

SAĞKALIM (SÜRVİ) ANALİZİ

Prof.Dr. Rian Dişçi

**İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü
Kanser Epidemiyolojisi ve Biyoistatistik Bilim Dalı**

Amaç

- Tedaviden sonra hastaların beklenen yaşam sürelerinin tahmin edilmesi, genel sağkalım ve/veya hastalıksız sağkalım eğrilerinin elde edilmesi
- Deney (tedavi) ve kontrol (plasebo) gruplarında (veya farklı tedavi gruplarında) beklenen yaşam sürelerinin karşılaştırılmasıyla tedavi etkinliğinin araştırılması

Amaç (devam)

- Çeşitli konularda risk faktörlerinin belirlenmesi
- Hastalıkların doğal seyrinin incelenmesi

Karşılaşılan problemler

- İleriye yönelik (prospektif) bir çalışmada en sık karşılaşılan problemlerden biri deneklerin araştırma periyodu süresince **tam olarak izlenememesidir**
- Araştırma periyodu süresince hastalara uygulanan **tedavi yöntemlerindeki olası değişiklikler**

İzlemenin Kesilmesindeki Nedenler

- Deneklerin diğer nedenlerden ölmesi
- Deneklerle işbirliğinin sona ermesi
- Deneğin bir başka bölgeye göç etmesi
- Bazı deneklerin araştırma periyodu sonlarına doğru izlemeye alınması ve çalışmanın sona ermesi nedeni ile izlemenin eksik kalması

Sağkalım Analizinde Zaman Çizelgesi



Başlangıç zamanı

(Randomizasyon tarihi)

Sonlanma zamanı

(Sonlanma olarak kabul
edilen nedenlerin oluş tarihi)

Sonlanma Nedenleri

- Ölüm
- Nüks
- Metastaz
- Tedavi sonucunu gösteren herhangi bir olay

Sık Kullanılan Tanımlar

- Genel Sağkalım
(Overall survival)
Randomizasyondan ölüme kadar geçen süre
- Progresyonsuz veya hastalıksız sağkalım
(Disease free survival (DFS), PFS)
Randomizasyondan progresyon/nüks veya ölüme kadar geçen süre

Sık Kullanılan Tanımlar (devam)

- Progresyonsuz veya hastalıksız geçen süre
(Disease free interval, DF)

Randomizasyondan progresyon veya nükse
kadar geçen süre)

- Tedavi sonucunu gösteren olayın
gerçekleşmesine kadar geçen süre
(time to event)

Sağkalım Analizi Yöntemleri

- Yaşam tablosu
(life table, actuarial)
- Kaplan - Meier
(product limit)

Sağkalım Analizi sonuçlarının Sunumu

- Medyan İzleme süresi (Min. – Maks.)
- Olay (event) / Denek sayısı
- Ortalama sağkalım süresi
(Mean survival time)

Ortalama $\pm$ standart hata (%95 CI :)

Sağkalım Analizi sonuçlarının Sunumu

- Medyan sağkalım süresi
(Median survival time)
Medyan $\pm$ standart hata (%95 CI :)
- 1.yılda kümülatif sağkalım hızı
(1.yılda) $R \pm SE$ (%95 CI :)
- 5.yılda kümülatif sağkalım hızı
(5.yılda) $R \pm SE$ (%95 CI :)

Sağkalım Analizi sonuçlarının Sunumu

- Sağkalım eğrilerinin istatistiksel karşılaştırma sonucu
(Log rank = ; d.f. =; p=....)
- Not :
n. yıldaki kümülatif sağkalım hızının verilebilmesi için, n. yılda halen en az 5 hastanın daha izlem altında olması gerekir.

Kaplan-Meier Yönteminin Bir Örnekle Açıklanması

- Örnek 1.

(X) kanser türünde 12 hastaya ait (Y) tedavisinden sonraki izleme sonuçları aşağıdaki tabloda verilmektedir.

Çalışma periyodunun,

başlangıç tarihi : 01.02.1998

bitiş tarihi : 24.01.2004

Kaplan Meier yöntemi ile sağkalım eğrisini ve sağkalım analizi sonuçlarını elde etmek isteyelim

Örnek 1

HASTA ADI	İZLEME BAŞLANGICI	İZLEME SONU	İZLEME SONUCU	İZLEME SONUCU
A	01.02.98	07.03.99	EX	1
B	28.08.98	14.05.02	EX	1
C	04.02.99	04.12.01	EX	1
Ç	19.06.99	05.05.02	KAYIP	2
D	02.07.99	05.12.02	EX	1
E	23.09.99	24.01.04 *	HAYATTA	3
F	02.05.00	01.01.02	EX	1
G	04.05.01	09.07.03	EX	1
H	26.05.01	17.07.01	EX	1
I	03.10.01	08.09.02	KAYIP	2
İ	29.04.02	04.10.02	KAYIP	2
J	23.05.02	24.01.04 *	HAYATTA	3
* : Bugünkü tarih : 24/1/2004				

Örnek 1

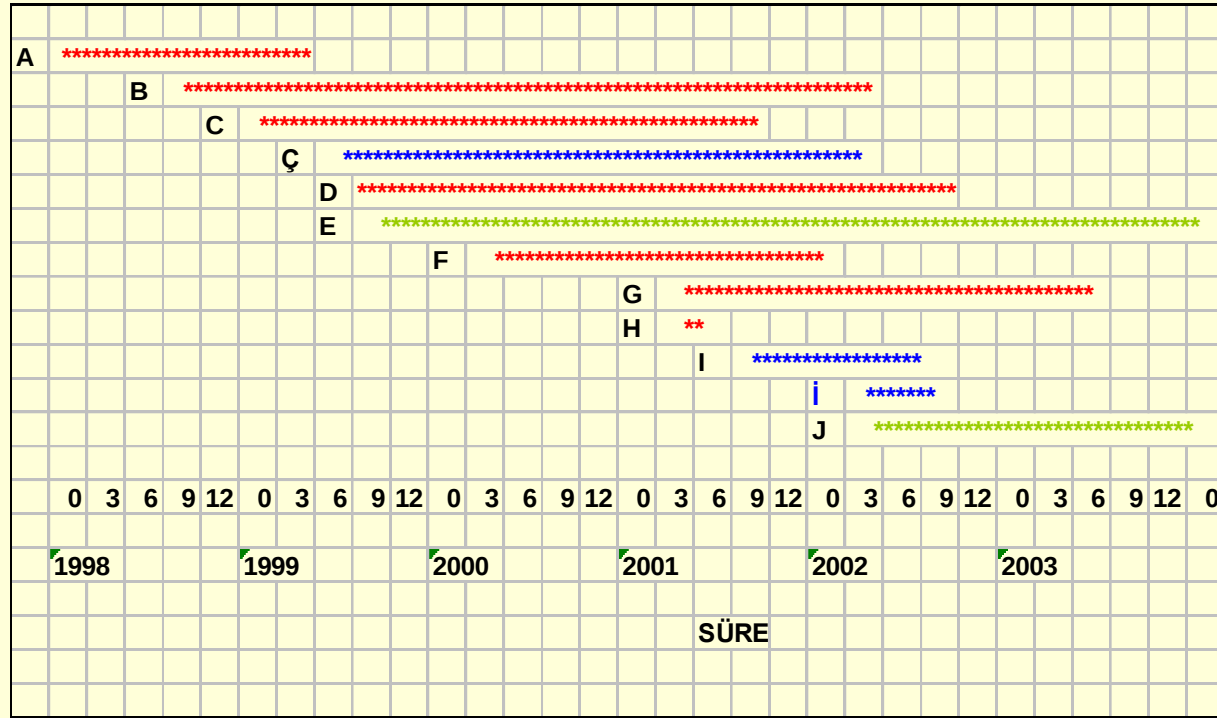
- Her bir hasta için izleme süresini hesaplarız

Sonlanma tarihi – Başlangıç tarihi

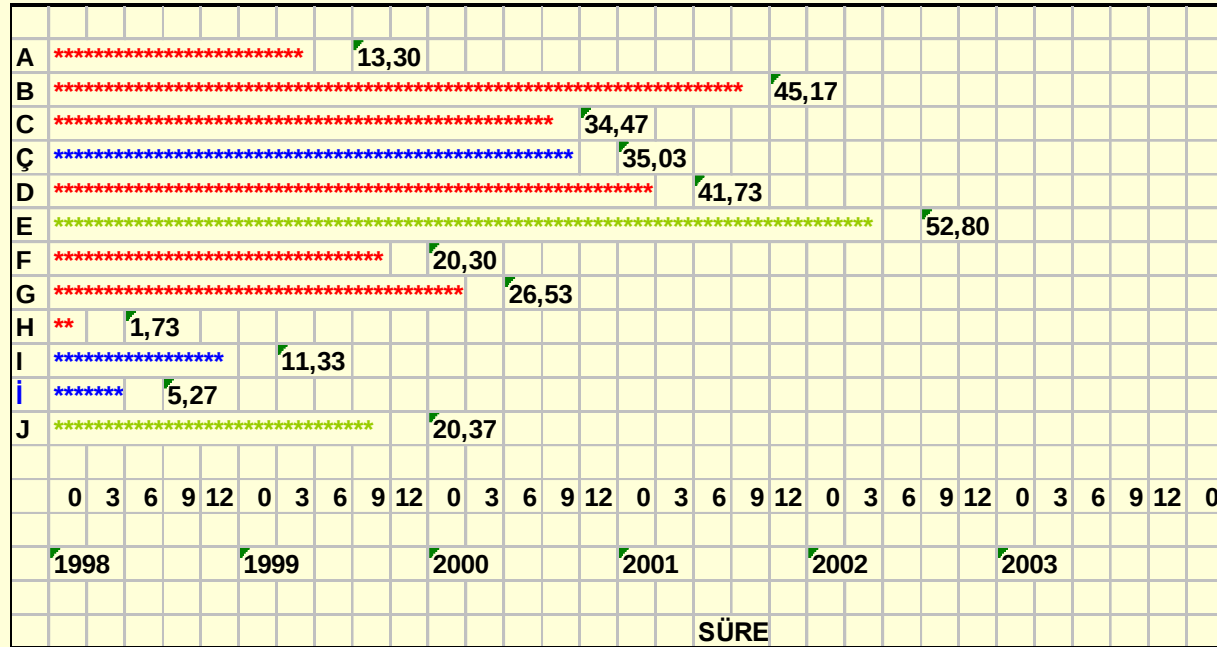
Örnek 1

HASTA ADI	İZLEME BAŞLANGICI	İZLEME SONU	İZLEME SÜRESİ (GÜN)	İZLEME SÜRESİ (AY)	İZLEME SONUCU	İZLEME SONUCU
A	01.02.98	07.03.99	399,00	13,30	EX	1
B	28.08.98	14.05.02	1355,00	45,17	EX	1
C	04.02.99	04.12.01	1034,00	34,47	EX	1
Ç	19.06.99	05.05.02	1051,00	35,03	KAYIP	2
D	02.07.99	05.12.02	1252,00	41,73	EX	1
E	23.09.99	24.01.04 *	1584,00	52,80	HAYATTA	3
F	02.05.00	01.01.02	609,00	20,30	EX	1
G	04.05.01	09.07.03	796,00	26,53	EX	1
H	26.05.01	17.07.01	52,00	1,73	EX	1
I	03.10.01	08.09.02	340,00	11,33	KAYIP	2
İ	29.04.02	04.10.02	158,00	5,27	KAYIP	2
J	23.05.02	24.01.04 *	611,00	20,37	HAYATTA	3
* : Bugünkü tarih : 24/1/2004						

İzleme Sürelerinin Grafik Gösterimi



İzleme Sürelerinin Grafik Gösterimi



Örnek 1

- Hastaları izleme süresine göre (küçükten büyüğe) tabloyu yeniden düzenliyoruz.
- Başlangıçta izlenen hasta sayısı 12 iken, H hastası 1.73 'üncü ayda ex olmuştur.
- 1.73'üncü ayda,

ölüm oranı : $(1/12) = 0.083$

sağkalım oranı : $1 - 0.083 = 0.917$

Küm. sağkalım oranı : $1.00 * 0.917 = 0.917$

Örnek 1

- 1.73'üncü ayda izlenmeye devam hasta sayısı 11'e düşmüştür. 5.27'inci ve 11.33'üncü ayda birer hasta çeşitli nedenlerden izlemeden ayrılmış, 13.30'uncu ayda bir hasta ex. olmuştur.
- 13.30'uncu ayda,

ölüm oranı : $(1/9) = 0.111$

sağkalım oranı : $1 - 0.111 = 0.889$

Küm. sağkalım oranı : $0.917 * 0.889 = 0.815$

.....

Her sonlanma anı için işlemlerimiz tamamlarsak aşağıdaki tabloyu elde ederiz.

Sağkalım Analizi Sonuçları

HASTA ADI	İZLEME SÜRESİ (AY)	İZLEME SONUCU	İZLEME SONUCU	İZLEMEDEKİ HASTA SAYISI	ÖLÜM OLASILIĞI	SAĞKALIM OLASILIĞI	KÜMÜLATİF SAĞKALIM OLASILIĞI
	t		Dt	Lt	Qt	Pt	Rt
	0						1,00
H	1,73	EX.	1	12	0,083	0,917	0,917
İ	5,27	KAYIP	0	11	0,000	1,000	0,917
I	11,33	KAYIP	0	10	0,000	1,000	0,917
A	13,30	EX.	1	9	0,111	0,889	0,815
F	20,30	EX.	1	8	0,125	0,875	0,713
J	20,37	HAYATTA	0	7	0,000	1,000	0,713
G	26,53	EX.	1	6	0,167	0,833	0,594
C	34,47	EX.	1	5	0,200	0,800	0,475
Ç	35,03	KAYIP	0	4	0,000	1,000	0,475
D	41,73	EX.	1	3	0,333	0,667	0,317
B	45,17	EX.	1	2	0,500	0,500	0,158
E	52,80	HAYATTA	0	1	0,000	1,000	0,158

Örnek 1

- Sağkalım analizini SPSS istatistik analiz programı ile yaptığımızda analiz sonuçları aşağıdaki gibi elde edilir.

Sağkalım Analizi Sonuçları (SPSS)

.

• Survival Analysis for SURE

•	Time	Status	Cumulative Survival	Standard Error	Cumulative Events	Number Remaining
•	1,73	1,00	,9167	,0798	1	11
•	5,27	2,00			1	10
•	11,33	2,00			1	9
•	13,30	1,00	,8148	,1194	2	8
•	20,30	1,00	,7130	,1414	3	7
•	20,37	3,00			3	6
•	26,53	1,00	,5941	,1601	4	5
•	34,47	1,00	,4753	,1665	5	4
•	35,03	2,00			5	3
•	41,73	1,00	,3169	,1704	6	2
•	45,17	1,00	,1584	,1408	7	1
•	52,80	3,00			7	0

• Number of Cases: 12 Censored: 5 (41,67%) Events: 7

•	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
•	Mean: 32,95	4,92	(23,31; 42,58)
•	(Limited to 52,80)		
•	Median: 34,47	9,13	(16,58; 52,35)

Sağkalım Analizi Sonuçlarının Sunumu

- Medyan izleme (ay) (min. – maks.)
23.45 (1.73 – 52.80)
- (olay / n)
7/12
- Ortalama sağkalım suresi (ay) $\pm$ SE (%95 CI)
32.95 $\pm$ 4.95 (23.31 – 42.58)
- Medyan sağkalım suresi (ay) $\pm$ SE (%95 CI)
34.47 $\pm$ 9.13 (16.58 – 52.35)

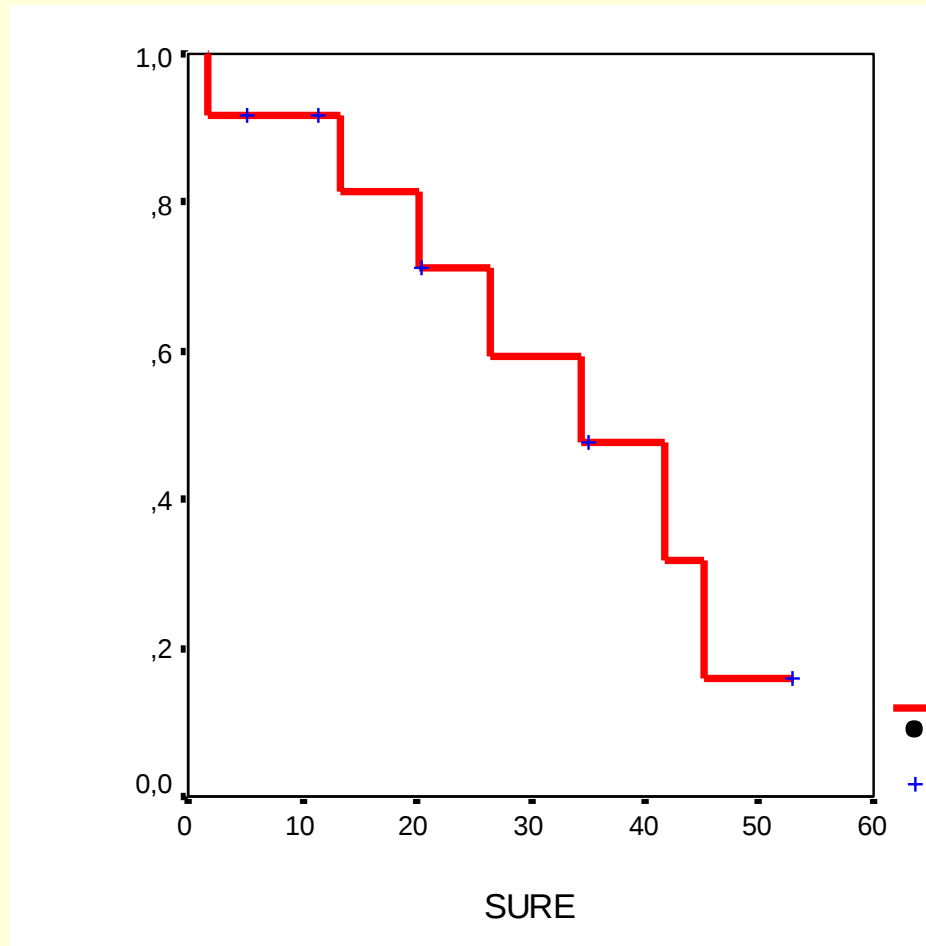
Sağkalım Analizi Sonuçlarının Sunumu

- 2. yılda küm.sağkalım hızı $\pm$ SE

% 71.30 $\pm$ % 14.14

- 3. yılda halen izlenmekte olan hasta sayısı (3) çok küçük olduğundan, burada kümülatif sağkalım hızını veremiyoruz.

Sağkalım Eğrisi



Örnek 2

- Randomize paralel kontrollü klinik bir çalışmada, (A) kolunda 20 hasta (B) kolunda 15 hasta izlenmiştir.
- İzleme sonuçları aşağıdaki tabloda verilmektedir
- Her iki koldaki sağkalım analizi sonuçları ve istatistiksel karşılaştırma sonuçları (SPSS) aşağıdaki gibi hesaplanır.

İZLEME SONUÇLARI

A GRUBU			B GRUBU		
HASTA	İZLEME		HASTA	İZLEME	
NO	SÜRESİ	SONUÇ	NO	SÜRESİ	SONUÇ
(AY)			(AY)		
01	03	EX	21	01	EX
02	06	KAYIP	22	03	EX
03	07	HAYATTA	23	28	EX
04	08	EX	24	16	KAYIP
05	15	KAYIP	25	17	EX
06	18	KAYIP	26	22	EX
07	22	EX	27	12	EX
08	20	EX	28	11	EX
09	16	EX	29	10	EX
10	28	KAYIP	30	19	EX
11	35	HAYATTA	31	12	EX
12	19	HAYATTA	32	09	EX
13	16	KAYIP	33	04	KAYIP
14	22	HAYATTA	34	06	EX
15	14	EX	35	03	EX
16	16	EX			
17	19	KAYIP			
18	06	EX			
19	22	EX			
20	29	EX			

SAĞKALIM ANALİZİ SONUÇLARI

GRUP = A					
Time	Status	Cumulative Survival	Standard Error	Cumulative Events	Number Remaining
3,00	1,00	,9500	,0487	1	19
6,00	1,00	,9000	,0671	2	18
6,00	2,00			2	17
7,00	3,00			2	16
8,00	1,00	,8438	,0832	3	15
14,00	1,00	,7875	,0948	4	14
15,00	2,00			4	13
16,00	1,00			5	12
16,00	1,00	,6663	,1124	6	11
16,00	2,00			6	10
18,00	2,00			6	9
19,00	3,00			6	8
19,00	2,00			6	7
20,00	1,00	,5712	,1306	7	6
22,00	1,00			8	5
22,00	1,00	,3808	,1402	9	4
22,00	3,00			9	3
28,00	2,00			9	2
29,00	1,00	,1904	,1518	10	1
35,00	3,00			10	0

SAĞKALIM ANALİZİ SONUÇLARI (DEVAM)

GRUP = A				
Number of Cases: 20		Censored: 10	(50,00%)	Events: 10
Survival Time		Standard Error	95% Confidence Interval	
Mean:	21,90	2,49	(17,02;	26,78)
(Limited to 35,00)				
Median:	22,00	1,47	(19,11;	24,89)

SAĞKALIM ANALİZİ SONUÇLARI (DEVAM)

GRUP = B					
Time	Status	Cumulative Survival	Standard Error	Cumulative Events	Number Remaining
1,00	1,00	,9333	,0644	1	14
3,00	1,00			2	13
3,00	1,00	,8000	,1033	3	12
4,00	2,00			3	11
6,00	1,00	,7273	,1167	4	10
9,00	1,00	,6545	,1257	5	9
10,00	1,00	,5818	,1311	6	8
11,00	1,00	,5091	,1334	7	7
12,00	1,00			8	6
12,00	1,00	,3636	,1290	9	5
16,00	2,00			9	4
17,00	1,00	,2727	,1247	10	3
19,00	1,00	,1818	,1115	11	2
22,00	1,00	,0909	,0851	12	1
28,00	1,00	,0000	,0000	13	0

SAĞKALIM ANALİZİ SONUÇLARI (DEVAM)

GRUP = B				
Number of Cases: 15		Censored: 2	(13,33%)	Events: 13
Survival Time		Standard Error	95% Confidence Interval	
Mean:	12,65	2,18	(8,37;	16,93)
Median:	12,00	1,18	(9,68;	14,32)

SAĞKALIM ANALİZİ SONUÇLARI (DEVAM)

		Total	Number	Number	Percent
			Events	Censored	Censored
GRUP	A	20	10	10	50,00
GRUP	B	15	13	2	13,33
Overall		35	23	12	34,29
Test Statistics for Equality of Survival Distributions for GRUP					
Statistic		df	Significance		
Log Rank	7,82	1	,0052		
Breslow	6,19	1	,0128		
Tarone-Ware	7,00	1	,0081		

SAĞKALIM ANALİZİ SONUÇLARI (DEVAM)

