhiekt. označena bronhientazija.

Pirsonovim *Hi – kvadrat* testom je dobijeno da ranije bolesti pluća zavise od grupe pacijenata, jer je $p = 0.0000$ (što je i razumljivo jer su druga i četvrta grupa ciljano imale komorbiditete).

Ukoliko se upoređuju druga i četvrta grupa koje su lečene konzervativno, ustanovljeno je da postoji statistički značajna razlika u pojavi respiratornih komorbiditeta. $p = 0.03206$, tj. statistički značajno više respiratornih komorbiditeta ima u četvrtoj grupi, tj. kod bolesnika u drugom stadijumu bolesti (Grafik 18.²³).

Ukoliko se posmatraju respiratorni komorbiditeti pojedinačno, postoji statistička značajnost u pojavi: hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) ($p = 0.0000$ u odnosu na sve grupe i $p = 0.04329$ u odnosu na konzervativno lečene bolesnike), tuberkuloze (Tbc) ($p = 0.02422$ u odnosu na sve grupe i $p = 0.04359$ u odnosu na konzervativno lečene bolesnike) i bronhiektazija (bronhiekt.) ($p = 0.01794$ u odnosu na sve grupe, dok ne postoji statistička značajnost u odnosu na konzervativno lečene bolesnike $p = 0.13604$).

¹⁸ (Tabela 35. u dodatku 11.3.2)

¹⁹ (Tabela 36. u dodatku 11.3.2)

²⁰ (Tabela 37 u dodatku 11.3.2)

²¹ (Tabela 38. u dodatku 11.3.2)

²² (Grafik 17. u dodatku 11.3.2)

²³ (Grafik 18. u dodatku 11.3.2)

Analiza preživljavanja bolesnika u odnosu na prisustvo respiratornih komorbiditeta

Ukoliko pacijente podelimo u dve grupe prema postojanju respiratornih komorbiditeta tada se može zaključiti da pacijenti koji nemaju respiratorni komorbiditet imaju duže vreme preživljavanja od onih koji poseduju jedan od prethodno navedenih komorbiditeta. Naime, dobijamo da je $p = 0.005$.

Distribucija bolesnika u odnosu na prisustvo kardiovaskularnih komorbiditeta

Od 140 ispitanih bolesnika ustanovljeno je da 97 ili 69.29% nema, dok 43 ili 30.71% ima kardiovaskularne komorbiditete. Na Grafiku 19.²⁴ Prikazana je raspodela bolesnika prema kardio-vaskularnom komorbiditetu

Pirsonovim *Hi – kvadrat* testom je dobijeno da kardiovaskularni komorbiditet zavisi od grupe pacijenata, $p = 0.0004$, (što je razumljivo jer su druga i četvrta grupa ciljano imale komorbiditete).

Ukoliko se posmatraju samo druga i četvrta grupa, tj. konzervativno lečeni bolesnici, nije ustanovljena statistički značajna razlika u pojavi kardiovaskularnog komorbiditeta, $p = 0.65310$ (Grafik 20.²⁵).

Mogući kardiovaskularni komorbiditeti koji su dijagnostirani među posmatranih 140 pacijenata su: infarkt miokarda (IM), angina pectoris (AP), kardiomiopatija (CMP), arterijske hipertenzije (HA), insuficijencija perifernih arterija (Perif. art.), aneurizma abdominalne aorte (Abd. aneu.) i aneurizma torakalne aorte (Th. aneu.).

Pirsonovim *Hi – kvadrat* testom je dobijeno da infarkt miokarda (IM) zavisi od grupe kojoj pacijent pripada, $p = 0.0000$. Infarkt miokarda se statistički značajno češće pojavljuje u drugoj i četvrtoj grupi. Takođe, ustanovljeno je da nema statistički značajne razlike u odnosu na pojavu infarkta miokarda između druge i četvrte grupe, tj. kod konzervativno lečenih bolesnika, $p = 0.74544$.

Pirsonovim *Hi – kvadrat* testom je dobijeno da pojava kardiomiopatije (CMP) ima statističku značajnost u različitim grupama bolesnika, $p = 0.00004$. Pojavljivanje kardiomiopatije se značajno razlikuje među grupama, može se primeti da nema pojave komorbiditeta među pacijentima iz prve i treće grupe. U drugoj grupi 14 bolesnika ima kardiomiopatiju, dok u četvrtoj njih 8. Međutim, testiranjem dobijamo da se ove dve grupe statistički značajno ne razlikuju po učestalosti pojave kardiomiopatije, $p = 0.13301$ (što znači da nema statistički značajne razlike u pojavi kardiomiopatije između bolesnika u prvom i drugom stadijumu bolesti).

Posmatrana je pojava angine pectoris (AP) i Pirsonovim *Hi – kvadrat* testom je ustanovljeno da nema statističke značajnosti u odnosu na sve četiri grupe bolesnika, $p = 0.27703$. Takođe je ustanovljeno je da nema statistički značajne razlike u odnosu na pojavu AP između druge i četvrte grupe, tj. kod konzervativno lečenih bolesnika, $p = 0.39591$. Isti zaključak se može doneti i za preostala četiri kardiovaskularna komorbiditeta, tj. sledi da pojava arterijske hipertenzije (HA), insuficijencije perifernih arterijskih krvnih sudova (Perif.art.) i pojava aneurizme abdominalne (Abd.aneu.) ili torakalne aorte (Th.aneu.) nema statističke značajnosti u odnosu na poznate četiri grupe bolesnika ($p = 0.09228$ za HA, $p = 0.40804$ za Perif.art., $p = 0.40804$ za Abd.aneu. i $p = 0.67726$ za Th.aneu.) kao i u odnosu na konzervativno lečene bolesnike, tj. drugu i četvrtu grupu bolesnika ($p = 0.07749$ za HA, $p = 0.55620$ Perif.art., $p = 0.55620$ Abd.aneu. i $p = 1.0000$ za Th.aneu.).

Analiza preživljavanja bolesnika u odnosu na prisustvo kardiovaskularnih komorbiditeta

Sada, ukoliko pacijente u svakoj od poznate četiri grupe podelim u dve podgrupe, jednu koju će činiti pacijenti koji poseduju jedan od navedenih kardiovaskularnih komorbiditeta i drugu u koju su svrstani pacijenti kod kojih nije ustanovljeno prisustvo ni jednom komorbiditeta, tada se može doći do zaključka da na vreme preživljavanja pacijenata obolelih od karcinoma pluća, bez obzira kom načinu lečenja su podvrgnuti i u kom stadijumu se bolest nalazi, prisustvo kardiovaskularnih komorbiditeta nema

²⁴ (Grafik 19. u dodatku 11.3.2)

²⁵ (Grafik 20. u dodatku 11.3.2)

statistički značajan uticaj, to se zaključuje na osnovu p – vrednosti koje nisu signifikantne što se vidi u Tabeli 39.²⁶

Kasnije će biti reči o kardiovaskularnom komorbiditetu kao faktoru rizika za oboljenje tumora bronha.

Distribucija bolesnika u odnosu na prisustvo kombinovanog respiratornog i kardiovaskularnog komorbiditeta

Od 140 ispitanih bolesnika ustanovljeno je da 50 nema, 14 ima kombinovani kardiorespiratorni, 15 ima kardiovaskularni, dok 47 ima samo respiratorni komorbiditet. Na Grafiku 21.²⁷ prikazan je raspodela pacijenata prema komorbiditetima po grupama.

Grupe se statistički značajno razlikuju po prisustvu i tipu komorbiditeta, $p = 0.000$. U prvoj i trećoj grupi većina pacijenata nema komorbiditet, dok u drugoj i četvrtoj grupi najzastupljeniji je respiratorni komorbiditet.

Analiza preživljavanja bolesnika u odnosu na prisustvo kardiorespiratornog komorbiditeta

Ukoliko pacijente podelimo u četiri grupe, na one kod kojih je utvrđeno postojanje samo respiratornih komorbiditeta, njih ukupno 47, na one kod kojih postoje kardiovaskularni komorbiditeti, ukupno 29 pacijenata, zatim na one kod kojih je utvrđeno postojanje kombinovanog kardiorespiratornog komorbiditeta, 14 bolesnika, i konačno na one kod kojih nije zabeležen ni jedan komorbiditet. U ovom slučaju nismo uzimali u obzir u kom se stadijumu razvića nalazi bolest. Može se zaključiti da postoje statistički značajne razlike u vremenu preživljavanja između ove četiri grupe pacijenata u zavisnosti od tipa komorbiditeta, $p = 0.006$. Najduže vreme preživljavanja imaju pacijenti kod kojih nije ustanovljeno postojanje komorbiditeta, potom dolaze pacijenti sa kardiovaskularnim komorbiditetom, zatim sa respiratornim i najkraće vreme preživljavanja imaju pacijenti sa kombinovanim kardiorespiratornim komorbiditetom.

4.6.7. Recidiv bolesti (vraćanje bolesti)

Distribucija bolesnika na osnovu recidiva karcinoma

Od ispitivanih 140 bolesnika kod 29 nije bilo pogoršanja bolesti. Ukoliko se posmatraju zajedno preostalih 111 bolesnika srednje vreme pogoršanja je bilo 13.6 meseci (Tabela 40.)

	Broj	Sredina	Median	Mod	Min	Max	Std.Dev.
Vreme do prog.	111	13.60	12.00	10.00	2.00	36.00	7.00

Tabela 40. Vreme do progresije bolesti

Vreme pojave progresije bolesti po grupama je prikazano u Tabeli 41.²⁸ i Grafiku 22.²⁹ *Hi – kvadrat* testom dobija se da vreme do pogoršanja zavisi od grupe, tj. učestalosti pojavljivanja pogoršanja se statistički značajno razlikuju među grupama pacijenata, $p = 0.00072$. U svim grupama je najzastupljenije vreme do pojave pogoršanja duže od 10 meseci. U prvoj i trećoj grupi je veći procenat pacijenata kod kojih nije došlo do pogoršanja nego u drugoj i četvrtoj.

Ukoliko posmatramo odnos vremena pogoršanja bolesti sa tipom sprovedene terapije, učestalosti pojavljivanja pogoršanja se statistički značajno razlikuju u odnosu na terapiju, $p = 0.00083$. U svim tipovima terapije je najzastupljenije vreme do pojave pogoršanja duže od 10 meseci, dok je najveći broj

²⁶ (Tabela 39. u dodatku 11.3.2)

²⁷ (Grafik 21. u dodatku 11.3.2)

²⁸ (Tabela 41. u dodatku 11.3.2)

²⁹ (Grafik 22. u dodatku 11.3.2)

pogoršanja kraćih od 10 meseci bio u grupi bolesnika koji su lečeni kombinovanom hemoradioterapijom koja je usledila nakon operativnog načina lečenja.

U odnosu na mesto pojave pogoršanja bolesti, statistički značajno češće se pojavljuje lokalno pogoršanje u plućima ($p = 0.00554$), potom slede jetra i mozak (Grafik 43.³⁰).

Isti odnos pojave recidiva bolesti ostaje i ukoliko se posmatraju odvojeno operativno (prva i treća grupa) i konzervativno (druga i četvrta grupa) lečeni bolesnici (Grafik 24.³¹). Postoji statistički značajna razlika u mestu pojave pogoršanja bolesti u odnosu na način lečenja bolesnika, $p = 0.00011$.

Odgovor na terapiju kod konzervativno lečenih bolesnika

Od 140 bolesnika koji su obuhvaćeni istraživanjem 80 je lečeno konzervativnim metodama, od njih 40 su bili bolesnici u prvom stadijumu bolesti, naravno inoperabilni zbog komorbiditeta, dok su preostalih 40 pacijenata bolesnici u drugom stadijumu bolesti, trakođe inoperabilni iz istog razloga. Lečeni su primenom hemoterapije i radioterapije, odvojeno ili kombinovano.

Praćenje rezultata na terapiju konzervativno lečenih bolesnika je rađeno prema kriterijumima na osnovu radiološkog nalaza: kompletan odgovor na terapiju (CR), delimičan radiološki odgovor (PR), bez promena, stabilna bolest (SD) i progresija bolesti (PD).

Od 80 konzervativno lečenih bolesnika njih 29 je imalo stabilnu bolest, 49 parci-jalnu remisiju, a 2 bolesnika progresiju bolesti. Na grafiku 25.³² je prikazan odgovor na terapiju u drugoj i četvrtoj grupi. Nije ustanovljena statistički značajna razlika u odgovoru na terapiju među navedenim grupama, $p = 0.32987$.

U tabeli 42.³³ i na grafiku 26.³⁴ je prikazan odgovor na terapiju u odnosu na starost bolesnika. Nije ustanovljena statistički značajna razlika u odgovoru na terapiju vezano za starost bolesnika, $p = 0.55454$.

Ne postoji statistički značajna razlika ni u odgovoru na terapiju vezano za pušenje, $p = 0.50539$, konzumiranje alkohola ($p = 0.81588$), respiratorni komorbiditet ($p = 0.66200$), kardiovaskularni komorbiditet, $p = 0.23262$.

4.6.8. Jednogodišnje i dvogodišnje preživljavanje bolesnika

U tabeli 43.³⁵ je prikazano jednogodišnje i dvogodišnje preživljavanje bolesnika po grupama. Vidi se da je jednogodišnje preživljavanje u prvoj grupi 76.66%, u drugoj 60%, u trećoj 76.66%, a u četvrtoj 72.5% i postoji statistički značajna razlika među grupama, $p = 0.00779$.

Sada grupišemo pacijente u stadijume bolesti i posmatramo odvojeno prvi i drugi stadijum. Jednogodišnje preživljavanje u prvom stadijumu je 67,15%, a u drugom stadijumu čak 74,29%. Međutim, dvogodišnje preživljavanje za prvi stadijum je 32.86%, a za drugi 24.29%. Razlog je u tome što je veći broj bolesnika u drugom stadijumu imao preživljavanje između 12 i 24 meseca. Ustanovljeno je da nema statistički značajne razlike u preživljavanju ukoliko se posmatra stadijum bolesti, $p = 0.16859$.

U trenutku zaključenja perioda posmatranja bilo je 110 bolesnika koji nisu preživeli i 30 koji jesu. Najveći broj preživelih je bio u prvoj grupi (43.33%), potom u trećoj (30%), zatim drugoj (15%), i na kraju u četvrtoj grupi (5%). Pirsonovim *Hi – kvadrat* testom je dobijeno da status preživljavanja zavisi od grupe kojoj pacijent pripada, $p = 0.00063$. Na Grafiku 27.³⁶ prikazana je raspodela preživelih po grupama.

³⁰ (Grafik 23 u dodatku 11.3.2)

³¹ (Grafik 24 u dodatku 11.3.2)

³² (Grafik 25 u dodatku 11.3.2)

³³ (Tabela 42 u dodatku 11.3.2)

³⁴ (Grafik 26 u dodatku 11.3.2)

³⁵ (Tabela 43 u dodatku 11.3.2)

³⁶ (Grafik 27 u dodatku 11.3.2)

5. COX-OV PH MODEL

Posebno mesto u klasi statističkih modela preživljavanja imaju modeli sa proporcionalnim rizikom. Modele preživljavanja analiziramo posmatrajući dve fundamentalne stavke, a to su osnovna funkcija rizika koja opisuje kako se menja rizik tokom vremena i efekat parametara koji opisuju kako rizik varira u odnosu na nezavisne promenljive. Dejvid Koks je uočio da ukoliko pretpostavimo da je rizik proporcionalan moguće je oceniti efekat parametara bez određivanja same funkcionalne forme rizika. Ovaj pristup analizi podataka preživljavanja se zove primena Cox-ovog modela sa proporcionalnim rizikom ili skraćeno *Cox-ov model* ili *Model sa proporcionalnim rizikom*.

Cox-ova proučavanja iz 1972. godine promenila su pristup standardnoj parametarskoj analizi preživljavanja i proširila metode neparametarskih Kaplan–Meier-ovih ocena na argumente oblika regresije za analizu životnih tablica. Cox je unapredio predviđanje vremena preživljavanja pojedinca bez pretpostavki o osnovnoj funkciji rizika pojedinaca, ali pretpostavljajući da funkcija rizika različitih subjekata ostaje proporcionalna i konstantna tokom vremena.

5.1. FORMULA COX-OVOG MODELA

Cox-ov PH model se obično zapisuje u obliku sledeće formule:

$$h(t, X) = h_0(t) \cdot e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i}, \quad X = (X_1, \dots, X_p).$$

Cox-ov model daje izraz za rizik u vremenu t subjekta sa skupom nezavisnih promenljivih X , gde je X vektor nezavisnih promenljivih koje su modelirane da predvide pojedinačan rizik.

Ono što se može uočiti jeste da je rizik u trenutku t proizvod dve veličine. Prva od tih veličina $h_0(t)$ predstavlja funkciju osnovnog rizika. Druga veličina je eksponencijalni izraz. Bitno svojstvo formule, a tiče se PH pretpostvke, tj. pretpostavke o proporcionalnom riziku, je to da je osnovni rizik funkcija od t , ali ona ne uključuje X_i , $i = 1, \dots, p$. Suprotno tome, eksponencijalni izraz uključuje X_i , ali ne uključuje t . Ovakve promenljive, X_i , se nazivaju *vremenski-nezavisne promenljive*.

Naravno, moguće je razmatrati i *vremenski-zavisne promenljive*. U tom slučaju Cox-ov model je i dalje moguće koristiti samo što takav model ne zadovoljava PH pretpostavku i tada govorimo o proširenom Koksovom modelu. U ovom radu se radilo isključivo sa vremenski-nezavisnim promenljivama X_i .

Vremenski-nezavisna promenljiva je definisana kao promenljiva čija se vrednost za datog subjekta ne menja kroz vreme. Primeri takvih promenljivih su na primer pol i pušački status. Iako se pušački status može menjati kroz vreme, naime pacijent koji je registrovan kao pušač mogao je tokom lečenja prestati sa tom aktivnošću za stalno i postati bivši pušač i obrnuto, ali zbog jednostavnosti i ciljeva analize uzeto je da se jednom utvrđen status neće menjati. Ono što se lako zapaža je da se promenljive

kao što su starosno doba i težina menjaju kroz vreme, ali može biti veoma zgodno tretirati takve promenljive kao vremenski-nezavisne, ukoliko se njihova vrednost ne menja drastično kroz vreme.

- Koksova formula ima osobinu da ukoliko su sve nezavisne promenljive jednake nuli, da se ona svodi na funkciju osnovnog rizika, jer je $e^0 = 1$, tj.

$$X_1, \dots, X_p = 0 \Rightarrow h(t, X) = h_0(t) \cdot e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i} = h_0(t) \cdot e^0 = h_0(t).$$

Ova osobina Cox-ovog modela jeste i razlog zašto se $h_0(t)$ zove osnovna funkcija. Drugim rečima, Cox-ov model se svodi na funkciju $h_0(t)$ osnovnog rizika kada u modelu nema nezavisnih promenljivih. Tako, može biti smatrana kao osnovna verzija hazard funkcije pre uključivanja i razmatranja nezavisnih promenljivih.

- Druga važna osobina Cox-ovog modela je ta da je osnovna funkcija, $h_0(t)$, neodređena funkcija. Ova osobina čini Cox-ov model neparametarskim modelom.

Nasuprot tome, parametarski model, je onaj čija je funkcionalna forma potpuno određena, osim vrednosti nepoznatih parametara. Jedan od najpoznatijih parametarskih modela je *Weibull-ov hazard model*:

$$h(t, X) = \lambda t^{\alpha-1} e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i}$$

gde su nepoznati parametri su λ , α i β_i . Posmatrajući ovaj model primećujemo da je $h_0(t)$ dato sa $\lambda t^{\alpha-1}$.

5.1. Kompjuterska upotreba Cox-ovog modela

Posmatramo 140 pacijenata obolelih od karcinoma bronha svrstanih u dve grupe. Prvu grupu čini 60 pacijenta koji su podvrgnuti operativnom lečenju, dok drugu grupu čini 80 bolesnika lečenih na konzervativan način. Takođe, skup podataka sadrži i promenljivu *SE* (sedimentacija), koja ukazuje na postojanje dužeg upalnog procesa u organizmu i prati se pri svim oboljenjima. Ova vrednost predstavlja brzinu kojom se eritrociti talože na dno uspravno postavljene epruvete. (Tabela 46.³⁷)

Ono što je od interesa jeste upravo upoređivanje iskustava preživljavanja ove dve grupe pacijenata prilagođavanjem nekom mogućem ometanju ili efektima interakcije promenljive *SE*.

Promenljive koje posmatramo u ovom modelu su:

T - vreme (u mesecima) do izlaska iz remisije,

X_1 - status grupe (0-OP, operativno lečeni pacijenti; 1 -InOP, konzervativno lečeni),

$X_2 = SE$.

Dakle, razmatramo problem koji uključuje dve nezavisne promenljive kao predkazivače vremena preživljavanja T . Ukoliko želimo da ocenimo mogući efekat interakcije promenljive *SE* na status grupe, onda posmatramo još jednu promenljivu: $X_3 = X_1 \times X_2$.

Analiziraćemo tri modela koji imaju isti skup podataka, sa istom zavisnom promenljivom ali su nezavisne promenljive različite za svaki model. Tako *prvi model* sadrži samo promenljivu koja označava da li je pacijent lečen operabilnom ili konzervativnom metodom, *drugi model* sadrži dve promenljive: status grupe i *SE*, a *treći* pored ove dve sadrži i promenljivu datu kao proizvod statusa grupe i *SE*, a označava delovanje sedimentacije na status grupe.

U sledećoj tabeli su dati rezultati obrade za sva tri modela pomoću kojih se izračunava mogući efekat statusa - operativno lečen, prilagođenog potencijalnom ometanju.

³⁷ (Tabela 46 u dodatku 11.3.3)

Prvi model

Parameter Estimates (Podaci.sta)									
Parameter Estimate	Standard Error	Chi-square	P value	95% Lower CL	95% Upper CL	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Lower CL	95% Hazard Ratio Upper CL	
Status grupe	-0,670298	0,202420	10,96557	0,000928	-1,06703	-0,273563	0,511556	0,344028	0,760664

Dugi model

Parameter Estimates (Podaci.sta)									
Parameter Estimate	Standard Error	Chi-square	P value	95% Lower CL	95% Upper CL	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Lower CL	95% Hazard Ratio Upper CL	
SE	-0,000381	0,005164	0,00545	0,941126	-0,01050	0,009739	0,999619	0,989553	1,009787
Status grupe	-0,669922	0,202488	10,94591	0,000938	-1,06679	-0,273054	0,511749	0,344111	0,761052

Treći model

Parameter Estimates (Podaci.sta)						
	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-square	P value	95% Lower CL	95% Upper CL
SE	0,000115	0,007526	0,000235	0,987772	-0,01464	0,014866
Status grupe	-0,638893	0,398991	2,564079	0,109316	-1,42090	0,143114
SE*Status grupe	-0,000934	0,010367	0,008123	0,928184	-0,02125	0,019384

Tabela 47. Rezultati obrade za sva tri modela dobijeni primenom programa Statistica 10

U tabelama *Parameter Estimates* se u prvoj kolona prikazuje odgovarajući koeficijenti regresije za svaku od promenljivih u modelu, u drugoj su standardne greške koeficijenata regresije, ono što je važno u tabelama jeste p -vrednost za testiranje značajnosti svakog koeficijenta i hazard količnik za efekat svake promenljive usklađene sa ostalim promenljivama u modelu. Ako se izuzme poslednja kolona (hazard količnik) analiziranje rezultata Cox-ovog modela je analogno analiziranju modela linearne regresije.

Posmatrajmo na momenat dobijene rezultate za treći model. Za dobijanje ocena koeficijenata u ovom modelu se koristi metoda maksimalne verodostojnosti. Cilj nam je da ispitamo da li je efekat promenljive koja predstavlja interakciju značajan. U ocenama metode maksimalne verodostojnosti najčešće se koristi *Wald test*.

Wald test

Označimo ocenu koeficijenta koji odgovara promenljivoj koja označava interakciju sa , a odgovarajuću grešku sa . Testiramo nultu hipotezu da koeficijent interakcije nije značajan, tj. , protiv alternativne da je koeficijent značajan, . Test statistika koja se koristi je:

—

Promenljiva ima standardizovanu normalnu raspodelu. Registrovana vrednost test statistike se dobija kao količnik ocene koeficijenta i njegove standardne greške , što iznosi . Ostaje da izračunamo p -vrednost

Na nivou poverenja od sledi da se ne odbacuje, odnosno da efekat interakcije nije značajan. Kako je značaj interakcijskog dejstva zanemarljiv za analizu se uzima drugi model.

Prilikom razmatranja ovog problema postoje tri statistička cilja koja treba ispuniti:

1. izvršiti test za značajnost promenljive za status tretmana prilagođenog za SE,
2. oceniti efekta statusa tretmana prilagođenog za SE,
3. odrediti interval poverenja za ovaj efekat.

Ove tri bitne vrednosti još uvek možemo dobiti koristeći rezultate kompjuterske obrade, bez primene Cox-ove formule. Iz tabele se vidi da je test za značaj efekta tretmana, p -vrednost dobijena Wald statistikom , što je veoma značajno.

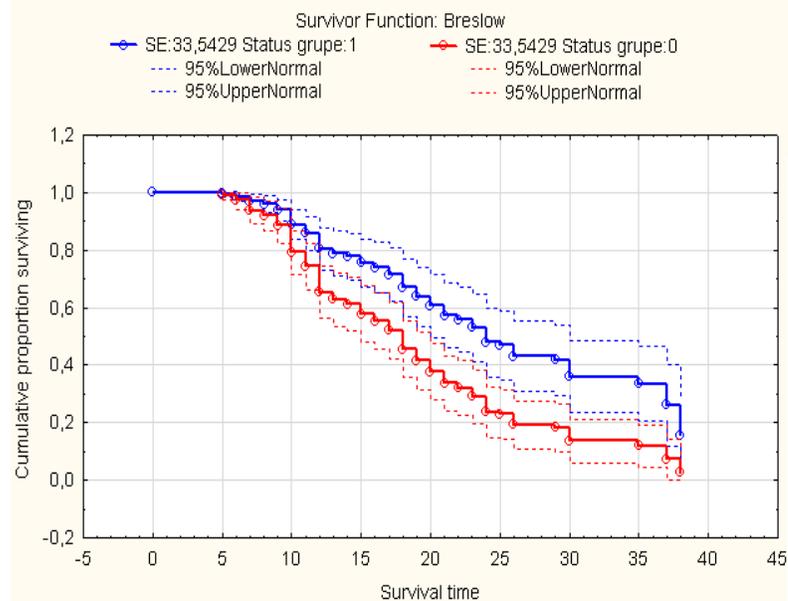
Bitna ocena efekta tretmana je data u koloni koja predstavlja vrednosti hazard količnika i iznosi (tabela 47, drugi model). Ova vrednost daje ocenjeni hazard količnik za efekat tretmana, a računa se kao . Iz tabele 47 za drugi model se može videti da se 95% interval poverenja za hazard količnik nalazi između i . Ovaj interval zapravo predstavlja okolinu od ranije opisane ocene . Ocena efekta tretmana je pouzdana pošto interval poverenja nije širok.

Preostalo je još da se analizira prvi model. U odnosu na modele 2 i 3, prvi model sadrži samo jednu promenljivu koja označava status grupe i zbog toga se on često naziva "grub" model jer ignoriše efekat potencijalne promenljive od interesa, tj. SE. Zbog toga se on najčešće koristi za neka upoređivanja.

Model 1 može biti iskorišten da u poređenju sa drugim modelom izračunamo potencijalni efekat interakcije promenljive SE. Primitimo da je vrednost hazard količnika za promenljivu koja označava status postupka za prvi model i za drugi model. Prema tome, grubo model ima za nijasu niži hazard količnik nego odgovarajući koji je dobijen kada prilagodimo SE. Ako su grube i prilagođene ocene značajno različite, što ovde nije slučaj, tada bi se moglo reći da postoji ometanje usled SE. Kada jednom uočimo da postoji ometanje neophodno je kontrolisati ometač da bi se dobile validne ocene efekta. Čak i ako ne postoji značajno ometanje, mi ipak želimo kontrolisati SE da bi dobili što precizniju ocenu hazard količnika.

Nakon prethodno objašnjene analize sva tri modela može se zaključiti da je najbolji drugi model i da koristeći model 2 dobijamo statistički značajan hazard količnik od za efekat postupka sa intervalom poverenja koji se kreće između i .

(Svi ovi zaključci su doneti bez korišćenja Cox-ove formule, a analize koje su urađene su vrlo slične analiziranju klasične linearne regresije.)



Grafik 28. Prilagođene krive preživljavanja za SE (model 2); plavom bojom je predstavljena ona grupa pacijenata koji su operativno lečeni (status grupe:1), dok je crvenom bojom prikazana grupa pacijenata koja je izložena konzervativnom načinu lečenja (status grupe:0)

Kriva za svaku od grupa prilagođenu za efekat od SE je bazirana na rezultatima kompjuterske obrade za drugi model. Naročito je bitno da se uporede obe krive u periodu posmatranja. Upoređivanjem krivih vidimo da grupa pacijenata koji su operativno lečeni ima veću verovatnoću preživljavanja od grupe izložene konzervativnom lečenju nakon prilagođavanja za SE.

Bitno je još napomenuti da se ove krive (prilagođene krive preživljavanja) matematički razlikuju od Kaplan-Meier-ovih krivih. Kaplan-Meier-ove krive nisu prilagođene promenljivama pa se i ne dobijaju korišćenjem rezultata prilagođenog Cox-ovog PH modela, ali su ipak slične ovim krivama.

5.2. OCENJIVANJE PARAMETARA COX-OVOG MODELA

Kao što je prethodno rečeno, formula za Cox-ov model ima oblik:

$$h(t, X) = h_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i},$$

a parametri koje ocenjujemo su koeficijenti β_i . Odgovarajuće ocene ovih parametara zovu se *ocene maksimalne verodostojnosti* i označavamo ih sa $\hat{\beta}_i$.

Posmatrajmo ponovo rezultate dobijene za drugi model³⁸. Na ovom primeru će biti objašnjen postupak izvođenja ocena parametara.

Cox-ov model za ovaj primer uključuje dva parametra, jedan koji je koeficijent promenljive koja označava status grupe, a drugi je koeficijent uz promenljivu *SE*. Dakle, model je:

$$h(t, X) = h_0(t) \cdot e^{\beta_1 \cdot \text{Status grupe} + \beta_2 \cdot \text{SE}}.$$

Koristimo ocene koeficijenata iz tabele i dobijamo ocenjeni model:

$$\hat{h}(t, X) = \hat{h}_0(t) \cdot e^{-0.669922 \cdot \text{Status grupe} - 0.000381 \cdot \text{SE}}.$$

Ocene parametara metodom maksimalne verodostojnosti za Cox-ov model dobijaju se maksimiziranjem funkcije verodostojnosti koja se obično označava sa L ili $L(\beta)$, gde β označava skup nepoznatih parametara.

Funkcija verodostojnosti za Cox-ov model se često naziva i parcijalna funkcija verodostojnosti jer ona razmatra samo verovatnoće za one subjekte kod kojih se desio događaj i ne razmatra verovatnoće za subjekte koji su cenzurisani. Takva parcijalna funkcija verodostojnosti se može zapisati kao proizvod nekoliko funkcija verodostojnosti, jedna za svaki od recimo k neuspeha

$$L = L_1 \times \dots \times L_k = \prod_{j=1}^k L_j.$$

Indeksi od $1, \dots, k$ označavaju intervale u kojima se desio događaj. Tako je L_j funkcija verodostojnosti za j -to vreme neuspeha, a subjekti kod kojih postoji rizik da se desi događaj u vremenu j čine grupu rizika i označavaju sa $R(t_{(j)})$. Jasno, skup - grupa rizika se smanjuje kako se vreme povećava.

Već je rečeno da funkcija verodostojnosti ne razmatra cenzurisane subjekte, ali ako je subjekat cenzurisani nakon vremena j , onda je on deo grupe rizika koja se koristi za računanje L_j . Dakle, ako imamo k intervala neuspeha $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(k)}$, tako da se tačno jedan neuspeh desi u svakom $t_{(i)}$, $i = 1, \dots, k$. Označimo sa $[i]$ subjekta kome se desio događaj u intervalu $t_{(i)}$. Cox-ov funkcija verodostojnosti je tada data sa:

$$L = \prod_{j=1}^k \frac{e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_{[i]j}}}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} e^{\beta_i X_{li}}}$$

Nakon formiranja funkcije verodostojnosti za dati model, sledi maksimiziranje te funkcije. Maksimiziranje se vrši izjednačavanjem parcijalnih izvoda funkcije L po svakom parametru u modelu sa 0. Tako dobijamo sistem jednačina oblika:

$$\frac{\partial L}{\partial \beta_i} = 0, i = 1, \dots, p$$

³⁸ (Tabela 48 u dodatku 11.3.3)

Sistem se rešava iterativnim postupkom, gde se na početku uzima neka pretpostavljena (nagađana) vrednost i onda se postepeno modifikuje dok se ne dobije konačno rešenje.

Dakle, ocene koeficijenata Cox-ovog modela se dobijaju izvršavanjem sledećih koraka:

- formirati $L(\beta)$
- $\max L(\beta)$ ili $\max \ln L(\beta)$
- rešiti sistem $\frac{\partial L}{\partial \beta_i} = 0, i = 1, \dots, p$

Rešenje se dobija iteracijom, počinje pretpostavljanjem vrednosti rešenja i onda se ta vrednost sukcesivno modifikuje dok se ne dobije rešenje.

5.3. HAZARD KOLIČNIK

Hazard količnik se definiše kao količnik rizika dva subjekta. Individualci koji se porede se razlikuju po vrednostima nezavisnih promenljivih koje ih karakterišu. Ocenu količnika rizika možemo stoga zapisati kao:

$$\widehat{HR} = \frac{\widehat{h}(t, X^*)}{\widehat{h}(t, X)}$$

gde vektori $X^* = (X_1^*, \dots, X_p^*)$ i $X = (X_1, \dots, X_p)$ označavaju skupove predviđajućih promenljivih, X -eva, koji karakterišu jedinku.

Najčešće se uzima da je brojilac veći od imenioca, tj da je količnik rizika veći od jedan, odnosno:

$$\widehat{h}(t, X^*) \geq \widehat{h}(t, X).$$

Stoga, X -evi se kodiraju tako da grupi sa većim rizikom – obično neizloženoj grupi odgovara X^* , a grupi sa manjim rizikom odgovara X .

Na posmatranom primeru, grupa koju čine pacijenti koji su lečeni konzervativno (tj. nisu izloženi operativnom lečenju) je kodirana sa $X_1^* = 1$, a grupa pacijenata koji su operisani sa $X_1 = 0$, tj. $X^* = (X_1^* = 1, \dots, X_p^*)$, a $X = (X_1, \dots, X_p)$, gde $X_1 = 0$ označava operativno lečenu grupu.

Sređivanjem izraza za količnik rizika, HR, dobijamo:

$$\widehat{HR} = \frac{\widehat{h}(t, X^*)}{\widehat{h}(t, X)} = \frac{\widehat{h}_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \widehat{\beta}_i X_i^*}}{\widehat{h}_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \widehat{\beta}_i X_i}} = e^{\sum_{i=1}^p \widehat{\beta}_i (X_i^* - X_i)}$$

odnosno:

$$\widehat{HR} = e^{\sum_{i=1}^p \widehat{\beta}_i (X_i^* - X_i)}$$

Sada, pretpostavimo da postoji samo jedna promenljiva od interesa, X , koja uzima vrednosti 0 ili 1, i $p = 1$. Ocena hazard količnika je tada:

$$\widehat{HR} = e^{\sum_{i=1}^p \widehat{\beta}_i (X_i^* - X_i)} = e^{\widehat{\beta}_1 (1-0)} = e^{\widehat{\beta}_1}.$$

Prisetimo se sada podataka remisije iz prvog modela koji sadrži samo jednu promenljivu – Status grupe. Tabela 49.³⁹ Ocenjeni količnik rizika je $\widehat{HR} = e^{-0.670298} = 0.511556$.

Za drugi model⁴⁰ situacija je sledeća: $X^* = (1, SE)$, $X = (0, SE)$

³⁹ (Tabela 49 u dodatku 11.3.3)

⁴⁰ (Tabela 48 u dodatku 11.3.3)

Hazard količnik za efekat promenljive status grupe prilagođen za SE je

$$\widehat{HR} = e^{\widehat{\beta}_1(X_1^* - X_1) + \widehat{\beta}_2(X_2^* - X_2)} = e^{-0.669922 \cdot (1-0) - 0.000381 \cdot (SE-SE)} = e^{-0.669922} = 0.51279566.$$

Ovaj primer ilustruje osnovno pravilo da je hazard količnik, za efekte (0, 1) date promenljive usklađene za ostale promenljive, dobijen kao e^β gde je β koeficijent date promenljive. Ovo pravilo ima uslov da model ne sme sadržati izraz u obliku proizvoda.

Pogledajmo još šta se dešava ako model sadrži izraz u obliku proizvoda, to jest treći model⁴¹. Model sadrži tri promenljive. Vektor X^* koji označava konzervativno lečene pacijente, ima komponente $X^* = (1, SE, 1 * SE)$, dok vektor X , koji označava operativno lečene pacijente ima komponente $X = (0, SE, 0 * SE)$. Zamenjujući vrednosti dobijene kompjuterskom obradom i vrednosti vektora X^* i X dobijamo da je ocena za hazard količnik:

$$\begin{aligned}\widehat{HR} &= e^{\widehat{\beta}_1 \cdot (X_1^* - X_1) + \widehat{\beta}_2 \cdot (X_2^* - X_2) + \widehat{\beta}_3 \cdot (X_3^* - X_3)} \\ &= e^{-0.630093 \cdot (1-0) + 0.000115 \cdot (SE-SE) - 0.000934 \cdot (SE-0)} \\ &= e^{-0.630093 - 0.000934 \cdot SE}\end{aligned}$$

Da bismo dobili konkretnu numeričku vrednost za ocenu hazard količnika moramo odrediti vrednost za SE . Tako za npr. $SE = 2$, ocena HR-a je 0.5237225, a za vrednost $SE = 4$, ocena HR-a je 0.53158. Za različite vrednosti SE dobijamo različite vrednosti za ocenu hazard količnika, što ima smisla jer je SE modifikacioni efekat u ovom trećem modelu.

Ovaj primer upravo ilustruje pravilo za određivanje hazard količnika u modelu koji sadrži izraz u obliku proizvoda promenljivih koje učestvuju u modelu, a to je:

$$\widehat{HR} = e^{\widehat{\beta} + \sum \widehat{\delta}_j W_j},$$

gde je $\widehat{\beta}$ ocena koeficijenta od E , a $\widehat{\delta}_j$ od promenljive $E * W_j$.

Koristeći ovu formulu dobijamo isti rezultat za model 3:

$$\widehat{HR} = e^{\widehat{\beta} + \widehat{\delta}_1 \cdot SE} = e^{-0.630093 - 0.000934 \cdot SE},$$

gde je $E = \text{Status grupe}$, a $W_1 = SE$.

5.4. PRILAGOĐENE KRIVE PREŽIVLJAVANJA

Dve osnovne veličine koje nas zanimaju iz analize preživljavanja su:

- ocena količnika rizika,
- ocene krivih preživljavanja.

Pošto je upravo opisan postupak za računanje ocene količnika rizika, preostaje još da se kaže nešto o ocenjivanju krivih preživljavanja koristeći Cox-ov model.

Podsetimo se, ukoliko nemamo model za fitovanje podataka preživljavanja, onda se krive preživljavanja dobijaju Kaplan-Meier-ovom metodom. To su stepenaste funkcije. Međutim, kada se Cox-ov model koristi za fitovanje podataka preživljavanja, krive preživljavanja se dobijaju tako da budu prilagođene nezavisnim promenljivim u modelu. Otuda i potiče naziv prilagođene krive preživljavanja. Kao i KM krive i one su stepenastog oblika.

Formula funkcije rizika za Cox-ov model

⁴¹ (Tabela 50 u dodatku 11.3.3)

$$h(t, X) = h_0(t) \cdot e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i},$$

može biti pretvorena u odgovarajuću formulu za funkciju preživljavanja:

$$S(t, X) = S_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i}$$

Ova formula je osnova za određivanje prilagođenih krivih preživljavanja. Ocenjena funkcija preživljavanja je:

$$\hat{S}(t, X) = \hat{S}_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i X_i}.$$

Ocene $\hat{S}_0(t)$ i $\hat{\beta}_i$ se dobijaju pomoću kompjuterskih programa koji imaju ugrađenu funkciju za Cox-ov model, gde vrednosti za X_i moraju biti određene od strane istraživača, kako bi program mogao da izračuna ocene za funkcije preživljavanja.

Posmatrajmo na momenat prethodno razmatran model 2,

$$\hat{h}(t, X) = \hat{h}_0(t) \cdot e^{-0.669922 \cdot \text{Status grupe} - 0.000381 \cdot SE},$$

$$\hat{S}(t, X) = \hat{S}_0(t) e^{-0.669922 \cdot \text{Stratus grupe} - 0.000381 \cdot SE}.$$

Ovde su prikazani izrazi za hazard funkciju i odgovarajuću funkciju preživljavanja. Ako se unesu konkretne vrednosti za vektor X , čije su komponente *Status grupe* i *SE*, na primer, ako uzmemo da je *Status grupe* = 1 i *SE* = 33.5429, dobijamo konkretnu funkciju preživljavanja.

$$\hat{S}(t, X) = \hat{S}_0(t) e^{-0.669922 \cdot 1 - 0.000381 \cdot 33.5429} = \hat{S}_0(t)^{0.506304}.$$

Za vrednost *SE* uzeta je aritmetička sredina *SE* na čitavom skupu od 140 pacijenata i ona iznosi 33.5429. Slično je i za vrednosti: *Status grupe* = 0 i *SE* = 33.5429,

$$\hat{S}(t, X) = \hat{S}_0(t) e^{-0.669922 \cdot 0 - 0.000381 \cdot 33.5429} = \hat{S}_0(t)^{0.98734}.$$

Svaki od ova dva izraza daje prilagođene krive preživljavanja, gde je prilagođavanje za vrednosti vektora X . Još se može primetiti da verovatnoća preživljavanja može biti dobijena za bilo koju vrednost t . Ovakvo dobijene krive preživljavanja omogućuju upoređivanje krivih preživljavanja za različite tretman grupe, prilagođene promenljivoj *SE*. Obe krive opisuju ocenjene verovatnoće preživljavanja pod pretpostavkom da je sve vreme vrednost promenljive *SE* jednaka, a u posmatranom slučaju je to 33.5429.

Ako se žele uporediti krive preživljavanja na dva nivoa (za grupu pacijenata operativno lečenih i za grupu konzervativno lečenih pacijenata) date promenljive i želi se prilagoditi za nekoliko promenljivih u modelu, mogu se koristiti posebne formule za svaku od tih krivih:

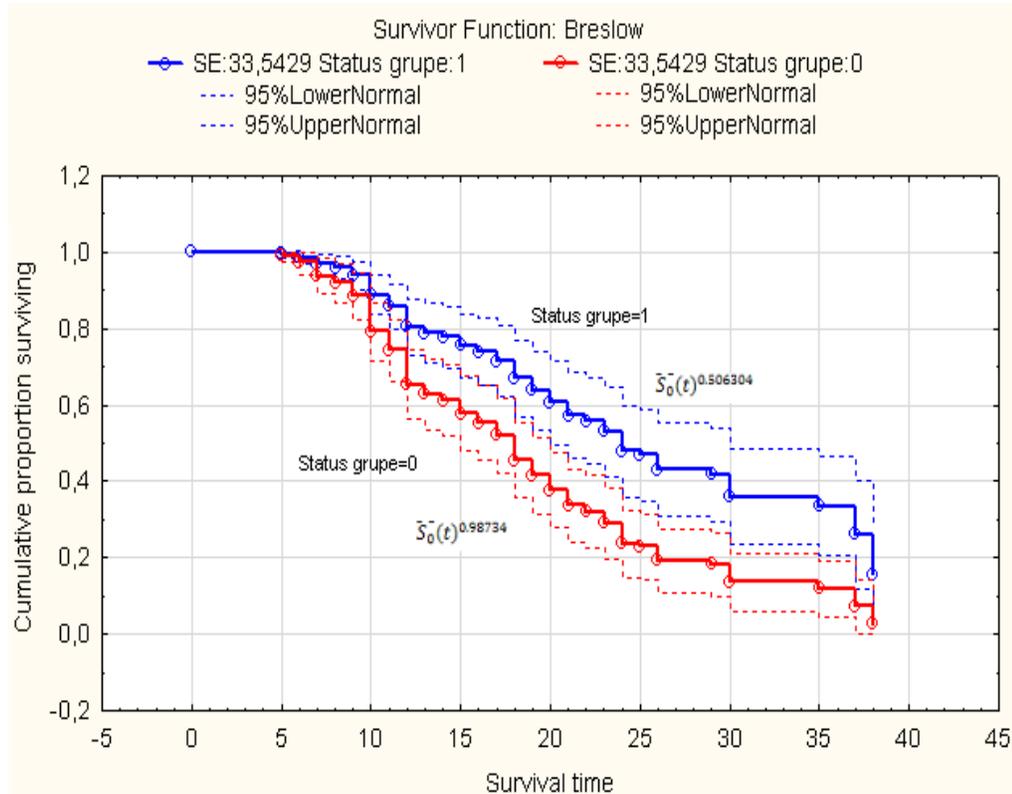
$$\hat{S}(t, X_1) = \hat{S}_0(t) e^{\beta_1 \cdot 1 + \sum_{i \neq 1} \beta_i \cdot \bar{X}_i}$$

$$\hat{S}(t, X_0) = \hat{S}_0(t) e^{\beta_1 \cdot 0 + \sum_{i \neq 1} \beta_i \cdot \bar{X}_i}.$$

Ako je pak cilj dobiti prilagođenu krivu koja se prilagođava svim promenljivama u modelu, opšta formula koja koristi srednju vrednost za svaku promenljivu je:

$$\hat{S}(t, \bar{X}) = \hat{S}_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i \cdot \bar{X}_i}.$$

Ova formula daje jedinstvenu prilagođenu krivu preživljavanja. Iz ovakvog izraza za krivu preživljavanja, verovatnoća preživljavanja može biti izračunata za bilo koje t . Ako se kriva preživljavanja crta koristeći neki programski paket vrednost za t se bira automatski između vremena dok se događaj ne desi, određenih za svaki subjekat u posmatranju koji je imao događaj.



Grafik 29. Stepenaste funkcije za dve prilagođene krive preživljavanja dobijene za 0 ili 1 tretman status i prosečnu vrednost

5.5. PH PRETPOSTAVKA ZA COX-OV MODEL

PH pretpostavka zahteva da je hazard količnik konstantan u vremenu, to jest da je rizik jednog subjekta proporcionalan riziku drugog subjekta, gdje je konstanta proporcije nezavisna od vremena.

Da bi se bolje razumela PH pretpostavku, vraćamo se na formulu za hazard količnik (), gde se porede dve jedinice koje karakterišu vektori

Konačni izraz za hazard količnik uključuje ocene koeficijenata i vrednosti koje primaju prome-
nljive i .

Ono što se uočava jeste da se osnovna hazard funkcija, , poništila i konačni izraz ne zavisi od . Pošto je konačna vrednost hazard količnika konstantna označimo je sa i onda dobijamo :

Ovo je matematički izraz koji određuje proporcionalnu hazard pretpostavku.

Izraz govori da je hazard funkcija za jednog subjekta proporcionalna hazard funkciji za nekog drugog subjekta, gdje je konstanta proporcionalnosti koja ne zavisi od vremena.

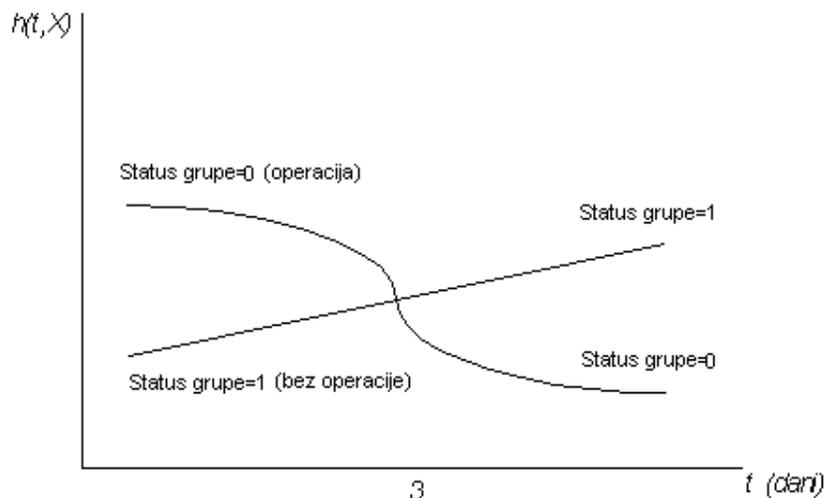
Radi boljeg objašnjenja hazard pretpostavke ponovo razmotramo Cox-ov model za podatke remisije koji uključuje dve promenjive i .

U ovom modelu, hazard količnik je ocenjen poređenjem grupe konzervativno lečenih Status grupe sa operativno lečenom Status grupe grupom kontrolisući , i njegova vrednost je . Prema tome, hazard količnik za grupu konzervativno lečenih je puta veći od hazard količnik za grupu operativno lečenih pacijenata, a vrednost je konstatnta proporcionalnosti.

Posmatrajmo prethodni primer u kom su pacijenti koji boluju od karcinoma bronha nakon medicinskih analiza i nalaza podvrgnuti operativnom ili konzervativnom lečenju. Tako imamo zadata promenjivu koja označava status operacije i to tako što označava da pacijent ide na operaciju, a da ne ide. Pretpostavimo dalje da je to jedina promenjiva od interesa, pa će tako Cox-ov model za analizu ovih podataka sadržati samo jednu promenljivu Status grupe, koja označava zadata promenjivu

Da li je Cox-ov model koji sadrži promenljivu Status grupe prikladan model za ovakvu situaciju?

Da bi odgovorili na ovo pitanje, primetimo prvo da kad se pacijent podvrgne delikatnoj operaciji, kao što je uklanjanje kancerogenog tkiva, on je izložen riziku da dodje do komplikacija tokom operacije, rane smrti tokom rehabilitacionog toka i tek kada pacijent prođe određeni kritični period, korist operacije, ukoliko postoji, može biti primećena. Prema tome, u studiji koja poredi ove dve mogućnosti, operacija ili ne, možemo očekivati da hazard funkciju grafički izgleda:



Primećujemo da se ove dve funkcije seku približno na treći dan i da je pre trećeg dana rizik grupe koja se podvrgne operaciji veći nego rizik grupe koja se leči konzervativno, dok nakon trećeg dana rizik grupe koja se podvrgla operaciji je niži nego rizik grupe bez operacije.

Pažljivije posmatrajući grafik vidimo da drugi dan, količnik rizika grupe koja se leči bez operacije (Status grupe=1) i grupe koja se leči sa operacijom (Status grupe=0) ima vrednost manju od jedan,

Nasuprot tome, kada je $t = 5$ količnik rizika grupa bez i sa operacijom ima vrednost veću od jedan:

$$\widehat{HR} = \frac{\hat{h}(t = 5, \text{Status grupe} = 1)}{\hat{h}(t = 5, \text{Status grupe} = 0)} > 1$$

Ako je opis funkcije rizika za svaku od grupa tačan količnici rizika nisu konstantni u toku vremena. Tačnije, količnik rizika je neki broj koji je manji od jedan pre trećeg dana, i veći od jedan nakon tri dana, zbog toga je neprikladno koristiti Cox-ov PH model u ovoj situaciji jer ovaj model pretpostavlja konstantan količnik rizika, a u ovom slučaju on varira u toku vremena.

Ako koristimo Cox-ov model u ovoj situaciji ocenjeni količnik rizika koji poredi dve grupe pacijenata je dat konstantnom vrednošću $e^{\hat{\beta}}$.

Ovaj primer pokazuje opšte pravilo da ako se rizici presecaju PH pretpostavka ne može biti zadovoljena tako da je Cox-ov PH model neprikladan.

Ako je Cox-ov model neprikladan, kako bi trebalo izvesti analizu?

Za studiju operacije postoji nekoliko opcija za analizu. To uključuje:

- analiziranje stratifikovanjem promenljive, to jest, ne prilagođavati je nijednom modelu i umesto toga dobiti Kaplan–Meier-ove krive za svaku grupu te promenljive posebno;
- početi analizu za tri dana i primeniti Cox-ov PH model na trodnevno preživljavanje;
- prilagoditi Cox-ov model za manje od tri dana i drugačiji Cox-ov model za više od tri dana da bismo dobili dve različite ocene količnika rizika, po jednu za svaki od perioda;
- prilagoditi modifikovani Cox-ov model koji uključuje vremenski zavisnu promenljivu koja meri interakciju promenljive sa vremenom. Ovaj model se naziva prošireni Cox-ov model.

5.6. VAŽNOST COX-OVOG MODELA

Ključni razlog za popularnost Cox-ovog modela leži u činjenici da iako je funkcija osnovnog rizika neodređena, dobre ocene koeficijentata regresije, hazard količnici i prilagođene krive preživljavanja se mogu izvesti za širok spektar podataka. Drugim rečima, Cox-ov model je “čvrst” model. Rezultati dobijeni upotrebom Cox-ovog modela su približni rezultatima tačnog parametarskog modela. Na primer, ako je Weibull-ov model ispravan parametarski model, onda korišćenjem Cox-ov modela dobijamo rezultate približne onim koji su dobijeni korišćenjem Weibull-ovog modela.

U principu, uvek koristimo parametarski model ukoliko smo sigurni u pravilnost modela. Postoje različite metode da za procenu prednosti korišćenja parametarskog modela, ali nikada ne možemo biti potpuno sigurni da je dati parametarski model prikladan. Baš iz tog razloga što često dolazimo u nedoumicu, biramo Cox-ov model jer on daje dovoljno pouzdane rezultate i možemo ga smatrati sigurnim izborom.

Još jedna bitna karakteristika Koksovog modela je to što iako funkcija osnovnog rizika nije određena možemo oceniti β parametre u eksponencijalnom delu modela, koji su potrebni da bi procenili efekat promenljivih od interesa. Mera efekta, koja se zove hazard količnik, se takođe računa bez ocene osnovne hazard funkcije.

Može se primetiti da hazard funkcija $h(t, \mathbf{X})$ i odgovarajuća kriva preživljavanja $S(t, \mathbf{X})$ mogu biti ocenjene za Cox-ov model čak iako osnovna hazard funkcija nije određena. To znači da sa Cox-ovim modelom, uz minimum pretpostavki možemo dobiti primarne informacije iz analize preživljavanja, a to su hazard količnik i kriva preživljavanja.

5.7. ANALIZA UTICAJA POJEDINIH FAKTORA RIZIKA NA PREŽIVLJAVANJE

5.7.1. Analiza uticaja faktora laboratorijskih nalaza na preživljavanje svih bolesnika u ispitivanju

Cox-ovom regresijom su urađene analize za laboratorijske nalaze koje su grupisane u normalne i patološke vrednosti. Kao referentne vrednosti su uzete normalne vrednosti, odnosno Odnos šansi (ODDS), koji pokazuje koliko su puta veće šanse smrtnosti kod pacijenata sa patološkim vrednostima nego sa normalnim vrednostima (Tabela 51).

Variables in the Equation						
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
SE_GR	,854	1,006	,721	1	,396	2,349
ERC_GR	,081	,296	,075	1	,784	1,085
HGB_GR	,045	,222	,041	1	,839	1,046
HCT_GR	,021	,368	,003	1	,955	1,021
LKC_GR	,178	,191	,864	1	,353	1,194
TRC_GR	,273	,253	1,166	1	,280	1,313
BIL.UK_G	,395	1,008	,154	1	,695	1,485

Tabela 51. Faktori rizika laboratorijskih pretraga u Cox regresiji (SPSS-PASW Statistics 18)

Bolesnici sa patološkim vrednostima *sedimentacije eritrocita* imaju puta veće šanse smrtnog ishoda od pacijenata koji imaju SE u normalnim granicama. Bolesnici sa patološkim vrednostima *broja eritrocita* imaju puta veće šanse smrtnog ishoda od pacijenata koji imaju broj eritrocita u normalnim granicama. Bolesnici sa patološkim vrednostima *hemoglobina* imaju puta veće šanse smrtnog ishoda od pacijenata koji imaju hemoglobin u normalnim granicama. Bolesnici sa patološkim vrednostima *broja leukocita* imaju puta veće šanse smrtnog ishoda od pacijenata koji imaju broj leukocita u normalnim granicama. Bolesnici sa patološkim vrednostima *broja trombocita* imaju puta veće šanse smrtnog ishoda od pacijenata koji imaju broj trombocita u normalnim granicama. Bolesnici sa patološkim vrednostima *ukupnog bilirubina* imaju puta veće šanse smrtnog ishoda od pacijenata koji imaju ukupni bilirubin u normalnim granicama.

Međutim, kod većine laboratorijskih nalaza nije utvrđena statistički značajna povezanost sa smrtnim ishodom (vrednost je dosta velika, pa se početna hipoteza koja tvrdi da ne postoji povezanost pojedinih faktora iz laboratorijskih nalaza sa smrtnim ishodom ne odbacuje).

5.7.2. Analiza uticaja određenih faktora rizika na preživljavanje svih bolesnika u ispitivanju

Pomoću Cox regresije ispitivan je uticaj pojedinih faktora rizika na preživljavanje bolesnika (Tabela 52.⁴²) Testirani su faktori: stadijum bolesti, starost, pol, operacija, histološki tip, kardiovaskularni komorbiditet, pušenje i alkohol. U istoj tabeli su prikazani faktori koji statistički značajno utiču na preživljavanje kao i odgovarajući koeficijenti u Cox regresiji, njihova statistička značajnost, hazard odnos između pojedinih vrednosti faktora i odgovarajućih referentnih vrednosti, kao i njihovi intervali poverenja na nivou 95%.

⁴² (Tabela 52 u dodatku 11.3.3)

Stadijum bolesti kao faktor rizika

Kao referentna vrednost za klinički stadijum je uzet stadijum T1N0, a hazard odnos od 0.888 pokazuje da je približno isti rizik od smrtnog ishoda u stadijumu T2N0 (STADIJUM(1)) u odnosu na stadijum T1N0, dok je 3.260 puta veći rizik od smrtnog ishoda u stadijumu T1N1 (STADIJUM(2)) nego u stadijumu T1N0. U stadijumu T2N1 (STADIJUM(3)) je 1.329 puta veći rizik nego u stadijumu T1N0. U stadijumu T3N0 (STADIJUM(4)) je približno isti rizik kao i u stadijumu T1N0.

Godine kao faktor rizika

Kao referentna vrednost za promenljivu starost uzet je interval 35 – 45 godina starosti. Za godine starosti između 75 i 85 (STAR (4)) je 3.144 puta veći rizik od smrtnosti nego u periodu 35 – 45. Za ostale periode je oko 2 puta veći rizik od smrtnog ishoda.

Pol kao faktor rizika

Kao referentna vrednost za pol je uzet muški pol, a hazard odnos od 0.937 pokazuje da je isti rizik od smrtnog ishoda kod muškaraca i kod žena.

Operacija kao faktor rizika

Kao referentna vrednost za promenljivu koja pokazuje da li je pacijent operisan ili ne je uzeta je vrednost operisan, a hazard odnos od 1.761 pokazuje da je približno 2 puta veći rizik od smrtnog ishoda kod neoperisanih pacijenata nego kod operisanih pacijenata.

Tip karcinoma kao faktor rizika

Kao referentna vrednost za histoloski tip karcinoma uzet je skvamozni tip. Svi ostali tipovi (adeno (HISTOLO0(1)); makrocelularni (HISTOLO0(2)); drugi (HISTOLO0(3))) imaju manji rizik od smrtnosti.

Kardiovaskularni komorbiditet kao faktor rizika

Kod kardiovaskularnog komorbiditeta kao referentna vrednost je uzeto da nema komorbiditeta, a hazard odnos 1.054 ukazuje da postoji povećan rizik smrtnosti kod pacijenata koji imaju komorbiditet, neko kod onih koji ga nemaju.

Pušenje kao faktor rizika

Pacijenti koji puše imaju 1.318 puta veće šanse za smrtni ishod nego oni koji ne puše.

Alkohol kao faktor rizika

Nije utvrđeno postojanje povećanog rizika od smrtnog ishoda kod bolesnika koji su konzumirali alkohol u odnosu na one koji nisu.

7. DISKUSIJA O PRIMENI ANALIZE PREŽIVLJAVANJA U OVOM RADU

Karcinom bronha predstavlja jednu od najčešćih malignih bolesti i trenutno je vodeći uzrok smrti među malignim bolestima širom sveta. U Srbiji svake godine od raka oboli oko 30.000 osoba (Registar za rak centralne Srbije i Registar za maligne neoplazme Vojvodine). Kod muškaraca, najčešće se radi o malignim tumorima pluća, debelog creva, želuca i prostate. Kod žena, najčešći su maligni tumori dojke, debelog creva, grlića materice, pluća i tela materice.

Svetska zdravstvena organizacija je podelila karcinom bronha na dve glavne grupe, zavisno njihovog biološkog ponašanja, terapije i prognoze; nemikrocelularni karcinom i mikrocelularni karcinom bronha. Nemikrocelularni karcinom bronha čini 80-85% svih slučajeva karcinoma bronha.

Na žalost, ukupno petogodišnje preživljavanje za ovu bolest je samo 15%. Međutim, u poslednjoj deceniji je došlo do poboljšanja jednogodišnje i dvogodišnje stope preživljavanja. Taj progres nije postignut samo poboljšanjem hirurških tehnika, nego zahvaljujući i hemoterapiji, ali i novim dostignućima *target* terapije.

Pol pacijenata

Od 140 ispitivanih bolesnika bilo je 120 muškaraca (85,71%) i 20 žena (14,29%), odnos 6:1. U našem istraživanju su ustanovljene statistički značajne razlike u polu među grupama, tj. u prvoj grupi je bilo više žena u odnosu na druge grupe ($p = 0.04251$).

U sklopu analize uticaja pojedinih faktora rizika na preživljavanje svih bolesnika u ispitivanju – Cox regresija, ispitivan je uticaj pola kao faktora rizika. Kao referentna vrednost za pol je uzet muški pol, a hazard odnos od 0.937 pokazuje da je isti rizik od smrtnog ishoda kod muškaraca i kod žena.

Starost

Prema brojnima autorima i istraživačima najveća učestalost pojave karcinoma bronha je u periodu od 55 do 65 godine života. Smatra se sa godinama raste izloženost kancerogenim agensima i povećava se mogućnost genetskih alteracija, a samim tim i nastanka maligne bolesti.

Prosečna starost za sve grupe ispitanika u našem istraživanju je bila 62.81 godinu. Analizom varijanse su dobijene statistički značajne razlike između prosečnih godina života među grupama ($p = 0.006$), prosečne godine su se kretale od 58.3 u trećoj grupi do 64.5 u drugoj grupi. Najmladi bolesnik je imao 35, a najstariji 78 godina.

U sklopu analize uticaja pojedinih faktora rizika na preživljavanje svih bolesnika u ispitivanju – Cox regresija, ispitivan je uticaj godina kao faktora rizika. Kao referentna vrednost za promenljivu starost uzet je interval 35 – 45. Za godine starosti između 75 i 85 je 3.14 puta veći rizik od smrtnosti nego u periodu 35 – 45. Za ostale periode je oko 2 puta veći rizik od smrtnog ishoda.

Tip karcinoma bronha

Kod svih bolesnika citološki ili patohistološki je verifikovan nemikrocelularni karcinom bronha. Najveći broj bolesnika je imao skvamozni karcinom (83 ili 59.29%), zatim adenokarcinom (51 ili 36.43%), makrocelularni (5 ili 3.57%) i ostali karcinomi 1 bolesnik ili 0.71%. Nije ustanovljena statistički značajna razlika među grupama u odnosu na tip nemikrocelularnog karcinoma bronha, $p = 0.11019$.

Pušenje

Većina slučajeva nemikrocelularnog karcinoma bronha je uslovljena pušenjem cigareta.

Ispitivanjem svih bolesnika je dobijen podatak da su 124 bolesnika ili 88.57% pušači ili bivši pušači, dok je 16 ili 11.43% nepušača. Nije ustanovljena statistički značajna razlika u navici pušenja u odnosu na grupe bolesnika. Ukoliko se bolesnici grupišu u dve grupe, operabilni i inoperabilni, onda se dobija statistički značajna razlika u navici pušenja, $p = 0.09160$, tj značajno je više pušača u grupi inoperabilnih bolesnika. To se može objasniti upravo time da je pušenje uzrok ne samo malignih, nego i brojnih drugih oboljenja (kardiovaskularnih, hronične opstruktivne bolesti pluća itd). Prosečan broj godina pušenja se kretao od 35.56 u trećoj grupi, do 36.15 u četvrtoj grupi. Ustanovljena je statistički značajna razlika u broju godina pušenja između muškaraca u žena (35 naspram 24; $p = 0.008141$).

U sklopu analize uticaja pojedinih faktora rizika na preživljavanje svih bolesnika u ispitivanju – Cox regresija, ispitivan je uticaj pušenja kao faktora rizika. Bolesnici koji puše imaju 1.3 puta veće šanse za smrtni ishod nego oni koji ne puše.

Alkohol

Od 140 ispitivanih bolesnika 28 ili 20% je umereno konzumiralo alkohol, 16 ili 11.43% je konzumiralo svakodnevno u većim količinama, a 96 ili 68.57% nije konzumiralo alkohol. Nije ustanovljena statistička značajnost u konzumiranju alkohola u odnosu na grupe bolesnika, $p = 0.09769$. Takođe, nije ustanovljena statistička značajnost u konzumiranju alkohola između operabilnih i inoperabilnih bolesnika, $p = 0.50237$.

Respiratorni komorbiditet

Mnogi pacijenti sa potencijalno operabilnim tumorom ne mogu biti operisani zbog postojanja komorbiditeta. Komorbiditeti predstavljaju bolesti koje postoje u vreme postavljanja dijagnoze karcinoma pluća.

Od ukupno 140 pregledanih bolesnika njih 79 ili 56.43% nema respiratorni komorbiditet, a 61 ili 43.57% ima. Pirsonovim *Hi*-kvadrat testom je dobijeno da ranije bolesti pluća zavise od grupe pacijenata, $p = 0.0000$ (što je razumljivo jer su druga i četvrta grupa ciljano imale komorbiditete, mada su komorbiditeti bili prisutni i u prvoj i u trećoj grupi bolesnika). Najzastupljenija je bila pojava hronične opstruktivne bolesti pluća, kod 42 bolesnika ili 30%, potom hronične opstruktivne bolesti pluća i tuberkuloze kod 9 bolesnika (6.45%), hronične opstruktivne bolesti pluća udruženo sa bronhiektazijama kod 7 bolesnika (5%), tuberkuloze kod 2 (1,43%) i kod jednog bolesnika (0.71%) su bila udružena sva tri respiratorna komorbiditeta.

Ukoliko se posmatraju respiratorni komorbiditeti pojedinačno, postoji statistička značajnost u pojavi HOPB ($p = 0.00000$ u odnosu na sve grupe i $p = 0.04329$ u odnosu na konzervativno lečene bolesnike), tuberkuloze ($p = 0.02422$ u odnosu na sve grupe i $p = 0.04359$ u odnosu na konzervativno lečene bolesnike) i bronhiektazija ($p = 0.01794$ u odnosu na sve grupe, dok ne postoji statistička značajnost i odnosu na konzervativno lečene bolesnike $p = 0.13604$).

Kardiovaskularni komorbiditeti

Karcinom bronha je usko povezan sa godinama i pušenjem, a oba ta faktora su povezana sa prisustvom komorbiditeta. Zbog toga se očekuje da komorbiditeti imaju značajan uticaj na tok ove bolesti.

Od 140 ispitanih bolesnika ustanovljeno je da 97 ili 69.29% nema, dok 43 ili 30.71% ima kardiovaskularni komorbiditet. Posmatrana je pojava: infarkta miokarda, angine pektoris, kardiomiopatije, arterijske hipertenzije, insuficijencije perifernih krvnih sudova i aneurizme aorte.

Pirsonovim *Hi*-kvadrat testom je dobijeno da kardiovaskularni komorbiditet zavisi od grupe bolesnika, $p = 0.0004$. (što je razumljivo jer su druga i četvrta grupa ciljano imale komorbiditete, mada su komorbiditeti bili prisutni i u prvoj i u trećoj grupi bolesnika). Ukoliko se posmatraju samo druga i četvrta grupa, tj. konzervativno lečeni bolesnici, nije ustanovljena statistički značajna razlika u pojavi kardiovaskularnog komorbiditeta (nema razlike u pojavi kardiovaskularnog komorbiditeta u prvom i drugom stadijumu bolesti), $p = 0.6531$. Ustanovljeno je da se infarkt miokarda ($p = 0.0000$) i kardiomiopatija ($p = 0.0004$) statistički značajno češće javljaju u odnosu na ostale kardiovaskularne komorbiditete.

U sklopu analize uticaja pojedinih faktora rizika na preživljavanje svih bolesnika u ispitivanju – Cox regresija, ispitivan je uticaj kardiovaskularnih komorbiditeta kao faktora rizika. Kod kardiovaskularnog komorbiditeta kao referentna vrednost je uzeto da nema komorbiditeta, a hazard odnos

1.054 ukazuje da je lako povećan rizik smrtnosti kod pacijenata koji imaju srčani komorbiditet, nego kod onih koji ga nemaju.

Laboratorijski nalazi

Kod svih 140 bolesnika su praćeni biohemijski parametri u trenutku uspostavljanja dijagnoze bolesti. Cox-ovom regresijom su urađene analize za laboratorijske nalaze koje su grupisane u normalne i patološke vrednosti. Kao referentne vrednosti su uzimane normalne vrednosti, odnosno Odnos šansi (ODDS), koji pokazuje koliko su puta veće šanse smrtnosti kod pacijenata sa patološkim vrednostima nego sa normalnim vrednostima. Bolesnici sa patološkim vrednostima broja eritrocita imaju 1.08 puta veće šanse smrtnog ishoda od pacijenata koji imaju broj eritrocita u normalnim granicama. Bolesnici sa patološkim vrednostima hemoglobina imaju 1.05 puta veće šanse smrtnog ishoda od pacijenata koji imaju hemoglobin u normalnim granicama. Bolesnici sa patološkim vrednostima broja leukocita imaju 1.19 puta veće šanse smrtnog ishoda od pacijenata koji imaju broj leukocita u normalnim granicama. Međutim, kod većine laboratorijskih nalaza nije utvrđena statistički značajna povezanost sa smrtnim ishodom.

Način lečenja

Hirurško lečenje radioterapija i hemoterapija su tri modaliteta koji se najčešće koriste u lečenju bolesnika sa nemikrocelularnom karcinomom bronha. Oni se mogu koristiti pojedinačno ili u kombinaciji, zavisno od statusa bolesti. Generalno, stav je da operativno lečenje za bolesnike u prvom i drugom stadijumu bolesti pruža najveću šansu za izlečenje. To naravno, najviše zavisi od proširenosti bolesti, ali i od kardiopulmonarne rezerve bolesnika.

Istraživanjem je obuhvaćeno 140 bolesnika, koji su podeljeni u dve grupe (zavisno od stadijuma bolesti), a svaka grupa u dve podgrupe (zavisno od načina lečenja), što znači da bolesnici podeljeni u 4 grupe. U prvoj grupi su bili bolesnici u prvom stadijumu bolesti, lećeni operativno, a u drugoj bolesnici u prvom stadijumu bolesti lećeni konzervativno. U trećoj grupi su bili bolesnici u drugom stadijumu bolesti, lećeni operativno, a u četvrtoj bolesnici u drugom stadijumu bolesti lećeni konzervativno. Od 140 ispitivanih bolesnika kod njih 60 (prva i treća grupa) je sprovedeno operativno lečenje, a kod 80 (druga i četvrta grupa) je sprovedeno konzervativno lečenje primenom hemioterapije i radioterapije, odvojeno ili kombinovano.

Relaps bolesti

Period najvećeg rizika za pojavu recidiva bolesti jesu prve dve postoperativne godine, dok period najvećeg rizika za pojavu sekundarnog karcinoma jeste prvih pet postoperativnih godina.

U našem istraživanju kod 111 bolesnika se javio relaps bolesti (79.28%) u prosečnom vremenu od 13.6 meseci. U prvoj grupi prosečno vreme je bilo 13.63 meseca, u drugoj 13.59, u trećoj 15.44, a u četvrtoj 12.78 meseci i među grupama je ustanovljena statistički značajna razlika $p = 0.0007$.

U odnosu na mesto pojave recidiva bolesti najveći broj bolesnika (72 ili 51.43%) je imao pojavu recidiva u plućima, dok po učestalosti slede jetra (14 ili 10%), i mozak (13 ili 9.29%). Praktično isti odnos pojave metastaza ostaje i ukoliko se posmatraju odvojeno operativno (prva i treća grupa) i konzervativno (druga i četvrta grupa) lećeni bolesnici. Ne postoji statistički značajna razlika u mestu pojave pogoršanja bolesti u odnosu na način lečenja bolesnika, $p = 0.00011$.

Operativno lečenje

U našem istraživanju kod 30 bolesnika u prvom i 30 bolesnika u drugom stadijumu nemikrocelularnog karcinoma bronha je sprovedeno operativno lečenje. Od 60 operisanih bolesnika kod njih 20 je sprovedena desna gornja lobektomija (33.33%), kod 14 leva gornja lobektomija 23.33%), kod 7 (5%) leva donja lobektomija i desna pulmektomija, kod 6 (4.28%) leva pulmektomija, kod 4 (2.85%), desna donja lobektomija, i kod 2 bolesnika (1.42%) bilobektomija. Nije ustanovljena statistički značajna razlika u odnosu na vrstu operacije u prvom i drugom stadijumu bolesti. $p = 0.109$.

U sklopu analize uticaja pojedinih faktora rizika na preživljavanje svih bolesnika u ispitivanju – Cox regresija, ispitivan je uticaj operacije kao faktora rizika. Kao referentna vrednost za promenjivu koja pokazuje da li je pacijent operisan ili ne uzeta je vrednost operisan, a hazard odnos od 1.761 pokazuje da je približno 2 puta veći rizik od smrtnog ishoda kod neoperisanih pacijenata nego kod operisanih pacijenata.

U našem istraživanju kumulativno preživljavanje bolesnika u prvom stadijumu bolesti lećenih operativno u odnosu na vrstu operativnog zahvata ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju, $p = 0.55330$. Kumulativno preživljavanje bolesnika u drugom stadijumu bolesti lećenih

operativno u odnosu na vrstu operativnog zahvata ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju, $p = 0.25982$.

Odgovor na terapiju

U našem istraživanju kod 40 bolesnika u prvom i 40 bolesnika u drugom stadijumu nemikrocelularnog karcinoma bronha je sprovedeno konzervativno lečenje zbog prisutnih komorbiditeta. Lečeni su primenom hemioterapije i radioterapije.

Praćenje terapijskog odgovora konzervativno lečenih bolesnika je sprovedeno prema kriterijumima: kompletan odgovor na terapiju (CR), delimičan radiološki odgovor (PR), bez promena, stabilna bolest (SD) i progresija bolesti (PD).

Od 80 konzervativno lečenih bolesnika njih 29 ili 36.25% je imalo stabilnu bolest, 49 ili 61.25% parcijalnu remisiju, a 2 bolesnika ili 2.55 progresiju bolesti. Stopa odgovora je bila 35%. Nije ustanovljena statistički značajna razlika u odgovoru na terapiju među navedenim grupama, $p = 0.32987$. Takođe, u našem istraživanju nije ustanovljena statistički značajna razlika u odgovoru na terapiju vezane za starost ($p = 0.55454$), pušenje ($p = 0.50539$), alkohol ($p = 0.81588$), respiratorni ($p = 0.32987$) i kardiovaskularni status ($p = 0.23262$).

Analiza preživljavanja

Srednje preživljavanje svih bolesnika je 19.82 meseca, najkraće 5 meseci, a najduže 40 meseci. Srednje preživljavanje u prvom stadijumu kod operisanih bolesnika je bilo 22.4 meseca, kod neoperisanih 18.78, meseci. Srednje preživljavanje u drugom stadijumu kod operisanih je bilo 21.93 meseca, a kod neoperisanih 17.35 meseci. Ustanovljeno je da postoje statistički značajne razlike u odnosu na srednje preživljavanje među pojedinim grupama bolesnika ($p = 0.0665$). Srednje vreme preživljavanja svih operativno lečenih bolesnika (prvi i drugi stadijum) je 22.17 meseci, a konzervativno lečenih bolesnika (prvi i drugi stadijum) 18.06 meseci i postoje značajne razlike u vremenu preživljavanja između operabilnih i inoperabilnih bolesnika, $p = 0.008168$.

Analiza preživljavanja u odnosu na stadijum bolesti

Kumulativno preživljavanje bolesnika u odnosu na stadijum bolesti ukazuje da ne postoje statistički značajna razlika u preživljavanju, $p = 0.174$, iako postoji razlika u srednjem preživljavanju (20.33 meseca naspram 19.31). Kumulativno preživljavanje po podstadijumima bolesti ukazuje da ne postoje statistički značajne razlike u vremenu preživljavanja između podstadijuma bolesti T1N0, T2N0, T1N1, T2N1 i T3N0. ($p = 0.632$).

Analiza preživljavanja bolesnika u prvom stadijumu nemikrocelularnog karcinoma bronha lečenih operativno i lečenih konzervativno

Kumulativno preživljavanje bolesnika u prvom stadijumu bolesti lečenih operativno i konzervativno pokazuje da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju između te dve grupe, te da statistički značajno duže žive bolesnici koji su lečeni operativno ($p = 0.02957$).

Analiza preživljavanja bolesnika u drugom stadijumu nemikrocelularnog karcinoma bronha lečenih operativno i lečenih konzervativno

Kumulativno preživljavanje bolesnika u drugom stadijumu bolesti lečenih operativno i konzervativno pokazuje da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju između te dve grupe, te da statistički značajno duže žive bolesnici koji su lečeni operativno ($p = 0.00239$).

Analiza preživljavanja operativno lečenih bolesnika u prvom i drugom stadijumu bolesti

Kumulativno preživljavanje operativno lečenih bolesnika u prvom i drugom stadijumu bolesti ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju, $p = 0.4567$.

Analiza preživljavanja konzervativno lečenih bolesnika u prvom i drugom stadijumu bolesti

Kumulativno preživljavanje konzervativno lečenih bolesnika u prvom i drugom stadijumu bolesti ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju, $p = 0.19524$.

Analiza preživljavanja u odnosu na kardiovaskularne komorbiditete

Kumulativno preživljavanje svih bolesnika u prvom i drugom stadijumu bolesti u odnosu na prisutan kardiovaskularni komorbiditet ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju, $p = 0.10401$.

Analiza preživljavanja bolesnika u drugom stadijumu operativno i konzervativno lečenih ukazuje na to da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na kardiovaskularni komorbiditet, tj. da statistički značajno kraće žive bolesnici koji su imali kardiovaskularni komorbiditet, $p = 0.04448$.

Analiza preživljavanja u odnosu na respiratorni komorbiditet

Kumulativno preživljavanje svih bolesnika u prvom i drugom stadijumu bolesti u odnosu na prisutan respiratorni komorbiditet ukazuje da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju, $p = 0.00686$. Statistički značajno duže žive bolesnici koji nemaju respiratorni komorbiditet u odnosu na one koji imaju.

Kumulativno preživljavanje bolesnika u prvom i drugom stadijumu bolesti lečenih konzervativno u odnosu na prisutan respiratorni komorbiditet ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju, $p = 0.44087$, tj. da nema značajnog uticaja respiratornog komorbiditeta na preživljavanje vezano za stadijum bolesti.

Analiza preživljavanja konzervativno lečenih bolesnika u prvom stadijumu nemikrocelularnog karcinoma bronha u odnosu na način lečenja

Kumulativno preživljavanje konzervativno lečenih bolesnika u prvom stadijumu bolesti ukazuje da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na način lečenja, odnosno da statistički značajno duže žive bolesnici lečeni hemioradioterapijom. ($p = 0.01009$)

Analiza preživljavanja konzervativno lečenih bolesnika u drugom stadijumu nemikrocelularnog karcinoma bronha u odnosu na način lečenja

Kumulativno preživljavanje konzervativno lečenih bolesnika u prvom stadijumu bolesti ukazuje da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na način lečenja, odnosno da statistički značajno duže žive bolesnici lečeni hemioradioterapijom. ($p = 0,03993$).

Analiza preživljavanja bolesnika u prvom stadijumu lečenih primenom hemioterapije, radiote-rapije i hemioradioterapije u odnosu na operativno lečene bolesnike

Kumulativno preživljavanje bolesnika u prvom stadijumu bolesti ukazuje da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na način lečenja, odnosno da statistički značajno duže žive bolesnici lečeni operativno u odnosu na bolesnike lečene primenom hemioterapije, $p = 0.00114$, radioterapije, $p = 0.0393$, ali da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju operativno lečenih bolesnika u odnosu na bolesnike konzervativno lečene primenom kombinovane hemioradioterapije, $p = 0.21071$.

Analiza preživljavanja bolesnika u drugom stadijumu lečenih primenom hemioterapije, radio-terapije i hemioradioterapije u odnosu na operativno lečene bolesnike

Kumulativno preživljavanje bolesnika u drugom stadijumu bolesti ukazuje da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na način lečenja, odnosno da statistički značajno duže žive bolesnici lečeni operativno u odnosu na bolesnike lečene primenom radioterapije, na nivou statističke značajnosti 0.08. $p = 0.08004$, kao i primene hemioradioterapije, $p = 0.06530$, (na nivou statističke značajnosti 0,06).

7.1. IZVEDENI ZAKLJUČCI

- Respiratorni i kardiovaskularni komorbiditeti su najčešći kod bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha.
- Kumulativno preživljavanje bolesnika u drugom stadijumu bolesti u odnosu na prisutan kardiovaskularni komorbiditet ukazuje da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju, tj. da statistički značajno duže žive bolesnici bez kardiovaskularnog komorbiditeta.
- Kumulativno preživljavanje svih bolesnika u prvom i drugom stadijumu bolesti u odnosu na prisutan respiratorni komorbiditet ukazuje da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju. Statistički značajno duže žive bolesnici koji nemaju respiratorni komorbiditet u odnosu na one koji imaju.
- Multivarijantnom analizom je ustanovljen približno isti rizik od smrtnog ishoda u stadijumu T2N0 u odnosu na stadijum T1N0, dok je 3.26 puta veći rizik od smrtnog ishoda u stadijumu T1N1 nego u stadijumu T1N0. U stadijumu T2N1 je 1.33 puta veći rizik nego u stadijumu T1N0. U stadijumu T3N0 je približno isti rizik kao i u stadijumu T1N0.
- Relaps bolesti se javio nakon prosečno 13.6 meseci, najčešća lokalizacija su pluća.
- Operativno lečenje i dalje predstavlja najbolju terapijsku opciju za prvi i drugi stadijum karcinoma bronha, u ovom istraživanju je ustanovljena statistički značajna razlika u preživljavanju operativno i konzervativno lečenih bolesnika.

8. PROGRAMSKA PODRŠKA

Za statističku obradu podataka u ovom radu korišćene su dve programske podrške, *Statistica 10* i *IBM SPSS Statistic* (*Statistical Package for the Social Sciences*). Razlog za paralelnu upotrebu ova dva programska paketa leži u želji za upoznavanjem njihove funkcionalnosti, kao i poređenje rezultata dobijenih njihovom primenom nad istim skupom podataka.

Statistica se pokazala kao programska podrška koja omogućava lepše unošenje podataka, dok se kao nedostatak može navesti nemogućnost automatskog sekvencijalnog izvršavanja više funkcija nad istim setom podataka. Takođe, grafički prikaz rezultata bi mogao da bude bolji (estetski lepši).

Kao glavni nedostatak *IBM SPSS Statistic*-e može se navesti otežano unošenje podataka, dok se kao prednost može navesti mogućnost automatskog sekvencijalnog izvršavanja funkcija, čitljivija grafička reprezentacija rezultata analize.

Prilikom izbora jedne od ove dve programske podrške prevagu može načiniti bolji korisnički interfejs, jednostavnost upotrebe koju po ličnom mišljenju više poseduje *SPSS* u odnosu na *Statistic*-u 10, podržanost matematičkih funkcija kao i brzina obrade velikog broja podataka.

9. ZAKLJUČAK

Karcinom bronha predstavlja jednu od najčešćih malignih bolesti i trenutno je vodeći uzrok smrti među malignim bolestima širom sveta. U SAD-u (Sjedinjenim Američkim Državama) karcinom bronha predstavlja najčešći uzrok smrti među malignim bolestima, kako kod muškaraca, tako i kod žena sa incidencom oko 70 na 100.000 stanovnika. Odnoseći oko 187.000 života godišnje, karcinom bronha uzrokuje oko jednu trećinu smrtnih ishoda od malignih bolesti u Evropskoj Uniji. U Srbiji svake godine od raka oboli oko 30.000 osoba (Registar za rak centralne Srbije i Registar za maligne neoplazme Vojvodine).

U ovom radu je upoređivana dužina preživljavanja bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha u prvom i drugom stadijumu bolesti, koji su lečeni operativnim postupkom i konzervativnim metodama. Zbog velikog obima različitih podataka za svakog pacijenta, nisu uzete sve promenljive u obzir, tj. za analizu su korištene one promenljive koje imaju potencijalni uticaji vreme preživljavanja pacijenata, kao i izvestan rizik za oboljenje od carcinoma.

Vršenjem analize preživljavanja na ovom skupu podataka može dalje da se razvija ali i da posluži kao osnova za dalju analizu i za dalja zaključivanja o vremenu preživljavanja pacijenata obolelih od carcinoma.

10. LITERATURA

1. David G. Kleinbaum, *Survival Analysis, A Self–Learning Text*, 1996 Springer-Verlag New York, Inc.
2. <http://www.medcalc.org/manual/kaplan-meier.php>, *Kaplan-Meier survival curves*
3. <http://www.graphpad.com/prism/learn/survival%20analysis.pdf>, *Step-by-Step Examples*, Kaplan - Meier Survival Analysis
4. David Collett, *Modelling Survival Data in Medical Research*, Second Edition, 2003, Chapman & Hall/CRC, CRC Press LLC
5. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Srpsko lekarsko društvo, *Prevenција malignih bolesti*, Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, Izdavač Srpsko lekarsko društvo, novembar 2005.
6. <http://www.beranetown.net/forum/index.php?topic=2172.0>, *Tumačenje biohemijskih analiza krvi i urina*
7. <http://www.statsoft.com/unique-features/visual-introduction-to-statistica/>, *Visual Introduction to Statistica*
8. Statistica, *Quick Reference*, StatSoft 2011. Godina
9. <http://www.onk.ns.ac.rs/registar.htm> *Registar za rak Vojvodine.trendovi*, Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica
10. Zagorka Lozanov-Crvenković, *Skripta iz statistike za studente matematike*, <http://sites.dmi.rs/personal/crvenkovicz/nastava/nastavastatistika.html>

11. DODATAK RADU

11.1. MEDICINSKI OSVRT NA KARCINOM

11.1.1. Definicija tumora

Reč „tumor“ je latinskog porekla i znači *otok*. Danas se taj pojam koristi kao oznaka za novotvorenine (neoplazije). Pojam neoplazija označava novonastalu pojavu u organizmu koja je nastala kao posledica različitih unutrašnjih i spoljašnjih faktora koji deluju na organizam. Novotvorenine nastaju kada se izgubi normalna regulacija kontrolnih mehanizama rasta ćelije.

Tumori mogu biti dobroćudni i zloćudni. Dobroćudni (benigni) tumori su dobro diferencirani, tj. njihova struktura je vrlo slična zdravom tkivu ili organu. Oni sporije rastu, nemaju sposobnost oštećenja okolnog tkiva i stvaranja metastaza. Rak (kancer) predstavlja zloćudni oblik tumora. Zloćudni (maligni) tumori mogu dati sliku dobro diferenciranih, ali češće su to slabo diferencirana tkiva. Manjak diferencijacije ćelija je bitna karakteristika zloćudnih promena. Maligni tumori rastu brže, lokalno napadaju i razaraju okolno tkivo i stvaraju metastaze u organizmu.

Izrazi karcinom, neoplazija i malignitet obično se ravnopravno koriste u istom smislu u stručnoj i popularnoj literaturi.

11.1.2. Epidemiologija

Prema podacima Registra za rak centralne Srbije i Registra za maligne neoplazme Vojvodine, u Srbiji svake godine od raka oboli oko 30.000 osoba. Kod muškaraca, najčešće se radi o malignim tumorima pluća, debelog creva, želuca i prostate. Kod žena, najčešći su maligni tumori dojke, debelog creva, grlića materice, pluća i tela materice. Maligna oboljenja su odgovorna za oko 18.5% ukupne smrtnosti i nalaze se na drugom mestu, iza oboljenja srca i krvnih sudova.

Broj obolelih i umrlih od malignih oboljenja u našoj zemlji je u poslednjih nekoliko decenija u neprekidnom porastu. Sa izuzetkom raka želuca, čija učestalost opada, i raka grlića materice koji pokazuje oscilacije, kod svih vodećih malignih bolesti uočava se porast obolevanja i umiranja. Učestalost malignih bolesti, kao i zastupljenost najčešćih tipova u Srbiji, slične su kao i u okolnim zemljama. U poređenju sa ostalim delovima Evrope, ukupna stopa učestalosti malignih bolesti u Srbiji spada u grupu stopa srednjih vrednosti. Međutim, prema učestalosti raka pluća i raka grlića materice, naša zemlja je među vodećima u Evropi.

Prema podacima Hospitalnog registra za rak Instuta za onkologiju Republike Srbije najčešće lokalizacije malignih oboljenja u 2005. godini su bile:

LOKALIZACIJA	BROJ	%
Dojka	1326	29
Grlić materice	657	13
Pluća	391	8
Telo materice	369	7
Kolon, rektum, rektosigmoidni spoj	350	7
Larinks	246	5
Jajnik	188	4
Melanom	144	3
Prostata	144	3
CNS	136	3
Ostale	1044	20
U k u p n o	5105	100%

11.1.3. Etiologija

Pušenje

Većina slučajeva karcinoma pluća je uslovljena pušenjem cigareta. Pušenjem cigareta se oslobađa oko 300 hemijskih jedinjenja, od kojih su 40 potentni karcinogeni.

Istraživanje o prevenciji karcinoma sprovedeno 2004.godine, koje je obuhvatilo više od 940.000 osoba starijih od 30 godina (pušači, bivši pušači i nepušači) je potvrdilo da je rizik od karcinoma bronha veći kod muškaraca i žena koje puše cigarete sa više katrana (više od 22mg), u odnosu na cigarete sa manje katrana (15 do 21 mg).

Rizik od karcinoma je povezan sa intenzitetom i dužinom pušenja. Podaci iz Studije o prevenciji karcinoma ukazuju na to da pušenje jedne pakle cigareta dnevno 30 godina povećava rizik od karcinoma bronha 20 do 60 puta

kod muškaraca i 14 do 20 puta kod žena u poredjenu sa osobama koje nikada nisu pušile. Dok je veza između pušenja i karcinoma bronha jasna, rizik pasivnog pušenja je još kontroverzno pitanje. Osobe koje su izložene pasivnom pušenju inhaliraju kancerogene materije, ali u značajno nižoj koncentraciji u odnosu na pušače. Pasivno pušenje povećava rizik od karcinoma bronha za 20-30%.

Genetska predispozicija

Iako je većina slučajeva karcinoma bronha uslovljena pušenjem, manje od 20% pušača dobije bolest. Ta zapažanja ukazuju na genetsku predispoziciju za karcinom bronha, ali geni odgovorni za ovu bolest su neprepoznati. Postoji nekoliko studija koje ukazuju na povećan rizik od karcinoma bronha među rođacima bolesnika sa karcinomom. Hemminki i njegovi saradnici su dokazali da je tri puta veći rizik pojave bolesti kod blizanaca. Brojni karcinogeni iz duvanskog dima su potencijalni mutageni i mogu uticati na gensko oštećenje u smislu pojave oštećenja mehanizma reparacije DNK.

Profesionalna izloženost

Različita zanimanja su povezana sa potencijalnim rizikom za pojavu karcinoma bronha. Ona obuhvataju izloženost azbestu, silicijumu, organskim jedinjenjima kao što je hloral-metil-etar, policiklični aromatski hidrokarbonati, metalima, kao što je hrom, nikel, arsen ili jonozirajućem zračenju. Generalno se smatra da pušenje cigareta potencira efekte profesionalnih štetnih dejstava.

Izloženost azbestu, koji je glavni faktor rizika za pojavu malignog mezotelioma (retka vrsta raka pluća), je udružena sa povećanim rizikom za karcinom bronha. Karcinom bronha se razvija 30 do 35 godina nakon izloženosti azbestu.

Generalno, postoji kompleksna povezanost efekata pušenja, profesionalne izloženosti i genetskih faktora.

11.1.4. Histopatologija karcinoma bronha

Najčešći tumori pluća su maligni epitelni tumori. Oni se dele na: skvamozni karcinom, mikrocelularni karcinom, adenokarcinom i druge. Skvamozni karcinom, adenokarcinom i makrocelularni karcinom predstavljaju nemikrocelularni karcinom pluća (80-85%), koji se od mikrocelularnog karcinoma pluća (15-20%) razlikuje po histološkim svojstvima, biološkim karakteristikama (različiti stepen malignosti, senzitivnost prema hemo i radioterapiji) i kliničkom ponašanju.

Skvamozni karcinom se histološki sastoji od grupa epitelijalnih ćelija sa izraženom keratinizacijom, interćelijskim mostovima i formacijama u obliku perli. On ima osobinu sporog rasta, tako da od njegovog nastanka pa do kliničkog ispoljavanja tumora prođe oko 3 do 4 godine.

Mikrocelularni karcinom je maligni epitelni tumor koji se sastoji od malih ćelija oskudne citoplazme, loše definisanih ivica i odsutnih ili neprimetnih nukeolusa. Broj mitoza (deobe ćelije) je velik. Kod većine pacijenata brzo dolazi do relapse (ponovnog javljanja) bolesti.

Adenokarcinom je najčešće lokalizovan na periferiji pluća. Još 1999. godine Svetska zdrava-vstvena organizacija je prepoznala 14 podtipova adenokarcinoma bronha, ali se samo nekoliko tipova pojavljuje u većini slučajeva.

11.1.5. Metastaziranje

Metastaziranje predstavlja aktivno ili pasivno prenošenje tumorskih ćelija iz primarnog tumora u udaljena područja u organizmu, sa razvojem kolonije u udaljenoj regiji. Neizlečivost bolesnika sa malignom bolesti obično je prouzrokovana razvojem metastatske bolesti.

11.1.6. Terapija

Osnovni cilj svake terapije je izlečenje bolesnika. Kod malignih oboljenja mali broj obolelih ima šansu za izlečenje, jer se često karcinom otkriva u kasnoj fazi.

Hirurško lečenje je metod izbora u lečenju karcinoma pluća. Samo mali broj bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom pluća je pogodan za operativno lečenje. Na žalost, u vreme dijagnoze samo 30% pacijenata su kandidati za operativno lečenje, 30 % imaju lokalno uznapredovalu bolest, a 40% metastatsku bolest.

Hemoterapija je modalitet lečenja koji se kod solidnih tumora koristio samo kod diseminovanog oblika bolesti, ali se u novije vreme koristi kod početnih stadijuma. Cilj primene hemoterapije kod metastatske bolesti je produženje preživljavanja, poboljšanje kvaliteta života i smanjenje tegoba.

Radioterapija se najlakše podnosi od svih terapijskih pristupa. Kod neresektabilnih bolesnika ona predstavlja primarni tretman zajedno sa hemoterapijom za lečenje tumora. U postoperativnoj primeni njena uloga je da poveća lokalnu kontrolu bolesti.

11.2. ANALIZA PODATAKA

Cilj istraživanja je ustanoviti dužinu preživljavanja bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha u prvom i drugom stadijumu bolesti, koji su lečeni operativnim postupkom i konzervativnim metodama.

Istraživanjem su obuhvaćeni bolesnici sa nemikrocelularnim karcinomom bronha, koji su lečeni u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u periodu od januara 2004. do decembra 2006.godine. Medicinska dokumentacija iz koje su se dobijali podaci o bolesnicima je obuhvatala istorije bolesti i onkološke kartone. Svi bolesnici su praćeni kroz hospitalizacije kao i kontrolne preglede Onkološke komisije. Podaci o datumu smrti su se dobijali iz medicinske dokumentacije i Registra za karcinom Vojvodine.

Istraživanjem je obuhvaćeno 140 bolesnika, koji su u Institutu lečeni u navedenom periodu. Bolesnici su podeljeni u dve grupe, a svaka grupa u dve podgrupe, zavisno od stadijuma bolesti i načina lečenja:

I grupa - bolesnici u I stadijumu bolesti nemikrocelularnog karcinoma koji su:

1. lečeni operativno
2. lečeni konzervativno, hemoterapijom i radioterapijom (inoperabilni zbog komorbiditeta).

II grupa - bolesnici u II stadijumu bolesti nemikrocelularnog karcinoma koji su:

1. lečeni operativno
2. lečeni konzervativno, hemoterapijom i radioterapijom (inoperabilni zbog komorbiditeta).

U Tabeli 1. i 2. je prikazana raspodela pacijenata po grupama.

	<i>OPERISANI</i>	<i>NEOPERISANI</i>
<i>I STADIJUM</i>	1. grupa	2. grupa
<i>II STADIJUM</i>	3. grupa	4. grupa

Tabela 1. Grupe pacijenata

Grupa	Broj	Procenat
Prva	30	21,43%
Druga	40	28,57%
Treća	30	21,43%
Četvrta	40	28,57%
Ukupno	140	100,00%

Tabela 2. Obimi grupa pacijenata obolelih od karcinoma

U Tabeli 3. je prikazana raspodela bolesnika prema podstadijumu bolesti.

Podstadijum	Broj	Procenat
T1N0	19	13,57%
T2N0	51	36,43%
T1N1	1	0,71%
T2N1	47	33,57%
T3N0	22	15,71%

Tabela 3. Distribucija bolesnika prema podstadijumu bolesti

Od ukupnog broja bolesnika kod 60 je sprovedeno operativno, dok je kod 80 sprovedeno konzervativno lečenje, Tabela 4.

Lečenje	Broj	Procenat
Operativno	60	42,86%
Konzervativno	80	57,14%

Tabela 4. Distribucija bolesnika prema načinu lečenja

Kriterijumi za nemogućnost sprovođenja operativnog lečenja su: neadekvatna plućna funkcija (najčešće, hronična opstruktivna bolest pluća), kardiovaskularne bolesti (infarkt miokarda, angina pektoris, kardijalna dekompenzacija, bolesti perifernih krvnih sudova), oštećenje jetrene funkcije i bubrežna insuficijencija.

Kod bolesnika koji su imali odgovarajuće kardiorespiratorne uslove sprovedeno je operativno lečenje u vidu lobektomije, bilobektomije ili pulmektomije. Bolesnici koji su bili u drugom postoperativnom stadijumu su primali hemoterapiju ili hemoradioterapiju.

Praćenje rezultata terapije konzervativno lečenih bolesnika je rađeno prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije na osnovu radiološkog nalaza:

- kompletan odgovor na terapiju (CR),
- delimičan radiološki odgovor (PR),
- bez promena, stabilna bolest (SD),
- progresija bolesti (PD).

11.2.1. Grupisanje pacijenata

Distribucija bolesnika prema polu

Od ukuno 140 bolesnika bilo je 120 muškaraca i 20 žena.

Pol	Broj	Procenat
Muški	120	85,71%
Ženski	20	14,29%

Tabela 5. Distribucija bolesnika prema polu

Tabela 6. prikazuje raspodelu bolesnika prema polu u različitim grupama bolesnika.

Grupa	Muški	Ženski
Prva	21 70,00%	9 30,00%
Druga	35 87,50%	5 12,50%
Treća	28 93,33%	2 6,67%
Četvrta	36 90,00%	4 10,00%
Ukupno	120 85,71%	20 14,29%

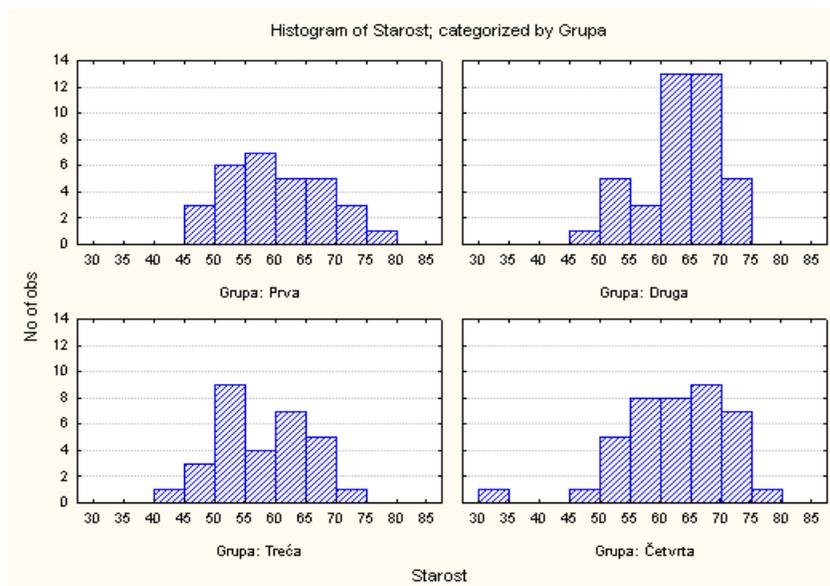
Tabela 6. Distribucija bolesnika prema polu i grupama

Distribucija bolesnika prema starosti

Prosečna starost bolesnika za sve grupe je 61.82 godina. U Tabeli 8. i na Histogramu 1. je prikazana raspodela bolesnika prema starosnoj dobi u različitim grupama.

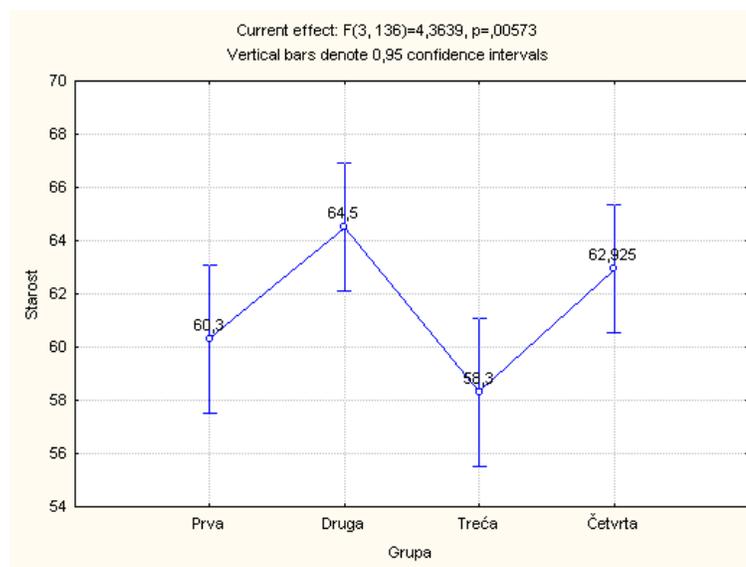
Grupa	Broj	Sredina	Std.dev.	-95,00%	+95,00%
Ukupno	140	61,82	7,98	60,49	63,15
Prva	30	60,30	8,16	57,25	63,35
Druga	40	64,50	6,29	62,49	66,51
Treća	30	58,30	7,80	55,39	61,21
Četvrta	40	62,92	8,53	60,20	65,65

Tabela 7. Distribucija bolesnika prema starosti



Histogram 1. Distribucija bolesnika prema starosti po grupama

Analizom varijanse dobija se da postoje statistički značajne razlike između prosečnih starosti pacijenata u grupama (), što znači da su bolesnici bili u proseku najstariji u drugoj grupi, a najmlađi u trećoj, Grafik 1.



Grafik 1. Distribucija bolesnika prema starosti po grupama

11.2.2. Ukupna analiza preživljavanja

Kao što je poznato, u radu je uključeno 140 pacijenata obolelih od karcinoma bronha u prvom i drugom stadijumu bolesti. Srednje vreme preživljavanje svih bolesnika je meseca, najkraće meseci, a najduže meseci. Tabela 8.

Variable	Descriptive Statistics (Podaci.sta)						
	Valid N	Mean	Median	Mode	Minimum	Maximum	Std.Dev.
Vreme preživljavanja u mesecima	140	19,82143	19,00000	Multiple	5,000000	40,00000	8,736155

Tabela 8. Opisne karakteristike srednjeg preživljavanja svih bolesnika

11.3. PRIKAZ PODATAKA

11.3.1. Primena Kaplan-Meier-a na posmatrane podatke

Grupa I, pacijenti muškog pola											
inicijali pacijenta	vreme remisije	inicijali pacijenta	vreme remisije	inicijali pacijenta	vreme remisije	inicijali pacijenta	vreme remisije	inicijali pacijenta	vreme remisije	inicijali pacijenta	vreme remisije
TJ	29*	ZJ	8	TS	10	UM	12	KP	25*	MT	23
MV	11	PN	6	PS	9	PM	29	SS	10	ŠM	26
VM	34*	TS	12	CM	12	KD	19	VM	32*	VM	7
VI	11	KV	36*	VLJ	18	PC	22	KM	17	BB	17
ID	24*	KĐ	6	IA	12	VD	19	IB	17	DJ	21
MC	38	AJ	9	KJ	19	KM	9	RA	13	MA	13
JM	21	KJ	23*	CP	10	DM	26*	RS	23	SG	12
LM	16	KM	12	SD	18	PJ	37	KĐ	19	PL	25*
FS	37	EJ	10	ŠJ	10	BM	18	FT	24	CL	12
BJ	10	RG	26	JJ	15	BM	30	PB	20	JD	24
BA	15*	IN	16	SN	30	ŠS	5	BB	15	MB	18
VS	12	KS	33*	MN	21	ZB	15	PG	16	CB	23
MM	12	TA	38	PB	18	PLJ	11	EM	10	MV	24
BJ	27*	BM	18	PL	25*	BI	36*	ŠŠ	10	OB	18
KB	35	KĐ	24	SĐ	36*	DA	36*	BN	9	SP	24
HS	18*	MD	30	VP	13	BD	23*	MS	10	EM	10
KĐ	22*	HM	21	DM	18	PR	32*	SS	20	HH	12
DS	32*	VĐ	24	JG	26*	SS	30*	MM	26	PS	20
TL	22	MB	11	KJ	10	MD	25	SZ	30	PS	14
DM	19	MM	7	DŽ	38	SV	7	VD	15	BB	17*

Tabela 11. Vreme trajanja remisije, u mesecima, za grupu pacijenata muškog pola obolelih od karcinoma (sa * su označeni podaci koji su cenzurisani).

Grupa II, Pacijenti ženskog pola	
inicijali pacijenta	vreme remisije
CM	23
MM	32*
BK	28*
VJ	17
MM	32*
RT	25*
TM	26
MJ	7
BM	29*
PM	8
ĐN	30
MH	40*
PZ	24
SM	11
TM	20
TE	21
DI	14
ŽI	11
GM	12
DD	20

Tabela 12. Vreme trajanja remisije, u mesecima, za grupu pacijenata ženskih pacijenata obolelih od karcinoma (sa * su označeni podaci koji su cenzurisani).

U Tabelama 13. i 14. su prikazana vremena pojavljivanja događaja poređana rastućim redom za svaku grupu, kao i osnovne informacije za izračunavanje KM krivih.

Tabela 13. Grupa I

t_i	n_i	m_i	q_i
0	120	0	0
5	120	1	0
6	119	2	0
7	117	3	0
8	114	1	0
9	113	4	0
10	109	11	0
11	98	4	0
12	94	10	0
13	84	3	0
14	81	1	0
15	80	4	0
16	75	3	1
17	72	3	0
18	68	8	1
19	59	5	1
20	54	3	0
21	51	4	0
22	47	2	0
23	44	3	1
24	39	6	2
25	32	1	1
26	28	3	3
29	22	1	3
30	20	4	1
35	10	1	6
37	5	2	4
38	3	3	0

Tabela 14. Grupa II

t_i	n_i	m_i	q_i
0	20	0	0
7	20	1	0
8	19	1	0
11	18	2	0
12	16	1	0
14	15	1	0
17	14	1	0
20	13	2	0
21	11	1	0
23	10	1	0
24	9	1	1
26	7	1	2
30	4	1	3

Svaka tabela počinje sa nultim vremenom pojavljivanja događaja, čak i ako se ni jednoj osobi nije pojavio događaj u tom periodu, jer je dozvoljena verovatnoća da neka osoba bude cenzurisana pre prvog vremena pojavljivanja događaja.

Takođe, svaka tabela ima kolonu označenu sa n_i koja predstavlja broj osoba u rizičnom skupu na početku intervala. Pretpostavlja se da n_i uključuje one osobe kojima može da se pojavi događaj u trenutku t_i , tj. čije je vreme preživljavanja veće ili jednako sa t_i .

Da bismo, uopšte, nacrtali Kaplan-Meier-ovih kriva neophodno je u tabele dodati još jednu kolonu, označenu sa $\hat{S}(t_i)$, koja sadrži ocene verovatnoća preživljavanja. Ove verovatnoće su Kaplan-Meier-ove verovatnoće za svaku od grupa.

Tabela 15. Grupa I

t_i	n_i	m_i	q_i	$\hat{S}(t_i)$
0	120	0	0	1
5	120	1	0	0,99166667
6	119	2	0	0,98333333
7	117	3	0	0,97492877
8	114	1	0	0,96637677
9	113	4	0	0,95782476
10	109	11	0	0,94903738
11	98	4	0	0,93935332
12	94	10	0	0,9293602
13	84	3	0	0,91829639
14	81	1	0	0,9069594
15	80	4	0	0,89562241
16	75	3	1	0,88368077
17	72	3	0	0,87140743
18	68	8	1	0,85859261
19	59	5	1	0,85859261
20	54	3	0	0,84269275
21	51	4	0	0,82616936
22	47	2	0	0,80859129
23	44	3	1	0,79021422
24	39	6	2	0,76995231
25	32	1	1	0,7458913
26	28	3	3	0,71925233
29	22	1	3	0,68655904
30	20	4	1	0,65223109
35	10	1	6	0,58700798
37	5	2	4	0,46960638
38	3	3	0	0,31307092

Tabela 16. Grupa II

t_i	n_i	m_i	q_i	$\hat{S}(t_i)$
0	20	0	0	1
7	20	1	0	0,95
8	19	1	0	0,9
11	18	2	0	0,85
12	16	1	0	0,796875
14	15	1	0	0,74375
17	14	1	0	0,690625
20	13	2	0	0,6375
21	11	1	0	0,579545
23	10	1	0	0,521591
24	9	1	1	0,463636
26	7	1	2	0,397403
30	4	1	3	0,298052

U poslednjim kolonama Tabela 15. i 16. su prikazane ocenjene verovatnoće preživljavanja dobijene pomoću KM formule. Prva ocena preživljavanja u poslednjoj koloni je $\hat{S}(0) = 1$, u obe grupe, jer ona daje verovatnoću preživljavanja posle nultog vremena. Ostale ocene preživljavanja su izračunate množenjem ocena (razlomaka) za preživljavanje sa ocenom iz predhodnom vremenskog trenutka. Na primer, za grupu 1, razlomak $\frac{119}{120}$ je preživljavanje posle 5 meseca, jer 120 pacijenata muškog pola ostaje u životu sve do 5-tog meseca i 1 od svih muških pacijenata je imao događaj posle 5-tog meseca. Sve ostale ocene su izračunate analogno ovome.

11.3.2. Podaci za log-rank testiranje

neuspesi			skup rizika	
t_j	m_{1j}	m_{2j}	n_{1j}	n_{2j}
0	0	0	120	20
5	1	0	120	20
6	2	0	119	20
7	3	1	117	20
8	1	1	114	19
9	4	0	113	19
10	11	0	109	19
11	4	2	98	18
12	10	1	94	16
13	3	0	84	16
14	1	1	81	15
15	4	0	80	15
16	3	0	75	15
17	3	1	72	14
18	8	0	68	14
19	5	0	59	14
20	3	2	54	13
21	4	1	51	11
22	2	0	47	11
23	3	1	44	10
24	6	1	39	9
25	1	0	32	9
26	3	1	28	7
29	1	0	22	7
30	4	1	20	4
35	1	0	10	2
37	2	0	5	1
38	3	0	3	1

Tabela 17.

neuspesi			skup rizika		očekovano		registrovano-očekivano	
t_j	m_{1j}	m_{2j}	n_{1j}	n_{2j}	e_{1j}	e_{2j}	$m_{1j} - e_{1j}$	$m_{2j} - e_{2j}$
0	0	0	120	20	0	0	0	0
5	1	0	120	20	0,8571429	0,1428571	0,142857143	-0,142857143
6	2	0	119	20	1,7122302	0,2877698	0,287769784	-0,287769784
7	3	1	117	19	3,4411765	0,5588235	-0,441176471	0,441176471
8	1	1	114	19	1,7142857	0,2857143	-0,714285714	0,714285714
9	4	0	113	19	3,4242424	0,5757576	0,575757576	-0,575757576
10	11	0	109	19	9,3671875	1,6328125	1,6328125	-1,6328125
11	4	2	98	18	5,0689655	0,9310345	-1,068965517	1,068965517
12	10	1	94	16	9,4	1,6	0,6	-0,6
13	3	0	84	16	2,52	0,48	0,48	-0,48
14	1	1	81	15	1,6875	0,3125	-0,6875	0,6875
15	4	0	80	15	3,3684211	0,6315789	0,631578947	-0,631578947
16	3	0	75	15	2,5	0,5	0,5	-0,5
17	3	1	72	14	3,3488372	0,6511628	-0,348837209	0,348837209
18	8	0	68	14	6,6341463	1,3658537	1,365853659	-1,365853659
19	5	0	59	14	4,0410959	0,9589041	0,95890411	-0,95890411
20	3	2	54	13	4,0298507	0,9701493	-1,029850746	1,029850746
21	4	1	51	11	4,1129032	0,8870968	-0,112903226	0,112903226
22	2	0	47	11	1,6206897	0,3793103	0,379310345	-0,379310345
23	3	1	44	10	3,2592593	0,7407407	-0,259259259	0,259259259
24	6	1	39	9	5,6875	1,3125	0,3125	-0,3125
25	1	0	32	9	0,7804878	0,2195122	0,219512195	-0,219512195
26	3	1	28	7	3,2	0,8	-0,2	0,2
29	1	0	22	7	0,7586207	0,2413793	0,24137931	-0,24137931
30	4	1	20	4	4,1666667	0,8333333	-0,166666667	0,166666667
35	1	0	10	2	0,8333333	0,1666667	0,166666667	-0,166666667
37	2	0	5	1	1,6666667	0,3333333	0,333333333	-0,333333333
38	3	0	3	1	2,25	0,75	0,75	-0,75
total	96	14			91,451209	18,548791	4,548790759	-4,548790759

Tabela 18.

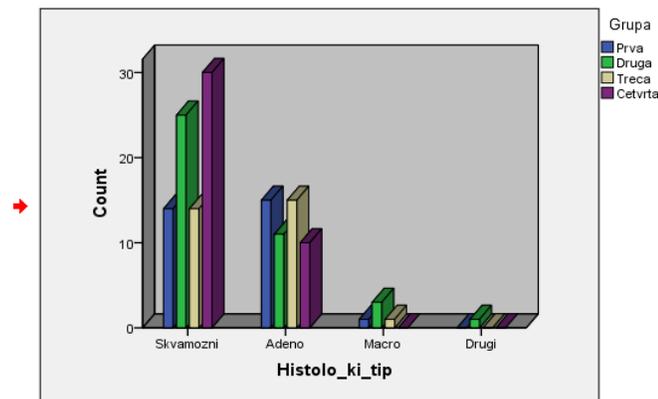
0	0	0	120	20	0	0	0	0	0
5	1	0	120	20	0,8571429	0,1428571	0,142857143	-0,142857143	0,122449
6	2	0	119	20	1,7122302	0,2877698	0,287769784	-0,28769784	0,2445788
7	3	1	117	19	3,4411765	0,5588235	-0,441176471	0,441176471	0,4700692
8	1	1	114	19	1,7142857	0,2857143	-0,714285714	0,714285714	0,2430427
9	4	0	113	19	3,4242424	0,5757576	0,575757576	-0,575757576	0,481596
10	11	0	109	19	9,3671875	1,6328125	1,6328125	-1,6328125	1,2809583
11	4	2	98	18	5,0689655	0,9310345	-1,068965517	1,068965517	0,7523652
12	10	1	94	16	9,4	1,6	0,6	-0,6	1,2418349
13	3	0	84	16	2,52	0,48	0,48	-0,48	0,3950545
14	1	1	81	15	1,6875	0,3125	-0,6875	0,6875	0,2608964
15	4	0	80	15	3,3684211	0,6315789	0,631578947	-0,631578947	0,5118
16	3	0	75	15	2,5	0,5	0,5	-0,5	0,4073034
17	3	1	72	14	3,3488372	0,6511628	-0,348837209	0,348837209	0,5259186
18	8	0	68	14	6,6341463	1,3658537	1,365853659	-1,365853659	1,034775
19	5	0	59	14	4,0410959	0,9589041	0,95890411	-0,95890411	0,7319489
20	3	2	54	13	4,0298507	0,9701493	-1,029850746	1,029850746	0,7345228
21	4	1	51	11	4,1129032	0,8870968	-0,112903226	0,112903226	0,6818589
22	2	0	47	11	1,6206897	0,3793103	0,379310345	-0,379310345	0,3019797
23	3	1	44	10	3,2592593	0,7407407	-0,259259259	0,259259259	0,5694024
24	6	1	39	9	5,6875	1,3125	0,3125	-0,3125	0,9302693
25	1	0	32	9	0,7804878	0,2195122	0,219512195	-0,219512195	0,1713266
26	3	1	28	7	3,2	0,8	-0,2	0,2	0,5835294
29	1	0	22	7	0,7586207	0,2413793	0,24137931	-0,24137931	0,1831153
30	4	1	20	4	4,1666667	0,8333333	-0,166666667	0,166666667	0,5736715
35	1	0	10	2	0,8333333	0,1666667	0,166666667	-0,166666667	0,1388889
37	2	0	5	1	1,6666667	0,3333333	0,333333333	-0,333333333	0,2222222
38	3	0	3	1	2,25	0,75	0,75	-0,75	0,1875
total	96	14			91,451209	18,548791	4,548790759	-4,548790759	13,98596

Tabela 19.

GRAPH
/BAR(GROUPED)=COUNT BY Histolo_ki_tip BY Grupa.

Graph

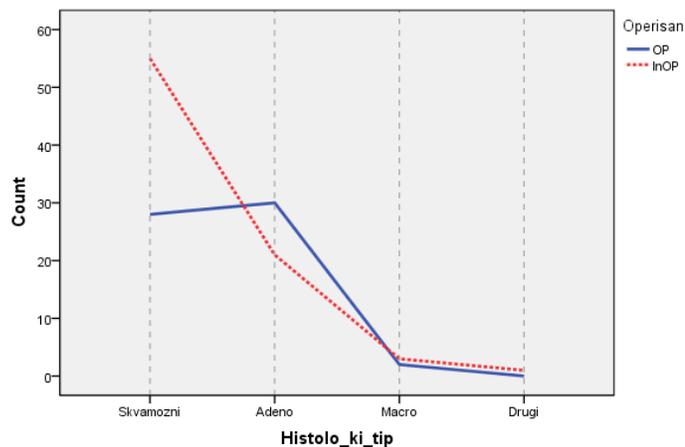
[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav



Grafik 12. Raspedela histološkog tipa karcinoma po grupama

Graph

[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav



Grafik 13. Odnos vrste karcinoma i načina lečenja

	RT	HT	HRT	OP	OP+HT	OP+HRT	Ukupno
Prva grupa	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	30 100,00%	0 0,00%	0 0,00%	30
Druga grupa	20 50,00%	2 5,00%	18 45,00%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	40
Treća grupa	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	22 73,33%	8 26,67%	30
Četvrta grupa	22 55,00%	5 12,50%	13 32,50%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	40
Ukupno	42 30,00%	7 5,00%	31 22,14%	30 21,43%	22 15,71%	8 5,71%	140

Tabela 25. Raspodela bolesnika prema grupama i terapiji

Oznake: RT-radioterapija; HT-hemoterapija; HRT-kombinovano radioterapija i hemoterapija; OP-opera-tivno lečenje; OP+HT-operativno lečenje i hemoterapija; OP+HRT - operativno lečenje i hemoradioterapija.

	RT	HT	HRT	OP	OP+HT	OP+HRT	Ukupno
T1N0	2 10,53%	1 5,26%	5 26,32%	11 57,89%	0 0,00%	0 0,00%	19
T2N0	18 35,29%	1 1,96%	13 25,49%	19 37,25%	0 0,00%	0 0,00%	51
T1N1	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	1 100,00%	0 0,00%	1
T2N1	12 25,53%	4 8,51%	9 19,15%	0 0,00%	16 34,04%	6 12,77%	47
T3N0	10 45,45%	1 4,55%	4 18,18%	0 0,00%	5 22,73%	2 9,09%	22
Ukupno	42 30,00%	7 5,00%	31 22,14%	30 21,43%	22 15,71%	8 5,71%	140

Tabela 26. Raspodela pacijenata prema stadijumu razvika tumora i sprovedenoj terapiji

	Prva grupa	Treća grupa	Ukupno
Desna gornja lobektomija	12 60,00%	8 40,00%	20
Desna donja lobektomija	3 75,00%	1 25,00%	4
Donja bilobektomija	0 0,00%	2 100,00%	2
Leva gornja lobektomija	8 57,14%	6 42,86%	14
Leva donja lobektomija	4 57,14%	3 42,86%	7
Desna pulmektomija	3 42,86%	4 57,14%	7
Leva pulmektomija	0 0,00%	6 100,00%	6
Ukupno	30	30	60

Tabela 27. Hirurški oblik lečenja

	Nepušač	Pušač	Ukupno
Prva grupa	5 16,67%	25 83,33%	30
Druga grupa	4 10,00%	36 90,00%	40
Treća grupa	5 16,67%	25 83,33%	30
Četvrta grupa	2 5,00%	38 95,00%	40
Ukupno	16 11,43	124 88,57	40

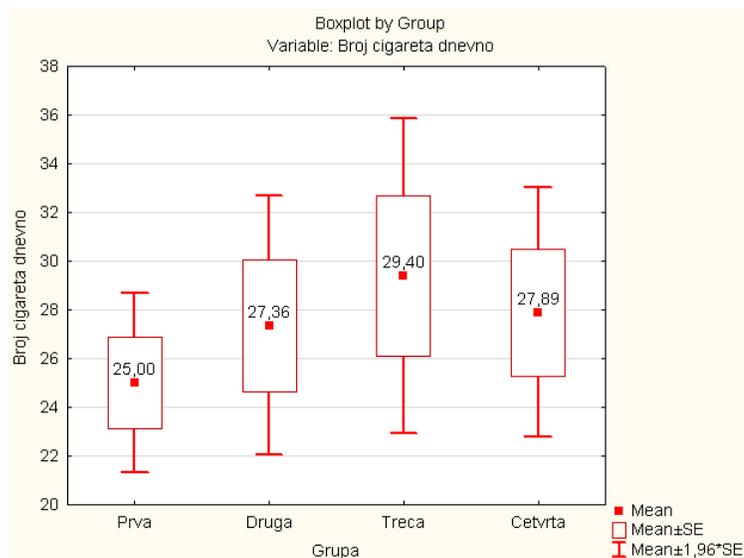
Tabela 30. Raspodela ispitivanih bolesnika u odnosu na naviku pušenja u različitim grupama

	Nepušač	Pušač	Ukupno
Operativno lečeni	10 16,67%	50 83,33%	60 100,00%
Konzervativno lečeni	6 7,50%	74 92,50%	80 100,00%
Ukupno	16	124	140

Tabela 31. Odnos pušačkog statusa i načina lečenja bolesnika

Descriptive Statistics (Podaci.sta)	
Include cases: 1:30	
Variable	Valid N Mean Median Minimum Maximum Std.Dev.
Broj godina pušenja	25 33,40000 35,00000 20,00000 50,00000 8,864724
Descriptive Statistics (Podaci.sta)	
Include cases: 31:70	
Variable	Valid N Mean Median Minimum Maximum Std.Dev.
Broj godina pušenja	36 34,16667 35,00000 20,00000 50,00000 9,831436
Descriptive Statistics (Podaci.sta)	
Include cases: 71:100	
Variable	Valid N Mean Median Minimum Maximum Std.Dev.
Broj godina pušenja	25 31,56000 30,00000 15,00000 60,00000 10,13279
Descriptive Statistics (Podaci.sta)	
Include cases: 101:140	
Variable	Valid N Mean Median Minimum Maximum Std.Dev.
Broj godina pušenja	38 36,15789 40,00000 15,00000 60,00000 10,84915

Tabela 32.



Grafik 14. Medijane broja popušenih cigareta na dan po grupama

```

GET
FILE='D:\MASTER- NINA\Podaci.sav'.
DATASET NAME DataSet1 WINDOW=FRONT.
KM Vreme_pre_ivljanja_u_mesecima BY Pu_enje
/STRATA=Grupa
/STATUS=Pre_iveo(0)
/PLOT SURVIVAL
/TEST LOGRANK
/COMPARE OVERALL STRATA.

```

Kaplan-Meier

[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav

Case Processing Summary

Grupa	Pu_enje	Total N	N of Events	Censored	
				N	Percent
Prva	Ne	5	3	2	40,0%
	Da	25	14	11	44,0%
	Overall	30	17	13	43,3%
Druga	Ne	4	2	2	50,0%
	Da	36	32	4	11,1%
	Overall	40	34	6	15,0%
Treca	Ne	5	3	2	40,0%
	Da	25	18	7	28,0%
	Overall	30	21	9	30,0%
Cetvrta	Ne	2	2	0	,0%
	Da	38	36	2	5,3%
	Overall	40	38	2	5,0%
Overall	Overall	140	110	30	21,4%

Overall Comparisons

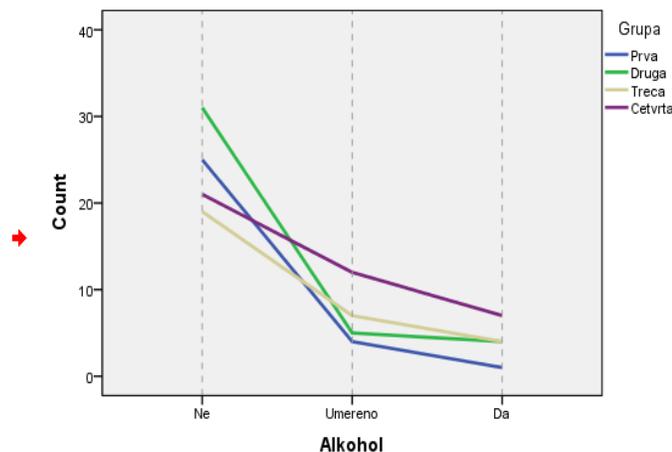
Grupa		Chi-Square	df	Sig.
Prva	Log Rank (Mantel-Cox)	,020	1	,886
Druga	Log Rank (Mantel-Cox)	,511	1	,475
Treca	Log Rank (Mantel-Cox)	,068	1	,794
Cetvrta	Log Rank (Mantel-Cox)	3,555	1	,059

Test of equality of survival distributions for the different levels of Pu_enje.

Tabele 33.

Graph

[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav



Grafik 16. Raspedela bolesnika po grupama u odnosu na naviku konzumiranja alkohola

Case Processing Summary

Alkohol	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
Ne	96	75	21	21,9%
Umereno	28	23	5	17,9%
Da	16	12	4	25,0%
Overall	140	110	30	21,4%

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,741	2	,690

Test of equality of survival distributions for the different levels of Alkohol.

Tabela 35.

Overall Comparisons

Grupa		Chi-Square	df	Sig.
Prva	Log Rank (Mantel-Cox)	2,723	2	,256
Druga	Log Rank (Mantel-Cox)	,551	2	,759
Treća	Log Rank (Mantel-Cox)	,501	2	,778
Četvrta	Log Rank (Mantel-Cox)	1,471	2	,479

Test of equality of survival distributions for the different levels of Alkohol.

Tabela 36.

Case Processing Summary

Operisan	Alkohol	Total N	N of Events	Censored	
				N	Percent
OP	Ne	44	29	15	34,1%
	Umereno	11	6	5	45,5%
	Da	5	3	2	40,0%
	Overall	60	38	22	36,7%
InOP	Ne	52	46	6	11,5%
	Umereno	17	17	0	,0%
	Da	11	9	2	18,2%
	Overall	80	72	8	10,0%
Overall	Overall	140	110	30	21,4%

Overall Comparisons

Operisan		Chi-Square	df	Sig.
OP	Log Rank (Mantel-Cox)	,050	2	,976
InOP	Log Rank (Mantel-Cox)	,362	2	,834

Test of equality of survival distributions for the different levels of Alkohol.

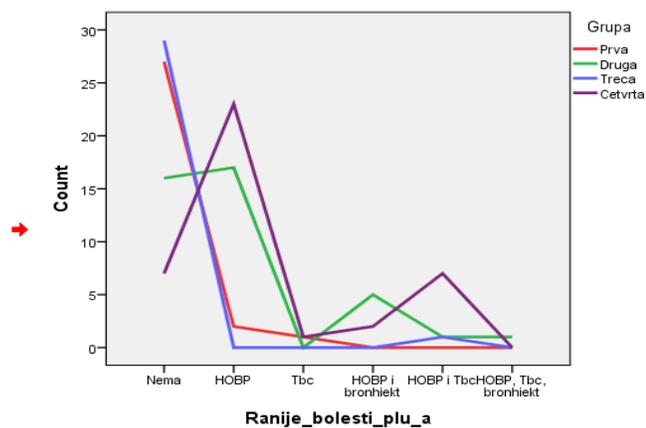
Tabela 37.

	Nema	HOBP	Tbc	HOBP i Btonhiekt.	HOBP i Tbc.	HOBP, Tbc i Bronhiekt.
Prva grupa	27	2	1	0	0	0
	90,00%	6,67%	3,33%	0,00%	0,00%	0,00%
Druga grupa	16	17	0	5	1	1
	40,00%	42,50%	0,00%	12,50%	2,50%	2,50%
Treća grupa	29	0	0	0	1	0
	96,67%	0,00%	0,00%	0,00%	3,33%	0,00%
Četvrta grupa	7	23	1	2	7	0
	17,50%	57,50%	2,50%	5,00%	17,50%	0,00%
Ukupno	79	42	2	7	9	1
	56,43%	30,00%	1,43%	5,00%	6,43%	0,71%

Tabela 38. Raspodela bolesnika po respiratornim komorbiditetima

Graph

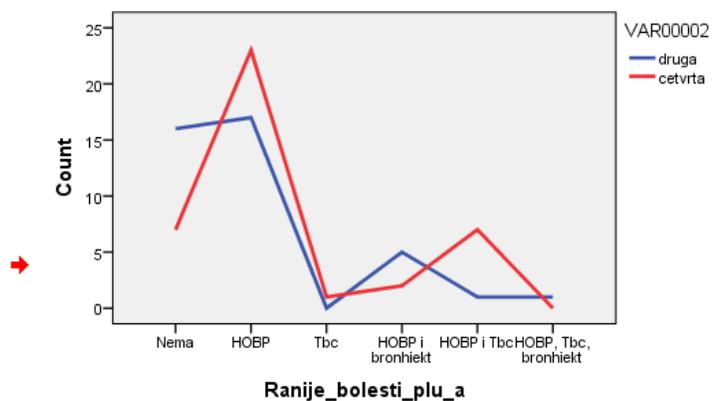
[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav



Grafik 17. Raspodela bolesnika po respiratornim komorbiditetima

Graph

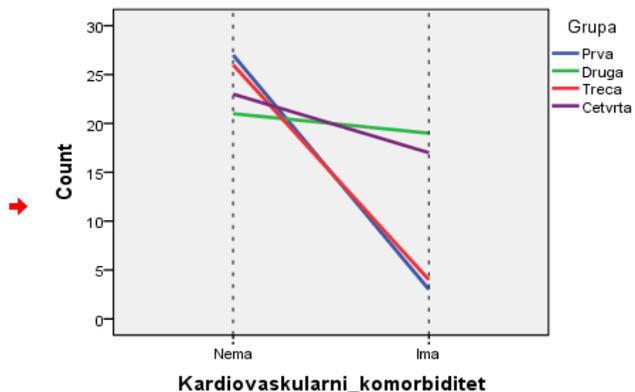
[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav



Grafik 18. Raspodela respiratornih komorbiditeta kod konzervativno lečenih bolesnika u prvom i drugom stadijumu carcinoma

Graph

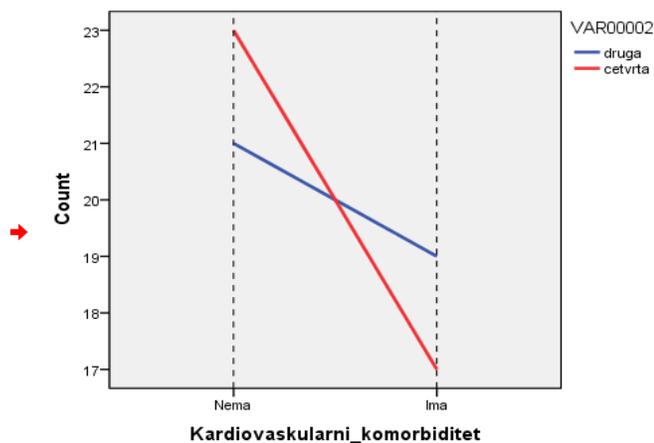
[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav



Grafik 19. Raspodela bolesnika prema kardiovaskularnom komorbiditetu

Graph

[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav



Grafik 20. Pojava kardiovaskularnog komorbiditeta kod konzervativno lečenih bolesnika

Kaplan-Meier

[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav

Case Processing Summary

Grupa	Kardiovaskularni_komorbiditet	Total N	N of Events	Censored	
				N	Percent
Prva	Nema	27	15	12	44,4%
	Ima	3	2	1	33,3%
	Overall	30	17	13	43,3%
Druga	Nema	21	18	3	14,3%
	Ima	19	16	3	15,8%
	Overall	40	34	6	15,0%
Treca	Nema	26	17	9	34,6%
	Ima	4	4	0	,0%
	Overall	30	21	9	30,0%
Cetvrta	Nema	23	21	2	8,7%
	Ima	17	17	0	,0%
	Overall	40	38	2	5,0%
Overall	Overall	140	110	30	21,4%

Overall Comparisons

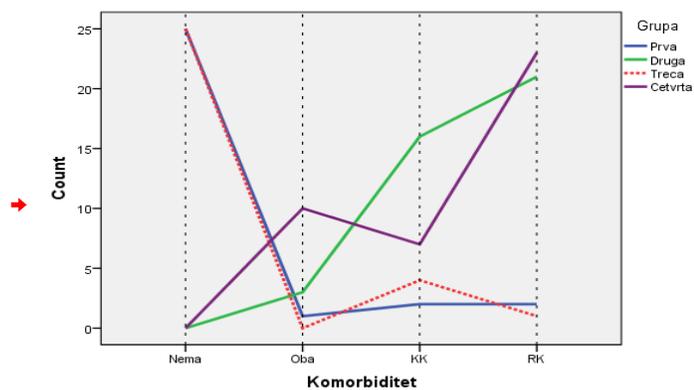
Grupa	Chi-Square	df	Sig.
Prva Log Rank (Mantel-Cox)	,361	1	,548
Druga Log Rank (Mantel-Cox)	,326	1	,568
Treca Log Rank (Mantel-Cox)	,134	1	,714
Cetvrta Log Rank (Mantel-Cox)	,554	1	,457

Test of equality of survival distributions for the different levels of Kardiovaskularni_komorbiditet.

Tabela 39.

Graph

[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav



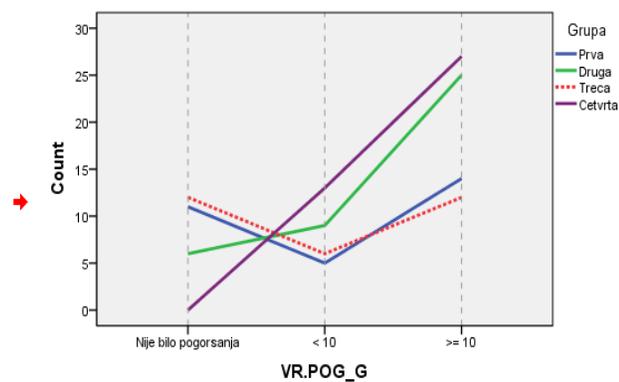
Grafik 21. Raspodela pacijenata prema komorbiditetima po grupama

	Nije bilo pogoršanja	< 10	>= 10	Ukupno
Prva grupa	11 36,67%	5 16,67%	14 46,67%	30
Druga grupa	6 15,00%	9 22,50%	25 62,50%	40
Treća grupa	12 40,00%	6 20,00%	12 40,00%	30
Četvrta grupa	0 0,00%	13 32,50%	27 67,50%	40
Ukupno	29 20,71%	33 23,57%	78 55,71%	140

Tabela 41. Vreme do progresije bolesti po grupama

Graph

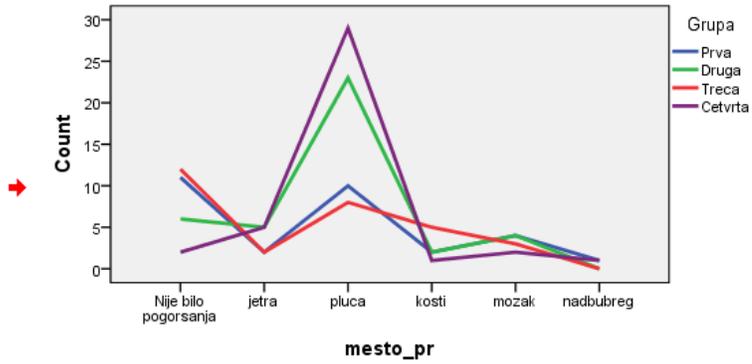
[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav



Grafik 22. Vreme do pogoršanja bolesti po grupama

Graph

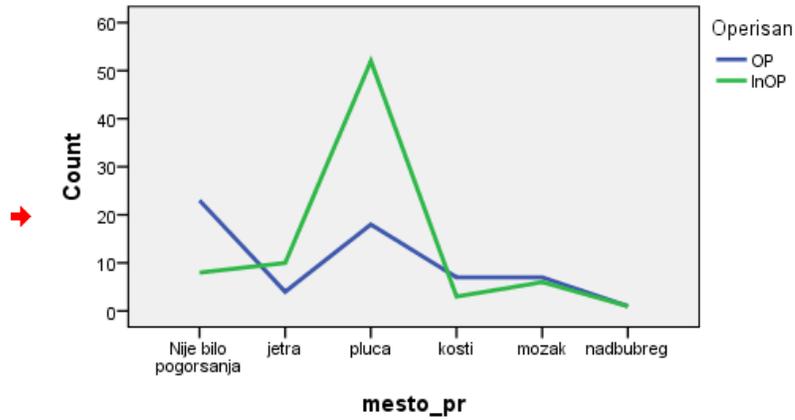
[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav



Grafik 43. Mesto pojave pogoršanja bolesti

Graph

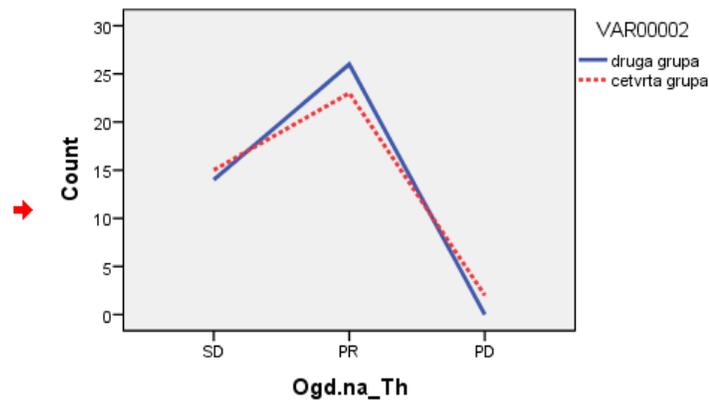
[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav



Grafik 24. Mesto pogoršanja bolesti u odnosu na način lečenja

Graph

[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav



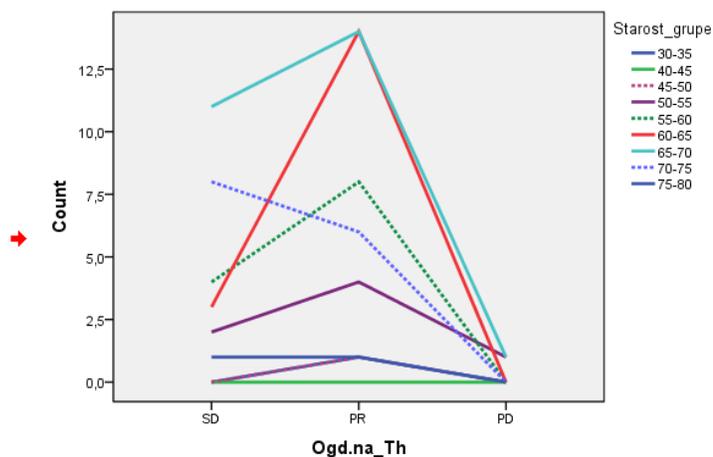
Grafik 25. Odgovor na terapiju u grupama konzervativno lečenih bolesnika

Starosna grupa	SD	PR	PD	Ukupno
30-35	0 0,00%	1 100,00%	0 0,00%	1
45-50	0 0,00%	1 100,00%	0 0,00%	1
50-55	2 28,57%	4 57,14%	1 14,29%	7
55-60	4 33,33%	8 66,67%	0 0,00%	12
60-65	3 17,65%	14 82,35%	0 0,00%	17
65-70	11 42,31%	14 53,85%	1 3,85%	26
70-75	8 57,14%	6 42,86%	0 0,00%	14
75-80	1 50,00%	1 50,00%	0 0,00%	2
Ukupno	29 36,25	49 61,25	2 2,5	80

Tabela 44. Rezultati terapije u odnosu na starost bolesnika

Graph

[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav



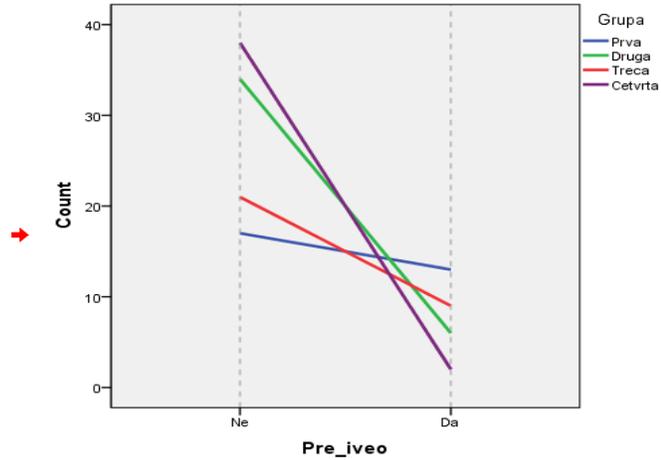
Grafik 26. Rezultati terapije u odnosu na starost bolesnika

	<=12 meseci	12 -24 meseci	> 24 meseci	Ukupno
Prva grupa	7 23,33%	10 33,33%	13 43,33%	30
Druga grupa	16 40,00%	14 35,00%	10 25,00%	40
Treća grupa	7 23,33%	10 33,33%	13 43,33%	30
Četvrta grupa	11 27,50%	25 62,50%	4 10,00%	40
Ukupno	41	59	40	140

Tabela 45. Jednodišnje i dvogodišnje preživljavanje po grupama bolesnika

Graph

[DataSet1] D:\MASTER- NINA\Podaci.sav



Grafik 27. Raspodela preživelih po grupama

11.3.3. Podaci za Cox-ov model

Operativno lečeni n=60		Konzervativno lečeni n=80	
Vreme remisije	SE	Vreme remisije	SE
29	15	6	40
11	80	12	30
34	25	36	30
23	20	6	25
32	30	9	35
11	30	23	13
28	10	12	10
24	32	10	25
38	35	8	20
21	40	26	13
17	15	30	45
32	28	16	54
16	26	33	45
37	10	38	27
10	23	18	15
25	35	24	32
26	14	40	23
7	10	24	10
15	25	30	60
12	26	21	30
12	20	24	56
29	85	11	10
27	24	7	10
35	45	10	45
18	68	9	23
22	24	12	56
32	24	18	45
22	68	12	34
19	24	19	20
8	10	10	20
18	10	18	10
26	12	10	36
10	60	11	35
38	30	15	34
12	36	30	28
29	13	21	34
19	24	18	71
22	22	25	58
19	12	36	38
9	80	13	36
20	5	17	36
26	15	13	33
37	40	23	16
18	22	19	14

21	80	24	15
30	34	14	47
5	10	20	12
15	28	15	13
11	73	16	55
36	5	10	29
36	9	10	62
23	80	9	105
32	43	10	33
30	70	20	21
25	56	26	39
7	46	30	40
25	110	15	20
10	24	23	25
32	52	11	10
17	65	26	58
		7	63
		17	22
		21	12
		13	22
		12	33
		25	34
		12	26
		24	30
		18	52
		23	70
		24	28
		18	58
		12	34
		24	37
		10	22
		12	20
		20	23
		14	22
		17	12
		20	25

Tabela 46. Podaci o remisiji tumora pluća

Parameter Estimates (Podaci.sta)									
	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-square	P value	95% Lower CL	95% Upper CL	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Lower CL	95% Hazard Ratio Upper CL
SE	-0,000381	0,005164	0,00545	0,941126	-0,01050	0,009739	0,999619	0,989553	1,009787
Status grupe	-0,669922	0,202488	10,94591	0,000938	-1,06679	-0,273054	0,511749	0,344111	0,761052

Tabela 48. Dobijeni rezultati za drugi model

Parameter Estimates (Podaci.sta)									
	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-square	P value	95% Lower CL	95% Upper CL	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Lower CL	95% Hazard Ratio Upper CL
Status grupe	-0,670298	0,202420	10,96557	0,000928	-1,06703	-0,273563	0,511556	0,344028	0,760664

Tabela 49. Dobijeni rezultati za prvi model

Parameter Estimates (Podaci.sta)						
	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-square	P value	95% Lower CL	95% Upper CL
SE	0,000115	0,007526	0,000235	0,987772	-0,01464	0,014866
Status grupe	-0,638893	0,398991	2,564079	0,109316	-1,42090	0,143114
SE*Status grupe	-0,000934	0,010367	0,008123	0,928184	-0,02125	0,019384

Tabela 50. Dobijeni rezultati za treći model

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
STADIJUM			3,692	4	,449	
STADIJUM(1)	-,118	,388	,093	1	,760	,888
STADIJUM(2)	1,182	1,120	1,114	1	,291	3,260
STADIJUM(3)	,285	,371	,589	1	,443	1,329
STADIJUM(4)	,087	,435	,040	1	,842	1,091
STAR			1,789	4	,774	
STAR(1)	1,020	1,050	,943	1	,331	2,773
STAR(2)	,736	1,040	,501	1	,479	2,088
STAR(3)	,823	1,037	,631	1	,427	2,278
STAR(4)	1,146	1,199	,912	1	,339	3,144
POL	-,065	,349	,034	1	,853	,937
OPERISAN	,566	,265	4,574	1	,032	1,761
KARDIOVA	,052	,254	,043	1	,836	1,054
PU_ENJE	,276	,408	,457	1	,499	1,318
ALKOHOL			,478	2	,788	
ALKOHOL(1)	,075	,269	,078	1	,780	1,078
ALKOHOL(2)	-,193	,360	,287	1	,592	,824
HISTOLO0			1,577	3	,665	
HISTOLO0(1)	,422	1,060	,159	1	,690	1,526
HISTOLO0(2)	,145	1,065	,018	1	,892	1,156
HISTOLO0(3)	,195	1,218	,026	1	,873	1,215

Tabela 52. Činioci rizika u Cox regresiji (SPSS-PASW Statistics 18)

BIOGRAFIJA



Nikolina Ljiljak je rođena 11. jula 1987. godine u Bačkoj Palanci. Godine 2006. završava gimnaziju “20. Oktobar” u Bačkoj Palanci sa Vukovom diplomom i upisuje osnovne akademske studije na Prirodno-matematičkom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu, smer matematika finansija. Studije završava sa prosečnom ocenom 9.62 u septemarskom roku 2010. godine i odbranjenim završnim radom na temu “VaR Modeli” kod mentora prof. dr. Zagorka Lozanov-Crvenković. Iste godine upisuje Master studije primenjene matematike, modul matematika finansija. Zaključno sa junskim ispitnim rokom 2011. godine položila je sve ispite predviđene planim programom sa prosečnom ocenom 9.57 .

UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET
KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj:

RBR

Identifikacioni broj:

IBR

Tip dokumentacije: Monografska dokumentacija

TD

Tip zapisa: Tekstualni štampani materijal

TZ

Vrsta rada: Master rad

VR

Autor: Nikolina Ljiljak

AU

Mentor: prof. dr. Zorana Lužanin

ME

Naslov rada: Primena analize preživljavanja u medicinskom istraživanju

NR

Jezik publikacije: Srpski (latinica)

JP

Jezik izvoda: s / en

JI

Zemlja publikovanja: Republika Srbija

ZP

Uže geografsko područje: Vojvodina

UGP

Godina: 2011

GO

Izdavač: Autorski reprint

IZ

Mesto i adresa: Novi Sad, Trg D. Obradovića 4

MA

Fizički opis rada: (9/63/52/27/1/20)(broj poglavlja/broj strana rada/broj tabela /broj grafika/broj priloga/
broj strana priloga)

FO:

Naučna oblast: Matematika

NO

Naučna disciplina: Statistika

ND

Ključne reči: analiza preživljavanja, cenzurisanje, Kaplan Meier-ova kriva, log-rank test, Cox-ov model,
pacijenti oboleli od nemikrocelularnog carcinoma bronha

PO, UDK

Čuva se: U biblioteci Departmana za matematiku i informatiku, Prirodno-matematički fakultet,
Univerzitet u Novom Sadu

ČU

Važna napomena:

VN

Izvod: Ovaj rad se bavi analizom preživljavanja i njenom primenom u medicine, konkretno na primeru 140 pacijenata obolelih od nemikrocelularnog carcinoma bronha, data su matematička objašnjenja za Kaplan- Meier-ove krive, log-rank test i Cox-ov model

IZ

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: 31.10.2011.

DP

Datum odbrane:

DO

Članovi komisije:

ČK

Predsednik: dr Andrea Tepavčević, redovni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu

Član: dr Danijela Rajter-Ćirić, vanredni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu

Mentor: dr Zorana Lužanin, redovni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu

UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF SCIENCE
KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Document type: Monograph type

DT

Type of record: Printed text

TR

Contents Code: Master's thesis

CC

Author: Nikolina Ljiljak

AU

Mentor: Phd Zorana Lužanin

MN

Title: Applied Survival Analyses in Medical Research

TI

Language of text: Serbian (Latin)

LT

Language of abstract: s / en

LA

Country of publication: Republic of Serbia

CP

Locality of publication: Vojvodina

LP

Publication year: 2011

PY

Publisher: Author's reprint

PU

Publication place: Novi Sad, Trg D. Obradovića 4

PP

Physical description: (9/63/52/27/1/20)(chapters/pages of theses/tables/graphics/enclosures/ pages of enclosures)

PD

Scientific field: Mathematics

SF

Scientific discipline: Statistics

SD

Subject/Key words: Survival Analyses, censoring of data, Kaplan-Meier's Curves, Log-rank test, Cox Model

SKW

Holding data: The Library of the Department of Mathematics and Informatics, Faculty of Science and Mathematics, University of Novi Sad

HD

Note:

N

Abstract: This master thesis is about survival analyzes and its applications in medicine, i.e. application in surviving 140 patients with lung cancer. Also, in this thesis reader can find mathematical explanation for censoring data, long-rank test, Kaplan-Meier's Curves and Cox Model

AB

Accepted by the Scientific Board on: 31st October 2011.

ASB

Defended:

DE

Thesis defend board:

DB

President: Phd Andrea Tepavčević, full professor at Faculty of Science in Novi Sad

Member: Phd Danijela Rajter-Ćirić, associate professor at Faculty of Science in Novi Sad

Mentor: Phd Zorana Lužanin, full professor at Faculty of Science in Novi Sad