

Analýza přežití v hodnocení výsledků onkologické péče: možnosti a limity.

Dušek L, Pavlík T., Koptíková J., Mužík J., Gelnarová E., Vyzula R., Žaloudík J.

Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno; Masarykův onkologický ústav, Brno

Shrnutí

Analýza přežití je jednou z nejčastěji používaných statistických metod v onkologii. Přežití je obecně považováno za základní cílový parametr („end-point“) vypovídající o výsledcích léčby a o celkové obtížnosti onkologických onemocnění. Hodnocení různých parametrů přežití dominuje v klinických studiích i v populačních registrech. V tomto příspěvku bychom chtěli částečně připomenout metodiky hodnocení přežití se zvláštním důrazem na analýzu přežití z populačních dat. Z hodnocení různých meto-

dik jednoznačně vyplývá, že analýza přežití má v každé své podobě značné limity a výsledky musí být velmi opatrně používány a interpretovány. Tyto skutečnosti lze stručně shrnout ve dvou hlavních bodech.

- 1) Přežití je sice velmi podstatným cílovým parametrem klinických hodnocení, není ale parametrem jediným. Pro komplexní hodnocení výsledků a kvality onkologické péče je nutné zapojit i řadu dalších měřítek, které se vztahují k vlastnímu průběhu a výsledku jednotlivých fází léčebné péče, tj. výskyt komplikací, toxicita související s terapií, dodržení léčebných režimů, léčebná odpověď. Pokud by hodnocení kvality a výsledků péče stálo pouze na vyhodnocení celkového přežití, pak by se u řady diagnóz a méně pokročilých stadií onemocnění tato data vztahovala k minulosti, neboť medián přežití často přesahuje 10, 15 i více let. Analýza celkového přežití nadto vyžaduje dlouhodobá data od dostatečně velkého počtu pacientů, takže práci nově založených center nebo center zabývajících se méně častými diagnózami by takto šlo hodnotit jen obtížně.
- 2) Jsou – li údaje o přežití čerpány z populačních dat, tj. z populačních registrů typu českého Národního onkologického registru, musí být v místních podmínkách interpretovány velmi opatrně. Vždy musí jít o výpočty demograficky standardizované, tedy vztažené na konkrétní populační situaci v hodnocené jednotce. Při takových hodnoceních musíme kalkulovat s chybou populačních dat, omezenou interpretační hodnotou celkového přežití (viz bod 1) i s rozdílnou velikostí hodnocených subpopulací. Z těchto důvodů nelze doporučit využívání populačních odhadů celkového přežití pro vzájemné srovnávání výsledků malých organizačních jednotek, například konkrétních nemocnic. Naopak doporučujeme výpočet tzv. populačních standardů přežití, tedy hodnot získaných z populačních dat pro celou populaci. Tyto demograficky standardizované odhady pak mohou sloužit k sebehodnocení dílčích jednotek, regionů i zdravotnických zařízení, za předpokladu že tyto dodrží metodiku výpočtu na svých vlastních datech.

Standardní hodnocení přežití metodou dle Kaplan-Meiera

Má-li být dokumentace onkologického pacienta úplná, musí obsahovat data o dosaženém přežití. Sledování přežití je i významným cílovým parametrem onkologických klinických studií. Analýza přežití je velkým tématem, jehož ucelený výklad přesahuje možnosti tohoto textu, je zde tedy pouze krátce pojednáno o terminologii a analytických přístupech. Obecně analýza přežití znamená sledování doby přežití vybrané skupiny pacientů v čase, kdy postupně ubývá žijících jedinců. Standardní parametrizace je založena na hodnocení mediánu přežití, který je v přesné definici roven času, kdy přežití dosahuje 50% subjektů hodnocení. Jiným vyjádřením je stanovení podílu subjektů, kteří dosáhli určité doby přežití – nejčastěji je takto v procentech případů hodnoceno pětileté nebo desetileté přežití.

Přežití je parametr, jehož sledování je závislé na čase. Sledování se ale nemusí týkat pouze doby do úmrtí pacienta, je takto možno sledovat dobu do nastání jakéhokoli jevu (zhoršení stavu, relaps, progresse, atd.). Obecně jsou analýzy tohoto typu nazývány „**time-to-event analyses**“, neboť po určitou dobu sledování (tzv. „**follow-up time**“) zaznamenáváme postupně rostoucí počet hodnocených událostí (tzv. „**events**“). Definici významných parametrů hodnocených analýzou přežití v onkologii přináší tabulka 1.

V závislosti na typu onkologické diagnózy a klinickém stadiu onemocnění může ovšem doba sledování nutná pro zachycení většiny počtu událostí představovat měsíce až roky, ale může překročit i deset let. Dostáváme se tak do problému s průběžným hodnocením přežití, neboť rozhodneme-li se hodnotit přežití v nějakém konkrétním bodě, nebude čas nastání hodnocené události znám pro všechny zařazené subjekty. V konkrétním čase trvání studie získáváme jednak subjekty, u kterých již událost proběhla a její čas je znám, a subjekty bez události, dále pokračující ve studii. Doba sledování případů bez události je k datu analýzy brána jako cenzorovaná („**censored times**“, „**censored points**“) a tyto body nemění tvar křivky přežití.

Smyslem analýzy přežití je získat odhad pravděpodobnosti přežití v čase, tedy vyhodnotit podíl přežívajících jako funkci času. Standardní matematickou procedurou odhadu přežití je analýza dle **Kaplan-Meiera**, jejíž výstup v podobě **křivky přežití** je všeobecně znám. Právě metoda Kaplan-Meiera je maximálně věrohodným odhadem funkce přežití cenzorovaných dat a měla by být pro průběžné hodnocení klinických dat používána jako standard. Podrobněji se lze o analýze přežití informovat například v učebnici Altman (1991).

Přežití lze srovnávat u různých experimentálních skupin nebo v rámci jednoho souboru pacientů při třídění na podskupiny. V druhém případě hovoříme o tzv. **stratifikaci souboru** a o **stratifikované analýze přežití**. Parametr dělící soubor pacientů na podskupiny je nazýván stratifikační faktor. Mezi významné stratifikační faktory určující výsledné přežití v onkologii patří zejména:

- věk a pohlaví pacienta
- TNM klasifikace nádoru, klinické stadium,
- markery biologické povahy nádoru (proliferace, apoptóza, angiogeneze, metastatický potenciál), genetické markery
- významné léčebné úkony (např. transplantace kostní dřeně)
- dosažená léčebná odpověď

HODNOCENÍ EFEKTU ONKOLOGICKÉ LÉČBY

| Parametr | Definice |
|--|---|
| Celkové přežití (overall survival, OS) | Časový interval mezi datem diagnózy a datem smrti. Žijící pacienti jsou cenzorováni k datu poslední kontroly. Analýza může být dle okolností omezena pouze na pacienty s určitou příčinou smrti. |
| Bezpříznakové přežití (disease-free survival, relapse-free survival, DFS) | Časový interval mezi datem dosažení kompletní remise a prvním projevem další aktivity nemoci (relaps) nebo úmrtím. Hodnocení se týká pouze pacientů, kteří dosáhli kompletní remise onemocnění. Pacienti v kompletní remisi, kteří zemřou před projevem aktivity choroby, jsou hodnoceni k datu úmrtí. Smrt ještě před relapsem je v tomto parametru brána jako projevená událost a ovlivňuje profil přežití. Žijící pacienti bez příznaků nemoci jsou cenzorováni k datu poslední kontroly. |
| Doba do progresse (progression-free interval, time to progression, TTP) | Časový interval mezi datem ukončení konkrétní fáze léčby a datem následné progresse onemocnění. Pacienti, kteří zemřou před projevem progresse jsou cenzorováni k datu úmrtí. Žijící pacienti bez progresse onemocnění jsou cenzorováni k datu poslední kontroly. Při hodnocení TTP nemusí pacient žít zcela bez příznaků choroby, může být například ve stavu stabilizovaného onemocnění. Parametr je často využíván pro hodnocení výsledků léčby pokročilých stádií onemocnění nebo léčby relapsů, kde je následná progresse relativně pravděpodobná. |
| Interval přežití bez příznaků nemoci (disease free interval, DFI) | Časový interval mezi dosažením kompletní remise a relapsem. Týká se pouze pacientů v kompletní remisi. Pacienti, kteří zemřou před projevem relapsu jsou cenzorováni k datu úmrtí. Žijící pacienti bez příznaků nemoci jsou cenzorováni k datu poslední kontroly. |
| Jakýkoli „time-to-event“ interval (event-free survival, EFS) | Protokolárně specifické parametry přežití, které definují různé události („events“) ve vývoji pacienta. Při definici je třeba dbát na způsob zařazení pacientů zemřelých bez projevu této události, při zařazení smrti jako platné události půjde o hodnocení přežití (EFS), při cenzorování smrti půjde o hodnocení časového intervalu k dané události. |
| Sumarizované časové intervaly | |
| Doba trvání kompletní remise | Časový interval mezi dosažením kompletní remise a projevem aktivity nemoci (relaps). Tato charakteristika je vyhodnocována pouze pro pacienty, kteří po určité léčebné fázi dosáhli kompletní remise. V případě celkového hodnocení pacienta, který prošel více fázemi léčby, je možné hodnotit sumární dobu setrvání v kompletní remisi. |
| Doba trvání odpovědi | Stejný parametr jako doba trvání kompletní remise, je pouze definičně rozšířen na pacienty s kompletní i částečnou remisí onemocnění. |
| Výše uvedené definice obsahují jako vstup pro výpočet buď datum diagnózy, datum ukončení určité fáze léčby nebo datum dosažení kompletní remise. Různé typy parametrů přežití takto pokrývají různé etapy možného vývoje pacienta. Při hodnocení přežití v rámci klinické studie je stav pacienta na vstupu i typ analýzy dán protokolem a jako vstupní bod je vždy bráno datum randomizace pacienta (u randomizovaných studií) nebo obecněji datum zařazení pacienta do studie. | |

Tabulka 1. Základní typy parametrů hodnocených analýzou přežití v onkologii

HODNOCENÍ EFEKTU ONKOLOGICKÉ LÉČBY

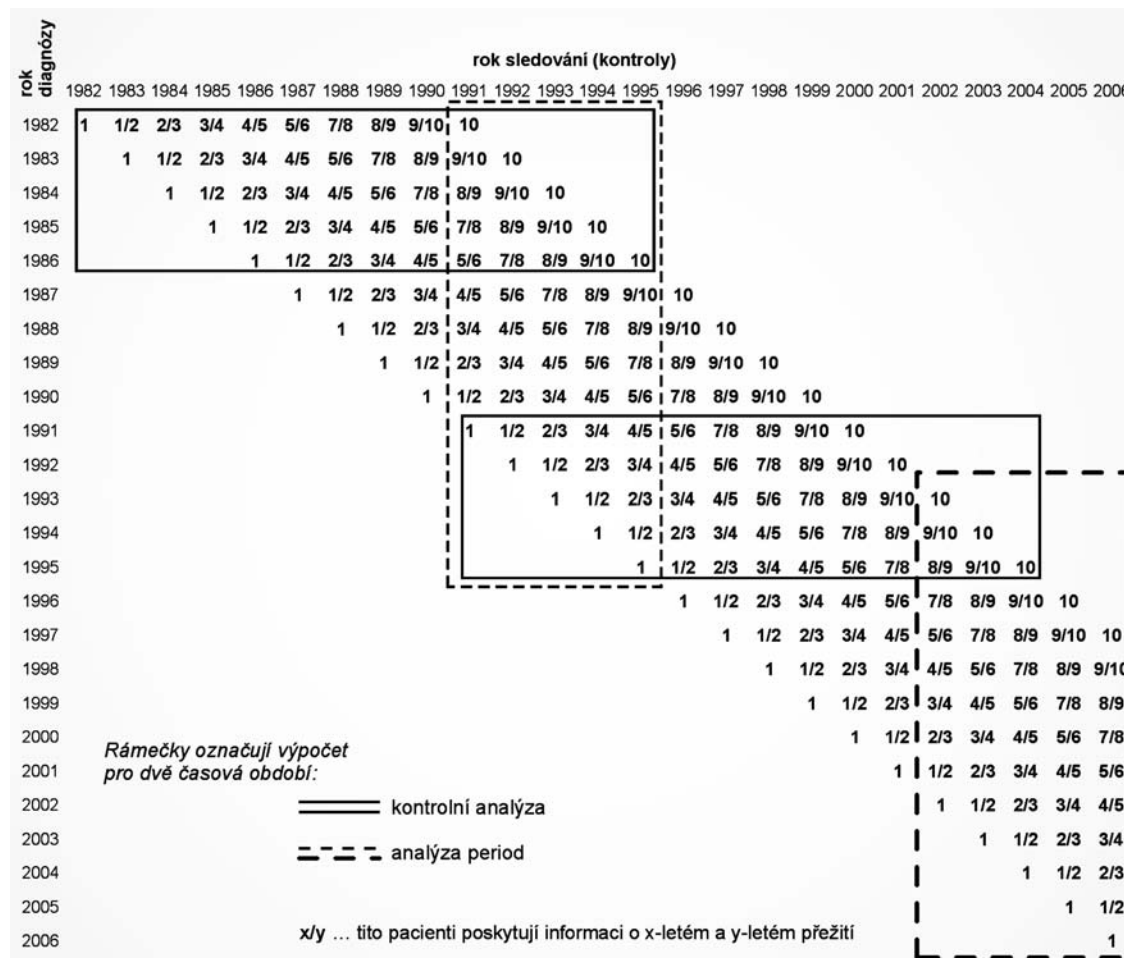
Hodnocení přežití onkologických pacientů z populačních dat

Předchozí odstavce byly věnovány popisu metodiky hodnocení přežití s typickým výstupem v podobě křivky přežití. Tato metodika je vhodná především pro srovnávací analýzy přežití v klinických experimentech, kde umíme garantovat plnou srovnatelnost skupin. To z hlediska analýzy přežití znamená srovnatelnost:

- charakteristik hodnocených pacientů
- velikosti srovnávaných souborů
- doby sledování
- počtu (podílu) tzv. cenzorovaných bodů

Metodiku dle Kaplan-Meiera lze aplikovat i na populační data, tedy na údaje o přežití pacientů z populačních (národních) registrů. Tyto výstupy však generují obraz přežití, který má následující interpretační problémy:

1. Jde o popis přežití dosahovaného v dané skupině pacientů, odhad je ale ovlivňovaný velikostí skupiny a dobou, po kterou je skupina sledována. Tento „časový rámec“ určuje, do jaké míry bude odhad celkového přežití smysluplný. Málo četné diagnózy často nemohou být v některých skupinách hodnoceny z důvodu malého počtu záznamů. Velkým problémem je především srovnání přežití dvou skupin pacientů různé velikosti a různé doby sledování.
2. Obraz přežití měřený na srovnávaných subpopulacích pacientů nesouvisí pouze s léčbou, ale je určován řadou dalších faktorů, například věkem pacientů. Vzájemná srovnatelnost souborů je tak ovlivňována charakteristikami pacientů, které se nemusejí nutně vzájemně shodovat. Přímocharé srovnávání křivek přežití může být bez populační standardizace velmi zavádějící.
3. Celkové přežití patří mezi parametry, které označujeme za tzv. „integrující“. Tím je řečeno, že odráží různorodé vlivy, které nesouvisí jen s kvalitou léčebné péče. Zvláště u časných stadií řady diagnóz dosahuje medián přežití mnoha let a vztahuje se tak k pacientům, kteří byli léčeni podle jiných pravidel než v současnosti. Tento fakt může ovlivnit interpretaci dlouhodobých trendů.



Obr. 1. Metodické schéma hodnocení 10-ti letého přežití kohortní analýzou a analýzou period

HODNOCENÍ EFEKTU ONKOLOGICKÉ LÉČBY

Z výše uvedeného vyplývá, že pro analýzu přežití z populačních dat potřebujeme více robustní metodiku než přímočaré odhady mediánu přežití. Takové analýzy lze provádět v předem plánovaných klinických studiích, kde je zaručena srovnatelnost vzorků, u populačních dat se musíme bohužel potýkat s výrazně větší heterogenitou. Vliv náhodných časových fluktuací částečně řeší **odhady x-letého přežití** (typicky 5-, 10-, 20-letého). Výstup je uváděn v procentech pacientů, kteří dosáhli hranice x-letého přežití. Následující odstavce definují metody vhodné pro tyto populační odhady.

1. Podíl pacientů dožívajících se určité doby přežití se označuje jako odhad **absolutního x-letého přežití**. Potřebnou populační standardizaci zavádí vážení těchto odhadů v hodnocené subpopulaci (kohortě) v relaci ke stavu celkové populace, tedy výpočet tzv. **relativního x-letého přežití**. Výpočet vztahuje x-leté přežití ve vybrané skupině pacientů k přežití dosahovanému v tom samém období v normální populaci, která odpovídá skupině pacientů věkem i poměrem pohlaví (tzv. „**matched population**“). Ke konkrétnímu výpočtu lze doporučit metodu dle Hakulinena a výsledný odhad relativního přežití dále doplnit ukazatelem variability. Relativní přežití je tedy populačně váženým odhadem přežití dané kohorty pacientů.
2. Běžnou metodou výpočtu x-letého absolutního nebo relativního přežití je tzv. **kohortní analýza**. Pojem se vztahuje ke způsobu, kterým analýza vymezuje kohortu pacientů pro odhad x-letého přežití. Například 5ti-leté přežití hodnocené pro období 2000-2002 je odhadováno z dat sledování pacientů diagnostikovaných zpětně v letech 1995 – 1997. Analyzovaná kohorta pacientů je tedy definována retrospektivně dle data diagnózy a vrací tak výstupy analýzy zpět, což je zvláště patrné u 10ti a více letého přežití (Obrázek 1 a 2). Výstup metody tak ne zcela dostatečně reaguje na změny v čase, např. v důsledku vývoje diagnostiky nebo léčebných možností.

| rok diagnózy | rok sledování | | | | | | | | | |
|--------------|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
| 1995 | 1 | 1/2 | 2/3 | 3/4 | 4/5 | 5 | | | | |
| 1996 | | 1 | 1/2 | 2/3 | 3/4 | 4/5 | 5 | | | |
| 1997 | | | 1 | 1/2 | 2/3 | 3/4 | 4/5 | 5 | | |
| 1998 | | | | 1 | 1/2 | 2/3 | 3/4 | 4/5 | 5 | |
| 1999 | | | | | 1 | 1/2 | 2/3 | 3/4 | 4/5 | 5 |
| 2000 | | | | | | 1 | 1/2 | 2/3 | 3/4 | 4/5 |
| 2001 | | | | | | | 1 | 1/2 | 2/3 | 3/4 |
| 2002 | | | | | | | | 1 | 1/2 | 2/3 |
| 2003 | | | | | | | | | 1 | 1/2 |
| 2004 | | | | | | | | | | 1 |

x/y ... tito pacienti poskytují informaci o x-letém a y-letém přežití

Analýza kohorty
zařazuje pouze dříve diagnostikované pacienty, kteří mohli v daném rámci dosáhnout 5-ti leté přežití.

.....

Kompletní analýza
zahrnuje všechny pacienty spadající do daného časového rámce.

Analýza period
analyzuje přežití stejným způsobem jako kompletní analýza, časový rámec je ale zaměřen pouze na hodnocení recentního období.

Obr. 2. Metodické schéma hodnocení 5-ti letého přežití na příkladu období 1995-2004

3. Řešením více reagujícím na časově aktuálnější data může být nedávno validovaná **analýza časových period** („period analysis“) (Brenner a kol, 1996). Zatímco kohortní analýza kalkuluje x-leté přežití na kohortě pacientů diagnostikovaných x let zpětně, analýza period naopak započítává data pouze ze sledování v daném recentním období, tedy včetně posledního roku, ke kterému je přežití kalkulováno. Pro pacienty diagnostikované v roce 2000-2002 je možné odhadnout přežití 1 rok po diagnóze, pacienti z let 1998-2000 přispívají k posouzení přežití 2 roky od diagnózy atd. (Obrázek 1 2). Tato metoda může pomoci u dat, kde se přežití významně mění v důsledku vývoje diagnosticko-léčebných postupů.
4. Kompromisem mezi poněkud extrémními přístupy kohortní analýzy a analýzy period je tzv. **kompletní analýza**. Časový rámec pro výpočet zahrnuje všechny diagnostikované roky včetně těch recentních, kompletní analýza se tedy z tohoto pohledu chová podobně jako analýza period. Na rozdíl od ní, ale neomezuje časový rámec „zleva“ a zahrnuje i data z průběžného sledování dříve diagnostikovaných pacientů (Obrázek 1 a 2). Jelikož tento postup nevrací časový rámec striktně x let zpět

a zároveň zahrnuje i výsledky recentních sledování, bývá v literatuře často označován za objektivnější a přesnější než jiné postupy.

V otázce hodnocení přežití na základě populačních dat tedy není metodických pochyb. Standardní metodika dle Kaplana a Meiera může být aplikována pouze pro srovnávání přežití skupin pacientů pouze jsou-li tyto skupiny přibližně stejně velké a jsou-li sledovány po přibližně stejnou dobu. Jakmile mají být výsledky populačně zobecněny, je nezbytný odhad absolutního a relativního x-letého přežití. Odhad relativního přežití je již sám o sobě populačně standardizován a ukazuje, zda u dané skupiny pacientů nedochází ke zvýšené mortalitě oproti celkové populaci.

Rozvaha nad interpretací referenčního hodnocení přežití z různých zdravotnických zařízení

Hodnocení přežití je v současnosti diskutováno jako nástroj hodnocení výsledků a kvality péče v různých zdravotnických zařízeních. Dle výše uvedeného rozboru je možné doporučit tzv. kompletní analýzu relativního přežití a tzv. analýzu period, která umožňuje výpočet i se zapojením aktuálních dat daného kalendářního roku. Ani tyto postupy ale nejsou paušálně použitelné a mají řadu interpretačních omezení:

- Na úrovni jednotlivých nemocnic musíme přežití analyzovat vždy v rámci diagnostických skupin zhoubných nádorů. V literatuře je sice využívána i analýza onkologických pacientů jako celku, ta však slouží k pouze popisu populační zátěže demografických skupin. U nemocnic by takový přístup vedl k nekontrolovatelnému zkreslení v důsledku různé zátěže různými diagnózami.
- Charakteristiky pacientů, kteří ve vybraném zdravotnickém zařízení vstupují do referenčního srovnávání, vytvářejí tzv. „case-mix“. Tyto parametry musí být prověřeny, aby nedošlo k zkreslení v důsledku nereprezentativního výskytu nějakého faktoru. Jednak je nutné se přesvědčit zda kohorta pacientů odpovídá v základních charakteristikách referenčnímu souboru a dále musí být prověřen vliv jednotlivých charakteristik na přežití.
- Dalším problémem analýz uvnitř nemocnic je interpretace změn v přežití v posledních letech. Tyto změny mohou představovat fluktuace v důsledku měnícího se spektra přicházejících pacientů, mohou ale také odrážet významný kvalitativní vývoj. To se týká především zlepšování diagnostických možností vedoucí k výraznějšímu záchytu časných stadií zhoubných nádorů. Ačkoli jde o pozitivní trend, může tímto docházet ke zkreslení informací o přežití již diagnostikovaných pacientů. Dokonalejší diagnostika může ke zkreslení přispět jednak dřívějším záchytem onemocnění, aniž by se tím fakticky prodloužilo skutečné přežití pacientů, dále selektivním záchytem pomalu rostoucích nebo skrytých a nebolestivých zhoubných nádorů, které by jinak nebyly vůbec zachyceny. V literatuře jsou tyto jevy popisovány jako „lead-time bias“, „length-time bias“ a „overdiagnosis bias“.
- Hodnocení relativního přežití může u některých méně nebezpečných diagnóz vést i k hodnotám > 100%, například jako důsledek zvýšené lékařské péče. Onkologičtí pacienti dále mohou vést zdravější život a přirozeně u kohort pacientů z jednotlivých nemocnic nelze vyloučit ani vliv malých čísel. Tento jev bývá ovlivňován i způsobem diagnostiky, protože ne všechny diagnostické techniky rovnoměrně zasahují celou populaci. Především záchyt malignit ve screeningových programech může být kumulován v uvědomělejší, sociálně lépe situované části populace, která se do preventivních programů více zapojuje a obecně má nižší mortalitu než celková populace.
- Populační referenční hodnoty přežití mohou být dále zkresleny i faktory souvisejícími s biologii nádorů. Proliferační schopnosti, metastatický potenciál, chemorezistence, genetická konstituce nádoru – všechny tyto faktory hrají při hodnocení konkrétních zdravotnických zařízení větší roli než na populační úrovni a se zmenšující se velikostí vzorku jejich vliv ještě narůstá. Tedy i při práci s velmi korektně nastaveným referenčním standardem, může být rozdíl v přežití určité skupiny pacientů ovlivněn rozdělením těchto prognosticky významných parametrů.

Literatura

1. Altman, D.G. (1991) Practical Statistics for Medical Research. 611p., Chapman and Hall, London.
2. Brenner H., Gefeller O. (1996) An alternative approach to monitoring cancer patient survival. Cancer, 78, 2001-2004.
3. Dušek L., Žaloudík J. (Eds.). Hodnocení zdravotnických technologií v onkologii. Klinická onkologie 17 – Supplement 2004, 104 s. ISSN 0862 – 495 X.
4. Hakulinen T., Abeywickrama K.H.(1985) A computer program package for relative survival analysis. Comput. Programs Biomed.,19, 197 – 207.

Metodika analýzy populačních onkologických dat je vyvíjena v rámci projektu SVOD podporovaného ministerstvem zdravotnictví ČR.

Práce je dále podpořena výzkumným záměrem MOÚ s názvem Funkční diagnostika zhoubných nádorů podporovaným MZd ČR.