

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ



**ΤΜΗΜΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ
ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ**

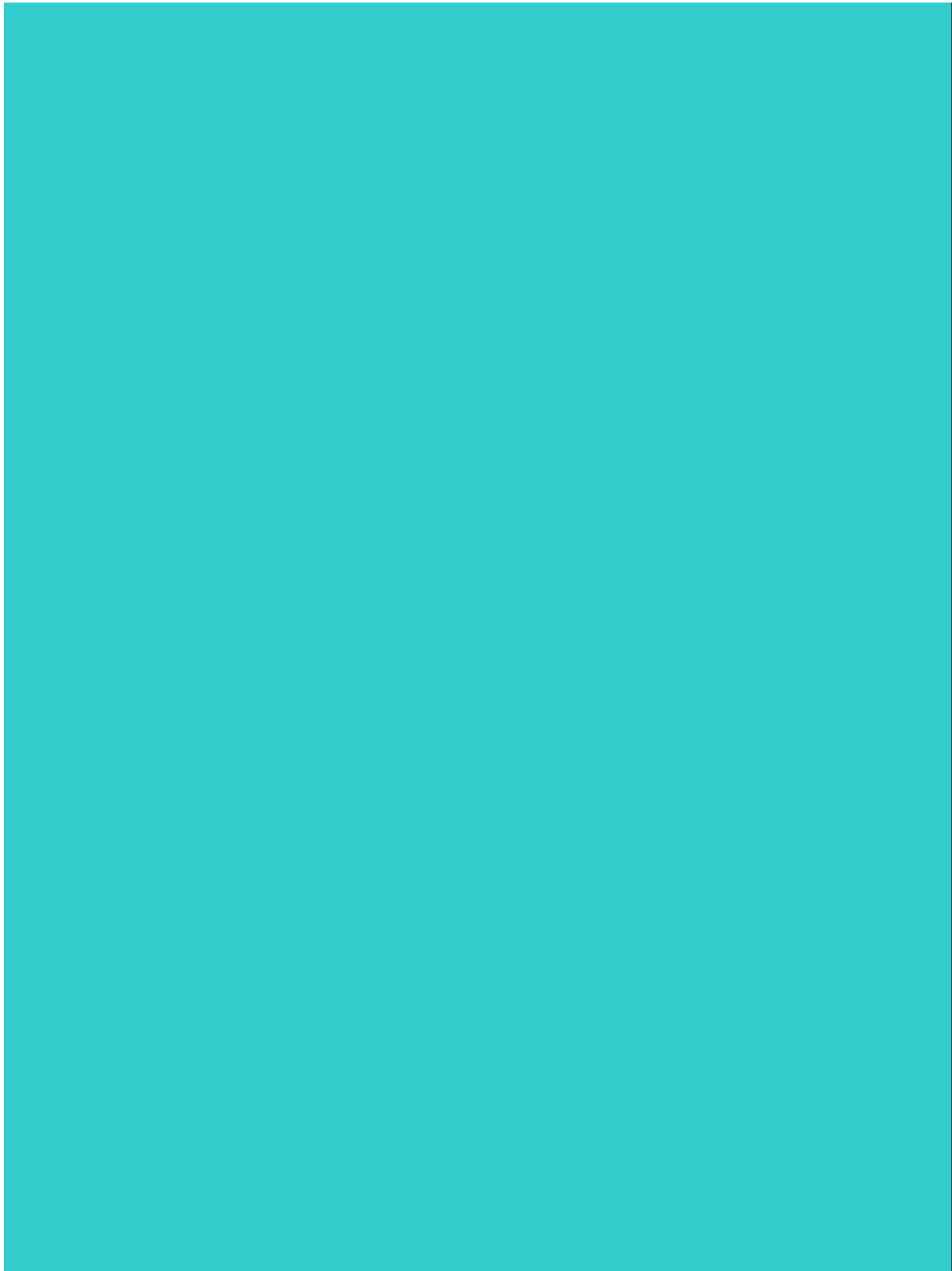
**ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ
ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΣΥΓΧΥΤΙΚΩΝ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ: ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ
ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥΣ
ΣΤΟΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ
ΜΑΣΤΟΥ**

Αλέξανδρος Α. Ξυραφάς

Διπλωματική Εργασία

που υποβλήθηκε στο Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής
Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς ως μέρος των
απαιτήσεων για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού
Διπλώματος Ειδίκευσης στην Εφαρμοσμένη Στατιστική

Πειραιάς
Ιούνιος 2005



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ



**ΤΜΗΜΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ
ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ**

**ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ
ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΣΥΓΧΥΤΙΚΩΝ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ: ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ
ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥΣ
ΣΤΟΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ
ΜΑΣΤΟΥ**

Αλέξανδρος Α. Ξυραφάς

Διπλωματική Εργασία

που υποβλήθηκε στο Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής
Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς ως μέρος των
απαιτήσεων για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού
Διπλώματος Ειδίκευσης στην Εφαρμοσμένη Στατιστική

Πειραιάς
Ιούνιος 2005

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εγκρίθηκε ομόφωνα από την Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή που ορίστηκε από τη ΓΣΕΣ του Τμήματος Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς στην υπ' αριθμ. 6^η Γ.Σ.Ε.Σ. (στις 3/2/2005) συνεδρίασή του σύμφωνα με τον Εσωτερικό Κανονισμό Λειτουργίας του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στην Εφαρμοσμένη Στατιστική

Τα μέλη της Επιτροπής ήταν:

- **Δαφνή Ουρανία (Επιβλέπουσα)**
- **Κούτρας Μάρκος**
- **Κατέρη Μαρία**

Η έγκριση της Διπλωματικής Εργασίας από το Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

UNIVERSITY OF PIRAEUS



**DEPARTMENT OF STATISTICS
AND INSURANCE SCIENCE**

**POSTGRADUATE PROGRAM IN
APPLIED STATISTICS**

**SURVIVAL ALTERATION THROUGH TIME
IN THE PRESENCE OF CONFOUNDING
FACTORS: STATISTICAL METHODS AND
THEIR APPLICATION IN ADVANCED
BREAST CANCER**

By

Alexandros A. Xyrafas

MSc Dissertation

submitted to the Department of Statistics and Insurance
Science of the University of Piraeus in partial fulfilment of
the requirements for the degree of Master of Science in
Applied Statistics

Piraeus, Greece
June 2005

*Στους γονείς μου
Αντώνη και Μαρία*

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα και καθηγήτριά μου κα Ουρανία Δαφνή για την πολύ καλή συνεργασία μας καθώς τα άλλα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον κο Μάρκο Κούτρα και την κα Μαρία Κατέρη. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο Γεώργιο Φούντζιλα και όλη την Ελληνική Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα (ΕΣΟΟ) για τη βοήθεια που μου παρείχε σχετικά με τα δεδομένα που χρησιμοποίησαμε. Ιδιαίτερα από την ΕΣΟΟ έλαβα σημαντικότερη βοήθεια από την Ειρήνη Γρυμάνη καθώς και από τους Σόνια Χαλκίδου και Δημήτρη Καζιόλα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Παρασκευή Σωμαρακάκη για την συμπαράστασή της καθ' όλη τη διάρκεια της συγγραφής της διπλωματικής μου εργασίας.

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση και η παρουσίαση της στατιστικής μεθοδολογίας για την περιγραφή της εξέλιξης της επιβίωσης, σε νοσήματα, τα οποία χρήζουν διαφορετικής διαχρονικής αντιμετώπισης και χορήγησης θεραπευτικής αγωγής. Παρουσιάζονται οι μέθοδοι της Μετανάλυσης, με Ανάλυση Επιβίωσης, καθώς και με τα Περιθώρια Δομικά Μοντέλα, τα οποία αποτελούν μια μέθοδο αιτιακής συμπερασματολογίας.

Στη συνέχεια έγινε προσπάθεια να χρησιμοποιηθούν οι ανωτέρω στατιστικές μέθοδοι σε πραγματικά δεδομένα ασθενών με Προχωρημένο Καρκίνο του Μαστού που συλλέχθηκαν από την Ελληνική Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα μέσα από τις σχετικές Κλινικές Δοκιμές Φάσης II και Φάσης III που διεξήχθησαν στην Ελλάδα από το 1990 έως και σήμερα. Για την εν λόγω νόσο του Καρκίνου, δίδεται ένα θεωρητικό πλαίσιο με σκοπό την καλύτερη κατανόηση της νόσου.

Κύριο ερώτημά μας αποτέλεσε η αναζήτηση κάποιας μορφής εξέλιξης του χρόνου επιβίωσης -ομοίως και για το χρόνο υποτροπής (*ttp*)- των ασθενών με Προχωρημένο Καρκίνο του Μαστού κατά την τελευταία δεκαετία, παρουσία συγχυτικών παραγόντων.

Διερευνήθηκε επίσης η επίδραση του τύπου κλινικής Δοκιμής (τυχαιοποιημένης έναντι μη τυχαιοποιημένης) πάνω στους χρόνους επιβίωσης και υποτροπής και ελέγχθηκε η ύπαρξη Ετερογένειας στα δεδομένα μας, χρησιμοποιώντας το στατιστικό πρόγραμμα RevMan.

Από τις παραπάνω διαδικασίες καταλήξαμε στο ότι υπάρχει διαχρονικά μια αύξηση του χρόνου επιβίωσης -ομοίως και για το χρόνο υποτροπής (*ttp*)- των ασθενών με Προχωρημένο Καρκίνο του Μαστού κατά την τελευταία δεκαπενταετία, το οποίο γίνεται εμφανές χρησιμοποιώντας γι' αυτό και μεταβλητές όπως «χρόνος έναρξης χημειοθεραπείας» ή «εξάμηνο έναρξης χημειοθεραπείας» (ανεξάρτητα από τη μελέτη στην οποία πήραν μέρος). Τελικά η επίδραση της Τυχαιοποίησης βρέθηκε σημαντική παρουσία των άλλων προγνωστικών παραγόντων στο μοντέλο του Cox, ενώ η έλλειψη Ετερογένειας στις σημαντικές μεταβλητές των μοντέλων μας, μας επέτρεψε τη χρήση μεθόδων Ανάλυσης Επιβίωσης για την εκτίμηση της επίδρασης προγνωστικών παραγόντων.

Abstract

The purpose of the present study was to investigate and present the statistical methodology for exploring possible improvement in survival through time for diseases which might be treated with different therapies in different time periods. Methods of Meta-analysis, Survival Analysis and Marginal Structural Models, a method of causal inference, are presented.

These statistical methods were applied on real data from patients with Advanced Breast Cancer, participating in the Hellenic Cooperative Oncology Group Phase II and Phase III Clinical Trials, conducted in Greece from 1990 to today. A short description on Cancer is included here for better understanding of the disease.

The main question concerned the possible alteration of survival time -as well as of time to progression (*ttp*)- in the presence of other confounding factors of patients with Advanced Breast Cancer, during the last fifteen years. The effect of Randomization was also explored (randomized vs non-randomized studies), while the Heterogeneity between studies was also tested using the statistical package RevMan.

The analysis points out an increase to survival time -as well as to time to progression (*ttp*)- through calendar time for patients with Advanced Breast Cancer during the last fifteen years. In the analysis surrogate variables like “year of chemotherapy commencement” and “semester of chemotherapy commencement” were used (not taking in mind the clinical trial that they took part in). The Randomization effect was found significant in the presence of other prognostic variables in the Cox model, while lack of Heterogeneity concerning the important variables in the Cox models allowed us to use methods of Survival Analysis in order to estimate the prognostic factors.

Περιεχόμενα

Μέρος I - “Γενικό - Θεωρητικό μέρος”

| | |
|--|-----------|
| 1. Καρκίνος του Μαστού | 1 |
| 1.1 Γενικά για τον καρκίνο | 1 |
| 1.2 Καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι | 2 |
| 1.3 Διασπορά του καρκίνου | 2 |
| 1.4 Ο καρκίνος του μαστού | 4 |
| 1.5 Παράγοντες που επηρεάζουν τον καρκίνο του μαστού | 5 |
| 1.6 Θεραπευτικές επιλογές | 7 |
| 1.7 Βασικά είδη καρκίνου του μαστού | 8 |
| 1.8 Ταξινόμηση του καρκίνου του μαστού | 10 |
| 1.9 Προχωρημένος καρκίνος του μαστού | 13 |
| 1.10 Ο καρκίνος του μαστού στους άντρες | 15 |
| | |
| 2. Στατιστική Μεθοδολογία | |
| 2.1 Ανάλυση Επιβίωσης | 17 |
| 2.1.1 Εισαγωγή | 17 |
| 2.1.2 Συνάρτηση επιβίωσης $S(t)$ | 18 |
| 2.1.3 Συνάρτηση κινδύνου $h(t)$ | 19 |
| 2.1.4 Αθροιστική συνάρτηση επιβίωσης $H(t)$ | 20 |
| 2.1.5 Στοιχεία επιβίωσης για κάποια σημαντικά μοντέλα | 21 |
| 2.1.6 Περικεκομμένα δεδομένα | 21 |
| 2.1.7 Πίνακες επιβίωσης | 22 |
| 2.1.8 Εκτιμητής Kaplan-Meier | 24 |
| 2.1.9 Σύγκριση συναρτήσεων επιβίωσης | 26 |
| 2.1.10 Σύγκριση των τεστ Log-Rank & Breslow | 28 |
| 2.1.11 Σύγκριση συναρτήσεων επιβίωσης για k ($k > 2$) ομάδες | 29 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2.1.12 | Έλεγχος τάσης | 30 |
| 2.1.13 | Στρωματοποιημένα τεστ για σύγκριση συναρτήσεων επιβίωσης | 30 |
| 2.1.14 | Μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox | 32 |
| 2.1.15 | Επιλογή μοντέλου | 33 |
| 2.1.16 | Μεταβλητές εξαρτώμενες από το χρόνο | 35 |
| 2.1.17 | Στρωματοποιημένη διαδικασία του Cox | 37 |
| 2.1.18 | Διάφορες γραφικές μέθοδοι αξιολόγησης | 38 |
| 2.2 | Περιθώρια Δομικά Μοντέλα | 41 |
| 2.2.1 | Εισαγωγή | 41 |
| 2.2.2 | Αρχικοί ορισμοί | 42 |
| 2.2.3 | Αιτιακά και στατιστικά εξωγενείς θεραπευτικές διαδικασίες | 43 |
| 2.2.4 | Δυνητικά αποτελέσματα | 44 |
| 2.2.5 | Περιθώρια δομικά μοντέλα | 45 |
| 2.2.6 | Εκτιμητές IPTW | 46 |
| 2.2.7 | Σταθεροποιημένα και μη σταθεροποιημένα βάρη | 48 |
| 2.2.8 | Η υπόθεση της απουσίας μη μετρήσιμων συγχυτικών παραγόντων | 48 |
| 2.2.9 | Λεπτομέρειες της εκτίμησης | 49 |
| 2.2.10 | Περικεκομμένες παρατηρήσεις λόγω απωλειών | 51 |
| 2.2.11 | Εκτίμηση των βαρών | 52 |
| 2.3 | Μετανάλυση | 55 |
| 2.3.1 | Εισαγωγή | 55 |
| 2.3.2 | Διάφορα προβλήματα που αντιμετωπίζει η μετανάλυση | 56 |
| 2.3.3 | Είδη δεδομένων της μετανάλυσης | 57 |
| 2.3.4 | Τα βήματα της μετανάλυσης | 58 |
| 2.3.5 | Εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας – Συνοπτικά μέτρα | 59 |
| 2.3.6 | Ετερογένεια (<i>Heterogeneity</i>) | 62 |
| 2.3.7 | Χειρισμός ετερογένειας | 63 |

| | | |
|--------|--|----|
| 2.3.8 | Μοντέλο σταθερών επιδράσεων | 64 |
| 2.3.9 | Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων | 65 |
| 2.3.10 | Τρόποι εκτίμησης της διακύμανσης t^2 | 66 |
| 2.3.11 | Μεροληψία δημοσίευσης (Publication bias) | 68 |
| 2.3.12 | Μέθοδος “Trim & Fill” | 69 |
| 2.3.13 | Ανάλυση ευαισθησίας (Sensitivity analysis) | 70 |
| 2.3.14 | Σχετικά με τον Cochrane Collaboration και το στατιστικό πρόγραμμα RevMan | 71 |

Μέρος II - “Εφαρμογή σε Πραγματικά Δεδομένα - -Αποτελέσματα”

| | | |
|------------|---|-----------|
| 3. | Εφαρμογή | 73 |
| 3.1 | Περιγραφή των Μελετών | 73 |
| 3.1.1 | Εισαγωγή | 73 |
| 3.1.2 | Στοιχεία των επιμέρους μελετών | 75 |
| 3.1.3 | Χαρακτηριστικά των ασθενών | 79 |
| 3.1.4 | Στατιστικά προγράμματα | 84 |
| 3.2 | Χρόνος επιβίωσης (tte) | 85 |
| 3.2.1 | Μονομεταβλητή ανάλυση επιβίωσης για το χρόνο επιβίωσης | 85 |
| 3.2.2 | Μονομεταβλητή ανάλυση επιβίωσης με στρωματοποίηση ως προς τις μελέτες | 91 |
| 3.2.3 | Καθορισμός του μοντέλου του Cox | 92 |
| 3.2.4 | Χρονοεξαρτώμενες μεταβλητές | 94 |
| 3.2.5 | Καθορισμός του μοντέλου αναλογικού κινδύνου του Cox (χωρίς χρονικές εξαρτήσεις) | 96 |
| 3.2.6 | Εναλλακτική μέθοδος εισαγωγής των μελετών στο μοντέλο του Cox – Στρωματοποίηση | 100 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 3.2.7 | Γενικευμένο μοντέλο παλινδρόμησης του Cox (με χρονικές εξαρτήσεις) | 104 |
| 3.2.8 | Εναλλακτική μέθοδος εισαγωγής των μελετών στο γενικευμένο μοντέλο του Cox – Στρωματοποίηση | 106 |
| 3.2.9 | Το τελικό μοντέλο για το χρόνο επιβίωσης | 108 |
| 3.3 | Χρόνος Υποτροπής (ttp) | 111 |
| 3.3.1 | Μονομεταβλητή ανάλυση επιβίωσης για το χρόνο υποτροπής | 111 |
| 3.3.2 | Μονομεταβλητή ανάλυση για το χρόνο υποτροπής με στρωματοποίηση ως προς τις μελέτες | 117 |
| 3.3.3 | Καθορισμός του μοντέλου του Cox για το χρόνο υποτροπής | 118 |
| 3.3.4 | Χρονοεξαρτώμενες μεταβλητές | 120 |
| 3.3.5 | Καθορισμός του μοντέλου αναλογικού κινδύνου του Cox | 120 |
| 3.3.6 | Εναλλακτική μέθοδος εισαγωγής των μελετών στο μοντέλο του Cox για το χρόνο υποτροπής– Στρωματοποίηση | 123 |
| 3.3.7 | Το τελικό μοντέλο για το χρόνο υποτροπής | 124 |
| 3.4 | Επιπλέον Διερευνήσεις Σχετικές με την Επιβίωση | 127 |
| 3.4.1 | Τυχαιοποιημένες μελέτες έναντι μη τυχαιοποιημένων μελετών | 127 |
| 3.4.2 | Σύγκριση όλων των τυχαιοποιημένων μελετών με όλες τις μη τυχαιοποιημένες | 128 |
| 3.4.3 | Διεξοδικότερη μελέτη της διαχρονικής μεταβολής της επιβίωσης | 130 |
| 3.4.4 | Έλεγχος επίδρασης του Herceptin | 133 |
| 3.4.5 | Έλεγχος επίδρασης της τυχαιοποίησης και του Herceptin, σε μοντέλο με χρόνο έναρξης χημειοθεραπείας | 135 |

| | |
|---|------------|
| 3.5 Μετανάλυση | 137 |
| 3.5.1 Γενικά | 137 |
| 3.5.2 Αποτελέσματα για το χρόνο επιβίωσης | 139 |
| 3.5.3 Αποτελέσματα για το χρόνο υποτροπής | 144 |
| | |
| Συμπεράσματα | 149 |
| | |
| Παραρτήματα | 153 |
| Παράρτημα I- Γραφήματα για το χρόνο επιβίωσης (tte) | 155 |
| Παράρτημα II- Γραφήματα για το χρόνο υποτροπής (ttp) | 183 |
| Παράρτημα III- Στοιχεία για την τυχαιοποίηση, το Herceptin και τη διαχρονική μεταβολή του χρόνου επιβίωσης | 203 |
| Παράρτημα IV- Γραφήματα μετανάλυσης | 211 |
| Γραφήματα μετανάλυσης για το χρόνο επιβίωσης | 211 |
| Γραφήματα μετανάλυσης για το χρόνο υποτροπής | 225 |
| | |
| Βιβλιογραφία | 239 |

Ι. Γενικό - Θεωρητικό Μέρος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Καρκίνος του μαστού

1.1 Γενικά για τον Καρκίνο ^[2]

Μολονότι ο καρκίνος θεωρείται ως μία νόσος, στην πραγματικότητα περιλαμβάνει τουλάχιστον διακόσια διαφορετικά νοσήματα. Ο όρος «καρκίνος» βέβαια, είναι ο γενικός όρος που περιγράφει την ανώμαλη ανάπτυξη των κυττάρων (δημιουργία όγκων), και έχει μια πολύ μεγάλη ιστορία.

Τα πρώτα γραπτά ιατρικά κείμενα (αιγυπτιακοί πάπυροι του 3500 π.Χ., κείμενα ινδικά, περσικά ή μεσοποταμιακά), ανέφεραν πολλές περιπτώσεις όγκων. Τον πρώτο ορισμό του, παρ' όλα αυτά, τον βρίσκουμε στα κείμενα του Ιπποκράτη. Ο Ιπποκράτης θεωρούσε «καρκίνο» κάθε μη θεραπευόμενο νεόπλασμα και «καρκίνωμα» κάθε κακοήθη όγκο. Διέκρινε μάλιστα τους σκληρούς καρκίνους, που τους αποκαλούσε «σκίρους», και τους «ηλεκώμενους» καρκίνους. Και οι δύο οδηγούσαν τον πάσχοντα στο μοιραίο τέλος.

Μετά την αλεξανδρινή εποχή, ο Κέλσος, που άκμασε στη Ρώμη διέκρινε και αυτός τους ίδιους καρκίνους με κακοήθη συμπεριφορά, ενώ και ο Γαληνός από την Πέργαμο (129 ή 131-201μ.Χ.) διέκρινε το «σκίρο», που τον θεωρούσε καλοήθη, και τον «καρκίνο», που τον θεωρούσε κακοήθη. Από τον Μεσαίωνα ως την Αναγέννηση, οι γνώσεις για τον καρκίνο ήταν περιορισμένες. Με την ονομασία «καρκίνος» χαρακτηριζόταν κάθε κακοήθες νεόπλασμα που αυξανόταν απεριόριστα και χωρίς καθορισμένα όρια. Στα επόμενα χρόνια θα

υπάρξουν μελέτες από θαυμαστούς επιστήμονες και σημαντικές ανακαλύψεις. Είναι αλήθεια ότι ο καρκίνος παραμένει έως και σήμερα κάτι το μυστηριώδες, αφού για τους περισσότερους δεν υπάρχει σαφώς καθορισμένη αιτία. Ευτυχώς όμως, νέες ενδείξεις και εμπειριστατωμένες έρευνες αυξάνουν σημαντικά τις γνώσεις μας καθημερινά.

1.2 Καλοήθεις και Κακοήθεις Όγκοι ^[3]

Οι όγκοι δεν είναι πάντα κακοήθεις. Οι καλοήθεις εμφανίζονται οπουδήποτε στο σώμα. Πολλοί έχουμε καλοήθεις όγκους (φακίδες, κρεατοελιές ή λιπώματα στο δέρμα), οι οποίοι προκαλούν απλώς αισθητικό πρόβλημα μερικές φορές. Οι όγκοι αυτοί αφαιρούνται, παραμένουν ως έχουν ή θεραπεύονται. Πάντως, διατηρούνται στην ίδια θέση και δεν προσβάλλουν τους γύρω τους ιστούς ούτε τους καταστρέφουν.

Οι κακοήθεις όγκοι από την άλλη, δεν έχουν τοίχωμα ή καθορισμένα όρια. Ριζώνουν και προσβάλλουν τους γύρω ιστούς. Επίσης έχουν την ικανότητα να διασπείρονται σε άλλα σημεία του σώματος. (Μικρά τμήματα των κακοηθών κυττάρων αποσπώνται από τον κυρίως όγκο και στη συνέχεια ταξιδεύουν –σαν σπόροι- σε άλλους ιστούς, όπου εγκαθίστανται και αρχίζουν να αναπτύσσονται. Ευτυχώς βέβαια, από αυτά, ελάχιστα μόνο βρίσκουν το κατάλληλο έδαφος για να αναπτυχθούν.) Η διασπορά αυτή του καρκίνου, ονομάζεται «μετάσταση».

1.3 Διασπορά του Καρκίνου ^{[1], [3]}

Ο καρκίνος διασπείρεται με τρεις τρόπους:

§ *Απευθείας Επέκταση*

Καθώς η καρκινική μάζα αναπτύσσεται, εισβάλλει στα γειτονικά όργανα και ιστούς. Τείνει έτσι να δημιουργεί «ρίζες» που αναπτύσσονται στα στρώματα των γύρω ιστών.

§ Μέσω του αίματος

Οι όγκοι διαθέτουν αιματική παροχή. Οι αρτηρίες προωθούν το αίμα στα κακοήθη κύτταρα και οι φλέβες το απάγουν. Τμήματα του όγκου μπορεί να αναπτυχθούν στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, να εισέλθουν στην αιματική ροή και να κυκλοφορήσουν στο σώμα, ώσπου να εγκατασταθούν στα διάφορα όργανα (ελάχιστα βέβαια βρίσκουν το κατάλληλο έδαφος για να αναπτυχθούν).

§ Μέσω του λεμφικού συστήματος

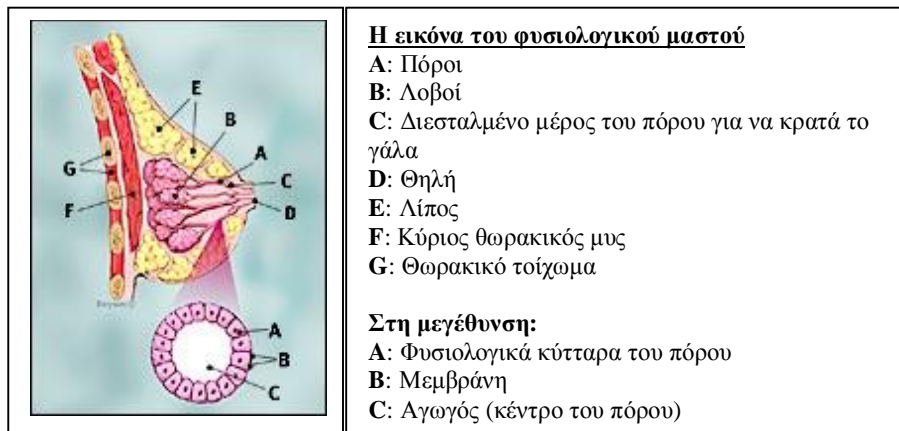
Στο σώμα μας υπάρχουν δύο αγγειακά συστήματα. Το ένα αποτελείται από αρτηρίες που μεταφέρουν αίμα σε όλα τα τμήματα του σώματος, από φλέβες που επαναφέρουν το αίμα στην καρδιά και από μικρά τριχοειδή γύρω από τα όργανα και τους ιστούς, τα οποία επιτρέπουν τη μεταφορά του οξυγόνου.

Το άλλο σύστημα είναι το λεμφικό. Αποτελείται από τριχοειδή αιμοφόρα αγγεία -τα λεγόμενα «λεμφαγγεία»- τα οποία βρίσκονται κάτω από το δέρμα και σε ολόκληρο το σώμα. Τα λεμφαγγεία μεταφέρουν ένα υγρό, τη «λέμφο». Ο σκοπός της λέμφου είναι να απομακρύνει τα απόβλητα, όπως είναι οι μολυσματικές, οι εξωγενείς ή διάφορες άλλες τοξικές ουσίες. Το λεμφικό σύστημα ξεκινά με πολύ μικρά λεμφαγγεία που παροχετεύονται στους λεμφαδένες (σταθμοί κατά μήκος των λεμφαγγείων, οι οποίοι παγιδεύουν τις βλαπτικές ουσίες που προαναφέραμε –π.χ. οι αμυγδαλές είναι λεμφαδένας) σε διάφορες περιοχές του σώματος. Τελικά το σύστημα παροχετεύεται στο θωρακικό πόρο, ο οποίος εκβάλλει στο φλεβικό σύστημα και δι' αυτού επανέρχεται η λέμφος στην καρδιά και προωθείται στο υπόλοιπο σώμα.

Τα καρκινικά κύτταρα διασπείρονται εύκολα μέσα στο λεμφικό σύστημα. Για παράδειγμα, ο καρκίνος του μαστού συχνά εξαπλώνεται διαμέσου των λεμφαγγείων στους λεμφαδένες της μασχάλης. Αν τα καρκινικά κύτταρα δε σταματήσουν εκεί, συνεχίζουν να ταξιδεύουν στους λεμφαδένες άλλων περιοχών του σώματος.

1.4 Ο Καρκίνος του Μαστού ^{[4], [5]}

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στον καρκίνο του μαστού. Ο μαστός είναι ένας αδένας σχεδιασμένος για να παράγει γάλα. Οι λοβοί στο μαστό παράγουν το γάλα, το οποίο στη συνέχεια μεταφέρεται μέσω των πόρων στη θηλή.



Σχήμα 1. Η εικόνα του φυσιολογικού μαστού

Όπως όλα τα μέρη του σώματος, τα κύτταρα στο μαστό αυξάνονται (μέσω της μίτωσης) και μετά ηρεμούν σε κύκλους. Αυτές οι περιόδους αύξησης – ηρεμίας ελέγχονται από τον πυρήνα των κυττάρων. Όταν τα γονίδια λειτουργούν φυσιολογικά, η αύξηση των κυττάρων είναι υπό έλεγχο. Όταν όμως τα γονίδια παρουσιάσουν μια ανωμαλία, κάποιες φορές χάνουν την ικανότητά τους να ελέγχουν τον κύκλο αύξησης - ηρεμίας των κυττάρων. Τότε ένα κύτταρο αρχίζει να αναπτύσσεται με μεγαλύτερη ταχύτητα και πολλαπλασιάζεται συνεχώς, ώσπου να σχηματίσει έναν όγκο, τον λεγόμενο καρκίνο. Ο καρκίνος του μαστού λοιπόν θα λέγαμε ότι είναι μια ανεξέλεγκτη αύξηση κάποιων κυττάρων του, τα οποία έχουν τη δυνατότητα να διαπεράσουν τα όρια του φυσιολογικού ιστού και να διασπαρθούν ίσως σε άλλα μέρη του σώματος.

Ενώ ο καρκίνος είναι πάντα αποτέλεσμα κάποιας γενετικής ανωμαλίας (κάποιο λάθος στο γενετικό κώδικα), μόνο το 5-10% των περιπτώσεων του καρκίνου του μαστού κληρονομούνται από τους γονείς, ενώ το 90% των καρκίνων του μαστού οφείλεται σε γενετικές ανωμαλίες που συμβαίνουν ως αποτέλεσμα της γήρανσης και της ζωής γενικά.

Ο καρκίνος του μαστού αποδεικνύεται πως είναι μια ασθένεια που μπορεί να απειλήσει κάθε γυναίκα. Άλλωστε κάθε χρόνο στη χώρα μας οι γιατροί εντοπίζουν 4500 νέα

περιστατικά της νόσου, ενώ υπολογίζεται ότι 1 στις 11 ευρωπαϊκές θα παρουσιάσει καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής της. Πολύ σημαντικό για τον καρκίνο του μαστού, όπως και για κάθε καρκίνο βέβαια, είναι η εντόπισή του σε πρώιμο στάδιο. Χαρακτηριστικά, το πενταετές σχετικό ποσοστό επιβίωσης για τις γυναίκες με πρώιμο στάδιο καρκίνου του μαστού είναι 95%. Δυστυχώς για τη χώρα μας, το ποσοστό πρώιμης διάγνωσης είναι εξαιρετικά χαμηλό και εκτιμάται ότι δεν ξεπερνά το 5%, σε αντίθεση με άλλες ευρωπαϊκές χώρες που φθάνει έως και το 60%.

1.5 Παράγοντες που Επηρεάζουν τον Καρκίνο του Μαστού ^{[1], [3]}

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που εμφανίζονται να έχουν σχέση με τον καρκίνο του μαστού. Για παράδειγμα:

Ιογενείς παράγοντες: υπάρχουν ενδείξεις ότι ο καρκίνος του μαστού στη γυναίκα οφείλεται σε έναν ιό, ο οποίος είναι δυνατόν ευρισκόμενος σε λανθάνουσα κατάσταση να δραστηριοποιηθεί από την επίδραση άλλων ενδοκρινών, διαιτητικών και γενετικών παραγόντων.

Γενετικοί παράγοντες:

§ **Οικογενειακό ιστορικό**: ο κίνδυνος για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού είναι αυξημένος σε γυναίκες με βεβαρημένο κληρονομικό ιστορικό.

§ **Προσωπικό ιστορικό**: αν κάποια γυναίκα διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού ή της μήτρας ή των ωοθηκών στο παρελθόν και είχε θεραπευτεί, ο κίνδυνος υποτροπής ή νέου καρκίνου του μαστού είναι μεγαλύτερος από το να μην είχε ποτέ τη νόσο. Επικίνδυνη επίσης είναι και η ύπαρξη κυστικών μαστίτιδων.

§ **Ηλικία**: οι γυναίκες σε προχωρημένη ηλικία έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τις νεαρές, αλλά οι νεότερες που έχουν προσβληθεί από καρκίνο του μαστού έχουν ελαφρώς χειρότερη πρόγνωση.

§ **Άλλοι παράγοντες**: στοιχεία όπως ύψος, φυλή, κ.α. φαίνεται να έχουν διαφορετικό κίνδυνο για την παρουσίαση καρκίνου. Για παράδειγμα από μελέτες προκύπτει ότι οι ψηλότερες γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού.

Χημικές ουσίες: έχει αποδειχθεί κάποια τέτοια σχέση σε πειραματόζωα, όμως στον άνθρωπο δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα ότι κάποια χημική ουσία σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Βέβαια πολλά χημικά σκευάσματα έχουν ενοχοποιηθεί (π.χ. βαφές μαλλιών), όμως οι διαφορές δεν ήταν τόσο σημαντικές.

Ιδιοσυστασιακοί παράγοντες

§ **Ηλικία εμμηναρχής - εμμηνόπαυση:** η πρόωγη έναρξη της έμμηνης ρήσης και η καθυστερημένη εμμηνόπαυση φαίνεται να συνδυάζονται με την αυξημένη πιθανότητα προσβολής από τη νόσο.

§ **Τεχνητή εμμηνόπαυση:** Η ωοθηκεκτομή προστατεύει τις γυναίκες σε σημαντικό βαθμό έναντι ενδεχόμενου καρκίνου του μαστού. Η προστασία που παρέχει είναι τόσο μεγαλύτερη όσο μικρότερη είναι η ηλικία της γυναίκας κατά την επέμβαση.

§ **Τεκνοποίηση:** οι άτεκνες γυναίκες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τις πολύτεκνες.

§ **Ηλικία πρώτου τοκετού:** οι γυναίκες που είχαν πρώτο τοκετό σε ηλικία μεγαλύτερη των 35 χρόνων έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από αυτές που τον είχαν σε ηλικία μικρότερη των 25 χρόνων. Μελέτες δείχνουν ότι ο τοκετός σε νεαρή ηλικία είναι σημαντικός προασπιστικός παράγοντας εναντίον του καρκίνου του μαστού για όλη τη μετέπειτα ζωή.

§ **Θηλασμός:** Από μελέτες έχει αποδειχθεί, αντίθετα απ' ό,τι πιστευόταν στο παρελθόν, ότι ο θηλασμός δεν παίζει προστατευτικό ρόλο έναντι του καρκίνου. Επίσης, δεν έχει σχέση το αν η ίδια η γυναίκα έχει θηλάσει από τη μητέρα της.

§ **Παχυσαρκία:** οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τις γυναίκες κανονικού βάρους.

Ορμονικοί παράγοντες: οι ενδείξεις ωοθηκεκτομής οδήγησαν στην έρευνα επίδρασης διαφόρων ορμονών (οιστρογόνα, προγεστερόνη, προλακτίνη, στεροειδή) επί του καρκίνου. Συγκεκριμένα για το αντισυλληπτικό χάπι, έχει αποδειχθεί ότι προκαλείται βλαβερή επίδραση όταν η χρήση γίνεται πριν από την πρώτη τελειόμηνη κύηση. Τα αποτελέσματα βέβαια θα φανούν 10 ή 15 χρόνια αργότερα. Για τον παραπάνω λόγο, δεν συνίσταται η χορήγηση αντισυλληπτικού χαπιού, και ιδιαίτερα μικρού χαπιού σε γυναίκες μικρότερες των 20 ετών. Η χρήση θα πρέπει να γίνεται υπό ιατρική παρακολούθηση και θα πρέπει να αποφεύγεται το κάπνισμα, και να ελέγχονται πιθανές μαστοπάθειες.

Εξωγενείς ή ιατρογενείς παράγοντες:

§ **Ιοντίζουσα ακτινοβολία:** αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού και ιδιαίτερα όταν εκτίθεται η γυναίκα σε μικρή ηλικία. Πρέπει βέβαια να επισημανθεί ότι η δόση ακτινοβολίας που χρησιμοποιείται για διαγνωστικούς λόγους (π.χ. μαστογραφία) δεν αυξάνει τη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και δεν πρέπει να αποφεύγεται.

§ **Ψυχολογικοί παράγοντες:** διάφοροι ψυχολογικοί παράγοντες όπως άγχη και ψυχικές διαταραχές φαίνονται να συνδέονται με την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού, αν και η ψυχική ένταση δύσκολα μπορεί να μετρηθεί και να ποσοτικοποιηθεί.

Διαιτητικοί παράγοντες: πολλές μελέτες έχουν δείξει το ρόλο που παίζει η διατροφή στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, και ιδιαίτερα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι Η.Π.Α. και η βόρεια Ευρώπη έχουν δείκτη συχνότητας 5-6 φορές μεγαλύτερο από εκείνον των περισσότερων χωρών της Ασίας και της Αφρικής. Μερικοί ερευνητές πιστεύουν ότι οι διαφορές αυτές μπορεί να σχετίζονται μερικώς με το διαιτολόγιο, ιδιαίτερα με την κατανάλωση ζωικού λίπους και πρωτεϊνών.

1.6 Θεραπευτικές Επιλογές ^{[5], [6]}

Ας δούμε παρακάτω επιγραμματικά τις διάφορες θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν. Η θεραπεία ποικίλλει και πολλές φορές χρησιμοποιούνται ένα ή περισσότερα θεραπευτικά σχήματα ώστε να παράσχουν την πιο ολοκληρωμένη θεραπεία στον ασθενή.

Χειρουργική επέμβαση

Είναι μια τοπική θεραπεία που χρησιμοποιείται για την αφαίρεση ορατών νεοπλασμάτων. Συχνά οι χειρουργοί αφαιρούν και τον παρακείμενο στον καρκίνο ιστό.

Θεραπεία με ακτινοβολία (Ακτινοθεραπεία)

Χρησιμοποιεί ακτίνες υψηλής ενέργειας για να προκαλέσει βλάβη ή να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα προλαμβάνοντας την ανάπτυξη και διαίρεσή τους. Είναι και αυτή τοπική θεραπεία και μπορεί να γίνει εξωτερικά ή εσωτερικά με εμφύτευση μικρής ποσότητας ραδιενεργού υλικού εντός ή πλησίον του καρκίνου (λέγεται και «βραχυθεραπεία»).

Χημειοθεραπεία

Αφορά κάθε θεραπεία που συμπεριλαμβάνει τη χρήση φαρμάκων που αποσκοπούν στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια, με ένεση σε μια σωματική κοιλότητα ή από στόματος σε μορφή δισκίου. Επειδή τα φάρμακα που χρησιμοποιεί κυκλοφορούν μέσω του αίματος σε σημεία όλου του σώματος, έχει τη δυνατότητα να καταστρέψει ή να εξαλείψει τα καρκινικά κύτταρα σε μεγάλη απόσταση από το αρχικό νεόπλασμα. (Θεωρείται συστηματική θεραπεία)

Βιολογική θεραπεία

Χρησιμοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος για να διευκολύνει την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Σ' αυτή περιλαμβάνονται η ιντερφερόνη, η ιντερλευκίνη, τα μονοκλωνικά αντισώματα και τα εμβόλια. (Εναλλακτικά, αναφέρεται και ως «ανοσολογική θεραπεία» ή «ανοσοθεραπεία» ή «βιοθεραπεία»)

Ορμονοθεραπεία

Οι ορμόνες είναι φυσιολογικά εκκρινόμενες ουσίες του σώματος που διεγείρουν την ανάπτυξη ευαίσθητων στις ορμόνες ιστών, όπως είναι ο μαστός. Όταν λοιπόν δημιουργηθεί καρκίνος στους ιστούς αυτούς, οι ίδιες οι ορμόνες του σώματος μπορεί να προκαλέσουν την ανάπτυξη και εξάπλωσή του. Επομένως τα φάρμακα που αναστέλλουν την παραγωγή ορμονών ή μεταβάλλουν τον τρόπο δράσης τους ή και η αφαίρεση οργάνων που εκκρίνουν ορμόνες (όπως οι ωθήκες) αποτελούν μεθόδους καταπολέμησης του καρκίνου. (Επίσης θεωρείται συστηματική θεραπεία).

1.7 Βασικά Είδη Καρκίνου του Μαστού ^{[1], [3], [4], [6]}

Η πλειονότητα των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού ξεκινά από το επιθήλιο των λοβών (μικροί σάκοι των μαστών που παράγουν το γάλα) και τους εκφορητικούς πόρους του αδένου (σύστημα σωληνίσκων που μεταφέρουν το γάλα από τους λοβούς στη θηλή). Τόσο τα λοβιακά όσο και τα πορογενή καρκινώματα μπορούν να εμφανιστούν ως μη διηθητικά (*in situ*) καθώς και ως διηθητικά. Παρακάτω βλέπουμε κάποιες συνήθεις μορφές καρκινωμάτων:

Λοβώδης μη διηθητικός καρκίνος (*Lobular carcinoma in situ*)

Η ανεύρεσή του είναι συνήθως τυχαία, σε μαστούς που χειρουργούνται για μαστοπάθεια, γιατί δεν δίνει κλινικά ή μαστογραφικά σημεία.

Πορογενής μη διηθητικός καρκίνος (*Ductal carcinoma in situ*)

Η διάγνωσή του, αν και είναι πολύ δύσκολη σε ταχεία βιοψία, έχει μεγάλη σημασία, γιατί το ποσοστό ίασης σε αυτές τις περιπτώσεις είναι πολύ υψηλό. Εξ' άλλου, μικροασβεστοποιήσεις που φαίνονται στη μαστογραφία και συνοδεύουν πολλές φορές τον πορογενή μη διηθητικό καρκίνο, οδηγούν σε βιοψία και διάγνωση. Για τον λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια ο πορογενής μη διηθητικός καρκίνος τείνει να πάψει να είναι τυχαίο εύρημα.

Έχει ταχεία εξέλιξη προς διηθητικό καρκίνο σε ποσοστό 70% και δίνει λεμφαδενικές μεταστάσεις σε ποσοστό 1-3%. Εφ' όσον υπάρχει και κάποια μικρή διήθηση του στρώματος, η πιθανότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων αυξάνεται σημαντικά.

Λοβώδης διηθητικός καρκίνος (*Lobular carcinoma*)

Το ποσοστό του είναι 5-10% των καρκίνων του μαστού. Συχνά εμφανίζεται ως πάχυνση παρά ως εξόγκωμα του μαστού. Η πιθανότητα αμφοτερόπλευρης ύπαρξης καρκίνου είναι μεγαλύτερη απ' ότι στον πορογενή καρκίνο.

Επίσης, ο λοβώδης διηθητικός καρκίνος παρουσιάζει μικρότερο ποσοστό λεμφαδενικών μεταστάσεων και έχει σε μεγαλύτερο ποσοστό οιστρογονικούς υποδοχείς. Επομένως, ανταποκρίνεται καλύτερα στην ορμονοθεραπεία.

Πορογενής διηθητικός καρκίνος (*Ductal carcinoma*)

Ορισμένοι τύποι πορογενούς καρκίνου έχουν καλύτερη πρόγνωση. Για παράδειγμα, το μυελοειδές καρκίνωμα που απαντάται σε ποσοστό 5%. Είναι όγκος συνήθως περιγραφτός που παρουσιάζει μεγάλη λεμφοκυτταρική διήθηση γύρω από τις καρκινωματώδεις βλάβες. Με τη λεμφοκυτταρική διήθηση σχετίζεται η καλή του πρόγνωση (είναι οι περιπτώσεις που ο καρκίνος περιορίζεται στο μαστό και δεν έχει λεμφαδενικές μεταστάσεις). Αν εξελιχθεί άσχημα, εξελίσσεται γρήγορα και σκοτώνει γρηγορότερα από άλλους καρκίνους.

Το μυελοειδές καρκίνωμα συναντάται σε ποσοστό 18% των ασθενών αμφοτερόπλευρο.

Η περίπτωση του πορογενούς διηθητικού καρκίνου παρατηρείται συχνότερα σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό.

Καρκίνωμα Paget

Το καρκίνωμα του Paget αποτελεί χαρακτηριστική εξέλιξη ενδοπορικού μη διηθητικού καρκινώματος, το οποίο εξαπλώνεται πολύ αργά στην επιδερμίδα της θηλής, στη θηλαία άλω (κυκλοτερής επιφάνεια γύρω από τη θηλή, με εντονότερο χρώμα) και στο δέρμα της γύρω περιοχής. Συνοδεύεται από αιμορραγία, ερυθρότητα κνησμό και αίσθημα καύσου.

Φλεγμονώδης καρκίνος (*Inflammatory breast cancer*)

Αυτό το είδος καρκίνου συναντάται σπάνια αλλά είναι ένα πολύ σοβαρό και επιθετικό είδος. Το πιο ξεχωριστό χαρακτηριστικό του φλεγμονώδη καρκίνου είναι η ερυθρίαση μέρους ή ολόκληρου του μαστού. Αυτή η ερυθρή περιοχή είναι ζεστή και οιδηματώδης, που μοιάζει με λοίμωξη ή φλεγμονή. Αυτός ο τύπος του καρκίνου έχει δυσμενέστερη πρόγνωση διότι το κόκκινο χρώμα και η θερμότητα του δέρματος δείχνουν ότι τα καρκινικά κύτταρα έχουν ήδη εξαπλωθεί μέσα σε πολλά λεμφαγγεία.

1.8 Ταξινόμηση του Καρκίνου του Μαστού ^[1]

Πολλά συστήματα σταδιοποίησης έχουν αναπτυχθεί για τα διάφορα είδη καρκίνου. Τα τελευταία όμως χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες για να δημιουργηθεί κάποιο ενιαίο σύστημα ταξινόμησης. Το σύστημα αυτό είναι γνωστό ως TNM (από το 1991 συνιστάται ως το καταλληλότερο σύστημα σταδιοποίησης για τις περισσότερες μορφές καρκίνου), όπου τα αρχικά προκύπτουν από τα παρακάτω:

T = Πρωτοπαθής όγκος (Tumor)

N = Επιχώρια λεμφαδενοπάθεια (Nodes)

M= Μετάσταση (Metastasis)

Σε κάθε γράμμα προστίθεται και ένας αριθμός που δείχνει το βαθμό του μεγέθους και της διασποράς.

Στη συνέχεια (Πίνακας 1) περιγράφονται οι κατηγορίες σταδιοποίησης του καρκίνου του μαστού κατά TNM. Επίσης παρατίθεται και η ομαδοποίηση των όγκων στα 4 στάδια, στα οποία συνήθως κατατάσσουμε κλινικώς τις περιπτώσεις αυτές.

| | | | |
|--|--|--|--|
| <u>Πρωτοπαθής όγκος (T)</u> | | | |
| T0: Καμία ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου | | | |
| Tis: Καρκίνωμα in situ: προδιηθητικό καρκίνωμα. Λοβιδιακό καρκίνωμα in situ ή νόσος του Paget της θηλής χωρίς εμφανή όγκο | | | |
| T1: Όγκος 2 cm ή μικρότερος στη μεγαλύτερη διάμετρό του | | | |
| T2: Όγκος άνω των 2 cm αλλά άνω των 5 cm στη μεγαλύτερη διάστασή του | | | |
| T3: Όγκος άνω των 5 cm στη μεγαλύτερη διάστασή του | | | |
| T4: Όγκος κάθε μεγέθους με απευθείας επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα (όχι το θωρακικό μυ) ή το δέρμα | | | |
| <u>Επιχώριοι λεμφαδένες (N)</u> | | | |
| N0: Χωρίς τοπική λεμφαδενική μετάσταση | | | |
| N1: Μεταστάσεις σε σύστοιχους κινητούς μασχαλιαίους λεμφαδένες | | | |
| N2: Μεταστάσεις στους σύστοιχους μασχαλιαίους λεμφαδένες καθλωμένους μεταξύ τους ή με άλλους ιστούς | | | |
| N3: Μεταστάσεις στους σύστοιχους έσω μαστικούς λεμφαδένες | | | |
| <u>Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)</u> | | | |
| MX: Η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων δεν μπορεί να πιστοποιηθεί | | | |
| M0: Όχι απομακρυσμένες μεταστάσεις | | | |
| M1: Απομακρυσμένες μεταστάσεις (συμπεριλαμβανομένων των μεταστάσεων σε σύστοιχους υπερκλειδίους λεμφαδένες) | | | |
| 1989, Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία | | | |

| | | | |
|--------------------|---------------|---------------|----|
| ΣΤΑΔΙΟ 0 | Tis | N0 | M0 |
| ΣΤΑΔΙΟ I | T1 | N0 | M0 |
| ΣΤΑΔΙΟ IIA | T0 | N1 | M0 |
| | T1 | N1 | M0 |
| ΣΤΑΔΙΟ IIB | T2 | N0 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| ΣΤΑΔΙΟ IIIA | T2 | N0 | M0 |
| | T0 | N2 | M0 |
| | T1 | N2 | M0 |
| ΣΤΑΔΙΟ IIIB | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1,N2 | M0 |
| ΣΤΑΔΙΟ IIIB | T4 | οποιοδήποτε N | M0 |
| | οποιοδήποτε T | N3 | M0 |
| ΣΤΑΔΙΟ IV | οποιοδήποτε T | οποιοδήποτε N | M1 |

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού

Το στάδιο της νόσου έχει άμεση σχέση με την πρόγνωση και καθορίζει το είδος της θεραπείας που θα ακολουθηθεί, ιδιαίτερα όταν υπάρχουν πολλά είδη θεραπείας. Στη συνέχεια θα δούμε κάποιες πληροφορίες για κάθε στάδιο καρκίνου του μαστού:

«Πρώμο Στάδιο» (“Early Stage”)

§ Στάδιο 0 (in situ)

Οι μη επιθετικοί καρκίνοι ή μη διηθητικοί καρκίνοι είναι τα λοβώδη μη διηθητικά καρκινώματα (*Lobular carcinoma in situ*) και τα μη διηθητικά καρκινώματα των εκφορητικών πόρων του μαστού (*Ductal carcinoma in situ*). Συνήθως είναι μικροί και ενδέχεται να αποκαλυφθούν τυχαία με τη μαστογραφία πριν γίνουν ψηλαφητοί. Μπορεί να υπάρχουν σε αρκετές θέσεις στον ένα μαστό ή και στους δύο. Αν ο μη διηθητικός καρκίνος βρεθεί μαζί με επιθετικό καρκίνο, σταδιοποιείται και θεραπεύεται σύμφωνα με τον επιθετικό καρκίνο.

Και οι δύο τύποι είναι γενικά ιάσιμοι.

Πενταετής επιβίωση > 95%.

§ Στάδιο I

Πρόκειται για όγκο μεγέθους 2 cm ή και μικρότερου, χωρίς ένδειξη διασποράς στους επιχώριους λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένα σημεία.

Το στάδιο αυτό τις περισσότερες φορές είναι ιάσιμο χειρουργικά.

Πενταετής επιβίωση » 85%.

§ Στάδιο II

Στο στάδιο IIA υπάρχει είτε μικρή πρωτοπαθής βλάβη (μικρότερη από 2 cm) με θετικούς μασχालιαίους λεμφαδένες, είτε κάποια μεγαλύτερη (όγκος μεταξύ 2 και 5 cm) χωρίς προσβολή των λεμφαδένων.

Το στάδιο IIB χαρακτηρίζεται από κάποια πρωτοπαθή βλάβη με μέγεθος από 2 έως 5 cm και θετικούς μασχालιαίους λεμφαδένες, είτε από κάποιον πολύ μεγάλο όγκο (μεγαλύτερο των 5 cm) χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Οι καρκίνοι σταδίου IIA και IIB συχνά θεραπεύονται με διάφορες χειρουργικές τεχνικές. Σε πολλές επιλεγμένες περιπτώσεις (όταν ο όγκος είναι μικρότερος των 4 cm) η συντηρητική χειρουργική θεραπεία με αφαίρεση τμήματος μόνο του μαστού ενδέχεται να έχει τα ίδια αποτελέσματα με τις πιο ριζικές χειρουργικές επεμβάσεις.

Πενταετής επιβίωση » 66%.

«Ενδιάμεσο Στάδιο» (“Later Stage”)

(στη κατηγορία αυτή ανήκει και το στάδιο II, αν έχουμε προσβολή μεγάλου αριθμού λεμφαδένων)

§ Στάδιο III

Το χαρακτηριστικό του σταδίου III είναι η ύπαρξη μεγάλου όγκου (πάνω από 5 cm) με προσβολή των σύστοιχων μασχालιαίων λεμφαδένων που συμφύονται μεταξύ τους ή με άλλους ιστούς. Αν υπάρχουν προσβεβλημένοι θωρακικοί λεμφαδένες ή αν ο όγκος επεκτείνεται στο θωρακικό τοίχωμα ή αν προσβάλλει το δέρμα, η νόσος χαρακτηρίζεται ως στάδιο IIIB (περιλαμβάνει και το φλεγμονώδες καρκίνωμα (*inflammatory breast cancer*)).

Το στάδιο IIIA θεωρείται γενικά χειρουργήσιμο και θεραπεύεται επιθετικά. Ο έλεγχος της νόσου για μακρό χρονικό διάστημα είναι δυνατός, συνήθως όμως ο όγκος υποτροπιάζει. Η θεραπεία περιλαμβάνει χειρουργική, ακτινοβολία και χημειοθεραπεία με ποικίλη σειρά.

Το στάδιο ΙΙΒ, θεωρείται γενικά ανεγχείρητο. Η χειρουργική περιορίζεται συνήθως στην αρχική διαγνωστική βιοψία και η θεραπεία του όγκου συνίσταται σε χημειοθεραπεία (για αντιμετώπιση κρυμμένων μεταστάσεων) ή ακτινοβολία. Αν η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία ή και την ακτινοβολία είναι ικανοποιητική, τότε η χειρουργική μπορεί να βοηθήσει στην αφαίρεση του υπολειμματικού όγκου.

Πενταετής επιβίωση » 41%.

«Προχωρημένο Στάδιο» (“Advanced Stage”)

§ Στάδιο ΙV

Είναι η περίπτωση που παρατηρούνται απομακρυσμένες μεταστάσεις (π.χ. στα οστά, στο ήπαρ, στους πνεύμονες) ή προσβολή του δέρματος και του θωρακικού τοιχώματος πέρα από την περιοχή του μαστού.

Η χειρουργική γενικά περιορίζεται στη βιοψία για να επιβεβαιωθεί ο κυτταρικός τύπος του όγκου και αν υπάρχουν ορμονικοί υποδοχείς. Ο πρωτοπαθής όγκος μπορεί να χρήζει χειρουργικής επέμβασης ή ακτινοβολίας, αλλά προέχει η ανάγκη να ελεγχθούν οι μεταστάσεις. Για το στάδιο αυτό θα μιλήσουμε εκτενέστερα στη συνέχεια.

Πενταετής επιβίωση » 10%.

1.9 Προχωρημένος Καρκίνος του Μαστού ^{[1], [3], [4]}

Ο προχωρημένος καρκίνος του μαστού (*advanced breast cancer*), ή αλλιώς καρκίνος σταδίου ΙV είναι αυτό το είδος που έχει επεκταθεί σε άλλα μέρη του σώματος, πέρα από το μαστό και τους λεμφαδένες του στήθους. Τα πιο συνηθισμένα μέρη που κάνει μετάσταση ο καρκίνος του μαστού είναι τα οστά, οι πνεύμονες, το συκώτι, οι μαλακοί ιστοί και ο εγκέφαλος.

Η μεταστατική νόσος μπορεί να εντοπιστεί από την πρώτη διάγνωση είτε να αναπτυχθεί από αυτό που αρχικά είχε θεωρηθεί τοπικός καρκίνος (περιορισμένος στην περιοχή του μαστού και των λεμφαδένων της ίδιας περιοχής). Συνήθως, αυτό το είδος καρκίνου διαγιγνώσκεται μέσα στα πρώτα πέντε χρόνια από την αρχική θεραπεία για καρκίνο, αλλά οι μεταστάσεις μπορεί να διαγνωστούν και αργότερα. Θα πρέπει λοιπόν να γίνεται προσεκτική

παρακολούθηση για πιθανή υποτροπή της νόσου. Ενδέχεται να υπάρχουν κρυμμένες μεταστάσεις για μεγάλο χρονικά διάστημα μετά από επέμβαση χωρίς να δίνουν κάποια συμπτώματα. Σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρήθηκαν υποτροπές έπειτα από 15, 20 ή και περισσότερα χρόνια από τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης του καρκίνου. Καταλήγουμε λοιπόν ότι είναι απαραίτητο, ο ασθενής, να παρακολουθείται δια βίου ώστε να εξασφαλιστεί η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των μεταστάσεων.

Οι περισσότερες περιπτώσεις του προχωρημένου καρκίνου του μαστού ανακαλύπτονται από την παρατήρηση ενός ή παραπάνω ασυνήθων συμπτωμάτων. Συμπτώματα πιθανών μεταστάσεων για παράδειγμα είναι: ενόχληση στο στήθος, προβλήματα στην αναπνοή, ή και βήχας (αν υπάρχει μετάσταση στους πνεύμονες) ή πρήξιμο, πόνος και αιμορραγία στο κόλπο (αν υπάρχει μετάσταση στις ωθήκες) ή πόνος στη κοιλιά και προβλήματα στην πέψη (αν υπάρχει μετάσταση στο συκώτι ή στο στομάχι) ή διαταραχές στην μνήμη, την ισορροπία και την όραση (αν υπάρχει μετάσταση στον εγκέφαλο), κ.α. Παρ' όλα αυτά θα πρέπει να έχουμε υπ' όψη ότι τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν μπορεί να προέρχονται από άλλες αιτίες ή από κατάσταση υγείας μη σχετική με τον καρκίνο.

Οι κύριοι τρόποι θεραπείας για τον προχωρημένο καρκίνο του μαστού είναι η χημειοθεραπεία ή και η ορμονοθεραπεία. Σμίκρυνση του όγκου παρατηρείται στο 60% περίπου των ασθενών, ενώ μόνο στο 10% έως 20% ο όγκος εξαφανίζεται για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Αν η μεταστατική νόσος δεν απειλεί άμεσα τη ζωή ή δεν έχουν προσβληθεί ζωτικής σημασίας όργανα, όπως το ήπαρ, επιχειρείται να αντιμετωπιστεί η νόσος με ορμονοθεραπεία πριν αρχίσει ο ασθενής τη χημειοθεραπεία. Η ορμονική θεραπεία μπορεί να είναι χορήγηση tamoxifen ή ωθηκεκτομή για τις προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς, και η χορήγηση προγεστινοειδών, ανδρογόνων, cytaden, οιστρογόνων ή tamoxifen για τις μετεμμηνοπαυσιακές. Οι ορμονικοί χειρισμοί είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι στις γυναίκες με οστικές κυρίως μεταστάσεις.

Όταν οι μεταστάσεις απειλούν τη ζωή και δεν υπάρχουν ορμονικοί υποδοχείς, χορηγούνται συνδυασμοί χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, παρόμοιοι με όσους δίνονται στα πρώτα στάδια της νόσου.

Όλες οι ασθενείς είναι υποψήφιος να ενταχθούν σε κλινικές μελέτες φάσης I, II και III που μπορεί να περιλαμβάνουν καινούργια φάρμακα, νέους βιολογικούς παράγοντες, αυτομεταμόσχευση του μυελού των οστών, θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα ή υψηλές

δόσεις χημειοθεραπείας με σύγχρονη χορήγηση αυξητικών παραγόντων υποστήριξης. Η εφαρμογή της αυτομεταμόσχευσης του μυελού των οστών σε προχωρημένα στάδια της νόσου δίνει υποσχέσεις (20%-25% επιβίωση για δύο χρόνια), αλλά ο τελικός ρόλος της παραμένει αβέβαιος.

Τέλος, για τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο που βρίσκονται στο τελευταίο στάδιο της ζωής παρέχεται μια «παρηγορητική» θεραπεία καθώς αντιμετωπίζουν καταστάσεις όπως έντονοι πόνοι, δυσκοιλιότητα, ναυτία και εμετός, ανορεξία, αφυδάτωση, κατακλίσεις, φόβο για το επερχόμενο τέλος.

1.10 Ο Καρκίνος του Μαστού στους Άντρες ^{[3], [4]}

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι ο καρκίνος του μαστού αφορά και τον ανδρικό πληθυσμό, παρ' όλο που είναι σπάνιος. Μία στις 150 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού αφορά άνδρες, που συνήθως όμως είναι πάνω από 60 ετών. Στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων η νόσος αποκαλύπτεται όταν ο καρκίνος είναι προχωρημένος. Χαρακτηριστικά, με αυξημένη συχνότητα εμφανίζεται το στάδιο III της νόσου, όταν ο όγκος προσβάλλει το δέρμα. Επίσης, οι άντρες έχουν σχεδόν πάντοτε προσβεβλημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες κατά την πρώτη τους επίσκεψη στο γιατρό. Αυτός είναι κυρίως και ο λόγος, για τον οποίο η πρόγνωση του καρκίνου του μαστού στον άνδρα είναι πολύ βαρύτερη απ' όση στη γυναίκα. Βέβαια, θα πρέπει να επισημανθεί ότι αν και το συνηθέστερο σημείο της νόσου είναι κάποιο ανώδυνο εξόγκωμα, τα περισσότερα τέτοια εξογκώματα στους άνδρες είναι καλοήθη, και οφείλονται σε άλλους λόγους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Στατιστική Μεθοδολογία

2.1 ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

2.1.1 Εισαγωγή ^{[5], [9]}

Με τον όρο «Ανάλυση επιβίωσης» (*Survival Analysis*) αναφερόμαστε σε ένα σύνολο στατιστικών μεθόδων ανάλυσης δεδομένων επιβίωσης (*survival data*). Τα δεδομένα αυτά αφορούν σε χρόνους που μεσολαβούν από τη στιγμή παρακολούθησης ενός ατόμου (αντικειμένου, φαινομένου κτλ.) έως τη στιγμή που αυτό θα αντιμετωπίσει το ενδεχόμενο (*event*). Το ενδεχόμενο αυτό, μπορεί να είναι ο θάνατος ή και οτιδήποτε άλλο (μπορεί να είναι χρόνος υποτροπής σε κάποια αρρώστια, χρόνος ίασης κ.ά.), συνηθίζουμε παρ' όλα αυτά να αναφερόμαστε στους χρόνους αυτούς ως χρόνους επιβίωσης (*survival time*) αφού δίνουν την εντύπωση ότι το αντικείμενό μας «επιβιώνει» μετά από περίοδο «παρακολούθησης».

Αρχικά θα πρέπει να ορίσουμε την τυχαία μεταβλητή που περιγράφει τον χρόνο επιβίωσης ενός αντικειμένου (ατόμου). Θα χρησιμοποιήσουμε για αυτό το κεφάλαιο γράμμα T , όπου $T \geq 0$, αφού ο χρόνος δεν έχει αρνητικές τιμές.

Στη συνέχεια θα περιγράψουμε τρεις σημαντικότερες ποσότητες, οι οποίες χρησιμοποιούνται για να χαρακτηρίσουν ένα σύνολο χρόνων επιβίωσης.

2.1.2 Συνάρτηση Επιβίωσης $S(t)$ ^{[4], [8]}

Η συνάρτηση επιβίωσης είναι επίσης γνωστή στη θεωρία αξιοπιστίας ως συνάρτηση αξιοπιστίας (*reliability function*). Είναι μία ποσότητα που αντιστοιχεί στην πιθανότητα που έχει ένα άτομο να επιβιώσει πέραν του χρόνου t .

$$S(t) = P(T \geq t), \quad t \geq 0$$

Είναι εμφανές ότι η συνάρτηση επιβίωσης είναι μία φθίνουσα συνάρτηση του χρόνου με τιμή 1 στην αρχή ($S(0) = 1$) και η οποία τείνει στο 0 στο τέλος του χρόνου ζωής του ατόμου ($\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0$).

§ Όταν ο χρόνος T είναι συνεχής τυχαία μεταβλητή, για τη συνάρτηση επιβίωσης έχουμε $S(t) = P(T \geq t) = 1 - P(T < t) = 1 - F(t)$, όπου $F(t) = P(T \leq t)$ είναι η συνάρτηση κατανομής του χρόνου επιβίωσης.

$$\text{Ακόμη θα έχουμε ότι } S(t) = P(T \geq t) = \int_t^{\infty} f(t) \cdot dt \Leftrightarrow f(t) = -\frac{d(S(t))}{dt} \quad (\text{I}), \quad \text{όπου το}$$

$f(t)$ είναι η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας της τυχαίας μεταβλητής T .

§ Όταν ο χρόνος T είναι διακριτή τυχαία μεταβλητή, τότε αντίστοιχα με προηγουμένως για τη συνάρτηση επιβίωσης θα έχουμε $S(t) = P(T \geq t) = \sum_{j: t_j \geq t} P(t_j), t \geq 0$,

όπου $P(t_j) = f(t_j)$ είναι η συνάρτηση πιθανότητας για την τυχαία μεταβλητή T και $f(t_j) = S(t_j) - S(t_{j+1}), j = 1, 2, \dots$

Παρατηρούμε ακόμη ότι $S(t_j) = P(T \geq t_j) =$

$$\begin{aligned} &= P(T \geq t_1) \cdot \frac{P(T \geq t_2)}{P(T \geq t_1)} \cdot \frac{P(T \geq t_3)}{P(T \geq t_2)} \cdot \dots \cdot \frac{P(T \geq t_{j+1})}{P(T \geq t_j)} \\ &= 1 \cdot \frac{S(t_2)}{S(t_1)} \cdot \frac{S(t_3)}{S(t_2)} \cdot \dots \cdot \frac{S(t_{j+1})}{S(t_j)} \\ &= \prod_{j: t_j < t} \frac{S(t_{j+1})}{S(t_j)} \quad (\text{II}) \end{aligned}$$

2.1.3 Συνάρτηση Κινδύνου $h(t)$ ^{[4], [8]}

Η συνάρτηση κινδύνου είναι επίσης γνωστή στη θεωρία αξιοπιστίας ως δεσμευμένη βαθμίδα αποτυχίας (*conditional failure rate*), στις στοχαστικές διαδικασίες ως συνάρτηση εντάσεως (*intensity function*) κ.ά.

Είναι μία ποσότητα που αντιστοιχεί στη στιγμιαία πιθανότητα που έχει ένα άτομο να αντιμετωπίσει το ενδεχόμενο (π.χ. θάνατος) στο χρόνο t , δοθέντος ότι αυτό επέζησε μέχρι αυτή τη χρονική στιγμή t , δηλ.
$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P[t \leq T < t + \Delta t | T \geq t]}{\Delta t}.$$

Είναι εμφανές ότι η συνάρτηση κινδύνου είναι μία αύξουσα συνάρτηση του χρόνου.

§ Όταν ο χρόνος T είναι συνεχής τυχαία μεταβλητή, τότε για τη συνάρτηση κινδύνου έχουμε:
$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P[t \leq T < t + \Delta t | T \geq t]}{\Delta t} = \frac{1}{P(T \geq t)} \cdot \frac{P[t \leq T < t + \Delta t]}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

Χρησιμοποιώντας και τη σχέση (I) στην παραπάνω σχέση έχουμε :

$$h(t) = -\frac{d(S(t))}{dt} \cdot \frac{1}{S(t)} = -\frac{d(\ln(S(t)))}{dt} \quad (\text{III})$$

§ Όταν ο χρόνος T είναι διακριτή τυχαία μεταβλητή, τότε για τη συνάρτηση κινδύνου έχουμε:
$$h(t) = P(T = t | T \geq t) = \frac{P(T = t)}{P(T \geq t)} = \frac{f(t)}{S(t)}$$
 και αφού $f(t_j) = S(t_{j-1}) - S(t_j)$

και $S(0) = 1$, έχουμε ότι $h(t_j) = 1 - \frac{S(t_{j-1})}{S(t_j)}$.

Χρησιμοποιώντας και τη σχέση (II), έχουμε:
$$S(t) = \prod_{j: t_j \leq t} [1 - h(t_j)].$$

2.1.4 Αθροιστική Συνάρτηση Κινδύνου $H(t)$ ^{[4], [8]}

Η αθροιστική συνάρτηση κινδύνου (*cumulative hazard function*) είναι μία ποσότητα που προέρχεται από τη συνάρτηση κινδύνου. Συγκεκριμένα συμβαίνουν τα παρακάτω:

§ Όταν ο χρόνος T είναι συνεχής τυχαία μεταβλητή, τότε για την αθροιστική συνάρτηση κινδύνου έχουμε:

$$H(t) = \int_0^t h(u) \cdot du, \quad t \geq 0 \quad (\text{IV}) \quad \text{ή} \quad H(t) = -\ln[S(t)]$$

Χρησιμοποιώντας και τη σχέση (III), καταλήγουμε στο ότι

$$S(t) = \exp[-H(t)] = \exp\left[-\int_0^t h(u) \cdot du\right]$$

§ Όταν ο χρόνος T είναι διακριτή τυχαία μεταβλητή, τότε για την αθροιστική συνάρτηση κινδύνου ορίζεται το διακριτό ανάλογο της συνεχούς περίπτωσης που είδαμε παραπάνω στη σχέση (IV):

$$H(t) = \sum_{j: t_j < t} h(t_j)$$

2.1.5 Στοιχεία Επιβίωσης Για Κάποια Σημαντικά Μοντέλα ^{[8],[10]}

| Κατανομή | Συνάρτηση Κινδύνου $h(t)$ | Συνάρτηση Επιβίωσης $S(t)$ | Συνάρτηση Πυκν. Πιθανότητας $f(t)$ |
|--|------------------------------|--|--|
| Εκθετική ($l > 0, t \geq 0$) | l | $\exp[-l \cdot t]$ | $l \cdot \exp[-l \cdot t]$ |
| Weibull ($a, l > 0, t \geq 0$) | $a \cdot l \cdot t^{a-1}$ | $\exp[-l \cdot t^a]$ | $a \cdot l \cdot t^{a-1} \exp[-l \cdot t^a]$ |
| Γάμμα ($b, l > 0, t \geq 0$) | $f(t)/S(t)$ | $1 - I(lt, b)$ | $\frac{l^b t^{b-1} \exp(-lt)}{\Gamma(b)}$ |
| Log-normal ($s > 0, t \geq 0$) | $f(t)/S(t)$ | $1 - \Phi\left[\frac{\ln t - m}{s}\right]$ | $\frac{\exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{\ln t - m}{s}\right)^2\right]}{t\sqrt{2p} \cdot s}$ |
| Log-logistic ($a, l > 0, t \geq 0$) | $\frac{at^{a-1}l}{1 + lt^a}$ | $\frac{1}{1 + lt^a}$ | $\frac{at^{a-1}l}{(1 + lt^a)^2}$ |
| Κανονική ($s > 0, t \in \mathfrak{R}$) | $f(t)/S(t)$ | $1 - \Phi\left[\frac{t-m}{s}\right]$ | $\frac{\exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{t-m}{s}\right)^2\right]}{\sqrt{2p} \cdot s}$ |

(Όπου $I(a, x)$, $a, x > 0$, η μη πλήρης Γάμμα συνάρτηση.)

2.1.6 Περικεκομμένα Δεδομένα (Censored Data) ^{[3],[10]}

Μία σημαντική πηγή δυσκολίας στην ανάλυση δεδομένων επιβίωσης είναι η πιθανότητα τα άτομα να μην είναι υπό παρακολούθηση σε όλη τη διάρκεια επιβίωσής τους μέχρι τη στιγμή που θα αντιμετωπίσουν το ενδεχόμενο. Για παράδειγμα κάποιοι ασθενείς δεν

αντιμετωπίζουν το ενδεχόμενο (θάνατος) πριν από το τέλος της μελέτης ή κάποιοι άλλοι χάνονται από την παρακολούθηση στη διάρκεια της μελέτης ή ακόμα κάποιοι αποσύρονται από τη μελέτη για λόγους μη σχετικούς με το ενδεχόμενο που μας ενδιαφέρει (π.χ. αλλαγή τόπου κατοικίας, ύπαρξη σημαντικών παρενεργειών από τη φαρμακευτική αγωγή κ.ά.). Οι παραπάνω περιπτώσεις αναφέρονται ως περικεκομμένες παρατηρήσεις.

Μία περικεκομμένη παρατήρηση παρέχει μόνο «μερική» πληροφόρηση για το χρόνο ζωής του αντίστοιχου ατόμου και μπορεί να είναι είτε περικεκομμένη από δεξιά (*right censoring*) - στην περίπτωση που γνωρίζουμε ότι ο χρόνος ζωής του ατόμου είναι μεγαλύτερος από κάποιο χρόνο U-, είτε περικεκομμένη από αριστερά (*left censoring*) - στην περίπτωση που γνωρίζουμε ότι ο χρόνος ζωής του ατόμου είναι μικρότερος από κάποιο χρόνο L-, είτε περικεκομμένη σε διάστημα (*interval censoring*) - στην περίπτωση που γνωρίζουμε ότι ο χρόνος ζωής του ατόμου είναι μικρότερος από κάποιο χρόνο L και μεγαλύτερος από κάποιο χρόνο U-.

Στη συνέχεια θα ασχοληθούμε μόνο με χρόνους περικεκομμένους από δεξιά, που είναι και το πιο σύνηθες.

2.1.7 Πίνακες Επιβίωσης ^{[5], [7], [12]}

Οι πίνακες επιβίωσης (*life tables*) είναι μία από τις παλαιότερες και τις πιο διαδεδομένες μεθόδους στην περιγραφή δεδομένων επιβίωσης. Αποτελεί ουσιαστικά ένα μηχανισμό, ο οποίος παίρνει ένα δείγμα ατόμων και ομαδοποιεί τους χρόνους ζωής τους καθώς και τους περικεκομμένους χρόνους σε διαστήματα.

Έστω ότι έχουμε ένα τυχαίο δείγμα χρόνων ζωής μεγέθους n από ένα συγκεκριμένο πληθυσμό, το οποίο περιέχει πλήρη και περικεκομμένα δεδομένα. Χωρίζουμε, λοιπόν, τον άξονα του χρόνου που περιέχει το παραπάνω δείγμα σε $k+1$ διαστήματα της μορφής $I_j = [a_{j-1}, a_j)$, $j=1,2,\dots,k+1$ όπου $a_0 = 0, a_k = L$ και $a_{k+1} = \infty$. Το L αντιστοιχεί σε ένα άνω όριο χρόνου των παρατηρήσεων που έχουμε στο δείγμα. Κάθε παρατήρηση του τυχαίου δείγματός μας θα αντιστοιχεί είτε σε χρόνο ζωής, είτε σε χρόνο περικοπής. Μ' αυτό τον τρόπο για τα δεδομένα που ομαδοποιήσαμε είναι γνωστό μόνο σε ποιο διάστημα τα

αντίστοιχα άτομα απεβίωσαν ή περικόπηκαν. Τα δείγματα, λοιπόν, αποτελούνται από σύνολα χρόνων ζωής και περικοπής που ανήκουν σε κάθε ένα από τα $k + 1$ διαστήματα.

Συγκεκριμένα για το διάστημα I_{k+1} θεωρούμε ότι υπάρχουν αποκλειστικά χρόνοι ζωής σ' αυτό, αφού όλα τα άτομα που δεν απεβίωσαν μέχρι τη χρονική στιγμή L θα αποβιώσουν κάποια στιγμή στο διάστημα I_{k+1} .

Για κάθε διάστημα $I_j = [a_{j-1}, a_j)$, $j = 1, 2, \dots, k + 1$ ορίζουμε τις παρακάτω ποσότητες:

§ n_j : αριθμός ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο (δηλαδή τα εν ζωή – υπό παρακολούθηση και όχι περικεκομμένα άτομα το χρόνο a_{j-1})

§ d_j : αριθμός θανάτων (το σύνολο των ατόμων με χρόνο ζωής μέσα στο διάστημα I_j)

§ c_j : αριθμός διαφυγών (το σύνολο των ατόμων με χρόνο περικοπής μέσα στο διάστημα I_j)

Από τα παραπάνω είναι εμφανές ότι : $n_1 = n$ και $n_j = n_{j-1} - d_{j-1} - c_{j-1}$, $j = 2, \dots, k + 1$.

Έστω ακόμη ότι η κατανομή των χρόνων ζωής του υπό μελέτη πληθυσμού έχει συνάρτηση επιβίωσης $S(t)$, τότε ορίζουμε τις παρακάτω ποσότητες:

$$\begin{aligned} P_j &= P(T \geq a_j) = S(a_j) \\ p_j &= P(T \geq a_j | T \geq a_{j-1}) = \frac{P_j}{P_{j-1}} \\ q_j &= 1 - p_j = 1 - \frac{P_j}{P_{j-1}} \end{aligned}$$

Από τα παραπάνω έχουμε ότι $P_0 = 1, P_{k+1} = 0, p_{k+1} = 0$ & $q_{k+1} = 1$, ενώ βλέπουμε ότι ισχύει και η σχέση: $P_j = p_1 \cdot p_2 \cdot \dots \cdot p_j$, $j = 1, \dots, k + 1$, αφού

$$P_j = \frac{P_1}{P_0} \cdot \frac{P_2}{P_1} \cdot \dots \cdot \frac{P_j}{P_{j-1}}, \quad j = 1, 2, \dots, k + 1.$$

Η μεθοδολογία των πινάκων επιβίωσης ασχολείται με την εκτίμηση των ποσοτήτων p_j , q_j και στη συνέχεια των P_j .

Η διαδικασία είναι η εξής:

§ Αν στο διάστημα I_j δεν υπάρχουν διαφυγές ($c_j = 0$), τότε μια λογική εκτίμηση των q_j είναι η $\hat{q}_j = \frac{d_j}{n_j}$, $j = 1, 2, \dots, k + 1$.

§ Αν στο διάστημα I_j υπάρχουν διαφυγές ($c_j > 0$), τότε η παραπάνω εκτίμηση θα υποεκτιμά την ποσότητα q_j , αφού τα άτομα που διαφεύγουν στο διάστημα I_j θα μπορούσαν να είχαν πεθάνει πριν από το τέλος του διαστήματος αυτού. Στην περίπτωση αυτή, το πιο σύνηθες είναι να χρησιμοποιήσουμε την υπόθεση κατά την οποία τα μισά από τα άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο στην αρχή του διαστήματος I_j θεωρούμε ότι περικόπτονται μέσα σ' αυτό. Δηλαδή, $\hat{q}_j = \frac{d_j}{r_j - \frac{c_j}{2}}$, υποθέτοντας ότι $r_j > 0$. Ενώ αν $r_j = 0$ τότε ορίζουμε ότι $q_j = 1$.

Η εκτίμηση της συνάρτησης επιβίωσης με χρήση πινάκων επιβίωσης είναι ευαίσθητη στην επιλογή των διαστημάτων I_j . Η επιλογή αυτή εξαρτάται από τη φύση των δεδομένων, ενώ δεν είναι απαραίτητο τα διαστήματα να είναι ίσα. Αν θέλουμε μια εύκολα κατανοήσιμη περίληψη των αποτελεσμάτων, θα ήταν προτιμητέο να χρησιμοποιηθούν 8-10 διαστήματα.

Σημαντική ποσότητα που βρίσκουμε από τους πίνακες επιβίωσης είναι και τα εκατοστημόρια (*percentiles*). Το p -οστό εκατοστημόριο της κατανομής του χρόνου T_α είναι η τιμή t_p για την οποία ισχύει: $P(T \leq t_p) = p \Rightarrow t_p = F^{-1}(p)$. Για την τιμή $p=0,5$ παίρνουμε τη διάμεσο του δείγματός μας.

2.1.8 Εκτιμητής Kaplan-Meier ^{[2], [3], [10], [11]}

Έστω ότι ένας πληθυσμός περιγράφεται από τη συνάρτηση επιβίωσης $S(t)$ και έστω ότι έχουμε στη διάθεσή μας ένα τυχαίο δείγμα χρόνων ζωής: t_1, t_2, \dots, t_n . Αν δεν υπάρχουν περικεκομμένοι χρόνοι ζωής στο δείγμα που πήραμε, τότε ορίζεται η Εμπειρική Συνάρτηση Επιβίωσης (*empirical survivor function*) ως εξής:

$$\tilde{S}(t) = \frac{\text{arimoV}_{\text{-parathr}} \dot{\eta} \text{sewn} \geq t}{n}, t \geq 0$$

Αυτή η συνάρτηση είναι κλιμακωτή με μείωση $\frac{1}{n}$ μετά από κάθε παρατηρούμενο χρόνο ζωής. Αν για παράδειγμα έχουμε κ χρόνους ζωής ίσους με t, τότε η εμπειρική συνάρτηση επιβίωσης θα μειωθεί κατά $\frac{1}{n}$ στο χρόνο t.

Στην περίπτωση όμως που το δείγμα περιέχει και περικεκομμένους χρόνους ζωής, η παραπάνω εμπειρική συνάρτηση δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εκτίμηση της S(t), αφού γενικά δεν θα είναι γνωστός ο αριθμός των χρόνων ζωής που είναι μεγαλύτεροι ή ίσοι του χρόνου t. Κάνοντας λοιπόν τις κατάλληλες τροποποιήσεις -έτσι ώστε να συμπεριλαμβάνουμε στην εκτίμηση και τους περικεκομμένους χρόνους- παίρνουμε τον εκτιμητή Kaplan-Meier ή εκτιμητή ορίου γινομένων (*product limit*), ο οποίος προτάθηκε από τους Kaplan και Meier το 1958.

Έστω ότι έχουμε ένα τυχαίο δείγμα χρόνων ζωής (πλήρων και περικεκομμένων) μεγέθους n και έστω ότι είναι k ($k \leq n$) οι διαφορετικές χρονικές στιγμές $t_1 < t_2 < \dots < t_k$ κατά τις οποίες συμβαίνουν οι θάνατοι. Αφού υπάρχει πιθανότητα να γίνουν περισσότεροι από ένας θάνατοι την κάθε χρονική στιγμή, θέτουμε:

$d_j =$ αριθμός θανάτων που συμβαίνουν τη χρονική στιγμή t_j ($d_j \geq 1$), &

$n_j =$ αριθμός των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο τη χρονική στιγμή t_j .

Αν ένας περικεκομμένος χρόνος ζωής έχει καταγραφεί ως ίσος με έναν πλήρη χρόνο ζωής t_j , θεωρούμε ότι ο περικεκομμένος είναι μεγαλύτερος έτσι ώστε να συνυπολογίζεται στον αριθμό n_j των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο.

Με όλα τα παραπάνω ο εκτιμητή Kaplan-Meier ορίζεται ως εξής:

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j < t} \frac{n_j - d_j}{n_j}$$

Όταν δεν υπάρχουν περικεκομμένα δεδομένα, ο εκτιμητής Kaplan-Meier ανάγεται στην εμπειρική συνάρτηση επιβίωσης. Πάντως και στην περίπτωση της Kaplan-Meier εκτιμητήτριας, η $\hat{S}(t)$ είναι κλιμακωτή φθίνουσα συνάρτηση, συνεχής από αριστερά, η οποία ξεκινά από

την τιμή 1 τη χρονική στιγμή $t=0$ και μειώνεται κατά $\frac{n_j - d_j}{n_j}$ κάθε χρονική στιγμή t_j . Η

τιμή της $\hat{S}(t)$ δεν αλλάζει σε σημεία που παρατηρούνται περικεκομμένοι χρόνοι,

επηρεάζεται όμως από αυτούς ο παράγοντας «πτώσης» της συνάρτησης στον επόμενο πλήρη χρόνο.

Για την εκτίμηση της διακύμανσης της συνάρτησης επιβίωσης χρησιμοποιούμε τον τύπο

του Greenwood (1926) :

$$Var = (S(t))^2 \sum_{j:t_j < t} \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)}$$

Ενώ μπορούμε να δούμε και κάποια διαστήματα εμπιστοσύνης της εκτιμήτριας, όπως το απλό διάστημα εμπιστοσύνης: $\hat{S}(t) \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{Var(\hat{S}(t))}$. Εναλλακτικά μπορούμε να βρούμε και τα διαστήματα εμπιστοσύνης των ποσοτήτων $\log(\hat{S}(t))$ και $\log[-\log(\hat{S}(t))]$, που μας δίνουν καλύτερα αποτελέσματα. Για να βρούμε βέβαια αυτά τα διαστήματα εμπιστοσύνης χρειάζεται να εκτιμήσουμε την διακύμανση της ποσότητας $\hat{S}(t)$ μέσω της μεθόδου Δέλτα.

2.1.9 Σύγκριση Συναρτήσεων Επιβίωσης ^{[3], [5], [7], [8], [10]}

Έχοντας ήδη δει συνολικά τα δεδομένα μας, συνήθως το ενδιαφέρον μας στρέφεται στη σύγκριση της επιβίωσης σε υποομάδες του δείγματος μας. Αυτό θα ήταν εύκολο αν δεν υπήρχαν περικεκομμένα δεδομένα (χρησιμοποιώντας two-sample t-test ή one way anova), όμως στην περίπτωση που μελετάμε θα πρέπει να ακολουθήσουμε άλλες διαδικασίες.

Αρχικά θα πρέπει να φτιάξουμε ένα γράφημα των δεδομένων, όπου θα δείχνει τον εκτιμητή Kaplan-Meier της συνάρτησης επιβίωσης για κάθε ομάδα ξεχωριστά. Για την κάθε ομάδα μπορούμε να βρούμε κάποια περιγραφικά στοιχεία - όπως μέσος και διάμεσος -, το θέμα όμως που δημιουργείται είναι αν η παρατηρούμενη διαφορά είναι στατιστικά σημαντική. Ένας αριθμός στατιστικών ελέγχων έχουν προταθεί με σκοπό να απαντηθεί το παραπάνω ερώτημα.

Η υπόθεση που καλούμαστε να ελέγξουμε για τη σύγκριση των συναρτήσεων επιβίωσης δύο ομάδων είναι η $H_0 : S_1(t) = S_2(t)$ έναντι της $H_0 : S_1(t) \neq S_2(t)$. Ο υπολογισμός βασίζεται σε πίνακες συνάφειας σχετικό με τις ομάδες και το αν οι χρόνοι είναι πλήρεις ή

περικεκομμένοι. Καταγράφουμε τους πλήρεις χρόνους που υπάρχουν στις ομάδες και για κάθε τέτοιο πλήρη χρόνο t_j , $1 \leq j \leq m$ κατασκευάζουμε τον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 2.1.1). Στον πίνακα αυτό συμβολίζουμε με d_{ij} τον αριθμό των θανάτων τη χρονική στιγμή t_j ($1 \leq j \leq m$) που αντιστοιχούν στην ομάδα $i=1,2$. Επίσης με n_{ij} συμβολίζουμε τον αριθμό των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο τη χρονική στιγμή t_j ($1 \leq j \leq m$) από την ομάδα $i=1,2$. Ακόμα ισχύουν: $d_{1j} + d_{2j} = d_j$ και $n_{1j} + n_{2j} = n_j$.

| | Αριθμός θανάτων | Αριθμός εν ζωή | Σύνολο ατόμων σε κίνδυνο |
|---------------|------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| 1 | d_{1j} | $n_{1j} - d_{1j}$ | n_{1j} |
| 2 | d_{2j} | $n_{2j} - d_{2j}$ | n_{2j} |
| Σύνολο | d_j | $n_j - d_j$ | n_j |

Πίνακας 2.1.1. Πίνακας σύγκρισης συναρτήσεων επιβίωσης δύο ομάδων

Η συμβολή του κάθε χρόνου στο στατιστικό έλεγχο προέρχεται από τον υπολογισμό του αναμενόμενου αριθμού θανάτων σε κάθε ομάδα, υποθέτοντας ότι ισχύει η μηδενική υπόθεση του ελέγχου ($H_0 : s_1(t) = s_2(t)$). Από τον παραπάνω πίνακα παίρνουμε: $\hat{E}_{1j} = \frac{n_{1j} \cdot d_j}{n_j}$, ενώ για την εκτίμηση του d_{1j} θα στηριχτούμε στην υπεργεωμετρική κατανομή (αφού μπορούμε να θεωρήσουμε ότι $d_{1j} \approx \text{Hyp}(d_j, n_{1j}, n_{2j})$). Επομένως $\hat{V}_{1j} = \frac{n_{1j} \cdot n_{2j} \cdot d_j \cdot (n_j - d_j)}{n_j^2 (n_j - 1)}$

Συνεχίζοντας την προηγούμενη διαδικασία και χρησιμοποιώντας το κεντρικό οριακό θεώρημα για την ποσότητα $U_1 = \sum_{j=1}^m (d_{1j} - \hat{E}_{1j})$, καταλήγουμε στην σχέση:

$$Q = \frac{\sum_{j=1}^m w_j (d_{1j} - \hat{E}_{1j})}{\sum_{j=1}^m w_j^2 \cdot \hat{V}_{1j}}, \quad \text{η οποία υπό τη μηδενική υπόθεση ακολουθεί προσεγγιστικά}$$

τη χ^2 κατανομή με ένα βαθμό ελευθερίας. Τα w_j για κάθε $t = t_j$ αντιστοιχούν σε ποσότητες γνωστές ως βάρη. Τα κυριότερα βάρη που χρησιμοποιούνται είναι τα παρακάτω.

§ Το πιο σύνηθες βάρος w_j που χρησιμοποιείται, είναι το $w_j = 1$, για $t = t_j$. Το τεστ τότε προσεγγίζει το γνωστό Mantel-Haenzel τεστ. Το παραπάνω τεστ καλείται log-rank τεστ και προτάθηκε από τους Peto & Peto (1972).

§ Οι Gehan (1965) και Breslow(1970) γενίκευσαν το τεστ του Wilcoxon και για περικεκομμένα δεδομένα. Αυτό το τεστ χρησιμοποιεί βάρη ίσα με το σύνολο των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο κάθε χρονική στιγμή, δηλαδή $w_j = n_j$, για $t = t_j$.

§ Οι Tarone και Ware (1977) χρησιμοποίησαν για βάρη τις τιμές $w_j = \sqrt{n_j}$ για $t = t_j$.

Υπάρχουν και άλλα διάφορα στατιστικά τεστ όπως το Peto-Peto, το Fleming Harrington, κ.α.

2.1.10 Σύγκριση των Τεστ L-R & Breslow ^{[2], [3], [7], [10]}

Επειδή τα τεστ που χρησιμοποιούνται πιο πολύ είναι τα τεστ log-rank (L-R) και Breslow, θα ασχοληθούμε με αυτά τα δύο. Η επιλογή του βάρους επηρεάζει και το είδος των διαφορών στις συναρτήσεις επιβίωσης που το τεστ δύναται να εντοπίσει. Έτσι για παράδειγμα το τεστ του Breslow θα είναι πιο ευαίσθητο σε διαφορές που εντοπίζονται στο αριστερό άκρο των κατανομών όπου υπάρχουν περισσότερα άτομα υπό μελέτη, ενώ θα είναι λιγότερο αποτελεσματικό από το L-R τεστ για τον εντοπισμό διαφορών στο δεξί άκρο των κατανομών. Μεταξύ των δύο έχει διαπιστωθεί ότι το L-R δίνει πιο αξιόπιστα αποτελέσματα όταν ισχύει η υπόθεση του αναλογικού κινδύνου (*proportional hazard*), δηλαδή όταν ισχύει $h_1(t) = c \cdot h_2(t)$, όπου c : σταθερά. Στην περίπτωση αυτή τα γραφήματα των συναρτήσεων επιβίωσης δεν θα πρέπει να τέμνονται.

2.1.11 Σύγκριση Συναρτήσεων Επιβίωσης για k (k>2) Ομάδες ^{[3], [5], [7], [8], [10]}

Στην περίπτωση που έχουμε k ομάδες στις οποίες χωρίζεται το τυχαίο δείγμα μας από τα k διαφορετικά επίπεδα μιας μεταβλητής, η υπόθεση διαφοροποιείται ως ακολούθως: $H_0 : S_1(t) = S_2(t) = \dots = S_k(t)$ έναντι της $H_1 : \llcorner$ τουλάχιστον ένα από τα $S_j(t)$ είναι διαφορετικό από τα υπόλοιπα για κάποιο t.

Η διαδικασία είναι όμοια με αυτή των δύο μόνο ομάδων. Στην περίπτωση των k ομάδων θα χρησιμοποιήσουμε τον ανάλογο kx2 πίνακα για κάθε χρόνο t_j ($1 \leq j \leq m$) (Πίνακας 2.1.2).

| | Αριθμός θανάτων | Αριθμός εν ζωή | Σύνολο ατόμων σε κίνδυνο |
|---------------|------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| 1 | d_{1j} | $n_{1j} - d_{1j}$ | n_{1j} |
| 2 | d_{2j} | $n_{2j} - d_{2j}$ | n_{2j} |
| M | M | M | M |
| K | d_{kj} | $n_{kj} - d_{kj}$ | n_{kj} |
| Σύνολο | d_j | $n_j - d_j$ | n_j |

Πίνακας 2.1.2. Πίνακας για τη σύγκριση συναρτήσεων επιβίωσης k ομάδων

Δημιουργούμε τις ποσότητες: $E_{kj} = \frac{n_{kj} \cdot d_j}{n_j}$, $k=2, \dots, k$ και στη συνέχεια τα διανύσματα:

$\mathbf{d}'_j = (d_{1j}, d_{2j}, \dots, d_{k-1j})$ & $\mathbf{E}'_j = (E_{1j}, E_{2j}, \dots, E_{k-1j})$, καθώς και τη διαφορά τους. Συνεχίζοντας διαδικασία ανάλογη με αυτή των δύο ομάδων, καταλήγουμε στο στατιστικό:

$$Q = \left[\sum_{i=1}^m W_i (\mathbf{d}_i - \mathbf{E}_i) \right]' \cdot \left[\sum_{i=1}^m W_i \cdot \mathbf{V}_i \cdot W_i \right] \cdot \left[\sum_{i=1}^m W_i (\mathbf{d}_i - \mathbf{E}_i) \right], \quad \text{όπου } W_i = \text{diag}(w_i)$$

είναι διαγώνιος πίνακας με τα βάρη w_i να αντιστοιχούν στη χρονική στιγμή t_i για όλες τις $k-1$ θέσεις του πίνακα. Η παραπάνω σχέση, υπό τη μηδενική υπόθεση, ακολουθεί τη χ^2 κατανομή με $k-1$ βαθμούς ελευθερίας. Η επιλογή των βαρών είναι αντίστοιχη με εκείνη των δύο ομάδων.

2.1.12 Έλεγχος Τάσης ^{[7], [8], [11]}

Ένας άλλος σημαντικός έλεγχος στην ανάλυση επιβίωσης είναι αυτός που ανιχνεύει διατεταγμένες εναλλακτικές υποθέσεις για συναρτήσεις επιβίωσης. Έστω ότι μας ενδιαφέρει να ελέγξουμε αν υπάρχει διάταξη σε k ($k \geq 2$) συναρτήσεις επιβίωσης. Μας ενδιαφέρει δηλαδή ο έλεγχος της υπόθεσης: $H_0 : S_1(t) = S_2(t) = \dots = S_k(t)$ έναντι της $H_1 : S_1(t) \geq S_2(t) \geq \dots \geq S_k(t)$ με τουλάχιστον μία αυστηρή ανισότητα. Μελετάμε την παραπάνω υπόθεση για $t \leq U$, όπου U είναι ένα άνω όριο των παρατηρήσεων χρόνου που έχουμε στο δείγμα μας, ενώ μετά από αυτό δεν μας ενδιαφέρει η συμπεριφορά των συναρτήσεων.

Συγκεκριμένα η εναλλακτική είναι ότι οι συναρτήσεις επιβίωσης είναι διατεταγμένες και ακολουθούν την τάση που υποδεικνύουν οι συντελεστές του διανύσματος $\mathbf{c}' = (c_1, c_2, \dots, c_{k-1})$, που ορίζουμε εμείς ή ορίζεται από το στατιστικό πρόγραμμα που χρησιμοποιούμε. Στη συνέχεια βλέπουμε την περίπτωση του ελέγχου τάσης με ένα βαθμό

ελευθερίας:

$$Q = \frac{\left[\mathbf{c}' \cdot \sum_{i=1}^m W_i (d_i - E_i) \right]^2}{\mathbf{c}' \cdot \left[\sum_{i=1}^m W_i \cdot V_i \cdot W_i \right] \cdot \mathbf{c}}$$

2.1.13 Στρωματοποιημένα Τεστ για Σύγκριση Συναρτήσεων Επιβίωσης ^{[1], [8]}

Όταν χρησιμοποιούμε τα τεστ για τη σύγκριση k ($k \geq 2$) συναρτήσεων επιβίωσης ερχόμαστε συχνά αντιμέτωποι με το πρόβλημα να προσαρμόσουμε τα αποτελέσματά μας λαμβάνοντας υπ' όψιν και κάποιους άλλους παράγοντες που πιθανόν να επηρεάζουν -ως συγχυτικοί παράγοντες- τους χρόνους ζωής των ατόμων στις ομάδες. Έστω λοιπόν ότι θέλουμε να εντοπίσουμε διαφορά στις συναρτήσεις επιβίωσης στις k ομάδες-επίπεδα μιας μεταβλητής, υπολογίζοντας όμως αυτή τη διαφορά στα L ($L \geq 2$) διαφορετικά στρώματα-επίπεδα μιας άλλης μεταβλητής.

Θα μπορούσαμε να πραγματοποιήσουμε ολικό έλεγχο για την ταυτόχρονη σύγκριση των k συναρτήσεων επιβίωσης σε κάθε στρώμα, να κάνουμε δηλαδή τον έλεγχο: $H_0 : S_{1j}(t) = S_{2j}(t) = \dots = S_{kj}(t)$, όπου $1 \leq j \leq L$ έναντι της H_1 : «τουλάχιστον ένα από τα $S_{ij}(t)$ είναι διαφορετικό από τα υπόλοιπα για κάποιο $t \leq U$. Για τον έλεγχο αυτό θα χρησιμοποιήσουμε για άλλη μια φορά διαδικασία ανάλογη της προηγούμενης (ενοώντας τη διαδικασία χωρίς στρωματοποίηση) προσπαθώντας να συνυπολογίσουμε και την πληροφορία των στρωμάτων.

Στον ακόλουθο πίνακα μπορούμε να δούμε τα στοιχεία που αντιστοιχούν στο l -οστό στρώμα ($1 \leq l \leq L$) και το χρόνο t_j , $1 \leq j \leq m$ (Πίνακας 2.1.3).

| | Αριθμός θανάτων | Αριθμός εν ζωή | Σύνολο ατόμων σε κίνδυνο |
|---------------|------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| 1 | $d_{1j,l}$ | $n_{1j,l} - d_{1j,l}$ | $n_{1j,l}$ |
| 2 | $d_{2j,l}$ | $n_{2j,l} - d_{2j,l}$ | $n_{2j,l}$ |
| M | M | M | M |
| K | $d_{kj,l}$ | $n_{kj,l} - d_{kj,l}$ | $n_{kj,l}$ |
| Σύνολο | $d_{j,l}$ | $n_{j,l} - d_{j,l}$ | $n_{j,l}$ |

Πίνακας 2.1.3. Πίνακας για σύγκριση επιβίωσης σε στρωματοποίηση

Επομένως, αντίστοιχα με προηγουμένως, ο τοπικός έλεγχος για το στρώμα l ($1 \leq l \leq L$) θα γίνει με το στατιστικό Q_1 :

$$Q_1 = \left[\sum_{i=1}^m W_{i,l} (\mathbf{d}_{i,l} - \mathbf{E}_{i,l}) \right]' \cdot \left[\sum_{i=1}^m W_{i,l} \cdot \mathbf{V}_{i,l} \cdot W_{i,l} \right] \cdot \left[\sum_{i=1}^m W_{i,l} (\mathbf{d}_{i,l} - \mathbf{E}_{i,l}) \right], \quad \text{όπου}$$

$W_{i,l} = \text{diag}(w_{i,l})$ είναι διαγώνιος πίνακας με τα βάρη $w_{i,l}$ να αντιστοιχούν στη χρονική στιγμή t_i , στο στρώμα l και για όλες τις $k-1$ θέσεις του πίνακα. Η παραπάνω σχέση, υπό τη μηδενική υπόθεση, ακολουθεί τη χ^2 κατανομή με $k-1$ βαθμούς ελευθερίας.

Για τον ολικό (*global*) έλεγχο θα πρέπει να αθροίσουμε τις παραπάνω ποσότητες στα L στρώματα.

2.1.14 Μοντέλο Αναλογικού Κινδύνου του Cox ^{[2], [6], [7], [8], [9], [10]}

Από τα πιο ενδιαφέροντα θέματα σε μελέτες που συγκεντρώνουμε χρόνους επιβίωσης είναι ο υπολογισμός της επίδρασης των επεξηγηματικών μεταβλητών στους χρόνους αυτούς, παρουσία όμως και όλων των άλλων σημαντικών μεταβλητών που λειτουργούν συγχυτικά για την κάθε εκτίμηση. Το κύριο μέσο για την παραπάνω αναζήτηση είναι η συνάρτηση κινδύνου και όχι πια η συνάρτηση επιβίωσης, αφού δεν υπάρχει ενδιαφέρον για το συγκεντρωτικό ιστορικό των ενδεχομένων (θανάτων).

Μοντελοποιώντας τη συνάρτηση κινδύνου γραμμικά με τις μεταβλητές δε φαίνεται να είναι ο κατάλληλος τρόπος αφού $h(t) > 0$. Ένα καλύτερο μοντέλο ίσως να ήταν το εξής: $\log(h(t)) = b_0 + b_1 \cdot X_1 + \dots + b_k \cdot X_k$, το οποίο όμως και πάλι δεν φαίνεται σωστό αφού κάτι τέτοιο θα ήταν κατάλληλο μόνο στην περίπτωση που η συνάρτηση κινδύνου ήταν σταθερή στο χρόνο.

Τη λύση του προβληματισμού αυτού μας έδωσε ο Cox (1972) με το εξής μοντέλο: $\log(h(t)) = \log(h_0(t)) + b_1 \cdot X_1 + \dots + b_k \cdot X_k \Rightarrow h(t) = h_0(t) \cdot \exp(\mathbf{b}' \cdot \mathbf{X})$, το οποίο αναφέρεται και ως «Μοντέλο Αναλογικού Κινδύνου του Cox» (*Proportional Hazard Model*) ή «Μοντέλο Παλινδρόμησης του Cox» (*Cox Regression model*). Το $h_0(t)$ είναι γνωστό ως «Αναφορική Συνάρτηση Κινδύνου» (*Baseline Hazard Function*) και ουσιαστικά είναι η συνάρτηση κινδύνου που αντιστοιχεί σε άτομα με όλες τις επεξηγηματικές μεταβλητές ίσες με μηδέν.

Το παραπάνω μοντέλο είναι ένα ημιπαραμετρικό μοντέλο (*semi-parametric model*) αφού μόνο το διάνυσμα των συμμεταβλητών \mathbf{X} εισέρχεται στο μοντέλο με παραμετρική μορφή, ενώ για την αναφορική συνάρτηση κινδύνου δε γίνεται καμία παραμετρική υπόθεση.

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο του Cox, μπορούμε να υπολογίσουμε και τη συνάρτηση επιβίωσης ενός ατόμου με διάνυσμα συμμεταβλητών \mathbf{X} για τον χρόνο t , η οποία είναι:

$$S\left(t \mid \mathbf{X}\right) = [S_0(t)]^{\exp(\mathbf{b}' \cdot \mathbf{X})}$$

Επιπρόσθετα αν πάρουμε δύο άτομα με διανύσματα συμμεταβλητών \mathbf{X} & \mathbf{X}^* , τότε ο λόγος των συναρτήσεων κινδύνου θα είναι:

$$\frac{h(t|\mathbf{X})}{h(t|\mathbf{X}^*)} = \frac{h_0(t) \cdot \exp\left[\sum_{k=1}^p \mathbf{b}_k \cdot X_k\right]}{h_0(t) \cdot \exp\left[\sum_{k=1}^p \mathbf{b}_k \cdot X_k^*\right]} = \exp\left[\sum_{k=1}^p \mathbf{b}_k \cdot (X_k - X_k^*)\right], \quad \text{το οποίο}$$

ονομάζεται «Σχετικός Λόγος Κινδύνου» $HR(t)$ (*Hazard Ratio*) και είναι σταθερός για όλα τα t . Γι' αυτό το μοντέλο του Cox ονομάζεται «μοντέλο αναλογικού κινδύνου».

Αν λογαριθμήσουμε την ποσότητα $HR(t)$, τότε παίρνουμε:

$$\log(HR(t)) = \log\left(\frac{h(t|\mathbf{X})}{h(t|\mathbf{X}^*)}\right) = \sum_{k=1}^p \mathbf{b}_k \cdot (X_k - X_k^*). \quad \text{Υποθέτοντας ότι } \mathbf{X} = \mathbf{X}^* + \mathbf{e}_i,$$

όπου \mathbf{e}_i είναι το μοναδιαίο διάνυσμα στήλη του χώρου \mathfrak{R}^p με όλες τις συνιστώσες ίσες με μηδέν (0) πλην της συνιστώσας i που είναι ίση με μονάδα (1), προκύπτει ότι:

$$\log(HR(t)) = \log\left(\frac{h(t|\mathbf{X})}{h(t|\mathbf{X}^*)}\right) = \mathbf{b}_i \quad \text{και συνεπώς η παράμετρος } \mathbf{b}_i \text{ (ή } e^{\mathbf{b}_i} \text{)} \text{ δηλώνει τη μεταβολή}$$

που επιφέρει στο λογάριθμο του σχετικού κινδύνου (στο σχετικό κίνδυνο) η αύξηση της μεταβλητής X_i κατά μία μονάδα, ενώ όλες οι άλλες μεταβλητές παραμένουν οι ίδιες.

2.1.15 Επιλογή Μοντέλου ^{[3], [5], [8], [11]}

Οι μεταβλητές που δεν παίρνουν τιμές σε μια συνεχή κλίμακα, αλλά παίρνουν περιορισμένο αριθμό τιμών (ποιοτικές μεταβλητές), ονομάζονται παράγοντες (*factors*) και οι τιμές τους επίπεδα (*levels*) του παράγοντα. Στη γενική περίπτωση ενός παράγοντα X με a επίπεδα, για να εισαχθούν στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου οι κύριες επιδράσεις (*main effects*) των διαφόρων επιπέδων, ακολουθούμε την παρακάτω διαδικασία εισαγωγής ψευδομεταβλητών (*dummy variables*) στο μοντέλο. Αρχικά αποφασίζουμε ποιο επίπεδο του παράγοντα θα καθορίσει την αναφορική συνάρτηση κινδύνου. Αν υποθέσουμε ότι επιλέγουμε το 1^ο επίπεδο, τότε στο μοντέλο θα πρέπει να εισάγουμε $a-1$ μεταβλητές $X_1, (2 \leq \mathbf{I} \leq a)$, των

οποίων οι τιμές για κάθε άτομο καθορίζονται από τις εξής συνθήκες: Έχουμε $X_{j1} = 1$ εάν το άτομο j ($1 \leq j \leq n$) ανήκει στο επίπεδο \mathbf{I} ($2 \leq \mathbf{I} \leq a$) της μεταβλητής X , ειδάλως $X_{j1} = 0$. Το εν λόγω μοντέλο αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή X θα είχε τότε την παρακάτω μορφή:

$$h(t|\mathbf{X}) = h_0(t) \cdot \exp(\mathbf{b}' \cdot \mathbf{X}) = h_0(t) \cdot \exp\left(\sum_{\mathbf{I}=2}^a b_{\mathbf{I}} \cdot X_{\mathbf{I}}\right), \quad \mathbf{X} = (X_2, \dots, X_a)$$

Άρα και η συνάρτηση κινδύνου ενός ατόμου με επίπεδο \mathbf{I} της μεταβλητής X θα ήταν $h(t|X_2 = 0, X_3 = 0, \dots, X_{\mathbf{I}-1} = 0, X_{\mathbf{I}} = 1, X_{\mathbf{I}+1} = 0, \dots, X_a = 0) = h_0(t) \cdot \exp(b_{\mathbf{I}})$. Βλέποντας το μοντέλο που πήραμε με τις παραπάνω επιλογές, καταλαβαίνουμε ότι η αναφορική συνάρτηση κινδύνου $h_0(t)$ αντιστοιχεί στη συνάρτηση κινδύνου ενός ατόμου επιπέδου 1 της μεταβλητής X . Πρέπει να αναφέρουμε ότι το επίπεδο του παράγοντα που καθορίζει την αναφορική συνάρτηση κινδύνου μπορεί να οριστεί αυθαίρετα. Επομένως θα πρέπει να προσέχουμε ιδιαίτερα την ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας ανάλογα με τις αρχικές μας επιλογές.

Η επιλογή των μεταβλητών που θα εισαχθούν στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox είναι ένα πολύ βασικό σημείο της ανάλυσης. Βέβαια τα περισσότερα στατιστικά πακέτα έχουν έτοιμες ρουτίνες για την επιλογή των μεταβλητών που θα εισαχθούν στο μοντέλο (forward selection, backward elimination, κ.α.), κάποιες από τις οποίες θα εξηγήσουμε στη συνέχεια. Συγκεκριμένα θα δούμε τις διαδικασίες “forward LR” και “backward LR”.

Στη ρουτίνα “forward LR” ο υπολογιστής ξεκινά το μοντέλο με καμία μεταβλητή ενώ στην πορεία βάζει μία-μία τις μεταβλητές στο μοντέλο ελέγχοντας τις διαφορές $-2 \log \hat{L}_1 - (-\log \hat{L}_2)$ που αντιστοιχούν στα μοντέλα χωρίς ή με τη νέα μεταβλητή σε κάθε βήμα. Για το αν θα μπει στο μοντέλο η κάθε μεταβλητή, το αποφασίζουμε σύμφωνα με ένα προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας (π.χ. $\alpha=0.05$).

Στη ρουτίνα backward LR η διαδικασία που κάνει το υπολογιστικό σύστημα είναι αντίστοιχη της προηγούμενης, μόνο που ξεκινά το μοντέλο με όλες τις μεταβλητές, ενώ στην πορεία αφαιρεί μία-μία τις μεταβλητές από το μοντέλο ελέγχοντας και πάλι τις διαφορές $-2 \log \hat{L}_1 - (-\log \hat{L}_2)$ που αντιστοιχούν στα μοντέλα με ή χωρίς τη νέα μεταβλητή σε κάθε βήμα. Για το αν θα μπει στο μοντέλο η κάθε μεταβλητή, το αποφασίζουμε σύμφωνα με ένα προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας (π.χ. $\alpha=0.05$).

Πέραν όμως από τις ρουτίνες που χρησιμοποιούνται για να αποφασίσουμε για τη σημαντικότητα μιας μεταβλητής είτε μιας αλληλεπίδρασης μεταβλητών μπορούμε να

βασιστούμε στη συνάρτηση πιθανοφάνειας κάθε μοντέλου. Η συνάρτηση πιθανοφάνειας $L(\mathbf{b})$ περιέχει όλες τις πληροφορίες που μπορούμε να αντλήσουμε από τα δεδομένα μας γύρω από τους συντελεστές παλινδρόμησης του υπό μελέτη μοντέλου ενώ γνωρίζουμε επίσης ότι ως γινόμενο δεσμευμένων πιθανοτήτων θα έχουν τιμές μεταξύ 0 και 1. Μπορούμε λοιπόν από τις διαφορές των ποσοτήτων $-2 \log \hat{L}$ να δούμε τη βελτίωση ή μη ενός μοντέλου από ένα άλλο ως εξής:

Ας υποθέσουμε ότι έχουμε δυο μοντέλα: το μοντέλο «1» με p μεταβλητές και το μοντέλο «2» με $p+q$ μεταβλητές. Τα δύο αυτά μοντέλα μπορούν να συγκριθούν με βάση τη διαφορά των λογαρίθμων των πιθανοφανειών των μοντέλων:

$$Y = -2 \log \hat{L}_1 - (-2 \log \hat{L}_2) = -2 \log \frac{\hat{L}_1}{\hat{L}_2}$$

Μια θετική τιμή της παραπάνω διαφοράς οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η προσθήκη των q μεταβλητών βελτιώνει την επάρκεια του μοντέλου. Υπό τη μηδενική υπόθεση ($H_0 : \mathbf{b}_{p+1} = \mathbf{b}_{p+2} = \dots = \mathbf{b}_{p+q} = 0$), η διαφορά Y ακολουθεί τη χ^2 κατανομή με q βαθμούς ελευθερίας.

Ένα άλλο σημαντικό μέτρο για τον ίδιο έλεγχο είναι το κριτήριο πληροφορίας του Akaike (1973), το οποίο προκύπτει από την παρακάτω σχέση:

$AIC = -2 \log \hat{L} + k \cdot p$, όπου p είναι ο αριθμός των παραμέτρων του μοντέλου, το k είναι μια καθορισμένη σταθερά (οι τιμές που χρησιμοποιούνται κυρίως είναι το 2 ή το 3) και το \hat{L} είναι η γνωστή συνάρτηση πιθανοφάνειας του μοντέλου. Η μικρότερη τιμή του κριτηρίου AIC αντιστοιχεί στο «καλύτερο» μοντέλο.

2.1.16 Μεταβλητές Εξαρτώμενες από το Χρόνο ^{[6], [8], [9]}

Προηγουμένως είχαμε δει μοντέλα στην περίπτωση μεταβλητών που δεν εξαρτώνται από το χρόνο, όμως στις μελέτες που συλλέγονται δεδομένα επιβίωσης οι συμμεταβλητές δεν παραμένουν σταθερές στο χρόνο, αφού ίσως πολλές φορές υπάρχουν επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox για ένα άτομο με διάνυσμα

συμμεταβλητών X είναι: $h(t|\mathbf{X}) = h_0(t) \cdot \exp(\mathbf{b}' \cdot \mathbf{X})$, όπου το διάνυσμα των συμμεταβλητών $\mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_p)'$ αναφέρεται σε διάφορα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη ατόμου που έχουν καταγραφεί τη χρονική στιγμή της αρχής της παρακολούθησης του ατόμου. Παρ' όλα αυτά στο ενδεχόμενο που κάποια μεταβλητή εξαρτάται από το χρόνο, τότε για κάθε χρονική στιγμή θα έχουμε και την αντίστοιχη τιμή της κάθε μεταβλητής $X_j = X_j(t)$, $1 \leq j \leq p$.

Θα μελετήσουμε τις χρονοεξαρτώμενες μεταβλητές, οι οποίες ορίζονται από μια σχέση της μορφής: $X \times g(t)$, όπου X είναι η μεταβλητή που δεν εξαρτάται από το χρόνο και $g(t)$ είναι μια οποιαδήποτε συνάρτηση του χρόνου t (συνήθως $g(t) = t$ ή $g(t) = \ln t$). Τότε για παράδειγμα, για μια δίτιμη μεταβλητή X θα είχαμε: $X \times g(t) = \begin{cases} 0, & \text{αν } X = 0 \\ g(t), & \text{αν } X = 1 \end{cases}$.

Έστω λοιπόν ότι υιοθετούμε το συμβολισμό $\mathbf{X}(t) = (X_1(t), X_2(t), \dots, X_p(t))'$, ως το διάνυσμα των συμμεταβλητών τη χρονική στιγμή t , άσχετα με το αν αυτές είναι χρονοεξαρτώμενες ή μη. Τότε, γενικεύοντας το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox, λαμβάνοντας υπ' όψιν και τις χρονικά εξαρτημένες μεταβλητές, παίρνουμε το «Γενικευμένο Μοντέλο του Cox», το οποίο έχει τη μορφή:

$$h(t|\mathbf{X}(t)) = h_0(t) \cdot \exp(\mathbf{b}' \cdot \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \cdot \exp\left(\sum_{i=1}^p b_i \cdot X_i(t)\right).$$

Η αναφορική συνάρτηση κινδύνου $h_0(t)$ στην περίπτωση του γενικευμένου μοντέλου αντιστοιχεί στη συνάρτηση κινδύνου ενός ατόμου για το οποίο η τιμή του διανύσματος είναι $\mathbf{0}$.

Για δύο άτομα με διανύσματα συμμεταβλητών $\mathbf{X}(t)$ και $\mathbf{X}^*(t)$ προκύπτει ο λόγος κινδύνου να είναι ίσος με: $HR(t) = \frac{h(t|\mathbf{X}(t))}{h(t|\mathbf{X}^*(t))} = \exp\left[\sum_{k=1}^p b_k \cdot (X_k(t) - X_k^*(t))\right]$.

Από τα παραπάνω είναι ξεκάθαρο ότι στο γενικευμένο μοντέλο του Cox, ο λόγος κινδύνου δεν είναι σταθερός για κάθε χρονική στιγμή t . Άρα το γενικευμένο μοντέλο του Cox δεν ικανοποιεί την υπόθεση αναλογικού κινδύνου.

Ακολουθώντας αντίστοιχη διαδικασία με την περίπτωση του απλού μοντέλου του Cox, καταλήγουμε στο ότι η παράμετρος e^{b_k} δηλώνει τη μεταβολή που επιφέρει στο λόγο

κινδύνου η αύξηση της μεταβλητής $X_k(t)$ κατά μία μονάδα (τη χρονική στιγμή t) και ενώ όλες οι άλλες συμμεταβλητές παραμένουν οι ίδιες.

Αν τώρα θελήσουμε να ελέγξουμε για το αν μια μεταβλητή (ή περισσότερες) είναι χρονικά εξαρτημένη, σχηματίζουμε το γενικευμένο μοντέλο:

$$h(t|X(t)) = h_0(t) \cdot \exp(\mathbf{b} \cdot X + \mathbf{d} \cdot [X \times g(t)])$$

και κάνουμε έλεγχο της υπόθεσης $H_0 : \mathbf{d} = 0$. Αν δεν μπορούμε να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση, τότε η παραπάνω μεταβλητή εξαρτάται από το χρόνο και ως εκ τούτου δεν ικανοποιεί την υπόθεση αναλογικού κινδύνου.

Αν τώρα θέλουμε να αποφασίσουμε για το αν οι μεταβλητές X_1, X_2, \dots, X_q ικανοποιούν ταυτόχρονα την υπόθεση αναλογικού κινδύνου, σχηματίζουμε το μοντέλο:

$$h(t|\mathbf{X}(t)) = h_0(t) \cdot \exp\left(\sum_{k=1}^q \mathbf{b}_k \cdot X_k + \sum_{k=1}^q \mathbf{d}_k \cdot [X_k \times g_k(t)]\right) \text{ και κάνουμε έλεγχο της υπόθεσης}$$

$H_0 : \mathbf{d} = \mathbf{0}$ έναντι της $H_1 : \mathbf{d} \neq \mathbf{0}$. Αν απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση, μπορούμε να βρούμε ποιες από τις μεταβλητές $X_k \times g_k(t)$ πρέπει να παραμείνουν στο μοντέλο.

2.1.17 Στρωματοποιημένη Διαδικασία του Cox ^{[3], [8], [11]}

Όπως είδαμε, υπάρχουν περιπτώσεις που η υπόθεση αναλογικού κινδύνου παραβιάζεται για κάποια συμμεταβλητή. Σε τέτοιες περιπτώσεις είναι πιθανό να γίνει στρωματοποίηση ως προς αυτή τη μεταβλητή και έτσι να προσαρμόσουμε το μοντέλο αναλογικού κινδύνου σε κάθε επίπεδο-στρώμα της για τις λοιπές μεταβλητές.

Σ' αυτή την περίπτωση, τα άτομα στο j -οστό στρώμα έχουν συνάρτηση κινδύνου:

$$h_j(t|\mathbf{X}(t)) = h_{0,j}(t) \cdot \exp(\mathbf{b}' \cdot \mathbf{X}(t)), \quad j = 1, 2, \dots, L.$$

Στην περίπτωση της στρωματοποίησης, οι συντελεστές παλινδρόμησης θεωρείται ότι παραμένουν οι ίδιοι σε κάθε στρώμα, ενώ αυτό που μπορεί να διαφέρει από στρώμα σε στρώμα είναι η αναφορική συνάρτηση κινδύνου.

Ο λόγος κινδύνου στην περίπτωση δύο ατόμων στο ίδιο στρώμα και με διανύσματα συμμεταβλητών $\dot{X}(t)$ και $\dot{X}^*(t)$, τη χρονική στιγμή t είναι:

$$HR(t) = \frac{h_1(t|\dot{X}(t))}{h_1(t|\dot{X}^*(t))} = \frac{h_2(t|\dot{X}(t))}{h_2(t|\dot{X}^*(t))} = \dots = \frac{h_L(t|\dot{X}(t))}{h_L(t|\dot{X}^*(t))} = \exp\left[\sum_{k=1}^p b_k \cdot (X_k(t) - X_k^*(t))\right]$$

2.1.18 Διάφορες Γραφικές Μέθοδοι Αξιολόγησης:

Μέθοδος αξιολόγησης για την υπόθεση αναλογικού κινδύνου ^[7]

Για ένα άτομο με διάνυσμα συμμεταβλητών $\dot{X}(t) = (X_1(t), X_2(t), \dots, X_p(t))'$, η συνάρτηση κινδύνου σύμφωνα με την υπόθεση αναλογικού κινδύνου θα είναι:

$$h(t|\dot{X}(t)) = h_0(t) \cdot \exp(\dot{b}' \cdot \dot{X}(t)), \quad \text{ενώ η αντίστοιχη συνάρτηση επιβίωσης θα}$$

είναι: $S(t|\dot{X}) = [S_0(t)]^{\exp(\dot{b}' \cdot \dot{X})}$. Έστω ότι έχουμε και ένα άλλο άτομο με διάνυσμα συμμεταβλητών $\dot{X}^*(t)$, το οποίο ακριβώς όμοια με προηγουμένως έχει συνάρτηση επιβίωσης: $S(t|\dot{X}^*) = [S_0(t)]^{\exp(\dot{b}' \cdot \dot{X}^*)}$.

Αν τώρα λογαριθμήσουμε δύο φορές ως εξής τις παραπάνω συναρτήσεις επιβίωσης, θα γίνουν:

$$\log[-\log(S(t|\dot{X}))] = \log[-\log(S_0(t))] + \dot{b}' \cdot \dot{X} \quad \text{και}$$

$$\log[-\log(S(t|\dot{X}^*))] = \log[-\log(S_0(t))] + \dot{b}' \cdot \dot{X}^*.$$

Αν πάρουμε την διαφορά των παραπάνω σχέσεων, θα έχουμε:

$$\log[-\log(S(t|\dot{X}))] - \log[-\log(S(t|\dot{X}^*))] = \dot{b}' \cdot (\dot{X} - \dot{X}^*).$$

Με την τελευταία σχέση παρατηρούμε ότι αν ισχύει η υπόθεση αναλογικού κινδύνου οι δύο “log-log” γραφικές παραστάσεις των συναρτήσεων επιβίωσης θα πρέπει να είναι «παράλληλες», αφού θα πρέπει να έχουν μεταξύ τους σταθερή απόσταση, ίση με $\dot{b}' \cdot (\dot{X} - \dot{X}^*)$ για κάθε t .

Βέβαια θα πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν μας ότι στα γραφήματα δεχόμαστε την υπόθεση αναλογικού κινδύνου εκτός αν υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις για το αντίθετο.

2^η Μέθοδος αξιολόγησης για την υπόθεση αναλογικού κινδύνου –Υπόλοιπα Schoenfeld
[2], [3], [6]

Ο Schoenfeld (1982) πρότεινε ένα σύνολο υπολοίπων, τα οποία βασίζονται στην προσωπική συμμετοχή κάθε παρατήρησης στην παράγωγο της λογαριθμικής μερικής πιθανοφάνειας.

Τα υπόλοιπα αυτά για το άτομο i στην X_j ($1 \leq j \leq p$) ερμηνευτική μεταβλητή προκύπτουν από την παρακάτω σχέση:

$$r_{ij} = c_i \left(X_{ij} - \frac{\sum_{k=1}^p X_{kj} \cdot \exp(\mathbf{b}' \cdot \mathbf{X}_k)}{\sum_{k=1}^p \exp(\mathbf{b}' \cdot \mathbf{X}_k)} \right),$$

$$\text{όπου } c_i = \begin{cases} 1, \text{για μη } \log\text{κριμένη } \text{parathr} \acute{\eta}\text{sei} \\ 0, \text{για } \log\text{κριμένη } \text{parathr} \acute{\eta}\text{sei} \end{cases}.$$

Στη συνέχεια, οι Grambsch και Therneau (1994) όρισαν τα “scaled Schoenfeld residuals”, τα οποία έχουν μεγαλύτερη διαγνωστική ισχύ και προκύπτουν από τα υπόλοιπα Schoenfeld με την κατάλληλη τυποποίηση:

$$\mathbf{r}_i^* = [\text{Var}(\mathbf{r}_i)]^{-1} \cdot \mathbf{r}_i, \quad \text{όπου } \text{Var}(\mathbf{r}_i) \text{ είναι ο πίνακας “} p \times p \text{” των}$$

διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων του διανύσματος $\mathbf{r}_i(\mathbf{b})$ και εκτιμάται ασυμπτωτικά.

Σύμφωνα με αυτή τη διαδικασία, αν τοποθετήσουμε τα υπόλοιπα \mathbf{r}_{ij}^* έναντι στο $g(t)$ ($g(t)$: συνάρτηση του χρόνου t , όπου συνήθως $g(t) = t$ ή $g(t) = \ln t$), τότε αν ισχύει η υπόθεση αναλογικού κινδύνου ($\mathbf{b}_i(t) = \mathbf{b}_i$) για τη μεταβλητή X_i , τότε μια καμπύλη που προσεγγίζει ικανοποιητικά τα σημεία αυτά (π.χ. smoothing lowess curve), θα πρέπει να προσεγγίζει ευθεία με μηδενική κλίση.

Έλεγχος ολικής επάρκειας του μοντέλου αναλογικού κινδύνου -Υπόλοιπα Cox-Snell ^{[7], [10]}

Οι Cox και Snell (1968) όρισαν ένα γενικευμένο υπόλοιπο για το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox, το οποίο για το j-οστό άτομο ($1 \leq j \leq n$) έχει τη μορφή:

$$\hat{f}_{cj} = \hat{H}_0(t) \cdot \exp(\hat{b}' \cdot \hat{X}_j) , \quad \text{όπου } \hat{H}_0(t) \text{ είναι ο προσαρμοσμένος αθροιστικός κίνδυνος}$$

και προκύπτει ως εξής: $\hat{H}_0(t) = -\log(\hat{S}_0(t)) = -\sum_{j:t_j \leq t} \hat{a}_j$.

Για τον έλεγχο ολικής επάρκειας του μοντέλου αρκεί το σύνολο των υπολοίπων αυτών να δειχθεί ότι συμπεριφέρεται σαν ένα περικεκομμένο δείγμα από εκθετική κατανομή με μέσο 1. Αν τα καταναίμουμε σε γράφημα έναντι του προσαρμοσμένου αθροιστικού κινδύνου (\hat{f}_{cj} έναντι των $\hat{H}_0(\hat{f}_{cj})$), θα πρέπει να ανήκουν προσεγγιστικά στην ευθεία “x=y”. Εναλλακτικά θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε για τα γραφήματα και τους νεπέριους λογάριθμους των παραπάνω ποσοτήτων ($\ln[\hat{f}_{cj}]$ έναντι των $\ln[\hat{H}_0(\hat{f}_{cj})]$).

2.2 ΠΕΡΙΘΩΡΙΑ ΔΟΜΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ

2.2.1 Εισαγωγή ^{[1], [6]}

Στις μελέτες παρατήρησης, η εκτίμηση της αιτιακής επίδρασης μιας θεραπείας σε ένα αποτέλεσμα μπορεί να είναι μεροληπτική λόγω σύγχυσης- για παράδειγμα οι συμμεταβλητές που σχετίζονται με τη θεραπεία μπορεί επίσης να σχετίζονται και με την πιθανή απόκριση. Έτσι οι παρατηρηθείσες διαφορές δεν μπορούν να αποδοθούν άμεσα στην θεραπεία. Θα πρέπει λοιπόν να ληφθούν υπ' όψη και οι συγχύσεις, ούτως ώστε να επιτύχουμε μια ακριβή εκτίμηση των αιτιακών αυτών επιδράσεων. Σε μια μελέτη θεραπείας «ενός σημείου» αυτό γίνεται παραδοσιακά μοντελοποιώντας την πιθανότητα της νόσου ως μια συνάρτηση της θεραπευτικής αγωγής και των προ-θεραπείας συμμεταβλητών. Παρ' όλα αυτά, όταν έχουμε μία χρονικά μεταβαλλόμενη έκθεση, αυτές οι παραδοσιακές μέθοδοι μπορεί να ενέχουν μεροληψία αν οι χρονικά μεταβαλλόμενες συμμεταβλητές είναι ταυτόχρονα συγχυτικοί παράγοντες και παρεμβαλλόμενοι- δηλαδή, οι συμμεταβλητές είναι προγνωστικοί παράγοντες του αποτελέσματος και επίσης προβλέπουν (ή επηρεάζουν) την ενδιάμεση θεραπεία και έτσι το ιστορικό της έκθεσης προβλέπει το επίπεδο του αποτελέσματος των συμμεταβλητών. Τέτοιου είδους συμμεταβλητές ονομάζονται «χρονικά εξαρτημένοι συγχυτικοί παράγοντες» και χρήζουν ιδιαίτερης αναλυτικής πρόκλησης, απαιτώντας εξειδικευμένες μεθόδους. Τα Περιθώρια Δομικά Μοντέλα που αναπτύχθηκαν από τον Robins και άλλους επιτρέπουν κατάλληλη προσαρμογή για τους χρονικά εξαρτημένους συγχυτικούς παράγοντες.

2.2.2 Αρχικοί Ορισμοί ^{[2], [5]}

Έστω ότι $A(t)$ είναι η δόση της θεραπείας που μας ενδιαφέρει στον χρόνο t , υπολογίζοντας ως χρόνο τις μέρες από την αρχή του χρόνου παρακολούθησης (*follow-up*), και Y είναι ένα αποτέλεσμα το οποίο μετρήθηκε στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης (στο χρόνο $K+1$). Σκοπός του ερευνητή είναι να εκτιμήσει την αιτιακή επίδραση (*causal effect*) της χρονικά εξαρτημένης θεραπείας $A(t)$ στον μέσο του Y . Θέτουμε ως $\bar{A}(t) = \{A(u), 0 \leq u \leq t\}$ το ιστορικό της θεραπείας μέχρι την χρονική στιγμή t και ως $\bar{L}(t) = \{L(u), 0 \leq u \leq t\}$ το ιστορικό όλων των μετρήσιμων προγνωστικών παραγόντων μέχρι τη χρονική στιγμή t . Τόσο τα $A(u)$ όσο και τα $L(u)$ καταγράφονται καθημερινά έτσι ώστε οι τιμές των $\bar{A}(u)$ και $\bar{L}(u)$ μεταβάλλονται συνήθως κάθε μέρα. Υποθέτουμε ότι η απόφαση για το αν θα πάρει ο ασθενής την θεραπευτική αγωγή την μέρα t παίρνεται αφού υπάρχει γνώση των τιμών των συμμεταβλητών που έχουν καταγραφεί στο $L(t)$, έτσι το $A(t)$ έπεται χρονικά του $L(t)$. Για να μην κάνουμε πιο πολύπλοκη την κατάσταση, μη ρεαλιστικά θεωρούμε ότι δεν υπάρχουν ελλιπή δεδομένα. Πιο συγκεκριμένα, θεωρούμε ότι κανένα άτομο δεν πεθαίνει πριν από την $K+1$ -οστη μέρα. Για τον έλεγχο περικοπών θα αναφερθούμε εκτενέστερα παρακάτω.

Θεωρούμε ότι το Y είναι ένα συνεχές αποτέλεσμα και εφαρμόζουμε ένα μοντέλο παλινδρόμησης το οποίο εκφράζει ότι το μέσο (αναμενόμενη τιμή) του Y δεδομένου του ιστορικού της θεραπείας, $\bar{A} \equiv \bar{A}(K+1)$, είναι μια γραμμική συνάρτηση της αθροιστικής θεραπείας του ασθενή.

$$E[Y|\bar{A}] = g(\bar{A}; \mathbf{g}) \quad , \quad \text{όπου} \quad g(\bar{A}; \mathbf{g}) = \mathbf{g}_1 + \mathbf{g}_2 \text{cum}(\bar{A}) \quad (\mathbf{I})$$

Το E είναι ο τελεστής της μέσης τιμής και το $\text{cum}(\bar{A}) = \int_0^{K+1} A(t) dt = \sum_{t=0}^K A(t)$ είναι η αθροιστική προηγούμενη θεραπεία του ασθενή.

2.2.3 Αιτιακά και Στατιστικά Εξωγενείς Θεραπευτικές Διαδικασίες ^[5]

Το ερώτημα που δημιουργείται από τα παραπάνω, υποθέτοντας ότι αυτό το μοντέλο παλινδρόμησης είναι σωστό, είναι πότε το γ_2 έχει μια αιτιακή ερμηνεία ως το άμεσο αποτέλεσμα του θεραπευτικού σχήματος στον μέσο του Y . Γενικά, οποτεδήποτε η δεσμευμένη πιθανότητα να λάβει κάποιος μια θεραπεία την ημέρα t , δεδομένης της προηγούμενης θεραπείας καθώς και του ιστορικού των προγνωστικών παραγόντων (μετρήσιμων και μη), εξαρτάται μόνο από το ιστορικό της θεραπείας, τότε λέμε πως η θεραπευτική διαδικασία είναι «αιτιακά εξωγενής» (*causally exogenous*).

Μια θεραπευτική διαδικασία $A(t)$, λέμε είναι «στατιστικά εξωγενής» (*statistically exogenous*) όταν η πιθανότητα να λάβει κάποιος μια θεραπεία την ημέρα t δεν εξαρτάται από το ιστορικό των μετρήσιμων χρονοεξαρτώμενων προγνωστικών παραγόντων $\bar{L}(t)$ μέχρι τη χρονική στιγμή t , δεδομένου του ιστορικού της θεραπείας μέχρι τον χρόνο αυτό. Δηλαδή

$$\bar{L}(t) \mathbf{C} A(t) | \bar{A}(t-1) ,$$

όπου το σύμβολο \mathbf{C} συμβολίζει την ανεξαρτησία.

Είναι προφανές ότι για να είναι η $A(t)$ αιτιακά εξωγενής, θα πρέπει απαραίτητως να είναι και στατιστικά εξωγενής. Παρ' όλα αυτά το αντίστροφο δεν ισχύει, καθώς μπορεί να υπάρχουν μη μετρήσιμοι προγνωστικοί παράγοντες (π.χ. συγχυτικοί) οι οποίοι να λειτουργούν προβλεπτικά για τη θεραπεία δεδομένου του ιστορικού της. Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα μας, μπορούμε να ελέγξουμε αν μια διαδικασία $A(t)$ είναι στατιστικά εξωγενής όχι όμως και το αν είναι αιτιακά εξωγενής.

Θα μπορούσαμε να υπολογίσουμε τον βαθμό στον οποίο μια θεραπευτική διαδικασία είναι στατιστικά εξωγενής μέχρι τη μέρα t , από το παρακάτω τυχαίο γινόμενο:

$$SW(t) = \prod_{k=0}^t \frac{\Pr[A(k) | \bar{A}(k-1)]}{\Pr[A(k) | \bar{A}(k-1), \bar{L}(k)]}$$

Ο παρονομαστής σε κάθε παράγοντα του γινομένου είναι ουσιαστικά η πιθανότητα ένας ασθενής να λάβει τη δική του παρατηρηθείσα θεραπεία $A(k)$ τη χρονική στιγμή k , δεδομένου του ιστορικού της θεραπείας του και του ιστορικού του των προγνωστικών παραγόντων. Ο αριθμητής από την άλλη είναι ουσιαστικά η πιθανότητα ένας ασθενής να λάβει τη δική του

παρατηρηθείσα θεραπεία $A(k)$ τη χρονική στιγμή k , δεδομένου του ιστορικού της θεραπείας του χωρίς όμως να λαμβάνεται υπ' όψιν το ιστορικό του των προγνωστικών παραγόντων. Η θεραπευτική διαδικασία θα είναι στατιστικά εξωγενής μόνο στην περίπτωση που $SW(t)=1$ για κάθε t . Φυσικά, σε μελέτες παρατήρησης τα $SW(t)$ είναι συνήθως άγνωστα και θα πρέπει να εκτιμηθούν.

2.2.4 Δυνητικά (Counterfactuals) Αποτελέσματα ^{[1],[4]}

Έστω $\bar{a} = (a(0), \dots, a(K))$ η πιθανή θεραπευτική αγωγή-συνταγή, όπου $a(t)=1$ αν η αγωγή προβλέπει θεραπεία στην επίσκεψη τη μέρα t και $a(t)=0$ διαφορετικά. Θέτουμε ακόμη $\bar{a} = \bar{a}(K)$ και το \bar{a}_j αντιστοιχεί στο αν ξεκινήσαμε ή όχι τη θεραπεία την χρονική στιγμή της επίσκεψης j ή μετά από αυτή, αλλά σίγουρα πριν τη χρονική στιγμή της επίσκεψης $j+1$. Επομένως, για το \bar{a}_k (που σημαίνει ότι ξεκινήσαμε τη θεραπεία την χρονική στιγμή της επίσκεψης K -τελευταία επίσκεψη-ή μετά από αυτή) θεωρούμε ότι ποτέ δεν ξεκινήσαμε τη θεραπεία.

Συσχετιζόμενα με κάθε θεραπευτική αγωγή \bar{a} είναι τα πιθανά ή δυνητικά (counterfactuals) αποτελέσματα $Y_a(t)$, τα οποία υποδεικνύουν το αποτέλεσμα Y ενός ασθενή στο χρόνο t , δεδομένου ότι –πιθανότατα αντίθετα από την πραγματικότητα- ο εν λόγω ασθενής ακολούθησε την παραπάνω θεραπευτική αγωγή \bar{a} . Τα αποτελέσματα αυτά ονομάζονται counterfactuals, διότι μόνο ένα αποτέλεσμα μπορεί να παρατηρηθεί με τα υπόλοιπα να αντιτίθενται στο γεγονός αυτό (“counter to the facts”). Το παρατηρούμενο αποτέλεσμα του ασθενή $Y_i(t)$ θα είναι ίσο με το δυνητικό αποτέλεσμα $Y_a(t)$ όταν η θεραπευτική αγωγή \bar{a} είναι η ίδια με τη θεραπευτική αγωγή που όντως ακολούθησε ο ασθενής. Δηλαδή, $Y_i(t) \equiv Y_{\bar{A}}(t)$, όπου \bar{A} είναι το παρατηρηθέν ιστορικό του ασθενή και $Y_a(t) = Y_{\bar{A}}(t)$ για $\bar{a} = \bar{A}$. Για κάθε πιθανή θεραπευτική αγωγή \bar{a} θεωρούμε ότι η απόκριση του ασθενή $Y_a(t)$ είναι καλά ορισμένη, αν και γενικά μη παρατηρήσιμη.

2.2.5 Περιθώρια Δομικά Μοντέλα (*Marginal Structural Models*) [2], [4], [5], [6]

Έστω ότι μοντελοποιούμε τα δυνητικά αποτελέσματα $Y_a(t)$ ως εξής:

$$E[Y_a(t+1)] = g(\bar{a}(t); \mathbf{b}) \quad , \quad \text{όπου} \quad g(\bar{a}(t); \mathbf{b}) = \mathbf{b}_1 + \mathbf{b}_2 \text{cum}[\bar{a}(t)] \quad \text{(II)},$$

$$\text{όπου } \beta = (\beta_1, \beta_2) \text{ και } \text{cum}(\bar{A}) = \sum_{k=0}^t a(k).$$

Το παραπάνω είναι ένα «Περιθώριο Δομικό Μοντέλο» (*marginal structural model*). Είναι «περιθώριο» γιατί περιγράφει την επίδραση της θεραπευτικής αγωγής \bar{a} στις περιθώριες κατανομές των αντίστοιχων δυνητικών αποτελεσμάτων $Y_a(t)$ και είναι «δομικό» γιατί μοντέλα από δυνητικές τυχαίες μεταβλητές καλούνται δομικά στις κοινωνικές και στις οικονομικές επιστήμες. Το μοντέλο αυτό είναι ημιπαραμετρικό, αφού παραμετροποιούμε τον μέσο αλλά αφήνουμε το λοιπό μέρος της κατανομής ακαθόριστο.

Όταν η απόκριση είναι διχότομη, το $E[Y_a(t+1)] = \text{Pr}[Y_a = 1]$. Την περίπτωση του απλού γραμμικού μοντέλου, τη χρησιμοποιούμε για να ελέγξουμε απλή διαφορά κινδύνου (*crude Risk Difference*). Μπορούμε επίσης να μελετήσουμε και άλλα μοντέλα (π.χ. λογαριθμογραμμικό ή λογιστικό γραμμικό μοντέλο) ανάλογα το τι μας ενδιαφέρει να ελέγξουμε στα παραπάνω δυνητικά αποτελέσματα (π.χ. σχετικό κίνδυνο (*Relative Risk*) ή λόγο σχετικού κινδύνου (*Odds Ratio*), αντίστοιχα).

Το περιθώριο δομικό μοντέλο (II) θυμίζει αρκετά το μοντέλο (I). Η διαφορά μεταξύ των δύο αυτών μοντέλων είναι ότι το (I) μοντελοποιεί το συσχετισμό μεταξύ παρατηρούμενων θεραπειών με τα παρατηρούμενα αποτελέσματα, ενώ το (II) μοντελοποιεί την αιτιακή σχέση μεταξύ θεραπευτικών αγωγών και των αντίστοιχων πιθανών αποτελεσμάτων τους. Η συσχέτιση μεταξύ των δύο προαναφερθέντων μοντέλων φαίνεται καλύτερα αν εκφράσουμε το μοντέλο (I) ως εξής:

$$E[Y_a(t+1) | \bar{A} = \bar{a}] = g(\bar{a}(t); \mathbf{g}) \quad , \quad \text{όπου} \quad g(\bar{a}(t); \mathbf{g}) = \mathbf{g}_1 + \mathbf{g}_2 \text{cum}[\bar{a}(t)]. \quad \text{(III)}$$

Από το παραπάνω βλέπουμε ότι ένα μοντέλο παλινδρόμησης είναι ισοδύναμο με ένα μοντέλο για το δεσμευμένο μέσο του $Y_a(t+1)$ δεδομένου ότι $\bar{A} = \bar{a}$. (Αφού δεσμεύουμε την εξίσωση (III) για $\bar{A} = \bar{a}$ συμπεραίνουμε ότι $Y = Y_a$. Έτσι μπορούμε να αντικαταστήσουμε το Y_a με το Y στην σχέση (III) και να πάρουμε την $E[Y(t+1) | \bar{A} = \bar{a}] = g(\bar{a}(t); \mathbf{g})$, που είναι ανάλογη της σχέσης (I).)

Από τη σχέση **(II)** βλέπουμε ότι το β_2 εμπεριέχει το μέγεθος της μέσης αιτιακής επίδρασης της θεραπείας στο αποτέλεσμα. Εξ' ορισμού η αιτιακή επίδραση της θεραπευτικής αγωγής \bar{a} στο αποτέλεσμα Y μιας μελέτης είναι η διαφορά $Y_a - Y_0$, μεταξύ δηλαδή του αποτελέσματος Y_a , έχοντας χρησιμοποιήσει την αγωγή \bar{a} , και του αποτελέσματος Y_0 , μην έχοντας δηλαδή χρησιμοποιήσει καμία θεραπεία. Επομένως το $E[Y_a - Y_0] = E[Y_a] - E[Y_0]$ είναι η μέση αιτιακή επίδραση της θεραπευτικής αγωγής \bar{a} στον υπερπληθυσμό, η οποία στο μοντέλο **(II)** ισούται με $b_2 cum(\bar{a})$. Για την παράμετρο γ_2 του μοντέλου παλινδρόμησης **(III)** θα πούμε ότι στερείται αιτιακής εξήγησης διότι συγχέεται με τη επίδραση των προγνωστικών παραγόντων στη θεραπευτική αγωγή που ακολουθείται.

Μπορούμε να γενικεύσουμε λίγο το περιθώριο δομικό μοντέλο που ορίσαμε στο **(II)**, και να μοντελοποιήσουμε την περιθώρια κατανομή του Y_a στα επίπεδα μιας μεταβλητής V που εμπεριέχει τις προ-θεραπείας συμμεταβλητές $L(0)$. Τότε το γραμμικό περιθώριο δομικό μοντέλο θα γίνει:

$$E[Y_a(t+1)|V] = g(\bar{a}(t); \mathbf{b}) = b_1 + b_2 cum[\bar{a}(t)] + b_3 V, \quad \text{(IV)}$$

όπου β_3 είναι ένα διάνυσμα παραμέτρων.

2.2.6 Εκτιμητές IPTW ^{[1], [3], [4], [6], [7]}

Το μοντέλο **(II)** δεν μπορεί να προσεγγιστεί με κλασικές μεθόδους παλινδρόμησης διότι αφορά σε δυνητικές τυχαίες μεταβλητές. Παρ' όλα αυτά μπορούμε να πάρουμε συνεπείς (*consistent*) εκτιμήσεις σταθμίζοντας το μοντέλο παλινδρόμησης με ειδικά κατασκευασμένα βάρη.

Όταν η $A(t)$ είναι μια στατιστικά μη εξωγενής διαδικασία (η πιθανότητα να λάβει κάποιος μια θεραπεία την ημέρα t εξαρτάται από το ιστορικό των μετρήσιμων χρονοεξαρτώμενων προγνωστικών παραγόντων $\bar{L}(t)$ μέχρι τη χρονική στιγμή t , δεδομένου του ιστορικού της θεραπείας μέχρι τον χρόνο αυτό), θα πρέπει να θεωρήσουμε εκτίμηση με ελάχιστα τετράγωνα σταθμισμένης παλινδρόμησης, κατά την οποία ο ασθενής παίρνει το βάρος $SW \equiv SW(K)$. Ο

εκτιμητής της σταθμισμένης παλινδρόμησης, έστω \hat{b} , ελαχιστοποιεί το άθροισμα τετραγώνων των σταθμισμένων υπολοίπων $\sum_{i=1}^n SW_i [Y_i - g_1 - g_2 cum(\bar{A}_i)]^2$ και μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας διάφορα πακέτα. Θα αναφερόμαστε σ' αυτόν τον εκτιμητή σταθμισμένης παλινδρόμησης ως ο «σταθμισμένος εκτιμητής αντίστροφης πιθανότητας της θεραπείας» (*inverse-probability-of-treatment weighted estimator, IPTW*). Αυτός ο παραπάνω εκτιμητής θα συμπίπτει με τον συνήθη εκτιμητή \hat{g} μόνο στην περίπτωση που η διαδικασία $A(t)$ είναι εξωγενής. Με την παραπάνω διαδικασία, αυτό που κάνουμε ουσιαστικά, είναι να θεωρούμε κάθε άτομο ως ένα μέλος ενός ψευδο-πληθυσμού που απαρτίζεται από τα ίδια τα άτομα και SW_{i-1} αντίγραφα των ατόμων, που έχουν προστεθεί με τη στάθμιση. Σε αυτό το νέο πληθυσμό το $\bar{L}(t)$ δεν προβλέπει τη θεραπεία τη χρονική στιγμή t δεδομένου του ιστορικού της θεραπείας του, και έτσι στον πληθυσμό αυτό η θεραπευτική διαδικασία είναι πια στατιστικά εξωγενής.

Αναφερόμενοι τώρα στη γενίκευση του περιθώριου δομικού μοντέλου που κάναμε στην (IV), ένας εκτιμητής IPTW της παραμέτρου β_2 μπορεί να υπολογιστεί όπως παραπάνω, μόνο που τώρα το μοντέλο παλινδρόμησης περιέχει και τις προ-θεραπείας συμμεταβλητές, μέσα

από το V , και έτσι τα βάρη SW , θα γίνουν:
$$SW(t) = \prod_{k=0}^t \frac{\Pr[A(k) | \bar{A}(k-1), V]}{\Pr[A(k) | \bar{A}(k-1), \bar{L}(k)]}$$
. Πρέπει να

λάβουμε υπ' όψη ότι το V ήδη εμπεριέχεται στον παρονομαστή, αφού το V είναι μια μεταβλητή που στα επίπεδα της βρίσκονται οι προ-θεραπείας συμμεταβλητές $L(0)$.

Καταλήγουμε λοιπόν στο ότι αν το διάνυσμα των προγνωστικών παραγόντων που καταγράφεται στο $L(t)$ εσωκλείει όλους τους σχετικούς χρονικά εξαρτημένους προγνωστικούς παράγοντες (π.χ. συγχυτικούς παράγοντες), τότε είτε η θεραπευτική διαδικασία είναι στατιστικά εξωγενής είτε όχι, ο εκτιμητής σταθμισμένης παλινδρόμησης του γ_2 θα εκτιμά αμερόληπτα μια ποσότητα β_2 που μπορεί να ερμηνευτεί ως η αιτιακή επίδραση του ιστορικού της θεραπείας στον μέσο του Y . Στην περίπτωση όμως που η $A(t)$ είναι στατιστικά μη εξωγενής, ο εκτιμητής ελαχίστων τετραγώνων θα συνεχίζει να εκτιμά την παράμετρο γ_2 , αλλά τώρα αυτή η παράμετρος δεν θα έχει κάποια αιτιακή ερμηνεία.

2.2.7 Σταθεροποιημένα και Μη Σταθεροποιημένα Βάρη ^{[4], [6]}

Η ονομασία «αντίστροφη πιθανότητα θεραπείας» (*inverse probability of treatment*) προέρχεται από τον παρονομαστή των SW_i . Ο Robins έδειξε ότι αν αντικαταστήσουμε τα

SW_i με τους διαγώνιους πίνακες W_i , με όρους τα $W_i(t) = \prod_{k=0}^t \frac{1}{\Pr[A_i(k) | \bar{A}_i(k-1), \bar{L}_i(k)]}$, που

αντιπροσωπεύουν την «αντίστροφη πιθανότητα της θεραπείας» για τον ασθενή i μέχρι την επίσκεψη του το χρόνο t , τότε ο εκτιμητής του β_2 που θα πάρουμε από την προηγούμενη διαδικασία εκτίμησης συνεχίζει να είναι συνεπής και ασυμπτωτικά κανονικός. Παρ' όλα αυτά, όταν ο αριθμητής των SW_i περιέχει άνισες πιθανότητες, δεδομένου του V (φαίνεται στην περίπτωση των «γενικευμένων» βαρών), τα βάρη W_i θα διαφέρουν πολύ παραπάνω από τα SW_i . Χρησιμοποιώντας τέτοια, μη σταθεροποιημένα βάρη μπορεί να οδηγηθούμε σε εκτιμήσεις με μεγάλη διασπορά, διότι μπορεί να κυριαρχήσουν μικροί αριθμοί παρατηρήσεων που να δίνουν περιορισμένη πληροφορία για το β_2 . Τα βάρη SW_i είναι τυπικά πιο σταθερά από τα αντίστοιχα W_i . Ορμώμενοι λοιπόν από αυτό, αναφερόμαστε στα στοιχεία του SW_i ως σταθεροποιημένα βάρη και στα στοιχεία του W_i ως μη σταθεροποιημένα βάρη.

2.2.8 Η Υπόθεση της Απουσίας Μη Μετρήσιμων Συγχυτικών Παραγόντων

^{[5], [6]}

Τυπικά, χρησιμοποιώντας τα δυνητικά αποτελέσματα, λέμε ότι μια θεραπεία $A(t)$ είναι αιτιακά εξωγενής αν, για όλα τα ιστορικά θεραπειών \bar{a} , η Y_a είναι ανεξάρτητη της δόσης της θεραπείας την ημέρα t , δεδομένου του προηγούμενου ιστορικού θεραπείας. Δηλαδή:

$$Y_a \mathbf{C} A(t) | \bar{A}(t-1).$$

Με δεδομένες τις συμμεταβλητές που καταγράφονται στο $\bar{L}(t)$, λέμε ότι δεν υπάρχουν μη μετρήσιμοι συγχυτικοί παράγοντες αν, για όλα τα ιστορικά θεραπειών \bar{a} , η Y_a είναι ανεξάρτητη της δόσης της θεραπείας την ημέρα t , δεδομένου του προηγούμενου ιστορικού θεραπείας. Δηλαδή:

$$Y_a \mathbf{C} A(t) | \bar{L}(t), \bar{A}(t-1) \quad (\mathbf{V})$$

Μπορεί να δειχθεί πως όταν δεν υπάρχουν μη μετρήσιμοι συγχυτικοί παράγοντες σε μία θεραπεία, τότε:

1. Αν η διαδικασία για τη θεραπεία $A(t)$ είναι στατιστικά εξωγενής, τότε συνεπάγεται πως είναι και αιτιακά εξωγενής.

2. Ο IPTW εκτιμητής είναι αμερόληπτος και συγκλίνει στην παράμετρο β_2 του περιθώριου δομικού μοντέλου για $E[Y_a]$.

3. Η τιμή του κοινού εκτιμητή ελαχίστων τετραγώνων της παραμέτρου γ_2 γενικά διαφέρει από την αιτιακή παράμετρο β_2 του περιθώριου δομικού μοντέλου, εκτός από την περίπτωση που η θεραπευτική διαδικασία είναι στατιστικά εξωγενής.

Είναι πρωταρχικός σκοπός των επιστημόνων που διεξάγουν μια έρευνα παρατήρησης να συλλέξουν δεδομένα για έναν ικανοποιητικό αριθμό συμμεταβλητών για να εξασφαλίσουν ότι η υπόθεση της απουσίας μη μετρήσιμων συγχυτικών παραγόντων είναι τουλάχιστον προσεγγιστικά αληθής. Αυτή η υπόθεση είναι η βασική συνθήκη που θα επιτρέψει την εξαγωγή αιτιακών συμπερασμάτων από δεδομένα μιας μελέτης παρατήρησης.

2.2.9 Λεπτομέρειες της Εκτίμησης ^[4]

Η αντίστροφη πιθανότητα του σταθμισμένου εκτιμητή της θεραπείας που περιγράφηκε είναι η λύση του σταθμισμένου μοντέλου παλινδρόμησης για τα Y . Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στην εκτίμηση του β σε τρεις διαφορετικούς σχεδιασμούς θεραπείας: (α) σχεδιασμός με αρχική τυχαιοποίηση, (β) σχεδιασμός με ακολουθιακή τυχαιοποίηση βασισμένο σε χρονικά εξαρτημένες συμμεταβλητές, και (γ) σχεδιασμός χωρίς τυχαιοποίηση, όπως για παράδειγμα σε μελέτη παρατήρησης. Αυτά καλύπτουν την πλειονότητα των πρακτικών εφαρμογών.

(α) Σχέδιασμός με αρχική τυχαιοποίηση

Όταν οι ασθενείς είναι ανεξάρτητα τυχαιοποιημένοι στη θεραπεία A στο ξεκίνημα της διαδικασίας, με πιθανότητες να εξαρτώνται μόνο από τις αρχικές συμμεταβλητές V , το σχέδιο της θεραπευτικής αγωγής \bar{A} είναι εγγυημένο ότι θα είναι ανεξάρτητο από τα δυνατά

αποτελέσματα $Y_a(t+1)$, για όλα τα \bar{a} , δεδομένων των αρχικών συμμεταβλητών V . Κάτω από αυτές τις συνθήκες $\Pr[A(k)|\bar{A}(k-1), V] = \Pr[A(k)|\bar{A}(k-1), \bar{L}(k)]$, για κάθε k . $W(t)=1$ για όλες τις επισκέψεις των ασθενών, και η παράμετρος $\beta=(\beta_1, \beta_2)$ του περιθώριου δομικού μοντέλου μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας το σύνηθες, μη σταθμισμένο μοντέλο παλινδρόμησης.

(β) Σχεδιασμός με ακολουθιακή τυχαιοποίηση βασισμένος σε χρονικά εξαρτημένες συμμεταβλητές

Ανάμεσα στην απλή τυχαιοποιημένη δοκιμή και στη μελέτη παρατήρησης βρίσκεται αυτή η ακολουθιακά τυχαιοποιημένη δοκιμή, κατά την οποία η θεραπεία τη χρονική στιγμή t ανατίθεται με τις πιθανότητες τυχαιοποίησης, πιθανόν εξαρτημένες από το ιστορικό των συμμεταβλητών $\bar{L}(k)$ και της προηγούμενης θεραπείας $\bar{A}(k-1)$. Επομένως, οι πιθανότητες (τυχαιοποίησης) $\Pr[A(k)|\bar{A}(k-1), \bar{L}(k)]$ είναι γνωστές για όλα τα k , αφού είναι υπό τον έλεγχο του ερευνητή. Η υπόθεση **(V)** ισχύει λοιπόν αυτόματα για τις ακολουθιακά τυχαιοποιημένες δοκιμές.

(γ) Σχεδιασμός χωρίς τυχαιοποίηση (όπως σε μελέτη παρατήρησης)

Σε μία μελέτη παρατήρησης δεν μπορούμε να εγγυηθούμε την ισχύ της υπόθεσης **(V)** όσες κι αν είναι οι συμμεταβλητές που εκπροσωπούνται από το $\bar{L}(k)$. Ο πρωταρχικός στόχος των επιδημιολόγων που οργανώνουν μια μελέτη παρατήρησης είναι να συλλέξουν δεδομένα από ένα επαρκή αριθμό συμμεταβλητών, έτσι ώστε η παραπάνω υπόθεση να είναι τουλάχιστον προσεγγιστικά αληθής. Εντούτοις, σε μία μελέτη παρακολούθησης το αν ισχύει ή όχι η υπόθεση **(V)** δεν είναι αποτέλεσμα κάποιου εμπειρικού τεστ. Σχετικά μ' αυτό ο Robins προτείνει στον αναλυτή να κάνει μια «ανάλυση ευαισθησίας» έτσι ώστε να ποσοτικοποιήσει το πώς διακυμαίνονται τα αποτελέσματα της αιτιακής επίδρασης μιας θεραπείας ως συνάρτηση του εύρους της σύγχυσης λόγω μη μετρήσιμων παραγόντων.

Παρ' όλες τις επιφυλάξεις των επιδημιολόγων, οι αιτιακές αποδείξεις πολλές φορές λαμβάνονται από τα δεδομένα παρατήρησης, ειδικά όταν δεν υπάρχουν εναλλακτικές λύσεις, όταν ηθικοί λόγοι δεν επιτρέπουν τυχαιοποίηση. Θα συνεχίζουμε λοιπόν υποθέτοντας ότι ισχύει η υπόθεση **(V)** και έτσι θα αντιμετωπίσουμε τη μελέτη παρατήρησης σαν μια μελέτη ακολουθιακά τυχαιοποιημένη, εκτός από το ότι οι πιθανότητες $\Pr[a(k)|\bar{a}(k-1), \bar{l}(k)]$ είναι τώρα άγνωστες και ως εκ τούτου θα πρέπει να εκτιμηθούν από τα δεδομένα.

2.2.10 Περικεκομμένες (Censored) Παρατηρήσεις Λόγω Απωλειών ^{[4], [6]}

Έως τώρα, έχουμε υποθέσει ότι κάθε ασθενής παρατηρείται μέχρι το τέλος της παρακολούθησης, τη χρονική στιγμή $K+1$. Σ' αυτή την ενότητα θα επιτρέψουμε την ύπαρξη περικεκομμένων παρατηρήσεων λόγω απωλειών στη διάρκεια της παρακολούθησης. Έστω $C_k=1$ εάν ένα άτομο «χάθηκε» τη μέρα k και $C_k=0$ διαφορετικά. Υποθέτουμε πως από τη στιγμή που κάποιος ασθενής έχει χαθεί δεν μπορεί αργότερα να επανέλθει στη μελέτη. Δεν χρειάζεται η ανάπτυξη νέων πρακτικών προκειμένου να μελετήσουμε την ύπαρξη περικοπής, δεδομένου ότι τη θεωρούμε ως μια ακόμη χρονικά μεταβαλλόμενη μεταβλητή. Από αυτή την οπτική, το να θέλουμε να προσαρμόσουμε τα μοντέλα μας για την ύπαρξη περικεκομμένων παρατηρήσεων σημαίνει πως το ενδιαφέρον μας εστιάζεται στην αιτιακή επίδραση της θεραπείας \bar{A} εάν, αντίθετα απ' ό,τι συμβαίνει στην πραγματικότητα, δεν παρατηρήθηκε περικοπή σε κανένα άτομο. Στόχος μας παραμένει να εκτιμήσουμε την παράμετρο β_2 του περιθώριου δομικού μοντέλου, μόνο που τώρα το Y_a αναφέρεται στην απόκριση ενός ασθενή εάν, αντίθετα απ' ό,τι συμβαίνει στην πραγματικότητα, είχε παρακολουθήσει τη θεραπευτική αγωγή \bar{a} και δεν περικόπηκε ποτέ. Για την εκτίμηση αυτή είναι και πάλι απαραίτητο να μην υπάρχουν μη μετρήσιμοι συγχυτικοί παράγοντες τόσο για τη θεραπεία όσο και για την περικοπή.

Όμοια με την περίπτωση που δεν είχαμε περικοπές, μπορούμε να πάρουμε αμερόληπτη εκτίμηση της αιτιακής παραμέτρου β_2 , προσαρμόζοντας μοντέλο παλινδρόμησης σταθμισμένο με τα κατάλληλα βάρη. Επειδή η απόκριση Y παρατηρείται μόνο εάν ο ασθενής δεν «χάθηκε» κατά τη διάρκεια της μελέτης, άρα $\bar{C} = (C_0, \dots, C_{k+1}) = 0$, το σταθμισμένο μοντέλο παλινδρόμησης περιορίζεται σε ασθενείς με πλήρη παρακολούθηση. Τα απαιτούμενα βάρη είναι $SW_i \times SW_i^\diamond$, όπου

$$SW^\diamond(t) = \prod_{k=0}^t \frac{\Pr[C(k) = 0 | \bar{C}(k-1) = 0, \bar{A}(k-1)]}{\Pr[C(k) = 0 | \bar{C}(k-1) = 0, \bar{A}(k-1), \bar{L}(k)]} \quad \text{και ακόμη, σε κάθε } SW_i \text{ θα}$$

πρέπει να προσθέσουμε στο δεσμευμένο μέρος το γεγονός $\bar{C}_k = 0$, αλλιώς το A_k δεν θα είχε παρατηρηθεί. Θα πρέπει να επισημάνουμε ότι ο παρονομαστής του γινομένου $SW_i \times SW_i^\diamond$ είναι ουσιαστικά η πιθανότητα ένας μη περικεκομμένος ασθενής να λάβει τη δική του

παρατηρηθείσα θεραπεία $A(k)$ τη χρονική στιγμή k , δεδομένου του ιστορικού της θεραπείας του, του ιστορικού του των προγνωστικών παραγόντων και του ιστορικού περικοπής του. Ως εκ τούτου αναφερόμαστε στον εκτιμητή της σταθμισμένης παλινδρόμησης με βάρη τα παραπάνω γινόμενα ως ο «σταθμισμένος εκτιμητής αντίστροφης πιθανότητας της θεραπείας και της περικοπής» (*inverse-probability-of-treatment-and-censoring weighted estimator*).

2.2.11 Εκτίμηση των βαρών ^{[1], [4], [6]}

Στο μέρος αυτό, θα περιγράψουμε πώς γίνεται η εκτίμηση των άγνωστων ποσοτήτων $SW(t)$ και $SW^\diamond(t)$. Για ευκολία, θα θεωρήσουμε ότι η θεραπεία A_k κάθε στιγμή k είναι διχότομη. Αρχικά, θα πρέπει να εκτιμήσουμε τον αριθμητή και τον παρονομαστή των $SW(t)$ για κάθε ασθενή και για κάθε επίσκεψη. Μπορούμε να μοντελοποιήσουμε την πιθανότητα του να ξεκινά κάποιος μια θεραπεία μέσω ενός σταθμισμένου (*pooled*) λογιστικού μοντέλου, το οποίο αντιμετωπίζει κάθε επίσκεψη του κάθε ατόμου ως μια παρατήρηση και επιτρέπει χρονοεξαρτώμενο σταθερό όρο. Για παράδειγμα, προσαρμόζουμε το μοντέλο:

$$\log it \Pr[A(k) = 1 | \bar{A}(k-1) = \bar{a}(k-1), \bar{L}(k) = \bar{l}(k)] = a_0(k) + a_1'V + a_2'L(k) \quad (\mathbf{VI})$$

και παίρνουμε εκτιμήσεις για τις άγνωστες παραμέτρους $\hat{a} = (\hat{a}_0(k), \hat{a}_1', \hat{a}_2')$. Παρατηρούμε ότι αυτό το μοντέλο υποθέτει ότι μόνο οι πιο πρόσφατες τιμές των συμμεταβλητών $L(k)$ είναι χρήσιμες για την πρόβλεψη του $A(k)$. Κάποιος μπορεί να προσαρμόσει το παραπάνω μοντέλο χρησιμοποιώντας οποιοδήποτε στατιστικό πρόγραμμα λογιστικής παλινδρόμησης.

Οι πιθανότητες του αριθμητή των $SW(t)$ μπορούν να εκτιμηθούν με παρόμοιο τρόπο. Απλά, θα πρέπει από το παραπάνω μοντέλο **(VI)** να εξαιρέσουμε τις συμμεταβλητές $L(k)$.

Δηλαδή:
$$\log it \Pr[A(k) = 1 | \bar{A}(k-1) = \bar{a}(k-1)] = a^*_0(k) + a^*_1'V \quad (\mathbf{VII})$$

Για κάθε άτομο i , παίρνουμε από τη λογιστική παλινδρόμηση τις εκτιμώμενες προβλεπόμενες τιμές $\hat{p}_{i1}, \dots, \hat{p}_{ki}$ για το μοντέλο **(VII)** οι οποίες είναι οι εκτιμητές μεγίστης πιθανοφάνειας των πιθανοτήτων $\Pr[A(k) = 1 | \bar{A}(k-1) = \bar{a}_i(k-1), \bar{L}(k) = \bar{l}_i(k)]$. Παρόμοια,

από το μοντέλο **(VII)** παίρνουμε τις προβλεπόμενες τιμές $\hat{p}_{i_1}^*, \dots, \hat{p}_{i_k}^*$, οι οποίες είναι εκτιμητές των πιθανοτήτων $\Pr[A(k) = 1 | \bar{A}(k-1) = \bar{a}_i(k-1)]$. Επομένως μπορούμε να εκτιμήσουμε τα βάρη $SW(t)$ από την παρακάτω σχέση:

$$SW_i(t) = \frac{\prod_{k=0}^t (\hat{p}_{ki}^*)^{a_{ki}} (1 - \hat{p}_{ki}^*)^{1-a_{ki}}}{\prod_{k=0}^t (\hat{p}_{ki})^{a_{ki}} (1 - \hat{p}_{ki})^{1-a_{ki}}}$$

Για παράδειγμα, $1 - \hat{p}_{ki}^*$ είναι μια εκτίμηση της πιθανότητας $\Pr[A(k) = a_{ki} | \bar{A}(k-1) = \bar{a}_i(k-1)]$, όταν $a_{ki} = 0$.

Για να κάνουμε διόρθωση για τις περικεκαμμένες παρατηρήσεις, θα πρέπει να εκτιμήσουμε τα $SW^\diamond(t)$, όπως ακριβώς εκτιμήσαμε και τα $SW(t)$, μόνο που στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να αντικαταστήσουμε το $A(k)$ με το $C(k)$ στην απόκριση, βάζοντας παράλληλα το $A(k)$ ως επιπρόσθετο παράγοντα της παλινδρόμησης.

Κάτω από την υπόθεση της απουσίας μη μετρήσιμων συγχυτικών παραγόντων, το αποτέλεσμα της εκτίμησης της παραμέτρου β_2 θα είναι αμερόληπτο δεχόμενοι πως το μοντέλο **(VI)** για την πιθανότητα $\Pr[A(k) = 1 | \bar{A}(k-1) = \bar{a}(k-1), \bar{L}(k) = \bar{l}(k)]$ είναι ορισμένο σωστά. Η εκτίμηση του β_2 θα παραμένει αμερόληπτη ακόμη και αν το μοντέλο **(VII)** για τη πιθανότητα $\Pr[A(k) = 1 | \bar{A}(k-1) = \bar{a}(k-1)]$ δεν είναι ορισμένο σωστά. Από την άλλη πλευρά, αν το μοντέλο **(VI)** είναι σωστά ορισμένο και η θεραπεία επηρεάζεται από συγχυτικούς παράγοντες, το μοντέλο **(VII)** είναι βέβαιο ότι θα είναι κάπως εσφαλμένο λόγω της έλλειψης δυνατότητας περαιτέρω διάσπασης των λογιστικών μοντέλων.

2.3 ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗ

2.3.1 Εισαγωγή ^{[8], [9]}

Πολύ συχνά παρατηρούμε σε διάφορα επιστημονικά περιοδικά προσπάθειες ανασκόπησης για τη συγκέντρωση των έως σήμερα γνώσεων σε κάποια θέματα. Σε αυτές τις προσπάθειες, υπάρχει η δυσκολία να συμπεριληφθούν τα κατάλληλα άρθρα από την πληθώρα των άρθρων που υπάρχουν και στη συνέχεια να παρουσιαστούν τα συγκεντρωτικά αυτά αποτελέσματα με έναν ακριβή τρόπο. Σε αυτό το πλαίσιο υπάγεται και ο τομέας της μετανάλυσης (Meta-Analysis).

Ο όρος «Μετανάλυση» (<μετα+*ανάλυσις*>) δημιουργήθηκε το 1976 από τον ψυχολόγο Gene Glass, χρησιμοποιώντας το ελληνικό πρόθεμα «μετα-» που δηλώνει το συνεπακόλουθο και την ελληνική επίσης λέξη «ανάλυσις» που δηλώνει το διαχωρισμό των συστατικών στοιχείων ενός συνόλου ή τη λεπτομερειακή και σε βάθος εξέταση. Ο ορισμός που δίνει ο ίδιος για τον παραπάνω όρο είναι η εξής:

«Η μετανάλυση αναφέρεται στην ανάλυση των αναλύσεων. Το χρησιμοποιώ για να αναφερθώ στη στατιστική ανάλυση μιας μεγάλης συλλογής αποτελεσμάτων, τα οποία προέρχονται από μεμονωμένες μελέτες, με σκοπό την ενσωμάτωση των συμπερασμάτων. Αποτελεί μια αυστηρή τεχνική, εναλλακτική στις καθιερωμένες αφηγηματικές συζητήσεις των μελετών, που υποδηλώνουν τις προσπάθειές μας να κατανοήσουμε τη διαρκώς επεκτεινόμενη παραγωγή ερευνητικών εργασιών». (Glass, 1976)

Θέλοντας να δούμε τη ιστορική πορεία τέτοιου είδους αναλύσεων, παρατηρούμε ότι έχουμε την εμφάνισή τους από το 1904 από τον Karl Pearson, ο οποίος χρησιμοποίησε επίσημες τεχνικές για να συνδυάσει συντελεστές συσχέτισης από μελέτες που αφορούσαν τον εμβολιασμό κατά του τύφου. Στη συνέχεια, ο Tippett το 1931 και ο Fisher το 1932 παρουσίασαν μεθόδους για το συνδυασμό των p-values, ενώ οι Yates και Cochran το 1938

μελέτησαν το συνδυασμό εκτιμητών από διαφορετικά γεωργικά πειράματα. Η εισαγωγή του όρου μετανάλυση από τον Glass το 1976 οδήγησε σε μία αύξηση τόσο στην εφαρμογή των διαφόρων τεχνικών της όσο και στην ανάπτυξή τους. Μετά από μια πλειάδα ονομάτων που ασχολήθηκαν με τη μετανάλυση, φτάνουμε στο 1989, όπου η μετανάλυση συμπεριλαμβάνεται πια ως όρος στο δίκτυο MEDLINE. Από το σημείο αυτό και μετά ακολουθεί μια μεγάλη παραγωγή σχετικών εργασιών.

2.3.2 Διάφορα Προβλήματα που Αντιμετωπίζει η Μετανάλυση ^{[2], [4], [8]}

Με τη μετανάλυση, προσπαθούμε να επιτύχουμε απαντήσεις σε ερωτήματα που δεν μπορούν να αποκριθούν σε μεμονωμένες έρευνες. Ένας από τους κύριους λόγους της αυξημένης χρήσης της συγκέντρωσης στοιχείων σε ένα συγκεκριμένο τομέα, είναι η ανάγκη να υπολογιστούν κίνδυνοι που είναι πολύ μικροί, αλλά μπορεί να έχουν μεγάλο ενδιαφέρον για τον κόσμο ή για τη δημόσια υγεία (π.χ. παθητικό κάπνισμα και καρκίνος).

Επίσης με τη μετανάλυση κάνουμε ανασκόπηση προηγούμενων μελετών που μπορεί να έχουν ασυνεπή ή και αντικρουόμενα αποτελέσματα (π.χ. όταν τα μεγέθη δείγματος των απλών μελετών είναι πολύ μικρά για να βρουν ακλόνητα αποτελέσματα ή όταν τα αποτελέσματα των μεμονωμένων μελετών διαφέρουν αξιολογημένα). Με χρήση της μετανάλυσης μπορούμε να ελέγξουμε την ετερογένεια των προηγούμενων ερευνών και να καταλήξουμε σε ολικά συμπεράσματα που να βασίζονται φυσικά στα επιμέρους αποτελέσματα. Επιπλέον χρησιμοποιούμε τη μετανάλυση για να αυξήσουμε το μέγεθος του δείγματός μας. Με την αύξηση του δείγματος επιτυγχάνεται και αύξηση της στατιστικής ισχύος και, ως εκ τούτου, βελτίωση των εκτιμήσεων. Το παραπάνω είναι πολύ χρήσιμο ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που έχουμε μικρούς σχετικούς κινδύνους στις μεμονωμένες έρευνες ή σε περιπτώσεις σπάνιων ασθενειών.

Η μετανάλυση από την πληθώρα των ερευνητικών στοιχείων που υπάρχει, κάνει ένα πολύ καλό «ξεσκαρτάρισμα» καταλήγοντας σε ουσιαστικές εκτιμήσεις που αφ' ενός αναθεωρούν τις προηγούμενες σχετικές μελέτες (αμφισβήτηση θεμελιωμένων αποτελεσμάτων-ελέγχων), αφ' ετέρου δε, γενικεύουν τα συμπεράσματα σε ευρύτερο πληθυσμό (παρουσιάζουν τα αποτελέσματα σε μια ομοιογενή μορφή).

Τέλος, με τη μετανάλυση οδηγούμαστε σε ενδιαφέροντα πορίσματα χρησιμοποιώντας τα ήδη διαθέσιμα δεδομένα από δημοσιευμένες εργασίες (δεδομένα που πια δεν έχουν χρήση), γεγονός το οποίο ούτε κόστος έχει ούτε παρουσιάζει δεοντολογικά προβλήματα. Θα πρέπει να αναφέρουμε ότι σε αντίθεση με τις διάφορες ποιοτικές ανασκοπήσεις, η μετανάλυση παράγει ένα συνθετικό αιτιολογικό δείκτη της ποσοτικής επίδρασης του παράγοντα κινδύνου, όπως ο σχετικός κίνδυνος.

2.3.3 Είδη Δεδομένων της Μετανάλυσης ^{[2], [8]}

Υπάρχει μια μεγάλη διαφοροποίηση στο μέγεθος και το είδος των δεδομένων που μπορεί να διατίθενται για τη μετανάλυση. Από τη μία, μπορεί να υπάρχουν όλα τα πρωτογενή δεδομένα (*individual patient data*, IPD) για όλους τους ασθενείς, και να έχει υπολογιστεί το ίδιο μέτρο σε όλες τις έρευνες. Από την άλλη, μπορεί τα μόνα διαθέσιμα δεδομένα να είναι τα p-values κάθε έρευνας από τα τεστ της διαφοράς των θεραπειών ή ακόμη χειρότερα, κάποιες δηλώσεις των εργασιών που αναφέρουν ότι το p-value ήταν ή δεν ήταν μικρότερο από 0,05. Ενδιάμεσα στα δύο προηγούμενα, μπορεί να είναι δεδομένα διάφορα συνοπτικά στατιστικά στοιχεία (*summary statistics*) από δημοσιευμένες εργασίες ή και κάποια πρωτογενή δεδομένα από εργασίες με αντικείμενο μετρήσεων σχετικό, αλλά όχι το ίδιο.

Μια μετανάλυση που χρησιμοποιεί πρωτογενή δεδομένα των ασθενών είναι πιθανόν να αποδειχθεί πιο κατανοητή και πιο αξιόπιστη από μια άλλη που χρησιμοποιεί συνοπτικά στατιστικά στοιχεία από εργασίες και αναφορές. Η ανάλυση αυτή θα έχει το όφελος της τυποποιημένης ενιαίας αντιμετώπισης απέναντι στα δεδομένα, καθώς και στα ελλιπή δεδομένα (*missing data*). Βέβαια για να είναι επιτυχημένη μια τέτοια μετανάλυση πρέπει να αφιερωθεί κάποιος χρόνος στο σχεδιασμό, τη συγκομιδή δεδομένων και τα διάφορα επίπεδα της ανάλυσης. Λόγω της δυσκολίας της διαδικασίας αυτής και του κόστους που απαιτεί, καταλήγουμε πολλές φορές να κάνουμε μεταanalύσεις χρησιμοποιώντας μόνο τα συνοπτικά στατιστικά στοιχεία κάθε εργασίας. Παρ' όλα αυτά, σε κάποιες περιπτώσεις, τα συνοπτικά στατιστικά στοιχεία που είναι διαθέσιμα, μας επιτρέπουν τους ίδιους υπολογισμούς με την περίπτωση των πρωτογενών δεδομένων (π.χ. αν γνωρίζουμε αριθμό επιτυχιών-αποτυχιών σε διχότομα αποτελέσματα).

2.3.4 Τα Βήματα της Μετανάλυσης ^{[2], [4], [7]}

Πριν ξεκινήσουμε μια οποιαδήποτε κλινική δοκιμή, είναι απαραίτητο να ετοιμάσουμε το πρωτόκολλο της μελέτης αυτής, όπου καθορίζουμε με λεπτομέρειες τις διαδικασίες που θα ακολουθηθούν. Με όμοιο τρόπο, είναι απαραίτητο να ετοιμάσουμε και **το πρωτόκολλο της μετανάλυσης (1^ο)**, αφού μάλιστα η διαδικασία αυτή είναι συχνά αρκετά περίπλοκη. Το πρωτόκολλο αυτό μπορεί να αφορά σε μελέτες που θα πραγματοποιηθούν στο μέλλον («προοπτική μετανάλυση») ή μελέτες οι οποίες έχουν ήδη πραγματοποιηθεί («αναδρομική μετανάλυση»). Είναι πολύ σημαντικό να διευκρινιστούν οι στόχοι της έρευνας αυτής καθώς και η βασική υπόθεση που μελετάται. Επίσης, θα πρέπει να αναφέρονται τα κριτήρια επιλογής των μελετών που μας αφορούν.

Στη συνέχεια, θα πρέπει να μπούμε σε **διαδικασία αναζήτησης σχετικών εργασιών (2^ο)**, με σκοπό να βρούμε τα απαραίτητα δεδομένα για τη μετέπειτα ανάλυσή μας (θα πρέπει επίσης να αναφέρεται στο πρωτόκολλο). Η αναζήτηση μπορεί να γίνει χρησιμοποιώντας τις διάφορες on-line βάσεις δεδομένων (π.χ. MEDLINE), τα αρχεία φαρμακευτικών εταιρειών, τις αναφορές σχετικών άρθρων, τις βάσεις δεδομένων πανεπιστημίων ή άλλων φορέων σχετικών με τέτοιου είδους έρευνες (π.χ. νοσοκομεία, στατιστικά ινστιτούτα, κ.α.).

Το επόμενο βήμα θα είναι **η επιλογή των μελετών (3^ο)**. Θα πρέπει να ακολουθήσουμε τα κριτήρια που έχουν ήδη προκαθοριστεί στο πρωτόκολλο. Με τον τρόπο αυτό θα αποφύγουμε τυχόν μεροληψίες («μεροληψία επιλογής») και θα οδηγηθούμε σε αξιολόγηση του σχεδιασμού που είχαμε κάνει, καθώς και στην επικείμενη στατιστική ανάλυση των δεδομένων. Εδώ θα πρέπει να αναφέρουμε ότι η ποιότητα των επιμέρους μελετών που θα συμπεριλάβουμε στην έρευνά μας, καθορίζει και την ποιότητα της μετανάλυσης. Για τον λόγο αυτό, θα πρέπει να είμαστε συγκεκριμένοι και προσεκτικοί στην επιλογή μας.

Παρακάτω δίνεται ένας πίνακας (Πίνακας 2.3.1) που περιέχει αναλυτικά όλα τα βήματα μιας μετανάλυσης, όπως έχουν περιγραφεί από τον Friedenreich.

1. Προσδιόρισε ένα ξεκάθαρο θέμα για την ανασκόπηση.
2. Βρες όλες τις μελέτες (είτε έχουν δημοσιευτεί είτε όχι) που είναι σχετικές με το θέμα.
3. Διάλεξε όλες τις μελέτες που είναι σχετικές, αναφορικά με τα κριτήρια αποδοχής-απόρριψης που έχεις ήδη θέσει.
4. Συγκέντρωσε τις απαραίτητες πληροφορίες από τις δημοσιευμένες εργασίες ή τα πρωτογενή δεδομένα από τους αρχικούς ερευνητές. Η μετανάλυση δημοσιευμένων εργασιών μπορεί επίσης να απαιτεί επικοινωνία με υπεύθυνους της αρχικής έρευνας για να αποκτήσεις δεδομένα ή πληροφορίες που δεν δημοσιεύτηκαν με επαρκείς λεπτομέρειες. Για να χρησιμοποιηθούν τα πρωτογενή δεδομένα θα χρειαστούν και οι απαραίτητες συμφωνίες.
5. Οργάνωσε σε πίνακες τα σχετικά στοιχεία κάθε αρχικής μελέτης, όπως: μέγεθος δείγματος, διαδικασίες υπολογισμών, μεταβλητές που παρέχονται, σχέδιο της μελέτης, έτος δημοσίευσης, έτος πραγματοποίησης της μελέτης, γεωγραφικοί παράγοντες, κ.α.
6. Προσδιόρισε το πρωτόκολλο για την ανάλυση όλων των μελετών καθώς και τις ιδιαίτερες επιδράσεις των μελετών (*study-specific effects*).
7. Ερευνήσε την ετερογένεια των ιδιαίτερων επιδράσεων των μελετών και καθόρισε αν αυτές οι επιδράσεις μπορούν να συνδυαστούν για να γίνει κάποια σταθμισμένη ανάλυση.
8. Παρουσίασε τα δημοσιευμένα αποτελέσματα, π.χ. γραφικά
9. Ερευνήσε και μείωσε (αν μπορεί να γίνει) την ετερογένεια μεταξύ μελετών.
10. Αποφάσισε για τα εναπομείναντα μέρη της ετερογένειας (δοκίμασε διαφορετικά στατιστικά σχέδια, έλεγξε συγχυτικούς παράγοντες, κτλ)
11. Εκτίμησε μια σταθμισμένη επίδραση με την κατάλληλη στατιστική μέθοδο, αν οι μελέτες είναι επαρκώς ομογενείς.
12. Κάνε μια ανάλυση ευαισθησίας.

Πίνακας 2.3.1. Τα βήματα της μετανάλυσης

2.3.5 Εκτίμηση της Επίδρασης της Θεραπείας - Συνοπτικά Μέτρα ^{[7], [8]}

Μόλις ο αναλυτής έχει συγκεντρώσει και κωδικοποιήσει τις διάφορες αρχικές μελέτες, θα πρέπει να προσδιορίσει ένα συνοπτικό μέτρο, που είναι να κοινό σε όλες τις μελέτες, και στη συνέχεια θα πρέπει να βρει τρόπο να τα συνδυάσει. Βέβαια, ο ίδιος ο αναλυτής έχει περιορισμένο έλεγχο στην απόφαση για το ποιο μέτρο θα χρησιμοποιήσει, αφού αυτό υποδεικνύεται κυρίως από τα στοιχεία των αρχικών μελετών. Επιπλέον, συχνά χρησιμοποιούνται εντελώς διαφορετικά συνοπτικά μέτρα, αναγκάζοντας τον αναλυτή να βρει κάποιο συγκεκριμένο μέτρο που να μπορεί να είναι συγκρίσιμο με αυτά των προηγούμενων ερευνών. Σε κάποιες από τις παραπάνω περιπτώσεις, η διαδικασία εύρεσης συγκρίσιμου μέτρου θα είναι αδύνατη. Στη συνέχεια, θα δούμε κάποιες περιπτώσεις μέτρων των επιδράσεων των μελετών.

Δίτιμη απόκριση

Θα δούμε τρεις κατηγορίες μελέτης συνοπτικών στατιστικών μέτρων για δίτιμες μεταβλητές. Το T αντιστοιχεί στην ομάδα που λαμβάνει τη θεραπεία, το C στην ομάδα ελέγχου, $q_i=1-p_i$, n_{Ti} και n_{Ci} είναι ο συνολικός αριθμός των ασθενών θεραπείας και ελέγχου. Τα a,b,c,d αντιστοιχούν στον αριθμό των παρατηρήσεων σε κάθε κελί που ορίζεται από τη θεραπεία (treatment-control) και το δίτιμο αποτέλεσμα (π.χ. ζωντανός-νεκρός).

§ Διαφορά Κινδύνων (Risk Difference)

Παράμετρος: $D = P_T - P_C$

Εκτιμητής: $d_i = \hat{p}_{Ti} - \hat{p}_{Ci}$

Τυπικό Σφάλμα: $s_{di} = \sqrt{\left(\frac{\hat{p}_{Ti}\hat{q}_{Ti}}{n_{Ti}} + \frac{\hat{p}_{Ci}\hat{q}_{Ci}}{n_{Ci}}\right)}$

§ Σχετικός Κίνδυνος (Relative Risk)

Παράμετρος: $R = P_T / P_C$

Εκτιμητής: $r_i = \frac{\hat{p}_{Ti}}{\hat{p}_{Ci}}$

Τυπικό Σφάλμα: $s_{Log(r_i)} = \sqrt{\left(\frac{\hat{q}_{Ti}}{n_{Ti}\hat{p}_{Ti}} + \frac{\hat{q}_{Ci}}{n_{Ci}p_{Ci}}\right)}$

§ Σχετικός Λόγος Συμπληρωματικών Πιθανοτήτων (Odds Ratio)

Παράμετρος: $\Omega = \frac{P_T / (1 - P_T)}{P_C / (1 - P_C)}$

Εκτιμητής: $w_i = \frac{\hat{p}_{Ti}\hat{q}_{Ci}}{\hat{q}_{Ti}\hat{p}_{Ci}}$

Τυπικό Σφάλμα: $s_{Log(w_i)} = \sqrt{\left(\frac{1}{n_a} + \frac{1}{n_b} + \frac{1}{n_c} + \frac{1}{n_d}\right)}$

Συνεχής απόκριση

§ Διαφορά Μέσων

Όταν οι αρχικές μελέτες παρέχουν τους μέσους \bar{x} σε κάθε σκέλος της θεραπείας (treatment-control), ο αναλυτής μπορεί να υπολογίσει τη διαφορά των μέσων για κάθε μελέτη. Το T αντιστοιχεί στην ομάδα που λαμβάνει τη θεραπεία, το C στην ομάδα ελέγχου, και τα n_{Ti} και n_{Ci} είναι ο συνολικός αριθμός των ασθενών θεραπείας και ελέγχου.

$$\text{Εκτιμητής: } D_i = \bar{x}_{Ti} - \bar{x}_{Ci}$$

$$\text{Τυπικό Σφάλμα: } s_i = s_{pi} \sqrt{\left(\frac{1}{n_{Ti}} + \frac{1}{n_{Ci}}\right)}, \quad \text{με } s_{pi}^2 = \frac{(n_{Ti} - 1)s_{Ti}^2 + (n_{Ci} - 1)s_{Ci}^2}{n_{Ti} + n_{Ci} - 2},$$

όπου s_{Ti}^2 και s_{Ci}^2 είναι οι δειγματικές διασπορές των ομάδων θεραπείας και ελέγχου, αντίστοιχα.

§ Τυποποιημένη Διαφορά Μέσων

Στο ενδεχόμενο που δεν υπάρχει άμεσο μέτρο που να είναι κοινό για όλες τις μελέτες, ίσως να μπορεί ο αναλυτής να μετατρέψει το ιδιαίτερο μέτρο της μελέτης σε ένα τυποποιημένο (*standardized*) στατιστικό μέτρο που να εξηγεί το μέγεθος της επίδρασης της θεραπείας.

Ένας κοινός εκτιμητής του μεγέθους επίδρασης της θεραπείας είναι η τυποποιημένη διαφορά μέσων (*standardized mean difference*), η οποία ορίζεται ως η διαφορά των μέσων διαιρεμένη με τη μεταβλητότητα των μέτρων.

Για παράδειγμα, αν:

$$\left. \begin{array}{l} Y_{ij}^T \sim N(m_T, S^2), \quad j=1,2,\dots,n_{Ti} \\ Y_{ij}^C \sim N(m_C, S^2), \quad j=1,2,\dots,n_{Ci} \end{array} \right\} \Rightarrow d = \frac{m_T - m_C}{S}$$

$$\text{Με εκτιμητή: } \hat{d} = \frac{\bar{Y}_i^T - \bar{Y}_i^C}{S}$$

$$\text{και τυπικό σφάλμα: } se = \sqrt{\left(\frac{1}{n_{Ti}} + \frac{1}{n_{Ci}}\right) + \frac{\hat{d}^2}{2(n_{Ti} + n_{Ci})}}$$

2.3.6 Ετερογένεια ^{[6], [7], [8]}

Ο έλεγχος για ετερογένεια είναι από τα πιο προβληματικά μέρη μιας ανασκόπησης. Η ερμηνεία της μελέτης εξαρτάται από το πόσο ουσιαστική είναι η ετερογένεια, αφού καθορίζει το κατά πόσον μπορεί να επηρεάσει τα συμπεράσματα της, καθώς και τη δυσκολία να βγάλουμε γενικά συμπεράσματα από αυτή τη μελέτη. Θέλοντας να το εκφράσουμε με απλά λόγια, θα λέγαμε ότι ετερογένεια υπάρχει όταν οι πραγματικές επιδράσεις, που μελετώνται και υπολογίζονται, διαφέρουν μεταξύ μελετών, και μπορεί να γίνει παρατηρήσιμη όταν η διαφοροποίηση μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών είναι μεγαλύτερη από αυτή που αναμένεται από τυχαίους παράγοντες ή από το δειγματοληπτικό σφάλμα.

Το πρωταρχικό για να εκτιμηθεί η γενική επίδραση της θεραπείας από μια μετανάλυση με k ξεχωριστές μελέτες, είναι η παρατηρηθείσα επίδραση της θεραπείας σε κάθε μελέτη ξεχωριστά \hat{q}_i ($i=1,2,\dots,k$) να είναι σταθμισμένη ως προς όλες τις μελέτες. Το \hat{q}_i μπορεί να είναι, για παράδειγμα, ο παρατηρηθείς λογάριθμος του σχετικού λόγου συμπληρωματικών πιθανοτήτων (*log odds ratio*) στη μελέτη i ενός δίτιμου μέτρου αποτελέσματος ή η διαφορά μέσω δύο ομάδων (θεραπεία- έλεγχος) ενός συνεχούς μέτρου αποτελέσματος.

Ο στατιστικός έλεγχος για ομοιογένεια (αντίθετο της ετερογένειας) ελέγχει την μηδενική υπόθεση:

$$H_0: \theta = \theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k, \quad \text{με εναλλακτική}$$

$$H_1: \text{«τουλάχιστον ένα } \theta_i \text{ διαφορετικό»}$$

Για τον έλεγχο της παραπάνω υπόθεσης χρησιμοποιούμε το στατιστικό Q :

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (\hat{q}_i - \hat{q})^2,$$

το οποίο υπό τη μηδενική υπόθεση της ομοιογένειας και για μεγάλο αριθμό μελετών έχει προσεγγιστικά X_{k-1}^2 κατανομή. Τα w_i όπως φαίνεται και παρακάτω, αντιστοιχεί στις ποσότητες $\frac{1}{\text{Var}(\hat{q}_i)}$.

Έχουμε $\hat{q}_i \sim N(q, \frac{1}{w_i})$ & $\hat{q} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i q_i}{\sum_{i=1}^k w_i}$, στα οποία θα αναφερθούμε εκτενέστερα στη

συνέχεια.

Το παραπάνω τεστ θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι έχει χαμηλή ισχύ όταν το πλήθος των αρχικών μελετών που χρησιμοποιούμε είναι μικρό. Θα παρατηρήσουμε λοιπόν ότι συχνά τα στατιστικά τεστ αποτυγχάνουν να απορρίψουν τη μηδενική υπόθεση ομοιογένειας ακόμη και όταν υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των μελετών. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχει άλλη στατιστική λύση και το μόνο που μπορούμε να κάνουμε είναι κάποια γραφήματα για να διερευνήσουμε την ετερογένεια (π.χ. forest plot, radial plot, κ.α.).

2.3.7 Χειρισμός Ετερογένειας ^{[4], [6], [8]}

Η ετερογένεια που υπάρχει στη μελέτη ανασκόπησής μπορεί να προέρχεται από πολλούς παράγοντες, είτε αυτοί είναι συγκεκριμένοι είτε πηγάζουν από διάφορα χαρακτηριστικά, όπως σχεδιασμός της μελέτης, χαρακτηριστικά των ασθενών, τρόπος και διάρκεια της θεραπείας, επιλογή μέτρου επίδρασης ή ακόμα και ο παράγοντας τύχη.

Στο ενδεχόμενο που ο στατιστικός έλεγχος δείχνει ομοιογενή αποτελέσματα, τότε υποτίθεται ότι οι διαφορές μεταξύ των μελετών είναι συνέπεια της δειγματοληπτικής διαφοροποίησης και το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων (θα το δούμε στη συνέχεια) είναι το κατάλληλο.

Εάν όμως ο έλεγχος δείχνει την ύπαρξη σημαντικής ετερογένειας, τότε το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων (θα το δούμε στη συνέχεια) είναι το κατάλληλο.

Στην περίπτωση που είναι διαθέσιμος ικανός αριθμός αρχικών μελετών και παρατηρούμε ότι υπάρχουν συγκεκριμένοι παράγοντες που προκαλούν την ετερογένεια, μπορούμε να κάνουμε περαιτέρω ανάλυση, όπως “meta-regression”. Στη συγκεκριμένη διαδικασία μοντελοποιούμε το αποτέλεσμα που μας ενδιαφέρει με στοιχεία-παράγοντες των αρχικών μελετών.

Τέλος, σημειώνουμε ότι η ετερογένεια που διαπιστώνεται από μία στατιστική δοκιμασία δεν θα πρέπει να αγνοηθεί, αλλά να εξεταστεί και να γίνει προσπάθεια να εξηγηθεί.

2.3.8 Μοντέλο Σταθερών Επιδράσεων (*Fixed-Effects Model*)^{[3], [7], [8]}

Υποθέτουμε ότι έχουμε k ανεξάρτητες αρχικές μελέτες που συγκρίνουν μια ομάδα θεραπείας με μια ομάδα ελέγχου. Υπάρχει ένα κοινό (ολικό) μέτρο αποτελέσματος που μετρείται για κάθε ασθενή, το οποίο θέτουμε ως θ (μπορεί να είναι ο παρατηρηθείς λογάριθμος σχετικού λόγου συμπληρωματικών πιθανοτήτων (*log odds ratio*) στη μελέτη i ενός δίτιμου μέτρου αποτελέσματος ή η διαφορά μέσων δυο ομάδων (θεραπεία- έλεγχος) ενός συνεχούς μέτρου αποτελέσματος). Βλέπουμε λοιπόν ότι η επίδραση της θεραπείας σε όλες τις μελέτες είναι «η ίδια». Θεωρούμε μάλιστα ότι το $\theta=0$ όταν οι δύο θεραπείες έχουν ίδια επίδραση. Ακόμη, θέτουμε ως \hat{q}_i , $i=1,2,\dots,k$ τον εκτιμητή του θ από την αρχική μελέτη i .

Το γενικό μοντέλο σταθερών επιδράσεων δίνεται από τη σχέση:

$$\hat{q}_i = \theta + e_i, \quad \text{όπου } e_i \sim N(0, s_i^2) \Rightarrow \hat{q}_i \sim N(\theta, \text{Var}(\hat{q}_i))$$

Οι διακυμάνσεις των σφαλμάτων θεωρούνται γνωστές και ίσες με $\text{Var}(\hat{q}_i)$. Βέβαια στην πράξη χρησιμοποιούνται οι εκτιμήσεις αυτών (αγνοώντας γενικά τις συνέπειες), γι' αυτό και τις διακυμάνσεις αυτές τις γράφουμε $\hat{\text{Var}}(\hat{q}_i)$.

Ας θεωρήσουμε τώρα ως w_i την εκτιμώμενη αντίστροφη διακύμανση του \hat{q}_i : $w_i = 1/\hat{\text{Var}}(\hat{q}_i)$. Άρα γίνεται $\hat{q}_i \sim N(\theta, w_i^{-1})$, για $i=1,2,\dots,k$, ή αλλιώς $\hat{q}_i w_i \sim N(\theta w_i, w_i)$, για $i=1,2,\dots,k$ και αφού οι εκτιμητές των διαφόρων μελετών είναι ανεξάρτητοι μεταξύ τους, $\sum_{i=1}^k \hat{q}_i w_i \sim N(\theta \sum_{i=1}^k w_i, \sum_{i=1}^k w_i)$. Η ολική σταθερή επίδραση θ μπορεί να εκτιμηθεί από το \hat{q} ,

όπου
$$\hat{q} = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{q}_i w_i}{\sum_{i=1}^k w_i}.$$

Αν τα w_i ήταν οι πραγματικοί αντίστροφοι της διακύμανσης των \hat{q}_i , και όχι οι εκτιμήσεις τους, το \hat{q} θα ήταν ο εκτιμητής μέγιστης πιθανοφάνειας του θ .

Το τυπικό σφάλμα του \hat{q} είναι:
$$se(\hat{q}) = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}},$$

και ένα προσεγγιστικό 95% διάστημα εμπιστοσύνης για το θ :
$$\hat{q} \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}}.$$

2.3.9 Μοντέλο Τυχαίων Επιδράσεων (*Random-Effects Model*) ^{[3], [7], [8]}

Στο μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων, υποθέτουμε ότι οι παράμετροι των διαφορών των θεραπειών σε κάθε αρχική μελέτη (q_i , $i=1,2,\dots,k$) είναι ένα δείγμα ανεξάρτητων παρατηρήσεων από ένα κανονικό πληθυσμό με παραμέτρους θ & τ^2 . Η επίδραση λοιπόν της θεραπείας σε κάθε μελέτη είναι «τυχαία».

Το γενικό μοντέλο τυχαίων επιδράσεων δίνεται από τα παρακάτω:

$$\left. \begin{array}{l} \hat{q}_i = q_i + e_i, \quad e_i \sim N(0, s_i^2) \\ q_i = q + e_i, \quad e_i \sim N(0, t^2) \end{array} \right\} \Rightarrow \hat{q}_i = q + e_i + e_i \quad \& \quad \hat{q}_i \sim N(q, t^2 + s_i^2), \text{ για } i=1,2,\dots,k.$$

Η διακύμανση του πληθυσμού των παραμέτρων « τ^2 » είναι συνήθως άγνωστη και θα πρέπει να εκτιμηθεί. Χρησιμοποιώντας όμοια με προηγουμένως την εκτιμούμενη αντίστροφη διακύμανση του e_i : $w_i = 1/s_i^2$, έχουμε ότι $\hat{q}_i \sim N(q, w_i^{-1} + t^2)$, για $i=1,2,\dots,k$, όπου t^2 είναι ο εκτιμητής του τ^2 (τον εκτιμητή αυτόν θα τον δούμε παρακάτω). Θέτοντας $w_i^* = (w_i^{-1} + t^2)^{-1}$, παίρνουμε ότι $\hat{q}_i \sim N(q, (w_i^*)^{-1})$, για $i=1,2,\dots,k$.

Αν τα w_i^* ήταν οι πραγματικοί αντίστροφοι της διακύμανσης των \hat{q}_i , και όχι οι εκτιμήσεις τους, το \hat{q}^* θα ήταν ο εκτιμητής μεγίστης πιθανοφάνειας του θ .

Το τυπικό σφάλμα του \hat{q}^* είναι:
$$se(\hat{q}^*) = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i^*}},$$

και ένα προσεγγιστικό 95% διάστημα εμπιστοσύνης για το θ :
$$\hat{q}^* \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i^*}}.$$

Αν το t^2 είναι μικρό, τότε τα βάρη w_i^* θα είναι πιο κοντά στα αρχικά βάρη w_i . Στην περίπτωση αυτή η εκτίμηση του θ , το τυπικό σφάλμα, καθώς και το διάστημα εμπιστοσύνης θα είναι παρόμοια με αυτά του σταθερού μοντέλου επιδράσεων. Αν όμως το t^2 είναι μεγάλο, τότε θα είναι όλα πολύ διαφορετικά.

2.3.10 Τρόποι Εκτίμησης της Διακύμανσης t^2 [3], [7], [8]

§ Εκτιμητής χρησιμοποιώντας τη μέθοδο των ροπών (*method of moments*)

Είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος εκτιμητής, που προτάθηκε από τους DerSimonian και Laird (1986), και ο οποίος βασίζεται στη μέθοδο των ροπών. Προέκυψε εξισώνοντας την εκτίμηση της μέσης τιμής του στατιστικού Q (από τον έλεγχο ετερογένειας) με την παρατηρηθείσα τιμή του.

Έχουμε ότι $Q = \sum_{i=1}^k w_i(\hat{q}_i - \hat{q})^2 = \sum_{i=1}^k w_i(\hat{q}_i - q)^2 - \left(\sum_{i=1}^k w_i \right) (\hat{q} - q)^2$, του οποίου η

αναμενόμενη τιμή είναι:
$$E(Q) = k - 1 + t^2 \left(\sum_{i=1}^k w_i - \frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\sum_{i=1}^k w_i} \right)$$

από το οποίο τελικά προκύπτει ότι
$$\hat{t}^2 = \frac{Q - (k - 1)}{\sum_{i=1}^k w_i - \frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\sum_{i=1}^k w_i}}$$
.

Επειδή όμως στην εκτίμηση αυτή μπορεί να προκύψει αρνητική τιμή,
$$\hat{t}^2 = \begin{cases} \hat{t}^2, & \text{αν } \hat{t}^2 > 0 \\ 0, & \text{διαφορετικά} \end{cases}$$

Ο έλεγχος ετερογένειας χρησιμοποιώντας το στατιστικό Q είναι ανάλογος του ελέγχου της υπόθεσης $H_0: \tau^2=0$. Αν $\tau^2 \leq 0$, τότε μια ανάλυση με τη μέθοδο των σταθερών επιδράσεων θα ήταν η πιο κατάλληλη. Μπορεί εύκολα ναδειχθεί ότι βάζοντας $\tau^2=0$ στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, οδηγούμαστε στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων.

§ Εκτιμητής μεγίστης πιθανοφάνειας (*maximum likelihood estimator*)

Επαναρχόμαστε στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, το οποίο έχει την κατανομή $\hat{q}_i \sim N(q, t^2 + s_i^2)$, για $i=1,2,\dots,k$. Στην προσέγγιση μέσω της πιθανοφάνειας, θεωρούμε το s_i^2 γνωστό και ίσο με w_i^{-1} . Η συνάρτηση πιθανοφάνειας κάθε μελέτης i θα είναι:

$$L(q, t^2; \hat{q}_i) = \frac{1}{\sqrt{2p(w_i^{-1} + t^2)}} \exp\left\{ \frac{-(\hat{q}_i - q)^2}{2(w_i^{-1} + t^2)} \right\}$$
. Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας κλασικούς

τρόπους υπολογισμού του εκτιμητή μεγίστης πιθανοφάνειας, παίρνουμε τα αποτελέσματα για τις εκτιμήσεις των θ και τ^2 από μία επαναληπτική διαδικασία, η οποία γίνεται σε δύο βήματα: στο πρώτο θεωρούμε το τ^2 σταθερό και υπολογίζουμε την τιμή του θ που μεγιστοποιεί τη συνάρτηση πιθανοφάνειας, και στο δεύτερο θεωρούμε το θ σταθερό και υπολογίζουμε την τιμή του τ^2 που μεγιστοποιεί τη συνάρτηση πιθανοφάνειας.

Στην $t+1$ -οστή επανάληψη της επαναληπτικής μεθόδου που αναφέραμε, παίρνουμε ότι:

$$\hat{q}_{t+1}^* = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{q}_i w_{it}^*}{\sum_{i=1}^k w_{it}^*} \quad \& \quad \hat{\tau}_{M,t+1}^2 = \frac{\sum_{i=1}^k (w_{it}^*)^2 \{(\hat{q}_i - \hat{q}_{t+1}^*)^2 - w_i^{-1}\}}{\sum_{i=1}^k (w_{it}^*)^2}, \quad \text{για } t=0,1,2,\dots, \text{ όπου}$$

$w_{it}^* = 1/(w_i^{-1} + \hat{\tau}_{M,t}^2)$ και $\hat{\tau}_{M,t}^2$ είναι ο εκτιμητής μεγίστης πιθανοφάνειας στην t -οστή επανάληψη. Στην επαναληπτική διαδικασία μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τον εκτιμητή ροπών του τ^2 ως αρχική τιμή ($\hat{\tau}_{M,0}^2$)

§ Εκτιμητής περιορισμένης μεγίστης πιθανοφάνειας (*restricted maximum likelihood estimator*)

Η προηγούμενη διαδικασία της μεγίστης πιθανοφάνειας για την εκτίμηση του τ^2 θα υποεκτιμά το τ^2 δεδομένου ότι δεν λαμβάνουμε υπ' όψη τη πληροφορία που χρησιμοποιούμε για να εκτιμήσουμε το θ . Η μέθοδος της περιορισμένης πιθανοφάνειας για να ενυπολογίζει και την προαναφερθείσα απώλεια πληροφορίας παραλείπει την παράμετρο θ από τη συνάρτηση πιθανοφάνειας. Έτσι χρησιμοποιεί εναλλακτικά τους όρους « $\hat{q}_i - \hat{q}_{t+1}^*$ ». Ο λογάριθμος της συνάρτησης πιθανοφάνειας που βασίζεται στα « $\hat{q}_i - \hat{q}_{t+1}^*$ » αντί για τους όρους \hat{q}_i δίνεται στη συνέχεια:

$$\log[L(q; (\hat{q}_i - \hat{q}_{t+1}^*), i = 1, \dots, k)] = ct - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^k \log(w_i^{-1} + t^2) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^k \frac{(\hat{q}_i - \hat{q}_{t+1}^*)^2}{(w_i^{-1} + t^2)} - \frac{1}{2} \log \left[\sum_{i=1}^k \frac{1}{(w_i^{-1} + t^2)} \right]$$

Κάνοντας μια διαδικασία ανάλογη του προηγούμενου εκτιμητή (τώρα έχουμε $w_{it}^* = 1/(w_i^{-1} + \hat{\tau}_{R,t}^2)$), παίρνουμε την για την $t+1$ -οστή επανάληψη, τον προσεγγιστικό εκτιμητή περιορισμένης πιθανοφάνειας:

$$\hat{\tau}_{R,t+1}^2 = \frac{\sum_{i=1}^k (w_{it}^*)^2 \left\{ \frac{k}{k-1} (\hat{q}_i - \hat{q}_{t+1}^*)^2 - w_i^{-1} \right\}}{\sum_{i=1}^k (w_{it}^*)^2}.$$

2.3.11 Μεροληψία Δημοσίευσης (*Publication Bias*)^{[2], [4], [7], [8]}

Ένα ακόμη σημαντικό θέμα στη μετανάλυση είναι η μεροληψία δημοσίευσης. Τέτοιου είδους μεροληψία έχουμε όταν μελέτες που έχουν είτε αρνητικά είτε μη σημαντικά αποτελέσματα δημοσιεύονται λιγότερο συχνά απ' ό,τι μελέτες με θετικά αποτελέσματα. Για τις τυχαίοποιημένες μελέτες έχειδειχθεί, ότι ακόμη και με τη βοήθεια του διαδικτύου για εύρεση σχετικών εργασιών, μόνο λίγες σχετικές μελέτες αναγνωρίζονται. Είναι ίσως αναμενόμενο αφού τέτοιου είδους εργασίες μεμονωμένα δεν έχουν να προσφέρουν κάτι ενδιαφέρον στην επιστημονική κοινότητα. Ακόμη κι αν δημοσιευτούν τέτοιες εργασίες, υπάρχει η τάση να περιέχουν ελάχιστα στατιστικά στοιχεία.

Πολλές φορές σε μελέτες συγκεντρώνεται ένας μεγάλος αριθμός μεταβλητών ως παράγοντες σύγχυσης, από τους οποίους αν κάποιος δώσει σημαντικά αποτελέσματα, μπορεί να δημοσιευτούν σε πρόσθετες εργασίες, οι οποίες δεν έχουν φυσικά προσχεδιαστεί. Από την άλλη αν αυτοί οι συγχυτικοί παράγοντες δώσουν αναμενόμενα ή αρνητικά αποτελέσματα συνήθως δεν δημοσιεύονται.

Επιπρόσθετα, κάποιες τοπικές μελέτες μπορεί να μη δημοσιευτούν σε διεθνή περιοδικά και ως εκ τούτου βρίσκονται δύσκολα σε μία έρευνα αναζήτησης μελετών για μετανάλυση. Βέβαια τέτοιες περιπτώσεις τοπικών μελετών αφορούν συνήθως στις «διπλότυπες» μελέτες που γίνονται συχνά στην επιδημιολογία και δεν δημοσιεύονται σε διεθνή περιοδικά γιατί ακριβώς δεν έχουν να προσθέσουν κάτι καινούριο στην επιστήμη.

Η μεροληψία δημοσίευσης είναι πολύ δύσκολο να εξαλειφθεί, αλλά κάποιες στατιστικές καθώς και γραφικές διαδικασίες μπορούν να βοηθήσουν να γίνει αντιληπτή. Μια πολύ σημαντική γραφική μέθοδος για την αναγνώριση μεροληψίας δημοσίευσης είναι το γράφημα φουγάρο (ή χοάνη) (*funnel plot*) που εισήχθη από τους Light και Pillemer (1984). Αυτό είναι ένα απλό διμεταβλητό στικτόγραμμα (*scatter plot*), το οποίο έχει το μέγεθος του δείγματος ή κάποιο άλλο μέτρο ακρίβειας (π.χ. τυπικό σφάλμα, ο αντίστροφος της διακύμανσης, κ.α.) στον κάθετο άξονα, έναντι της εκτίμησης του μεγέθους της επίδρασης της θεραπείας σε κάθε αρχική μελέτη, που τοποθετείται στον οριζόντιο άξονα. Επειδή οι μικρότερες αρχικές μελέτες θα δείχνουν μεγαλύτερη μεταβλητότητα στις διάφορες επιδράσεις, θα πιάνουν μεγαλύτερο εύρος στο γράφημα από τις μελέτες μεγαλύτερου μεγέθους. Στην απουσία μεροληψίας το γράφημα θα θυμίζει ένα συμμετρικό φουγάρο. Σε αντίθετη περίπτωση, θα λείπουν κάποια μέρη από το συμμετρικό γράφημα.

Έκτος από τη γραφική μέθοδο, υπάρχουν και κάποιες στατιστικές μέθοδοι που έχουν προταθεί για την αναγνώριση της μεροληψίας δημοσίευσης. Κάποιες από αυτές είναι οι εξής:

§ Έλεγχος ασυμμετρίας του διαγράμματος φουγάρο του Egger και άλλων (1997), που στηρίζεται σε ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης.

§ Μέθοδος “file-drawer” του Rosenthal (1979), που καθορίζει τον αριθμό των μη δημοσιευμένων εργασιών με μια μέση παρατηρούμενη διαφορά θεραπειών ίση με το μηδέν, η οποία θα χρειαζόταν για να γίνει ο στατιστικός έλεγχος για την ολική επίδραση της θεραπείας, αλλά όμως απέτυχε να είναι στατιστικά σημαντική.

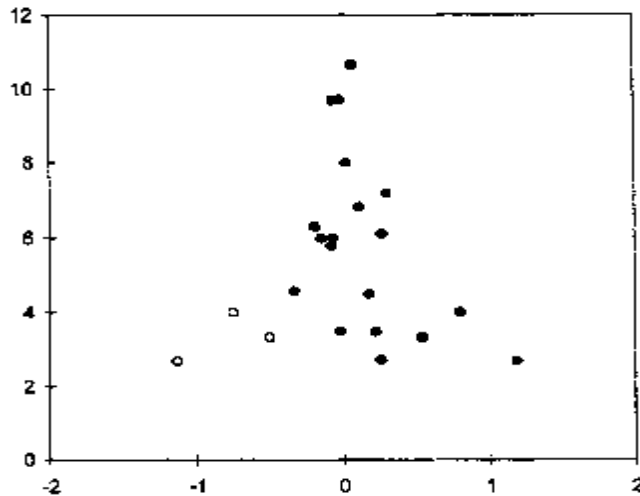
§ Μη παραμετρική μέθοδος “rank correlation” των Begg και Mazumdar (1994), που στηρίζεται στη συσχέτιση μεταξύ επιδράσεων με τις διακυμάνσεις τους και στην κατασκευή ψευδοδιαστημάτων εμπιστοσύνης.

2.3.12 Μέθοδος “Trim and Fill” ^{[4], [5]}

Οι Duval & Tweedie το 2000 παρουσίασαν μία μέθοδο υπολογισμού του εύρους του προβλήματος της μεροληψίας δημοσίευσης που απαιτεί λίγους υπολογισμούς, τον αλγόριθμο “Trim and Fill”. Στηριζόμενοι μόνο σε υποθέσεις συμμετρίας, ανέπτυξαν εκτιμητές (R_0 , L_0 & Q_0) του πλήθους των ελλιπόμενων μελετών. Αυτοί οι εκτιμητές είναι απλοί στην επεξεργασία τους, μπορούν να χρησιμοποιηθούν με επαναληπτικό τρόπο όταν το μέγεθος της επίδρασης είναι άγνωστο και παρουσιάζονται να καταλαμβάνουν τη θέση των ελλιπόμενων μελετών που παρουσιάζονται οπτικά στο γράφημα φουγάρο.

Ο αλγόριθμος “Trim and Fill” βασίζεται στη μορφοποίηση της ποιοτικής προσέγγισης χρησιμοποιώντας το γράφημα φουγάρο. Εκφράζοντάς το με απλά λόγια, δημιουργούμε το μη συμμετρικό μέρος του γραφήματος φουγάρο, αφού έχουμε εκτιμήσει πόσες μελέτες υπάρχουν στο μέρος αυτό. Στη συνέχεια, χρησιμοποιούμε το συμμετρικό υπολειπόμενο μέρος του γραφήματος για να εκτιμήσουμε το κέντρο του γραφήματος αυτού και επανατοποθετούμε τις μελέτες που έχουμε και τις αντίστοιχες ελλείπουσες μελέτες γύρω από το κέντρο. Η τελική εκτίμηση του μέσου και της διασποράς του βασίζονται τότε στο συμπληρωμένο γράφημα φουγάρο.

Παρακάτω, στο Σχήμα 2.3.1. βλέπουμε και τη μορφή του γραφήματος φουγάρο, όπου μάλιστα οι μη συμπαγείς κύκλοι μας δείχνουν τις συμπληρωμένες με τη μέθοδο “Trim and Fill” μελέτες.



Σχήμα 2.3.1. Γράφημα φουγάρο (funnel plot)

2.3.13 Ανάλυση Ευαισθησίας (*Sensitivity Analysis*)^{[2], [4], [7], [8]}

Θα πρέπει στη μετανάλυση να κάνουμε μια ανάλυση ευαισθησίας, για να ελέγξουμε καλύτερα τις αρχικές μας υποθέσεις. Με τη διερευνητική ανάλυση των αρχικών δεδομένων θα μπορούσαμε να εξακριβώσουμε σημαντικά χαρακτηριστικά των δεδομένων. Αυτό μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους, όπως με σύγκριση αποτελεσμάτων από διαφορετικά στρώματα: π.χ. ίδια σχέδια μελέτης, ίδια μέθοδος υπολογισμού των επιδράσεων, ίδια στατιστική ανάλυση. Ακόμη, θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί εξαίρεση κάποιας ή κάποιων μελετών με ιδιαίτερα ετερογενή αποτελέσματα (έκτροπες παρατηρήσεις (*outliers*)). Επιπρόσθετα, θα μπορούσε να γίνει ξεχωριστή ανάλυση για μεμονωμένες μελέτες ή ακολουθιακές μελέτες είτε να γίνει ανάλυση συνδέοντας μελέτες από όμοιες γεωγραφικές περιοχές ή μελέτες που έγιναν σε παρόμοιες περιόδους. Τέλος, ανάλυση ευαισθησίας θα μπορούσε να γίνει με εφαρμογή της «αθροιστικής μετανάλυσης» (*cumulative meta-analysis*), που δεν είναι τίποτα άλλο παρά σταδιακή μετανάλυση με εισαγωγή μίας-μίας μελέτης κατά χρονολογική σειρά.

Παρ' όλα αυτά, οι πιο πολλές από τις παραπάνω διαδικασίες μπορούν να γίνουν μόνο σε περιπτώσεις που υπάρχουν πάρα πολλές πληροφορίες από τις αρχικές μελέτες ή όταν διατίθενται τα πρωτογενή δεδομένα. Παρατηρούμε βέβαια ότι η έγκυρη κρίση για την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων σε περίπλοκα θέματα απαιτεί ιδιαίτερα λεπτομερή στατιστική ανάλυση.

2.3.14 Σχετικά με το Cochrane Collaboration και το Στατιστικό Πρόγραμμα “RevMan”

Ο Cochrane Collaboration είναι ένας διεθνής, μη κερδοσκοπικός και ανεξάρτητος οργανισμός, ο οποίος ιδρύθηκε το 1993 και πήρε την ονομασία του από τον Βρετανό επιδημιολόγο Archie Cochrane. Στόχος της είναι η παραγωγή διαρκώς ενημερωμένων και έγκυρων πληροφοριών σχετικών με τις επιδράσεις των θεραπευτικών αγωγών παγκοσμίως. Ο ίδιος μάλιστα οργανισμός κάνει και συστηματικές μελέτες, ενώ συνάμα προάγει την ερευνητική δραστηριότητα με τη μορφή κλινικών δοκιμών και άλλων μελετών. Βέβαια το σημαντικότερο παράγωγο του οργανισμού Cochrane Collaboration είναι η Βάση Δεδομένων των Συστηματικών Μελετών του Cochrane (*Cochrane Database of Systematic Reviews*), που δημοσιεύεται σε τριμηνιαία βάση ως μέρος του “Cochrane Library”.

Το RevMan (*Review Manager*) είναι ένα στατιστικό πρόγραμμα του οργανισμού Cochrane Collaboration. Το πρόγραμμα αυτό επιτρέπει την εισαγωγή πρωτοκόλλων ή και ολόκληρων μελετών, ενώ δίνει την δυνατότητα για την αποθήκευση κειμένων σχετικά με τη μελέτη και τα χαρακτηριστικά της και την εισαγωγή πινάκων με τα στοιχεία σύγκρισης. Μπορεί να κάνει μετανάλυση στα δεδομένα που εισάγονται και να παρουσιάσει τα αποτελέσματα γραφικά.

Το παραπάνω πρόγραμμα λαμβάνεται (από το διαδίκτυο) και αντιγράφεται δωρεάν, αρκεί να μη γίνουν αλλαγές στο περιεχόμενο του προγράμματος. Το στατιστικό πακέτο RevMan

έχει ελεγχθεί σε βάθος από τον οργανισμό Cochrane Collaboration, ο οποίος εγγυάται τα αποτελέσματα.

Περισσότερες πληροφορίες μπορεί κάποιος να βρει στη σχετική ιστοσελίδα του οργανισμού Cochrane Collaboration: <http://www.cc-ims.net/RevMan> .

II. Εφαρμογή σε Πραγματικά Δεδομένα - Αποτελέσματα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Περιγραφή των Μελετών

3.1.1 Εισαγωγή

Σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας ήταν να ελέγξει διαχρονικά την επιβίωση, καθώς και το χρόνο υποτροπής σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα από 9 μελέτες της Ελληνικής Συνεργαζόμενης Ογκολογικής Ομάδας (ΕΣΟΟ). Το σύνολο αυτών των μελετών, όπως παρουσιάζεται και στη συνέχεια αποτελείται από 3 τυχαιοποιημένες και 6 μη τυχαιοποιημένες μελέτες. Έγινε προσπάθεια να χρησιμοποιηθούν όσο το δυνατόν καλύτερα ενημερωμένα δεδομένα, με πρόσφατη συμπλήρωση στοιχείων και υποτροπών. Έτσι τα δεδομένα που τελικά αναλύθηκαν αφορούν ασθενείς που μέχρι και τα τέλη του 2004 ήταν γνωστή η κατάστασή τους.

Αρχικά διεξάγεται μονοπαραμετρική ανάλυση επιβίωσης και σύγκριση συναρτήσεων επιβίωσης, και στη συνέχεια εκτίμηση του μοντέλου αναλογικού κινδύνου του Cox, όπου και εκτιμώνται οι επιδράσεις των μεταβλητών παρουσία των άλλων συμμεταβλητών, οι οποίες κάθε φορά λειτουργούν ως συγχυτικοί παράγοντες. Παρουσιάζονται γραφικοί έλεγχοι όπου θεωρηθεί απαραίτητο (π.χ. γραφήματα υπολοίπων). Επιπρόσθετα ελέγχονται και τα μοντέλα υπό στρωματοποίηση.

Αμέσως μετά διεξάγεται μετανάλυση των δεδομένων μας στις πιο σημαντικές μεταβλητές με σκοπό να διερευνηθεί αν το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε συμπεριφέρεται ως δείγμα από ένα ενιαίο πληθυσμό, ή αν υπάρχει σημαντική ετερογένεια. Με τη μετανάλυση αυτή θα είναι δυνατή η εκτίμηση της συνολικής επίδρασης όλων των δεδομένων των μελετών, οδηγό σε πιο αντικειμενικά πορίσματα.

Συγκεκριμένα για το θέμα της διαχρονική εξέλιξης της επιβίωσης (είτε χρόνος ζωής είτε χρόνος υποτροπής) των ασθενών δημιουργήθηκαν κατάλληλες νέες μεταβλητές που δείχνουν την χρονική εξέλιξη πιο συγκεκριμένα.

Ένα άλλο ερώτημα προς διερεύνηση είναι η πιθανή ύπαρξη διαφοράς στην επιβίωση ανάμεσα σε μελέτες τυχαιοποιημένες και μη. Είναι γνωστό ότι η τυχαιοποίηση δίνει πιο ακριβή αποτελέσματα. Έχοντας δύο μελέτες με ακριβώς ίδια κριτήρια αποδοχής και απόρριψης των ασθενών, καθώς και την ίδια θεραπευτική αγωγή (στην τυχαιοποιημένη μελέτη, στο ένα από τα δύο σκέλη), υπήρχε η δυνατότητα μεμονωμένης διερεύνησης σε αυτές τις δύο μελέτες (HE 11b/97 & HE 11/97), και στη συνέχεια έγινε σύγκριση σε όλες τις τυχαιοποιημένες μελέτες σε αντιπαράθεση με όλες τις μη τυχαιοποιημένες.

Στην παρακάτω ανάλυση δεν χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι αιτιακής συμπερασματολογίας όπως τα Περιθώρια Δομικά Μοντέλα.

3.1.2 Στοιχεία των Επιμέρους Μελετών

1^η Μελέτη (HDEPI-GCSF) ^[1]

Αναφέρεται σε μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, κατα την οποία εισήχθησαν 42 γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού από τον Αύγουστο του 1990 έως τον Φεβρουάριο του 1992. Οι γυναίκες αυτές, υποβλήθηκαν σε αγωγή δόσης 110mg/m² Epirubicin για 6 κύκλους των 4 εβδομάδων. Παράλληλα χορηγείτο καθημερινά Filgrastim υποδορίως σε δόση των 5 μg/Kg για 14 ημέρες, ξεκινώντας 24 ώρες μετά τη έναρξη της χημειοθεραπείας. Σκοπός της επικείμενης μελέτης ήταν να διερευνηθεί αν η ταυτόχρονη χορήγηση Filgrastim μειώνει τα τοξικά αποτελέσματα που προκαλούνται από την υψηλή δόση Epirubicin στις γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης –απόκριση, τοξικότητες και επιβίωση- προέκυψε τελικώς μείωση στην τοξικότητα που προκαλείται στους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού από τη χορήγηση υψηλής δόσης Epirubicin. Ως εκ τούτου η ποιότητα ζωής των ασθενών βελτιώθηκε.

2^η Μελέτη (HE 11/92) ^{[2], [9, i]}

Πρόκειται για μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, στην οποία εισήχθησαν 50 γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού από το Δεκέμβριο του 1991 έως το Δεκέμβριο του 1992. Στη μελέτη αυτή το σχήμα χημειοθεραπείας περιελάμβανε 6 κύκλους Epirubicin 110mg/m² κάθε δύο εβδομάδες και υποδόρια χορήγηση Filgrastim 5 μg/Kg για 13 ημέρες, ξεκινώντας 24 ώρες μετά τη έναρξη της χημειοθεραπείας.

Σκοπός της ήταν να διερευνηθεί αν η απόκριση στη θεραπεία ή η επιβίωση αυξάνονται όταν χορηγείται αυξημένη ένταση δόσης Epirubicin 110mg/m² σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού (χορήγηση κάθε 2 εβδομάδες ενώ σε παλαιότερη μελέτη είχαν διερευνηθεί τα αποτελέσματα της χορήγησης Epirubicin 110mg/m² με κύκλους τεσσάρων εβδομάδων).

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αύξηση του ποσοστού απόκρισης στη θεραπεία σε σχέση με την προηγούμενη μελέτη που είχαμε μικρότερη συχνότητα δόσης του φαρμάκου, χωρίς όμως αυτή να θεωρείται σημαντική. Τα παραπάνω υπήρξαν το έναυσμα για τη μελέτη που ακολούθησε.

3^η Μελέτη (HE 11/93) ^{[3], [9, ii]}

Η μελέτη αυτή είναι μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, η οποία σχεδιάστηκε με σκοπό να δώσει μια απάντηση στο αν ο διπλασιασμός της έντασης της χορήγησης του Epirubicin έχει σημαντική επίδραση στο ποσοστό απόκρισης στη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Από τον Ιανουάριο του 1991 έως τον Απρίλιο του 1996, 167 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού τυχαιοποιήθηκαν στις δύο παρακάτω ομάδες:

Ομάδα Α: 81 άτομα στα οποία χορηγείται δόση 110 mg/m² Epirubicin κάθε 4 εβδομάδες.

Ομάδα Β: 86 άτομα στα οποία χορηγείται δόση 110 mg/m² Epirubicin κάθε 2 εβδομάδες.

Ο παράγοντας Filgrastim χορηγήθηκε προφυλακτικά σε ποσότητα 5 μg/Kg για τις ημέρες 2-12 κάθε κύκλου.

Τελικά η μελέτη έδειξε ότι ο διπλασιασμός της έντασης δόσης της θεραπείας με Epirubicin αυξάνει σημαντικά το ποσοστό πλήρους απόκρισης στη θεραπεία, ενώ δεν επιδρά στο χρόνο εξέλιξης της νόσου (*time to progression*) ούτε στο χρόνο επιβίωσης των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του μαστού.

4^η Μελέτη (HE 11b/96) ^{[4], [9, iii]}

Πρόκειται για μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, στην οποία εισήχθησαν 66 γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Η περίοδος παρακολούθησης ήταν από τον Ιανουάριο του 1996 έως το Μάρτιο του 1997. Στη μελέτη αυτή χορηγήθηκε στους ασθενείς Paclitaxel σε δόση 175 mg/m² για διάρκεια τριών ωρών, ενώ ακολουθούσε χορήγηση Carboplatin σε ποσότητα AUC των 6mg x min/ml κάθε 21 ημέρες.

Σκοπός της παραπάνω μελέτης ήταν να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού Paclitaxel & Carboplatin ως αρχική αγωγή χημειοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού.

Η μελέτης κατέληξε στο ότι ο συνδυασμός των παραπάνω φαρμάκων έχει ενδιαφέρουσα δραστηριότητα καθώς και αποτελέσματα στον προχωρημένο καρκίνο του μαστού και μπορεί εύκολα να χορηγείται σε ασθενείς που δεν νοσηλεύονται εντός νοσοκομείου με αποδεκτή τοξικότητα.

5^η Μελέτη (HE 11/97) ^{[5], [9, iv]}

Η μελέτη αυτή είναι μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II. Στην έρευνα αυτή συμμετείχαν 41 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και διήρκεσε από τον Ιανουάριο έως τον Σεπτέμβριο του 1997. Η αγωγή χημειοθεραπείας αποτελείται από 4 κύκλους κατά τους οποίους χορηγείται δόση 110 mg/m² Epirubicin κάθε 15 ημέρες ακολουθούμενα από άλλους 4 κύκλους κατά τους οποίους χορηγείται δόση 225 mg/m² Paclitaxel για 3 ώρες κάθε 15 ημέρες. Προφυλακτικά χορηγείται και δόση 5 μg/kg Filgrastim στις ημέρες 2-10 κάθε κύκλου.

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της σειριακής χορήγησης των ανωτέρω φαρμάκων ως αρχική αγωγή χημειοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, καθώς και η τοξικότητα αυτού του σχήματος.

Τα αποτελέσματα της έρευνας κατέδειξαν ότι η εν λόγω αγωγή δείχνει υποσχόμενη δραστηριότητα ως αρχική αγωγή θεραπείας για τον προχωρημένο καρκίνο του μαστού, ενώ έχει αντιμετωπίσιμη τοξικότητα. Στη συνέχεια θα δούμε και τυχαιοποιημένες μελέτες για τη σύγκριση αυτής της αγωγής με την κλασική χορήγηση των 2 αυτών φαρμάκων ταυτόχρονα.

6^η Μελέτη (HE 11b/97) ^{[6], [9, v]}

Η μελέτη αυτή, είναι μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, της οποίας σκοπός είναι να συγκρίνει το αμέσως προηγούμενο σχήμα με την κλασική διαδοχική χορήγηση των ίδιων φαρμάκων στην ίδια όμως μέρα για 6 κύκλους. Η μελέτη αυτή διήρκεσε από τον Οκτώβριο του 1997 έως τον Μάιο του 1999, όπου 183 κατάλληλοι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού πήραν μέρος. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες χρησιμοποιώντας πίνακα τυχαίων αριθμών. Για κάθε ομάδα έχουμε:

Ομάδα Α: 93 άτομα στα οποία χορηγείται δόση 110 mg/m² Epirubicin κάθε 2 εβδομάδες για 4 κύκλους ακολουθούμενο από 4 κύκλους των 2 εβδομάδων με δόση 225 mg/m² Paclitaxel για 3 ώρες.

Ομάδα Β: 90 άτομα στα οποία χορηγείται δόση 80 mg/m² Epirubicin, η οποία ακολουθείται αμέσως από δόση 175 mg/m² Paclitaxel για 3 ώρες, κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους.

Η έρευνα αυτή δεν μπόρεσε να καταδείξει σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο μεθόδους χορήγησης των φαρμάκων, αν και η ομάδα Α είχε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό πλήρους απόκρισης.

7^η Μελέτη (HE 11/99) [7], [9, vi]

Πρόκειται για μια μελέτη φάσης II, η οποία διήρκεσε από τον Δεκέμβριο του 1998 έως τον Απρίλιο του 2000. Στη μελέτη αυτή εισήχθησαν 34 γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού και υπερέκφραση (*over-expression*) του ογκογονιδίου HER-2/neu.

Οι ασθενείς λάμβαναν εβδομαδιαία δόση 90 mg/m² Paclitaxel για μία ώρα, και μετά έπαιρναν αμέσως 4 mg/m² Herceptin (trastuzumab) ως αρχική δόση και στη συνέχεια δόση 2 mg/m² κάθε 30 λεπτά. Αυτό έγινε για 12 συνεχόμενους κύκλους, τους οποίους οι 33 ασθενείς έφεραν εις πέρας.

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να εκτιμηθεί η δραστηριότητα και η τοξικότητα του παραπάνω σχεδιασμού. Από τα αποτελέσματα λαμβάνουμε ότι ο εν λόγω συνδυασμός ενεργεί θετικά και είναι αρκετά ασφαλής για την περίπτωση ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του μαστού και υπερέκφραση (*over-expression*) του ογκογονιδίου HER-2/neu [7] , [9,vi].

8^η Μελέτη (HE 11b/99) [8], [9, vii]

Η μελέτη αυτή είναι μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, η οποία έχει ως σκοπό να συγκρίνει τα αποτελέσματα σχετικά με χρόνους επιβίωσης και τις τοξικότητες των διαφορετικών σχεδιασμών, οι οποίοι μεμονωμένα έχουν μελετηθεί σε προηγούμενες έρευνες της HeCOG.

Η διάρκεια της μελέτης αυτής είναι από τον Ιανουάριο του 1999 έως τον Απρίλιο του 2002, όπου και συμμετείχαν 327 κατάλληλοι ασθενείς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στις παρακάτω ομάδες:

Ομάδα Α: 163 άτομα στα οποία χορηγείτο δόση 80 mg/m² Epirubicin για 3 ώρες, ακολουθούμενη από δόση 175mg/m² Paclitaxel για 3 ώρες.

Ομάδα Β: 164 άτομα στα οποία χορηγείτο δόση 175 mg/m² Paclitaxel για 3 ώρες και ευθύς αμέσως Carboplatin σε ποσότητα AUC των 6mg×min/ml σε 500ml φυσιολογικού ορού για 30 λεπτά.

Και για τις δύο παραπάνω ομάδες η αγωγή ακολουθήθηκε για 6 κύκλους των 3 εβδομάδων.

Μετά από ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης (*follow up*) των 23,5 μηνών, προέκυψε ότι η διάμεσος του χρόνου επιβίωσης δεν διέφερε σημαντικά στις δύο ομάδες - 22,4 μήνες έναντι σε 27,8 μήνες, αντίστοιχα-, ενώ η διάμεσος του χρόνου απόκρισης της ομάδας Β ήταν σημαντικά πιο μεγάλη από αυτή της ομάδας Α [8] , [9,vii].

9^η Μελέτη (HE 11/00) ^[9, viii]

Για τη μελέτη αυτή, η οποία είναι φάσης II, δεν υπάρχει επισήμως το paper των αποτελεσμάτων, καθώς η διαδικασία ακόμη βρίσκεται σε εξέλιξη. Το paper αν και έχει γίνει δεκτό στο Cancer Investigation, δεν έχει ακόμη δημοσιευτεί. Τα στοιχεία που θα χρησιμοποιήσουμε ανήκουν σε 40 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, οι οποίοι εισήχθησαν στην έρευνα που έγινε από τον Νοέμβριο του 2000 έως το Μάιο του 2004. Σκοπός της συγκεκριμένης έρευνας ήταν να ελέγξουν τις δυνατότητες του συνδυασμού Paclitaxel, Gemcitabine & Herceptin σε εβδομαδιαία βάση, ως αρχική αγωγή χημειοθεραπείας για τον προχωρημένο καρκίνο του μαστού.

Η αγωγή συνίσταται στα παρακάτω: Σε όλους τους ασθενείς θα χορηγήθηκε υποδορίως και για 30 λεπτά 8mg Dexamethasone, ενώ στη συνέχεια χορηγήθηκε δόση 80mg/m² Paclitaxel για μία ώρα και σε εβδομαδιαία βάση για 12 συνεχόμενους κύκλους. Στη συνέχεια δόθηκαν 1000mg/m² Gemcitabine για 30 λεπτά κάθε δύο εβδομάδες (μετά από τη δόση του Paclitaxel) και για 3 κύκλους. Τέλος, χορηγήθηκε Herceptin 4mg/Kg IV για 90 λεπτά ως πρώτη δόση, μία ημέρα πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας. Μετά δινόταν εβδομαδιαία δόση 2mg/Kg IV για 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση του Paclitaxel. Το Herceptin χορηγήθηκε μέχρι να υπάρξει εξέλιξη της νόσου.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αναφέρουν τον ανωτέρω συνδυασμό ως ανεκτό και αποτελεσματικό. Η αγωγή χρήζει παρ' όλα αυτά περαιτέρω έρευνας, με διαφοροποιήσεις στις δόσεις.

3.1.3 Χαρακτηριστικά των Ασθενών ^{[1], [9, i, ..., viii]}

Τα κριτήρια επιλογής και απόρριψης των ασθενών είναι περίπου τα ίδια σε όλες τις μελέτες. Μια διαφορά μόνο παρατηρούμε στα κριτήρια επιλογής των μελετών 7 και 9, όπου απαιτείται να έχουν οι ασθενείς και υπερέκφραση (*over-expression*) του ογκογονιδίου HER-2/neu.

Διάφορα χαρακτηριστικά των ασθενών αξιολογήθηκαν προκειμένου να αποφασιστεί κατά πόσον αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες, όπως η **Μελέτη** (όπου θα δούμε και την εξέλιξη διαχρονικά του χρόνου επιβίωσης των ασθενών), η **Κατάσταση Εμμηνόπαυσης**, ο **Θηλασμός**, η ύπαρξη **Οικογενειακού Ιστορικού** με καρκίνο του μαστού, το **Είδος της Χειρουργικής Επέμβασης στο Μαστό**, η **Ιστολογική Ταξινόμηση**, ο **Βαθμός Διαφοροποίησης**, η κατάσταση των **Υποδοχέων Οιστρογόνων** και των **Υποδοχέων Προγεστερόνης**, ο **Εντοπισμός του Όγκου**, το **Μέγεθος του Όγκου**, η **Προηγούμενη Επικουρική Θεραπεία** (χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία, ακτινοθεραπεία), η **Προηγούμενη Επικουρική Χημειοθεραπεία**, ο **Δείκτης Κλινικής Κατάστασης** (*performance status*), η **Ηλικία**, η **Ύπαρξη τοπικών μεταστάσεων** στην έναρξη της θεραπείας (στους μασχαλιαίους λεμφαδένες, στο δέρμα, στον υπόλοιπο μαστό, στους υπερκλειδίους αδένες), η **Ύπαρξη Μακρινών Μεταστάσεων** (στον εγκέφαλο, στα οστά, στους πνεύμονες, στο ήπαρ, στους αδένες, στο δέρμα, στον άλλο μαστό).

Στη συνέχεια βλέπουμε ένα πίνακα (Πίνακας 3.1.1) που συγκεντρώνει τα διάφορα στοιχεία από τα δεδομένα των μελετών που μας ενδιαφέρουν:

| Μεταβλητή | Ασθενείς | (Συχνότητες Ασθενών (%)) |
|--|----------|--------------------------|
| | | Σύνολο: 980 |
| Μελέτη: | | |
| - HDEPI-GCSF | 41 | (4,18%) |
| - HE 11/92 | 48 | (4,90%) |
| - HE 11/93 | 173 | (17,65%) |
| - HE 11b/96 | 66 | (6,73%) |
| - HE 11/97 | 41 | (4,18%) |
| - HE 11b/97 | 192 | (19,59%) |
| - HE 11/99 | 47 | (4,80%) |
| - HE 11b/99 | 331 | (33,78%) |
| - HE 11/00 | 41 | (4,18%) |
| Ηλικία: | | |
| - <58 | 512 | (52,24%) |
| - ≥58 | 451 | (46,02%) |
| Στάδιο Εμμηνόπαυσης: | | |
| - Προεμμηνοπαυσιακή | 594 | (60,61%) |
| - Μετεμμηνοπαυσιακή | 313 | (31,94%) |
| - Άγνωστη | 73 | (7,45%) |
| Θηλασμός: | | |
| - Ναι | 377 | (38,47%) |
| - Όχι | 159 | (16,22%) |
| - Άγνωστο | 444 | (45,31%) |
| Οικογενειακό Ιστορικό: | | |
| - Ναι | 109 | (11,12%) |
| - Όχι | 639 | (65,20%) |
| - Άγνωστο | 232 | (23,67%) |
| Είδος Χειρουργικής Επέμβασης στο Μαστό: | | |
| - Ριζική Μαστεκτομή | 438 | (44,69%) |
| - Μερική Μαστεκτομή | 156 | (15,92%) |
| - Άλλο | 184 | (18,78%) |
| - Άγνωστο | 202 | (20,61%) |
| Ιστολογική Ταξινόμηση: | | |
| - Πορογενής Διηθητικός Καρκίνος (<i>Invasive Ductal</i>) | 548 | (55,92%) |
| - Λοβώδης Διηθητικός Καρκίνος (<i>Invasive Lobular</i>) | 63 | (6,43%) |
| - Μεικτή μορφή | 44 | (4,49%) |
| - Άλλη Μορφή | 78 | (7,96%) |
| - Άγνωστο | 247 | (25,20%) |
| Βαθμός Διαφοροποίησης (<i>Histology Grade</i>): | | |
| - 1 | 23 | (2,35%) |
| - 2 | 288 | (29,39%) |
| - 3 } (283) 286 | | (28,88%) (29,18) |
| - 4 } (3) | | (0,31%) |
| - Άγνωστο | 383 | (39,08%) |

| | | |
|--|-----------|--------------------------|
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων (ER Status): | | |
| - Αρνητικοί | 225 | (22,96%) |
| - Θετικοί | (455) 461 | (46,43%) (47,04%) |
| - Οριακοί | (6) | (0,61%) |
| - Άγνωστη | 294 | (30,00%) |
| Κατάσταση Υποδοχέων Προγεστερόνης (PR Status): | | |
| - Αρνητικοί | 271 | (27,65%) |
| - Θετικοί | (339) 348 | (34,59%) (35,51%) |
| - Οριακοί | (9) | (0,92%) |
| - Άγνωστη | 361 | (36,84%) |
| Εντοπισμός του Όγκου: | | |
| - Στο Δεξί Μαστό | 371 | (37,86%) |
| - Στον αριστερό Μαστό | 402 | (41,02%) |
| - Και στους Δύο Μαστούς | 10 | (1,02%) |
| - Άγνωστη | 197 | (20,10%) |
| Μέγεθος του Όγκου: | | |
| - <2 cm | 932 | (95,10%) |
| - 2 – 5 cm | 31 | (3,16%) |
| - >5 cm | 7 | (0,71%) |
| - Άγνωστο | 10 | (1,02%) |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης (Performance Status): | | |
| - 0-1 | 818 | (83,47%) |
| - 2-3 | 145 | (14,80%) |
| - Άγνωστο | 17 | (1,73%) |
| Προηγούμενη Επικουρική Θεραπεία (γενικά): | | |
| - Ναι | 961 | (98,06%) |
| - Όχι | 8 | (0,82%) |
| - Άγνωστο | 9 | (0,92%) |
| Προηγούμενη Επικουρική Χημειοθεραπεία: | | |
| - Ναι | 423 | (43,16%) |
| - Όχι | 412 | (42,04%) |
| - Άγνωστο | 21 | (2,14%) |
| Τοπικές Μεταστάσεις: | | |
| - Ναι | 389 | (39,69%) |
| - Όχι | 437 | (44,59%) |
| - Άγνωστο | 154 | (15,71%) |
| Περιοχές Τοπικών Μεταστάσεων: Μασχαλιαίοι Λεμφαδένες: | | |
| - Ναι | 214 | (21,84%) |
| - Όχι | 673 | (68,67%) |
| - Άγνωστο | 93 | (9,49%) |
| Δέρμα: | | |
| - Ναι | 144 | (14,69%) |
| - Όχι | 738 | (75,31%) |
| - Άγνωστο | 98 | (10,00%) |
| Υπόλοιπος Μαστός: | | |
| - Ναι | 120 | (12,24%) |
| - Όχι | 762 | (77,76%) |
| - Άγνωστο | 98 | (10,00%) |
| Υπερκλείδιοι Αδένες: | | |
| - Ναι | 143 | (14,59%) |
| - Όχι | 638 | (65,10%) |
| - Άγνωστο | 199 | (20,31%) |

| | | |
|---|-----|----------|
| Αριθμός Περιοχών Τοπικών Μεταστάσεων: | | |
| - 1 | 214 | (21,84%) |
| - 2 | 126 | (12,86%) |
| - ≥3 | 49 | (5,00%) |
| Μακρινές Μεταστάσεις: | | |
| - Ναι | 875 | (89,29%) |
| - Όχι | 88 | (8,98%) |
| - Άγνωστο | 17 | (1,73%) |
| Περιοχές Μακρινών Μεταστάσεων: | | |
| Εγκέφαλος: | | |
| - Ναι | 29 | (2,96%) |
| - Όχι | 886 | (90,41%) |
| - Άγνωστο | 65 | (6,63%) |
| Οστά: | | |
| - Ναι | 467 | (47,65%) |
| - Όχι | 495 | (50,51%) |
| - Άγνωστο | 18 | (1,84%) |
| Πνεύμονες: | | |
| - Ναι | 386 | (39,39%) |
| - Όχι | 570 | (58,16%) |
| - Άγνωστο | 24 | (2,45%) |
| Ήπαρ: | | |
| - Ναι | 354 | (36,12%) |
| - Όχι | 603 | (61,53%) |
| - Άγνωστο | 23 | (2,35%) |
| Αδένες: | | |
| - Ναι | 185 | (18,88%) |
| - Όχι | 767 | (78,27%) |
| - Άγνωστο | 28 | (2,86%) |
| Δέρμα: | | |
| - Ναι | 35 | (3,57%) |
| - Όχι | 916 | (93,47%) |
| - Άγνωστο | 29 | (2,96%) |
| Άλλος Μαστός: | | |
| - Ναι | 41 | (4,18%) |
| - Όχι | 908 | (92,65%) |
| - Άγνωστο | 31 | (3,16%) |
| Αριθμός Περιοχών Μακρινών Μεταστάσεων: | | |
| - 1 | 372 | (37,96%) |
| - 2 | 314 | (32,04%) |
| - ≥3 | 189 | (19,29%) |

Πίνακας 3.1.1. Στοιχεία των ασθενών. (Αναφέρεται σε αριθμό 980 ασθενών, ενώ τελικά χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 932 ασθενείς)

Όσον αφορά στα τελικά δεδομένα των ασθενών, υπάρχουν κάποιες διαφορές στους αριθμούς των ατόμων κάθε μελέτης που βρέθηκαν από τη βάση δεδομένων της Ελληνικής Συνεργαζόμενης Ογκολογικής Ομάδας και από τις τιμές που μας δίνουν οι δημοσιεύσεις των μελετών. Αυτό μπορεί να αιτιολογηθεί, καθώς στο συνολικό πλήθος των ασθενών υπάρχει και κάποιο ποσοστό μη κατάλληλων ασθενών (*non-eligible patients*), που όμως δεν μπορεί να

διαχωριστεί σε όλες τις παρελθούσες έρευνες. Ακόμη υπάρχει μια απώλεια στοιχείων ελαχίστων ασθενών στις παλαιότερες μελέτες (1 ασθενής στην HDEPI-GCSF & 2 ασθενείς στην HE 11/92). Παρ' όλα αυτά, καθώς η διαφορά του πλήθους των στοιχείων ήταν μικρή (29 άτομα), χρησιμοποιήθηκαν τα στοιχεία που βρέθηκαν στη βάση δεδομένων της Ελληνικής Συνεργαζόμενης Ογκολογικής Ομάδας.

Ακόμη παρατηρείται σε διάφορες μεταβλητές να παρουσιάζεται το φαινόμενο του να λείπουν τιμές (τα λεγόμενα "missing values") ή να υπάρχει μεγάλος αριθμός αγνώστων τιμών για κάποια χαρακτηριστικά των ασθενών.

Απ' ό,τι στοιχεία μπορέσαμε να συλλέξουμε, κατορθώσαμε μετά από επίπονη διαδικασία να εξαιρέσουμε από τη βάση δεδομένων κάποιες από τις περιπτώσεις των ασθενών που είτε δεν κρίθηκαν κατάλληλοι είτε δεν ξεκίνησαν τελικά την χημειοθεραπεία. Παρατηρήθηκαν επίσης περιπτώσεις μη κατάλληλων ασθενών, οι οποίοι δεν μπορούν να εξαιρεθούν από το δείγμα μας, αφού οι παλαιότερες βάσεις δεν είχαν τις επαρκείς πληροφορίες για να αναγνωριστούν αυτές οι περιπτώσεις. Μονάχα η μεταβλητή **Δείκτης Κλινικής Κατάστασης** αποτέλεσε παράγοντα εξαίρεσης κάποιων ασθενών από τις παλαιότερες μελέτες (HE11/92, 11/93 και 11b/96), αφού βρέθηκαν 16 περιπτώσεις ασθενών με δείκτη 3, και άρα δεν πληρούνται τα κριτήρια καταλληλότητας που ορίζουν τα επιμέρους πρωτόκολλα για την είσοδο αυτών των ασθενών στις αντίστοιχες μελέτες. Βέβαια, από τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στις παλαιότερες αναλύσεις είχαμε κάποιες απώλειες, οι οποίες όμως δεν είναι τόσο μεγάλες.

Χρησιμοποιήθηκαν τελικά για την ανάλυσή μας τα στοιχεία 932 ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Από τους προηγούμενους ασθενείς οι 687 κατέληξαν σε θάνατο ενώ οι 245 παρέμειναν υπό παρακολούθηση-εν ζωή έως και το τέλος της διαδικασίας.

3.1.4 Στατιστικά Προγράμματα

Τα προγράμματα που χρησιμοποιήθηκαν κυρίως για τις αναλύσεις μας είναι το SPSS 11.0 και το RevMan 4.2, ενώ σε διάφορες περιπτώσεις έγινε χρήση του S-Plus 2000.

Διερεύνηση Υποθέσεων Ενδιαφέροντος

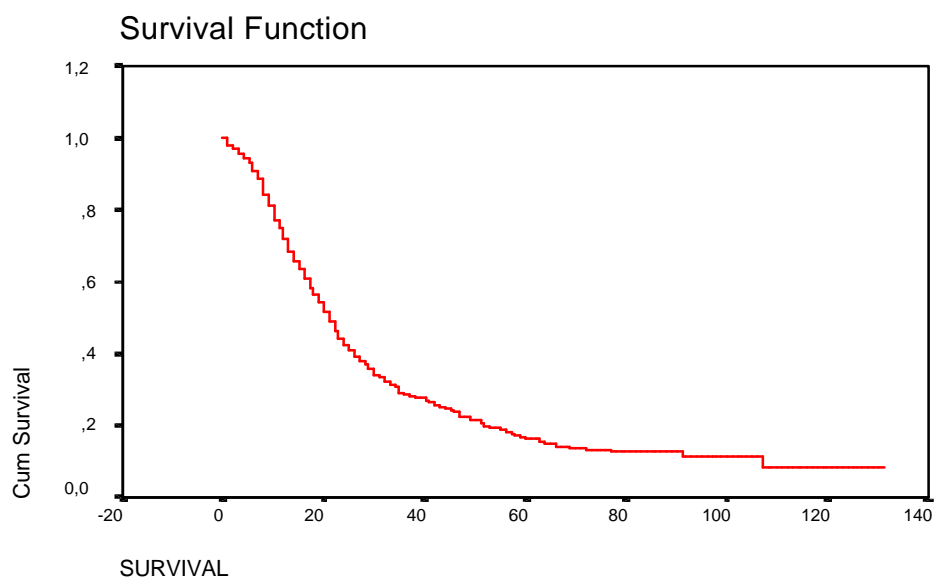
3.2 ΧΡΟΝΟΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ (TTE)

3.2.1 Μονομεταβλητή Ανάλυση Επιβίωσης για το Χρόνο Επιβίωσης

Σκοπός ήταν η δημιουργία ενός προγνωστικού μοντέλου επιβίωσης, το οποίο να προκύπτει από τα διαθέσιμα δεδομένα, έχοντας εξαιρέσει από τη βάση δεδομένων τις περιπτώσεις των ασθενών που είτε δεν κρίθηκαν κατάλληλοι είτε δεν ξεκίνησαν τελικά την χημειοθεραπεία

Χρησιμοποιήθηκαν για την πρώτη αυτή ανάλυση τα στοιχεία 932 ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Από τους προηγούμενους ασθενείς οι 687 κατέληξαν σε θάνατο ενώ οι 245 παρέμειναν υπό παρακολούθηση-εν ζωή έως και το τέλος της διαδικασίας. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης για τους 932 ασθενείς είναι 20.62 μήνες, με μέγιστο χρόνο παρακολούθησης τους 131 μήνες.

Στο Σχήμα 3.2.1. παρουσιάζεται το διάγραμμα της συνάρτησης επιβίωσης για το σύνολο των ασθενών.



Σχήμα 3.2.1 Συνάρτηση επιβίωσης για το σύνολο των ασθενών

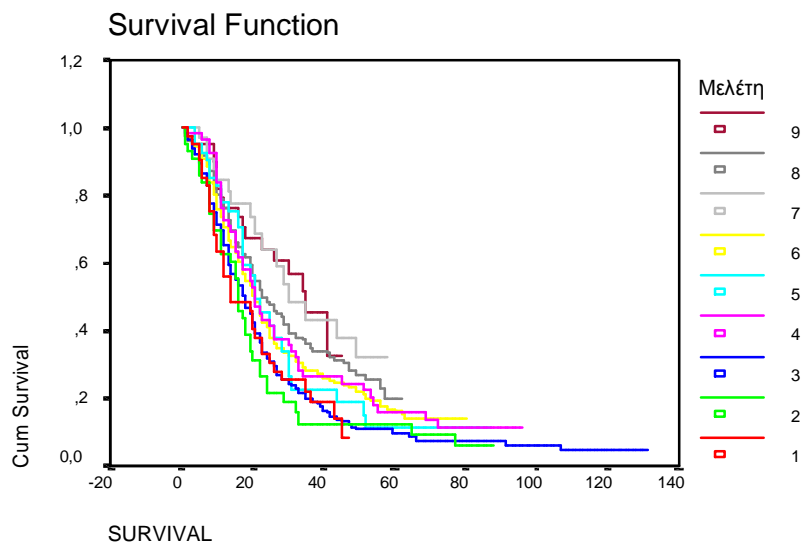
Στον Πίνακα 3.2.1. παρατηρούμε ότι οι διάμεσοι χρόνοι επιβίωσης σταδιακά αυξάνονται στο πέρασμα των μελετών (με μια εξαίρεση στις μελέτες HE 11b/97 & HE 11/b99, όπου παρατηρείται μια μείωση του χρόνου επιβίωσης), άρα και στο πέρασμα του χρόνου (αφού έχουμε κατατάξει τις μελέτες χρονικά).

Οι διάμεσοι χρόνοι επιβίωσης για την κάθε μελέτη που μας ενδιαφέρει χωριστά είναι:

- ¬ Για την HDEPI είναι 13.78 μήνες
- ¬ Για την HE 11/92 είναι 15.57 μήνες
- ¬ Για την HE 11/93 είναι 17.05 μήνες
- ¬ Για την HE 11b/96 είναι 20.48 μήνες
- ¬ Για την HE 11/97 είναι 20.89 μήνες
- ¬ Για την HE 11b/97 είναι 20.13 μήνες
- ¬ Για την HE 11/99 είναι 29.72 μήνες (HER-2/neu)
- ¬ Για την HE 11b/99 είναι 23.02 μήνες
- ¬ Για την HE 11/00 είναι 34.26 μήνες (HER-2/neu)

Πίνακας 3.2.1. Διάμεσοι χρόνοι επιβίωσης ανα μελέτη

Στη μελέτη HE 11b/97 παρατηρείται μικρή μείωση στην επιβίωση. Σημειωτέον ότι αυτή η μελέτη είναι τυχαιοποιημένη σε σχέση με την προηγούμενη που είναι μη τυχαιοποιημένη και με πολύ λιγότερα άτομα (παρακάτω αυτές οι δύο μελέτες θα εξεταστούν εκτενέστερα). Όσον αφορά στη μελέτη HE11b/99, είναι μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III σε πολύ μεγάλο πληθυσμό ασθενών (322 άτομα) σε αντίθεση με τις μελέτες HE 11/99 & HE 11/00 που είναι μη τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης II με πολύ μικρότερο πληθυσμό (33 & 41 άτομα, αντίστοιχα). Μάλιστα οι μελέτες HE 11/99 & HE 11/00 θα πρέπει να έχουν παρόμοια συμπεριφορά αφού έχουν ακριβώς τα ίδια κριτήρια εισόδου-εξόδου, μελετούν ασθενείς με υπερέκφραση (*over-expression*) του ογκογονιδίου HER-2/neu και ελέγχουν απόδοση της θεραπευτικής αγωγής, με χρήση του Herceptin.



Σχήμα 3.2.2. Συναρτήσεις επιβίωσης όλων των μελετών

Υπολογίζοντας και τον εκτιμητή Kaplan-Meier της συνάρτησης επιβίωσης, προκύπτει ότι ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης είναι 20.65 μήνες με 95% διάστημα εμπιστοσύνης: [19.39 , 21.91] .

Στη συνέχεια , θα χρησιμοποιήσουμε τα διάφορα στατιστικά τεστ (Log Rank, Breslow & Tarone-Ware) με σκοπό να ελέγξουμε αν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των συναρτήσεων επιβίωσης στις διαφορετικές μελέτες. Η παρακάτω αναφορά (Σχήμα 3.2.3) μας δίνει την απάντηση, κατά την οποία απορρίπτουμε τη μηδενική υπόθεση περί ισότητας των συναρτήσεων επιβίωσης σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95%.

| | Statistic | df | Significance |
|-------------|-----------|----|--------------|
| Log Rank | 36,87 | 8 | ,0000 |
| Breslow | 34,57 | 8 | ,0000 |
| Tarone-Ware | 36,95 | 8 | ,0000 |

Σχήμα 3.2.3. Έλεγχος για ισότητα των συναρτήσεων επιβίωσης που αφορούν τη μεταβλητή Μελέτη

Εδώ παράλληλα κάναμε και έναν έλεγχο «τάσης», ο οποίος ανιχνεύει διατεταγμένες συναρτήσεις επιβίωσης, στα διάφορα επίπεδα της μεταβλητής μελέτη. Από τον έλεγχο αυτό, είδαμε ότι υπάρχει μια τέτοια τάση, η οποία είναι ανάλογη του αριθμού της μελέτης (χρονικά). Παρακάτω (Σχήμα 3.2.4.) δίνεται και η αναφορά του ελέγχου, όπου φαίνεται ξεκάθαρα η απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης ($H_0: S_1(t) = S_2(t) = \dots = S_9(t)$), έναντι της εναλλακτικής ($H_1: S_1(t) \leq S_2(t) \leq \dots \leq S_9(t)$, με τουλάχιστον μία αυστηρή ανισότητα):

| Μετρική = (-4, -3, -2, -1, 0, 1, 2, 3, 4) | | | |
|---|-----------|----|--------------|
| | Statistic | df | Significance |
| Log Rank | 30,94 | 1 | ,0000 |
| Breslow | 27,21 | 1 | ,0000 |
| Tarone-Ware | 29,96 | 1 | ,0000 |

Σχήμα 3.2.4. Έλεγχος Τάσης των συναρτήσεων επιβίωσης που αφορούν τη μεταβλητή Μελέτη

Προσπαθώντας να ελέγξουμε την συμπεριφορά των δεδομένων μας, ελέγξαμε και τα median follow-up. Αλλάξαμε δηλαδή τη μεταβλητή περικοπής, έτσι ώστε να αντιλαμβάνεται τα άτομα που περικόπηκαν ως μη περικεκομμένα και αυτά που είχαν το «ενδεχόμενο» (θάνατος ή υποτροπή) ως περικεκομμένα. Με αυτό τον τρόπο μπορούμε να δούμε την «ωριμότητα» των δεδομένων κάθε μελέτης, η οποία κρίνεται ικανοποιητική. κάποια πιο «αντικειμενικά» αποτελέσματα για τους ασθενείς, αφού δεν θα εξαρτώνται από τις συγκεκριμένες περικοπές.

Παρακάτω βλέπουμε ένα πίνακα (Πίνακας 3.2.2.) με στοιχεία των μελετών και τα median follow-up.

| Μελέτη | Απεβίωσαν | Περικεκαμμένες Παρατηρήσεις | Median Follow-up |
|------------------|-----------|-----------------------------|------------------|
| HDEPI | 34 | 7 | 44.06 |
| He 11/92 | 38 | 5 | 82.65 |
| He 11/93 | 150 | 22 | 103.62 |
| He 11b/96 | 47 | 9 | 84.84 |
| He 11/97 | 29 | 12 | 81.67 |
| He 11b/97 | 144 | 39 | 69.21 |
| He 11/99 | 16 | 17 | 50.67 |
| He 11b/99 | 210 | 112 | 40.79 |
| He 11/00 | 18 | 23 | 31.67 |

Πίνακας 3.2.2. Στοιχεία των μελετών και των median follow-up

Στη συνέχεια, διερευνήθηκε μέσω μονομεταβλητής ανάλυσης η επίδραση στην επιβίωση των πιθανών προγνωστικών παραγόντων. Βρέθηκε ότι σημαντική διαφορά στις συναρτήσεις επιβίωσης έχουν στα επίπεδα τους οι μεταβλητές: **Βαθμός Ιστολογικής Διαφοροποίησης, Κατάσταση των Υποδοχέων Οιστρογόνων και Κατάσταση των Υποδοχέων Προγεστερόνης, Προηγούμενη Επικουρική Θεραπεία, Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο, Μακρινή Μετάσταση στα Οστά, Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ, η Ύπαρξη Μακρινών Μεταστάσεων, ο Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων, Δείκτης Κλινικής Κατάστασης (performance status)**. Συγκεκριμένα πήραμε τα παρακάτω στοιχεία για κάθε ένα από αυτά, όπου αναφέρουμε εδώ μόνο το Log-rank test, αφού και τα άλλα δύο (Breslow(Gehan) & TW) μας έδωσαν αντίστοιχα αποτελέσματα (τα γραφήματα υπάρχουν στο Παράρτημα I, iv-xi). Στην περίπτωση μόνο της **Προηγούμενης Επικουρικής Θεραπείας**, όπου υπήρχε διαφορά ανάμεσα στα αποτελέσματα των ελέγχων, χρησιμοποιήσαμε το τεστ του Breslow (μη στατιστικά σημαντική διαφορά αφού p-value=0.1078), ομοίως στην περίπτωση της μεταβλητής **Μακρινή Μετάσταση στον Άλλο Μαστό** (μη στατιστικά σημαντική διαφορά αφού p-value=0.2152), καθώς και για τη μεταβλητή **Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο** (στατιστικά σημαντική διαφορά αφού p-value=0.0164). Προτιμήθηκε το ανωτέρω τεστ αφού τα διαγράμματα αυτών των μεταβλητών μας κάνουν εμφανές ότι δεν ισχύει η υπόθεση του αναλογικού κινδύνου (τέμνονται οι ευθείες), και γνωρίζουμε ότι σε τέτοιες περιπτώσεις, το τεστ του Breslow είναι ακριβέστερο. (Γραφήματα i, ii, iii, στο Παράρτημα I)

| Μεταβλητή | Επίπεδα | Απεβίωσαν | Περικεκομμένες Παρατηρήσεις | Διάμεσος Χρόνος Επιβίωσης | p-value (L-R) |
|--|-------------|-----------|-----------------------------|---------------------------|-----------------|
| βαθμός διαφοροποίησης - - | 1 | 15 | 8 | 18,71 | 0.0380 |
| | 2 | 182 | 85 | 23,61 | |
| | 3 | 209 | 68 | 19,82 | |
| κατάσταση των υποδοχέων οιστρογόνων - | αρνητικοί | 168 | 50 | 17,88 | 0.0021 |
| | θετικοί-ορ. | 303 | 135 | 23,38 | |
| κατάσταση των υποδοχέων προγεστερόνης - | αρνητικοί | 196 | 64 | 18,64 | 0.0041 |
| | θετικοί-ορ. | 222 | 109 | 23,54 | |
| μακρινή μετάσταση στον εγκέφαλο - | όχι | 630 | 220 | 20,91 | 0.0164(Breslow) |
| | ναι | 21 | 6 | 12,99 | |

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------|-----|-----|-------|--------|
| <u>μακρινή μετάσταση στα οστά</u> | όχι | 347 | 131 | 21,57 | 0.0000 |
| | - ναι | 336 | 110 | 20,02 | |
| <u>μακρινή μετάσταση στο ήπαρ</u> | όχι | 407 | 175 | 23,41 | 0.0000 |
| | - ναι | 276 | 61 | 14,96 | |
| <u>αριθμός μακρινών μεταστάσεων</u> | 0 | 48 | 38 | 36,39 | 0.0074 |
| | - 1 | 252 | 107 | 23,15 | |
| | - 2 | 237 | 66 | 19,86 | |
| | - 3 | 149 | 32 | 15,98 | |
| <u>ύπαρξη μακρινών μεταστάσεων</u> | όχι | 48 | 38 | 36,39 | 0.0002 |
| | - ναι | 638 | 205 | 20,05 | |
| <u>δείκτης κλινικής κατάστασης</u> | 0 | 319 | 167 | 25,55 | 0.0000 |
| | - 1 | 252 | 62 | 18,9 | |
| | - 2 | 111 | 14 | 11,97 | |

Πίνακας 3.2.3. Στοιχεία των μεταβλητών με στατιστικά σημαντική διαφορά των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδά τους

Η μεταβλητή **Ηλικία** των ασθενών που μπαίνουν στη διαδικασία της μελέτης αν και αναμενόταν να βρεθεί ως σημαντικός παράγοντας -δεδομένου σε ότι προηγούμενες μελέτες έχει βρεθεί ότι αποτελεί προγνωστικό παράγοντα- παρ' όλα αυτά τα p-values είναι πολύ μεγάλα για να μπορέσουμε να αποδεχτούμε ότι υπάρχει σημαντική διαφορά (>0.93). Στο παράρτημα I (Γράφημα xii) βλέπουμε και ένα διάγραμμα με τα διαφορετικά επίπεδα της μεταβλητής (**0**:«<58» ετών, **1**:«≥58 ετών»).

3.2.2 Μονομεταβλητή Ανάλυση Επιβίωσης με Στρωματοποίηση ως προς τις Μελέτες

Θα χρησιμοποιήσουμε σε αυτό το σημείο για τις μεταβλητές μας στρωματοποίηση, για να δούμε πως συμπεριφέρονται τα δεδομένα μας για κάθε μεταβλητή αντιμετωπίζοντας τις μελέτες που μας αφορούν ως διαφορετικά στρώματα. Θα χρησιμοποιήσουμε και πάλι τα στατιστικά τεστ: Log Rank, Breslow & Tarone-Ware με σκοπό να ελέγξουμε αν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των συναρτήσεων επιβίωσης για τις επιμέρους μεταβλητές, λαμβάνοντας υπ' όψιν τις μελέτες.

Τελικά, σημαντική διαφορά στις συναρτήσεις επιβίωσης παρουσιάζουν στα επίπεδα τους οι μεταβλητές: **Κατάσταση των Υποδοχέων Οιστρογόνων**, **Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ** και **Δείκτης Κλινικής Κατάστασης** (*performance status*). Δυστυχώς δεν ήταν δυνατό να γίνουν ολικοί στρωματοποιημένοι έλεγχοι σε όλες τις μεταβλητές καθώς σε κάποια στρώματα δεν υπήρχαν περιπτώσεις για κάθε επίπεδο των μεταβλητών αυτών. Σε επόμενο πίνακα (Πίνακας 3.2.4.) φαίνονται στοιχεία για εκείνες τις μεταβλητές που παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά (ολικά ως προς τα στρώματα-μελέτες) στην επιβίωση υπολογισμένη στα διάφορα επίπεδά τους. Για κάθε μία από αυτές, αναφέρουμε εδώ μόνο το Log-rank test, αφού και τα άλλα δύο (Breslow (Gehan) & TW) μας έδωσαν αντίστοιχα αποτελέσματα.

| Μεταβλητή | Πλήθος Ασθενών | p-value (L-R) |
|--|----------------|---------------|
| <u>κατάσταση των υποδοχέων οιστρογόνων</u> | 656 | 0.0009 |
| <u>μακρινή μετάσταση στο ήπαρ</u> | 919 | 0.0000 |
| <u>δείκτης κλινικής κατάστασης</u> | 925 | 0.0000 |

Πίνακας 3.2.4. Στοιχεία των μεταβλητών με στατιστικά σημαντική διαφορά των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδά τους, με στρωματοποίηση ως προς τις μελέτες

Για τη μεταβλητή **Ηλικία** των ασθενών που μπαίνουν στη διαδικασία της μελέτης τα p-values είναι πολύ μεγάλα (>0,64) για να μπορέσουμε να αποδεχτούμε ότι υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο επίπεδά της (**0**: «<58» ετών, **1**: «≥58 ετών»).

3.2.3 Καθορισμός του Μοντέλου Cox

Χρησιμοποιήσαμε στο μοντέλο μας όλες τις μεταβλητές που έχουμε αναφέρει με σκοπό το μοντέλο να επιλέξει αυτές που χρειάζονται στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox. Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιήσαμε για τη διαδικασία αυτή είναι η Backward -LR, και ξεκινήσαμε τη διαδικασία βάζοντας όλες τις μεταβλητές μας, χωρίς καμία αλληλεπίδραση. Από την παραπάνω επιλογή, το σύστημα κατέληξε σε κάποιες μεταβλητές (xiii, Παράρτημα I), που όμως φαίνεται ότι προκύπτουν από τα δεδομένα μόλις 238 ατόμων, το οποίο είναι πολύ μικρό ποσοστό αναφορικά με τα συνολικά δεδομένα (932 άτομα). Επελέγησαν μόνο εκείνες οι μεταβλητές που θεωρήθηκαν σημαντικές στην προηγούμενη διαδικασία με σκοπό να επαναληφθεί, αφού η μείωση των μεταβλητών οδηγεί σε λιγότερα missing values.

Βάζοντας τις προηγούμενες μεταβλητές στην ίδια διαδικασία (backward -LR), προέκυψε ένα διαφορετικό μοντέλο, αυτή τη φορά από τα δεδομένα 638 ατόμων (xiv, Παράρτημα I), ενώ σε επόμενη επανάληψη προέκυψε ένα διαφορετικό πάλι μοντέλο από δεδομένα 644 ατόμων (xv, Παράρτημα I).

Δεδομένου ότι η παραπάνω διαδικασία δεν μας φάνηκε η πιο σωστή (όμως παρατηρούμε πως λειτουργεί ένα μοντέλο που έχει δεδομένα για όλες τις μεταβλητές), πήραμε την απόφαση να αναζητήσουμε τις μεταβλητές που είναι σημαντικές για το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox, δοκιμάζοντας όλες τις μεταβλητές μόνες τους για να βρούμε ποιες είναι από μόνες τους σημαντικές για το μοντέλο και στη συνέχεια κάνοντας συνδυασμούς. Με τον τρόπο αυτό θα μπορούσαμε να ελέγχουμε και το πλήθος των δεδομένων που συνυπολογίζεται στη διαδικασία, αλλά και τις τυχόν συσχετίσεις μεταξύ μεταβλητών. Μετά από αυτή τη διαδικασία, καταλήξαμε στο μοντέλο που έχει ως μεταβλητές τις παρακάτω:

- Δείκτης Κλινικής Κατάστασης (PS)
- Μελέτη (WhichHecogProtocol)
- Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων (ER-status)
- Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων (Local)
- Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (DistNum)
- Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο (DistBrain)
- Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ (DistLive)

Επιπρόσθετα, δεδομένου ότι προηγουμένως είχαμε καταλήξει σε κάποιες μεταβλητές οι οποίες έχουν σημαντική διαφορά στις συναρτήσεις επιβίωσης (όταν χρησιμοποιήσαμε την διαδικασία Backward -LR για όλες τις μεταβλητές που μας ενδιαφέρουν), βάλαμε στο τελικό μας μοντέλο και αυτές (ουσιαστικά δηλαδή βάλαμε και την μεταβλητή **Αριθμός Τοπικών Μεταστάσεων**) με σκοπό να δούμε πώς θα συμπεριφερθεί γενικά. Τελικά το μοντέλο δεν διαφοροποιήθηκε.

Το μοντέλο, λοιπόν στο οποίο καταλήξαμε (χνί, Παράρτημα Ι), προέκυψε από τα δεδομένα 638 ασθενών.

Ο κύριος λόγος που υπάρχει τέτοια μείωση στον αριθμό των ασθενών που λαμβάνονται υπ' όψιν στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox από το σύνολο των ασθενών που έχουμε στη διάθεσή μας είναι ότι η μεταβλητή **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων** (ER-status) έχει πολλές ελλείπουσες τιμές, λόγω του ότι ειδικά παλαιότερα δεν καταγράφονταν αυτή η πληροφορία. Για να την εξάλειψη αυτής της μείωσης του αριθμού των δεδομένων που παρουσιάζεται στο μοντέλο ως αποτέλεσμα των ελλειπουσών τιμών, δημιουργήσαμε για όλες τις άγνωστες τιμές της μεταβλητής **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων** ένα επιπλέον επίπεδο της μεταβλητής αυτής («Άγνωστη τιμή»).

Με αυτή την αλλαγή, καταλήξαμε στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3.2.5.), για τον οποίο έχουμε συμπεριλάβει στοιχεία από 843 άτομα.

| Μεταβλητή | B | Τυπικό Σφάλμα | Significance | Exp(B) |
|---|----------|----------------------|---------------------|---------------|
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων – αρνητικό (αναφορά) | | | 0.000 | |
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων –θετικό.οριακό | -0.423 | 0.099 | 0.000 | 0.655 |
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων – άγνωστο | -0.421 | 0.122 | 0.001 | 0.656 |
| Μελέτη He 11/00 (αναφορά) | | | 0.000 | |
| Μελέτη HDEPI | 1.222 | 0.454 | 0.007 | 3.394 |
| Μελέτη He 11/92 | 1.128 | 0.386 | 0.003 | 3.088 |
| Μελέτη He 11/93 | 0.843 | 0.263 | 0.001 | 2.324 |
| Μελέτη He 11b/96 | 0.263 | 0.298 | 0.378 | 1.300 |
| Μελέτη He 11/97 | 0.577 | 0.308 | 0.061 | 1.781 |
| Μελέτη He 11b/97 | 0.616 | 0.257 | 0.016 | 1.852 |
| Μελέτη He 11/99 | -0.024 | 0.346 | 0.944 | 0.976 |
| Μελέτη He 11b/99 | 0.429 | 0.252 | 0.089 | 1.535 |
| Ύπαρξη Τοπικής Μετάστασης | 0.204 | 0.088 | 0.020 | 1.226 |
| Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο | 0.436 | 0.241 | 0.070 | 1.547 |
| Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ | 0.538 | 0.093 | 0.000 | 1.713 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:0 (αναφορά) | | | 0.001 | |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:1 | 0.389 | 0.172 | 0.024 | 1.475 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:2 | 0.561 | 0.176 | 0.001 | 1.753 |

| | | | | |
|--|-------|-------|-------|-------|
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων ≥ 3 | 0.701 | 0.192 | 0.000 | 2.015 |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:0 (αναφορά) | | | 0.000 | |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:1 | 0.344 | 0.094 | 0.000 | 1.410 |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:2 | 0.818 | 0.129 | 0.000 | 2.266 |

Πίνακας 3.2.5. Στοιχεία συμμεταβλητών του μοντέλου του Cox για την επιβίωση

Η μεταβλητή **Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο** (DistBrain) αν και δεν παρουσιάζεται σημαντική στο μοντέλο μας μετά τις αλλαγές της μεταβλητής **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων** (ER-status) ($p=0.07$), θα την αφήσουμε στο μοντέλο, αφού προηγουμένως είχε θεωρηθεί σημαντική.

3.2.4 Χρονοεξαρτώμενες Μεταβλητές

Στη συνέχεια δημιουργήσαμε τις μεταβλητές αλληλεπιδράσεων του χρόνου με καθένα από τους σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες (**Δείκτη Κλινικής Κατάστασης**, **Μελέτη**, **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων**, **Ύπαρξη Τοπικής Μετάστασης**, **Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο**, **Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ**, **Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων**): **Time*PS**, **Time*WHICHHEC**, **Time*ERSTATUS**, **Time*Local**, **Time*DistBrain**, **Time*DistLive**, **Time*DistNum**, με σκοπό να ελέγξουμε αν έχουμε χρονικά εξαρτημένες μεταβλητές καθώς και να δούμε τη συμπεριφορά των μεταβλητών του μοντέλου μας ως προς την υπόθεση του αναλογικού κινδύνου. Τελικά μόνο οι αλληλεπιδράσεις του χρόνου με τις μεταβλητές: **Δείκτη Κλινικής Κατάστασης (Time*PS)** ($p=0.024$) και τη **Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ (Time*DistLive)** ($p=0.034$) φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντικές. Οι υπόλοιπες μεταβλητές του μοντέλου ικανοποιούν την υπόθεση του αναλογικού κινδύνου. Το μοντέλο λοιπόν που θα προσπαθήσουμε να δημιουργήσουμε θα είναι ένα γενικευμένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox, το οποίο θα εμπεριέχει και χρονοεξαρτώμενες μεταβλητές.

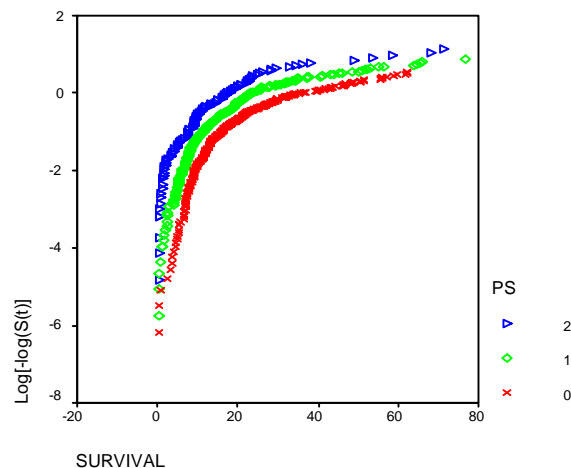
Βέβαια θα πρέπει να ελέγξουμε γενικότερα τη συμπεριφορά των παραπάνω χρονοεξαρτώμενων μεταβλητών, πριν καταλήξουμε στο τελικό μοντέλο του Cox.

Για τη συμπεριφορά ως προς την υπόθεση του αναλογικού κινδύνου για τις λοιπές μεταβλητές (**Μελέτη (WhichHecogProtocol)**, **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων (ER-status)**, **Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων (Local)**, **Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων**

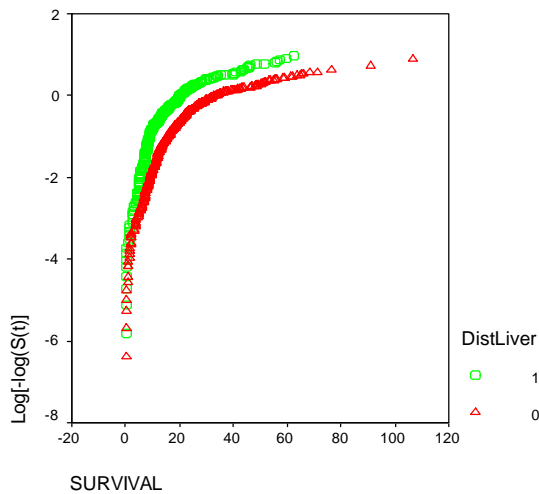
(DistNum), **Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο** (DistBrain)), μπορούμε να δούμε στο Παράρτημα I (γραφήματα xvii - xx) κάποια γραφήματα των ποσοτήτων $\log(-\log S(t/Z))$, υπολογισμένα για κάθε μεταβλητή ξεχωριστά.

Για τις μεταβλητές **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων** (ER-status), **Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο** (DistBrain) και **Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων** (DistNum) τα σχήματα είναι ικανοποιητικά, δείχνοντας ότι ισχύει η υπόθεση αναλογικού κινδύνου για αυτές (οι καμπύλες των διαφορετικών επιπέδων της μεταβλητής φαίνονται να είναι «παράλληλες»). Για τη μεταβλητή **Μελέτη** (WhichHecogProt), είναι πολύ δύσκολο να καταλάβουμε τη συμπεριφορά της, καθώς έχει πολλά επίπεδα, και οι κοντινές αποστάσεις δυσκολεύουν την κατανόηση του γραφήματος. Παρ' όλη όμως τη «σύγχυση» που προκαλεί το γράφημα αυτό, μπορούμε να δούμε από τα διαφορετικούς χρωματισμούς και τα διαφορετικά σχήματα μια «καλή» διάταξη των μελετών που δικαιολογείται από τους ελέγχους που έχουν ήδη δείξει ότι ικανοποιείται η υπόθεση αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή αυτή. Πρόβλημα παρατηρείται επίσης στη μεταβλητή **Τοπικές Μεταστάσεις** (Local), όπου οι ευθείες φαίνονται να ταυτίζονται, γεγονός που ίσως να δικαιολογείται από τα αρνητικά αποτελέσματα του μονοπαραμετρικού ελέγχου για διαφορά στην επιβίωση στα επίπεδα της μεταβλητής.

Τα γραφήματα που αφορούν στις μεταβλητές: **Δείκτης Κλινικής Κατάστασης** (PS) και **Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ** (DistLive) είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικά (Σχήμα 3.2.5., Σχήμα 3.2.6.), παρά το ότι βρέθηκαν να είναι χρονοεξαρτώμενες και ως εκ τούτου δεν ισχύει για αυτές η υπόθεση αναλογικού κινδύνου. Το θέμα αυτό θα το ελέγξουμε και παρακάτω, χρησιμοποιώντας τα Rescaled Schoenfeld residuals.



Σχήμα 3.2.5. Γράφημα αξιολόγησης της υπόθεσης αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης



Σχήμα 3.2.6. Γράφημα αξιολόγησης της υπόθεσης αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή μακρινή μετάσταση στο ήπαρ

3.2.5 Καθορισμός του Μοντέλου Αναλογικού Κινδύνου του Cox (χωρίς χρονικές εξαρτήσεις)

Αφού έχουμε ήδη αποφανθεί για τις σημαντικές μεταβλητές του μοντέλου μας, στη συνέχεια ελέγχθηκε η σημαντικότητα των διαφόρων αλληλεπιδράσεων, χωρίς να συμπεριληφθούν σε αυτό χρονικές εξαρτήσεις. Βάζοντας και τις αλληλεπιδράσεις τρίτης και τέταρτης τάξης στο μοντέλο μας, φάνηκε ότι δεν είναι χρήσιμες στο μοντέλο. Διατηρούνται έτσι μόνο οι αλληλεπιδράσεις δεύτερης τάξης, από τις οποίες σημαντική παρουσιάζεται μόνο η «*Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο*Υπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων*».

Η σημαντικότητα εισόδου στο μοντέλο των διαφόρων αλληλεπιδράσεων, στηριχθήκε τόσο στο κριτήριο πληροφορίας του Akaike όσο και στη διαφορά των ποσοτήτων $-2\log(L_i)$ (όπου L_i είναι η πιθανοφάνεια του μοντέλου i).

Επομένως στην περίπτωση απουσίας χρονικά εξαρτημένων μεταβλητών, ως τελικό μοντέλο θεωρείται αυτό με τις παρακάτω συµµεταβλητές:

- Δείκτης Κλινικής Κατάστασης (PS)
- Μελέτη (WhichHecogProtocol)
- Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων (ER-status)
- Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων (Local)
- Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (DistNum)
- Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο (DistBrain)
- Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ (DistLive) , καθώς &
- Αλληλεπίδραση των μεταβλητών: Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων & Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο: (DistBrain*Local)

Θα πρέπει βέβαια να επισηµάνθει σ' αυτό το σηµείο ότι για κάθε μια μεταβλητή, κάθε προγνωστικό παράγοντα, οι άλλοι λειτουργούν συγχυτικά. Άρα αναφερόµαστε σε επιδράσεις πάντα παρουσία συγχυτικών παραγόντων.

Στη συνέχεια παρατίθεται ο πίνακας με τα στοιχεία των μεταβλητών του μοντέλου που αναφέρθηκε (Πίνακας 3.2.6.), ενώ άλλα µέρη της αναφοράς σχετικά με το μοντέλο, υπάρχουν στο Παράρτηµα Ι (xxiv).

| Μεταβλητή | B | Τυπικό Σφάλµα | Significance | Exp(B) |
|--|--------|---------------|--------------|--------|
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων – αρνητικό (αναφορά) | | | 0.000 | |
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων –θετικό,οριακό | -0.428 | 0.099 | 0.000 | 0.651 |
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων – άγνωστο | -0.421 | 0.122 | 0.001 | 0.661 |
| Μελέτη He 11/00 (αναφορά) | | | 0.000 | |
| Μελέτη HDEPI | 1.222 | 0.454 | 0.007 | 3.311 |
| Μελέτη He 11/92 | 1.128 | 0.386 | 0.003 | 2.976 |
| Μελέτη He 11/93 | 0.843 | 0.263 | 0.001 | 2.251 |
| Μελέτη He 11b/96 | 0.263 | 0.298 | 0.378 | 1.200 |
| Μελέτη He 11/97 | 0.577 | 0.308 | 0.061 | 1.712 |
| Μελέτη He 11b/97 | 0.616 | 0.257 | 0.016 | 1.810 |
| Μελέτη He 11/99 | -0.024 | 0.346 | 0.944 | 0.975 |
| Μελέτη He 11b/99 | 0.429 | 0.252 | 0.089 | 1.492 |
| Ύπαρξη Τοπικής Μετάστασης | 0.204 | 0.088 | 0.020 | 1.191 |
| Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο | 0.436 | 0.241 | 0.070 | 1.187 |
| Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ | 0.538 | 0.093 | 0.000 | 1.705 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:0 (αναφορά) | | | 0.001 | |

| | | | | |
|---|-------|-------|-------|-------|
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:1 | 0.389 | 0.172 | 0.024 | 1.465 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:2 | 0.561 | 0.176 | 0.001 | 1.738 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων≥3 | 0.701 | 0.192 | 0.000 | 1.989 |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:0 (αναφορά) | | | 0.000 | |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:1 | 0.344 | 0.094 | 0.000 | 1.421 |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:2 | 0.818 | 0.129 | 0.000 | 2.257 |
| Αλληλεπίδραση: Δείκτης Κλινικής Κατάστασης* Ύπαρξη Τοπικής Μετάστασης | 3.319 | 0.510 | 0.010 | 3.739 |

Πίνακας 3.2.6. Στοιχεία των συμμεταβλητών του μοντέλου του Cox για την επιβίωση, με αλληλεπίδραση

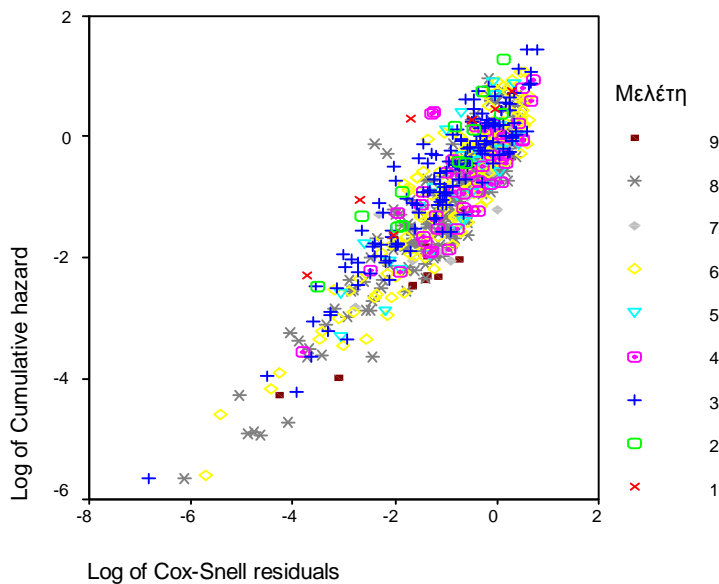
Με όλα τα παραπάνω, το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox για τα δεδομένα μας είναι:

$$h(t|Z) = h_0(t) * \exp\left(\sum_{k=1}^{19} b_k Z_k\right) \Leftrightarrow$$

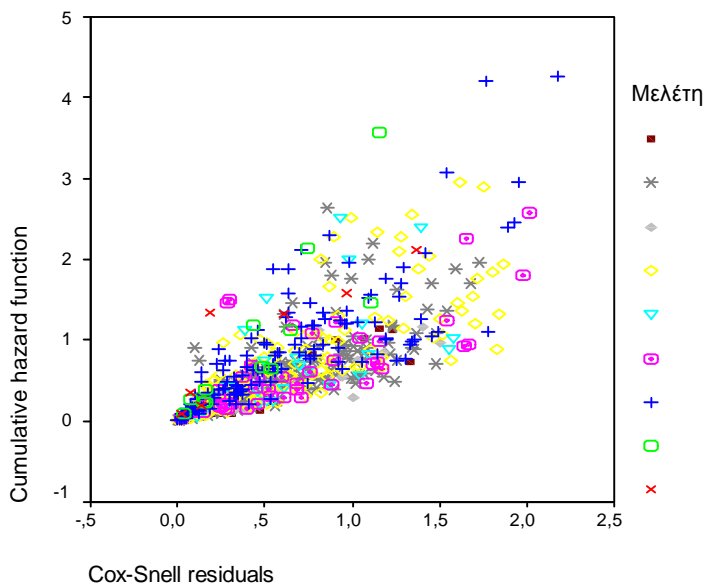
$$\begin{aligned}
h(t|Z) = h_0(t) * \exp & (0.351 \cdot PS (1) + 0.814 \cdot PS (2) - 0.428 \cdot ERSTATUS (1) - 0.413 \cdot ERSTATUS (2) + \\
& + 1.197 \cdot Mel \acute{e}th (1h) + 1.091 \cdot Mel \acute{e}th (2h) + 0.811 \cdot Mel \acute{e}th (3h) + 0.182 \cdot Mel \acute{e}th (4h) + \\
& + 0.538 \cdot Mel \acute{e}th (5h) + 0.593 \cdot Mel \acute{e}th (6h) - 0.026 \cdot Mel \acute{e}th (7h) + 0.400 \cdot Mel \acute{e}th (8h) + \\
& + 0.175 \cdot LOCAL + 0.171 \cdot DISTBRAIN + 0.534 \cdot DISTLIVER + 0.382 \cdot DISTNUM (1) + \\
& + 0.553 \cdot DISTNUM (2) + 0.687 \cdot DISTNUM (3) + 1.319 \cdot DISTBRAIN * LOCAL)
\end{aligned}$$

Όπου $h_0(t)$ είναι η αναφορική συνάρτηση κινδύνου, που αντιστοιχεί σε ασθενή με διάνυσμα $Z=0$, δηλαδή σε ασθενή με Δείκτη Κλινικής Κατάστασης (Performance Status): «0», με Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων: «Αρνητική», που πήρε μέρος στην 9^η Μελέτη που μελετάμε: την «HE 11/00», «χωρίς» Τοπικές Μεταστάσεις, «χωρίς» Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο, «χωρίς» Μακρινή Μετάσταση στο ήπαρ, και τέλος με Αριθμό Μακρινών Μεταστάσεων: «0».

Εν συνεχεία, παρουσιάζονται κάποιοι γραφικοί έλεγχοι. Με χρήση των Cox-Snell residuals ($\hat{r}_{c_i} = -\log \hat{S}(t_i|Z_i) = \hat{H}_0(t_i|Z_i) = \hat{H}_0(t_i) \cdot \exp\left(\sum_{k=1}^p \hat{b}_k Z_{ik}\right)$) διεξήχθη έλεγχος ολικής επάρκειας του τελικού μοντέλου αναλογικού κινδύνου. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν οι ποσότητες $\log[-\log(\hat{S}(\hat{r}_{c_i})) = \log[\hat{H}(\hat{r}_{c_i})]$ έναντι των ποσοτήτων $\log(\hat{r}_{c_i})$ ή αλλιώς οι ποσότητες $-\log(\hat{S}(\hat{r}_{c_i})) = \hat{H}(\hat{r}_{c_i})$ έναντι των ποσοτήτων \hat{r}_{c_i} .



Σχήμα 3.2.7. Γράφημα χρησιμοποιώντας τα υπόλοιπα Cox-Snell, για έλεγχο επάρκειας του μοντέλου



Σχήμα 3.2.8. Γράφημα χρησιμοποιώντας τα υπόλοιπα Cox-Snell, για έλεγχο επάρκειας του μοντέλου

Από τα παραπάνω γραφήματα (Σχήμα 3.2.7., Σχήμα 3.2.8.), διεφάνη ότι τα σημεία προσεγγίζουν ικανοποιητικά την ευθεία «x=y» (αυτό διακρίνεται καλύτερα στο πρώτο γράφημα), το οποίο υποδηλώνει ότι το τελικό μοντέλο αναλογικού κινδύνου προσαρμόζεται ικανοποιητικά στα δεδομένα.

Δεδομένου όμως ότι στις παραπάνω γραφικές παραστάσεις δεν λαμβάνονται υπ' όψιν τα περικεκομμένα δεδομένα, διερευνήθηκαν και σε άλλα γραφήματα. Στο Παράρτημα I (γραφήματα xxv-xliii), παρουσιάζονται κάποια διαγράμματα με Rescaled Schoenfeld residuals. Όπως μπορεί να παρατηρηθεί σχεδόν για όλες τις μεταβλητές αυτού του μοντέλου στα σχήματα αυτά, η *Smoothing Lowess curve* προσεγγίζει την ευθεία γραμμή, πράγμα το οποίο υποδηλώνει ότι για κάθε μία από αυτές ξεχωριστά ισχύει η υπόθεση αναλογικού κινδύνου.

Ορισμένα προβλήματα παρουσιάζουν οι μεταβλητές **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων**, η κατηγορική μεταβλητή που αντιστοιχεί στην 6^η **Μελέτη**, η **Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων**, η **Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ** και η κατηγορική μεταβλητή που αντιστοιχεί στις δύο **Μακρινές Μεταστάσεις** που όμως δεν είναι τόσο τραγικά. Βλέποντας και συνολικά τη μεταβλητή μελέτη (γράφημα xliiv στο Παράρτημα I), μπορεί να παρατηρηθεί ότι η *Smoothing Lowess curve* προσεγγίζει ικανοποιητικά την ευθεία με μηδενική κλίση.

(Γενικά δεν απορρίπτεται λοιπόν η υπόθεση αναλογικού κινδύνου και για τις μεταβλητές που προηγουμένως είχαν κάπως σημαντικές χρονικές εξαρτήσεις.)

3.2.6 Εναλλακτική Μέθοδος Εισαγωγής των Μελετών στο Μοντέλο του Cox - Στρωματοποίηση

Στο μοντέλο αυτό χρησιμοποιήθηκαν ξανά όλες οι αρχικές μεταβλητές που έχουν αναφερθεί με σκοπό το τελικό μοντέλο να περιλάβει αυτές που χρειάζονται στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox. Σε αυτή όμως την περίπτωση, χρησιμοποιήθηκαν οι διαφορετικές μελέτες ως στρώματα, τα οποία θα ελήφθησαν υπ' όψιν για τον καθορισμό του μοντέλου του Cox.

Με τη διεξαγωγή διαδικασιών ανάλογων της μη στρωματοποιημένης διαδικασίας, το τελικό μοντέλο (Παράρτημα I, xlv) περιλαμβάνει τις εξής κύριες μεταβλητές (σε πληθυσμό 638 ασθενών):

- Δείκτης Κλινικής Κατάστασης (PS)
- Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων (ER-status)
- Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων (Local)
- Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (DistNum)
- Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο (DistBrain)
- Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ (DistLive)

Και πάλι ο κύριος λόγος που υπάρχει τέτοια μείωση στον αριθμό των ασθενών που λαμβάνονται υπ' όψιν στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox είναι ότι η μεταβλητή **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων (ER-status)** έχει πολλές ελλείπουσες τιμές. Για να εξαλειφθεί η μείωση στον αριθμό των δεδομένων που παρουσιάζεται στο μοντέλο ως αποτέλεσμα των ελλειπουσών τιμών, όλες οι άγνωστες τιμές της μεταβλητής **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων** αντιστοιχίστηκαν με ένα επιπλέον επίπεδο της μεταβλητής αυτής («Άγνωστη τιμή»).

Με την προηγούμενη λοιπόν αλλαγή καταλήξαμε στα δεδομένα του πίνακα που παρατίθεται στο Παράρτημα I (xlv), για τον οποίο έχουν συμπεριληφθεί στοιχεία από 843 άτομα.

Συνεχίζοντας, με έλεγχο των αλληλεπιδράσεων, το μοντέλο κατέληξε να περιλαμβάνει τις παρακάτω συμμεταβλητές:

- Δείκτης Κλινικής Κατάστασης (PS)
- Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων (ER-status)
- Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων (Local)
- Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (DistNum)
- Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο (DistBrain)
- Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ (DistLive), καθώς &
- Αλληλεπίδραση των μεταβλητών: **Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων & Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο: (DistBrain*Local)**

Οι αναφορές που αφορούν το τελικό μοντέλο, παρουσιάζονται στο Παράρτημα I (xlvi), ενώ το ίδιο το μοντέλο, αναφέρεται στη συνέχεια.

Το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox για τα δεδομένα μας είναι (για $1 \leq j \leq 9$, όπου j : το j -οστό στρώμα-μελέτη):

$$h_j(t|Z) = h_{0j}(t) * \exp\left(\sum_{k=1}^{14} b_k Z_k(t)\right) \Leftrightarrow$$

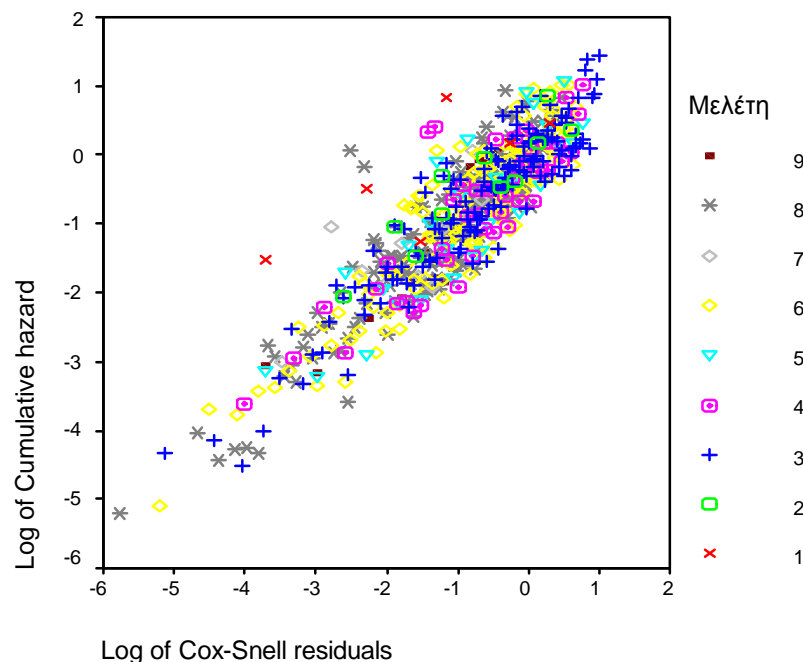
$$h_j(t|Z) = h_{0j}(t) * \exp(0.343 \cdot PS(1) + 0.810 \cdot PS(2) - 0.413 \cdot ERSTATUS(1) - 0.390 \cdot ERSTATUS(2) +$$

$$+ 0.175 \cdot LOCAL + 0.190 \cdot DISTBRAIN + 0.526 \cdot DISTLIVER + 0.400 \cdot DISTNUM(1) +$$

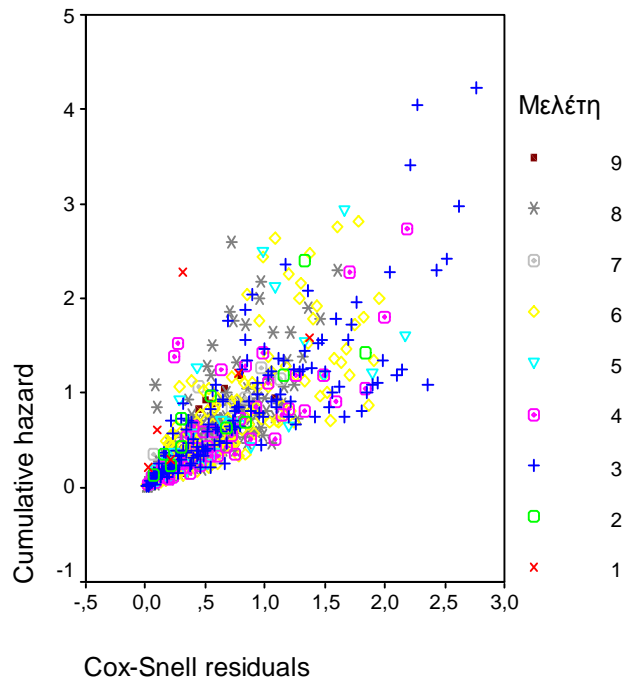
$$+ 0.563 \cdot DISTNUM(2) + 0.692 \cdot DISTNUM(3) + 1.443 \cdot DISTBRAIN * LOCAL)$$

Όπου $h_{0j}(t)$ (για $1 \leq j \leq 9$) είναι η αναφορική συνάρτηση κινδύνου για τη χρονική στιγμή t , που αντιστοιχεί στο στρώμα j ($j^{\text{η}}$ Μελέτη που μελετάμε), σε ασθενή με διάνυσμα $\mathbf{Z}=\mathbf{0}$, δηλαδή σε ασθενή με Δείκτη Κλινικής Κατάστασης (Performance Status): «0», με Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων: «Αρνητική», «χωρίς» Τοπικές Μεταστάσεις, «χωρίς» Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο, «χωρίς» Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ, και τέλος με Αριθμό Μακρινών Μεταστάσεων: «0».

Παρακάτω (Σχήμα 3.2.9, Σχήμα 3.2.10) παρατίθενται τα γραφήματα των υπολοίπων Cox-Snell για τον έλεγχο επάρκειας του μοντέλου.



Σχήμα 3.2.9 Γράφημα χρησιμοποιώντας τα υπόλοιπα Cox-Snell, για έλεγχο επάρκειας του στρωματοποιημένου μοντέλου



Σχήμα 3.2.10 Γράφημα χρησιμοποιώντας τα υπόλοιπα Cox-Snell, για έλεγχο επάρκειας του στρωματοποιημένου μοντέλου

Από τα παραπάνω γραφήματα, διεφάνη ότι τα σημεία προσεγγίζουν ικανοποιητικά την ευθεία « $x=y$ » (αυτό διακρίνεται καλύτερα στο πρώτο γράφημα), το οποίο υποδηλώνει ότι το στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου προσαρμόζεται ικανοποιητικά στα δεδομένα.

Δεδομένου όμως ότι στις παραπάνω γραφικές παραστάσεις δεν λαμβάνονται υπ' όψιν τα περικεκομμένα δεδομένα, διερευνήθηκαν και άλλα γραφήματα. Στο Παράρτημα I (xlvii-lviii) παρουσιάζονται διαγράμματα με Rescaled Schoenfeld residuals. Όπως μπορεί να παρατηρηθεί για όλες σχεδόν τις μεταβλητές του μοντέλου στα σχήματα αυτά, η *Smoothing Lowess curve* προσεγγίζει την ευθεία γραμμή, πράγμα το οποίο υποδηλώνει ότι για κάθε μία από αυτές ξεχωριστά ισχύει η υπόθεση αναλογικού κινδύνου.

Παρατηρώντας τα αποτελέσματα από το στρωματοποιημένο και το μη στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox (χωρίς χρονοεξαρτώμενες μεταβλητές), είναι εμφανές ότι η στρωματοποίηση δεν επιφέρει σημαντικές αλλαγές στους εκτιμητές των επιδράσεων των συμμεταβλητών. Τελικά επελέγη να χρησιμοποιηθεί το μοντέλο που έχει τη μεταβλητή **Μελέτη** μέσα σ' αυτό και όχι το στρωματοποιημένο ως προς αυτή τη μεταβλητή.

3.2.7 Γενικευμένο Μοντέλο Παλινδρόμησης του Cox (με χρονικές εξαρτήσεις)

Έχοντας ήδη καταλήξει (από το (3.2.4)) στο ότι οι μεταβλητές **Δείκτης Κλινικής Κατάστασης (PS)** και **Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ (DistLive)** έχουν χρονική εξάρτηση, έγινε προσπάθεια να υπολογιστεί το γενικευμένο μοντέλο του Cox, συμπεριλαμβάνοντας φυσικά και τις αλληλεπιδράσεις του χρόνου με τις παραπάνω μεταβλητές.

Με τη διεξαγωγή κατάλληλων διαδικασιών, όπως και στην περίπτωση του απλού Αναλογικού Μοντέλου του Cox, τελικά το μοντέλο, περιέχει και τις μεταβλητές:

- Δείκτης Κλινικής Κατάστασης (PS)
- Μελέτη (WhichHecogProtocol)
- Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων (ER-status)
- Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων (Local)
- Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (DistNum)
- Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο (DistBrain)
- Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ (DistLive) , καθώς &
- Αλληλεπίδραση των μεταβλητών: Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων & Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο: (DistBrain*Local)

Παρακάτω παρουσιάζεται ο πίνακας με τα στοιχεία των συμμεταβλητών του τελικού γενικευμένου μοντέλου του Cox (Πίνακας 3.2.7.), ενώ λοιπές αναφορές για το μοντέλο αυτό βρίσκονται στο Παράρτημα I (Iviii).

| Μεταβλητή | B | Τυπικό Σφάλμα | Significance | Exp(B) |
|--|--------|---------------|--------------|--------|
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων – αρνητικό (αναφορά) | | | 0.000 | |
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων – θετικό, οριακό | -0.418 | 0.099 | 0.000 | 0.658 |
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων – άγνωστο | -0.408 | 0.122 | 0.001 | 0.665 |
| Μελέτη He 11/00 (αναφορά) | | | 0.000 | |
| Μελέτη HDEPI | 1.152 | 0.455 | 0.011 | 3.163 |
| Μελέτη He 11/92 | 1.053 | 0.386 | 0.006 | 2.866 |
| Μελέτη He 11/93 | 0.799 | 0.263 | 0.002 | 2.223 |
| Μελέτη He 11b/96 | 0.236 | 0.300 | 0.433 | 1.266 |
| Μελέτη He 11/97 | 0.519 | 0.308 | 0.092 | 1.681 |
| Μελέτη He 11b/97 | 0.570 | 0.257 | 0.027 | 1.767 |
| Μελέτη He 11/99 | -0.038 | 0.346 | 0.913 | 0.963 |
| Μελέτη He 11b/99 | 0.386 | 0.251 | 0.125 | 1.471 |

| | | | | |
|---|--------|-------|-------|-------|
| Υπαρξη Τοπικής Μετάστασης | 0.177 | 0.089 | 0.046 | 1.194 |
| Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο | 0.146 | 0.262 | 0.609 | 1.157 |
| Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ | 0.790 | 0.150 | 0.000 | 2.204 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:0 (αναφορά) | | | 0.001 | |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:1 | 0.410 | 0.173 | 0.018 | 1.507 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:2 | 0.581 | 0.177 | 0.001 | 1.787 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων≥3 | 0.686 | 0.194 | 0.000 | 1.986 |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:0 (αναφορά) | | | 0.000 | |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:1 | 0.622 | 0.159 | 0.000 | 1.862 |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:2 | 1.127 | 0.197 | 0.000 | 3.087 |
| Αλληλεπίδραση: Δείκτης Κλινικής Κατάστασης* Υπαρξη Τοπικής Μετάστασης | 1.304 | 0.512 | 0.011 | 3.685 |
| Χρόνος * Μακρινή Μετάσταση στο ήπαρ | -0.015 | 0.007 | 0.028 | 0.985 |
| Χρόνος * Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:0 (αναφορά) | | | 0.031 | |
| Χρόνος * Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:1 | -0.014 | 0.007 | 0.032 | 0.986 |
| Χρόνος * Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:2 | -0.019 | 0.009 | 0.036 | 0.981 |

Πίνακας 3.2.7. Στοιχεία των συμμεταβλητών του γενικευμένου μοντέλου του Cox για την επιβίωση, με χρονικές εξαρτήσεις

Με όλα τα παραπάνω, το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox για τα δεδομένα μας θα είναι:

$$h(t|Z) = h_0(t) * \exp\left(\sum_{k=1}^{22} b_k Z_k(t)\right) \Leftrightarrow$$

$$\begin{aligned}
h(t|Z) = h_0(t) * \exp(& 0.622 \cdot PS(1) + 1.127 \cdot PS(2) - 0.418 \cdot ERSTATUS(1) - 0.408 \cdot ERSTATUS(2) + \\
& + 1.152 \cdot M el \acute{e} th (1h) + 1.053 \cdot M el \acute{e} th (2h) + 0.799 \cdot M el \acute{e} th (3h) + 0.236 \cdot M el \acute{e} th (4h) + \\
& + 0.519 \cdot M el \acute{e} th (5h) + 0.570 \cdot M el \acute{e} th (6h) - 0.038 \cdot M el \acute{e} th (7h) + 0.386 \cdot M el \acute{e} th (8h) + \\
& + 0.177 \cdot LOCAL + 0.146 \cdot DISTBRAIN + 0.790 \cdot DISTLIVER + 0.410 \cdot DISTNUM (1) + \\
& + 0.581 \cdot DISTNUM (2) + 0.686 \cdot DISTNUM (3) + 1.304 \cdot DISTBRAIN * LOCAL - \\
& - 0.014 \cdot PS (1) \cdot t - 0.019 \cdot PS (2) \cdot t - 0.015 \cdot DISTLIVE \cdot t)
\end{aligned}$$

Όπου $h_0(t)$ είναι η αναφορική συνάρτηση κινδύνου για το χρόνο t , που αντιστοιχεί σε ασθενή με διάνυσμα $Z(t)=0$, δηλαδή σε ασθενή με Δείκτη Κλινικής Κατάστασης (Performance Status): «0», με Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων: «Αρνητική», που πήρε μέρος στην 9^η Μελέτη που μελετάμε: την «HE 11/00», «χωρίς» Τοπικές Μεταστάσεις, «χωρίς» Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο, «χωρίς» Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ, και τέλος με Αριθμό Μακρινών Μεταστάσεων: «0».

3.2.8 Εναλλακτική Μέθοδος Εισαγωγής των Μελετών στο Γενικευμένο Μοντέλο του Cox - Στρωματοποίηση

Διεξάγοντας διαδικασία αντίστοιχη με αυτή του μοντέλου χωρίς τις χρονοεξαρτώμενες μεταβλητές, καταλήγουμε στο στρωματοποιημένο (ως προς τις μελέτες) γενικευμένο μοντέλο του Cox που περιέχει, εκτός από τις χρονοεξαρτώμενες μεταβλητές, τις παρακάτω μεταβλητές:

- Δείκτης Κλινικής Κατάστασης (PS)
- Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων (ER-status)
- Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων (Local)
- Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (DistNum)
- Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο (DistBrain)
- Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ (DistLive), καθώς &
- Αλληλεπίδραση των μεταβλητών: Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων & Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο: (DistBrain*Local)

Στον πίνακα 3.2.8 παρουσιάζονται τα στοιχεία των συμμεταβλητών του τελικού γενικευμένου στρωματοποιημένου μοντέλου του Cox, ενώ λοιπές αναφορές για το μοντέλο αυτό βρίσκονται στο Παράρτημα I (lix).

| Μεταβλητή | B | Τυπικό Σφάλμα | Significance | Exp(B) |
|--|--------|---------------|--------------|--------|
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων – αρνητικό (αναφορά) | | | 0.000 | |
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων – θετικό.οριακό | -0.395 | 0.100 | 0.000 | 0.674 |
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων – άγνωστο | -0.382 | 0.123 | 0.002 | 0.683 |
| Ύπαρξη Τοπικής Μετάστασης | 0.182 | 0.089 | 0.042 | 1.199 |
| Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο | 0.182 | 0.286 | 0.525 | 1.199 |
| Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ | 0.800 | 0.152 | 0.000 | 2.226 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:0 (αναφορά) | | | 0.002 | |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:1 | 0.431 | 0.173 | 0.013 | 1.539 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:2 | 0.595 | 0.178 | 0.001 | 1.813 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων≥3 | 0.696 | 0.195 | 0.000 | 2,007 |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:0 (αναφορά) | | | 0.000 | |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:1 | 0.676 | 0.165 | 0.000 | 1.966 |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:2 | 1.287 | 0.220 | 0.000 | 3.623 |

| | | | | |
|---|--------|-------|-------|-------|
| Αλληλεπίδραση: Δείκτης Κλινικής Κατάστασης* Ύπαρξη Τοπικής Μετάστασης | 1.408 | 0.529 | 0.008 | 4.087 |
| Χρόνος * Μακρινή Μετάσταση στο ήπαρ | -0.017 | 0.007 | 0.015 | 0.983 |
| Χρόνος * Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:0 (αναφορά) | | | 0.008 | |
| Χρόνος * Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:1 | -0.018 | 0.007 | 0.011 | 0.982 |
| Χρόνος * Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:2 | -0.030 | 0.011 | 0.007 | 0.970 |

Πίνακας 3.2.8. Στοιχεία των συμμεταβλητών του στρωματοποιημένου γενικευμένου μοντέλου του Cox για την επιβίωση, με χρονικές εξαρτήσεις

Με όλα τα παραπάνω, το γενικευμένο στρωματοποιημένο μοντέλο του Cox για τα δεδομένα μας, είναι (για $1 \leq j \leq 9$, όπου j : το j -οστό στρώμα-μελέτη):

$$h_j(t|Z) = h_{0j}(t) * \exp\left(\sum_{k=1}^{14} b_k Z_k(t)\right) \Leftrightarrow$$

$$h_j(t|Z) = h_{0j}(t) * \exp(0.676 \cdot PS(1) + 1.287 \cdot PS(2) - 0.395 \cdot ERSTATUS(1) - 0.382 \cdot ERSTATUS(2) + 0.182 \cdot LOCAL + 0.182 \cdot DISTBRAIN + 0.800 \cdot DISTLIVER + 0.431 \cdot DISTNUM (1) + 0.595 \cdot DISTNUM (2) + 0.696 \cdot DISTNUM (3) + 1.408 \cdot DISTBRAIN * LOCAL - 0.018 \cdot PS(1) \cdot t - 0.030 \cdot PS(2) \cdot t - 0.017 \cdot DISTLIVE \cdot t)$$

Όπου $h_{0j}(t)$ (για $1 \leq j \leq 9$) είναι η αναφορική συνάρτηση κινδύνου για το χρόνο t , που αντιστοιχεί στο στρώμα j ($j^{\text{η}}$ Μελέτη που μελετάμε), σε ασθενή με διάνυσμα $\mathbf{Z}(t)=\mathbf{0}$, δηλαδή σε ασθενή με Δείκτη Κλινικής Κατάστασης (*Performance Status*): «0», με Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων: «Αρνητική», «χωρίς» Τοπικές Μεταστάσεις, «χωρίς» Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο, «χωρίς» Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ, και τέλος με Αριθμό Μακρινών Μεταστάσεων: «0».

Παρατηρώντας και πάλι τα αποτελέσματα από το στρωματοποιημένο και το μη στρωματοποιημένο γενικευμένο μοντέλο του Cox, είναι εμφανές ότι η στρωματοποίηση δεν επιφέρει σημαντικές αλλαγές στους εκτιμητές των επιδράσεων των συμμεταβλητών. Επιλέχθηκε και πάλι να χρησιμοποιηθεί το μοντέλο που έχει τη μεταβλητή Μελέτη μέσα σ' αυτό και όχι το στρωματοποιημένο ως προς αυτή τη μεταβλητή.

3.2.9 Το Τελικό Μοντέλο για το Χρόνο Επιβίωσης

Έχουμε λοιπόν καταλήξει στα εξής δύο μοντέλα: το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox (από το 3.2.5) και το γενικευμένο μοντέλο του Cox (από το 3.2.7), όπου λαμβάνουμε υπ' όψιν και την χρονική εξάρτηση των μεταβλητών **Δείκτης κλινικής κατάστασης (PS)** και **Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ (DistLive)**. Κληθήκαμε να «προτιμήσουμε» κάποιο από αυτά τα μοντέλα.

Παρατηρώντας αρχικά τις εκτιμήσεις για τις διάφορες συμμεταβλητές στα δύο παραπάνω μοντέλα, φαίνεται ότι δεν υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές σ' αυτά. Λαμβάνοντας μάλιστα υπ' όψιν και τις παρατηρήσεις για τις δύο χρονικά εξαρτημένες μεταβλητές στο (3.2.4) καθώς και τα γραφήματα που είναι σχετικά με τις προαναφερθείσες μεταβλητές, καταλήξαμε να προτιμήσουμε από τα δύο αυτά το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox, χωρίς τις χρονοεξαρτώμενες μεταβλητές.

Το τελικό, λοιπόν, μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox για τα δεδομένα μας, που αφορά στον χρόνο επιβίωσης ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, είναι:

$$h(t|Z) = h_0(t) * \exp\left(\sum_{k=1}^{19} b_k Z_k\right) \Leftrightarrow$$
$$h(t|Z) = h_0(t) * \exp(0.351 \cdot PS(1) + 0.814 \cdot PS(2) - 0.428 \cdot ERSTATUS(1) - 0.413 \cdot ERSTATUS(2) + 1.197 \cdot Mel\acute{e}th(1h) + 1.091 \cdot Mel\acute{e}th(2h) + 0.811 \cdot Mel\acute{e}th(3h) + 0.182 \cdot Mel\acute{e}th(4h) + 0.538 \cdot Mel\acute{e}th(5h) + 0.593 \cdot Mel\acute{e}th(6h) - 0.026 \cdot Mel\acute{e}th(7h) + 0.400 \cdot Mel\acute{e}th(8h) + 0.175 \cdot LOCAL + 0.171 \cdot DISTBRAIN + 0.534 \cdot DISTLIVER + 0.382 \cdot DISTNUM(1) + 0.553 \cdot DISTNUM(2) + 0.687 \cdot DISTNUM(3) + 1.319 \cdot DISTBRAIN * LOCAL)$$

Όπου $h_0(t)$ είναι η αναφορική συνάρτηση κινδύνου, που αντιστοιχεί σε ασθενή με διάνυσμα $Z=0$, δηλαδή σε ασθενή με **Δείκτη Κλινικής Κατάστασης (Performance Status): «0»**, με **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων: «Αρνητική»**, που πήρε μέρος στην 9^η **Μελέτη** που μελετάμε: την **«HE 11/00»**, **«χωρίς» Τοπικές Μεταστάσεις**, **«χωρίς» Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο**, **«χωρίς» Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ**, και τέλος με **Αριθμό Μακρινών Μεταστάσεων: «0»**.

Αναλύοντας τα στοιχεία του παραπάνω μοντέλου, καταλήξαμε στα παρακάτω στοιχεία για τις μεταβλητές που θεωρήθηκαν σημαντικές.

- Για τη μεταβλητή **Κατάστασης Υποδοχέων Οιστρογόνων**, παρατηρείται ότι οι ασθενείς με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων παρουσιάζονται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (≈ 1.5 φορές) από ασθενείς με θετικούς-οριακούς υποδοχείς οιστρογόνων.
- Για τη μεταβλητή **Μελέτη**, παρατηρείται ότι οι ασθενείς από τις διάφορες μελέτες συγκρινόμενες με τη μελέτη HE 11/00 παρουσιάζονται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο, εκτός από τη μελέτη HE 11/99, που παρουσιάζουν σχεδόν τον ίδιο κίνδυνο. Διαφαίνεται επίσης μια μείωση του κινδύνου χρονικά. Συγκεκριμένα:
 - Η μελέτη HDEPI παρουσιάζεται να έχει 3.311 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.
 - Η μελέτη HE 11/92 παρουσιάζεται να έχει 2.976 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.
 - Η μελέτη HE 11/93 παρουσιάζεται να έχει 2.251 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.
 - Η μελέτη HE 11b/96 παρουσιάζεται να έχει 1.2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.
 - Η μελέτη HE 11/97 παρουσιάζεται να έχει 1.712 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.
 - Η μελέτη HE 11b/97 παρουσιάζεται να έχει 1.810 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.
 - Η μελέτη HE 11/99 παρουσιάζεται να έχει 0.975 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.
 - Η μελέτη HE 11b/99 παρουσιάζεται να έχει 1.492 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.
- Για τη μεταβλητή **Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων**, παρατηρείται ότι οι ασθενείς με τοπικές μεταστάσεις παρουσιάζονται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (1.191 φορές) από ασθενείς χωρίς τοπικές μεταστάσεις.
- Για τη μεταβλητή **Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο**, παρατηρείται ότι οι ασθενείς με μακρινή μετάσταση στον εγκέφαλο παρουσιάζονται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (1.187 φορές) από ασθενείς χωρίς τέτοιου είδους μετάσταση.
- Για τη μεταβλητή **Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ**, παρατηρείται ότι οι ασθενείς με μακρινή μετάσταση στο ήπαρ παρουσιάζονται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (1.705 φορές) από ασθενείς χωρίς τέτοιου είδους μετάσταση.
- Για τη μεταβλητή **Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων**, παρατηρείται ότι οι ασθενείς με μεγαλύτερο αριθμό μακρινών μεταστάσεων τοπικές μεταστάσεις παρουσιάζονται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από ασθενείς χωρίς μακρινές μεταστάσεις. Παρατηρείται επίσης μια αύξηση του κινδύνου όσο αυξάνει ο αριθμός των μεταστάσεων τέτοιου είδους

(1.465, 1.738 και 1.989 φορές μεγαλύτερος για ασθενείς με 1, 2 και ≥ 3 μακρινές μεταστάσεις, αντίστοιχα).

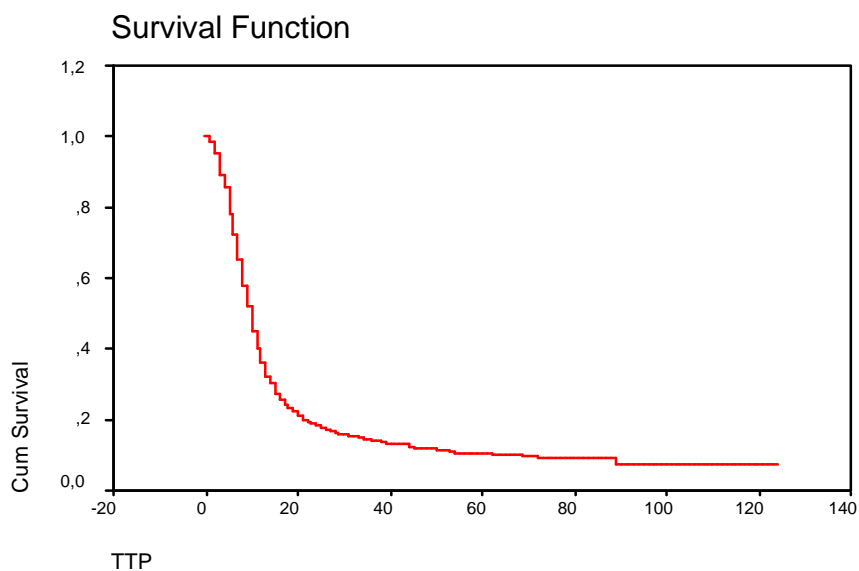
- Για τη μεταβλητή **Δείκτης Κλινικής Κατάστασης**, παρατηρείται ότι οι ασθενείς με μεγαλύτερο δείκτη κλινικής κατάστασης παρουσιάζονται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από ασθενείς με μηδενικό δείκτη κλινικής κατάστασης. Παρατηρείται επίσης μια αύξηση του κινδύνου όσο αυξάνει ο δείκτης κλινικής κατάστασης (1.421, 2.257 φορές μεγαλύτερος για ασθενείς με δείκτη 1, 2, αντίστοιχα).
- Για την **αλληλεπίδραση Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο με την Ύπαρξη Τοπικής Μετάστασης**, παρατηρείται ότι οι ασθενείς με τοπικές μεταστάσεις και μακρινή μετάσταση στον εγκέφαλο παρουσιάζονται να έχουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο (3.739 φορές) από ασθενείς χωρίς τοπικές μεταστάσεις και μετάσταση στον εγκέφαλο.

3.3 ΧΡΟΝΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ (TTP)

3.3.1 Μονομεταβλητή Ανάλυση Επιβίωσης για τον Χρόνο Υποτροπής

Αντίστοιχη διαδικασία έγινε για το χρόνο υποτροπής (*Time to Progression-TTP*). Από το σύνολο των ασθενών, οι 761 υποτροπίασαν στη νόσο ενώ οι 171 παρέμειναν υπό παρακολούθηση-εκτός νόσου έως και το τέλος της διαδικασίας. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης για τους 932 ασθενείς είναι 9,28 μήνες, με μέγιστο χρόνο παρακολούθησης τους 124 μήνες.

Παρακάτω (Σχήμα 3.3.1) βλέπουμε το διάγραμμα της συνάρτησης επιβίωσης για το σύνολο των ασθενών μας.



Σχήμα 3.3.1. Συνάρτηση επιβίωσης για το χρόνο υποτροπής για το σύνολο των ασθενών

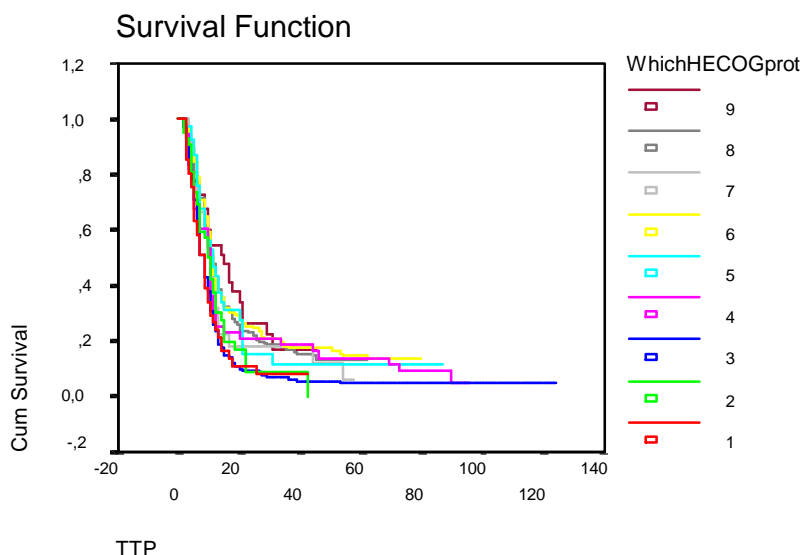
Στον πίνακα 3.3.1. παρατηρούμε ότι οι διάμεσοι χρόνοι υποτροπής σταδιακά αυξάνονται στο πέρασμα των μελετών (με μια εξαίρεση στις μελέτες HE 11/93 & HE 11/99, όπου παρατηρείται μια μείωση του χρόνου υποτροπής), άρα και στο πέρασμα του χρόνου (αφού έχουμε κατατάξει τις μελέτες χρονικά). Το ίδιο φαίνεται και στο σχετικό γράφημα (Σχήμα 3.3.2)

Οι διάμεσοι χρόνοι υποτροπής για την κάθε μελέτη που μας ενδιαφέρει χωριστά είναι:

| | | | | |
|---|-------------------|-------|-------|-------------------|
| - | Για την HDEPI | είναι | 7.10 | μήνες |
| - | Για την HE 11/92 | είναι | 8.98 | μήνες |
| - | Για την HE 11/93 | είναι | 7.16 | μήνες |
| - | Για την HE 11b/96 | είναι | 9.20 | μήνες |
| - | Για την HE 11/97 | είναι | 10.46 | μήνες |
| - | Για την HE 11b/97 | είναι | 10.20 | μήνες |
| - | Για την HE 11/99 | είναι | 9.41 | μήνες (HER-2/neu) |
| - | Για την HE 11b/99 | είναι | 10.31 | μήνες |
| - | Για την HE 11/00 | είναι | 14.30 | μήνες (HER-2/neu) |

Πίνακας 3.3.1. Διάμεσοι χρόνοι υποτροπής ανα μελέτη

Για τη μελέτη HE 11/93 παρατηρείται μείωση στο χρόνο υποτροπής. Σημειωτέον ότι αυτή η μελέτη είναι τυχαιοποιημένη σε σχέση με την προηγούμενη που είναι μη τυχαιοποιημένη και με αρκετά λιγότερα άτομα. Όσον αφορά τη μελέτη HE11/99, είναι μια μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης II σε πολύ μικρό σχετικά πληθυσμό ασθενών (33 άτομα), οι οποίοι έχουν υπερέκφραση (*over-expression*) του ογκογονιδίου HER-2/neu. Μάλιστα οι μελέτες HE 11/99 & HE 11/00 θα πρέπει να έχουν παρόμοια συμπεριφορά αφού έχουν ακριβώς τα ίδια κριτήρια εισόδου-εξόδου, μελετούν ασθενείς με υπερέκφραση (*over-expression*) του ογκογονιδίου HER-2/neu και ελέγχουν απόδοση της θεραπευτικής αγωγής, με χρήση του Herceptin. Για αυτόν ακριβώς το λόγο, μας προβληματίζει η διαφορά που έχει στο χρόνο υποτροπής, αν και ίσως να δικαιολογείται από το γεγονός της έλλειψης τυχαιοποίησης και στις δύο μελέτες ή από τη συνέχιση της χορήγησης του Herceptin μέχρι να υπάρξει εξέλιξη της νόσου στη μελέτη HE 11/00. Τέλος, παρατηρούμε ότι η μελέτη HE11b/97 παρουσιάζει ελάχιστη μείωση στο χρόνο υποτροπής σε σχέση με την προηγούμενη μελέτη, το οποίο δικαιολογείται από την έλλειψη τυχαιοποίησης της προηγούμενης μελέτης.



Σχήμα 3.3.2. Συναρτήσεις υποτροπής όλων των μελετών

Υπολογίζοντας και τον εκτιμητή Kaplan-Meier της συνάρτησης επιβίωσης, προκύπτει ότι ο διάμεσος χρόνος υποτροπής στη νόσο είναι 9.24 μήνες με 95% διάστημα εμπιστοσύνης: [8.721 , 9.759] .

Στη συνέχεια , θα χρησιμοποιήσουμε τα διάφορα στατιστικά τεστ (Log Rank, Breslow & Tarone-Ware) με σκοπό να ελέγξουμε αν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των συναρτήσεων επιβίωσης στις διαφορετικές μελέτες. Η παρακάτω αναφορά (Σχήμα 3.3.3) μας δίνει την απάντηση, κατά την οποία απορρίπτουμε τη μηδενική υπόθεση περί ισότητας των συναρτήσεων επιβίωσης σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95%.

| | Statistic | df | Significance |
|-------------|-----------|----|--------------|
| Log Rank | 39,90 | 8 | ,0000 |
| Breslow | 41,41 | 8 | ,0000 |
| Tarone-Ware | 42,66 | 8 | ,0000 |

Σχήμα 3.3.3. Έλεγχος για ισότητα των συναρτήσεων επιβίωσης (για το χρόνο υποτροπής) που αφορούν τη μεταβλητή **Μελέτη**

Εδώ παράλληλα κάναμε και έναν έλεγχο «τάσης», ο οποίος ανιχνεύει διατεταγμένες συναρτήσεις επιβίωσης, στα διάφορα επίπεδα της μεταβλητής μελέτη. Από τον έλεγχο αυτό, είδαμε ότι υπάρχει μια τέτοια τάση, η οποία είναι ανάλογη του αριθμού της μελέτης (χρονικά). Παρακάτω (Σχήμα 3.3.4.) δίνεται και η αναφορά του ελέγχου, όπου φαίνεται ξεκάθαρα η απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης ($H_0: S_1(t) = S_2(t) = \dots = S_9(t)$), έναντι της εναλλακτικής ($H_1: S_1(t) \leq S_2(t) \leq \dots \leq S_9(t)$, με τουλάχιστον μία αυστηρή ανισότητα):

| | | | |
|---|-----------|----|--------------|
| Μετρική = (-4, -3, -2, -1, 0, 1, 2, 3, 4) | | | |
| | Statistic | df | Significance |
| Log Rank | 28,42 | 1 | ,0000 |
| Breslow | 31,02 | 1 | ,0000 |
| Tarone-Ware | 31,42 | 1 | ,0000 |

Σχήμα 3.3.4. Έλεγχος Τάσης των συναρτήσεων επιβίωσης που αφορούν τη μεταβλητή **Μελέτη**

Προσπαθώντας να ελέγξουμε την συμπεριφορά των δεδομένων μας, όπως κάναμε και για το χρόνο επιβίωσης, ελέγξαμε τα median follow-up. Αλλάξαμε δηλαδή τη μεταβλητή περικοπής, έτσι ώστε να αντιλαμβάνεται τα άτομα που περικόπηκαν ως μη περικεκομμένα και αυτά που είχαν το «ενδεχόμενο» (θάνατος ή υποτροπή) ως περικεκομμένα. Με αυτό τον τρόπο μπορούμε να δούμε την «ωριμότητα» των δεδομένων κάθε μελέτης, η οποία κρίνεται ικανοποιητική.

Παρακάτω βλέπουμε ένα πίνακα με στοιχεία των median follow-up (Πίνακας 3.3.2.).

| Μελέτη | Median Follow-up |
|------------------|------------------|
| HDEPI | 33.34 |
| He 11/92 | 23.19 |
| He 11/93 | 74.09 |
| He 11b/96 | 84.41 |
| He 11/97 | 81.61 |
| He 11b/97 | 63.57 |
| He 11/99 | 56.01 |
| He 11b/99 | 42.18 |
| He 11/00 | 29.68 |

Πίνακας 3.3.2. Στοιχεία των median follow-up

Στη συνέχεια, διερευνήθηκε μέσω μονομεταβλητής ανάλυσης η επίδραση στην επιβίωση των πιθανών προγνωστικών παραγόντων, με διαδικασία ανάλογη αυτής του χρόνου επιβίωσης. Βρέθηκε ότι σημαντική διαφορά στις συναρτήσεις επιβίωσης έχουν στα επίπεδα τους οι μεταβλητές: **Θηλασμός, Βαθμός Ιστολογικής Διαφοροποίησης, Κατάσταση των Υποδοχέων Οιστρογόνων και Κατάσταση των Υποδοχέων Προγεστερόνης, Προηγούμενη Επικουρική Θεραπεία, Τοπική Μετάσταση στους Μασχαλιαίους Λεμφαδένες, Μακρινή Μετάσταση στα Οστά, Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ, Μακρινή Μετάσταση στο Δέρμα, Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων, Ύπαρξη Μακρινών Μεταστάσεων, Δείκτης Κλινικής Κατάστασης (performance status)**. Συγκεκριμένα πήραμε τα παρακάτω στοιχεία για κάθε ένα από αυτά, όπου αναφέρουμε εδώ μόνο το Log-rank test, αφού και τα άλλα δύο

(Breslow(Gehan) & TW) μας έδωσαν αντίστοιχα αποτελέσματα (Παράρτημα II (vi-xv)). Στην περίπτωση μόνο των μεταβλητών **Προηγούμενη Επικουρική Χημειοθεραπεία**, όπου υπήρχε διαφορά ανάμεσα στα αποτελέσματα των έλεγχων, χρησιμοποιήσαμε το τεστ του Breslow (μη στατιστικά σημαντική διαφορά αφού $p\text{-value}=0.787$), καθώς και για τις μεταβλητές: **Μακρινή Μετάσταση στους Πνεύμονες** (μη στατιστικά σημαντική διαφορά αφού $p\text{-value}=0.1845$), **Μακρινή Μετάσταση στους Αδένες** (μη στατιστικά σημαντική διαφορά αφού $p\text{-value}=0.0511$). Ανάλογα πράξαμε για τις μεταβλητές: **Κατάσταση των Υποδοχέων Προγεστερόνης**, (στατιστικά σημαντική διαφορά αφού $p\text{-value}=0.0299$), **Τοπική Μετάσταση στους Μασχαλιαίους Λεμφαδένες** (στατιστικά σημαντική διαφορά αφού $p\text{-value}=0.0304$). Προτιμήθηκε το ανωτέρω τεστ αφού τα διαγράμματα αυτών των μεταβλητών μας κάνουν εμφανές ότι δεν ισχύει η υπόθεση του αναλογικού κινδύνου (τέμνονται οι ευθείες), και γνωρίζουμε ότι σε τέτοιες περιπτώσεις, το τεστ του Breslow είναι ακριβέστερο. (Γραφήματα i-v, στο Παράρτημα II)

| Μεταβλητή | Επίπεδα | Απεβίωσαν | Περικεκομμένες Παρατηρήσεις | Διάμεσος Χρόνος Επιβίωσης | p-value (L-R) |
|---|-------------|-----------|-----------------------------|---------------------------|-----------------|
| <u>θηλασιμός</u> | όχι | 125 | 24 | 8,91 | 0.0191 |
| | ναι | 290 | 74 | 10,68 | |
| <u>βαθμός διαφοροποίησης</u> | 1 | 15 | 8 | 7,66 | 0.0017 |
| | 2 | 212 | 56 | 10,59 | |
| | 3 | 242 | 35 | 8,48 | |
| <u>κατάσταση των υποδοχέων οιστρογόνων</u> | αρνητικοί | 186 | 32 | 8,25 | 0.0029 |
| | θετικοί-ορ. | 347 | 91 | 10,29 | |
| <u>κατάσταση των υποδοχέων προγεστερόνης</u> | αρνητικοί | 211 | 49 | 8,78 | 0.0299(Breslow) |
| | θετικοί-ορ. | 269 | 62 | 9,96 | |
| <u>προηγούμενη επικουρική θεραπεία</u> | όχι | 11 | 6 | 23,64 | 0.0314 |
| | ναι | 749 | 162 | 9,21 | |
| <u>τοπική μετάσταση στους μασχαλιαίους λεμφαδένες</u> | όχι | 538 | 111 | 9,14 | 0.0304(Breslow) |
| | ναι | 162 | 44 | 10,32 | |
| <u>μακρινή μετάσταση στα οστά</u> | όχι | 379 | 99 | 9,76 | 0.0115 |
| | ναι | 380 | 67 | 8,71 | |
| <u>μακρινή μετάσταση στο ήπαρ</u> | όχι | 463 | 120 | 10,29 | 0.0000 |
| | ναι | 292 | 45 | 7,53 | |

| | | | | | |
|-------------------------------------|-----|-----|-----|-------|--------|
| <u>μακρινή μετάσταση στο δέρμα</u> | όχι | 717 | 162 | 9,3 | 0.0012 |
| | ναι | 32 | 3 | 6,97 | |
| <u>αριθμός μακρινών μεταστάσεων</u> | 0 | 51 | 35 | 12,92 | 0.0000 |
| | 1 | 294 | 66 | 10,09 | |
| | 2 | 259 | 44 | 8,48 | |
| | 3 | 158 | 23 | 7,59 | |
| <u>ύπαρξη μακρινών μεταστάσεων</u> | όχι | 51 | 35 | 12,92 | 0.0000 |
| | ναι | 711 | 133 | 8,98 | |
| <u>δείκτης κλινικής κατάστασης</u> | 0 | 388 | 98 | 10,39 | 0.0000 |
| | 1 | 267 | 48 | 8,25 | |
| | 2 | 105 | 20 | 6,71 | |

Πίνακας 3.3.3. Στοιχεία των μεταβλητών με στατιστικά σημαντική διαφορά των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδά τους

Η μεταβλητή **Ηλικία** των ασθενών που μπαίνουν στη διαδικασία της μελέτης αν και αναμενόταν να βρεθεί ως σημαντικός παράγοντας -δεδομένου σε ότι προηγούμενες μελέτες έχει βρεθεί ότι αποτελεί προγνωστικό παράγοντα- παρ' όλα αυτά τα p-values είναι αρκετά μεγάλα (>0,08) για να μπορέσουμε να την αποδεχτούμε μέσα στο μοντέλο μας Στο παράρτημα II (Γράφημα χνι) βλέπουμε και ένα διάγραμμα με τα διαφορετικά επίπεδα της μεταβλητής **Ηλικία** (**0**:«<58» ετών, **1**:«≥58 ετών»).

3.3.2 Μονομεταβλητή Ανάλυση για το Χρόνο Υποτροπής με Στρωματοποίηση ως προς τις Μελέτες

Θα χρησιμοποιήσουμε σε αυτό το σημείο για τις μεταβλητές μας στρωματοποίηση, για να δούμε πως συμπεριφέρονται τα δεδομένα μας για κάθε μεταβλητή αντιμετωπίζοντας τις μελέτες που μας αφορούν ως διαφορετικά στρώματα. Θα χρησιμοποιήσουμε και πάλι τα στατιστικά τεστ: Log Rank, Breslow & Tarone-Ware με σκοπό να ελέγξουμε αν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των συναρτήσεων επιβίωσης για τις επιμέρους μεταβλητές, λαμβάνοντας υπ' όψιν τις μελέτες.

Τελικά, σημαντική διαφορά στις συναρτήσεις επιβίωσης παρουσιάζουν στα επίπεδα τους οι μεταβλητές: **Κατάσταση των Υποδοχέων Οιστρογόνων**, **Τοπική Μετάσταση στο Δέρμα**, **Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ** και **Δείκτης Κλινικής Κατάστασης** (*performance status*). Δυστυχώς δεν ήταν δυνατό να γίνουν ολικοί στρωματοποιημένοι έλεγχοι σε όλες τις μεταβλητές καθώς σε κάποια στρώματα δεν υπήρχαν περιπτώσεις για κάθε επίπεδο των μεταβλητών αυτών. Σε επόμενο πίνακα (Πίνακας 3.3.4.) φαίνονται στοιχεία για εκείνες τις μεταβλητές που παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά (ολικά ως προς τα στρώματα-μελέτες) στην επιβίωση υπολογισμένη στα διάφορα επίπεδά τους. Για κάθε μία από αυτές, αναφέρουμε εδώ μόνο το Log-rank test, αφού και τα άλλα δύο (Breslow (Gehan) & TW) μας έδωσαν αντίστοιχα αποτελέσματα. Στην περίπτωση μόνο της **Τοπικής Μετάστασης στο Δέρμα**, όπου υπήρχε διαφορά ανάμεσα στα τεστ, χρησιμοποιήσαμε το τεστ του Breslow (στατιστικά σημαντική διαφορά αφού $p\text{-value}=0.0446$), καθώς και στην περίπτωση της **Ύπαρξης Μακρινών Μεταστάσεων** (στατιστικά σημαντική διαφορά αφού $p\text{-value}=0.1135$).

| Μεταβλητή | Πλήθος Ασθενών | Στατιστικό (LR) | p-value |
|--|----------------|-----------------|---------|
| <u>κατάσταση των υποδοχέων οιστρογόνων</u> | 656 | 10.58 | 0.0011 |
| <u>τοπική μετάσταση στο δέρμα</u> | 840 | 0.446(Breslow) | 0.0446 |
| <u>μακρινή μετάσταση στο ήπαρ</u> | 920 | 36.35 | 0.0000 |
| <u>δείκτης κλινικής κατάστασης</u> | 926 | 15.22 | 0.0005 |

Πίνακας 3.3.4. Στοιχεία των μεταβλητών με στατιστικά σημαντική διαφορά των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδά τους, με στρωματοποίηση ως προς τις μελέτες

Για τη μεταβλητή **Ηλικία** των ασθενών που μπαίνουν στη διαδικασία της μελέτης τα p-values είναι αρκετά μεγάλα ($>0,09$) για να μπορέσουμε να αποδεχτούμε ότι υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο επίπεδά της (**0**:«<58» ετών, **1**:« ≥ 58 ετών»).

3.3.3 Καθορισμός του Μοντέλου Cox για το Χρόνο Υποτροπής

Χρησιμοποιήσαμε στο μοντέλο μας όλες τις μεταβλητές που έχουμε αναφέρει με σκοπό το μοντέλο να επιλέξει αυτές που χρειάζονται στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox. Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε για τη διαδικασία αυτή ήταν ο ίδιος ακριβώς με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για το χρόνο επιβίωσης (στο 3.2.3). Στο Παράρτημα II (xvii, xviii, xix) υπάρχουν κάποια στοιχεία της διαδικασίας.

Το μοντέλο, στο οποίο καταλήξαμε, έχει ως μεταβλητές τις παρακάτω:

- Δείκτης Κλινικής Κατάστασης (PS)
- Μελέτη (WhichHecogProtocol)
- Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων (ER-status)
- Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (DistNum)
- Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ (DistLive)

Δεδομένου ότι στην προηγούμενη διαδικασία (που τελικά απορρίφθηκε) είχαμε καταλήξει σε κάποιες μεταβλητές οι οποίες έχουν σημαντική διαφορά στις συναρτήσεις επιβίωσης (όταν χρησιμοποιήσαμε την διαδικασία Backward LR για όλες τις μεταβλητές που μας ενδιαφέρουν), επιλέξαμε την εισαγωγή τους στο τελικό (ουσιαστικά δηλαδή θα βάλουμε και τη μεταβλητή **Μακρινή Μετάσταση στα Οστά**) με σκοπό να δούμε πώς θα συμπεριφερθεί το μοντέλο γενικά. Τελικά το μοντέλο δεν διαφοροποιήθηκε.

Η μεταβλητή **Θηλασμός** θεωρήθηκε ότι επηρέαζε πολύ το μοντέλο μας, όμως αποφασίστηκε να μην μπει σ' αυτό, αφού λόγω του μεγάλου αριθμού των ελλειπουσών τιμών της, με την εισαγωγή της ο πληθυσμός που μελετάμε μειώνεται σε 418 άτομα (από 647 χωρίς αυτή). Επίσης, η μεταβλητή **Βαθμός Διαφοροποίησης** (παρουσιάζεται ως σημαντική μεταβλητή βγάζοντας από το μοντέλο τη μεταβλητή **Μελέτη**) όμως επίσης μειώνει σημαντικά τον πληθυσμό που υπεισέρχεται στη διαδικασία αυτή (από 647 σε 496 άτομα).

Επιλέχθηκε λοιπόν να μην παραμείνει καμία από τις προαναφερθείσες μεταβλητές στο τελικό μοντέλο, αφού μάλιστα είδαμε ότι στο μοντέλο με όλες τις μεταβλητές, καμίας (από τις **Θηλασμός** ή **Βαθμός Διαφοροποίησης**) η παρουσία δεν εθεωρείτο σημαντική. Για όμοιους λόγους δεν βάλουμε και τη μεταβλητή **Τοπική Μετάσταση στους Υπερκλείδιους**

Αδένες (μείωση του πληθυσμού από 647 σε 594 ενώ η παρουσία της ακύρωνε και ένα επίπεδο της μεταβλητής **μελέτη**).

Ο κύριος λόγος που υπάρχει τέτοια μείωση στον αριθμό των ασθενών που λαμβάνονται υπ' όψιν στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox από το σύνολο των ασθενών που έχουμε στη διάθεσή μας είναι ότι η μεταβλητή **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων** (ER-status) έχει πολλές ελλείπουσες τιμές, λόγω του ότι ειδικά παλαιότερα δεν καταγραφόταν συστηματικά αυτή η πληροφορία. Για να εξαλειφθεί η μείωση του αριθμού των δεδομένων που παρουσιάζεται στο μοντέλο ως αποτέλεσμα των ελλειπουσών τιμών, δημιουργήσαμε για όλες τις άγνωστες τιμές της μεταβλητής **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων** ένα επιπλέον επίπεδο της μεταβλητής αυτής («Άγνωστη τιμή»).

Με την προηγούμενη λοιπόν αλλαγή καταλήξαμε στα δεδομένα του παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3.3.5.), στον οποίο έχουν συμπεριληφθεί στοιχεία από 917 άτομα (xx, Παράρτημα II).

| Μεταβλητή | B | Τυπικό Σφάλμα | Significance | Exp(B) |
|---|----------|----------------------|---------------------|---------------|
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων – αρνητικό (αναφορά) | | | 0.000 | |
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων –θετικό.οριακό | -0.384 | 0.093 | 0.000 | 0.681 |
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων – άγνωστο | -0.338 | 0.117 | 0.004 | 0.713 |
| Μελέτη He 11/00 (αναφορά) | | | 0.000 | |
| Μελέτη ΗΔΕΠΙ | 0.591 | 0.269 | 0.028 | 1.806 |
| Μελέτη He 11/92 | 0.480 | 0.268 | 0.073 | 1.616 |
| Μελέτη He 11/93 | 0.701 | 0.214 | 0.001 | 2.017 |
| Μελέτη He 11b/96 | 0.216 | 0.251 | 0.389 | 1.241 |
| Μελέτη He 11/97 | 0.282 | 0.271 | 0.298 | 1.326 |
| Μελέτη He 11b/97 | 0.172 | 0.210 | 0.412 | 1.188 |
| Μελέτη He 11/99 | 0.320 | 0.269 | 0.235 | 1.377 |
| Μελέτη He 11b/99 | 0.183 | 0.201 | 0.362 | 1.201 |
| Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ | 0.326 | 0.082 | 0.000 | 1.385 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:0 (αναφορά) | | | 0.000 | |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:1 | 0.427 | 0.155 | 0.006 | 1.532 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:2 | 0.616 | 0.160 | 0.000 | 1.852 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων≥3 | 0.725 | 0.174 | 0.000 | 2.065 |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:0 (αναφορά) | | | 0.003 | |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:1 | 0.195 | 0.086 | 0.024 | 1.215 |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:2 | 0.402 | 0.125 | 0.001 | 1.495 |

Πίνακας 3.3.5. Στοιχεία συμμεταβλητών του μοντέλου του Cox για την υποτροπή

3.3.4 Χρονοεξαρτώμενες Μεταβλητές

Στη συνέχεια δημιουργήσαμε τις μεταβλητές των αλληλεπιδράσεων του χρόνου με καθένα από τους σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες (Δείκτη Κλινικής Κατάστασης, Μελέτη, Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων, Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ, Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων): $Time*PS$, $Time*WHICHHEC$, $Time*ERSTATUS$, $Time*DistLive$, $Time*DistNum$, με σκοπό να ελέγξουμε αν έχουμε χρονικά εξαρτημένες μεταβλητές καθώς και να δούμε τη συμπεριφορά των μεταβλητών του μοντέλου μας ως προς την υπόθεση του αναλογικού κινδύνου. Τελικά καμία από τις παραπάνω μεταβλητές δεν βγήκε στατιστικά σημαντική, πράγμα το οποίο μας δείχνει ότι όλες οι μεταβλητές του μοντέλου μας ικανοποιούν την υπόθεση αναλογικού κινδύνου.

Για τη διαπίστωση αυτή, ως προς την υπόθεση του αναλογικού κινδύνου παρατίθενται στο Παράρτημα II (γραφήματα xx - xxv) τα γραφήματα των ποσοτήτων $\log(-\log S(t/Z))$, υπολογισμένα για κάθε μεταβλητή.

Για όλες τις μεταβλητές τα σχήματα είναι ικανοποιητικά, δείχνοντας ότι ισχύει η υπόθεση αναλογικού κινδύνου για αυτές (οι καμπύλες των διαφορετικών επιπέδων της μεταβλητής φαίνονται να είναι «παράλληλες»). Για τη μεταβλητή **Μελέτη** (WhichHecogProt), είναι πολύ δύσκολο να καταλάβουμε τη συμπεριφορά της, καθώς έχει πολλά επίπεδα, και οι κοντινές αποστάσεις δυσκολεύουν την κατανόηση του γραφήματος. Παρ' όλη όμως τη «σύγχυση» που προκαλεί το γράφημα αυτό, μπορεί να γίνει αντιληπτό από τα διαφορετικούς χρωματισμούς και τα διαφορετικά σχήματα μια «καλή» διάταξη των μελετών που δικαιολογείται από τους ελέγχους που έχουν ήδη δείξει ότι ικανοποιείται η υπόθεση αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή αυτή.

3.3.5 Καθορισμός του Μοντέλου Αναλογικού Κινδύνου του Cox

Αφού έχουμε ήδη αποφανθεί για τις σημαντικές μεταβλητές του μοντέλου μας, στη συνέχεια ελέγχεται η σημαντικότητα των διαφόρων αλληλεπιδράσεων. Βάζοντας και την αλληλεπίδραση τέταρτης τάξης στο μοντέλο μας, φαίνεται ότι το μοντέλο είναι

υπερκορεσμένο, ενώ το ίδιο συμβαίνει και για τις αλληλεπιδράσεις 3^{ης} τάξης. Διατηρώντας μόνο τις αλληλεπιδράσεις δεύτερης τάξης, προκύπτει ότι καμία δεν είναι σημαντική για το μοντέλο.

Το τελικό επομένως μοντέλο θα περιέχει τις μεταβλητές:

- Δείκτης Κλινικής Κατάστασης (PS)
- Μελέτη (WhichHecogProtocol)
- Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων (ER-status)
- Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (DistNum)
- Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ (DistLive)

Θα πρέπει βέβαια να επισημάνουμε σ' αυτό το σημείο ότι για κάθε μια μεταβλητή, κάθε προγνωστικό παράγοντα, οι άλλοι λειτουργούν συγχυτικά. Άρα αναφερόμαστε σε επιδράσεις πάντα παρουσία συγχυτικών παραγόντων.

Ένα πίνακα με κάποια στοιχεία του μοντέλου αυτού παραθέσαμε και στο 3.3.3, ενώ στο Παράρτημα II (xxvii) υπάρχουν κάποια μέρη από την αναφορά του SPSS.

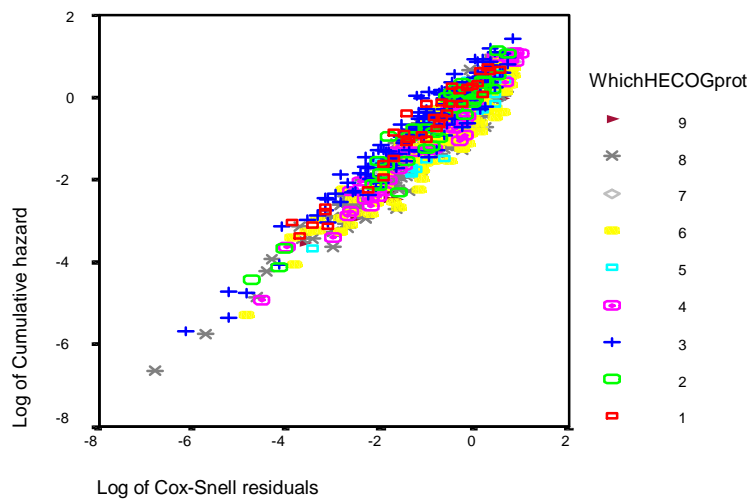
Ως απόρροια των παραπάνω, το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox θα είναι:

$$h(t|Z) = h_0(t) * \exp\left(\sum_{k=1}^{16} b_k Z_k\right) \Leftrightarrow$$

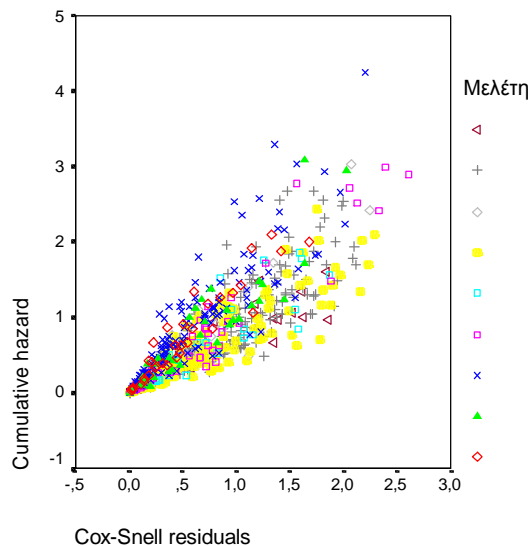
$$h(t|Z) = h_0(t) * \exp(0.195 \cdot PS(1) + 0.402 \cdot PS(2) - 0.384 \cdot ERSTATUS(1) - 0.338 \cdot ERSTATUS(2) + 0.591 \cdot Mel\acute{e}th(1h) + 0.480 \cdot Mel\acute{e}th(2h) + 0.701 \cdot Mel\acute{e}th(3h) + 0.216 \cdot Mel\acute{e}th(4h) + 0.282 \cdot Mel\acute{e}th(5h) + 0.172 \cdot Mel\acute{e}th(6h) - 0.320 \cdot Mel\acute{e}th(7h) + 0.183 \cdot Mel\acute{e}th(8h) + 0.326 \cdot DISTLIVER + 0.427 \cdot DISTNUM(1) + 0.616 \cdot DISTNUM(2) + 0.725 \cdot DISTNUM(3))$$

Όπου $h_0(t)$ είναι η αναφορική συνάρτηση κινδύνου, που αντιστοιχεί σε ασθενή με διάγνωση $Z=0$, δηλαδή σε ασθενή με Δείκτη Κλινικής Κατάστασης (Performance Status): «0», με Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων: «Αρνητική», που πήρε μέρος στην 9^η Μελέτη που μελετάμε: την «HE 11/00», «χωρίς» Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ, και τέλος με Αριθμό Μακρινών Μεταστάσεων: «0».

Εν συνεχεία, παρουσιάζονται κάποιοι γραφικοί έλεγχοι. Με χρήση των Cox-Snell residuals ($\hat{r}_{c_i} = -\log \hat{S}(t_i|Z_i) = \hat{H}_0(t_i|Z_i) = \hat{H}_0(t_i) \cdot \exp\left(\sum_{k=1}^p \hat{b}_k Z_{ik}\right)$) διεξήχθη έλεγχος ολικής επάρκειας του τελικού μοντέλου αναλογικού κινδύνου του Cox. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν οι ποσότητες $\log[-\log(\hat{S}(\hat{r}_{c_i}))] = \log[\hat{H}(\hat{r}_{c_i})]$ έναντι των ποσοτήτων $\log(\hat{r}_{c_i})$ ή αλλιώς οι ποσότητες $-\log(\hat{S}(\hat{r}_{c_i})) = \hat{H}(\hat{r}_{c_i})$ έναντι των ποσοτήτων \hat{r}_{c_i} .



Σχήμα 3.3.5. Γράφημα χρησιμοποιώντας τα υπόλοιπα Cox-Snell, για έλεγχο επάρκειας του μοντέλου



Σχήμα 3.3.6. Γράφημα χρησιμοποιώντας τα υπόλοιπα Cox-Snell, για έλεγχο επάρκειας του μοντέλου

Από τα παραπάνω γραφήματα (Σχήμα 3.3.5., Σχήμα 3.3.6.), διαφαίνεται ότι τα σημεία προσεγγίζουν ικανοποιητικά την ευθεία «x=y» (αυτό διακρίνεται καλύτερα στο πρώτο

γράφημα), το οποίο υποδηλώνει ότι το τελικό μοντέλο αναλογικού κινδύνου προσαρμόζεται ικανοποιητικά στα δεδομένα μας.

Δεδομένου όμως ότι στις παραπάνω γραφικές παραστάσεις δεν λαμβάνονται υπ' όψιν τα περικεκομμένα δεδομένα, διερευνώνται και άλλα γραφήματα. Στο Παράρτημα II (γραφήματα xxvii-xlii) παρουσιάζονται διαγράμματα με Rescaled Schoenfeld residuals. Όπως μπορεί να παρατηρηθεί, σχεδόν σε όλες τις μεταβλητές του μοντέλου μας στα σχήματα αυτά, η *Smoothing Lowess curve* προσεγγίζει την ευθεία γραμμή, πράγμα το οποίο υποδηλώνει ότι για κάθε μία από αυτές ξεχωριστά ισχύει η υπόθεση αναλογικού κινδύνου.

Ορισμένα προβλήματα παρουσιάζουν οι μεταβλητές **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων**, η κατηγορική μεταβλητή που αντιστοιχεί στις **Μελέτες 4^η 6^η και 8^η**, η μεταβλητή που αντιστοιχεί στο «1» του **Δείκτη Κλινικής Κατάστασης**, η **Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ** και ο **Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων** που όμως δεν είναι τόσο τραγικά.

3.3.6 Εναλλακτική Μέθοδος Εισαγωγής των Μελετών στο Μοντέλο του Cox για το Χρόνο Υποτροπής - Στρωματοποίηση

Χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο όλες οι μεταβλητές που έχουν αναφερθεί με σκοπό το στρωματοποιημένο μοντέλο να επιλέξει αυτές που χρειάζονται στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox. Σε αυτή όμως την περίπτωση, χρησιμοποιήθηκαν οι διαφορετικές μελέτες ως στρώματα, τα οποία θα λάβαμε υπ' όψιν για τον καθορισμό του μοντέλου του Cox.

Οι μεταβλητές του μη στρωματοποιημένου μοντέλου συνέχισαν να είναι σημαντικές για το στρωματοποιημένο μοντέλο, όπως και η επίδραση κάποιων άλλων που τελικά όμως δεν εισχώρησαν στο τελικό μοντέλο.

Παρατηρούμε και πάλι τη μεταβλητή **Θηλασμό** να είναι σημαντική, όμως η είσοδος της μας επιφέρει πολύ μεγάλη μείωση στον υπό μελέτη πληθυσμό (από 911 σε 496 ασθενείς), ενώ παρόμοια συμπεριφορά έχει και η εισαγωγή της μεταβλητής **Βαθμός Διαφοροποίησης** (μείωση των ασθενών από 911 σε 556). Η μεταβλητή **Τοπική Μετάσταση στους Υπερκλειδίους Αδένες** ομοίως με την περίπτωση του μοντέλου χωρίς στρωματοποίηση αν και φαίνεται σημαντική χωρίς να επηρεάζει την παρουσία των άλλων μεταβλητών στο μοντέλο,

δεν παρέμεινε τελικά, αφού εκτός από τη μείωση (από 911 σε 752 άτομα), η είσοδος αυτής της μεταβλητής στο μοντέλο, ακυρώνει το ένα στρώμα –τη μελέτη HE11/97-της διαδικασίας.

Το τελικό στρωματοποιημένο μοντέλο του Cox, περιλαμβάνει τις εξής κύριες μεταβλητές (σε πληθυσμό 911 ασθενών):

- Δείκτης Κλινικής Κατάστασης (PS)
- Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων (ER-status)
- Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (DistNum)
- Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ (DistLive)

Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3.3.6.) παρουσιάζονται τα στοιχεία των συμμεταβλητών του μοντέλου αυτού, ενώ κάποια μέρη από την αναφορά του SPSS υπάρχουν στο παράρτημα II (xliii):

| Μεταβλητή | B | Τυπικό Σφάλμα | Significance | Exp(B) |
|--|--------|---------------|--------------|--------|
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων – αρνητικό (αναφορά) | | | 0.000 | |
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων –θετικό οριακό | -0.392 | 0.094 | 0.000 | 0.676 |
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων – άγνωστο | -0.343 | 0.117 | 0.003 | 0.709 |
| Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ | 0.350 | 0.082 | 0.000 | 1.418 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:0 (αναφορά) | | | 0.000 | |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:1 | 0.433 | 0.155 | 0.005 | 1.542 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων:2 | 0.621 | 0.161 | 0.000 | 1.861 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων≥3 | 0.700 | 0.174 | 0.000 | 2.013 |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:0 (αναφορά) | | | 0.004 | |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:1 | 0.191 | 0.087 | 0.028 | 1.210 |
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης:2 | 0.394 | 0.126 | 0.002 | 1.483 |

Πίνακας 3.3.6. Στοιχεία των συμμεταβλητών του στρωματοποιημένου μοντέλου του Cox για την υποτροπή

3.3.7 Το Τελικό Μοντέλο για το Χρόνο Υποτροπής

Παρατηρώντας τα στοιχεία που βρέθηκαν στις περιπτώσεις της στρωματοποίησης και της μη στρωματοποίησης, είναι φανερό ότι τα στοιχεία δεν διαφοροποιούνται σημαντικά μέσω

της στρωματοποίησης. Θα επιλέξουμε λοιπόν να χρησιμοποιήσουμε, λοιπόν, το μοντέλο που περιέχει τη μεταβλητή **Μελέτη** και όχι αυτό που είναι στρωματοποιημένο ως προς αυτή.

Το τελικό αυτό μοντέλο, είναι το παρακάτω.

$$h(t|Z) = h_0(t) * \exp\left(\sum_{k=1}^{16} b_k Z_k\right) \Leftrightarrow$$

$$h(t|Z) = h_0(t) * \exp(0.195 \cdot PS(1) + 0.402 \cdot PS(2) - 0.384 \cdot ERSTATUS(1) - 0.338 \cdot ERSTATUS(2) + \\ + 0.591 \cdot Mel \acute{e}th(1h) + 0.480 \cdot Mel \acute{e}th(2h) + 0.701 \cdot Mel \acute{e}th(3h) + 0.216 \cdot Mel \acute{e}th(4h) + \\ + 0.282 \cdot Mel \acute{e}th(5h) + 0.172 \cdot Mel \acute{e}th(6h) - 0.320 \cdot Mel \acute{e}th(7h) + 0.183 \cdot Mel \acute{e}th(8h) + \\ + 0.326 \cdot DISTLIVER + 0.427 \cdot DISTNUM(1) + 0.616 \cdot DISTNUM(2) + 0.725 \cdot DISTNUM(3))$$

Όπου $h_0(t)$ είναι η αναφορική συνάρτηση κινδύνου, που αντιστοιχεί σε ασθενή με διάνυσμα $Z=0$, δηλαδή σε ασθενή με **Δείκτη Κλινικής Κατάστασης (Performance Status): «0»**, με **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων: «Αρνητική»**, που πήρε μέρος στην 9^η **Μελέτη** που μελετάμε: την «HE 11/00», «χωρίς» **Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ**, και τέλος με **Αριθμό Μακρινών Μεταστάσεων: «0»**.

Αναλύοντας τα στοιχεία του παραπάνω μοντέλου, καταλήγουμε στα παρακάτω στοιχεία για τις μεταβλητές που θεωρήθηκαν σημαντικές.

- Για τη μεταβλητή **Κατάστασης Υποδοχέων Οιστρογόνων**, παρατηρείται ότι οι ασθενείς με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων παρουσιάζονται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής (≈ 1.47 φορές) από ασθενείς με θετικούς-οριακούς υποδοχείς οιστρογόνων.
- Για τη μεταβλητή **Μελέτη**, παρατηρείται ότι οι ασθενείς από τις διάφορες μελέτες συγκρινόμενες με τη μελέτη HE 11/00 παρουσιάζονται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής. Συγκεκριμένα:
 - Η μελέτη HDEPI παρουσιάζεται να έχει 1.806 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.
 - Η μελέτη HE 11/92 παρουσιάζεται να έχει 1.616 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.

- Η μελέτη HE 11/93 παρουσιάζεται να έχει 2.017 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.
 - Η μελέτη HE 11b/96 παρουσιάζεται να έχει 1.241 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.
 - Η μελέτη HE 11/97 παρουσιάζεται να έχει 1.326 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.
 - Η μελέτη HE 11b/97 παρουσιάζεται να έχει 1.188 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.
 - Η μελέτη HE 11/99 παρουσιάζεται να έχει 1.377 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.
 - Η μελέτη HE 11b/99 παρουσιάζεται να έχει 1.201 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.
- Για τη μεταβλητή **Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ**, παρατηρείται ότι οι ασθενείς με μακρινή μετάσταση στον ήπαρ παρουσιάζονται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής (1.385 φορές) από ασθενείς χωρίς τέτοιου είδους μετάσταση.
 - Για τη μεταβλητή **Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων**, παρατηρείται ότι οι ασθενείς με μεγαλύτερο αριθμό μακρινών μεταστάσεων τοπικές μεταστάσεις παρουσιάζονται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής από ασθενείς χωρίς μακρινές μεταστάσεις. Παρατηρείται επίσης μια αύξηση του κίνδυνου υποτροπής όσο αυξάνει ο αριθμός των μεταστάσεων τέτοιου είδους (1.532, 1.852 και 2.065 φορές μεγαλύτερος για ασθενείς με 1, 2 και ≥ 3 μακρινές μεταστάσεις, αντίστοιχα).
 - Για τη μεταβλητή **Δείκτης Κλινικής Κατάστασης**, παρατηρείται ότι οι ασθενείς με μεγαλύτερο δείκτη κλινικής κατάστασης παρουσιάζονται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής από ασθενείς με μηδενικό δείκτη κλινικής κατάστασης. Παρατηρείται επίσης μια αύξηση του κίνδυνου υποτροπής όσο αυξάνει ο δείκτης κλινικής κατάστασης (1.215, 1.495 φορές μεγαλύτερος για ασθενείς με δείκτη 1, 2, αντίστοιχα).

3.4 ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

3.4.1 Τυχαιοποιημένες Μελέτες έναντι μη Τυχαιοποιημένων Μελετών

Παρατηρήθηκε ότι υπήρχαν στη διάθεσή μας οι μελέτες HE 11/97 και HE 11b/97, δύο μελέτες με κοινά στοιχεία και της ίδιας περίπου χρονικής περιόδου, όπου θα αναμενόταν να έχουν παρόμοια αποτελέσματα ως προς το χρόνο επιβίωσης καθώς και για το χρόνο υποτροπής.

Συγκεκριμένα, η πρώτη ομάδα θεραπείας από την τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II της μελέτης HE 11b/97 έχει ακριβώς την ίδια θεραπευτική αγωγή με αυτή της μη τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης II HE 11/97.

Για τους διάμεσους χρόνους ζωής των δύο μελετών είδαμε ότι ήταν:

- Για την HE 11/97 είναι 20.89 μήνες
- Για την HE 11b/97 είναι 20.13 μήνες

Θελήσαμε λοιπόν να απομονώσουμε τις διαφορετικές θεραπευτικές ομάδες στην “two-arm” μελέτη HE 11b/97 για να διερευνηθεί αν η διαφορά αυτή έγκειται και στην τυχαιοποίηση ή αποκλειστικά στη δεύτερη ομάδα θεραπείας. Κάνοντας έλεγχο για να δούμε αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στους χρόνους επιβίωσης στις δύο διαφορετικές ομάδες θεραπείας της HE 11b/97, καταλήξαμε ότι η διαφορά τους δεν είναι σημαντική αφού οι στατιστικοί έλεγχοι δεν μας δείχνουν κάτι τέτοιο. Βλέπουμε όμως μια διαφορά στην εκτίμηση Kaplan Meier των χρόνων επιβίωσης (21.01 μήνες έναντι σε 18.64 μήνες, αντίστοιχα για την πρώτη και τη δεύτερη ομάδα) που αιτιολογεί την ελαφρά μείωση στην συνολική διάμεσο του χρόνου επιβίωσης της μελέτης.

Στο Παράρτημα III (i, ii) υπάρχει η αναφορά καθώς και ένα διάγραμμα για τη συνάρτηση επιβίωσης των δύο ομάδων θεραπείας της μελέτης

Στη συνέχεια αντιπαραθέσαμε τους ασθενείς των δύο διαφορετικών μελετών (HE 11/97 και 1^η ομάδα της HE 11b/97) με την ίδια αγωγή να δούμε αν η τυχαιοποίηση είχε επιφέρει κάποια διαφορά στην επιβίωση των ασθενών. Ο έλεγχος τελικά μας έδειξε ότι η διαφορά ως προς την επιβίωση στις δύο μελέτες δεν είναι σημαντική αφού οι στατιστικοί έλεγχοι δεν μας δείχνουν κάτι τέτοιο (Παράρτημα III (iii, iv)). Παρατηρήθηκε μια πολύ μικρή διαφορά στην εκτίμηση Kaplan Meier των χρόνων επιβίωσης (20.68 μήνες έναντι 21.01 μήνες, αντίστοιχα για την HE 11/97 και την 1^η ομάδα της HE 11b/97). Πρέπει όμως να αναφέρουμε και τη διαφορά στον πληθυσμό των δύο ομάδων, ο οποίος είναι 41 για την HE 11/97 ενώ 92 για την 1^η ομάδα της HE 11b/97.

Κάνοντας στη συνέχεια τα αντίστοιχα για το χρόνο υποτροπής, είχαμε αποτελέσματα ανάλογα αυτών του χρόνου επιβίωσης.

Οι εκτιμήσεις των διάμεσων χρόνων υποτροπής ανάμεσα στις δύο ομάδες θεραπείας της μελέτης είναι 10.82 και 9.24 μήνες, όμως δεν αποδεικνύεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στους χρόνους υποτροπής (Παράρτημα III (v, vi)).

Σχετικά πάλι με τους ασθενείς των δύο μελετών που όμως είχαν ουσιαστικά την ίδια αγωγή (HE 11/97 και 1^η ομάδα της HE 11b/97) ο έλεγχος τελικά μας έδειξε ότι η διαφορά ως προς την επιβίωση στις δύο μελέτες δεν είναι σημαντική αφού οι στατιστικοί έλεγχοι δεν μας δείχνουν κάτι τέτοιο (Παράρτημα III (vii, viii)).

3.4.2 Σύγκριση Όλων των Τυχαιοποιημένων Μελετών με Όλες τις μη

Τυχαιοποιημένες

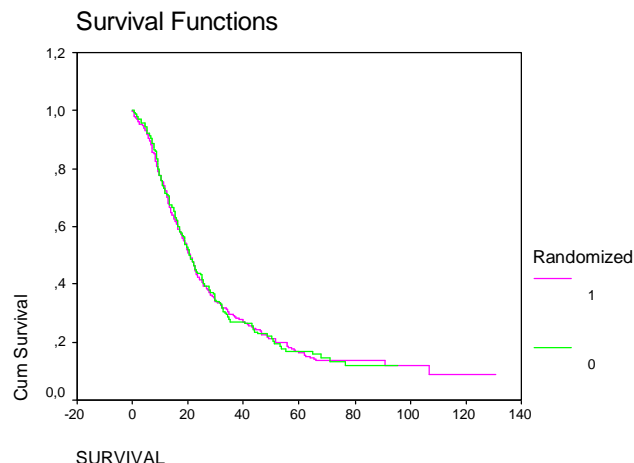
Αφού διερευνήθηκε η επίδραση της τυχαιοποίησης της μελέτης HE 11b/97 σε αντιδιαστολή πάντα με τη μελέτη HE 11/97 (ουσιαστικά δεν βρέθηκε κάποια σημαντική επίδραση) που είναι μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη, υπήρξε η σκέψη για έναν ολικό έλεγχο των δεδομένων μας σχετικά με την τυχαιοποίηση. Αυτός ο έλεγχος ίσως μας έδινε σημαντικά αποτελέσματα σχετικά με την επιβίωση των μελετών στις οποίες έχει γίνει τυχαιοποίηση (*two arm control with randomization*) σε αντιπαράθεση με την επιβίωση των μελετών χωρίς τυχαιοποίηση (*single arm control*).

Δημιουργήθηκε ως εκ τούτου μία νέα μεταβλητή αντιστοιχίζοντας σε κάθε ασθενή αν πήρε μέρος σε τυχαιοποιημένη ή μη τυχαιοποιημένη μελέτη.

Στη συνέχεια χρησιμοποιήσαμε τα διάφορα στατιστικά τεστ (Log Rank, Breslow & Tarone-Ware) με σκοπό να ελέγξουμε αν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των συναρτήσεων επιβίωσης στις διαφορετικές μελέτες. Τα παρακάτω σχήματα (Σχήμα 3.4.1., Σχήμα 3.4.2.) μας δίνουν την απάντηση, κατά την οποία δεν μπορούμε να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση περί ισότητας των συναρτήσεων επιβίωσης σε επίπεδο σημαντικότητας 5%.

| | Statistic | df | Significance |
|-------------|-----------|----|--------------|
| Log Rank | ,01 | 1 | ,9332 |
| Breslow | ,11 | 1 | ,7402 |
| Tarone-Ware | ,05 | 1 | ,8205 |

Σχήμα 3.4.1. Έλεγχος για την ισότητα των συναρτήσεων επιβίωσης των Τυχαιοποιημένων μελετών έναντι των μη Τυχαιοποιημένων



Σχήμα 3.4.2. Συναρτήσεις επιβίωσης των Τυχαιοποιημένων μελετών έναντι των μη Τυχαιοποιημένων

Θα χρησιμοποιήσουμε την παραπάνω μεταβλητή και στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox. Στο μοντέλο αυτό θα πρέπει να αφαιρέσουμε τη μεταβλητή που αφορά στις μελέτες (WhichHecogProt) καθώς είναι προφανές ότι θα έχει υψηλή συσχέτιση με τη νέα μας μεταβλητή. Στο παράρτημα III (ix) υπάρχουν μέρη από την αναφορά του SPSS.

Όπως παρατηρούμε από την εκτίμηση του συντελεστή της μεταβλητής «RANDOMIZED», υπάρχει διαφορά στη συνάρτηση κινδύνου με τρόπο τέτοιο που μας δείχνει ότι οι

τυχαιοποιημένες μελέτες (*two arm control with randomization*) έχουν εν γένει μεγαλύτερο κίνδυνο (1.329 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος για τις τυχαιοποιημένες).

Βλέποντας και τα γραφήματα με τα Schoenfeld residuals, θα δούμε ότι ισχύει η υπόθεση αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή «RANDOMIZED», αφού η lowless line που αντιστοιχεί στη μεταβλητή αυτή προσεγγίζει ικανοποιητικά ευθεία με μηδενική κλίση, ενώ στο log-log διάγραμμα, τα πράγματα δείχνουν διαφορετικά (Παράρτημα III (x, xi)).

3.4.3 Διεξοδικότερη Μελέτη της Διαχρονικής Μεταβολής της Επιβίωσης

Στην προσπάθειά μας να ελέγξουμε διαχρονικά τον χρόνο επιβίωσης, δημιουργήσαμε κάποιες καινούργιες μεταβλητές οι οποίες αφορούν το χρόνο. Συγκεκριμένα χρησιμοποιώντας την ημερομηνία κατά την οποία κάθε γυναίκα-ασθενής ξεκίνησε την αγωγή χημειοθεραπείας που όριζαν οι μελέτες που μας απασχολούν.

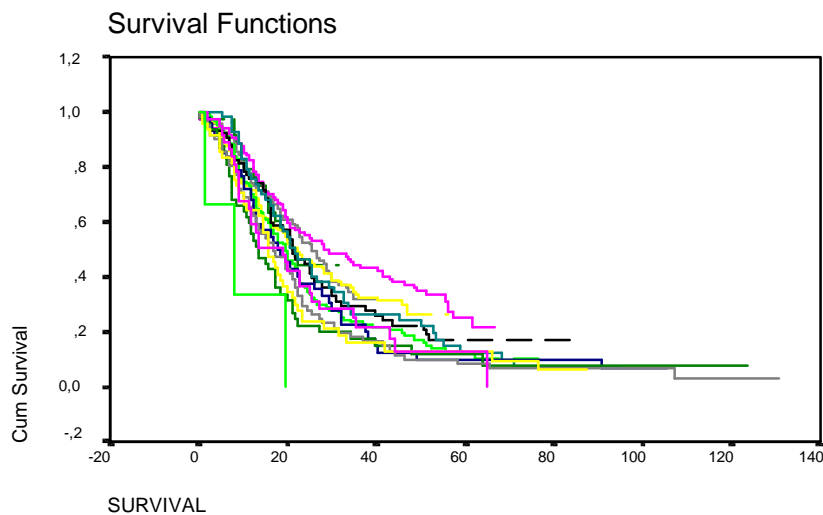
Δοκιμάσαμε λοιπόν να δημιουργήσουμε μια μεταβλητή που θα αφορούσε τον χρόνο που κάθε γυναίκα ξεκίνησε την αγωγή και άλλη μία όπου θα αναφέρεται το εξάμηνο κατά το οποίο ξεκίνησε. Παρακάτω θα δούμε λεπτομερέστερα κάθε μεταβλητή από αυτές.

Δοκιμάζουμε τον έλεγχο για τα **χρόνια**, ξεκινώντας από το «0» που αντιστοιχεί στο 1990 έως το «12» που αντιστοιχεί στο 2002. Τελικά βρέθηκε ότι οι συναρτήσεις επιβίωσης έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά από έτος σε έτος. Κάτι που φαίνεται καλύτερα παρακάτω:

| | Statistic | df | Significance |
|-------------|-----------|----|--------------|
| Log Rank | 44,89 | 12 | ,0000 |
| Breslow | 44,46 | 12 | ,0000 |
| Tarone-Ware | 46,48 | 12 | ,0000 |

Σχήμα 3.4.3. Έλεγχος για την ισότητα των συναρτήσεων επιβίωσης για τα επίπεδα της μεταβλητής Χρόνος Έναρξης της Χημειοθεραπείας

Το παρακάτω γράφημα (Σχήμα 3.4.3.) μας δίνει τις συναρτήσεις επιβίωσης σε κάθε χρόνο.



Σχήμα 3.4.4. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης κάθε Χρόνο Έναρξης της Χημειοθεραπείας

Εδώ παράλληλα κάναμε και έναν έλεγχο «τάσης», ο οποίος ανιχνεύει διατεταγμένες συναρτήσεις επιβίωσης, στα διάφορα έτη. Από τον έλεγχο αυτό, είδαμε ότι υπάρχει μια τέτοια τάση, η οποία είναι ανάλογη του έτους (δηλαδή φαίνεται να υπάρχει χρονική τάση). Παρακάτω δίνεται και η αναφορά του ελέγχου, όπου φαίνεται ξεκάθαρα η απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης ($H_0: S_0(t) = S_1(t) = \dots = S_{12}(t)$), έναντι της εναλλακτικής ($H_1: S_0(t) \leq S_1(t) \leq \dots \leq S_{12}(t)$, με τουλάχιστον μία αυστηρή ανισότητα):

| Μετρική = (-6, -5, -4, -3, -2, -1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6) | | | |
|---|-----------|----|--------------|
| | Statistic | df | Significance |
| Log Rank | 29,28 | 1 | ,0000 |
| Breslow | 26,24 | 1 | ,0000 |
| Tarone-Ware | 28,48 | 1 | ,0000 |

Σχήμα 3.4.5. Έλεγχος Τάσης των συναρτήσεων επιβίωσης για κάθε Χρόνο Έναρξης της Χημειοθεραπείας

Χρησιμοποιώντας στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox, στο οποίο έχουμε καταλήξει, και την παραπάνω μεταβλητή **Χρόνος Έναρξης Χημειοθεραπείας (YEAR)**, βλέπουμε ότι είναι πάρα πολύ σημαντική για το μοντέλο μας (Παράρτημα III (xii)). Θα πρέπει βέβαια να βγάλουμε από το μοντέλο τη μεταβλητή που αντιστοιχεί στη **μελέτη**, αφού δεδομένου ότι οι μελέτες έχουν μπει σε χρονική σειρά, θα υπάρξει υψηλή συσχέτιση.

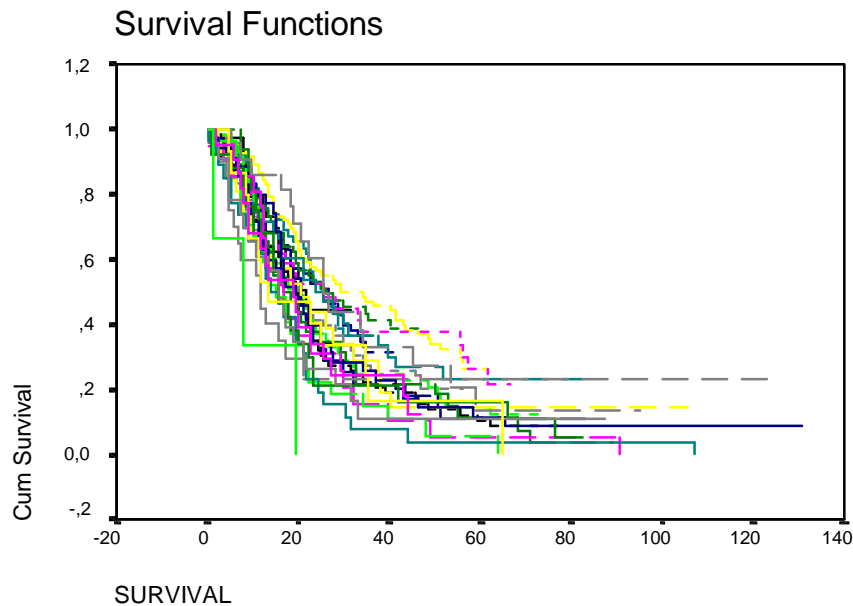
Η εκτίμηση του e^b που αντιστοιχεί στη μεταβλητή **Χρόνος Έναρξης Χημειοθεραπείας (YEAR)** μας επιβεβαιώνει για άλλη μια φορά σχετικά με τη βελτίωση του χρόνου επιβίωσης αναφορικά με το χρόνο, αφού είναι ξεκάθαρο ότι με το χρόνια έχουμε μείωση της συνάρτησης κινδύνου κατά 7% περίπου ($e^b = 0.933$).

Δοκιμάζουμε τους ίδιους ελέγχους και για τα **εξάμηνα**, για να δούμε αν αυτή η μείωση στην επιβίωση παρατηρείται και σε πιο «λεπτό» χρονικό διαχωρισμό. Ξεκινήσαμε από το «0» που αντιστοιχεί στο 2^ο εξάμηνο του 1990 έως το «23» που αντιστοιχεί στο 1^ο εξάμηνο του 2002. Στη μονοπαραμετρική ανάλυση αποφάνθηκε ότι οι συναρτήσεις επιβίωσης έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά από εξάμηνο σε εξάμηνο. Κάτι που φαίνεται άμεσα στα αποτελέσματα των τεστ παρακάτω:

| | Statistic | df | Significance |
|-------------|-----------|----|--------------|
| Log Rank | 57,36 | 23 | ,0001 |
| Breslow | 54,82 | 23 | ,0002 |
| Tarone-Ware | 56,71 | 23 | ,0001 |

Σχήμα 3.4.6. Έλεγχος για την ισότητα των συναρτήσεων επιβίωσης για τα επίπεδα της μεταβλητής **Εξάμηνο Έναρξης της Χημειοθεραπείας**

Το παρακάτω γράφημα (Σχήμα 3.4.6.) μας δίνει τις συναρτήσεις επιβίωσης σε κάθε εξάμηνο.



Σχήμα 3.4.7. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης κάθε Εξάμηνο Έναρξης της Χημειοθεραπείας

Εδώ παράλληλα κάναμε και έναν έλεγχο «τάσης», ο οποίος ανιχνεύει διατεταγμένες συναρτήσεις επιβίωσης, στα διάφορα εξάμηνα. Από τον έλεγχο αυτό, είδαμε ότι υπάρχει μια τέτοια τάση, η οποία είναι ανάλογη του εξαμήνου (δηλαδή φαίνεται να υπάρχει χρονική τάση). Παρακάτω δίνεται και η αναφορά του ελέγχου (Σχήμα 3.4.7.), όπου φαίνεται

ξεκάθαρα η απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης ($H_0: S_0(t) = S_1(t) = \dots = S_{23}(t)$), έναντι της εναλλακτικής ($H_1: S_0(t) \leq S_1(t) \leq \dots \leq S_{23}(t)$), με τουλάχιστον μία αυστηρή ανισότητα):

| | Statistic | df | Significance |
|-------------|-----------|----|--------------|
| Log Rank | 30,30 | 1 | ,0000 |
| Breslow | 27,37 | 1 | ,0000 |
| Tarone-Ware | 29,62 | 1 | ,0000 |

Σχήμα 3.4.8. Έλεγχος Τάσης των συναρτήσεων επιβίωσης για κάθε Εξάμηνο Έναρξης της Χημειοθεραπείας

Χρησιμοποιώντας τώρα την παραπάνω μεταβλητή **Εξάμηνο Έναρξης Χημειοθεραπείας** (HALFYEAR) και στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox, στο οποίο έχουμε καταλήξει, βλέπουμε ότι παρουσιάζεται πολύ σημαντική για το μοντέλο μας (Παράρτημα III (xiii)). Θα πρέπει βέβαια και πάλι να βγάλουμε από το μοντέλο τη μεταβλητή που αντιστοιχεί στη **Μελέτη**, αφού δεδομένου ότι οι μελέτες έχουν μπει σε χρονική σειρά, θα υπάρξει υψηλή συσχέτιση.

Η εκτίμηση του e^b που αντιστοιχεί στη μεταβλητή **Χρόνος Έναρξης Χημειοθεραπείας** (HALFYEAR) μας επιβεβαιώνει για άλλη μια φορά σχετικά με τη βελτίωση του χρόνου επιβίωσης αναφορικά με το χρόνο, αφού είναι ξεκάθαρο ότι με τα χρόνια έχουμε μείωση της συνάρτησης κινδύνου κατά 3,5% ($e^b = 0.965$).

Για το χρόνο υποτροπής τα αποτελέσματα ήταν περίπου 6% μείωση για κάθε έτος έναρξης της χημειοθεραπείας και περίπου 3% για κάθε εξάμηνο.

3.4.4 Έλεγχος Επίδρασης του Herceptin

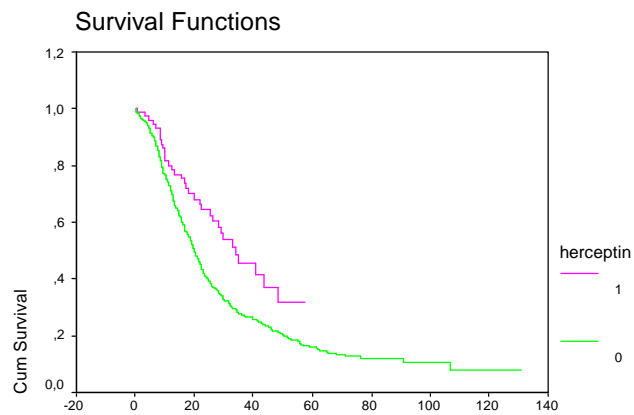
Κατά τη διάρκεια μελέτης των δεδομένων υπήρξε μια ανησυχία για την καταλληλότητα της χρήσης ασθενών που είχαν υπερέκφραση του ογκογονιδίου HER-2/neu (μελέτες HE 11/99 και He 11/00), αφού στα άτομα αυτά χορηγήθηκε θεραπεία με Herceptin, το οποίο είναι γνωστό ότι βελτιώνει το χρόνο επιβίωσης.

Ξεκινώντας με μονοπαραμετρικό έλεγχο, παρατηρήθηκε ότι η επιβίωση των ασθενών που είχαν θεραπεία με Herceptin διαφέρει σημαντικά από αυτή των υπόλοιπων ασθενών.

Στη συνέχεια, παρατίθεται ο αντίστοιχος έλεγχος (Σχήμα 3.4.8.) και το σχετικό γράφημα (Σχήμα 3.4.9.).

| | Statistic | df | Significance |
|-------------|-----------|----|--------------|
| Log Rank | 9,46 | 1 | ,0021 |
| Breslow | 9,11 | 1 | ,0025 |
| Tarone-Ware | 9,75 | 1 | ,0018 |

Σχήμα 3.4.9. Έλεγχος ισότητας των συναρτήσεων επιβίωσης για την χορήγηση ή όχι Herceptin



Σχήμα 3.4.10. Γράφημα με τις συναρτήσεις επιβίωσης για την χορήγηση ή όχι Herceptin

Χρησιμοποιώντας τη μεταβλητή Herceptin και στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox, φάνηκε ότι έπρεπε να αφαιρεθεί από το μοντέλο η μεταβλητή που αφορά στις μελέτες (WhichHecogProt), καθώς παρουσιάστηκε να έχει υψηλή συσχέτιση με τη μεταβλητή αυτή. Στο παράρτημα III (xiv) υπάρχει ο πίνακας των συμμεταβλητών από την αναφορά του SPSS.

Όπως παρατηρούμε από την εκτίμηση του συντελεστή της μεταβλητής «*Herceptin*», υπάρχει διαφορά στη συνάρτηση κινδύνου με τρόπο τέτοιο που μας δείχνει ότι οι ασθενείς χωρίς Herceptin έχουν εν γένει μεγαλύτερο κίνδυνο (1.689 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος για τους ασθενείς που δεν τους χορηγείται Herceptin).

Διαφορετικά είναι τα αποτελέσματα για το χρόνο υποτροπής, όπου δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στην παρουσία ή όχι του Herceptin, ούτε στη μονομεταβλητή περίπτωση ούτε στο τελικό μοντέλο του Cox.

3.4.5 Έλεγχος Επίδρασης της Τυχαιοποίησης και του Herceptin, σε Μοντέλο Με Χρόνο Έναρξης Χημειοθεραπείας

Δεδομένου ότι κατά την εισαγωγή των μεταβλητών που αφορούν την **Τυχαιοποίηση** ή τη θεραπεία με **Herceptin** παρουσιαζόταν υψηλή συσχέτιση με τη μεταβλητή **Μελέτη**, δοκιμάστηκε να χρησιμοποιηθεί το μοντέλο του Cox όπου αντί για τη μεταβλητή **Μελέτη** χρησιμοποιείται ο «χρόνος έναρξης της χημειοθεραπείας». Με αυτό το τρόπο γίνεται δυνατή η αξιολόγηση των επιδράσεων της **Τυχαιοποίησης** και της θεραπείας με **Herceptin** σε σχέση με τον ημερολογιακό χρόνο.

Χρησιμοποιώντας κάθε μεταβλητή χωριστά, παρατηρήθηκε ότι οι μεταβλητές συνέχιζαν να είναι πολύ σημαντικές (Παράρτημα III (xv)), ενώ στην περίπτωση εισαγωγής και των δύο μεταβλητών (**Τυχαιοποίηση** και **Herceptin**), το μοντέλο που προκύπτει εξαιρεί τη μεταβλητή που αφορά την θεραπεία με Herceptin ή όχι, αφού δεν τη θεωρεί σημαντική. Στο Παράρτημα III (xvi) παρατίθεται ο πίνακας των συμμεταβλητών του μοντέλου με τις δύο μεταβλητές μαζί.

Από τα αποτελέσματα λοιπόν της μελέτης πάνω στο **Herceptin** και στην **Τυχαιοποίηση** σχετικά με το χρόνο έναρξης της χημειοθεραπείας, προέκυψε ότι:

- Η **Τυχαιοποίηση** είναι σημαντικός παράγοντας και θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε ένα μοντέλο όπου δεν χρησιμοποιείται η μεταβλητή που αφορά τις Μελέτες (ώστε να μη παρουσιάζεται συσχέτιση).
- Η μεταβλητή **Herceptin** δεν παρουσιάζεται ως σημαντικός παράγοντας. Αυτό μας καθησυχάζει για την καταλληλότητα της χρήση των δεδομένων ασθενών που είχαν θεραπευτική αγωγή με Herceptin.

3.5 ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗΣ

3.5.1 Γενικά

Συνεχίζουμε την ανάλυση των δεδομένων μας, με τη μετανάλυση των στοιχείων από κάθε μελέτη. Καθώς έχουμε στο σύνολο των μελετών έναν αριθμό μελετών που δεν είναι τυχαιοποιημένες προτιμητέο είναι η ανάλυση να γίνει με χρήση λόγων κινδύνου. Θα βρούμε τους λογάριθμους των λόγων κινδύνου για τις μεταβλητές που μας ενδιαφέρουν σε κάθε μελέτη χωριστά και στη συνέχεια θα προσπαθήσουμε να τους συνδυάσουμε με χρήση μοντέλων σταθερών ή τυχαίων επιδράσεων. Η επιλογή μεταξύ των μοντέλων σταθερών ή τυχαίων επιδράσεων θα εξαρτηθεί από την ετερογένεια των δεδομένων καθώς και από τα διαγράμματα φουγάρο (*funnel plots*), που με τα 95% όρια εμπιστοσύνης μας βοηθούν να καταλάβουμε τα αποτελέσματα ποιων μελετών παρεκκλίνουν από το σύνολο. Ακόμη θα δοκιμάσουμε και τα δύο μοντέλα σε όλες τις περιπτώσεις, όπου θα γίνει ίσως καλύτερα αντιληπτή η ανάγκη χρήσης μοντέλου τυχαίων επιδράσεων.

Η όλη διαδικασία θα πραγματοποιηθεί για τις μεταβλητές που θεωρήθηκαν σημαντικές για τα μοντέλα μας (τόσο για το χρόνο επιβίωσης όσο και για το χρόνο υποτροπής), ενώ θα ελέγξουμε και ένα σύνολο μεταβλητών που αν και δε βρέθηκε σημαντικό στα προηγούμενα μοντέλα του Cox, θέλουμε να δούμε παρ' όλα αυτά πως συμπεριφέρονται και τι αποτελέσματα δίνουν.

Για τις μεταβλητές που θα προκύψει ότι συμπεριφέρονται ικανοποιητικά σχετικά με την υπόθεση ομοιογένειας, θα τεκμηριωθεί το γεγονός ότι καλώς χρησιμοποιήσαμε τα δεδομένα των διαφορετικών μελετών στην ανάλυση επιβίωσης ως μέρη ενός μόνο πληθυσμού. Παράλληλα θα δούμε την επίδραση των μεταβλητών υπολογισμένη στο σύνολο των μελετών.

Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετανάλυσης για τις μεταβλητές: **Δείκτης Κλινικής Κατάστασης** (performance status), **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων** (ER-status), **Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων** (local), **Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο** (dist.brain) (αυτή η μεταβλητή μελετάται μόνο για το χρόνο επιβίωσης), **Μακρινή**

Μετάσταση στο Ήπαρ (dist.liver), Ύπαρξη Μακρινών Μεταστάσεων (distant), Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (dist.num), Θηλασμός (lactation), Ιστορικό Οικογένειας (family history), Κατάσταση Υποδοχέων Προγεστερόνης (PR-status), Προηγούμενη Επικουρική Χημειοθεραπεία (adj.chemo) και Ήλικία (age). Για τις μεταβλητές Δείκτης Κλινικής Κατάστασης και Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων που δεν είναι δίτιμες, δημιουργήσαμε επιμέρους μεταβλητές. Για τη μεταβλητή Δείκτης Κλινικής Κατάστασης δημιουργήσαμε τις μεταβλητές ps.01, ps.12 και ps.02 που είναι δίτιμες και αφορούν στους ασθενείς με δείκτη κλινικής κατάστασης τον δεύτερο αριθμό σε σχέση με αυτούς που έχουν δείκτη κλινικής κατάστασης τον πρώτο αριθμό (π.χ. για το ps.01, τους ασθενείς με δείκτη κλινικής κατάστασης 1 σε σχέση με αυτούς που έχουν δείκτη κλινικής κατάστασης 0 (control group)). Για τη μεταβλητή Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων εκτός από τις: dist.01, dist.12, dist.23 (που λειτουργούν με τρόπο αντίστοιχο με αυτό των μεταβλητών ps.ij), δημιουργήσαμε και άλλη μια μεταβλητή ομαδοποιώντας δύο-δύο τα επίπεδα της αρχικής μεταβλητής. Δημιουργήσαμε έτσι τη μεταβλητή dist.num, η οποία συγκρίνει τους ασθενείς που έχουν δύο ή περισσότερες μεταστάσεις με αυτούς που έχουν λιγότερες από δύο μεταστάσεις.

Για τη διαδικασία αυτή χρησιμοποιήσαμε το στατιστικό πρόγραμμα RevMan 4.2 (*Review Manager*). Παραθέτουμε τους πίνακες με τα μοντέλο τυχαίων επιδράσεων μόνο στις περιπτώσεις που αυτά διαφέρουν από αυτά των σταθερών επιδράσεων. Σε κάποιες περιπτώσεις προσπαθούμε να αναγνωρίσουμε τις μελέτες των οποίων τα αποτελέσματα παρεκκλίνουν από το σύνολο μας και ανάλογα με τη σημαντικότητα των μελετών τις αφαιρούμε για να δούμε τη διαφοροποίηση. Στις παραπάνω περιπτώσεις έχουμε και τα γραφήματα φουγάρο των αντίστοιχων μεταβλητών, τα οποία είναι πολύ βοηθητικά όταν μάλιστα έχουμε και κάποια όρια εμπιστοσύνης (στην περίπτωσή μας χρησιμοποιούμε τα 95% όρια εμπιστοσύνης). Θα πρέπει να επισημάνουμε ότι το στατιστικό πρόγραμμα RevMan ως μέτρο ακρίβειας για τα γραφήματα φουγάρο, χρησιμοποιεί το τυπικό σφάλμα των εκτιμήσεων των επιδράσεων των μελετών.

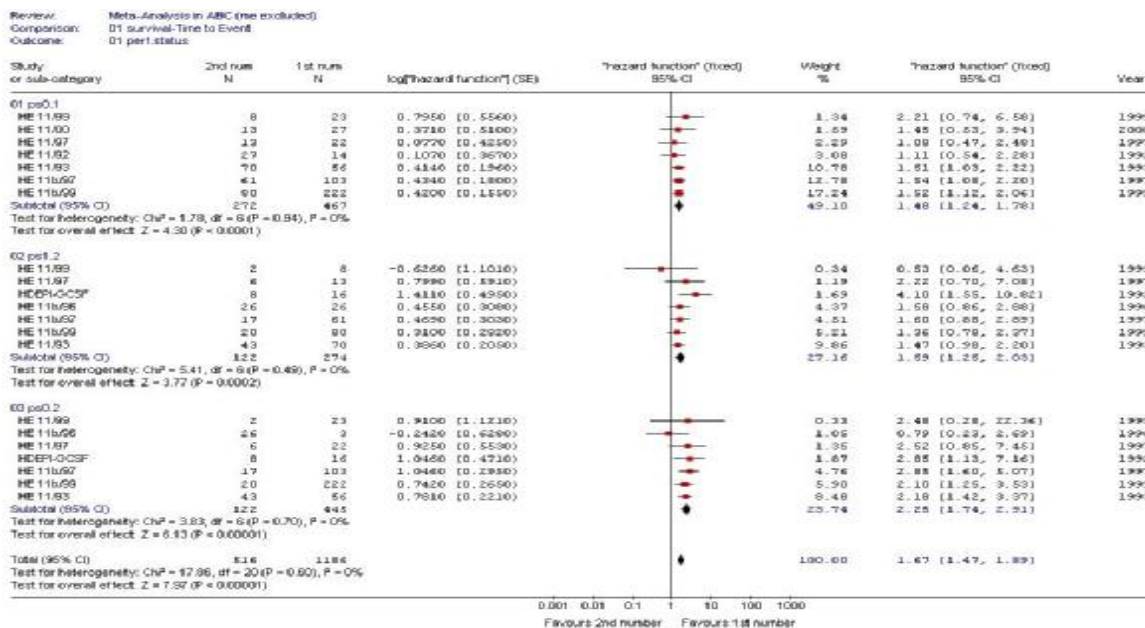
3.5.2 Αποτελέσματα για το Χρόνο Επιβίωσης

Γενικότερα τα αποτελέσματα της μετανάλυσής μας είναι ικανοποιητικά (όλοι οι πίνακες και τα γραφήματα δίνονται στο Παράρτημα IV, Α). Συγκεκριμένα δεν παρατηρείται κανένα πρόβλημα στις μεταβλητές: Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων (ER-status), Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων (local), Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο (dist.brain), Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ (dist.liver), Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (και για τις δύο μεταβλητές dist.num & dist.ij), Θηλασμός (lactation), Ιστορικό Οικογένειας (family history), Κατάσταση Υποδοχέων Προγεστερόνης (PR-status), Ηλικία Ασθενών (age). Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3.5.1.) βλέπουμε και κάποια στοιχεία για αυτές τις μεταβλητές.

| Μεταβλητή | Στατιστικό | p-value |
|--|------------|---------|
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων | 5.52 | 0.60 |
| Ύπαρξη Τοπικής Μετάστασης | 7.06 | 0.53 |
| Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο | 8.19 | 0.22 |
| Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ | 5.49 | 0.70 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (distnum) | 5.92 | 0.66 |
| Θηλασμός | 8.69 | 0.28 |
| Οικογενειακό Ιστορικό | 7.72 | 0.36 |
| Κατάσταση Υποδοχέων Προγεστερόνης | 0.46 | 0.99 |
| Ηλικία Ασθενών | 7.40 | 0.39 |

Πίνακας 3.5.1. Στοιχεία από τη μετανάλυση για την Ετερογένεια κάποιων μεταβλητών

Για τη μεταβλητή Δείκτης Κλινικής Κατάστασης οριακό πρόβλημα παρουσιάζεται μόνο στην μεταβλητή ps.01 (φαίνεται τόσο η διαφορά των μοντέλων σταθερών και τυχαίων επιδράσεων, όσο και στο γράφημα φουγάρο), το οποίο όμως μειώνεται σε σημαντικότατο βαθμό με την απομάκρυνση της μελέτης He 11b/96 και εξαλείφεται εντελώς με την απομάκρυνση και της μελέτης HDEPI. Οι συγκεκριμένες μελέτες δεν έχουν τόση βαρύτητα δεδομένου ότι είναι αρκετά παλιές (με πολλές ελλείπουσες τιμές), έχουν λίγα άτομα και είναι μη τυχαιοποιημένες. Μετά από την προαναφερθείσα απομάκρυνση των μελετών, ο πίνακας με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων βρίσκεται παρακάτω (Σχήμα 3.5.1.).



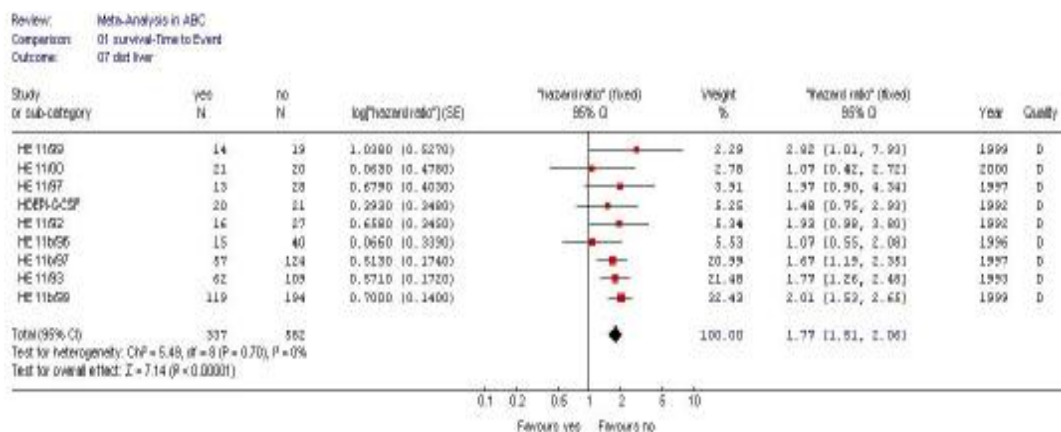
Σχήμα 3.5.1. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή Δείκτης Κλινικής Κατάστασης

Για τη μεταβλητή **Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων** (dist.ij) έχουμε ότι για κάθε μια από τις τρεις μεταβλητές: dist.01, dist.12, dist.23 ενοείται ο μικρότερος αριθμός μακρινών μεταστάσεων, με μόνη διαφοροποίηση στην περίπτωση της dist.01 όπου το p-value είναι αρκετά μεγάλο (0.13) για να απορρίψουμε την ισότητα της επίδρασης των δύο πλευρών (καμία μακρινή μετάσταση έναντι μίας μακρινής μετάστασης).

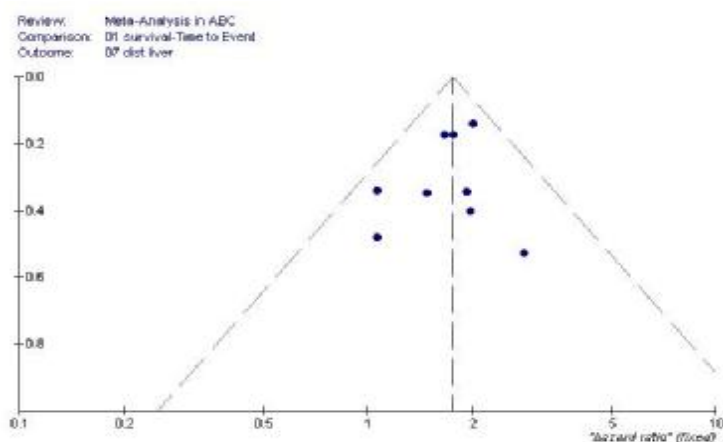
Για τη μεταβλητή **Ηλικία Ασθενών** (age), είχαμε επίσης «ίσως» ένα πρόβλημα (αφού το p-value του τεστ ετερογένειας είναι 0.15). Με την απομάκρυνση της μελέτης HDEPI το πρόβλημα αυτό εξαφανίζεται (το p-value γίνεται 0.39). Επομένως δεν υπάρχει σημαντική ετερογένεια στον πληθυσμό μας ως προς τη μεταβλητή αυτή.

Για τη μεταβλητή **Ύπαρξη Μακρινών Μεταστάσεων**, βλέπουμε ότι υπάρχει ετερογένεια στον πληθυσμό μας ως προς αυτή τη μεταβλητή. Βλέποντας και τα δύο μοντέλα, καταλήγουμε ότι θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της ολικής επίδρασης της ύπαρξης μακρινών μεταστάσεων, το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, το οποίο μας δίνει την εκτίμηση HR=1.44. Επειδή όμως το στατιστικό τεστ βγαίνει μη στατιστικά σημαντικό (Z=1.36, με p-value=0.17), δεν μπορούμε να δεχτούμε ότι επηρεάζει η ύπαρξη μακρινών μεταστάσεων (γενικά) στην επιβίωση των γυναικών με προχωρημένο καρκίνο του μαστού.

Στη συνέχεια, ως παράδειγμα, βλέπουμε τα μοντέλα σταθερών επιδράσεων καθώς και τα γραφήματα φουγάρο των μεταβλητών **Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ** και **Θηλασμός** (Σχήμα 3.5.2, Σχήμα 3.5.3., Σχήμα 3.5.4., Σχήμα 3.5.5.).

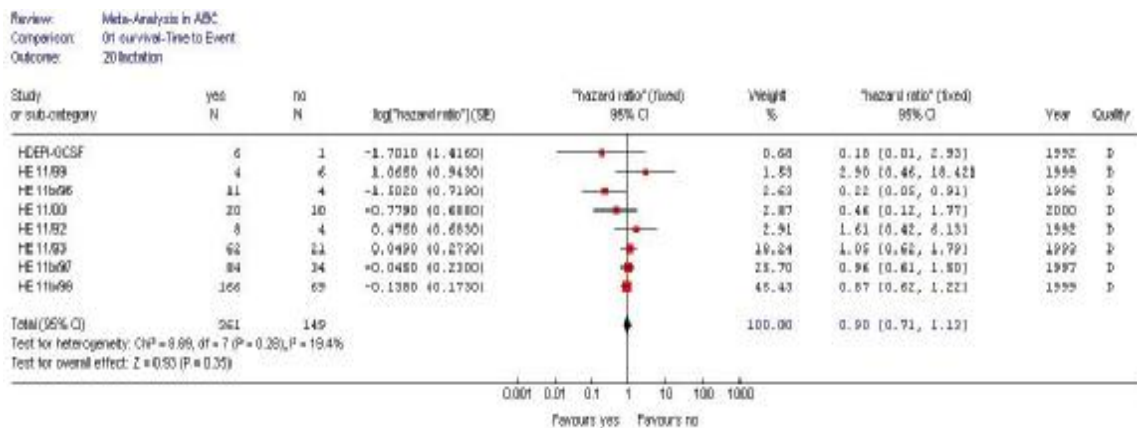


Σχήμα 3.5.2. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ

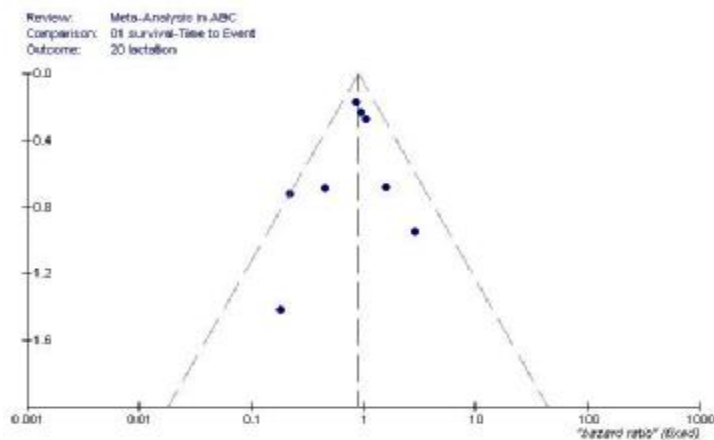


Σχήμα 3.5.3. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ

Στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ, από τον έλεγχο ετερογένειας ($X^2=5.49$, με $p\text{-value}=0.70$) είναι ξεκάθαρο ότι δεν παρουσιάζεται ετερογένεια στον πληθυσμό των ασθενών σχετικά με αυτή τη μεταβλητή, κάτι που φαίνεται και στο γράφημα φουγάρο από την καλή διάταξη του δείγματος μέσα στα 95% όρια εμπιστοσύνης. Όσον αφορά στην επίδραση της ύπαρξης μετάστασης στο ήπαρ στην επιβίωση των ασθενών, φαίνεται από το παραπάνω γράφημα, ότι η εκτίμηση της ολικής επίδρασης ευνοεί την μη ύπαρξη τέτοιου είδους μετάστασης ($Z = 7.14$, με $p\text{-value}<0.00001$, ενώ “fixed hazard ratio”=1.77).



Σχήμα 3.5.4. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή **Θηλασμός**



Σχήμα 3.5.5. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή **Θηλασμός**

Στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή **Θηλασμός**, από τον έλεγχο ετερογένειας ($X^2=8.69$, με $p\text{-value}=0.28$) είναι ξεκάθαρο ότι δεν παρουσιάζεται ετερογένεια στον πληθυσμό των ασθενών σχετικά με αυτή τη μεταβλητή, κάτι που φαίνεται και στο γράφημα φουγάρο από την καλή διάταξη του δείγματος μέσα στα 95% όρια εμπιστοσύνης. Όσον αφορά στην επίδραση του θηλασμού στην επιβίωση των ασθενών, φαίνεται από το παραπάνω γράφημα, ότι η εκτίμηση της ολικής επίδρασης δεν ευνοεί καμία από τις καταστάσεις θηλασμός ή έλλειψη θηλασμού ($Z=0.93$, με $p\text{-value}=0.35$, ενώ “fixed hazard ratio”=0.90).

Στο Πίνακα 3.5.2., υπάρχουν στοιχεία για την προγνωστική ικανότητα των μεταβλητών που μελετήθηκαν.

| <i>Μεταβλητή</i> | <i>Συνολικό HR</i> | <i>p-value</i> | <i>Εννοείται</i> | |
|---|--------------------|----------------|----------------------|------------------|
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης | | | ο μικρότερος δείκτης | |
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων | 0.72 | 0.001 | το θετικό-οριακό | |
| Υπαρξη Τοπικής Μετάστασης | 0.99 | 0.87 | - | |
| Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο | 2.03 | 0.002 | Η μη ύπαρξη | |
| Υπαρξη Μακρινής Μετάστασης | 1.44 | 0.17 | - | random |
| Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ | 1.77 | <0.00001 | Η μη ύπαρξη | |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (distnum) | 1.59 | <0.00001 | <2 μεταστάσεις | |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (dist.ij) | | | ο μικρότερος αριθμός | |
| Θηλασμός | 0.90 | 0.35 | - | |
| Οικογενειακό Ιστορικό | 0.97 | 0.80 | - | |
| Προηγούμενη Επικουρική Χημειοθεραπεία | 1.11 | 0.48 | - | random |
| Κατάσταση Υποδοχέων Προγεστερόνης | 0.73 | 0.002 | το θετικό-οριακό | |
| Ηλικία Ασθενών | 1 | 0.95 | - | εξαιρώντας HDEPI |

Πίνακας 3.5.2. Στοιχεία μετανάλυσης για την προγνωστική ικανότητα των μεταβλητών

Παρατηρώντας τα αποτελέσματα της μετανάλυσης σε σχέση με αυτά της μονομεταβλητής ανάλυσης, της στρωματοποιημένης μονομεταβλητής ανάλυσης και τέλος σε σχέση με αυτά του τελικού μοντέλου του Cox, είναι εμφανές ότι υπάρχει σύγκλιση αποτελεσμάτων, εκτός από συγκεκριμένες περιπτώσεις.

Για τις μεταβλητή **Υπαρξη Τοπικής Μετάστασης**, παρατηρείται ότι δεν υπάρχει προγνωστική ικανότητα, ενώ στο τελικό μοντέλο του Cox υπάρχει ως προγνωστικός παράγοντας. Συγκεκριμένα για τη μεταβλητή αυτή, παρατηρήθηκε στο μοντέλο του Cox πως είναι σημαντική και η αλληλεπίδραση της με τη **Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο**, μεταβλητή που εδώ παρουσιάζεται να επιδρά σημαντικά.

Για τη μεταβλητή **Κατάσταση Υποδοχέων Προγεστερόνης**, παρατηρείται ότι είναι ομοίως σημαντική με την **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων** ενώ στο τελικό μοντέλο του Cox δεν υπάρχει. Αυτό συνέβη διότι αφ' ενός είχε πολλές ελλείπουσες τιμές και αφ' ετέρου γιατί παρουσίαζε συσχέτιση με τη μεταβλητή **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων**, η οποία αποφασίστηκε να παραμείνει στο μοντέλο.

Από τα παραπάνω, γίνεται εμφανές το πλεονέκτημα των εκτιμήσεων μέσω του μοντέλου του Cox, καθώς οι εκτιμήσεις γίνονται παρουσία και των άλλων προγνωστικών παραγόντων που επηρεάζουν συγχυτικά. Ενώ βέβαια τα αποτελέσματα του πίνακα 3.5.2. μας επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα των προηγούμενων διαδικασιών.

3.5.3 Αποτελέσματα για το Χρόνο Υποτροπής

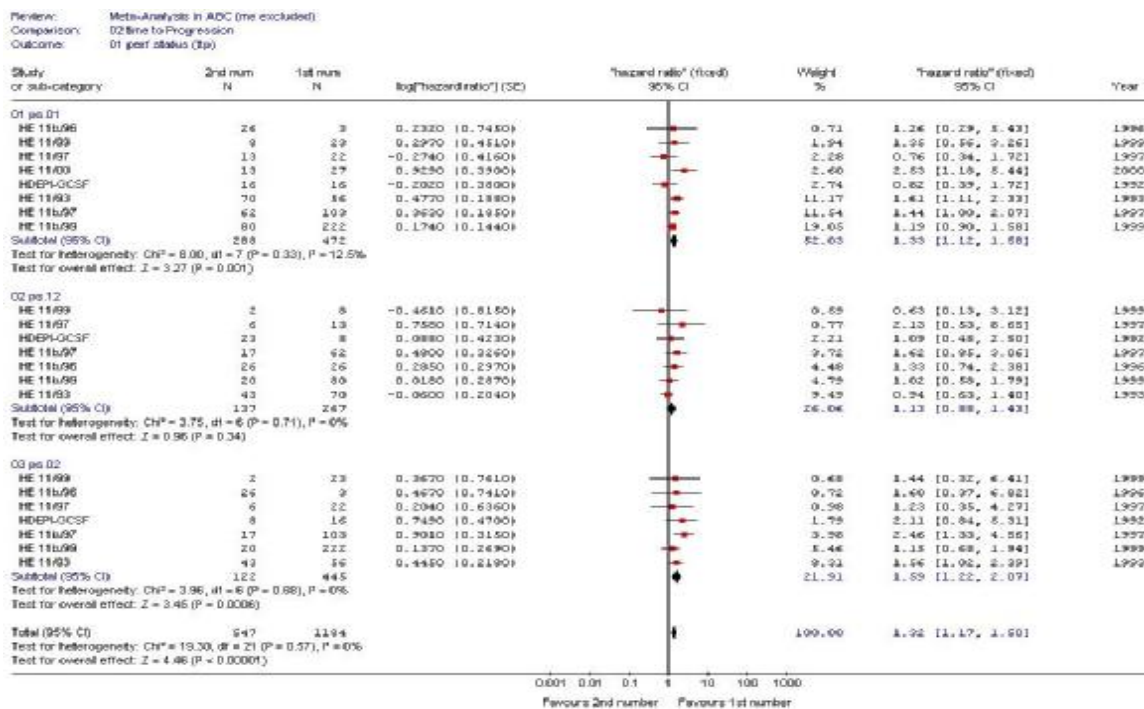
Τα αποτελέσματα της μετανάλυσης και για το χρόνο υποτροπής είναι εξίσου ικανοποιητικά (όλοι οι πίνακες και τα γραφήματα δίνονται στο Παράρτημα IV, Β). Συγκεκριμένα δεν παρατηρείται κανένα πρόβλημα στις μεταβλητές: **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων** (ER-status), **Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων** (local), **Ύπαρξη Μακρινών Μεταστάσεων** (distant), **Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ** (dist.liver), **Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων** (και για τις δύο μεταβλητές dist.num & dist.ij), **Θηλασμός** (lactation), **Ιστορικό Οικογένειας** (family history), **Κατάσταση Υποδοχέων Προγεστερόνης** (PR-status), **Ηλικία Ασθενών** (age).

Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3.5.3.) βλέπουμε στοιχεία για την ετερογένεια αυτών των μεταβλητών.

| <i>Μεταβλητή</i> | <i>Στατιστικό</i> | <i>p-value</i> |
|---|-------------------|----------------|
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων | 3.44 | 0.84 |
| Ύπαρξη Τοπικής Μετάστασης | 6.66 | 0.57 |
| Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ | 8.57 | 0.28 |
| Ύπαρξη Μακρινής Μετάστασης | 3.15 | 0.79 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (distnum) | 8.07 | 0.43 |
| Θηλασμός | 5.96 | 0.54 |
| Οικογενειακό Ιστορικό | 6.54 | 0.48 |
| Κατάσταση Υποδοχέων Προγεστερόνης | 4.59 | 0.47 |
| Ηλικία Ασθενών | 4.63 | 0.80 |

Πίνακας 3.5.3. Στοιχεία από τη μετανάλυση για την Ετερογένεια κάποιων μεταβλητών (ttr)

Για τη μεταβλητή **Δείκτης Κλινικής Κατάστασης** οριακό πρόβλημα παρουσιάζεται μόνο στις μεταβλητές ps.01 και ps.12 (φαίνεται τόσο η διαφορά των μοντέλων σταθερών και τυχαίων επιδράσεων, όσο και στο γράφημα φουγάρο), το οποίο όμως εξαλείφεται απλώς με την απομάκρυνση της μελέτης HE 11/92 και από τις δύο μεταβλητές. Η συγκεκριμένη μελέτη δεν έχει τόση βαρύτητα δεδομένου ότι είναι αρκετά παλιά (με πολλές ελλείπουσες τιμές), ενώ ακόμη έχει λίγα άτομα και είναι μη τυχαιοποιημένη. Μετά από την προαναφερθείσα απομάκρυνση των μελετών, ο πίνακας με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων που παίρνουμε για τις ps.ij βρίσκεται παρακάτω (Σχήμα 3.5.6.).



Σχήμα 3.5.6. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή Δείκτης Κλινικής Κατάστασης (για την υποτροπή των ασθενών)

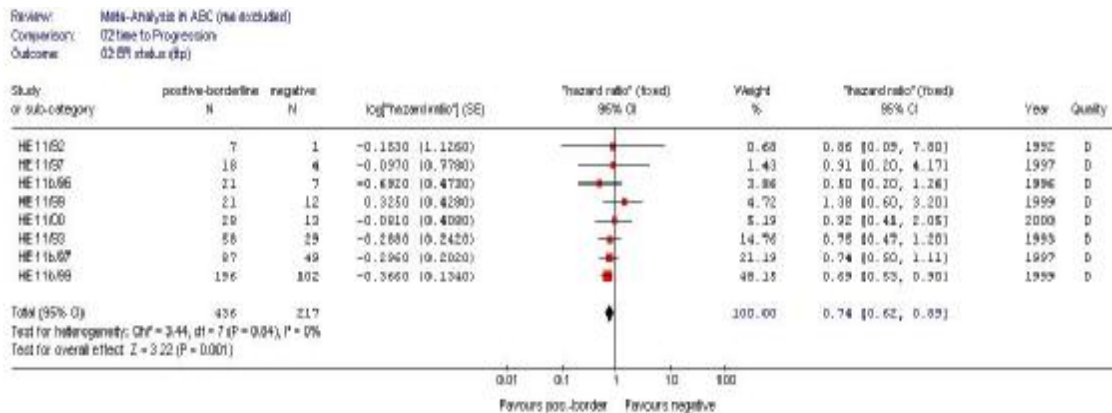
Για τη μεταβλητή **Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων** (dist.ij) έχουμε ότι για κάθε μια από τις δύο μεταβλητές: dist.01, dist.12 εννοείται ο μικρότερος αριθμός μακρινών μεταστάσεων. Διαφοροποίηση παρατηρούμε στην περίπτωση της dist.23 όπου το p-value είναι αρκετά μεγάλο (0.10) για να απορρίψουμε την ισότητα της επίδρασης των δύο πλευρών (τρεις μακρινές μεταστάσεις έναντι δύο μακρινών μεταστάσεων).

Για τις μεταβλητή **Υπαρξη Μακρινής Μετάστασης στο Ήπαρ**, βλέπουμε ότι υπάρχει ετερογένεια στον πληθυσμό μας ως προς αυτή τη μεταβλητή (φαίνεται τόσο η διαφορά των μοντέλων σταθερών και τυχαίων επιδράσεων, όσο και στο γράφημα φουγάρο). Το πρόβλημα αυτό όμως εξαλείφεται απλώς με την απομάκρυνση της μελέτης HE 11b/96. Η συγκεκριμένη μελέτη δεν έχει τόση βαρύτητα δεδομένου ότι είναι μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη με λίγα άτομα, η οποία επίσης έγινε αρκετά παλιά.

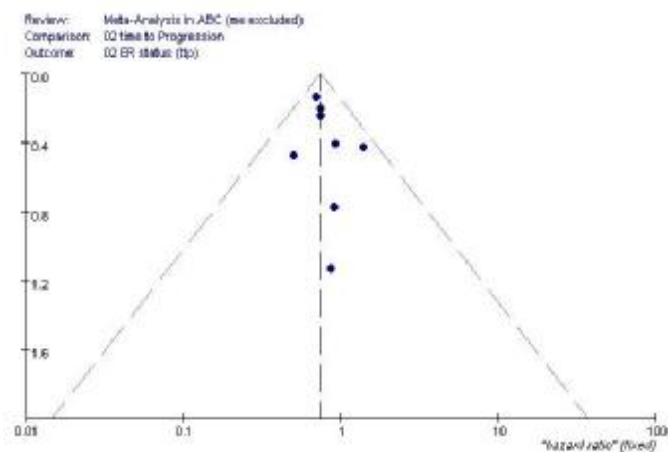
Τέλος για τη μεταβλητή **Προηγούμενη Επικουρική Χημειοθεραπεία** βλέπουμε ότι υπάρχει ετερογένεια στον πληθυσμό μας ως προς αυτή τη μεταβλητή. Βλέποντας και τα δύο μοντέλα, καταλήγουμε ότι θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της ολικής επίδρασης της ύπαρξης μακρινών μεταστάσεων, το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Καταλήγουμε σε αυτό καθώς δεν βλέπουμε κάποια μελέτη να διαφοροποιείται αρκετά από το σύνολο, και

προσπαθώντας να εξαιρέσουμε κάποιες μελέτες (π.χ. την HDEPI), δεν υπάρχει αξιολογη βελτίωση. Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων για τη μεταβλητή Προηγούμενη Επικουρική Χημειοθεραπεία μας δίνει την εκτίμηση HR=1.20. Το στατιστικό τεστ βγαίνει στατιστικά σημαντικό (Z=2.22, με p-value=0.03), άρα μπορούμε να δεχτούμε ότι επηρεάζει αρνητικά η προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία στην υποτροπή των γυναικών με προχωρημένο καρκίνο του μαστού.

Στη συνέχεια, ως παράδειγμα, βλέπουμε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων καθώς και το γράφημα φουγάρο της μεταβλητής Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων (Σχήμα 3.5.6., Σχήμα 3.5.7.).



Σχήμα 3.5.7. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων



Σχήμα 3.5.8. Γράφημα φουγάρο επιδράσεων για τη μεταβλητή Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων

Στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων**, από τον έλεγχο ετερογένειας ($X^2=3.44$, με $p\text{-value}=0.84$) είναι ξεκάθαρο ότι δεν παρουσιάζεται ετερογένεια στον πληθυσμό των ασθενών σχετικά με αυτή τη μεταβλητή, κάτι που φαίνεται και στο γράφημα φουγάρο από την καλή διάταξη του δείγματος μέσα στα 95% όρια εμπιστοσύνης. Όσον αφορά στην επίδραση της κατάστασης των υποδοχέων οιστρογόνων στην επιβίωση των ασθενών, βλέπουμε από το παραπάνω γράφημα, ότι η εκτίμηση της ολικής επίδρασης ευνοεί την θετική-οριακή κατάσταση ($Z= 3.22$, με $p\text{-value}=0.001$, ενώ “fixed hazard ratio”=0.74).

Στο Πίνακα 3.5.4., υπάρχουν στοιχεία για την προγνωστική ικανότητα των μεταβλητών που μελετήθηκαν, σχετικά με το χρόνο υποτροπής.

| Μεταβλητή | Συνολικό HR | p-value | Εννοείται | |
|---|--------------------|----------------|----------------------|---------------------|
| Δείκτης Κλινικής Κατάστασης | | | ο μικρότερος δείκτης | |
| Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων | 0.74 | 0.001 | το θετικό-οριακό | |
| Υπαρξη Τοπικής Μετάστασης | 0.93 | 0.35 | - | |
| Υπαρξη Μακρινής Μετάστασης | 1.83 | <0.00001 | η μη ύπαρξη | |
| Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ | 1.69 | <0.00001 | η μη ύπαρξη | εξαιρώντας HE11b/96 |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (distnum) | 1.49 | <0.00001 | <2 μεταστάσεις | |
| Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (dist.ij) | | | ο μικρότερος αριθμός | |
| Θηλασμός | 0.76 | 0.03 | ο θηλασμός | |
| Οικογενειακό Ιστορικό | 1.10 | 0.40 | - | |
| Προηγούμενη Επικουρική Χημειοθεραπεία | 1.15 | 0.35 | - | random |
| Κατάσταση Υποδοχέων Προγεστερόνης | 0.82 | 0.03 | το θετικό-οριακό | |
| Ηλικία Ασθενών | 0.90 | 0.16 | - | |

Πίνακας 3.5.4. Στοιχεία μετανάλυσης για την προγνωστική ικανότητα των μεταβλητών (ttp)

Παρατηρώντας τα αποτελέσματα της μετανάλυσης σε σχέση με αυτά της μονομεταβλητής ανάλυσης, της στρωματοποιημένης μονομεταβλητής ανάλυσης και τέλος σε σχέση με αυτά του τελικού μοντέλου του Cox, είναι εμφανές ότι υπάρχει σύγκλιση αποτελεσμάτων, εκτός από συγκεκριμένες περιπτώσεις.

Για τη μεταβλητή **Υπαρξη μακρινής Μετάστασης**, παρατηρείται να έχει σημαντική διαφορά στα επίπεδα της, ενώ δεν υπάρχει στο μοντέλο του Cox. Αυτό βέβαια δικαιολογείται καθώς στο μοντέλο υπάρχουν άλλες μεταβλητές που αφορούν σε μακρινές μεταστάσεις, οι οποίες μειώνουν προφανώς την ξεχωριστή επίδραση αυτής της μεταβλητής.

Για τη μεταβλητή **Θηλασμός**, παρατηρείται να έχει σημαντική διαφορά στα επίπεδά της, γεγονός που φάνηκε τόσο στη μονομεταβλητή, όσο και στο μοντέλο του Cox, όπου όμως προτιμήθηκε να μην συμπεριληφθεί για λόγους που αναφέρθηκαν στο **3.3.3**.

Για τη μεταβλητή **Κατάσταση Υποδοχέων Προγεστερόνης**, παρατηρείται ότι είναι ομοίως σημαντική με την **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων** ενώ στο τελικό μοντέλο του Cox δεν υπάρχει. Αυτό συνέβη διότι αφ' ενός είχε πολλές ελλείπουσες τιμές και αφ' ετέρου γιατί παρουσίαζε συσχέτιση με τη μεταβλητή **Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων**, η οποία αποφασίστηκε να παραμείνει στο μοντέλο.

Από τα παραπάνω, γίνεται εμφανές το πλεονέκτημα των εκτιμήσεων μέσω του μοντέλου του Cox, καθώς οι εκτιμήσεις γίνονται παρουσία και των άλλων προγνωστικών παραγόντων που επηρεάζουν συγχυτικά. Ενώ βέβαια τα αποτελέσματα του πίνακα 3.5.4. μας επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα των προηγούμενων διαδικασιών.

Συμπεράσματα

Ασχοληθήκαμε με όλες τις κλινικές δοκιμές φάσης II και φάσης III (6 μη τυχαιοποιημένες και 3 τυχαιοποιημένες μελέτες) που έγιναν από τη Ελληνική Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα στον ελλαδικό χώρο από το 1990 έως και σήμερα, και που αφορούσαν γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Τα δεδομένα μας που προέρχονται από ένα σύνολο 932 ατόμων, είναι ενημερωμένα μέχρι και το Δεκέμβριο του 2004.

Συγκεντρώνοντας τα αποτελέσματα της μελέτης μας, καταλήγουμε στα παρακάτω πορίσματα.

§ Σχετικά με το ερώτημά που αφορά την διαχρονική μεταβολή τόσο του χρόνου επιβίωσης όσο και του χρόνου υποτροπής ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του μαστού στον ελλαδικό χώρο, είναι ξεκάθαρο ότι υπάρχει μια αύξηση του χρόνου ζωής αυτών των ασθενών. Το προηγούμενο μάλιστα έγινε καλύτερα αντιληπτό με τη χρήση των νέων μεταβλητών που αντιστοιχούν στο χρόνο και στη συνέχεια στο εξάμηνο έναρξης της θεραπευτικής αγωγής, ανεξάρτητα από το είδος της αγωγής. Με αυτές τις μεταβλητές μπορέσαμε να δούμε την εξέλιξη του χρόνου επιβίωσης (και του χρόνου υποτροπής αντίστοιχα) σε σχέση με τον ημερολογιακό χρόνο. Η εξακριβωμένη πια βελτίωση του χρόνου ζωής (και του χρόνου υποτροπής αντίστοιχα) πιθανόν να είναι αποτέλεσμα αφ' ενός της βελτίωσης των θεραπευτικών αγωγών και αφ' ετέρου της βελτίωσης της όλης θεραπευτικής υποστήριξης (ίσως πιο καταρτισμένο και ενημερωμένο προσωπικό, καλύτερες συνθήκες νοσηλείας, καλύτερα εξοπλισμένα νοσοκομεία, μεγαλύτερη τεχνογνωσία, κ.α.).

§ Ελέγχοντας την ετερογένεια των δεδομένων μας τόσο με γραφικές μεθόδους (forest plots και funnel plots) όσο και μελετώντας τα αντίστοιχα μοντέλα σταθερών και τυχαίων επιδράσεων, καταλήξαμε στο ότι δεν παρατηρείται σημαντική ετερογένεια μεταξύ των δεδομένων των μελετών που μας απασχολούν. Η έλλειψη της ετερογένειας έδωσε τη δυνατότητα να αντιμετωπιστούν όλα τα δεδομένα ενιαία, σαν να έχουν προέλθει από έναν πληθυσμό. Χρησιμοποιήθηκαν μ' αυτό το τρόπο μέθοδοι ανάλυσης επιβίωσης για τον καθορισμό τελικά των μοντέλων του Cox για την επιβίωση και την υποτροπή των ασθενών, τα οποία παρουσιάζονται στη συνέχεια.

§ Το τελικό μοντέλο παλινδρόμησης του Cox που αφορά στο χρόνο επιβίωσης των ασθενών, στο οποίο καταλήξαμε, περιέχει τις παρακάτω συμμεταβλητές:

- Δείκτης Κλινικής Κατάστασης (PS)
- Μελέτη (WhichHecogProtocol)
- Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων (ER-status)
- Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων (Local)
- Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (DistNum)
- Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο (DistBrain)
- Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ (DistLive) , καθώς &
- Αλληλεπίδραση των μεταβλητών: Ύπαρξη Τοπικών Μεταστάσεων & Μακρινή Μετάσταση στον Εγκέφαλο: (DistBrain*Local)

Για τις παραπάνω μεταβλητές πιο συγκεκριμένα παρατηρείται ότι οι ασθενείς με υψηλότερο δείκτη κλινικής κατάστασης παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Οι μελέτες στις οποίες πήραν μέρος οι ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο όσο αυτές είναι πιο παλιές, γεγονός που μας υποδεικνύει ξανά την διαχρονική μεταβολή της επιβίωσης που είδαμε σε προηγούμενο συμπέρασμα. Για την κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων, μεγαλύτερο κίνδυνο παρουσιάζουν οι ασθενείς με αρνητικούς υποδοχείς, ενώ στις μεταστάσεις και στην αλληλεπίδραση έχουμε μεγαλύτερο κίνδυνο στην ύπαρξη αυτών ή στο μεγαλύτερο αριθμό αυτών, για την περίπτωση του αριθμού μακρινών μεταστάσεων.

§ Το τελικό μοντέλο παλινδρόμησης του Cox που αφορά στο χρόνο υποτροπής των ασθενών, στο οποίο καταλήξαμε, περιέχει τις παρακάτω συμμεταβλητές:

- Δείκτης Κλινικής Κατάστασης (PS)
- Μελέτη (WhichHecogProtocol)
- Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων (ER-status)
- Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων (DistNum)
- Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ (DistLive)

Για τις παραπάνω μεταβλητές πιο συγκεκριμένα παρατηρείται ότι οι ασθενείς με υψηλότερο δείκτη κλινικής κατάστασης παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής. Οι μελέτες στις οποίες πήραν μέρος οι ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερο

κίνδυνο υποτροπής όσο αυτές είναι πιο παλιές. Για την κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων, μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής παρουσιάζουν οι ασθενείς με αρνητικούς υποδοχείς, ενώ για τη μετάσταση στο ήπαρ μεγαλύτερος κίνδυνος υποτροπής παρουσιάζεται στην ύπαρξη αυτής. Για τον αριθμό μακρινών μεταστάσεων, μεγαλύτερος κίνδυνος υποτροπής παρουσιάζεται στο μεγαλύτερο αριθμό αυτών.

- § Κατά τη διάρκεια της ανάλυσης των δεδομένων μας, θεωρήθηκε σωστό να γίνει ένας έλεγχος για επίδραση της Τυχαιοποίησης, που ξεκίνησε από τις μελέτες HE 11/97 & το ένα μέλος της τυχαιοποιημένης HE 11b/97 (όπου είχαν ακριβώς την ίδια θεραπευτική αγωγή) και ο οποίος επεκτάθηκε στη συνέχεια στο σύνολο των μελετών. Στη μονομεταβλητή περίπτωση δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, αλλά λαμβάνοντας υπ' όψιν τους προγνωστικούς παράγοντες στο μοντέλο του Cox, η **Τυχαιοποίηση** παρουσιάζεται ως πολύ σημαντικός παράγοντας

- § Διερευνήσαμε τέλος κατά πόσο επηρέαζε τα αποτελέσματα το ότι συμπεριλάβαμε στη παρούσα εργασία μελέτες με ασθενείς, οι οποίοι παρουσίαζαν υπερέκφραση του ογκογονιδίου HER-2/neu και ως εκ τούτου είχαν θεραπεία με Herceptin, το οποίο είναι γνωστό ότι βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών. Τελικά προέκυψε ότι η συγκεκριμένη χρήση του Herceptin δεν επηρεάζει τα αποτελέσματά.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Παράρτημα I **Γραφήματα για το Χρόνο Επιβίωσης (tte)**

Παράρτημα II **Γραφήματα για το Χρόνο Υποτροπής (ttp)**

Παράρτημα III **Στοιχεία για την Τυχαιοποίηση το Herceptin και τη
Διαχρονική Μεταβολή του Χρόνου Επιβίωσης**

Παράρτημα IV **Γραφήματα Μετανάλυσης**

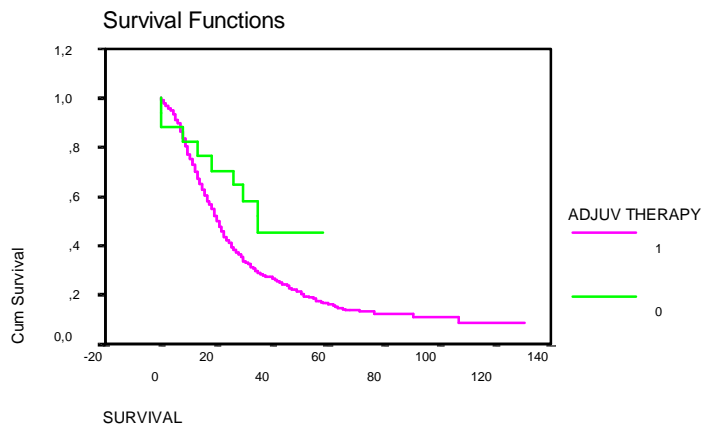
A. Γραφήματα για το Χρόνο Επιβίωσης (tte)

B. Γραφήματα για το Χρόνο Υποτροπής (ttp)

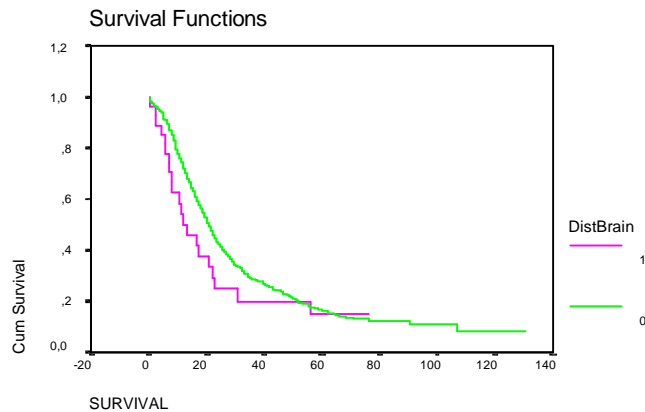
Παράρτημα Ι

Γραφήματα για το Χρόνο Επιβίωσης (tte)

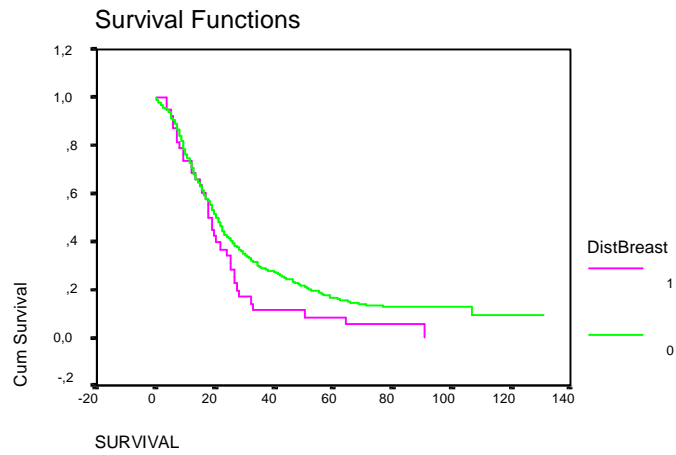
Γραφήματα και Πίνακες Ανάλυσης Επιβίωσης



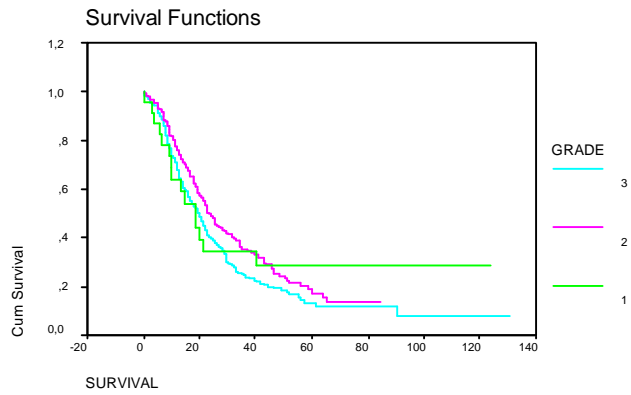
- i. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία



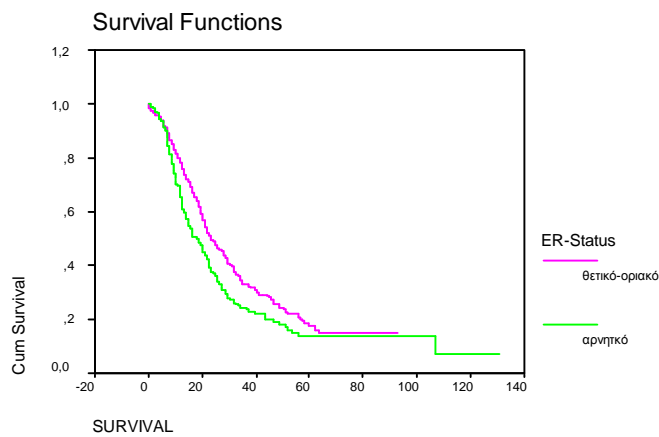
- ii. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής μακρινή μετάσταση στον εγκέφαλο



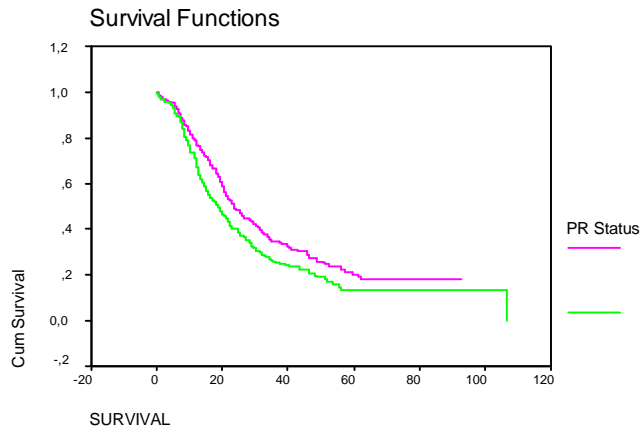
iii. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής μακρινή μετάσταση στο στήθος



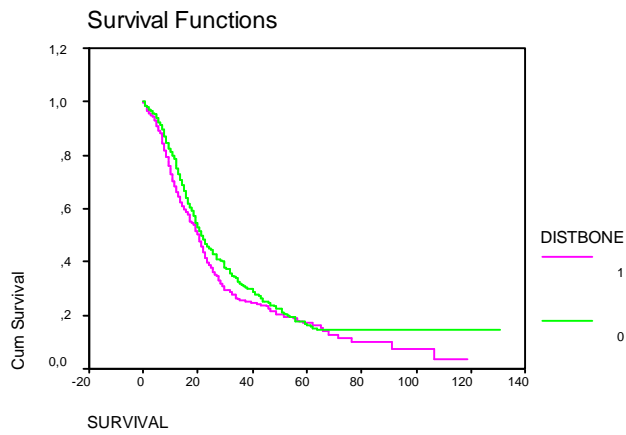
iv. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής Βαθμός Διαφοροποίησης



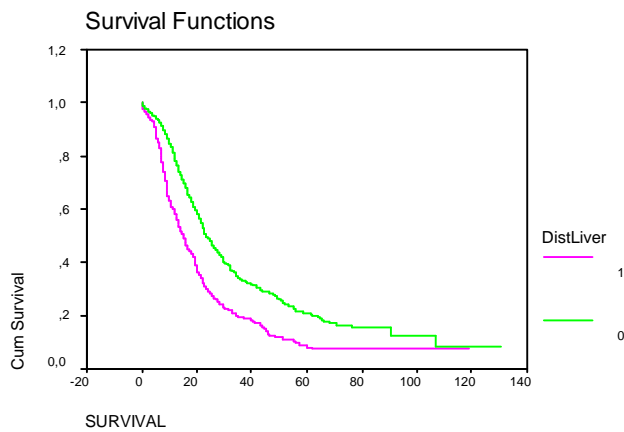
v. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής Κατάσταση Υποδοχέων Οιστρογόνων



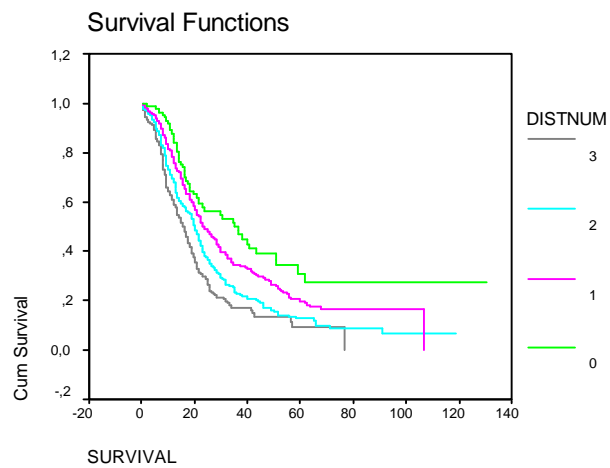
vi. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής **Κατάσταση Υποδοχέων Προγεστερόνης**



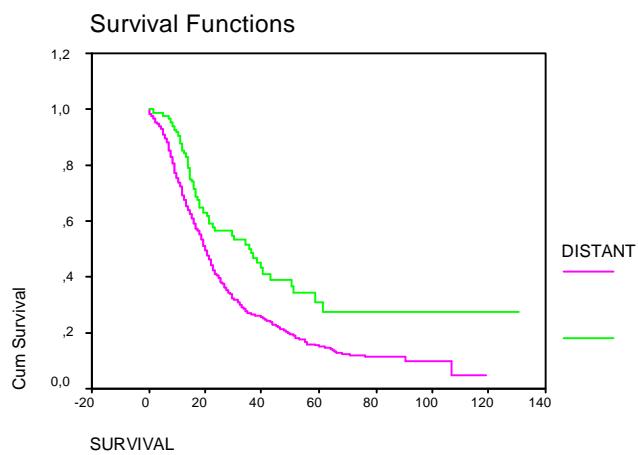
vii. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής **Μακρινή Μετάσταση στα Οστά**



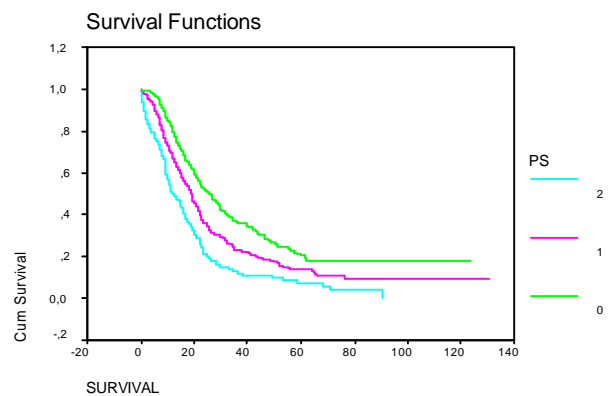
viii. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής **Μακρινή Μετάσταση στο Ήπαρ**



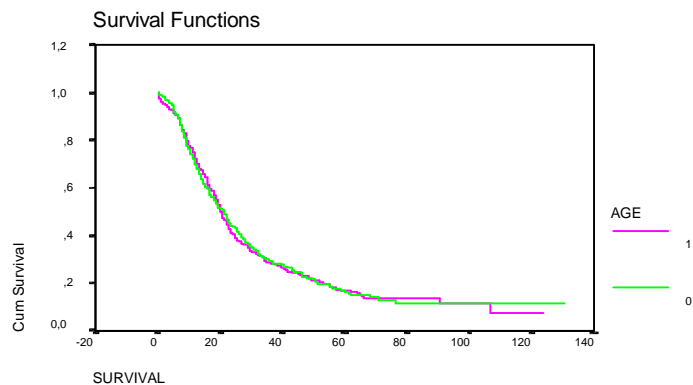
ix. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής **Αριθμός Μακρινών Μεταστάσεων**



x. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής **Ύπαρξη Μακρινών Μεταστάσεων**



xi. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής **Δείκτης Κλινικής Κατάστασης**



xii. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής **ηλικία ασθενών**

| Μεταβλητές | B | Significance |
|-------------|-------|--------------|
| ER_STATUS | -,694 | ,000 |
| WHICHHEC | | ,016 |
| WHICHHEC(1) | ,522 | ,579 |
| WHICHHEC(2) | 1,351 | ,004 |
| WHICHHEC(3) | ,206 | ,800 |
| WHICHHEC(4) | ,023 | ,951 |
| WHICHHEC(5) | ,190 | ,758 |
| WHICHHEC(6) | ,521 | ,140 |

| | | |
|------------|--------|------|
| LOCNODAX | -,722 | ,055 |
| NUM.LOC | | ,054 |
| NUM.LOC(1) | ,082 | ,739 |
| NUM.LOC(2) | 1,055 | ,010 |
| NUM.LOC(3) | ,702 | ,314 |
| DISTLIVE | ,460 | ,011 |
| DISTSKIN | -1,177 | ,111 |
| DISTBREA | 1,531 | ,001 |
| DISTNUM | | ,014 |
| DISTNUM(1) | ,742 | ,058 |
| DISTNUM(2) | 1,108 | ,005 |
| DISTNUM(3) | 1,145 | ,007 |
| PS | | ,000 |
| PS(1) | ,617 | ,001 |
| PS(2) | 1,847 | ,000 |

xiii. Οι μεταβλητές στις οποίες καταλήγει την πρώτη φορά η διαδικασία Backward LR (για το μοντέλο του Cox (για την επιβίωση)), για 238 άτομα

| Μεταβλητές | B | Significance |
|-------------------|----------|---------------------|
| ER_STATUS | -,432 | ,000 |
| WHICHHEC | | ,011 |
| WHICHHEC(1) | ,714 | ,261 |
| WHICHHEC(2) | ,958 | ,029 |
| WHICHHEC(3) | ,747 | ,006 |
| WHICHHEC(4) | ,114 | ,740 |
| WHICHHEC(5) | ,382 | ,274 |
| WHICHHEC(6) | ,521 | ,044 |
| WHICHHEC(7) | -,053 | ,879 |
| WHICHHEC(8) | ,366 | ,144 |
| NUM.LOC | | ,052 |
| NUM.LOC(1) | ,236 | ,053 |
| NUM.LOC(2) | ,300 | ,037 |
| NUM.LOC(3) | ,392 | ,069 |

| | | |
|------------|------|------|
| DISTLIVE | ,511 | ,000 |
| DISTNUM | | ,001 |
| DISTNUM(1) | ,490 | ,015 |
| DISTNUM(2) | ,698 | ,001 |
| DISTNUM(3) | ,847 | ,000 |
| PS | | ,000 |
| PS(1) | ,373 | ,001 |
| PS(2) | ,824 | ,000 |

xiv. Οι μεταβλητές στις οποίες καταλήγει τη δεύτερη φορά η διαδικασία Backward LR (για το μοντέλο του Cox (για την επιβίωση)), για 638 άτομα

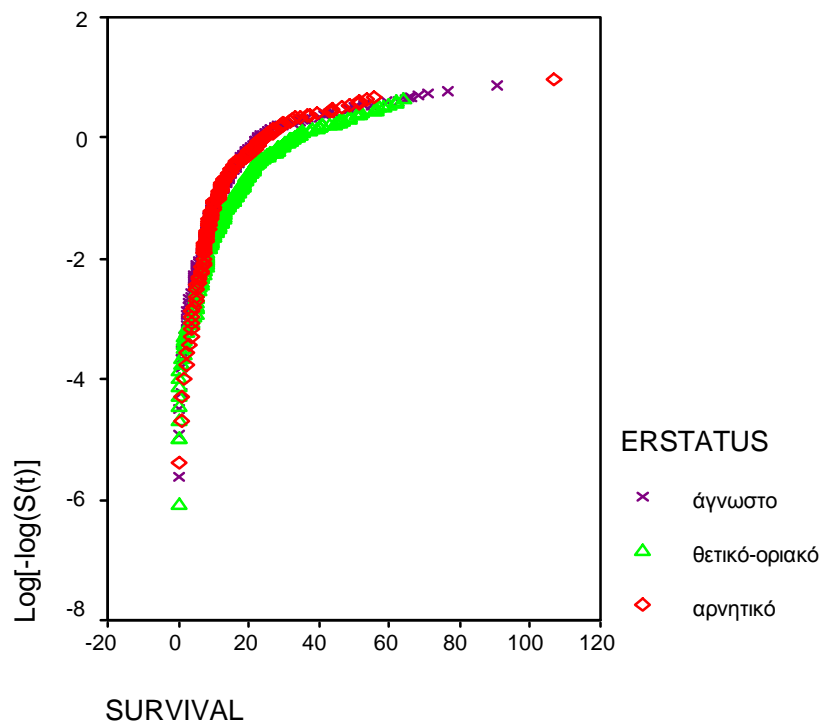
| Μεταβλητές | B | Significance |
|-------------|-------|--------------|
| ER | -,448 | ,000 |
| WHICHHEC | | ,003 |
| WHICHHEC(1) | ,950 | ,132 |
| WHICHHEC(2) | 1,010 | ,021 |
| WHICHHEC(3) | ,876 | ,001 |
| WHICHHEC(4) | ,213 | ,533 |
| WHICHHEC(5) | ,509 | ,143 |
| WHICHHEC(6) | ,623 | ,016 |
| WHICHHEC(7) | ,046 | ,894 |
| WHICHHEC(8) | ,463 | ,064 |
| DISTLIVE | ,425 | ,000 |
| DISTNUM | | ,003 |
| DISTNUM(1) | ,338 | ,084 |
| DISTNUM(2) | ,575 | ,004 |
| DISTNUM(3) | ,708 | ,001 |
| PS | | ,000 |
| PS(1) | ,379 | ,000 |
| PS(2) | ,795 | ,000 |

xv. Οι μεταβλητές στις οποίες καταλήγει την τρίτη φορά η διαδικασία Backward LR (για το μοντέλο του Cox (για την επιβίωση)), για 644 άτομα

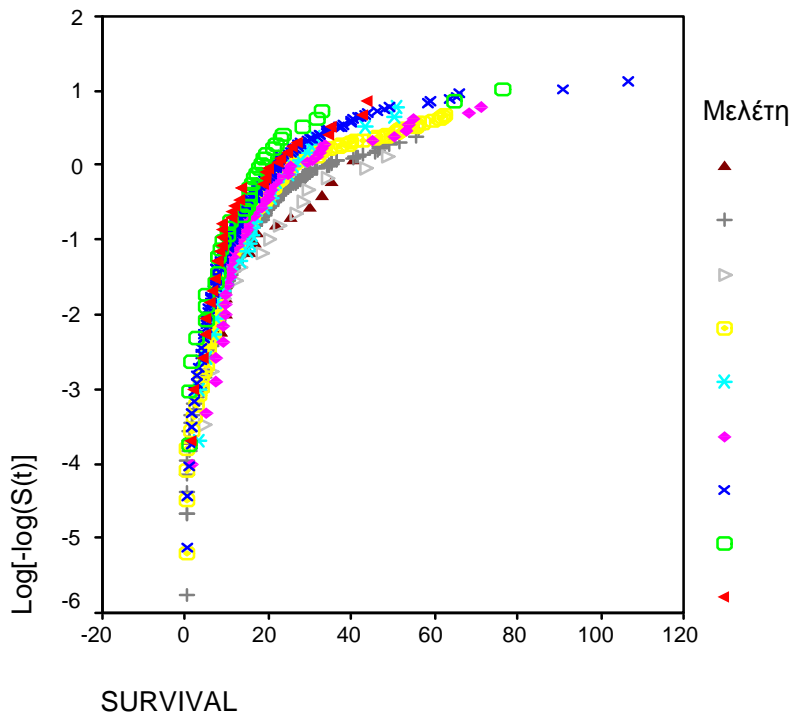
Variables in the Equation

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|-------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| ER | -,422 | ,100 | 17,809 | 1 | ,000 | ,656 |
| WHICHHEC | | | 23,790 | 8 | ,002 | |
| WHICHHEC(1) | ,879 | ,636 | 1,907 | 1 | ,167 | 2,408 |
| WHICHHEC(2) | 1,121 | ,441 | 6,456 | 1 | ,011 | 3,069 |
| WHICHHEC(3) | ,866 | ,276 | 9,803 | 1 | ,002 | 2,377 |
| WHICHHEC(4) | ,243 | ,345 | ,497 | 1 | ,481 | 1,275 |
| WHICHHEC(5) | ,430 | ,349 | 1,523 | 1 | ,217 | 1,538 |
| WHICHHEC(6) | ,649 | ,264 | 6,047 | 1 | ,014 | 1,913 |
| WHICHHEC(7) | -,054 | ,348 | ,024 | 1 | ,877 | ,947 |
| WHICHHEC(8) | ,462 | ,255 | 3,277 | 1 | ,070 | 1,586 |
| PS | | | 25,627 | 2 | ,000 | |
| PS(1) | ,346 | ,107 | 10,339 | 1 | ,001 | 1,413 |
| PS(2) | ,788 | ,166 | 22,620 | 1 | ,000 | 2,200 |
| LOCAL | ,302 | ,104 | 8,375 | 1 | ,004 | 1,352 |
| DISTNUM | | | 14,445 | 3 | ,002 | |
| DISTNUM(1) | ,481 | ,202 | 5,683 | 1 | ,017 | 1,617 |
| DISTNUM(2) | ,695 | ,207 | 11,229 | 1 | ,001 | 2,003 |
| DISTNUM(3) | ,787 | ,227 | 11,977 | 1 | ,001 | 2,197 |
| DISTBRAI | ,719 | ,269 | 7,128 | 1 | ,008 | 2,053 |
| DISTLIVE | ,534 | ,109 | 24,075 | 1 | ,000 | 1,706 |

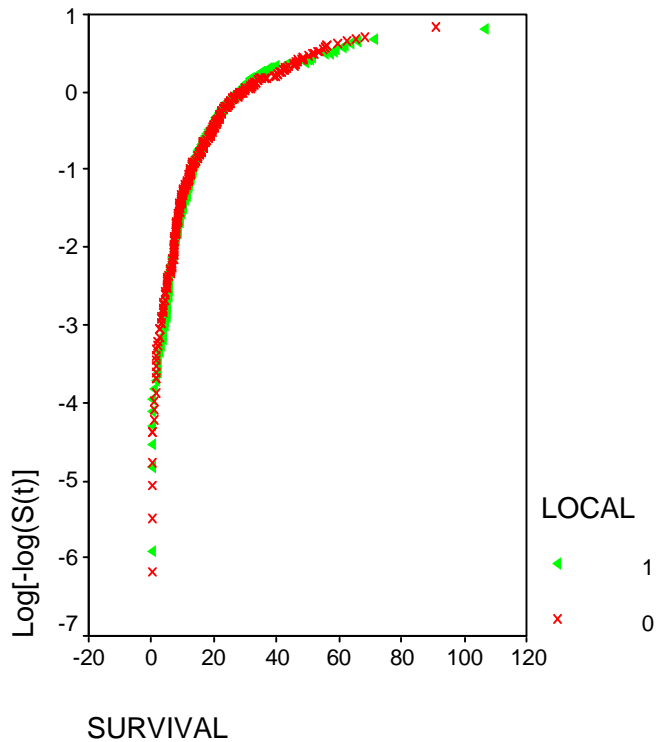
xvi. Οι μεταβλητές στις οποίες καταλήγει η διαδικασία (για το μοντέλο του Cox (για την επιβίωση)), για 638 άτομα



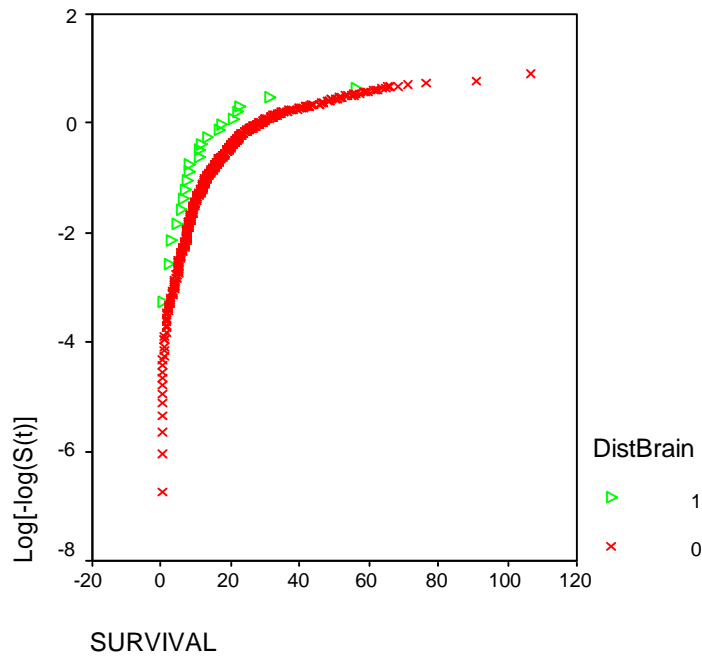
xvii. Γράφημα αξιολόγησης της υπόθεσης αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων



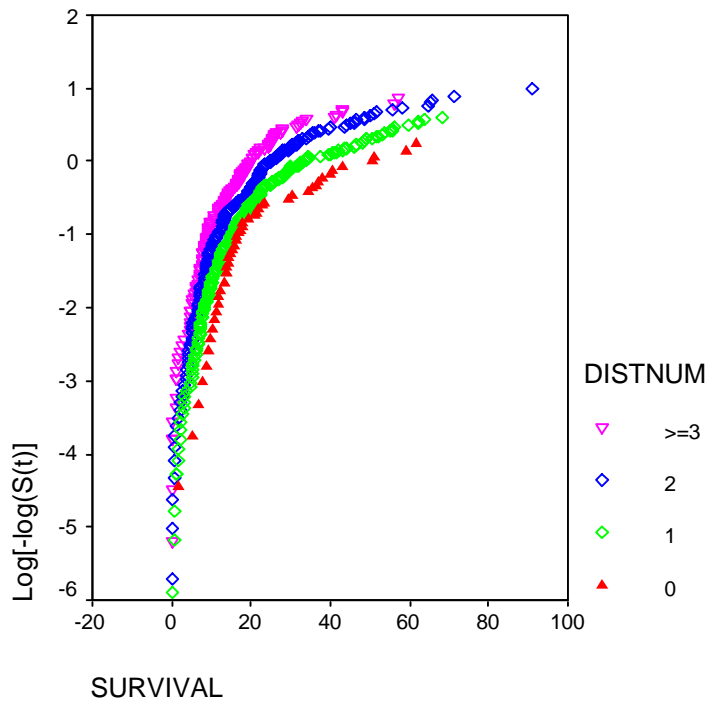
xviii. Γράφημα αξιολόγησης της υπόθεσης αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή **μελέτη**



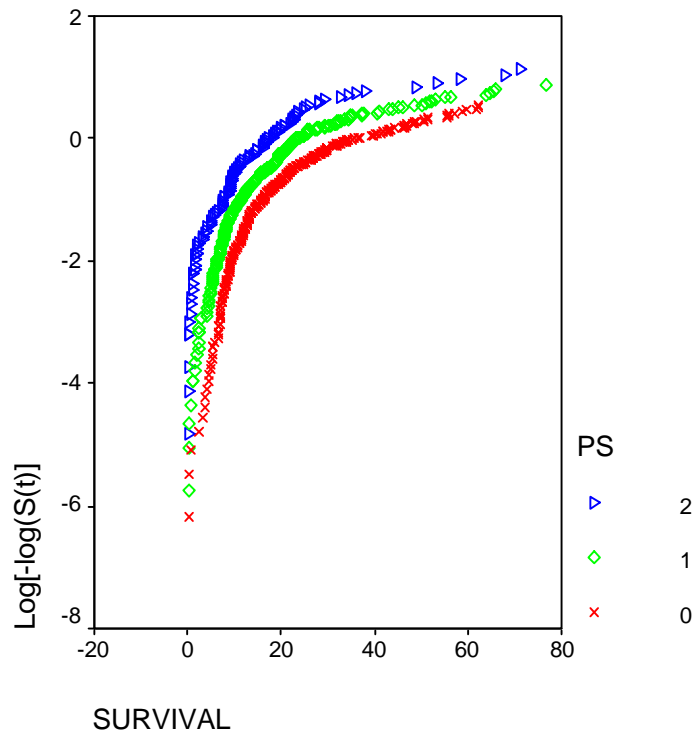
xix. Γράφημα αξιολόγησης της υπόθεσης αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή **ύπαρξη κοντινής μετάστασης**



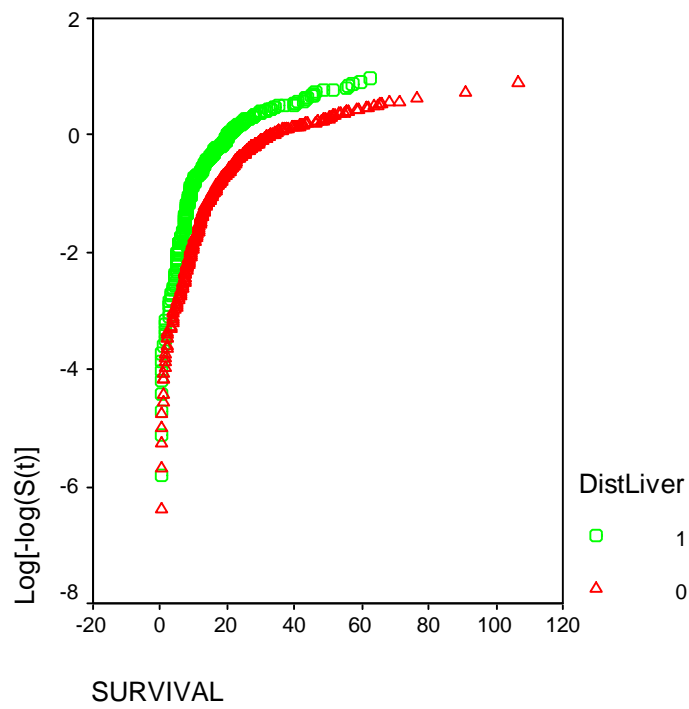
xx. Γράφημα αξιολόγησης της υπόθεσης αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή **μακρινή μετάσταση στον εγκέφαλο**



xxi. Γράφημα αξιολόγησης της υπόθεσης αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή **αριθμός μακρινών μεταστάσεων**



xxii. Γράφημα αξιολόγησης της υπόθεσης αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης



xxiii. Γράφημα αξιολόγησης της υπόθεσης αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή μακρινή μετάσταση στο ήπαρ

Omnibus Tests of Model Coefficients

| |
|-------------------|
| -2 Log Likelihood |
| 7488,817 |

Omnibus Tests of Model Coefficients

| -2 Log Likelihood | Overall (score) | | | Change From Previous Step | | | Change From Previous Block | | |
|-------------------|-----------------|----|------|---------------------------|----|------|----------------------------|----|------|
| | Chi-square | df | Sig. | Chi-square | df | Sig. | Chi-square | df | Sig. |
| 7316,203 | 192,828 | 19 | ,000 | 172,614 | 19 | ,000 | 172,614 | 19 | ,000 |

a. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 7488,817

b. Beginning Block Number 1. Method = Enter

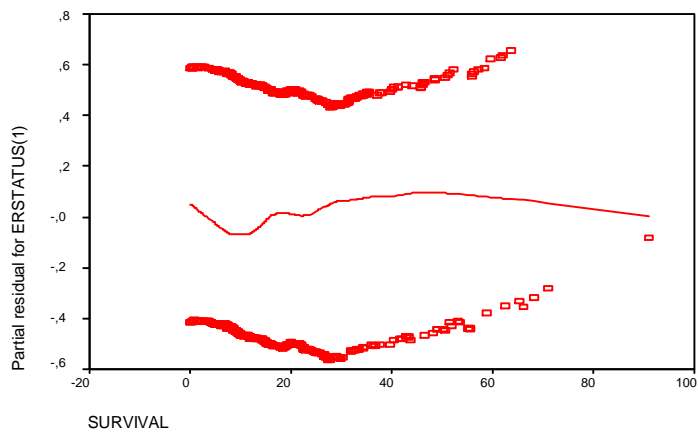
Variables in the Equation

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|----------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| ERSTATUS | | | 20,113 | 2 | ,000 | |
| ERSTATUS(1) | -,428 | ,099 | 18,660 | 1 | ,000 | ,651 |
| ERSTATUS(2) | -,413 | ,122 | 11,490 | 1 | ,001 | ,661 |
| WHICHHEC | | | 33,975 | 8 | ,000 | |
| WHICHHEC(1) | 1,197 | ,454 | 6,963 | 1 | ,008 | 3,311 |
| WHICHHEC(2) | 1,091 | ,386 | 7,984 | 1 | ,005 | 2,976 |
| WHICHHEC(3) | ,811 | ,263 | 9,517 | 1 | ,002 | 2,251 |
| WHICHHEC(4) | ,182 | ,300 | ,370 | 1 | ,543 | 1,200 |
| WHICHHEC(5) | ,538 | ,308 | 3,050 | 1 | ,081 | 1,712 |
| WHICHHEC(6) | ,593 | ,256 | 5,348 | 1 | ,021 | 1,810 |
| WHICHHEC(7) | -,026 | ,346 | ,005 | 1 | ,941 | ,975 |
| WHICHHEC(8) | ,400 | ,251 | 2,535 | 1 | ,111 | 1,492 |
| LOCAL | ,175 | ,089 | 3,885 | 1 | ,049 | 1,191 |
| DISTBRAI | ,171 | ,284 | ,362 | 1 | ,547 | 1,187 |
| DISTLIVE | ,534 | ,092 | 33,299 | 1 | ,000 | 1,705 |
| DISTNUM | | | 14,926 | 3 | ,002 | |
| DISTNUM(1) | ,382 | ,172 | 4,919 | 1 | ,027 | 1,465 |
| DISTNUM(2) | ,553 | ,176 | 9,810 | 1 | ,002 | 1,738 |
| DISTNUM(3) | ,687 | ,193 | 12,703 | 1 | ,000 | 1,989 |
| PS | | | 40,969 | 2 | ,000 | |
| PS(1) | ,351 | ,094 | 13,929 | 1 | ,000 | 1,421 |
| PS(2) | ,814 | ,130 | 39,406 | 1 | ,000 | 2,257 |
| DISTBRAI*LOCAL | 1,319 | ,510 | 6,680 | 1 | ,010 | 3,739 |

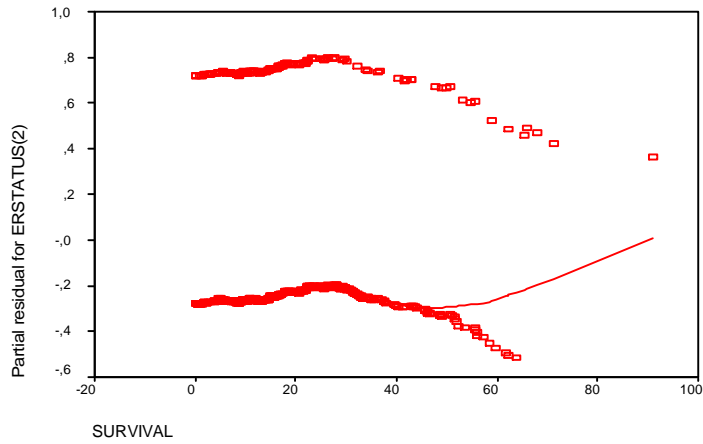
Covariate Means

| | Mean |
|----------------|------|
| ERSTATUS(1) | ,502 |
| ERSTATUS(2) | ,243 |
| WHICHHEC(1) | ,008 |
| WHICHHEC(2) | ,014 |
| WHICHHEC(3) | ,200 |
| WHICHHEC(4) | ,064 |
| WHICHHEC(5) | ,049 |
| WHICHHEC(6) | ,215 |
| WHICHHEC(7) | ,039 |
| WHICHHEC(8) | ,364 |
| LOCAL | ,431 |
| DISTBRAI | ,031 |
| DISTLIVE | ,361 |
| DISTNUM(1) | ,393 |
| DISTNUM(2) | ,314 |
| DISTNUM(3) | ,196 |
| PS(1) | ,335 |
| PS(2) | ,139 |
| DISTBRAI*LOCAL | ,007 |

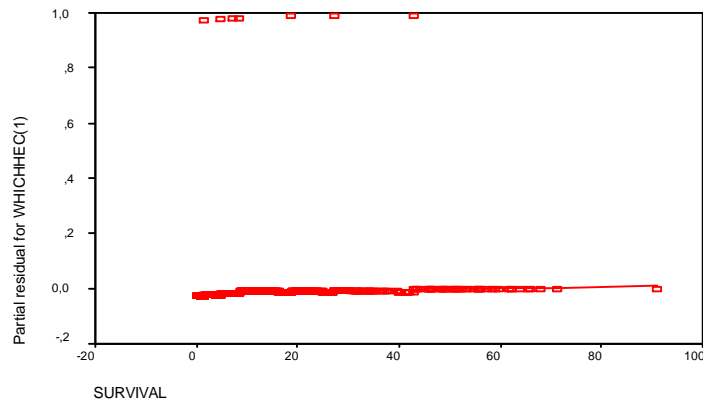
xxiv. Μέρη της αναφοράς για το μοντέλο από το SPSS



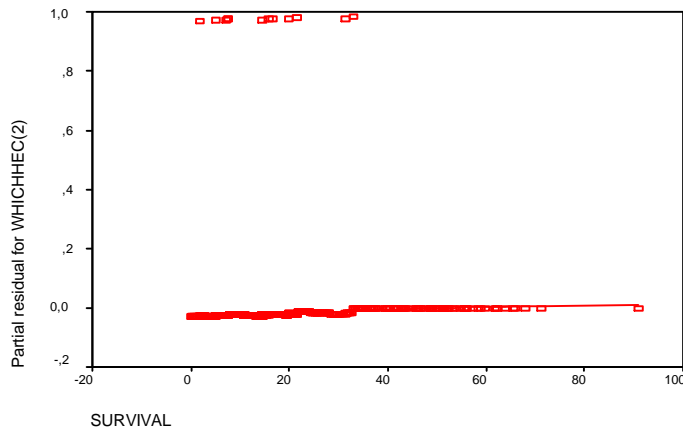
xxv. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων: θετικό.οριακό έναντι αρνητικού



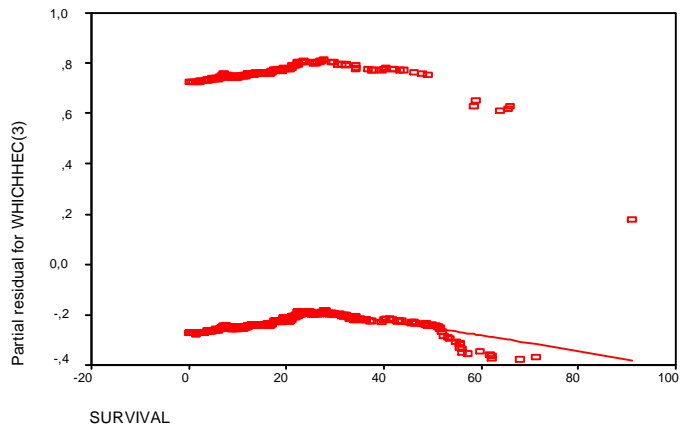
xxvi. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων: άγνωστο έναντι αρνητικού



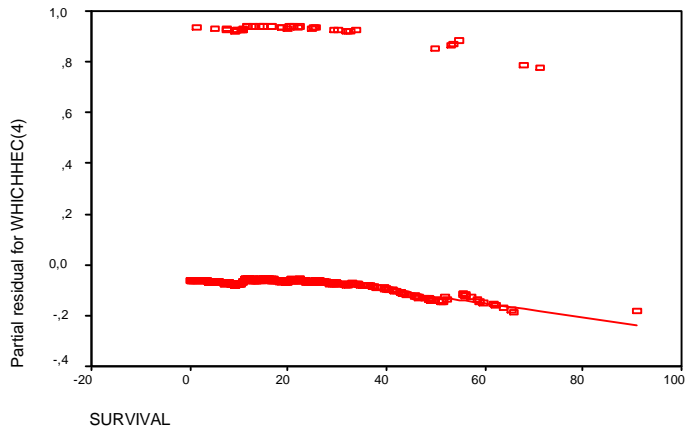
xxvii. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή μελέτη: HDEPI έναντι της He 11/00



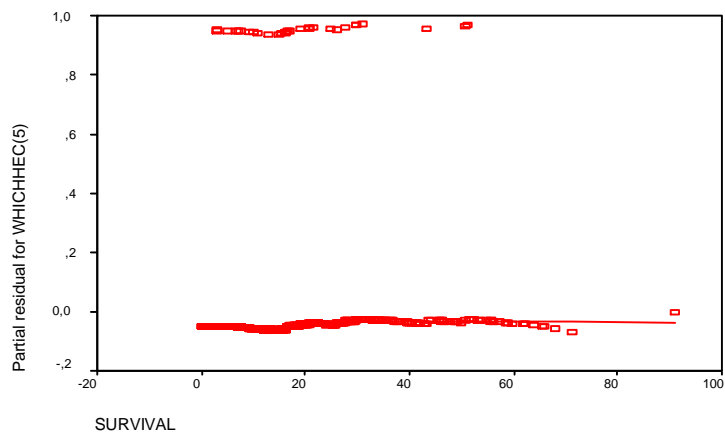
xxviii. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή μελέτη: He 11/92 έναντι της He 11/00



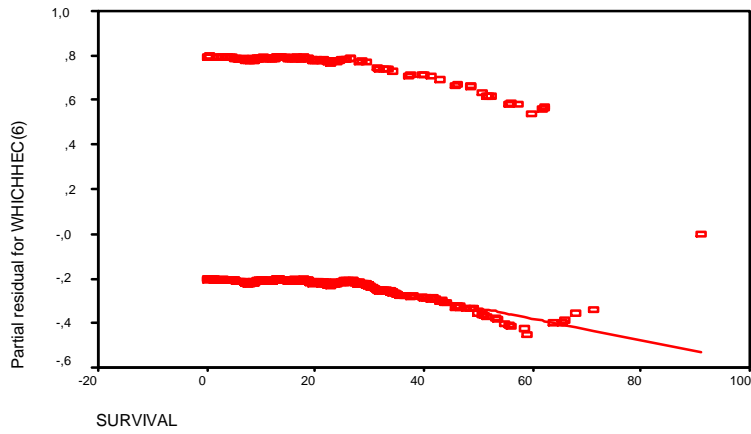
xxix. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή μελέτη: He 11/93 έναντι της He 11/00



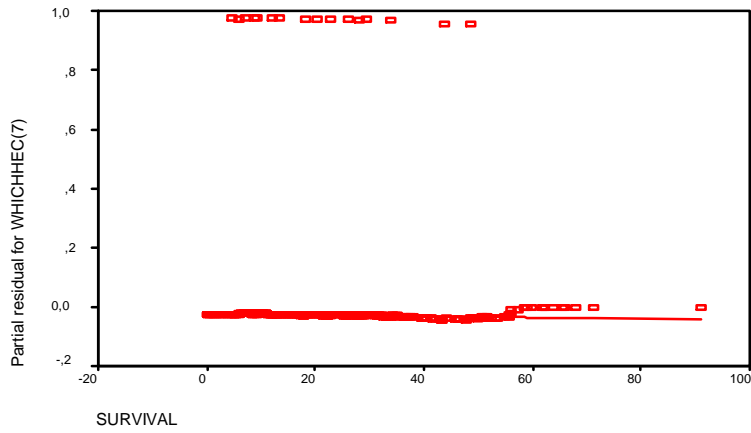
xxx. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή μελέτη: He 11b/96 έναντι της He 11/00



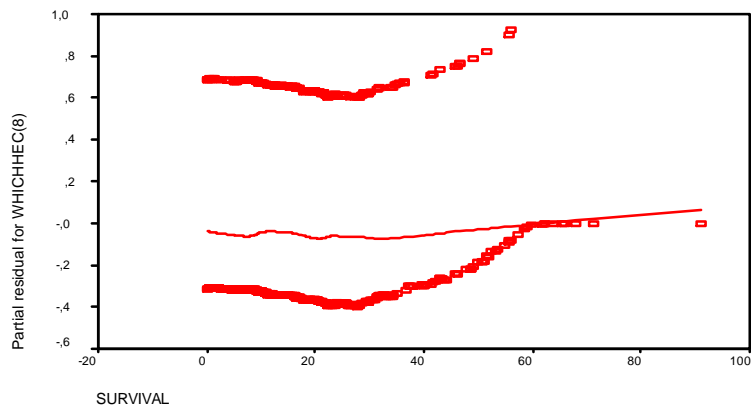
xxxi. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή μελέτη: He 11/97 έναντι της He 11/00



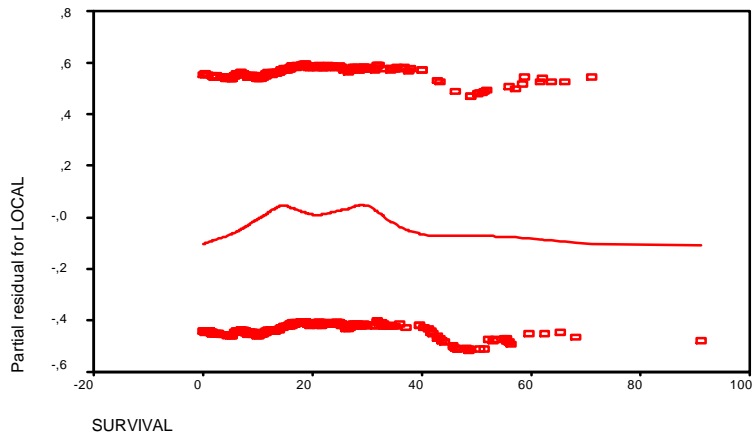
xxxii. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή μελέτη: He 11b/97 έναντι της He 11/00



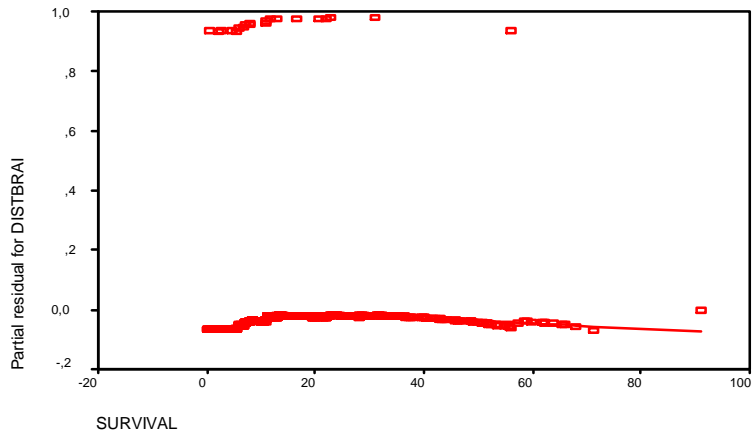
xxxiii. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή μελέτη: He 11/99 έναντι της He 11/00



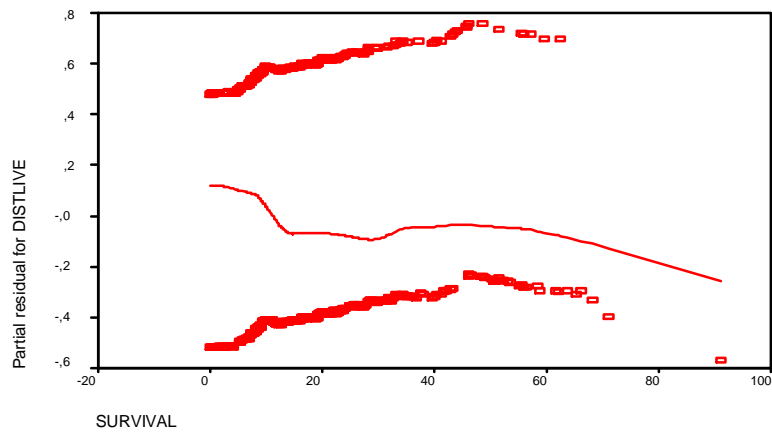
xxxiv. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή μελέτη: He 11b/99 έναντι της He 11/00



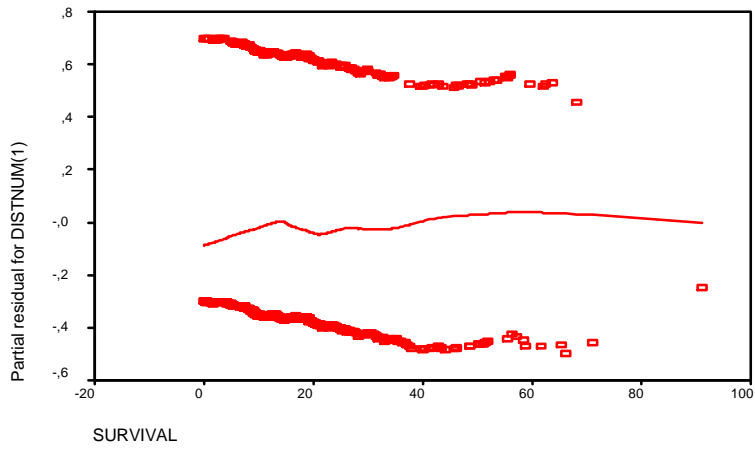
xxxv. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή **ύπαρξη τοπικής μετάστασης**



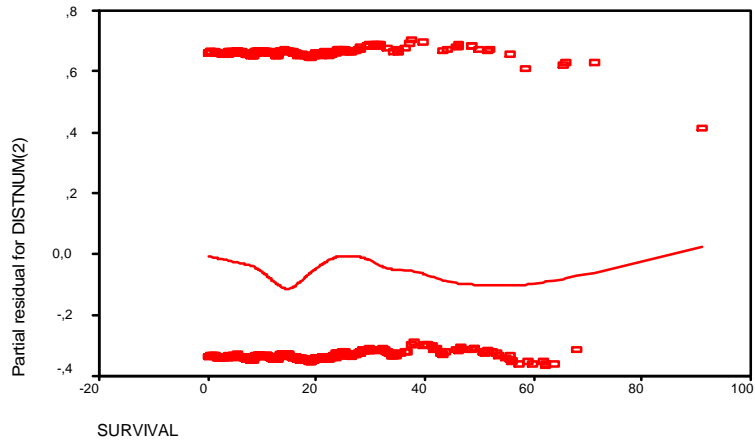
xxxvi. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή **μακρινή μετάσταση στον εγκέφαλο**



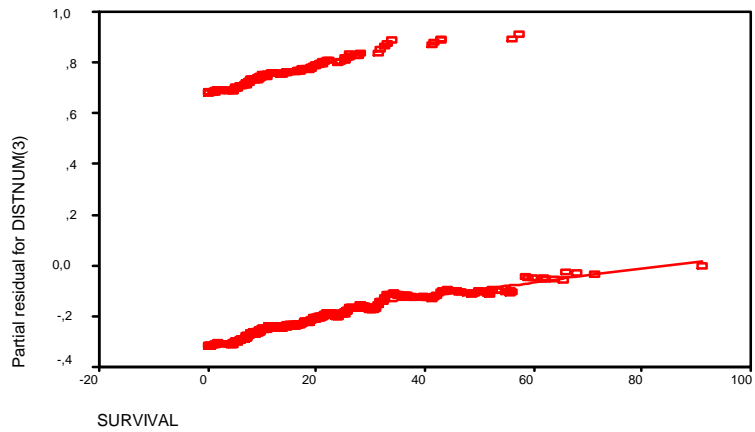
xxxvii. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή **μακρινή μετάσταση στο ήπαρ**



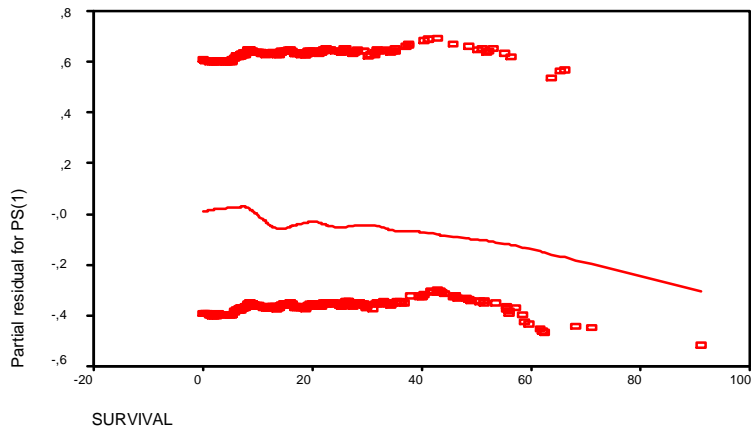
xxxviii. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή αριθμός μακρινών μεταστάσεων: 1 έναντι 0



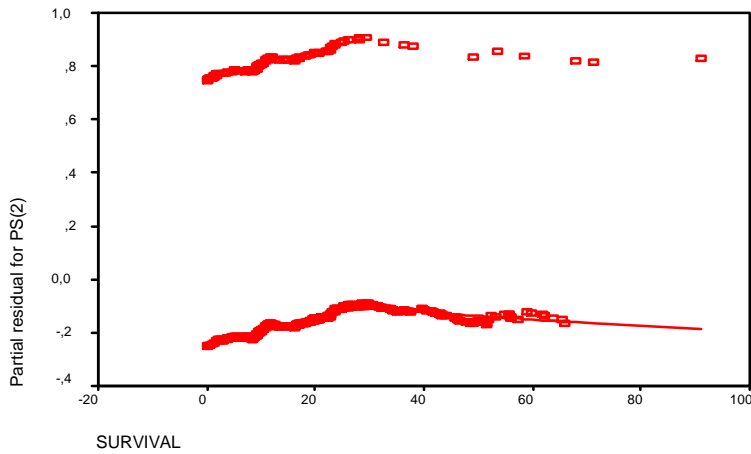
xxxix. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή αριθμός μακρινών μεταστάσεων: 2 έναντι 0



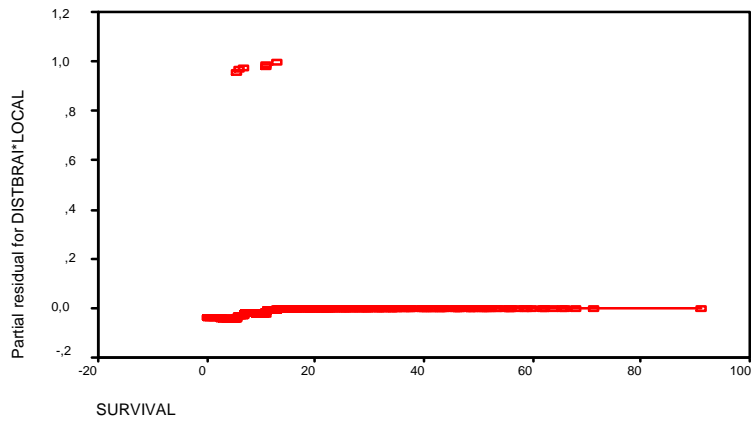
xl. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή αριθμός μακρινών μεταστάσεων: ≥ 3 έναντι 0



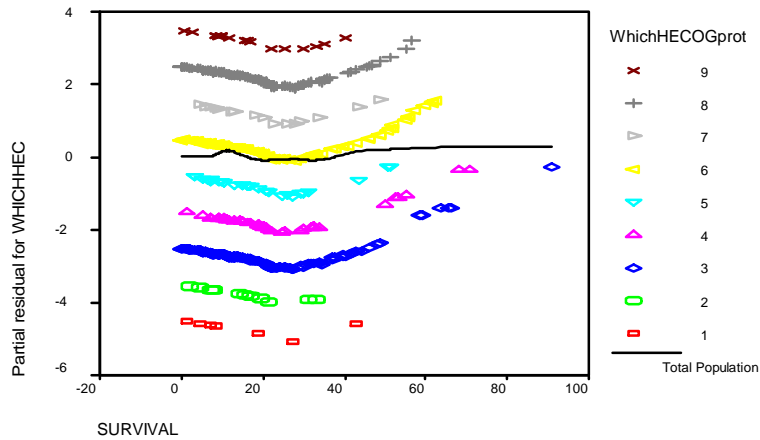
xli. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης: 1 έναντι 0



xlii. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης: 2 έναντι 0



xliii. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή αλληλεπίδραση μακρινής μετάστασης στον εγκέφαλο με την ύπαρξη τοπικών μεταστάσεων



xiv. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή **μελέτη** (συνολικό)

Variables in the Equation

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| ER | -,417 | ,101 | 17,210 | 1 | ,000 | ,659 |
| LOCAL | ,304 | ,105 | 8,441 | 1 | ,004 | 1,356 |
| DISTBRAI | ,769 | ,273 | 7,969 | 1 | ,005 | 2,159 |
| DISTLIVE | ,534 | ,110 | 23,711 | 1 | ,000 | 1,706 |
| DISTNUM | | | 14,024 | 3 | ,003 | |
| DISTNUM(1) | ,497 | ,202 | 6,026 | 1 | ,014 | 1,643 |
| DISTNUM(2) | ,697 | ,208 | 11,250 | 1 | ,001 | 2,008 |
| DISTNUM(3) | ,787 | ,229 | 11,812 | 1 | ,001 | 2,196 |
| PS | | | 27,079 | 2 | ,000 | |
| PS(1) | ,352 | ,108 | 10,630 | 1 | ,001 | 1,422 |
| PS(2) | ,822 | ,167 | 24,120 | 1 | ,000 | 2,274 |

Variables in the Equation

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|-------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| LOCAL | ,206 | ,088 | 5,408 | 1 | ,020 | 1,228 |
| DISTBRAI | ,462 | ,243 | 3,613 | 1 | ,057 | 1,588 |
| DISTLIVE | ,534 | ,093 | 32,831 | 1 | ,000 | 1,706 |
| DISTNUM | | | 15,270 | 3 | ,002 | |
| DISTNUM(1) | ,407 | ,172 | 5,574 | 1 | ,018 | 1,503 |
| DISTNUM(2) | ,570 | ,177 | 10,408 | 1 | ,001 | 1,769 |
| DISTNUM(3) | ,706 | ,193 | 13,350 | 1 | ,000 | 2,026 |
| PS | | | 40,595 | 2 | ,000 | |
| PS(1) | ,338 | ,095 | 12,655 | 1 | ,000 | 1,402 |
| PS(2) | ,817 | ,130 | 39,484 | 1 | ,000 | 2,264 |
| ERSTATUS | | | 18,259 | 2 | ,000 | |
| ERSTATUS(1) | -,410 | ,100 | 16,827 | 1 | ,000 | ,664 |
| ERSTATUS(2) | -,400 | ,123 | 10,631 | 1 | ,001 | ,670 |

xiv. Στοιχεία από την αναφορά του SPSS για το μοντέλο με στρωματοποίηση, με και χωρίς το άγνωστο επίπεδο της μεταβλητής **κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων**, αντίστοιχα

Stratum Status ^a

| Stratum | Event | Censored | Censored Percent |
|---------|-------|----------|------------------|
| 1 | 7 | 0 | ,0% |
| 2 | 12 | 0 | ,0% |
| 3 | 148 | 21 | 12,4% |
| 4 | 45 | 9 | 16,7% |
| 5 | 29 | 12 | 29,3% |
| 6 | 143 | 38 | 21,0% |
| 7 | 16 | 17 | 51,5% |
| 8 | 205 | 102 | 33,2% |
| 9 | 18 | 21 | 53,8% |
| Total | 623 | 220 | 26,1% |

a. The strata variable is: WhichHECOGprot

Omnibus Tests of Model Coefficients

| |
|-------------------|
| -2 Log Likelihood |
| 5373,478 |

Omnibus Tests of Model Coefficients ^{a,b}

| -2 Log Likelihood | Overall (score) | | | Change From Previous Step | | | Change From Previous Block | | |
|-------------------|-----------------|----|------|---------------------------|----|------|----------------------------|----|------|
| | Chi-square | df | Sig. | Chi-square | df | Sig. | Chi-square | df | Sig. |
| 5237,509 | 156,376 | 11 | ,000 | 135,969 | 11 | ,000 | 135,969 | 11 | ,000 |

a. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 5373,478

b. Beginning Block Number 1. Method = Enter

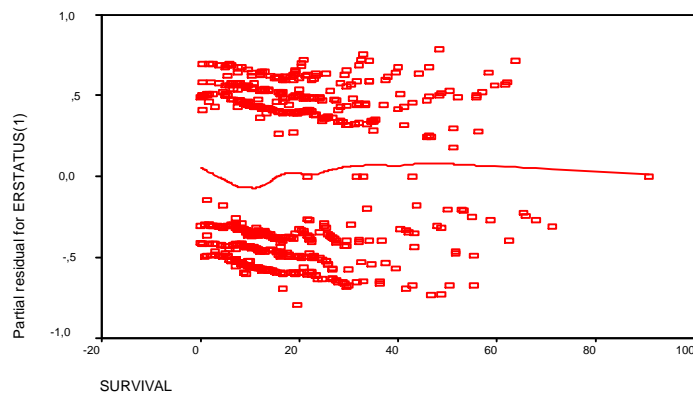
Variables in the Equation

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|----------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| ERSTATUS | | | 18,239 | 2 | ,000 | |
| ERSTATUS(1) | -,413 | ,100 | 17,098 | 1 | ,000 | ,662 |
| ERSTATUS(2) | -,390 | ,123 | 10,053 | 1 | ,002 | ,677 |
| LOCAL | ,175 | ,089 | 3,845 | 1 | ,050 | 1,191 |
| DISTBRAI | ,190 | ,286 | ,439 | 1 | ,507 | 1,209 |
| DISTLIVE | ,526 | ,093 | 31,921 | 1 | ,000 | 1,693 |
| DISTNUM | | | 14,683 | 3 | ,002 | |
| DISTNUM(1) | ,400 | ,173 | 5,369 | 1 | ,021 | 1,492 |
| DISTNUM(2) | ,563 | ,177 | 10,109 | 1 | ,001 | 1,755 |
| DISTNUM(3) | ,692 | ,194 | 12,770 | 1 | ,000 | 1,997 |
| PS | | | 39,877 | 2 | ,000 | |
| PS(1) | ,343 | ,095 | 13,072 | 1 | ,000 | 1,409 |
| PS(2) | ,810 | ,131 | 38,522 | 1 | ,000 | 2,249 |
| DISTBRAI*LOCAL | 1,443 | ,530 | 7,397 | 1 | ,007 | 4,232 |

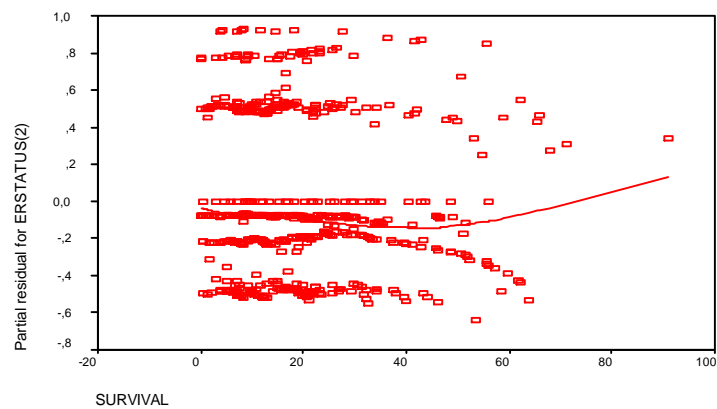
Covariate Means

| | Mean |
|----------------|------|
| ERSTATUS(1) | ,502 |
| ERSTATUS(2) | ,243 |
| LOCAL | ,431 |
| DISTBRAI | ,031 |
| DISTLIVE | ,361 |
| DISTNUM(1) | ,393 |
| DISTNUM(2) | ,314 |
| DISTNUM(3) | ,196 |
| PS(1) | ,335 |
| PS(2) | ,139 |
| DISTBRAI*LOCAL | ,007 |

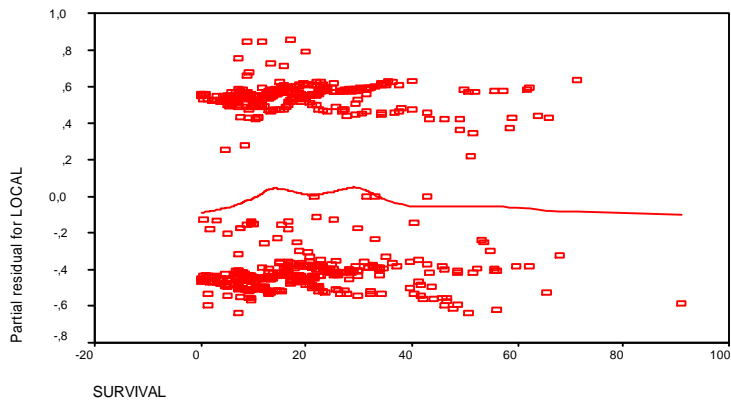
xlvi. Στοιχεία από την αναφορά του SPSS από το στρωματοποιημένο μοντέλο (με αλληλεπίδραση)



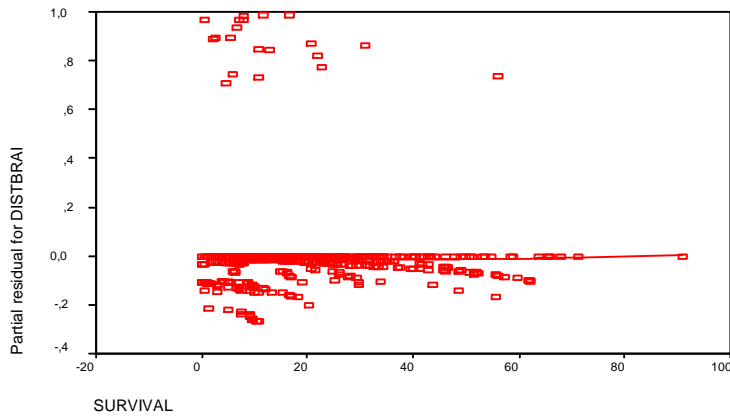
xlvii. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals (στο στρωματοποιημένο μοντέλο) για τη μεταβλητή **κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων**: θετικό.οριακό έναντι αρνητικού



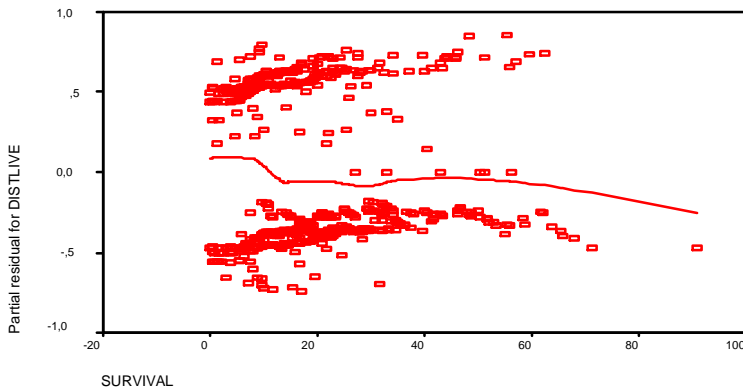
xlviii. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals (στο στρωματοποιημένο μοντέλο) για τη μεταβλητή **κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων**: άγνωστο έναντι αρνητικού



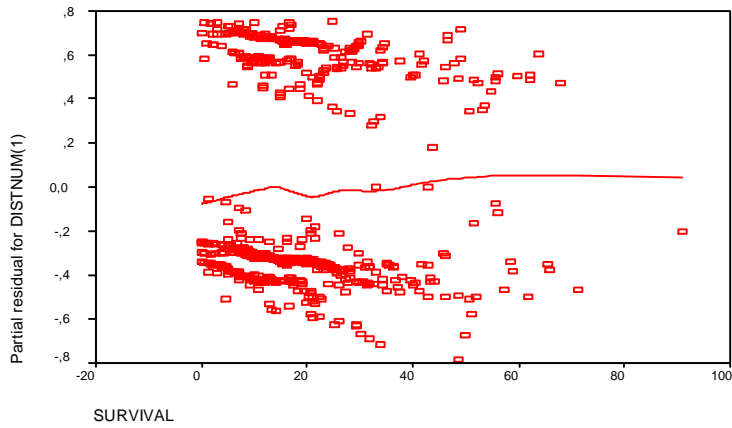
χ/ix. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals (στο στρωματοποιημένο μοντέλο) για τη μεταβλητή **ύπαρξη τοπικής μετάστασης**



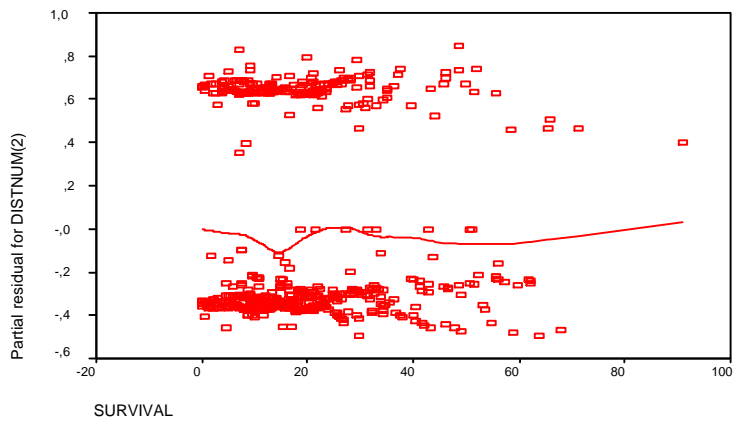
l. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals (στο στρωματοποιημένο μοντέλο) για τη μεταβλητή **μακρινή μετάσταση στον εγκέφαλο**



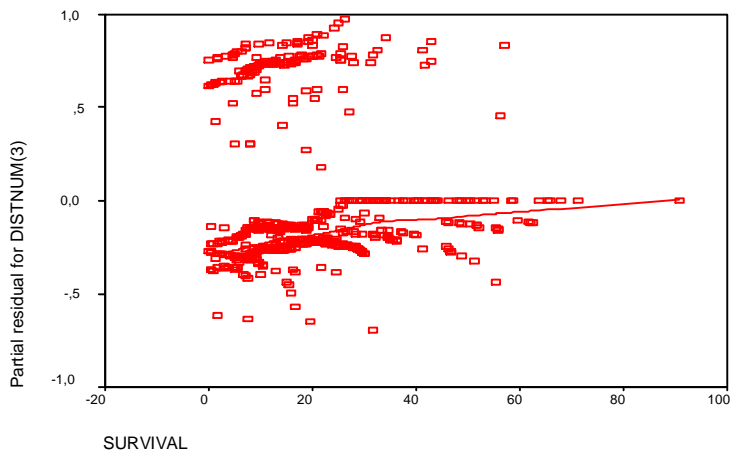
ii. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals (στο στρωματοποιημένο μοντέλο) για τη μεταβλητή **μακρινή μετάσταση στο ήπαρ**



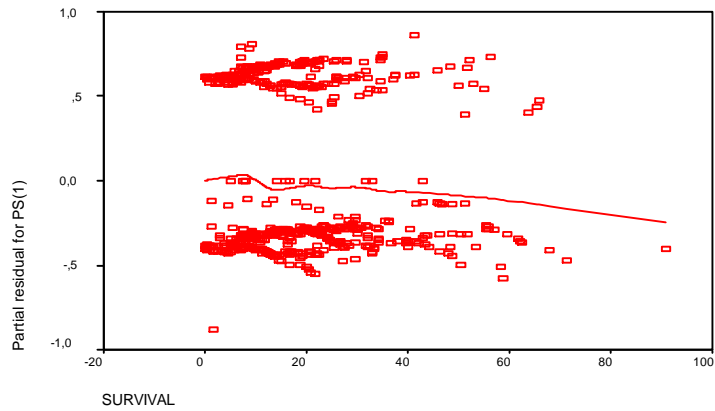
iii. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals (στο στρωματοποιημένο μοντέλο) για τη μεταβλητή αριθμός μακρινών μεταστάσεων: 1 έναντι 0



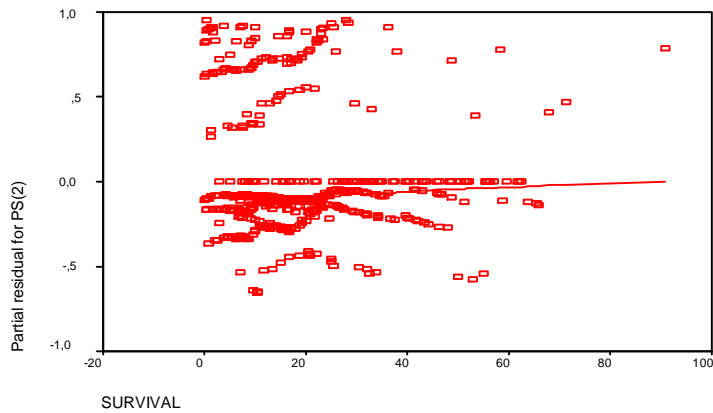
iii. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals (στο στρωματοποιημένο μοντέλο) για τη μεταβλητή αριθμός μακρινών μεταστάσεων: 2 έναντι 0



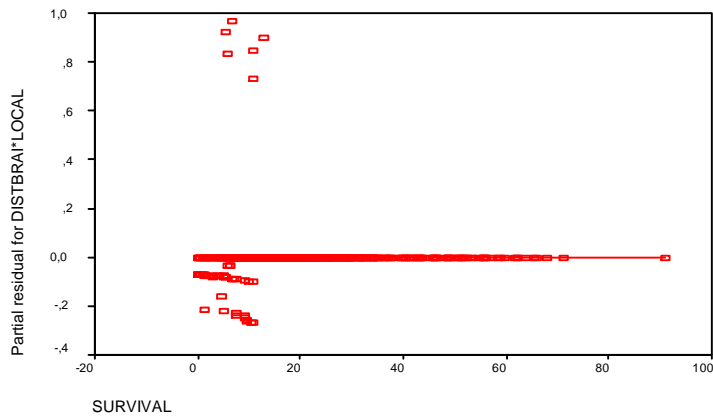
iv. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals (στο στρωματοποιημένο μοντέλο) για τη μεταβλητή αριθμός μακρινών μεταστάσεων: ≥ 3 έναντι 0



iv. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals (στο στρωματοποιημένο μοντέλο) για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης: 1 έναντι 0



iv. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals (στο στρωματοποιημένο μοντέλο) για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης: 2 έναντι 0



iv. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals (στο στρωματοποιημένο μοντέλο) για τη μεταβλητή αλληλεπίδραση μακρινής μετάστασης στον εγκέφαλο με την ύπαρξη τοπικών μεταστάσεων

Omnibus Tests of Model Coefficients

| |
|-------------------|
| -2 Log Likelihood |
| 7488,817 |

Omnibus Tests of Model Coefficients^a

| -2 Log Likelihood | Overall (score) | | | Change From Previous Step | | | Change From Previous Block | | |
|-------------------|-----------------|----|------|---------------------------|----|------|----------------------------|----|------|
| | Chi-square | df | Sig. | Chi-square | df | Sig. | Chi-square | df | Sig. |
| 7305,162 | 204,233 | 22 | ,000 | 183,655 | 22 | ,000 | 183,655 | 22 | ,000 |

a. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 7488,817

b. Beginning Block Number 1. Method = Enter

Variables in the Equation

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|-----------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| ERSTATUS | | | 19,255 | 2 | ,000 | |
| ERSTATUS(1) | -,418 | ,099 | 17,757 | 1 | ,000 | ,658 |
| ERSTATUS(2) | -,408 | ,122 | 11,191 | 1 | ,001 | ,665 |
| LOCAL | ,177 | ,089 | 3,985 | 1 | ,046 | 1,194 |
| DISTLIVE | ,790 | ,150 | 27,585 | 1 | ,000 | 2,204 |
| DISTNUM | | | 14,650 | 3 | ,002 | |
| DISTNUM(1) | ,410 | ,173 | 5,644 | 1 | ,018 | 1,507 |
| DISTNUM(2) | ,581 | ,177 | 10,743 | 1 | ,001 | 1,787 |
| DISTNUM(3) | ,686 | ,194 | 12,552 | 1 | ,000 | 1,986 |
| PS | | | 35,509 | 2 | ,000 | |
| PS(1) | ,622 | ,159 | 15,326 | 1 | ,000 | 1,862 |
| PS(2) | 1,127 | ,197 | 32,623 | 1 | ,000 | 3,087 |
| DISTBRAI | ,146 | ,285 | ,262 | 1 | ,609 | 1,157 |
| WHICHHEC | | | 30,726 | 8 | ,000 | |
| WHICHHEC(1) | 1,152 | ,455 | 6,407 | 1 | ,011 | 3,163 |
| WHICHHEC(2) | 1,053 | ,386 | 7,428 | 1 | ,006 | 2,866 |
| WHICHHEC(3) | ,799 | ,263 | 9,222 | 1 | ,002 | 2,223 |
| WHICHHEC(4) | ,236 | ,300 | ,616 | 1 | ,433 | 1,266 |
| WHICHHEC(5) | ,519 | ,308 | 2,838 | 1 | ,092 | 1,681 |
| WHICHHEC(6) | ,570 | ,257 | 4,915 | 1 | ,027 | 1,767 |
| WHICHHEC(7) | -,038 | ,346 | ,012 | 1 | ,913 | ,963 |
| WHICHHEC(8) | ,386 | ,251 | 2,359 | 1 | ,125 | 1,471 |
| T_COV_*DISTLIVE | -,015 | ,007 | 4,853 | 1 | ,028 | ,985 |
| T_COV_*PS | | | 6,921 | 2 | ,031 | |
| T_COV_*PS(1) | -,014 | ,007 | 4,616 | 1 | ,032 | ,986 |
| T_COV_*PS(2) | -,019 | ,009 | 4,393 | 1 | ,036 | ,981 |
| DISTBRAI*LOCAL | 1,304 | ,512 | 6,494 | 1 | ,011 | 3,685 |

Covariate Means

| | Mean |
|-----------------|--------|
| T_COV_ | 13,247 |
| ERSTATUS(1) | ,536 |
| ERSTATUS(2) | ,227 |
| LOCAL | ,434 |
| DISTLIVE | ,301 |
| DISTNUM(1) | ,426 |
| DISTNUM(2) | ,299 |
| DISTNUM(3) | ,161 |
| PS(1) | ,312 |
| PS(2) | ,102 |
| DISTBRAI | ,023 |
| WHICHHEC(1) | ,006 |
| WHICHHEC(2) | ,011 |
| WHICHHEC(3) | ,178 |
| WHICHHEC(4) | ,069 |
| WHICHHEC(5) | ,048 |
| WHICHHEC(6) | ,213 |
| WHICHHEC(7) | ,041 |
| WHICHHEC(8) | ,386 |
| T_COV_*DISTLIVE | 3,628 |
| T_COV_*PS(1) | 4,027 |
| T_COV_*PS(2) | 1,186 |
| DISTBRAI*LOCAL | ,003 |

lviii. Μέρη από την αναφορά του SPSS για το γενικευμένο μοντέλο του Cox

Omnibus Tests of Model Coefficients

| |
|-------------------|
| -2 Log Likelihood |
| 5373,478 |

Stratum Status^a

| Stratum | Event | Censored | Censored Percent |
|---------|-------|----------|------------------|
| 1 | 7 | 0 | ,0% |
| 2 | 12 | 0 | ,0% |
| 3 | 148 | 21 | 12,4% |
| 4 | 45 | 9 | 16,7% |
| 5 | 29 | 12 | 29,3% |
| 6 | 143 | 38 | 21,0% |
| 7 | 16 | 17 | 51,5% |
| 8 | 205 | 102 | 33,2% |
| 9 | 18 | 21 | 53,8% |
| Total | 623 | 220 | 26,1% |

a. The strata variable is: WhichHECOGprot

Omnibus Tests of Model Coefficients

| -2 Log Likelihood | Overall (score) | | | Change From Previous Step | | | Change From Previous Block | | |
|-------------------|-----------------|----|------|---------------------------|----|------|----------------------------|----|------|
| | Chi-square | df | Sig. | Chi-square | df | Sig. | Chi-square | df | Sig. |
| 5223,477 | 171,718 | 14 | ,000 | 150,002 | 14 | ,000 | 150,002 | 14 | ,000 |

a. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 5373,478

b. Beginning Block Number 1. Method = Enter

Variables in the Equation

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|-----------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| ERSTATUS | | | 16,871 | 2 | ,000 | |
| ERSTATUS(1) | -,395 | ,100 | 15,630 | 1 | ,000 | ,674 |
| ERSTATUS(2) | -,382 | ,123 | 9,640 | 1 | ,002 | ,683 |
| LOCAL | ,182 | ,089 | 4,125 | 1 | ,042 | 1,199 |
| DISTLIVE | ,800 | ,152 | 27,785 | 1 | ,000 | 2,226 |
| DISTNUM | | | 14,713 | 3 | ,002 | |
| DISTNUM(1) | ,431 | ,173 | 6,202 | 1 | ,013 | 1,539 |
| DISTNUM(2) | ,595 | ,178 | 11,216 | 1 | ,001 | 1,813 |
| DISTNUM(3) | ,696 | ,195 | 12,795 | 1 | ,000 | 2,007 |
| PS | | | 36,854 | 2 | ,000 | |
| PS(1) | ,676 | ,165 | 16,785 | 1 | ,000 | 1,966 |
| PS(2) | 1,287 | ,220 | 34,383 | 1 | ,000 | 3,623 |
| DISTBRAI | ,182 | ,286 | ,403 | 1 | ,525 | 1,199 |
| T_COV_*DISTLIVE | -,017 | ,007 | 5,880 | 1 | ,015 | ,983 |
| T_COV_*PS | | | 9,600 | 2 | ,008 | |
| T_COV_*PS(1) | -,018 | ,007 | 6,391 | 1 | ,011 | ,982 |
| T_COV_*PS(2) | -,030 | ,011 | 7,231 | 1 | ,007 | ,970 |
| DISTBRAI*LOCAL | 1,408 | ,529 | 7,082 | 1 | ,008 | 4,087 |

Covariate Means

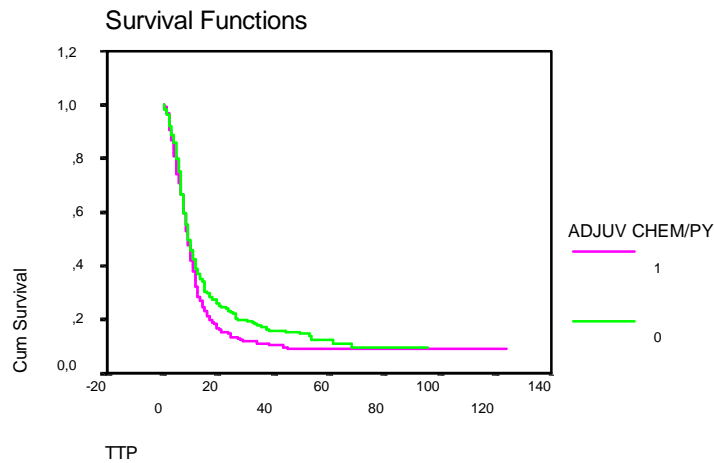
| | Mean |
|-----------------|--------|
| T_COV_ | 13,158 |
| ERSTATUS(1) | ,553 |
| ERSTATUS(2) | ,199 |
| LOCAL | ,452 |
| DISTLIVE | ,294 |
| DISTNUM(1) | ,406 |
| DISTNUM(2) | ,310 |
| DISTNUM(3) | ,164 |
| PS(1) | ,290 |
| PS(2) | ,085 |
| DISTBRAI | ,015 |
| T_COV_*DISTLIVE | 3,516 |
| T_COV_*PS(1) | 3,674 |
| T_COV_*PS(2) | ,967 |
| DISTBRAI*LOCAL | ,001 |

lix. Μέρη από την αναφορά του SPSS για το στρωματοποιημένο γενικευμένο μοντέλο του Cox

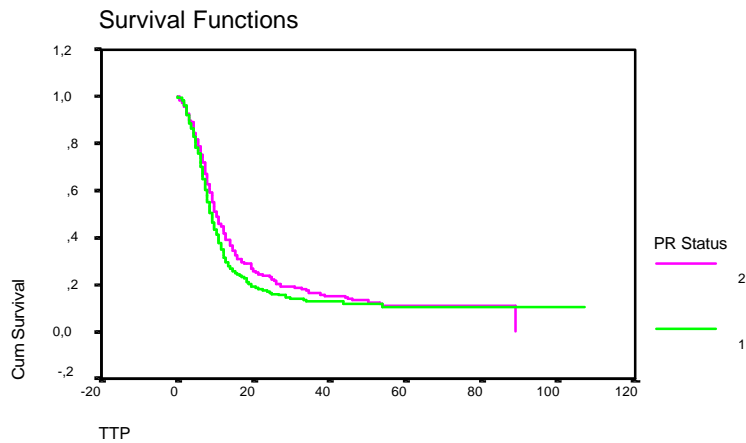
Παράρτημα II

Γραφήματα για το Χρόνο Υποτροπής (ttr)

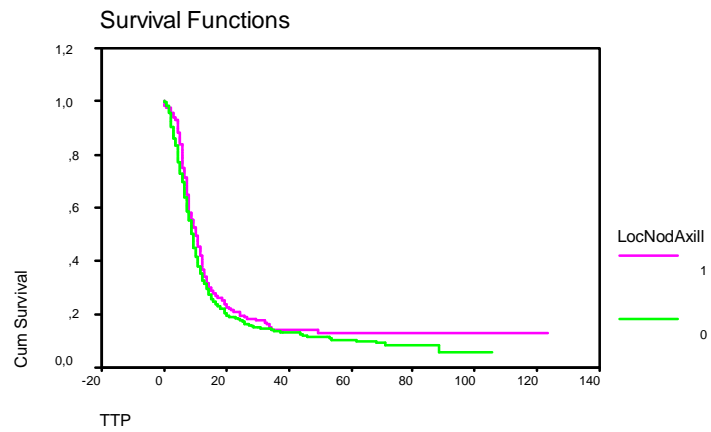
Γραφήματα και Πίνακες Ανάλυσης Επιβίωσης



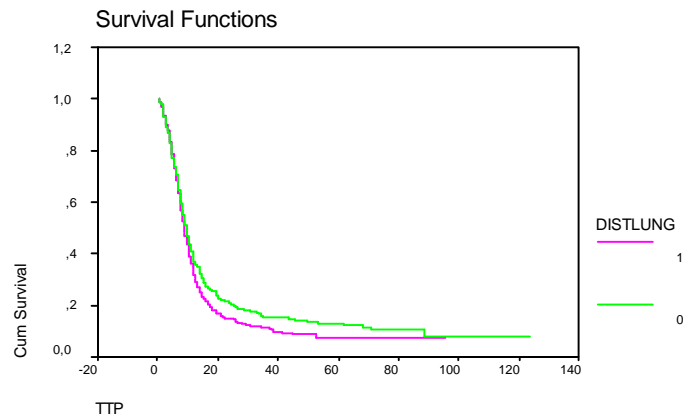
- i. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία



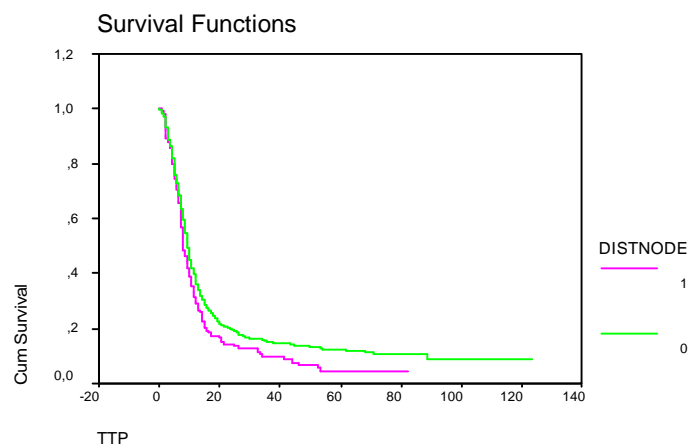
- ii. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής κατάσταση υποδοχέων προγεστερόνης



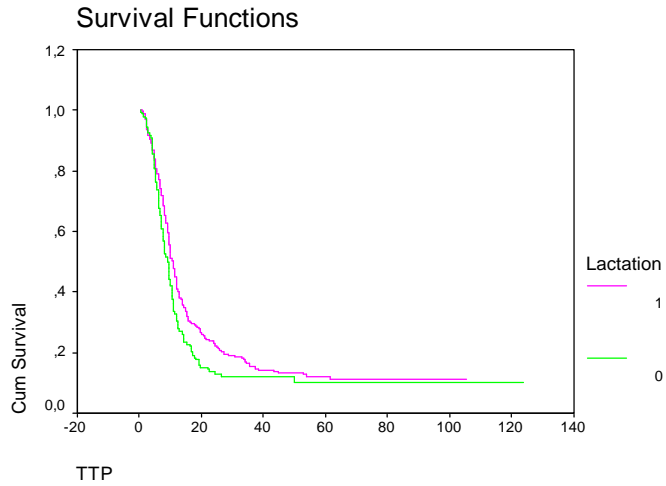
iii. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής **τοπική μετάσταση στους μασχαλιαίους λεμφαδένες**



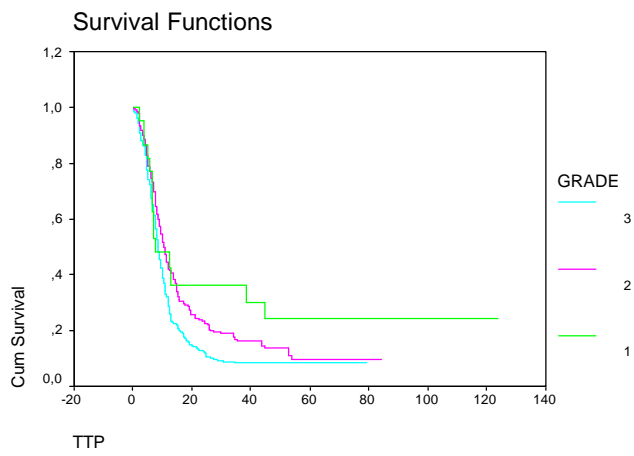
iv. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής **μακρινή μετάσταση στους πνεύμονες**



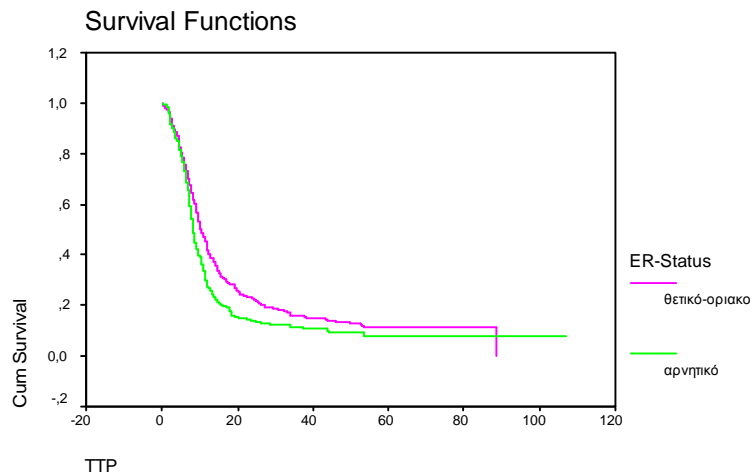
v. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής **μακρινή μετάσταση στους αδένες**



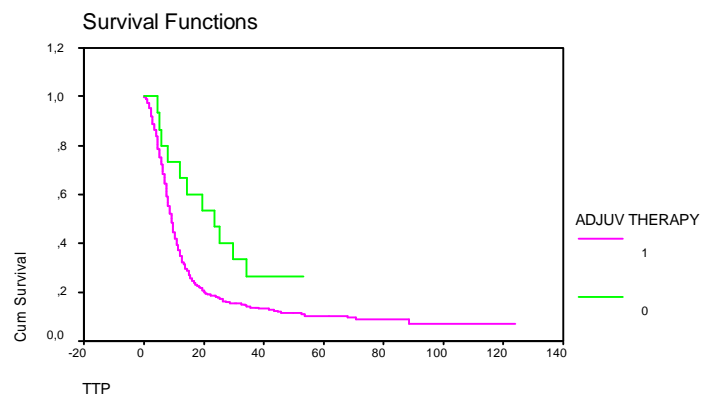
vi. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής **θηλασμός**



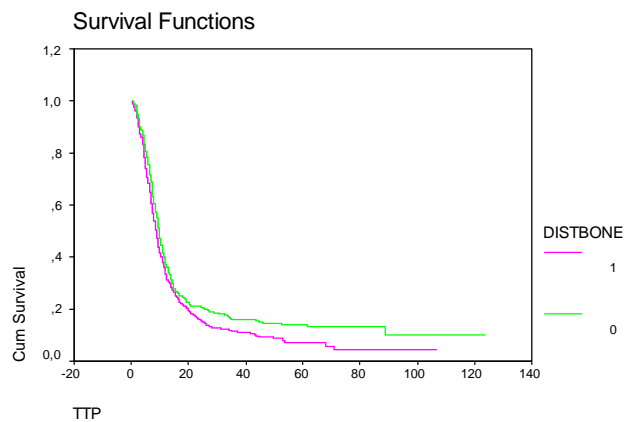
vii. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής **βαθμός διαφοροποίησης**



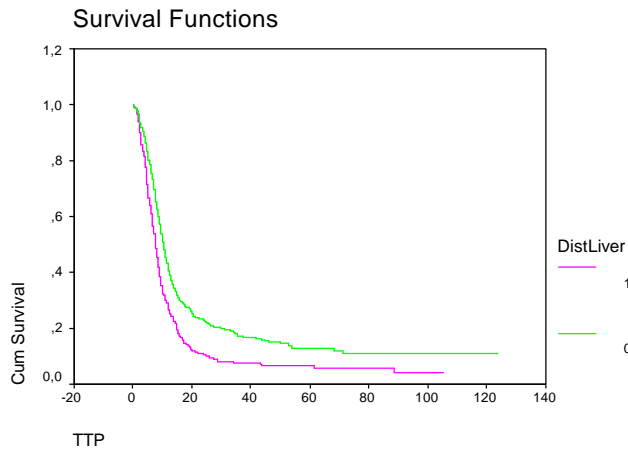
viii. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων



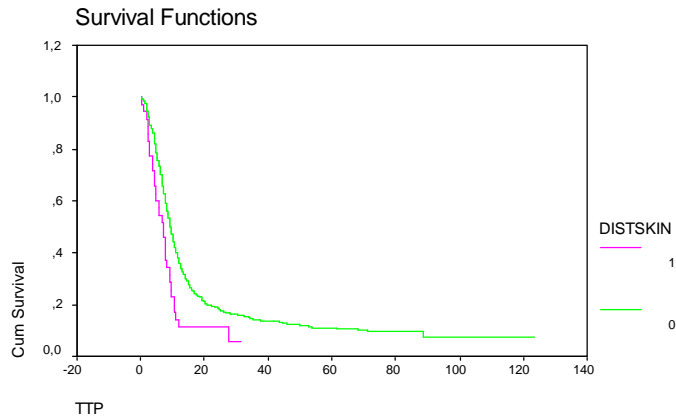
ix. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής προηγούμενη επικουρική θεραπεία



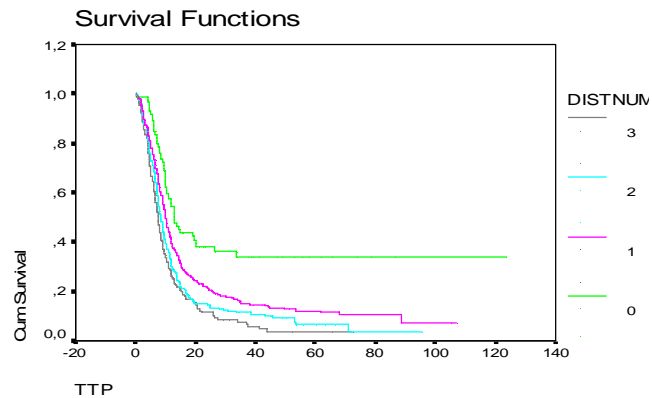
x. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής μακρινή μετάσταση στα οστά



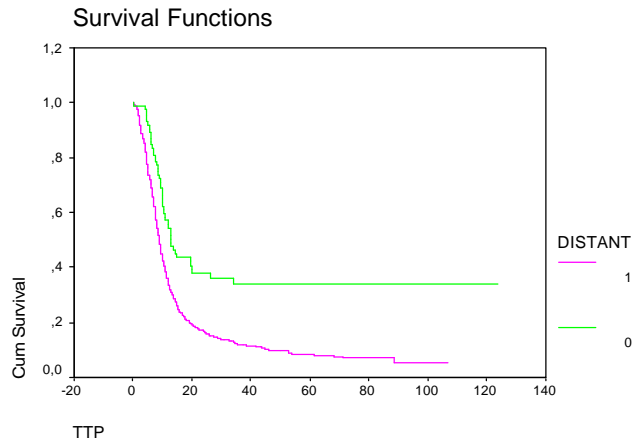
x.i. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής **μακρινή μετάσταση στο ήπαρ**



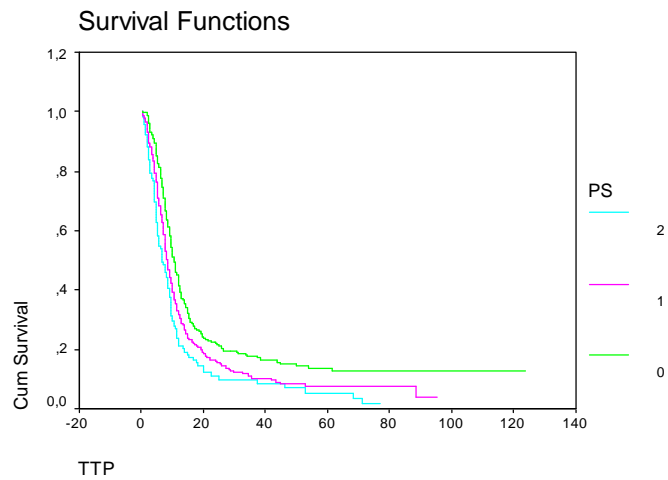
x.ii. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής **μακρινή μετάσταση στο δέρμα**



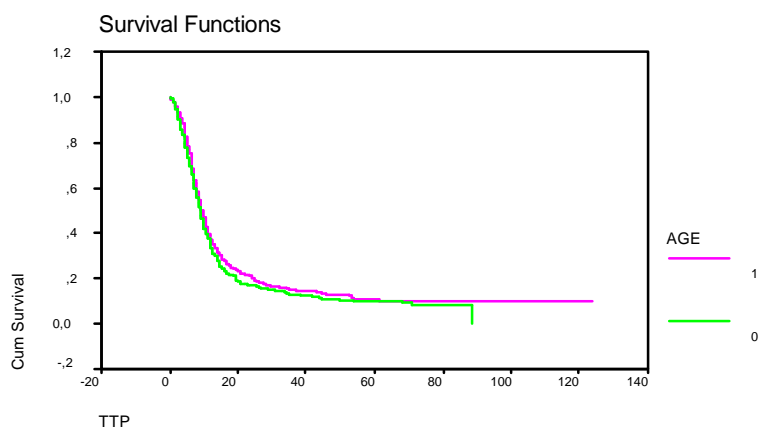
x.iii. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής **αριθμός μακρινών μεταστάσεων**



χίν. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής **ύπαρξη μακρινών μεταστάσεων**



χν. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής **δείκτης κλινικής κατάστασης**



χνί. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στα επίπεδα της μεταβλητής ηλικία ασθενών

| Μεταβλητή | B | Significance |
|-------------|--------|--------------|
| SURGERYB | | ,016 |
| SURGERYB(1) | ,156 | ,392 |
| SURGERYB(2) | -,675 | ,012 |
| ER_STATUS | -,373 | ,021 |
| SIZE2 | | ,043 |
| SIZE2(1) | -,100 | ,597 |
| SIZE2(2) | ,548 | ,055 |
| WHICHHEC | | ,014 |
| WHICHHEC(1) | 1,055 | ,204 |
| WHICHHEC(2) | 1,155 | ,008 |
| WHICHHEC(3) | ,164 | ,832 |
| WHICHHEC(4) | ,009 | ,977 |
| WHICHHEC(5) | ,970 | ,062 |
| WHICHHEC(6) | ,442 | ,141 |
| LOCNODSK | ,699 | ,073 |
| LOCNODRE | 1,121 | ,010 |
| LOCNODSU | ,712 | ,040 |
| NUM.LOC | | ,055 |
| NUM.LOC(1) | -,651 | ,043 |
| NUM.LOC(2) | -,468 | ,294 |
| NUM.LOC(3) | -2,103 | ,019 |
| DISTBONE | -,426 | ,020 |
| DISTSKIN | -1,541 | ,015 |
| DISTNUM | | ,000 |

| | | |
|------------|-------|------|
| DISTNUM(1) | 1,176 | ,001 |
| DISTNUM(2) | 1,681 | ,000 |
| DISTNUM(3) | 1,739 | ,000 |
| PS | | ,002 |
| PS(1) | ,537 | ,002 |
| PS(2) | 1,010 | ,018 |

xvii. Οι μεταβλητές στις οποίες καταλήγει την πρώτη φορά η διαδικασία Backward LR (για το μοντέλο του Cox (για την υποτροπή)), για 236 άτομα

| Μεταβλητή | B | Significance |
|------------|-------|--------------|
| ER_STATUS | -,322 | ,003 |
| DISTBONE | -,212 | ,064 |
| DISTNUM | | ,000 |
| DISTNUM(1) | ,715 | ,001 |
| DISTNUM(2) | ,937 | ,000 |
| DISTNUM(3) | 1,176 | ,000 |
| PS | | ,000 |
| PS(1) | ,392 | ,000 |
| PS(2) | ,594 | ,005 |

xviii. Οι μεταβλητές στις οποίες καταλήγει τη δεύτερη φορά η διαδικασία Backward LR (για το μοντέλο του Cox (για την υποτροπή)), για 484 άτομα

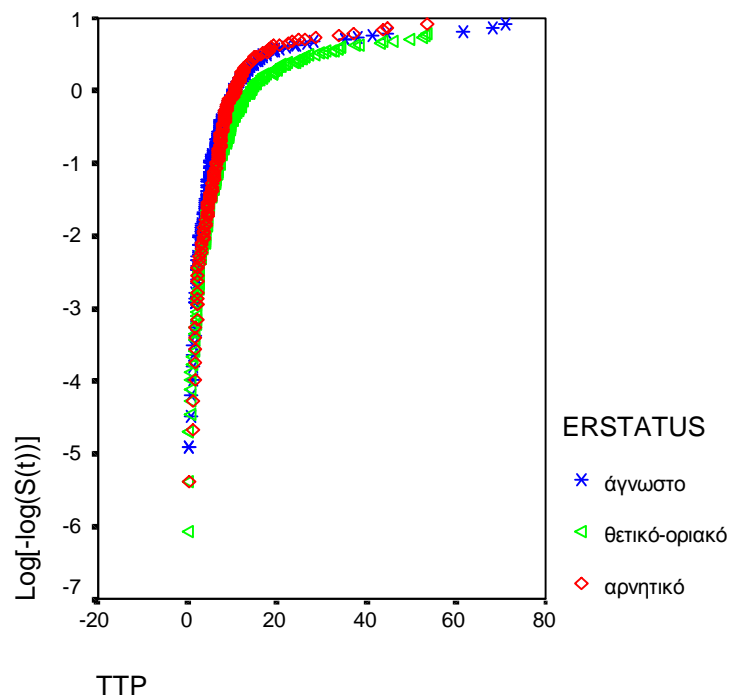
| Variables in the Equation | | | | | | | |
|---------------------------|-------|------|--------|----|------|--------|--|
| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) | |
| ER | -,394 | ,094 | 17,522 | 1 | ,000 | ,674 | |
| WHICHHEC | | | 19,650 | 8 | ,012 | | |
| WHICHHEC(1) | ,914 | ,614 | 2,218 | 1 | ,136 | 2,495 | |
| WHICHHEC(2) | ,806 | ,413 | 3,813 | 1 | ,051 | 2,240 | |
| WHICHHEC(3) | ,677 | ,227 | 8,916 | 1 | ,003 | 1,968 | |
| WHICHHEC(4) | ,122 | ,288 | ,178 | 1 | ,673 | 1,129 | |
| WHICHHEC(5) | ,142 | ,324 | ,192 | 1 | ,662 | 1,153 | |
| WHICHHEC(6) | ,190 | ,214 | ,785 | 1 | ,376 | 1,209 | |
| WHICHHEC(7) | ,331 | ,270 | 1,505 | 1 | ,220 | 1,392 | |
| WHICHHEC(8) | ,204 | ,202 | 1,018 | 1 | ,313 | 1,226 | |
| DISTNUM | | | 18,044 | 3 | ,000 | | |
| DISTNUM(1) | ,468 | ,184 | 6,481 | 1 | ,011 | 1,597 | |
| DISTNUM(2) | ,729 | ,191 | 14,628 | 1 | ,000 | 2,074 | |
| DISTNUM(3) | ,757 | ,209 | 13,142 | 1 | ,000 | 2,132 | |
| PS | | | 8,367 | 2 | ,015 | | |
| PS(1) | ,255 | ,102 | 6,224 | 1 | ,013 | 1,290 | |
| PS(2) | ,357 | ,165 | 4,672 | 1 | ,031 | 1,429 | |
| DISTLIVE | ,300 | ,098 | 9,314 | 1 | ,002 | 1,350 | |

xix. Οι μεταβλητές στις οποίες καταλήγει η διαδικασία (για το μοντέλο του Cox (για την υποτροπή)), για 647 άτομα

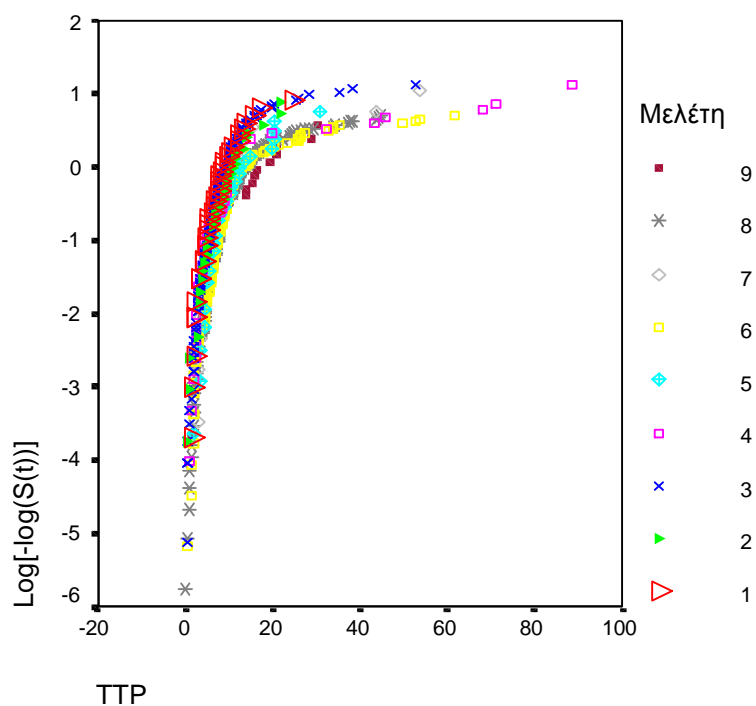
Variables in the Equation

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|-------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| ERSTATUS | | | 17,448 | 2 | ,000 | |
| ERSTATUS(1) | -,384 | ,093 | 16,944 | 1 | ,000 | ,681 |
| ERSTATUS(2) | -,338 | ,117 | 8,419 | 1 | ,004 | ,713 |
| WHICHHEC | | | 29,785 | 8 | ,000 | |
| WHICHHEC(1) | ,591 | ,269 | 4,825 | 1 | ,028 | 1,806 |
| WHICHHEC(2) | ,480 | ,268 | 3,204 | 1 | ,073 | 1,616 |
| WHICHHEC(3) | ,701 | ,214 | 10,737 | 1 | ,001 | 2,017 |
| WHICHHEC(4) | ,216 | ,251 | ,741 | 1 | ,389 | 1,241 |
| WHICHHEC(5) | ,282 | ,271 | 1,085 | 1 | ,298 | 1,326 |
| WHICHHEC(6) | ,172 | ,210 | ,672 | 1 | ,412 | 1,188 |
| WHICHHEC(7) | ,320 | ,269 | 1,413 | 1 | ,235 | 1,377 |
| WHICHHEC(8) | ,183 | ,201 | ,831 | 1 | ,362 | 1,201 |
| DISTLIVE | ,326 | ,082 | 15,885 | 1 | ,000 | 1,385 |
| DISTNUM | | | 20,471 | 3 | ,000 | |
| DISTNUM(1) | ,427 | ,155 | 7,603 | 1 | ,006 | 1,532 |
| DISTNUM(2) | ,616 | ,160 | 14,755 | 1 | ,000 | 1,852 |
| DISTNUM(3) | ,725 | ,174 | 17,320 | 1 | ,000 | 2,065 |
| PS | | | 11,526 | 2 | ,003 | |
| PS(1) | ,195 | ,086 | 5,076 | 1 | ,024 | 1,215 |
| PS(2) | ,402 | ,125 | 10,331 | 1 | ,001 | 1,495 |

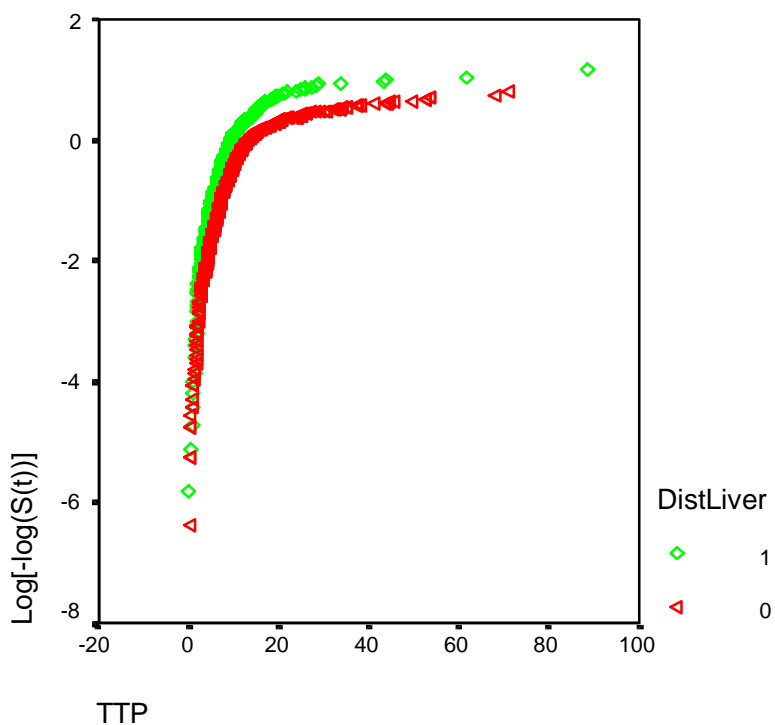
xx. Οι μεταβλητές στις οποίες καταλήγει η διαδικασία με το άγνωστο επίπεδο της μεταβλητής **κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων** (άτομα 917)



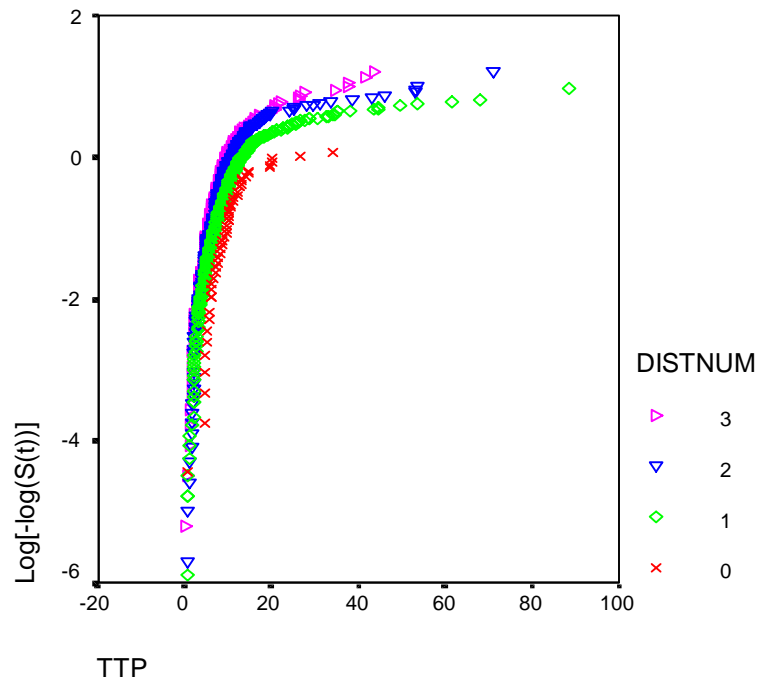
xxi. Γράφημα αξιολόγησης της υπόθεσης αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή **κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων**



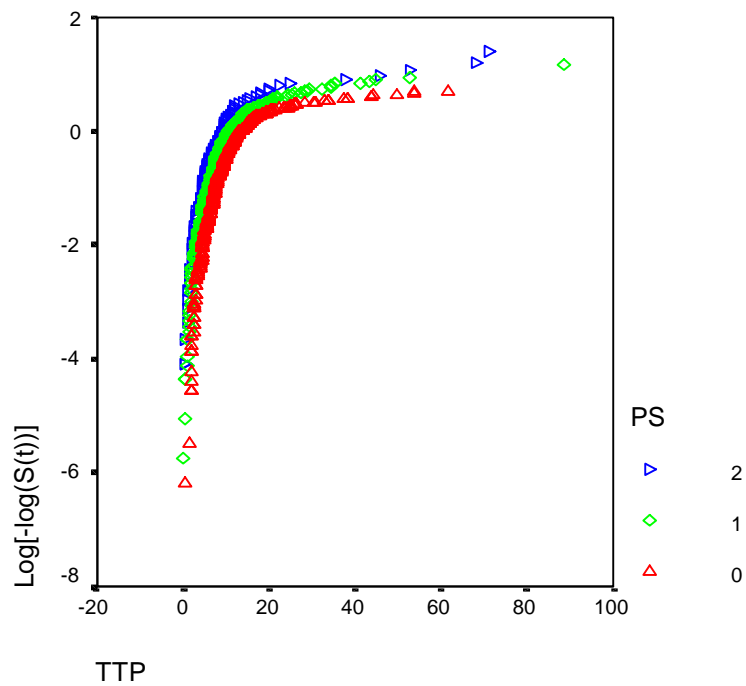
xxii. Γράφημα αξιολόγησης της υπόθεσης αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή **μελέτη**



xxiii. Γράφημα αξιολόγησης της υπόθεσης αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή **μακρινή μετάσταση στο ήπαρ**



xxiv. Γράφημα αξιολόγησης της υπόθεσης αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή αριθμός μακρινών μεταστάσεων



xxv. Γράφημα αξιολόγησης της υπόθεσης αναλογικού κινδύνου για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης

Case Processing Summary

| | | N | Percent |
|-----------------------------|---|-----|---------|
| Cases available in analysis | Event ^a | 753 | 80,8% |
| | Censored | 164 | 17,6% |
| | Total | 917 | 98,4% |
| Cases dropped | Cases with missing values | 15 | 1,6% |
| | Cases with non-positive time | 0 | ,0% |
| | Censored cases before the earliest event in a stratum | 0 | ,0% |
| | Total | 15 | 1,6% |
| | Total | 932 | 100,0% |

a. Dependent Variable: TTP

Omnibus Tests of Model Coefficients

| |
|-------------------|
| -2 Log Likelihood |
| 9102,401 |

Omnibus Tests of Model Coefficients

| -2 Log Likelihood | Overall (score) | | | Change From Previous Step | | | Change From Previous Block | | |
|-------------------|-----------------|----|------|---------------------------|----|------|----------------------------|----|------|
| | Chi-square | df | Sig. | Chi-square | df | Sig. | Chi-square | df | Sig. |
| 8979,370 | 124,946 | 16 | ,000 | 123,031 | 16 | ,000 | 123,031 | 16 | ,000 |

a. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 9102,401

b. Beginning Block Number 1. Method = Enter

Variables in the Equation

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|-------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| ERSTATUS | | | 17,448 | 2 | ,000 | |
| ERSTATUS(1) | -,384 | ,093 | 16,944 | 1 | ,000 | ,681 |
| ERSTATUS(2) | -,338 | ,117 | 8,419 | 1 | ,004 | ,713 |
| WHICHHEC | | | 29,785 | 8 | ,000 | |
| WHICHHEC(1) | ,591 | ,269 | 4,825 | 1 | ,028 | 1,806 |
| WHICHHEC(2) | ,480 | ,268 | 3,204 | 1 | ,073 | 1,616 |
| WHICHHEC(3) | ,701 | ,214 | 10,737 | 1 | ,001 | 2,017 |
| WHICHHEC(4) | ,216 | ,251 | ,741 | 1 | ,389 | 1,241 |
| WHICHHEC(5) | ,282 | ,271 | 1,085 | 1 | ,298 | 1,326 |
| WHICHHEC(6) | ,172 | ,210 | ,672 | 1 | ,412 | 1,188 |
| WHICHHEC(7) | ,320 | ,269 | 1,413 | 1 | ,235 | 1,377 |
| WHICHHEC(8) | ,183 | ,201 | ,831 | 1 | ,362 | 1,201 |
| DISTLIVE | ,326 | ,082 | 15,885 | 1 | ,000 | 1,385 |
| DISTNUM | | | 20,471 | 3 | ,000 | |
| DISTNUM(1) | ,427 | ,155 | 7,603 | 1 | ,006 | 1,532 |
| DISTNUM(2) | ,616 | ,160 | 14,755 | 1 | ,000 | 1,852 |
| DISTNUM(3) | ,725 | ,174 | 17,320 | 1 | ,000 | 2,065 |
| PS | | | 11,526 | 2 | ,003 | |
| PS(1) | ,195 | ,086 | 5,076 | 1 | ,024 | 1,215 |
| PS(2) | ,402 | ,125 | 10,331 | 1 | ,001 | 1,495 |

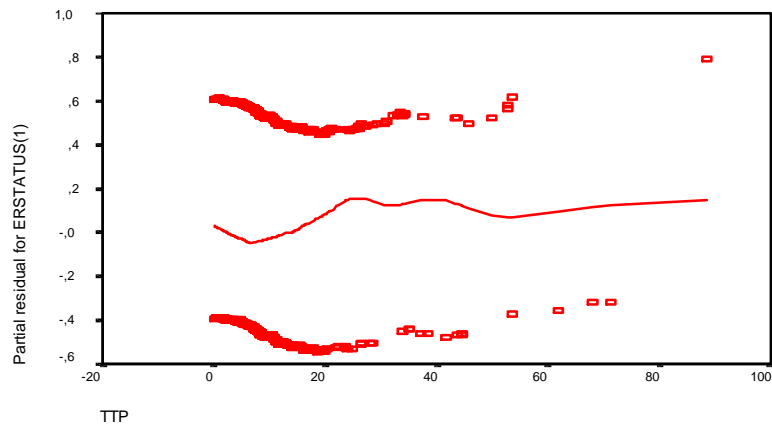
Correlation Matrix of Regression Coefficients

| | Trm1(1) | Trm1(2) | Trm2(1) | Trm2(2) | Trm2(3) | Trm2(4) | Trm2(5) | Trm2(6) | Trm2(7) | Trm2(8) | DISTLIVE | Trm4(1) | Trm4(2) | Trm4(3) | PS(1) |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|---------|-------|
| Trm1(2) | ,562 | | | | | | | | | | | | | | |
| Trm2(1) | -,025 | -,281 | | | | | | | | | | | | | |
| Trm2(2) | -,037 | -,265 | ,607 | | | | | | | | | | | | |
| Trm2(3) | -,041 | -,190 | ,704 | ,705 | | | | | | | | | | | |
| Trm2(4) | -,042 | -,140 | ,603 | ,601 | ,748 | | | | | | | | | | |
| Trm2(5) | -,058 | -,145 | ,546 | ,555 | ,668 | ,574 | | | | | | | | | |
| Trm2(6) | -,004 | -,090 | ,674 | ,680 | ,832 | ,712 | ,658 | | | | | | | | |
| Trm2(7) | ,041 | ,022 | ,496 | ,503 | ,631 | ,542 | ,499 | ,640 | | | | | | | |
| Trm2(8) | -,006 | -,034 | ,681 | ,689 | ,852 | ,729 | ,677 | ,863 | ,669 | | | | | | |
| DISTLIV | -,012 | -,001 | ,038 | ,068 | ,053 | ,014 | ,095 | ,069 | ,037 | ,090 | | | | | |
| Trm4(1) | -,023 | ,002 | -,035 | -,038 | -,014 | -,043 | -,021 | ,006 | -,054 | -,021 | -,147 | | | | |
| Trm4(2) | -,053 | -,036 | -,054 | -,008 | ,020 | -,008 | ,002 | ,014 | -,018 | -,017 | -,227 | ,838 | | | |
| Trm4(3) | -,071 | -,024 | -,044 | -,066 | ,003 | -,003 | -,036 | -,022 | -,049 | -,061 | -,315 | ,789 | ,807 | | |
| PS(1) | -,024 | -,071 | -,049 | -,131 | -,082 | -,147 | -,044 | -,024 | -,009 | -,006 | ,123 | -,022 | -,110 | -,139 | |
| PS(2) | -,025 | -,088 | -,043 | -,015 | -,142 | -,248 | -,047 | -,029 | -,030 | -,023 | ,134 | -,037 | -,115 | -,163 | ,387 |

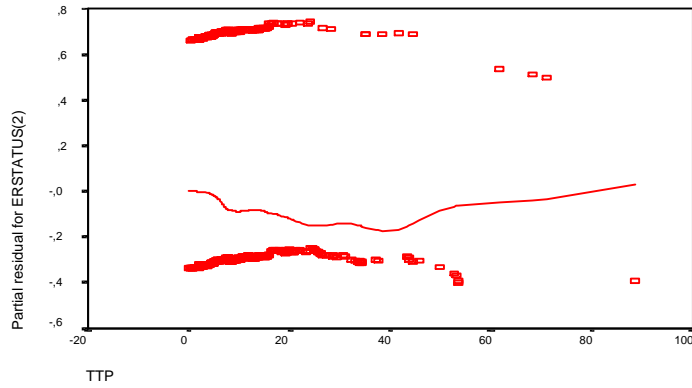
Covariate Means

| | Mean |
|-------------|------|
| ERSTATUS(1) | ,470 |
| ERSTATUS(2) | ,294 |
| WHICHHEC(1) | ,044 |
| WHICHHEC(2) | ,047 |
| WHICHHEC(3) | ,184 |
| WHICHHEC(4) | ,060 |
| WHICHHEC(5) | ,045 |
| WHICHHEC(6) | ,198 |
| WHICHHEC(7) | ,036 |
| WHICHHEC(8) | ,341 |
| DISTLIVE | ,365 |
| DISTNUM(1) | ,385 |
| DISTNUM(2) | ,327 |
| DISTNUM(3) | ,196 |
| PS(1) | ,342 |
| PS(2) | ,135 |

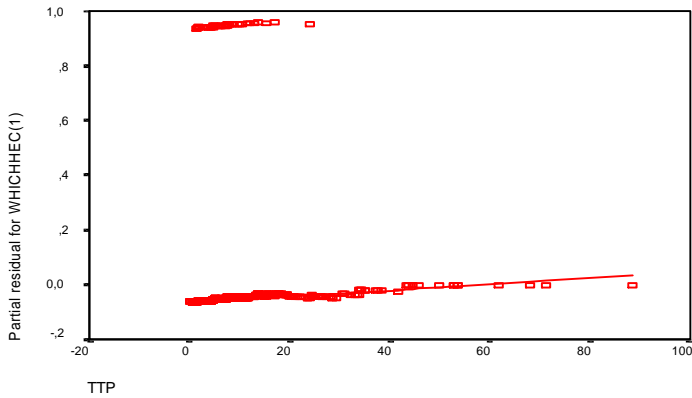
xxvi. Μέρη της αναφοράς για το μοντέλο από το SPSS



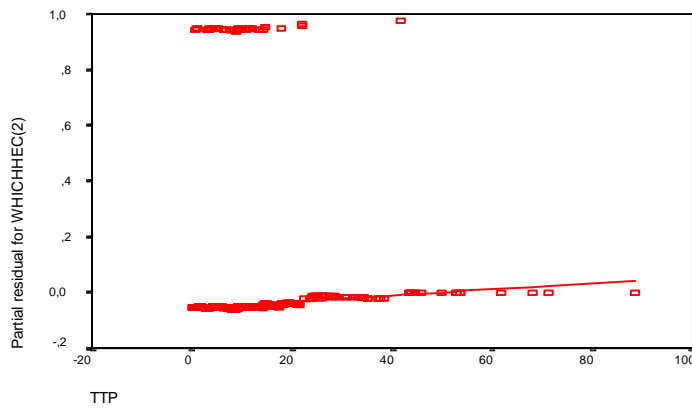
xxvii. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων: θετικό-οριακό έναντι αρνητικού



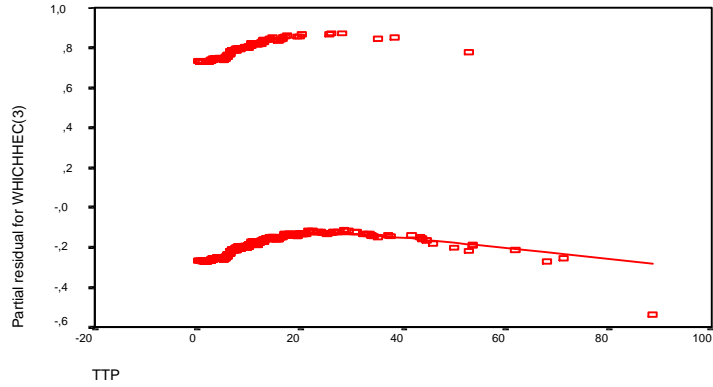
xxviii. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων: άγνωστο έναντι αρνητικού



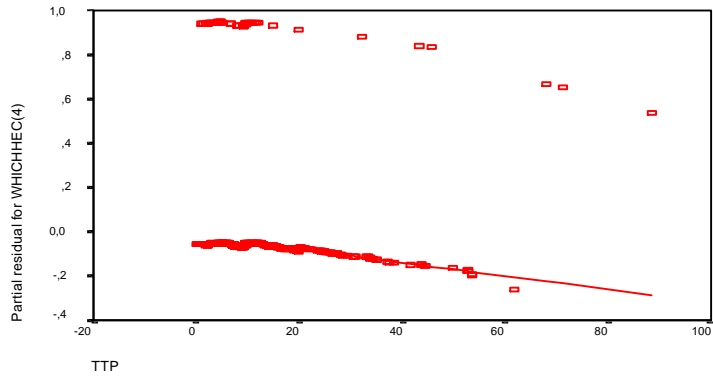
xxix. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή μελέτη: HDEPI έναντι της He 11/00



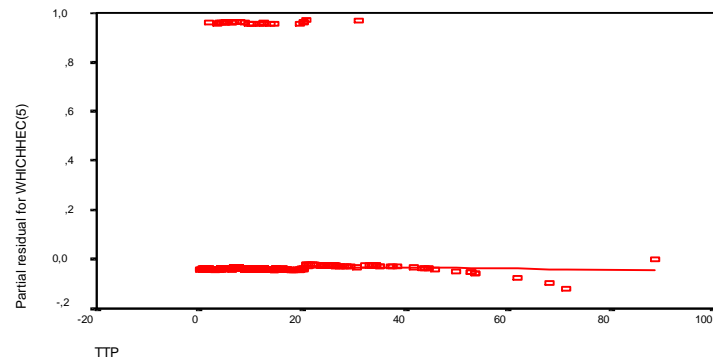
xxx. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή μελέτη: He 11/92 έναντι της He 11/00



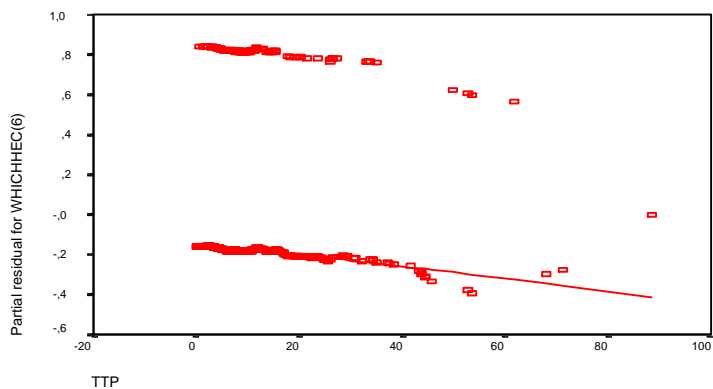
xxxι. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή μελέτη: He 11/93 έναντι της He 11/00



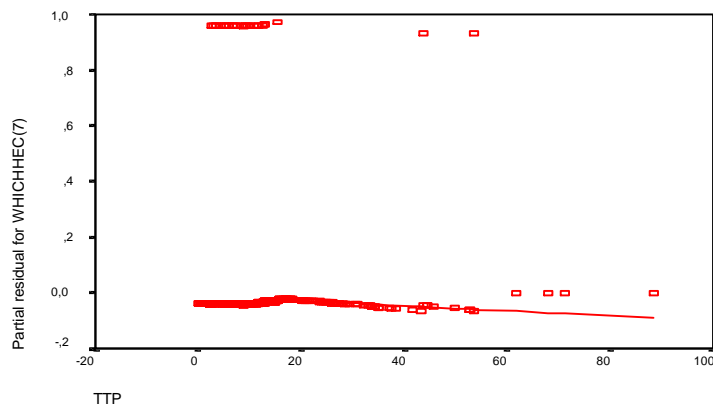
xxxιι. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή μελέτη: He 11b/96 έναντι της He 11/00



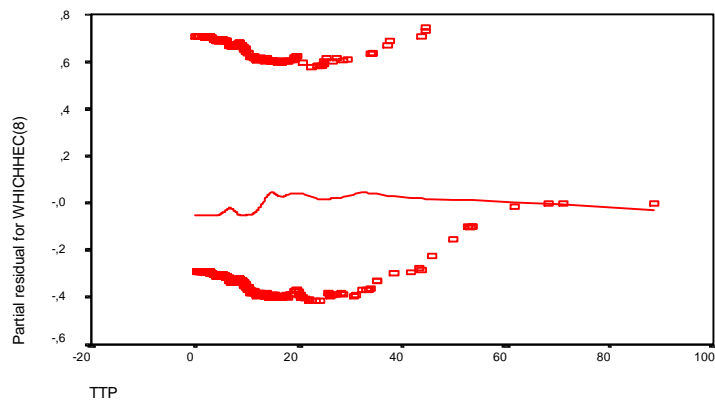
xxxιιι. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή μελέτη: He 11/97 έναντι της He 11/00



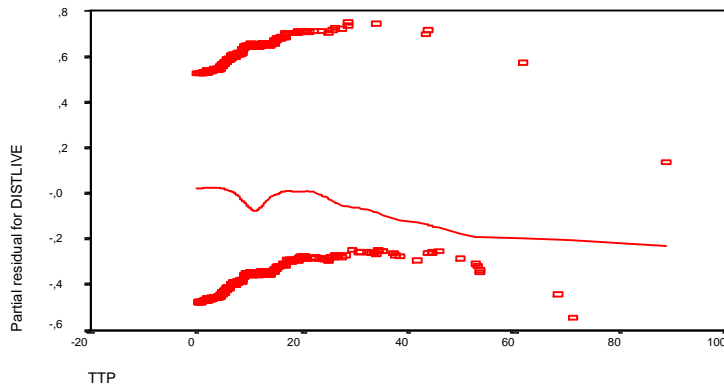
xxxiv. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή μελέτη: He 11b/97 έναντι της He 11/00



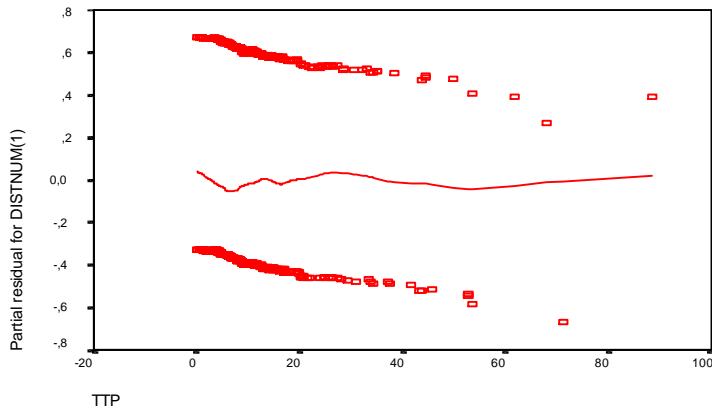
xxxv. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή μελέτη: He 11/99 έναντι της He 11/00



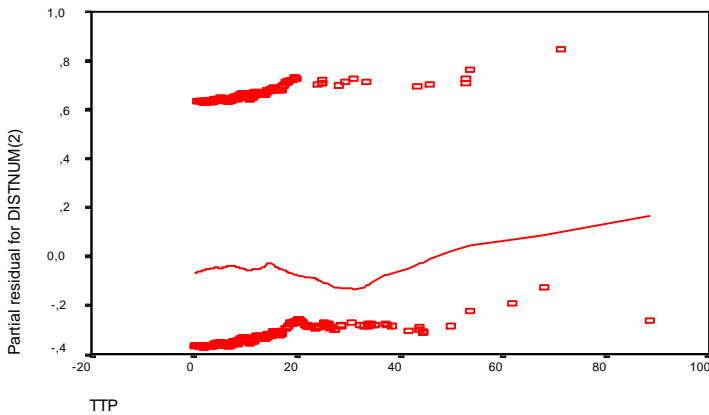
xxxvi. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή μελέτη: He 11b/99 έναντι της He 11/00



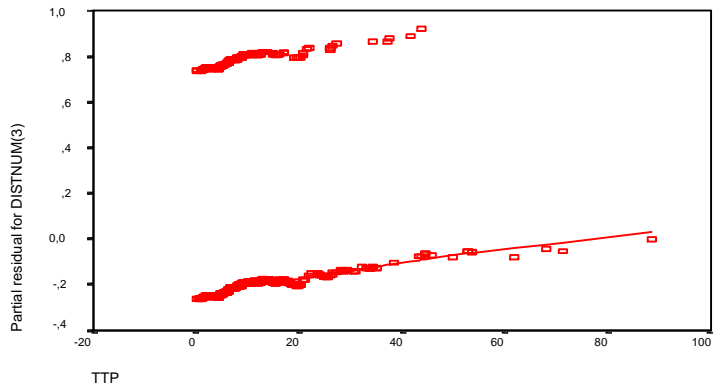
xxxvii. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή μακρινή μετάσταση στο ήπαρ



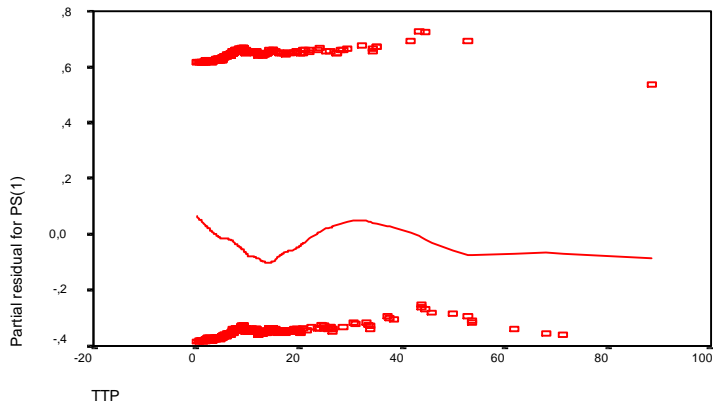
xxxviii. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή αριθμός μακρινών μεταστάσεων: 1 έναντι 0



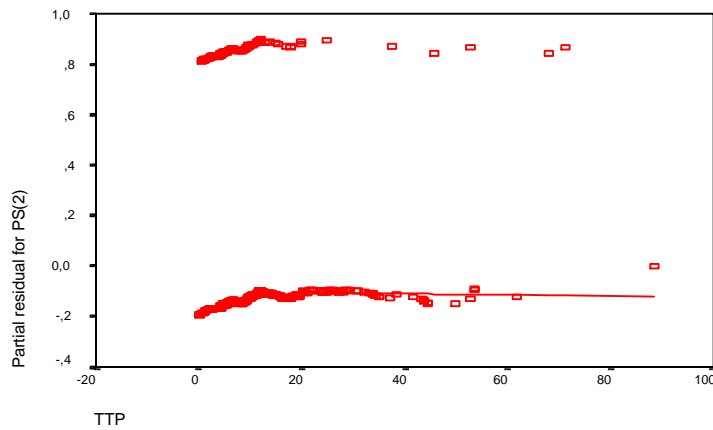
xxxix. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή αριθμός μακρινών μεταστάσεων: 2 έναντι 0



xI. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή αριθμός μακρινών μεταστάσεων: ≥ 3 έναντι 0



xII. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης: 1 έναντι 0



xIII. Γράφημα των Rescaled Schoenfeld residuals για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης: 2 έναντι 0

Omnibus Tests of Model Coefficients

| |
|-------------------|
| -2 Log Likelihood |
| 6339,369 |

Omnibus Tests of Model Coefficients

| -2 Log Likelihood | Overall (score) | | | Change From Previous Step | | | Change From Previous Block | | |
|-------------------|-----------------|----|------|---------------------------|----|------|----------------------------|----|------|
| | Chi-square | df | Sig. | Chi-square | df | Sig. | Chi-square | df | Sig. |
| 6253,727 | 86,211 | 8 | ,000 | 85,642 | 8 | ,000 | 85,642 | 8 | ,000 |

a. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 6339,369

b. Beginning Block Number 1. Method = Enter

Variables in the Equation

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|-------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| ERSTATUS | | | 17,987 | 2 | ,000 | |
| ERSTATUS(1) | -,392 | ,094 | 17,481 | 1 | ,000 | ,676 |
| ERSTATUS(2) | -,343 | ,117 | 8,620 | 1 | ,003 | ,709 |
| DISTLIVE | ,350 | ,082 | 18,048 | 1 | ,000 | 1,418 |
| DISTNUM | | | 19,299 | 3 | ,000 | |
| DISTNUM(1) | ,433 | ,155 | 7,794 | 1 | ,005 | 1,542 |
| DISTNUM(2) | ,621 | ,161 | 14,937 | 1 | ,000 | 1,861 |
| DISTNUM(3) | ,700 | ,174 | 16,084 | 1 | ,000 | 2,013 |
| PS | | | 10,977 | 2 | ,004 | |
| PS(1) | ,191 | ,087 | 4,814 | 1 | ,028 | 1,210 |
| PS(2) | ,394 | ,126 | 9,847 | 1 | ,002 | 1,483 |

Correlation Matrix of Regression Coefficients

| | Trm1(1) | Trm1(2) | DISTLIVE | Trm3(1) | Trm3(2) | Trm3(3) | PS(1) |
|----------|---------|---------|----------|---------|---------|---------|-------|
| Trm1(2) | ,561 | | | | | | |
| DISTLIVE | -,011 | -,001 | | | | | |
| Trm3(1) | -,026 | ,001 | -,143 | | | | |
| Trm3(2) | -,056 | -,039 | -,223 | ,838 | | | |
| Trm3(3) | -,073 | -,027 | -,311 | ,788 | ,806 | | |
| PS(1) | -,022 | -,071 | ,122 | -,020 | -,107 | -,138 | |
| PS(2) | -,025 | -,082 | ,122 | -,036 | -,114 | -,157 | ,387 |

Covariate Means

| | Mean |
|-------------|------|
| ERSTATUS(1) | ,472 |
| ERSTATUS(2) | ,291 |
| DISTLIVE | ,362 |
| DISTNUM(1) | ,384 |
| DISTNUM(2) | ,328 |
| DISTNUM(3) | ,195 |
| PS(1) | ,344 |
| PS(2) | ,131 |

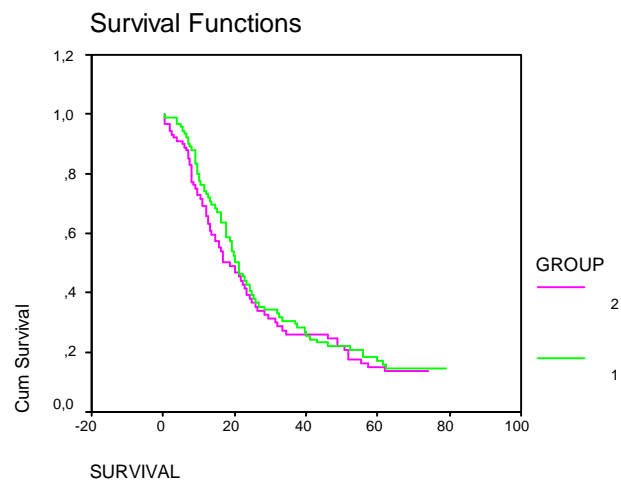
χλiii. Στοιχεία από την αναφορά του SPSS από το στρωματοποιημένο μοντέλο του Cox (για το χρόνο υποτροπής)

Παράρτημα III

Στοιχεία για την Τυχαιοποίηση, το Herceptin και τη Διαχρονική Μεταβολή του Χρόνου Επιβίωσης

| Test Statistics for Equality of Survival Distributions for GROUP | | | |
|--|-----------|----|--------------|
| | Statistic | df | Significance |
| Log Rank | ,48 | 1 | ,4889 |
| Breslow | 1,28 | 1 | ,2578 |
| Tarone-Ware | ,88 | 1 | ,3482 |

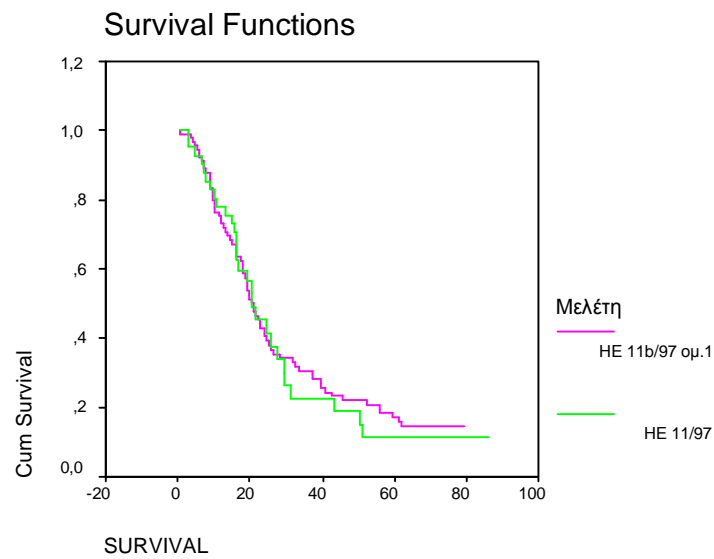
- i. Έλεγχος της ισότητας των συναρτήσεων επιβίωσης ανάμεσα στις δύο θεραπευτικές ομάδες της μελέτης He 11b/97



- ii. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης στις δύο θεραπευτικές ομάδες της μελέτης He 11b/97

| Test Statistics for Equality of Survival Distributions for WHICHHEC | | | |
|---|-----------|----|--------------|
| | Statistic | df | Significance |
| Log Rank | ,08 | 1 | ,7831 |
| Breslow | ,00 | 1 | ,9957 |
| Tarone-Ware | ,01 | 1 | ,9083 |

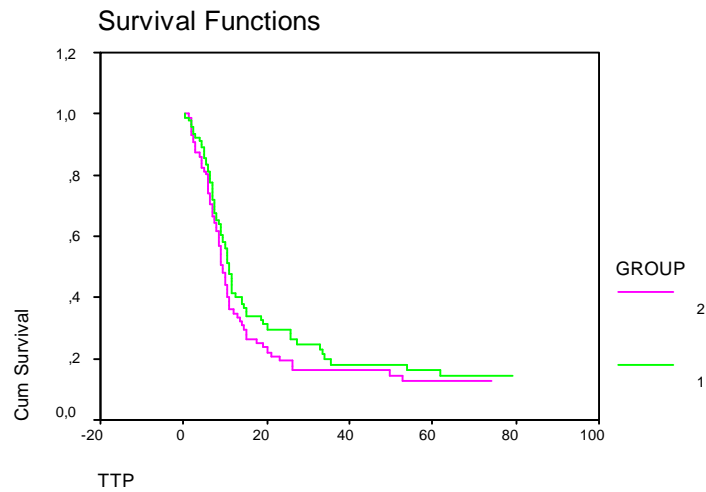
iii. Έλεγχος της ισότητας των συναρτήσεων επιβίωσης ανάμεσα στη μελέτη HE 11/97 και στην 1^η θεραπευτική ομάδα της HE 11b/97



iv. Γράφημα των συναρτήσεων επιβίωσης ανάμεσα στη μελέτη HE 11/97 και στην 1^η θεραπευτική ομάδα της HE 11b/97

| Test Statistics for Equality of Survival Distributions for GROUP | | | |
|--|-----------|----|--------------|
| | Statistic | df | Significance |
| Log Rank | 1,31 | 1 | ,2524 |
| Breslow | 1,72 | 1 | ,1903 |
| Tarone-Ware | 1,65 | 1 | ,1991 |

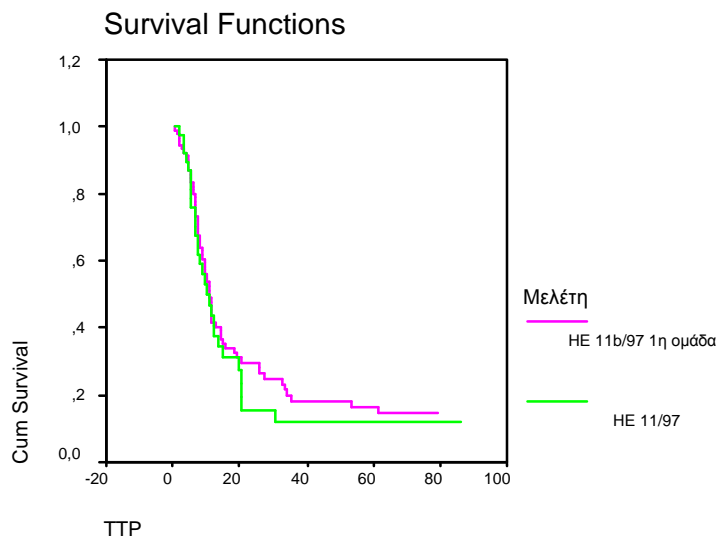
v. Έλεγχος της ισότητας των συναρτήσεων υποτροπής ανάμεσα στις δύο θεραπευτικές ομάδες της μελέτης He 11b/97



vi. Γράφημα των συναρτήσεων υποτροπής στις δύο θεραπευτικές ομάδες της μελέτης He 11b/97

| Test Statistics for Equality of Survival Distributions for WHICHHEC | | | |
|---|-----------|----|--------------|
| | Statistic | df | Significance |
| Log Rank | ,51 | 1 | ,4766 |
| Breslow | ,45 | 1 | ,5017 |
| Tarone-Ware | ,50 | 1 | ,4796 |

vii. Έλεγχος της ισότητας των συναρτήσεων υποτροπής ανάμεσα στη μελέτη HE 11/97 και στην 1^η θεραπευτική ομάδα της HE 11b/97



viii. Γράφημα των συναρτήσεων υποτροπής ανάμεσα στη μελέτη HE 11/97 και στην 1^η θεραπευτική ομάδα της HE 11b/97

Omnibus Tests of Model Coefficients

| |
|-------------------|
| -2 Log Likelihood |
| 7488,817 |

Omnibus Tests of Model Coefficients

| -2 Log Likelihood | Overall (score) | | | Change From Previous Step | | | Change From Previous Block | | |
|-------------------|-----------------|----|------|---------------------------|----|------|----------------------------|----|------|
| | Chi-square | df | Sig. | Chi-square | df | Sig. | Chi-square | df | Sig. |
| 7342,576 | 164,047 | 12 | ,000 | 146,241 | 12 | ,000 | 146,241 | 12 | ,000 |

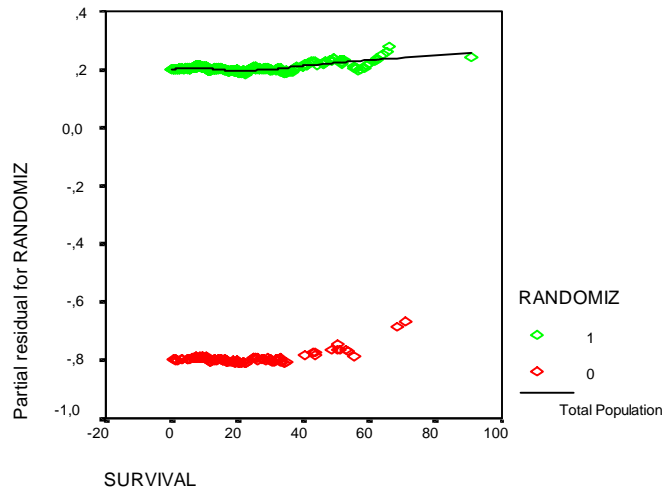
a. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 7488,817

b. Beginning Block Number 1. Method = Enter

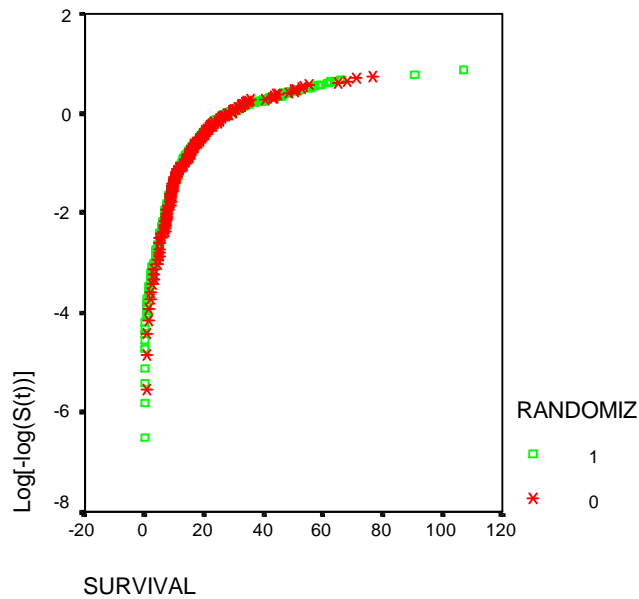
Variables in the Equation

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|----------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| ERSTATUS | | | 15,374 | 2 | ,000 | |
| ERSTATUS(1) | -,386 | ,098 | 15,374 | 1 | ,000 | ,680 |
| ERSTATUS(2) | -,252 | ,115 | 4,817 | 1 | ,028 | ,777 |
| LOCAL | ,181 | ,088 | 4,180 | 1 | ,041 | 1,198 |
| DISTBRAI | ,041 | ,279 | ,021 | 1 | ,884 | 1,042 |
| DISTLIVE | ,523 | ,091 | 32,663 | 1 | ,000 | 1,687 |
| DISTNUM | | | 14,502 | 3 | ,002 | |
| DISTNUM(1) | ,357 | ,172 | 4,329 | 1 | ,037 | 1,429 |
| DISTNUM(2) | ,511 | ,176 | 8,406 | 1 | ,004 | 1,667 |
| DISTNUM(3) | ,669 | ,190 | 12,383 | 1 | ,000 | 1,952 |
| PS | | | 53,533 | 2 | ,000 | |
| PS(1) | ,413 | ,091 | 20,595 | 1 | ,000 | 1,512 |
| PS(2) | ,865 | ,123 | 49,637 | 1 | ,000 | 2,376 |
| RANDOMIZ | ,284 | ,104 | 7,534 | 1 | ,006 | 1,329 |
| DISTBRAI*LOCAL | 1,322 | ,503 | 6,901 | 1 | ,009 | 3,751 |

ix. Μέρη από την αναφορά του SPSS, όπου έχει χρησιμοποιηθεί μεταβλητή για την τυχαιοποίηση



x. Γράφημα χρησιμοποιώντας τα υπόλοιπα Snocefeld για τη μεταβλητή τυχαιοποίησης



χι. Γράφημα log-log για τα επίπεδα της μεταβλητής τυχαιοποίησης

Variables in the Equation

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|----------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| LOCAL | ,178 | ,089 | 4,057 | 1 | ,044 | 1,195 |
| DISTBRAI | ,057 | ,278 | ,042 | 1 | ,838 | 1,059 |
| DISTLIVE | ,521 | ,092 | 31,907 | 1 | ,000 | 1,684 |
| DISTNUM | | | 18,563 | 3 | ,000 | |
| DISTNUM(1) | ,329 | ,171 | 3,679 | 1 | ,055 | 1,389 |
| DISTNUM(2) | ,530 | ,176 | 9,052 | 1 | ,003 | 1,698 |
| DISTNUM(3) | ,721 | ,191 | 14,303 | 1 | ,000 | 2,057 |
| PS | | | 32,705 | 2 | ,000 | |
| PS(1) | ,310 | ,093 | 11,153 | 1 | ,001 | 1,363 |
| PS(2) | ,690 | ,123 | 31,304 | 1 | ,000 | 1,993 |
| ERSTATUS | | | 18,975 | 2 | ,000 | |
| ERSTATUS(1) | -,411 | ,099 | 17,289 | 1 | ,000 | ,663 |
| ERSTATUS(2) | -,409 | ,120 | 11,557 | 1 | ,001 | ,664 |
| YEAR | -,069 | ,016 | 17,556 | 1 | ,000 | ,933 |
| DISTBRAI*LOCAL | 1,164 | ,503 | 5,360 | 1 | ,021 | 3,203 |

xii. Στοιχεία του μοντέλου Cox για την επιβίωση, χρησιμοποιώντας τη μεταβλητή Χρόνος Έναρξης της Χημειοθεραπείας

Variables in the Equation

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|----------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| LOCAL | ,181 | ,089 | 4,190 | 1 | ,041 | 1,199 |
| DISTBRAI | ,064 | ,278 | ,052 | 1 | ,819 | 1,066 |
| DISTLIVE | ,519 | ,092 | 31,629 | 1 | ,000 | 1,680 |
| DISTNUM | | | 18,821 | 3 | ,000 | |
| DISTNUM(1) | ,334 | ,171 | 3,797 | 1 | ,051 | 1,397 |
| DISTNUM(2) | ,537 | ,176 | 9,291 | 1 | ,002 | 1,711 |
| DISTNUM(3) | ,728 | ,191 | 14,537 | 1 | ,000 | 2,070 |
| PS | | | 32,326 | 2 | ,000 | |
| PS(1) | ,308 | ,093 | 10,987 | 1 | ,001 | 1,360 |
| PS(2) | ,686 | ,123 | 30,960 | 1 | ,000 | 1,985 |
| ERSTATUS | | | 19,277 | 2 | ,000 | |
| ERSTATUS(1) | -,414 | ,099 | 17,490 | 1 | ,000 | ,661 |
| ERSTATUS(2) | -,415 | ,120 | 11,884 | 1 | ,001 | ,660 |
| HALFYEAR | -,035 | ,008 | 18,550 | 1 | ,000 | ,965 |
| DISTBRAI*LOCAL | 1,162 | ,503 | 5,345 | 1 | ,021 | 3,197 |

xiii. Στοιχεία του μοντέλου Cox για την επιβίωση, χρησιμοποιώντας τη μεταβλητή **Εξάμηνο Έναρξης της Χημειοθεραπείας**

Variables in the Equation

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|----------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| ERSTATUS | | | 16,990 | 2 | ,000 | |
| ERSTATUS(1) | -,404 | ,099 | 16,743 | 1 | ,000 | ,668 |
| ERSTATUS(2) | -,314 | ,116 | 7,354 | 1 | ,007 | ,730 |
| LOCAL | ,181 | ,088 | 4,214 | 1 | ,040 | 1,199 |
| DISTBRAI | ,132 | ,283 | ,219 | 1 | ,640 | 1,141 |
| DISTLIVE | ,541 | ,092 | 34,481 | 1 | ,000 | 1,717 |
| DISTNUM | | | 13,997 | 3 | ,003 | |
| DISTNUM(1) | ,335 | ,171 | 3,810 | 1 | ,051 | 1,398 |
| DISTNUM(2) | ,505 | ,176 | 8,201 | 1 | ,004 | 1,656 |
| DISTNUM(3) | ,644 | ,191 | 11,422 | 1 | ,001 | 1,905 |
| PS | | | 45,240 | 2 | ,000 | |
| PS(1) | ,374 | ,091 | 17,009 | 1 | ,000 | 1,453 |
| PS(2) | ,781 | ,121 | 41,879 | 1 | ,000 | 2,183 |
| HERCEPTI | -,525 | ,184 | 8,165 | 1 | ,004 | ,592 |
| DISTBRAI*LOCAL | 1,115 | ,504 | 4,893 | 1 | ,027 | 3,049 |

xiv. Στοιχεία του μοντέλου Cox για τη επιβίωση, χρησιμοποιώντας τη μεταβλητή **Herceptin**

Variables in the Equation

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|----------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| ERSTATUS | | | 19,647 | 2 | ,000 | |
| ERSTATUS(1) | -,419 | ,099 | 17,995 | 1 | ,000 | ,658 |
| ERSTATUS(2) | -,413 | ,120 | 11,779 | 1 | ,001 | ,662 |
| LOCAL | ,161 | ,089 | 3,294 | 1 | ,070 | 1,174 |
| DISTBRAI | ,134 | ,280 | ,229 | 1 | ,632 | 1,143 |
| DISTLIVE | ,535 | ,092 | 33,940 | 1 | ,000 | 1,708 |
| DISTNUM | | | 17,517 | 3 | ,001 | |
| DISTNUM(1) | ,360 | ,172 | 4,407 | 1 | ,036 | 1,434 |
| DISTNUM(2) | ,533 | ,176 | 9,178 | 1 | ,002 | 1,704 |
| DISTNUM(3) | ,726 | ,191 | 14,504 | 1 | ,000 | 2,066 |
| PS | | | 38,215 | 2 | ,000 | |
| PS(1) | ,340 | ,093 | 13,354 | 1 | ,000 | 1,405 |
| PS(2) | ,756 | ,125 | 36,576 | 1 | ,000 | 2,129 |
| YEAR | -,072 | ,016 | 19,051 | 1 | ,000 | ,931 |
| RANDOMIZ | ,309 | ,104 | 8,872 | 1 | ,003 | 1,362 |
| DISTBRAI*LOCAL | 1,257 | ,504 | 6,226 | 1 | ,013 | 3,515 |

Variables in the Equation

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|----------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| ERSTATUS | | | 20,879 | 2 | ,000 | |
| ERSTATUS(1) | -,429 | ,099 | 18,726 | 1 | ,000 | ,651 |
| ERSTATUS(2) | -,439 | ,121 | 13,273 | 1 | ,000 | ,645 |
| LOCAL | ,170 | ,088 | 3,690 | 1 | ,055 | 1,185 |
| DISTBRAI | ,177 | ,283 | ,393 | 1 | ,531 | 1,194 |
| DISTLIVE | ,545 | ,093 | 34,709 | 1 | ,000 | 1,725 |
| DISTNUM | | | 16,623 | 3 | ,001 | |
| DISTNUM(1) | ,334 | ,171 | 3,785 | 1 | ,052 | 1,396 |
| DISTNUM(2) | ,524 | ,176 | 8,878 | 1 | ,003 | 1,689 |
| DISTNUM(3) | ,693 | ,191 | 13,143 | 1 | ,000 | 2,000 |
| PS | | | 32,315 | 2 | ,000 | |
| PS(1) | ,308 | ,093 | 11,031 | 1 | ,001 | 1,361 |
| PS(2) | ,684 | ,123 | 30,906 | 1 | ,000 | 1,982 |
| YEAR | -,062 | ,017 | 13,752 | 1 | ,000 | ,940 |
| HERCEPTI | -,424 | ,186 | 5,190 | 1 | ,023 | ,654 |
| DISTBRAI*LOCAL | 1,070 | ,504 | 4,503 | 1 | ,034 | 2,916 |

xv. Στοιχεία των συμμεταβλητών του μοντέλου Cox, χρησιμοποιώντας το χρόνο έναρξης χημειοθεραπείας και τις μεταβλητές **Τυχαιοποίηση, Herceptin**

Variables in the Equation

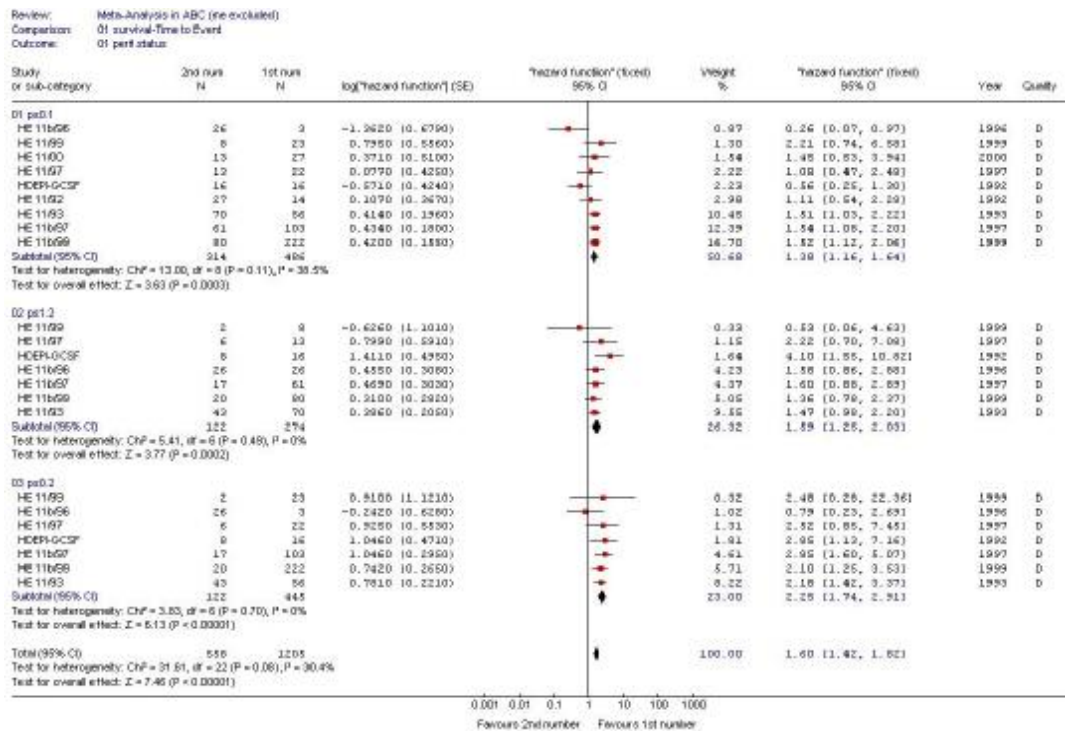
| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|----------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| ERSTATUS | | | 20,203 | 2 | ,000 | |
| ERSTATUS(1) | -,425 | ,099 | 18,420 | 1 | ,000 | ,654 |
| ERSTATUS(2) | -,425 | ,121 | 12,330 | 1 | ,000 | ,654 |
| DISTLIVE | ,543 | ,092 | 34,590 | 1 | ,000 | 1,720 |
| DISTNUM | | | 16,849 | 3 | ,001 | |
| DISTNUM(1) | ,357 | ,172 | 4,317 | 1 | ,038 | 1,429 |
| DISTNUM(2) | ,530 | ,176 | 9,088 | 1 | ,003 | 1,700 |
| DISTNUM(3) | ,713 | ,191 | 13,916 | 1 | ,000 | 2,040 |
| PS | | | 36,224 | 2 | ,000 | |
| PS(1) | ,334 | ,093 | 12,808 | 1 | ,000 | 1,397 |
| PS(2) | ,742 | ,126 | 34,691 | 1 | ,000 | 2,101 |
| YEAR | -,069 | ,017 | 16,449 | 1 | ,000 | ,934 |
| HERCEPTI | -,187 | ,220 | ,724 | 1 | ,395 | ,830 |
| LOCAL | ,160 | ,088 | 3,287 | 1 | ,070 | 1,174 |
| DISTBRAI | ,171 | ,283 | ,365 | 1 | ,546 | 1,187 |
| RANDOMIZ | ,251 | ,123 | 4,165 | 1 | ,041 | 1,285 |
| DISTBRAI*LOCAL | 1,199 | ,508 | 5,567 | 1 | ,018 | 3,317 |

xvi. Στοιχεία των συμμεταβλητών του μοντέλου Cox, χρησιμοποιώντας το χρόνο έναρξης χημειοθεραπείας και τις μεταβλητές **Τυχαιοποίηση & Herceptin**

Παράρτημα IV

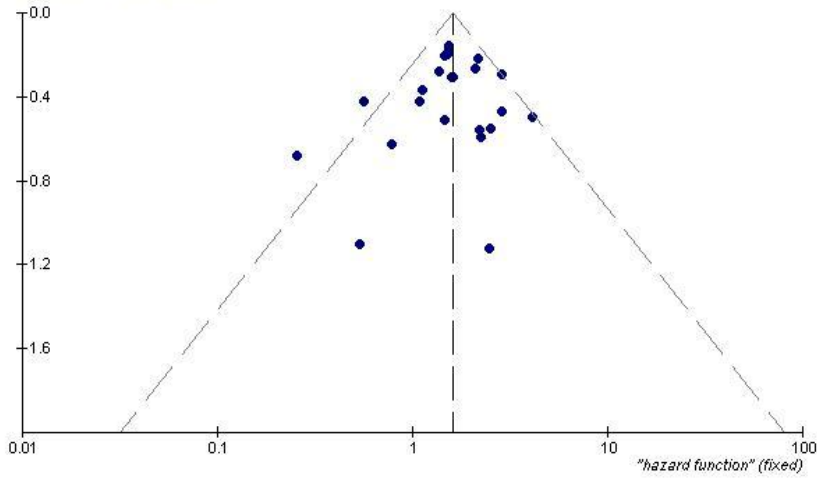
Γραφήματα Μετανάλυσης

A. Γραφήματα για τον Χρόνο Επιβίωσης (tte)

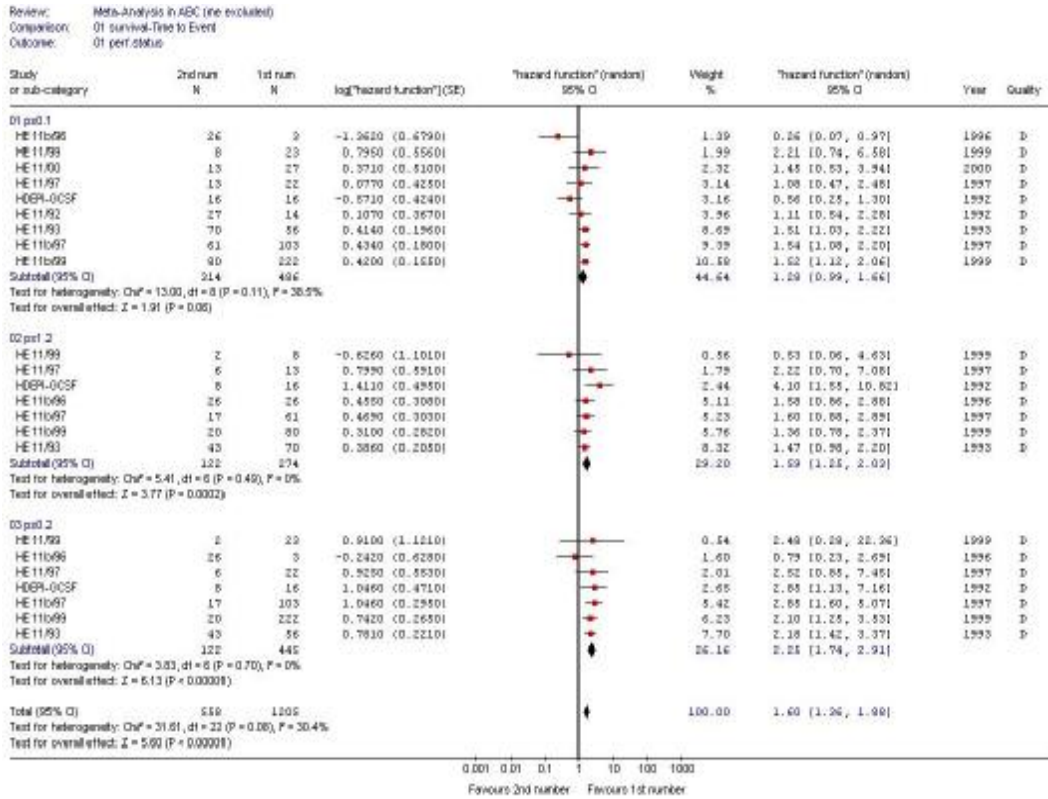


ι. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης

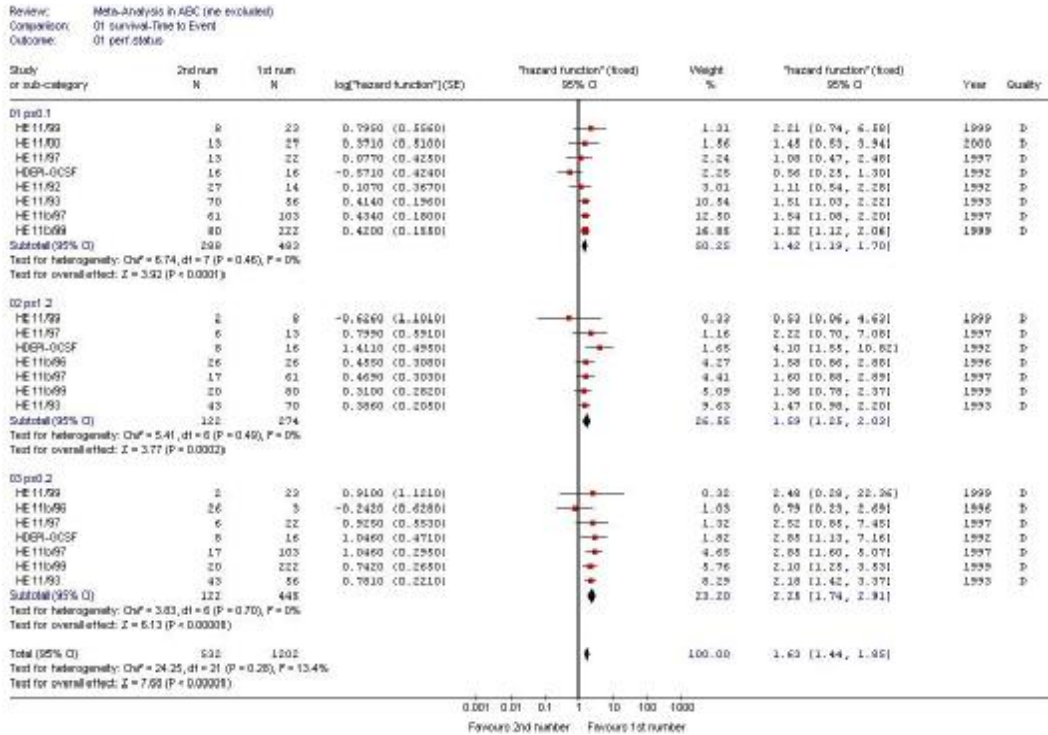
Review: Meta-Analysis in ABC (me excluded)
 Comparison: 01 survival-Time to Event
 Outcome: 01 perf.status



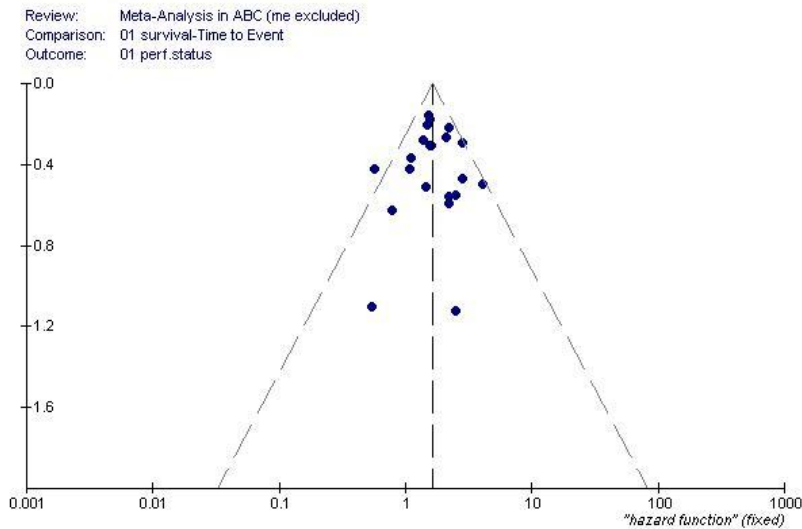
ii. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης



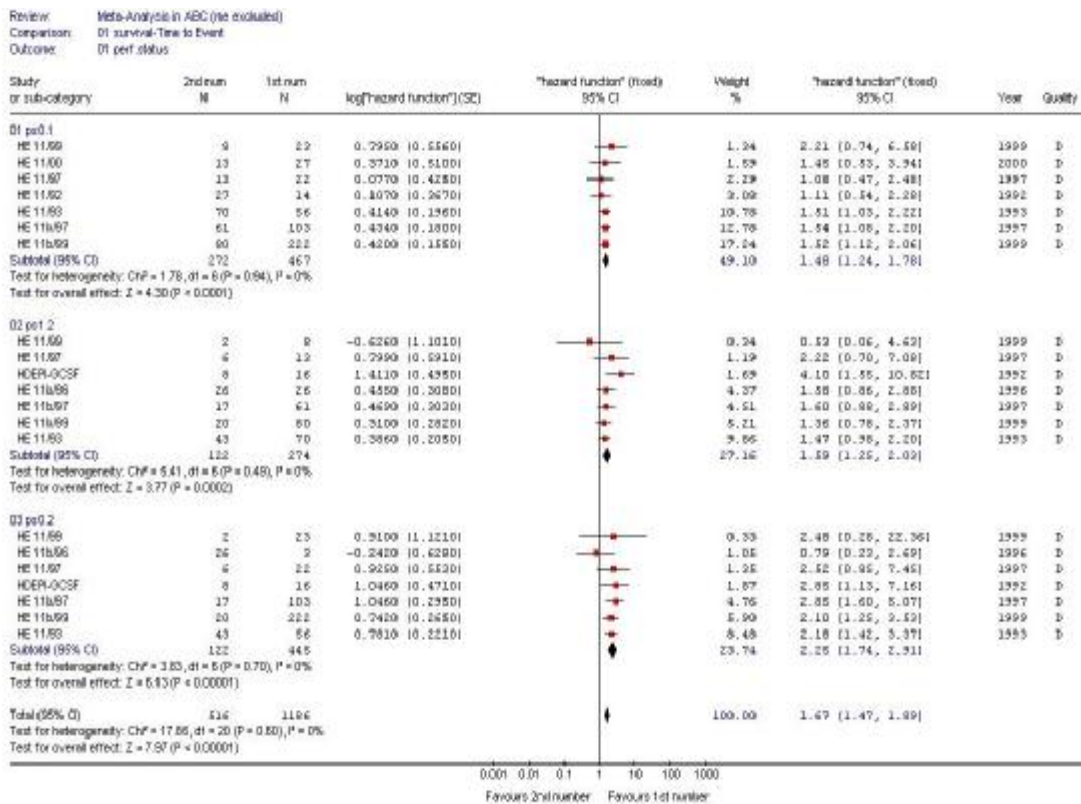
iii. Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης



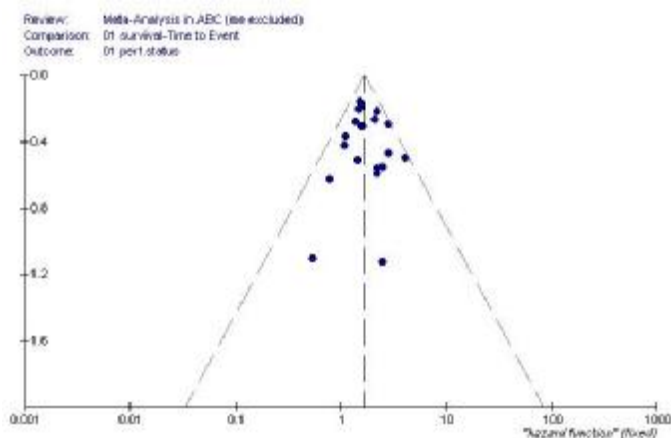
iv. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης, εξαιρώντας τη μελέτη HE 11b/96 από το ps.01



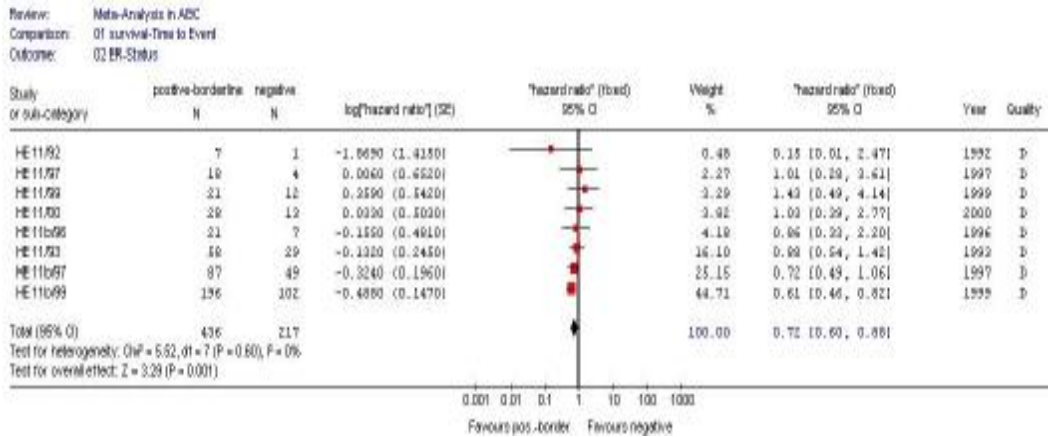
v. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης, εξαιρώντας τη μελέτη HE 11b/96 από το ps.01



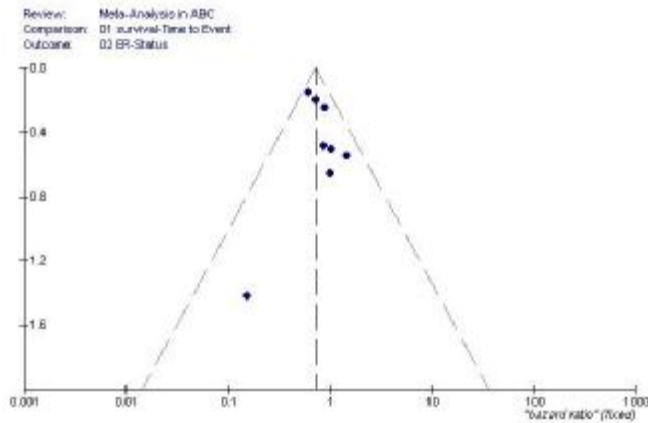
vi. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης, εξαιρώντας τις μελέτες HE 11b/96 και HDEPI από το ps.01



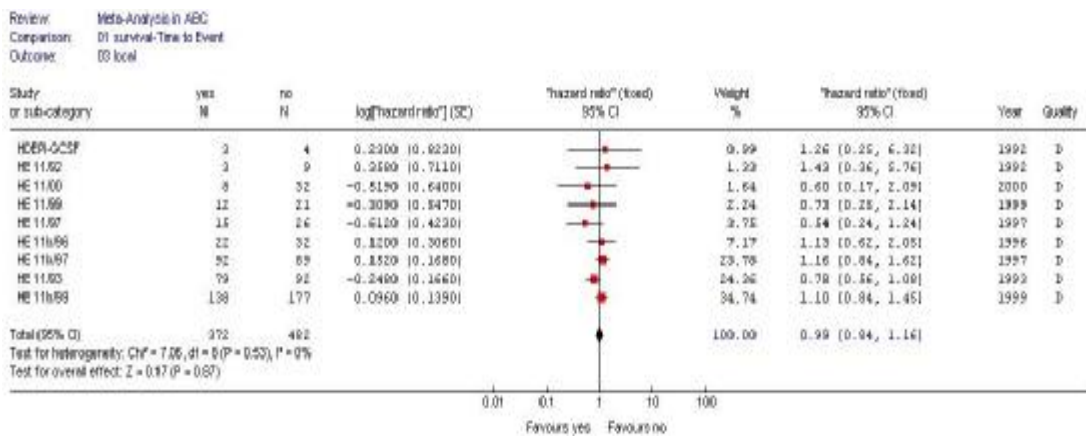
vii. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης, εξαιρώντας τις μελέτες HE 11b/96 και HDEPI από το ps.01



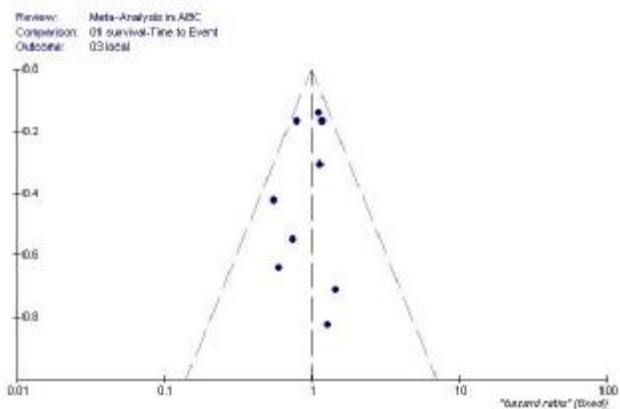
viii. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων



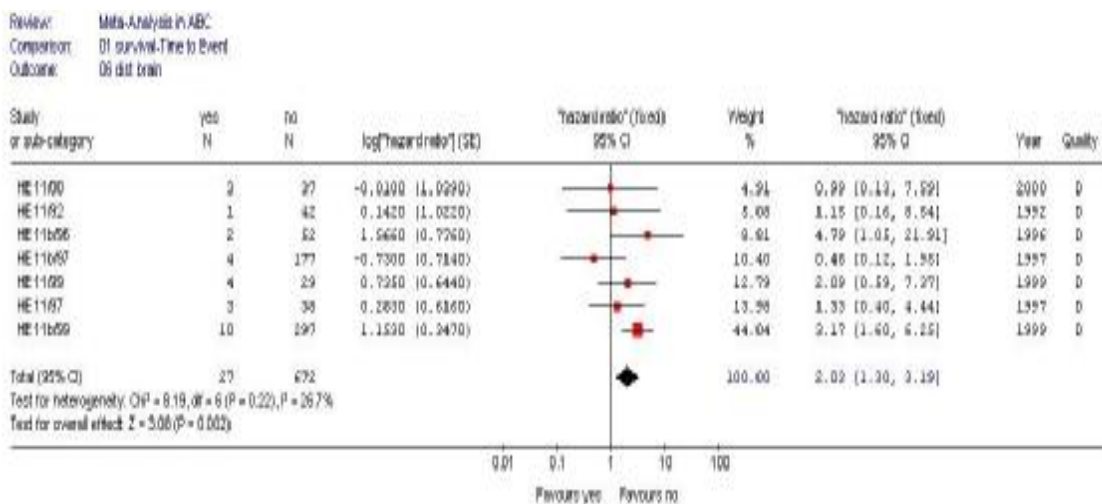
ix. Γράφημα φουγάρο επιδράσεων για τη μεταβλητή κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων



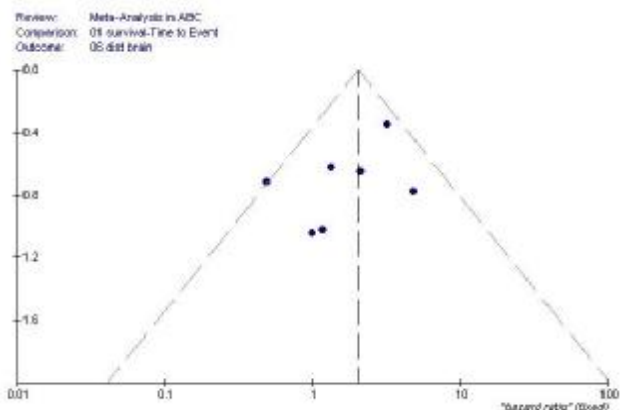
x. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή ύπαρξη τοπικής μετάστασης



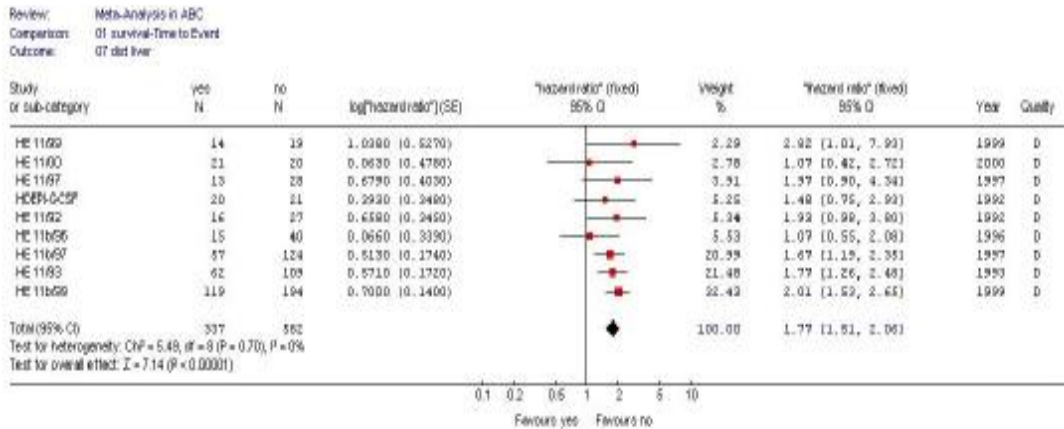
xi. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή **ύπαρξη τοπικής μετάστασης**



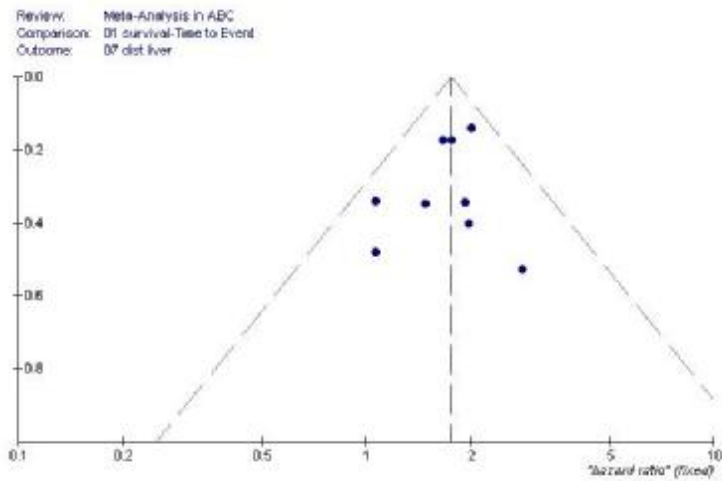
xii. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή **μακρινή μετάσταση στον εγκέφαλο**



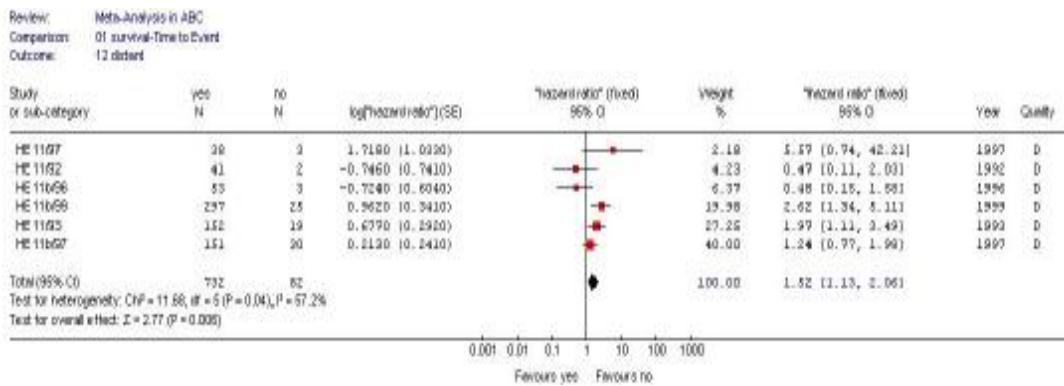
xiii. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή **μακρινή μετάσταση στον εγκέφαλο**



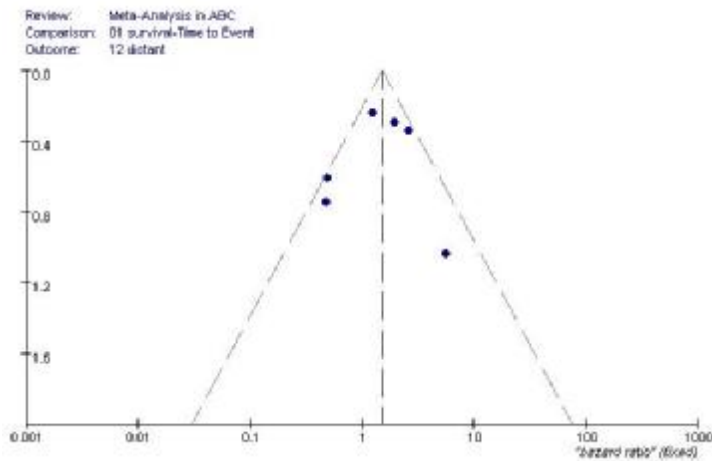
xiv. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή μακρινή μετάσταση στο ήπαρ



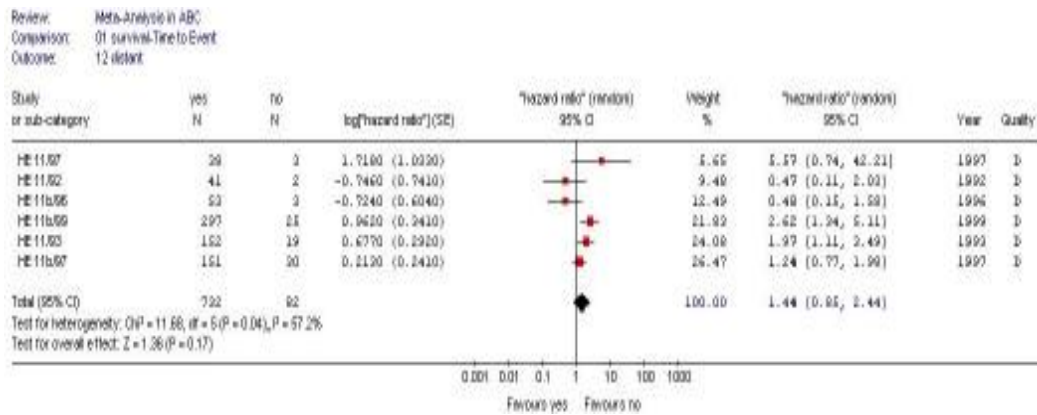
xv. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή μακρινή μετάσταση στο ήπαρ



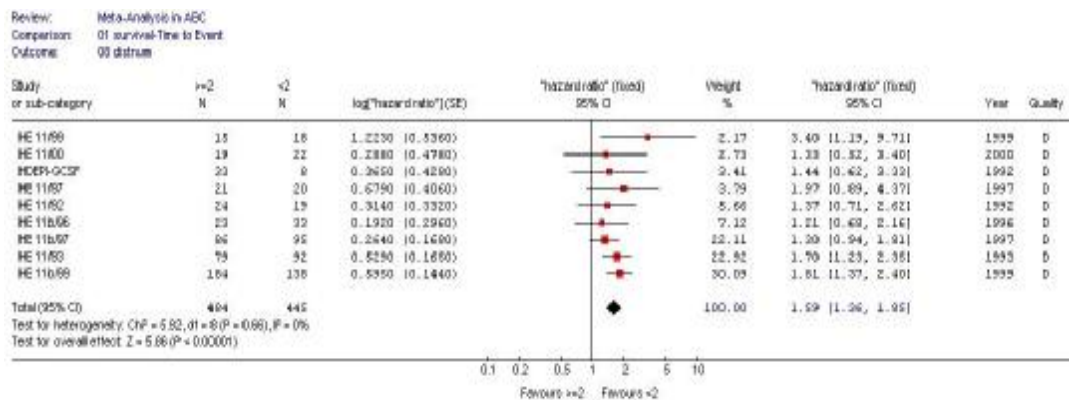
xvi. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή ύπαρξη μακρινής μετάστασης



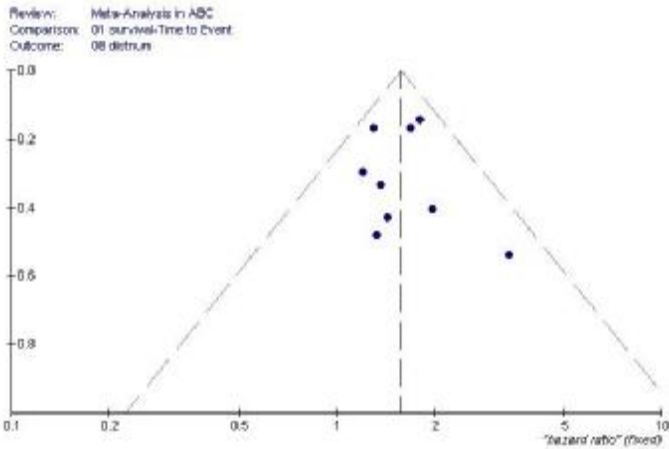
xvii. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή **ύπαρξη μακρινής μετάστασης**



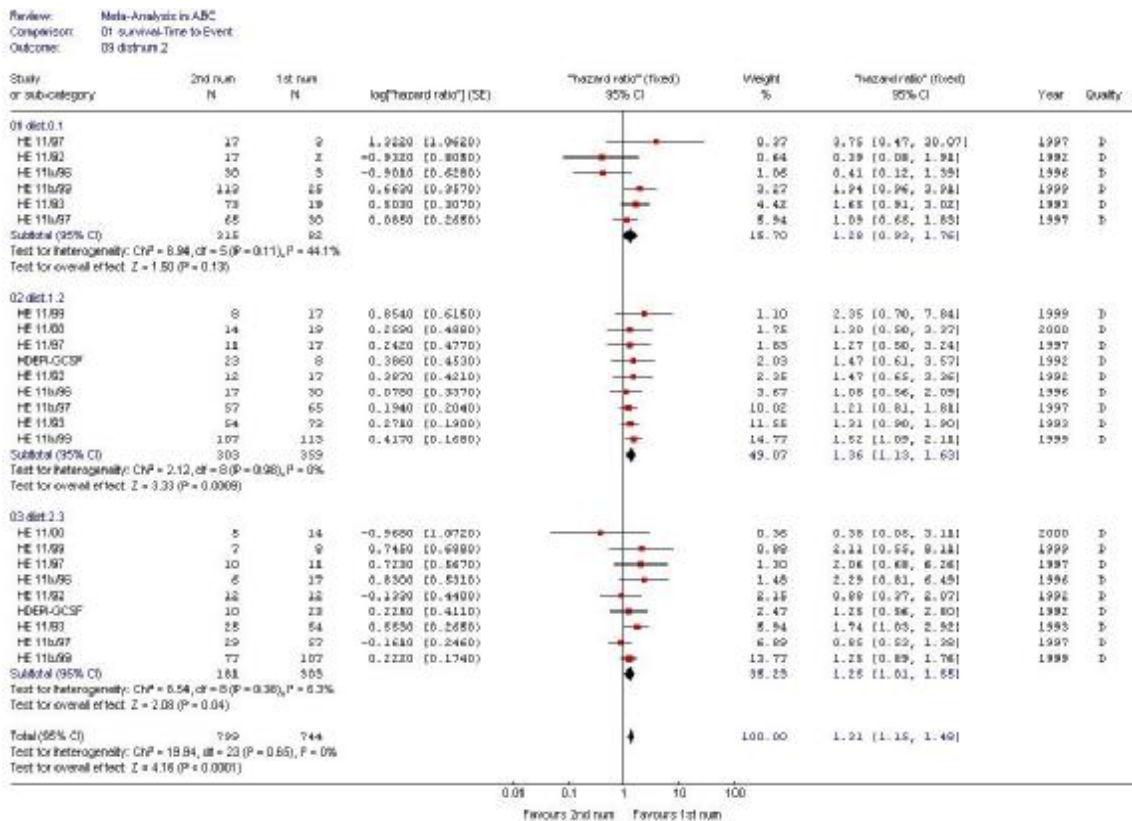
xviii. Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων για τη μεταβλητή **ύπαρξη μακρινής μετάστασης**



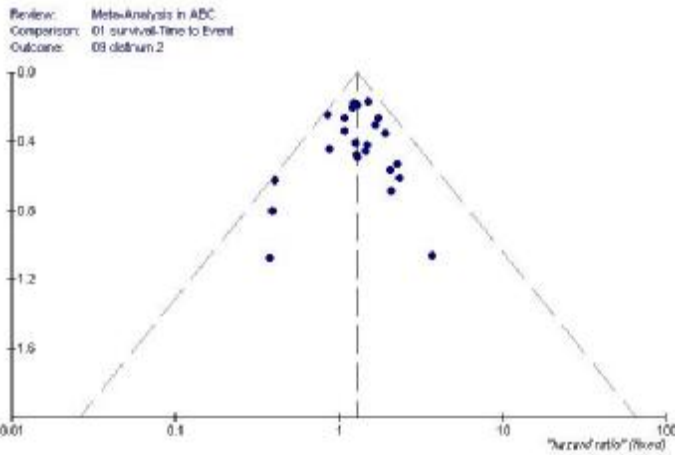
xix. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή **αριθμός μακρινών μεταστάσεων**1.



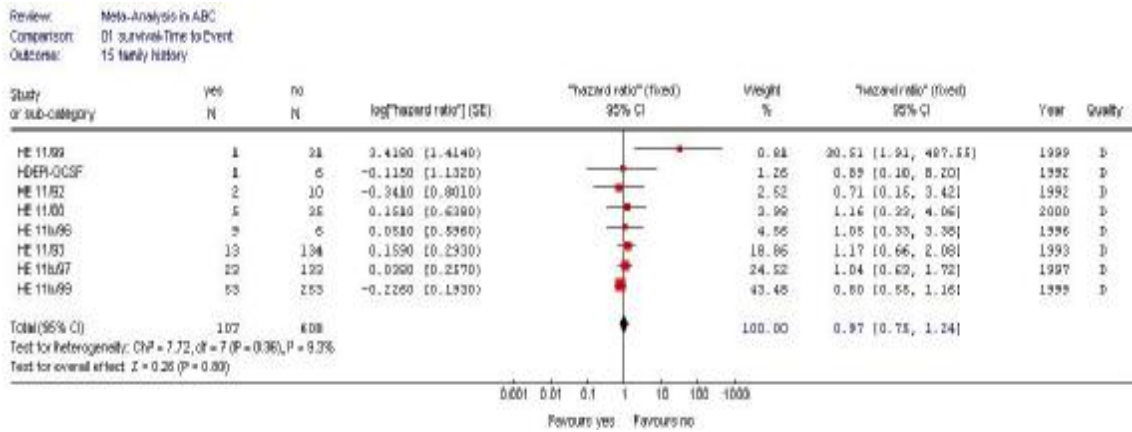
κκ. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή αριθμός μακρινών μεταστάσεων1.



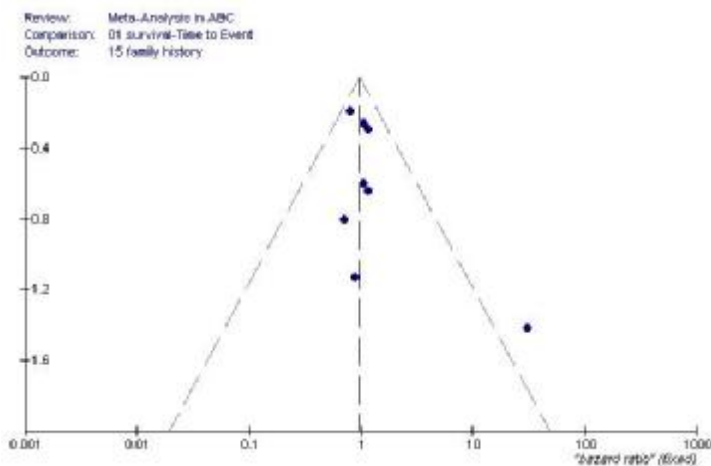
κκi. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή αριθμός μακρινών μεταστάσεων2.



xxii. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή αριθμός μακρινών μεταστάσεων2.

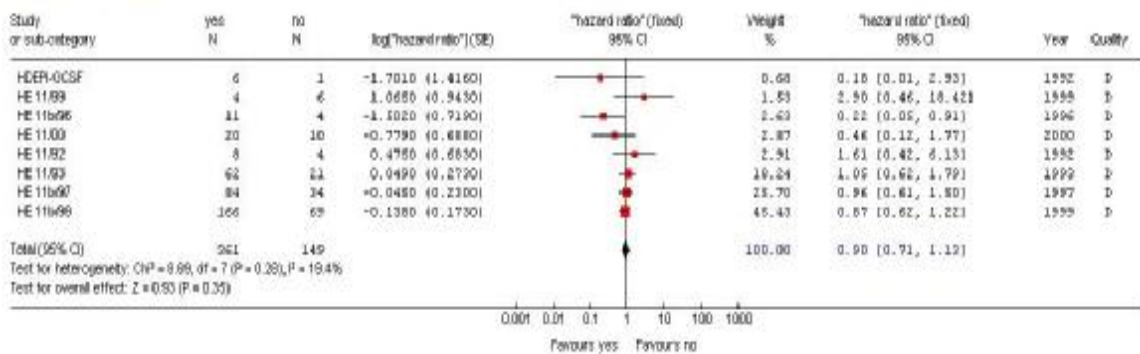


xxiii. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή ιστορικό οικογένειας



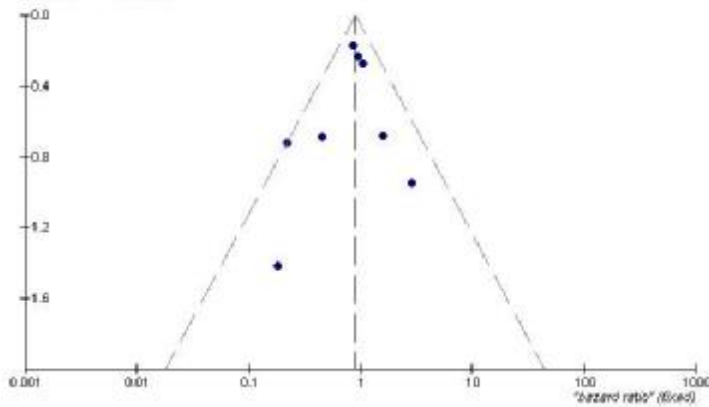
xxiv. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή ιστορικό οικογένειας

Review: Meta-Analysis in ABC
 Comparison: 01 survival-Time to Event
 Outcome: 20 lactation



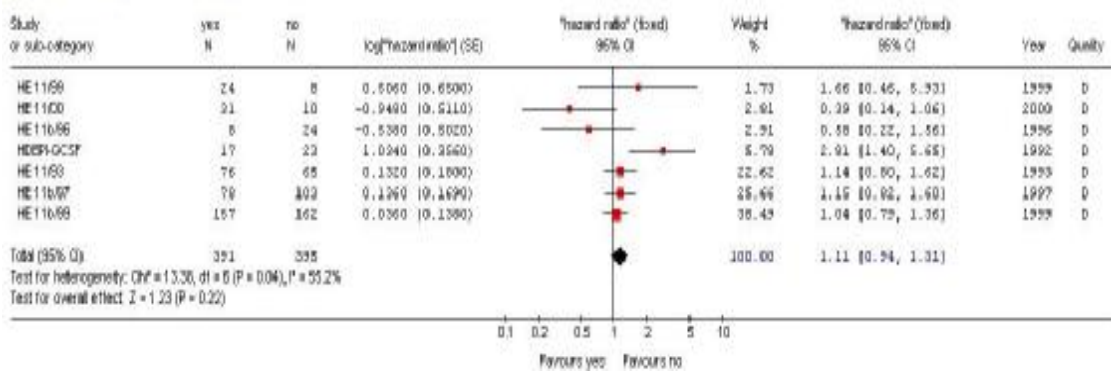
xxv. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή **θηλασμός**

Review: Meta-Analysis in ABC
 Comparison: 01 survival-Time to Event
 Outcome: 20 lactation

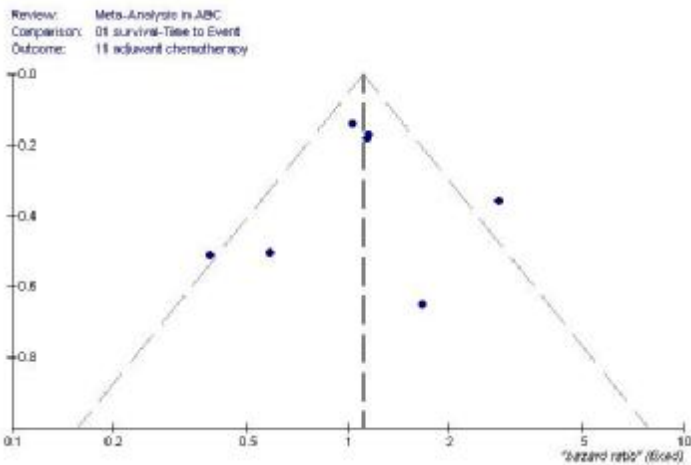


xxvi. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή **θηλασμός**

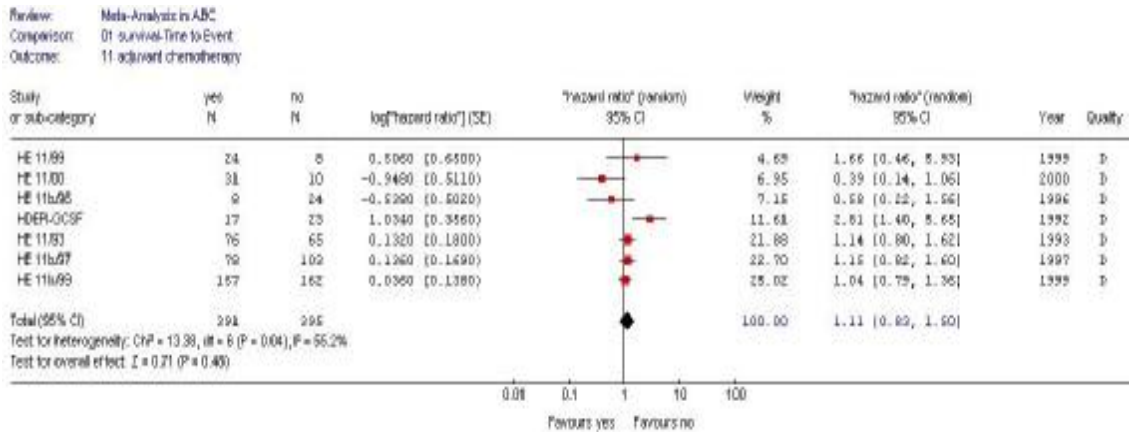
Review: Meta-Analysis in ABC
 Comparison: 01 survival-Time to Event
 Outcome: 11 adjuvant chemotherapy



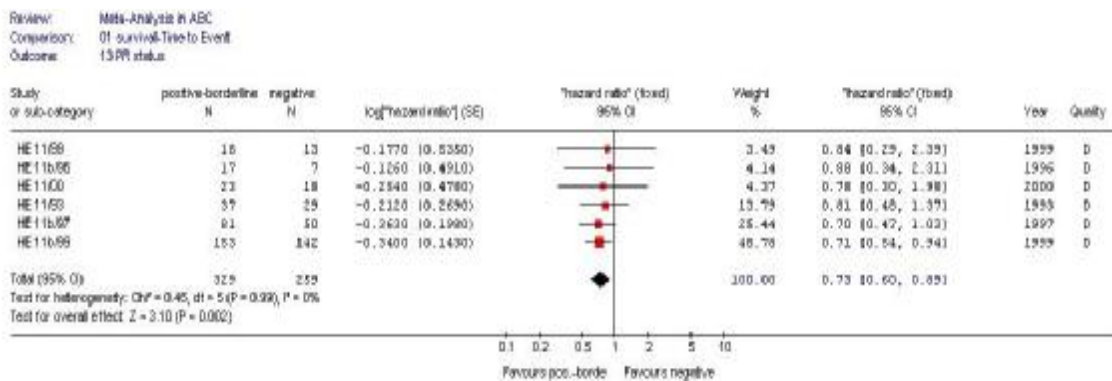
xxvii. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή **προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία**



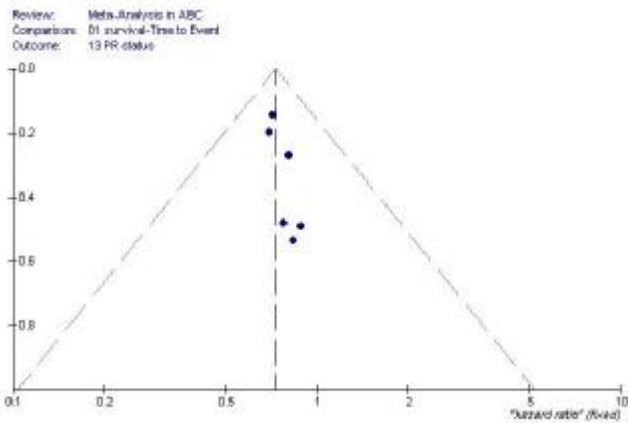
xxviii. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία



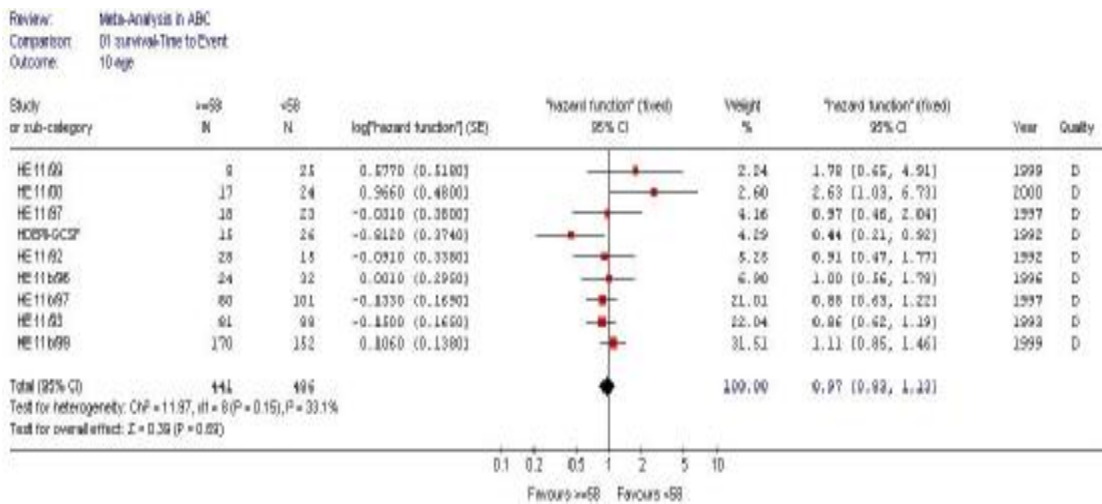
xxix. Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων για τη μεταβλητή προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία



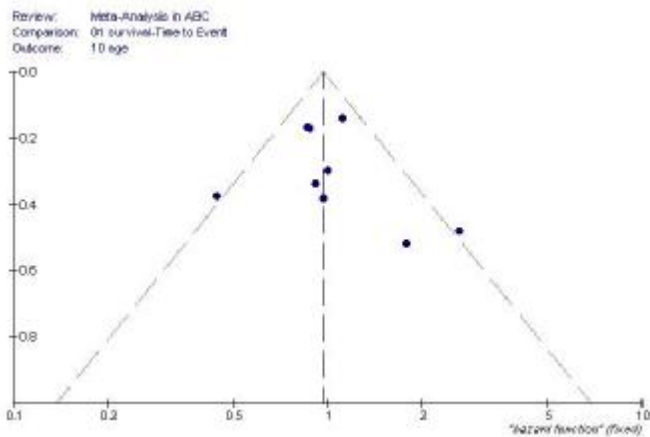
xxx. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή κατάσταση υποδοχέων προγεστερόνης



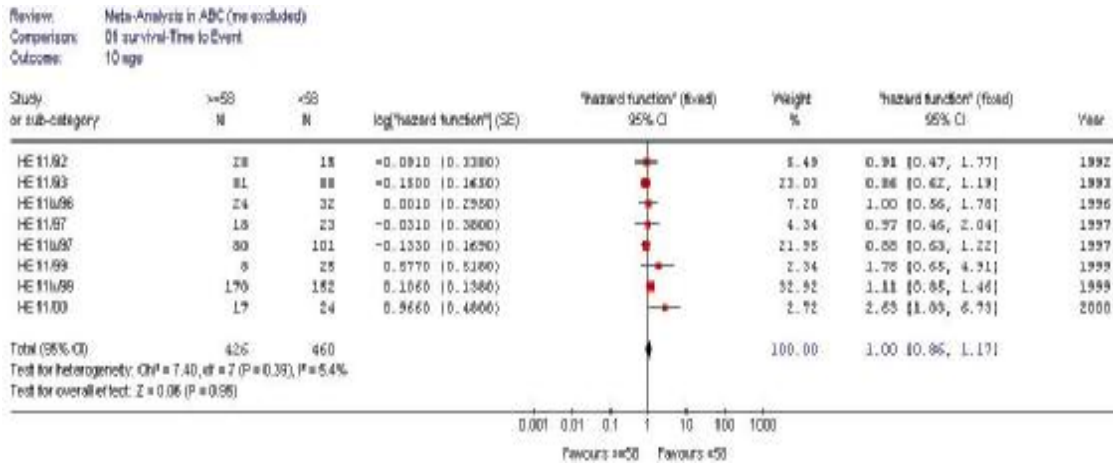
xxxι. Γράφημα φουγάρο επιδράσεων για τη μεταβλητή κατάσταση υποδοχέων προγεστερόνης



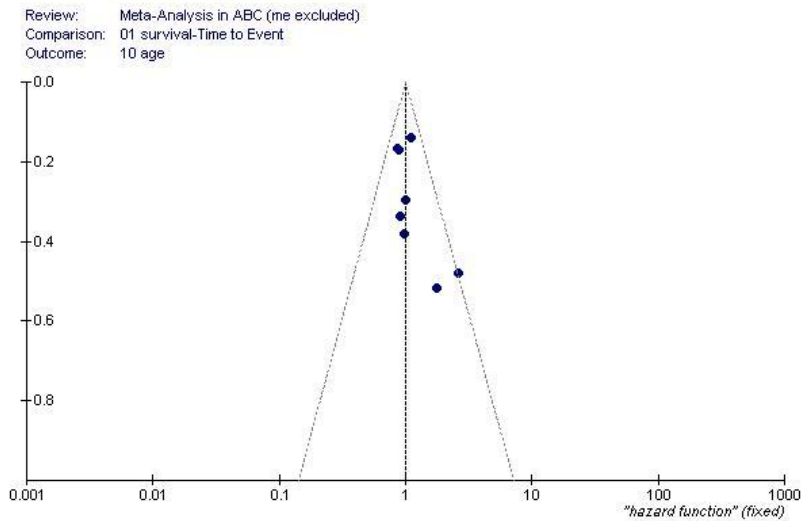
xxxii. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή ηλικία ασθενών



xxxiii. Γράφημα φουγάρο επιδράσεων για τη μεταβλητή ηλικία ασθενών

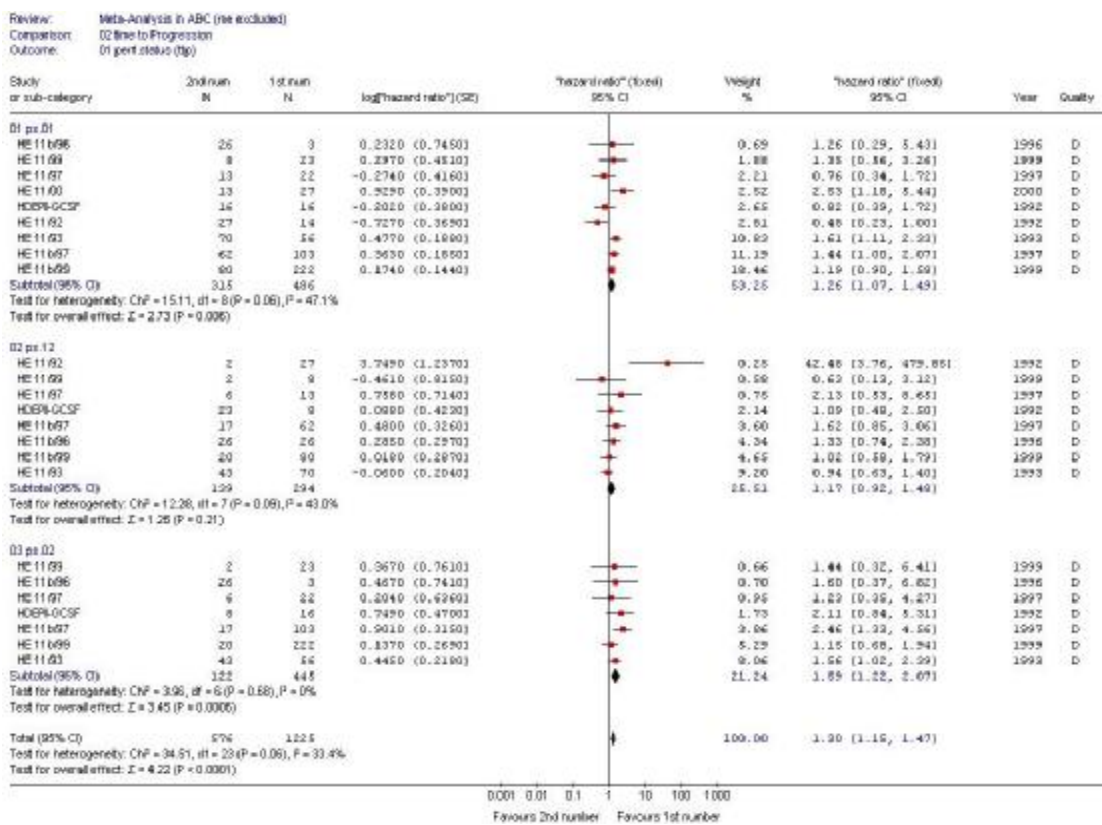


xxxiv. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή ηλικία ασθενών, εξαιρώντας τη μελέτη HDEPI

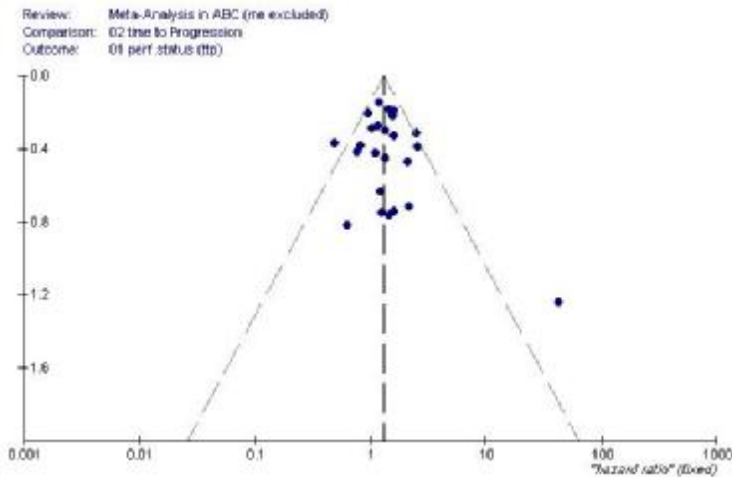


xxxv. Γράφημα φουγάρο επιδράσεων για τη μεταβλητή ηλικία ασθενών, εξαιρώντας τη μελέτη HDEPI

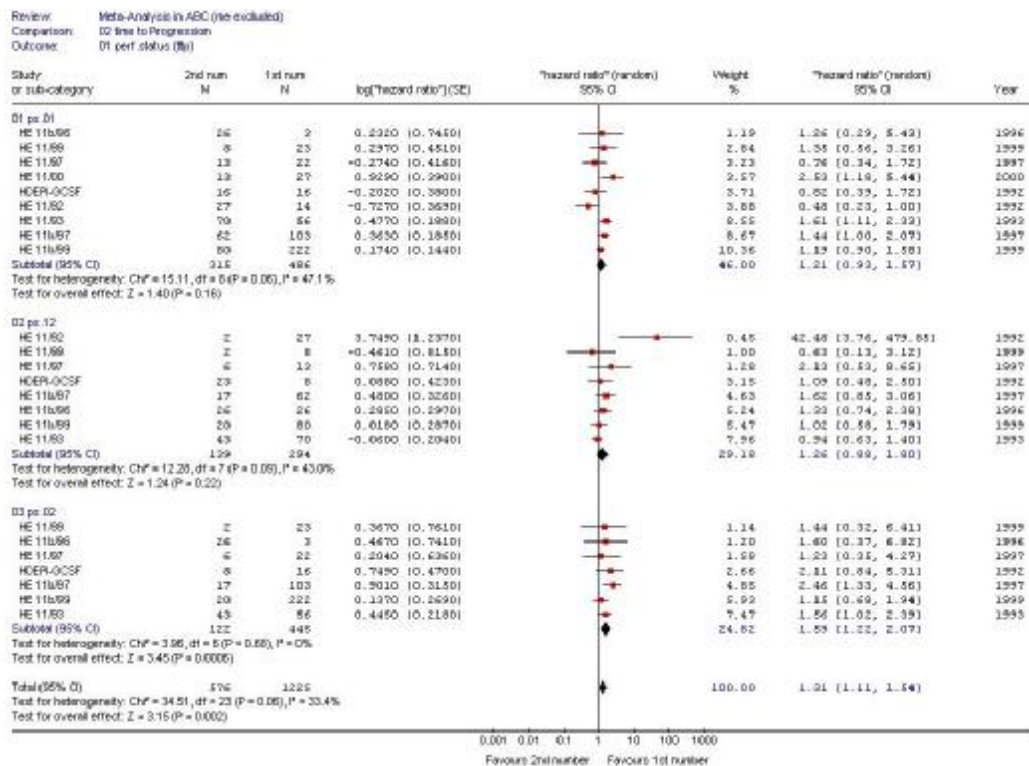
B. Γραφήματα για τον Χρόνο Υποτροπής (ttp)



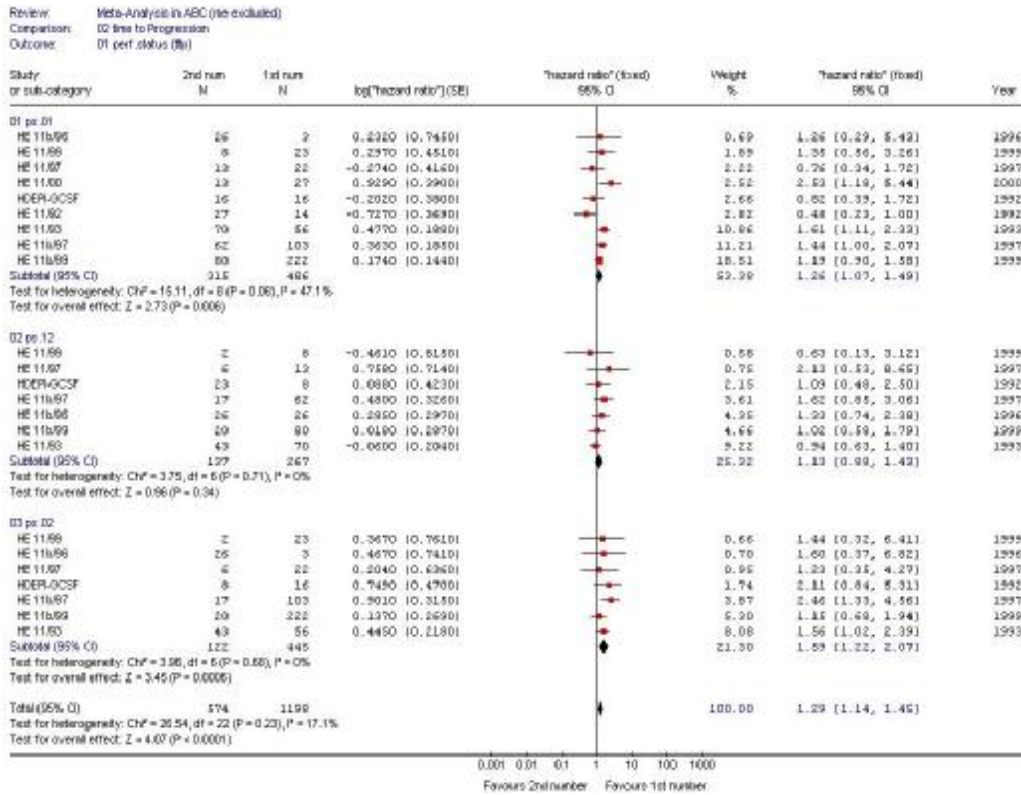
ι. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης



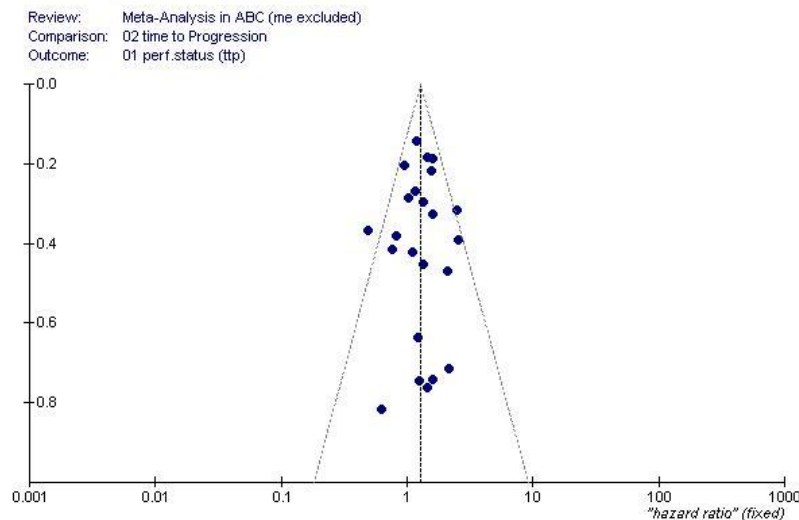
ii. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης



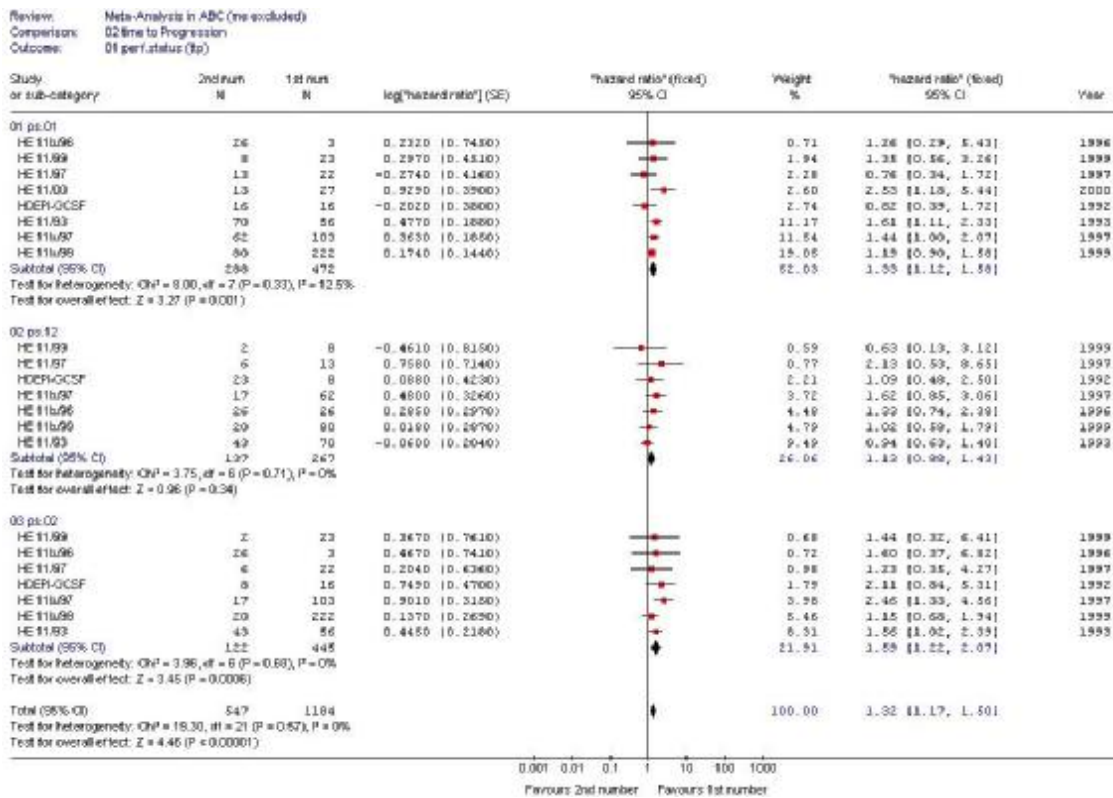
iii. Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης



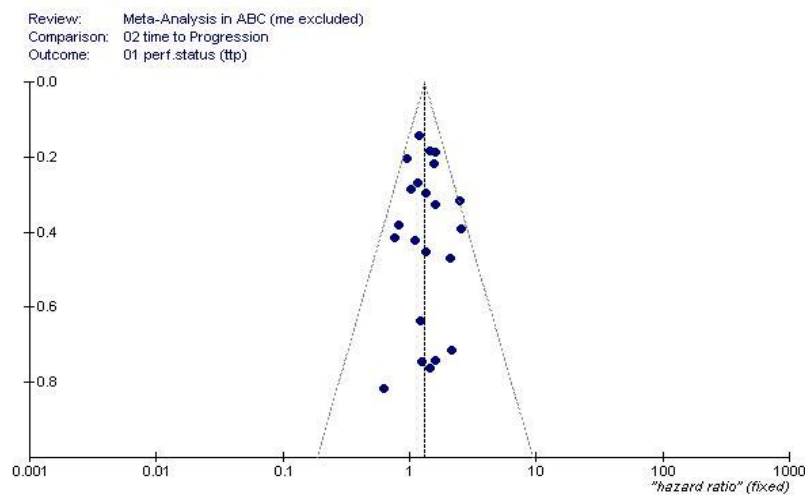
iv. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης, εξαιρώντας τη μελέτη HE 11/92 από το ps.12



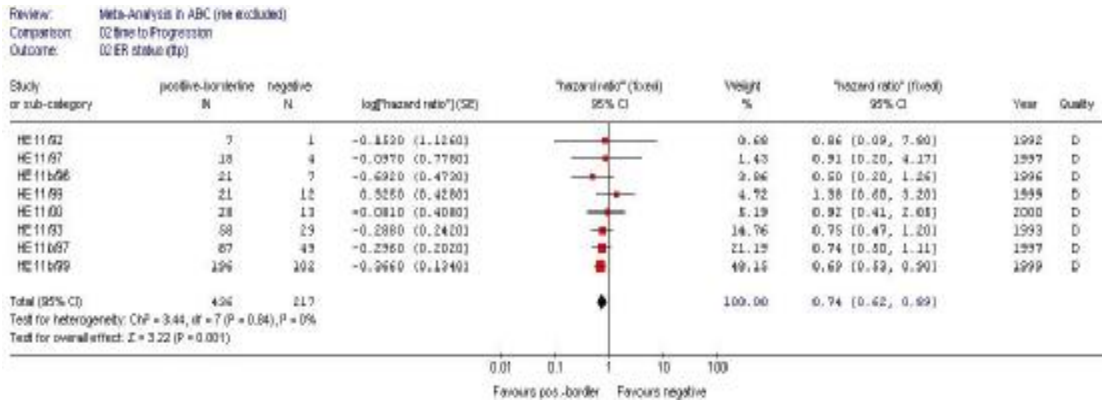
v. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης, εξαιρώντας τη μελέτη HE 11/92 από το ps.12



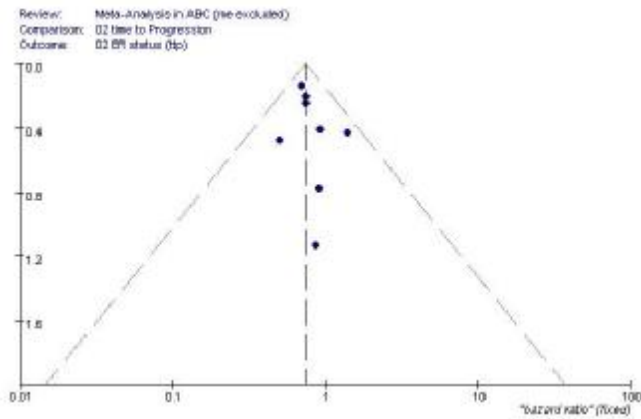
vi. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης, εξαιρώντας τη μελέτη HE 11/92 από τις μεταβλητές ps.01 & ps.12



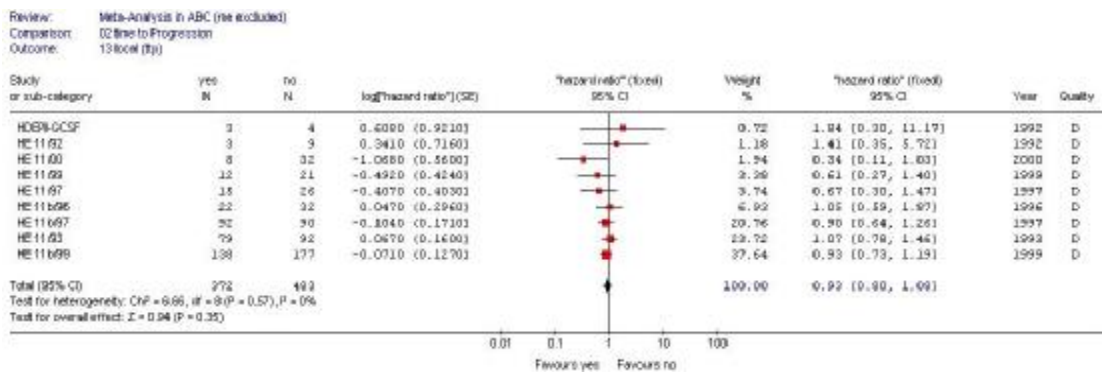
vii. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή δείκτης κλινικής κατάστασης, εξαιρώντας τη μελέτη HE 11/92 από τις μεταβλητές ps.01 & ps.12



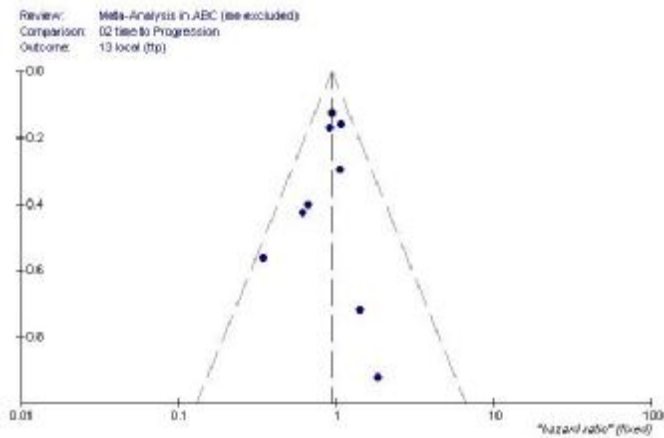
viii. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων



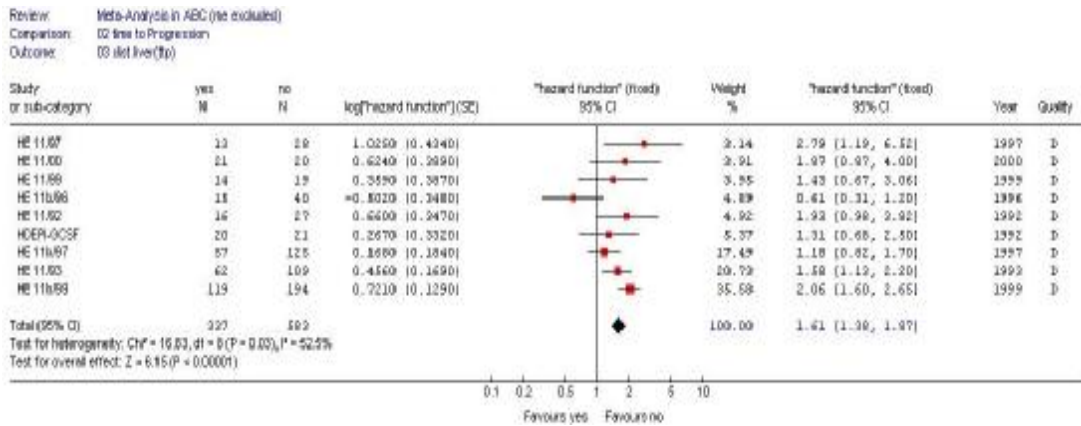
ix. Γράφημα φουγάρο επιδράσεων για τη μεταβλητή κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων



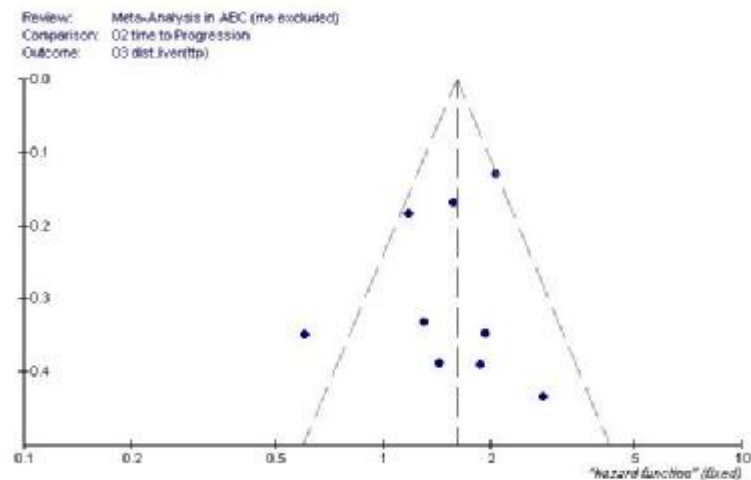
x. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή ύπαρξη τοπικής μετάστασης



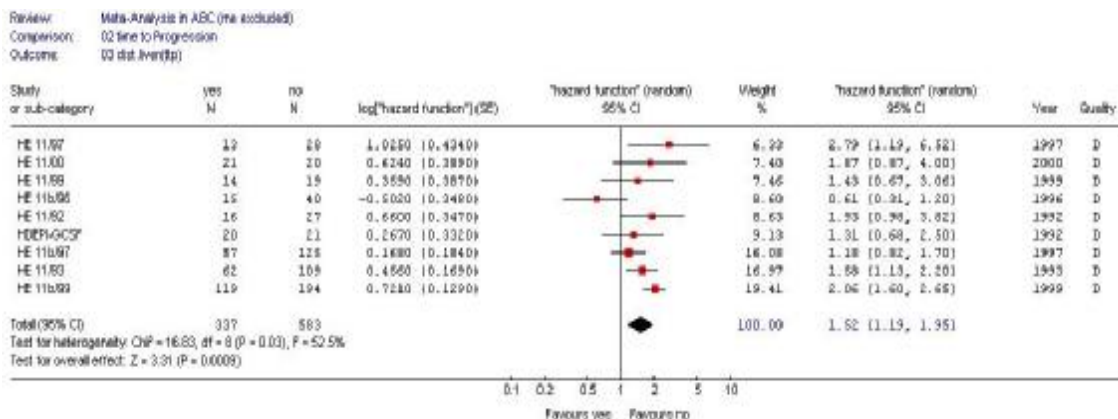
xι. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή **ύπαρξη τοπικής μετάστασης**



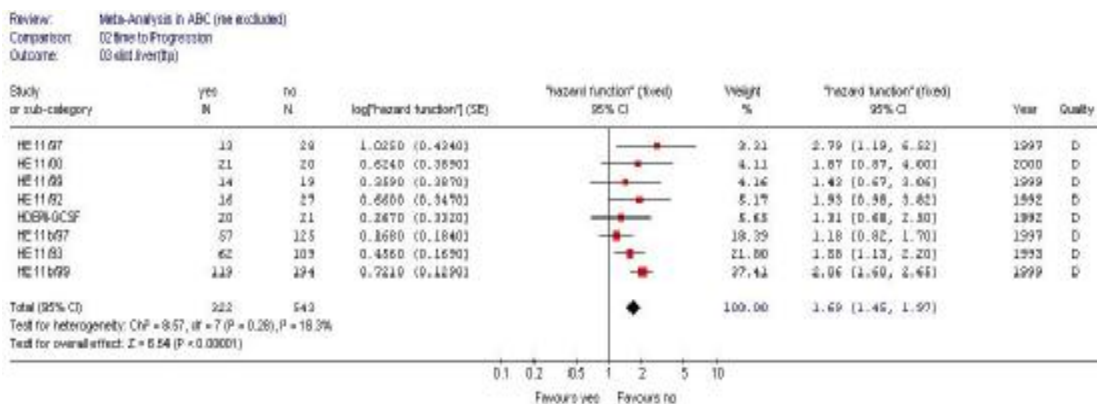
xιι. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή **μακρινή μετάσταση στο ήπαρ**



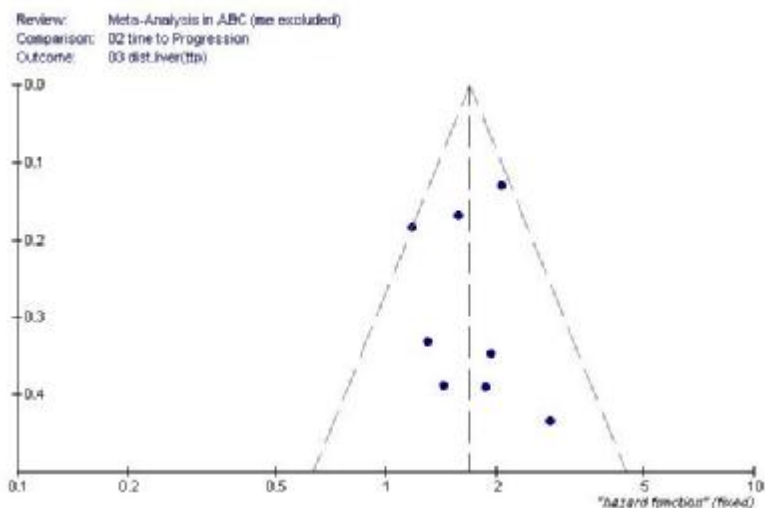
xιιι. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή **μακρινή μετάσταση στο ήπαρ**



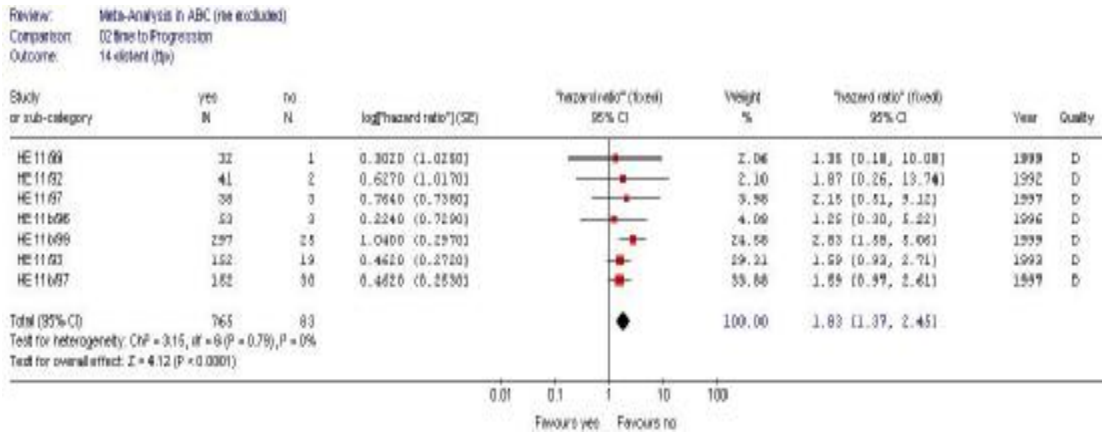
xiv. Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων για τη μεταβλητή μακρινή μετάσταση στο ήπαρ



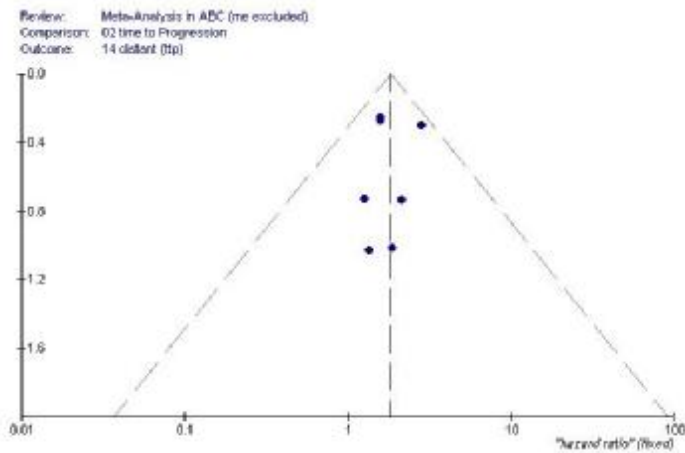
xv. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή μακρινή μετάσταση στο ήπαρ, εξαιρώντας τη μελέτη HE 11b/96



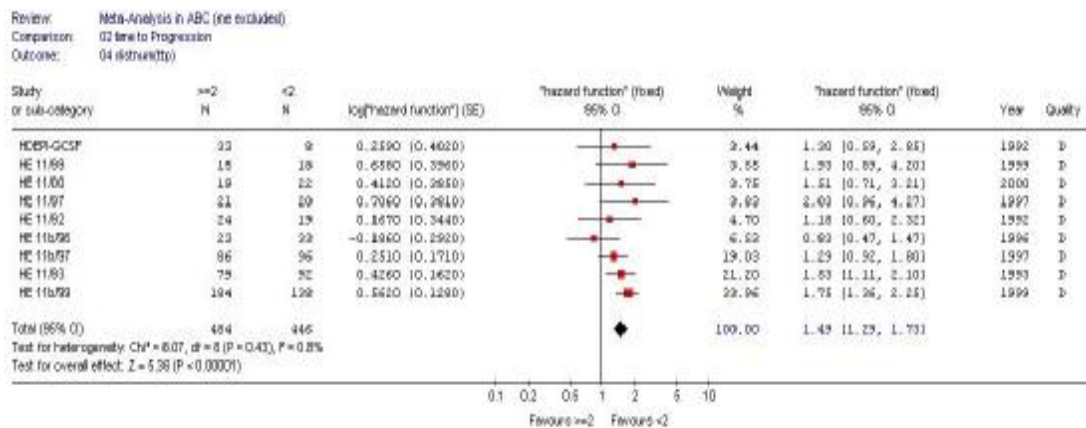
xvi. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή μακρινή μετάσταση στο ήπαρ, εξαιρώντας τη μελέτη HE 11b/96



xvii. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή **ύπαρξη μακρινής μετάστασης**

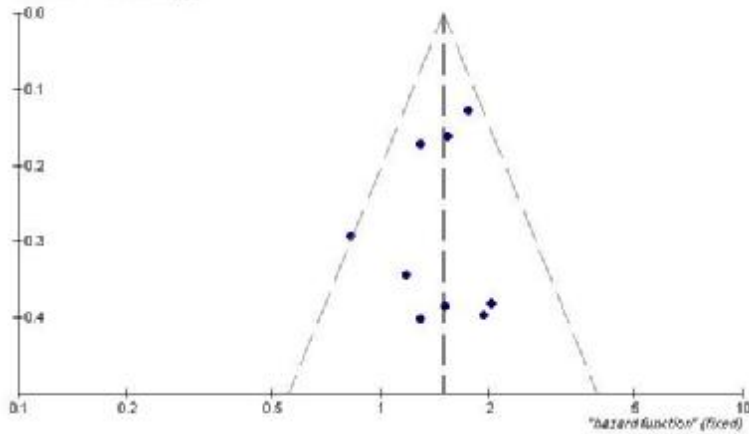


xviii. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή **ύπαρξη μακρινής μετάστασης**



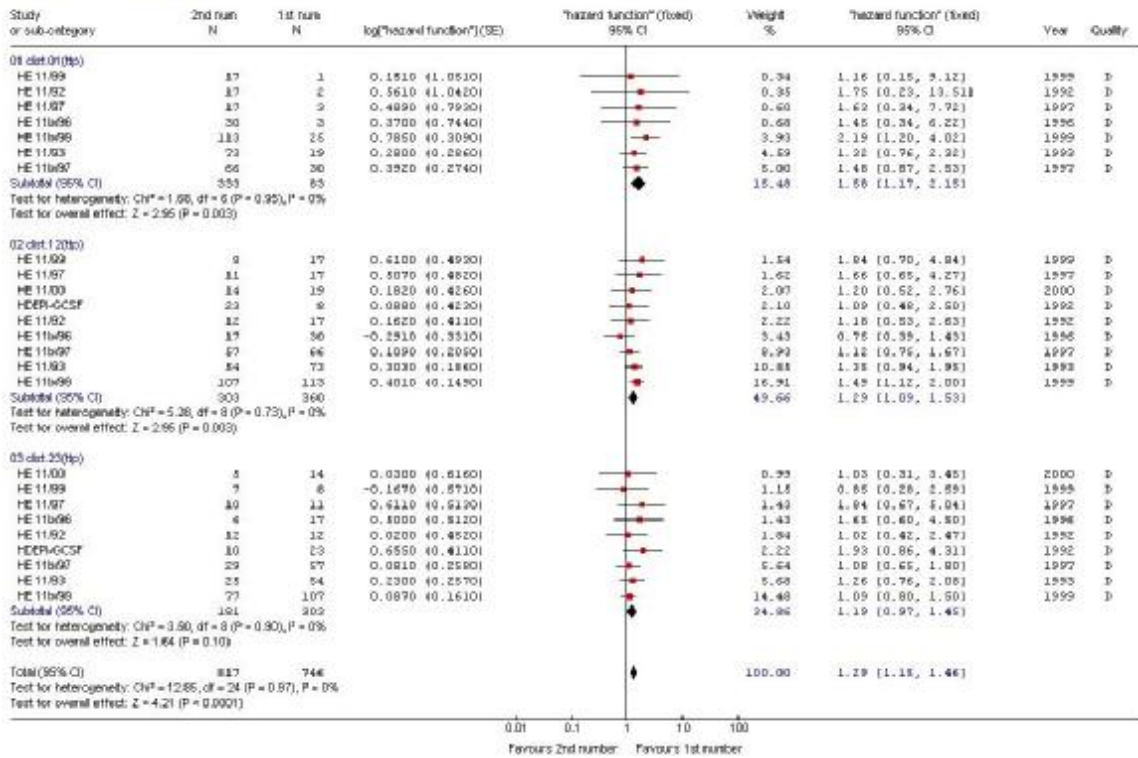
xix. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή **αριθμός μακρινών μεταστάσεων1**.

Review: Meta-Analysis in ABC (no excluded)
 Comparison: O2 time to Progression
 Outcome: O4 distnum(1p)

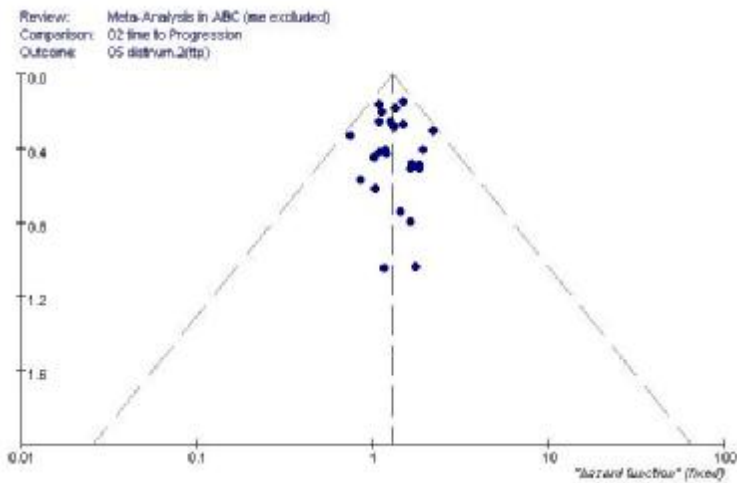


κκ. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή αριθμός μακρινών μεταστάσεων1.

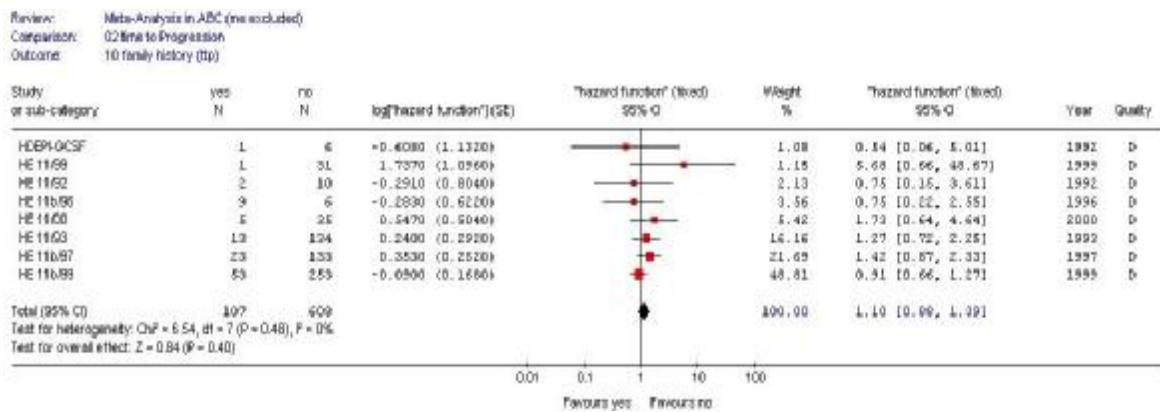
Review: Meta-Analysis in ABC (no excluded)
 Comparison: O2 time to Progression
 Outcome: O5 distnum(20p)



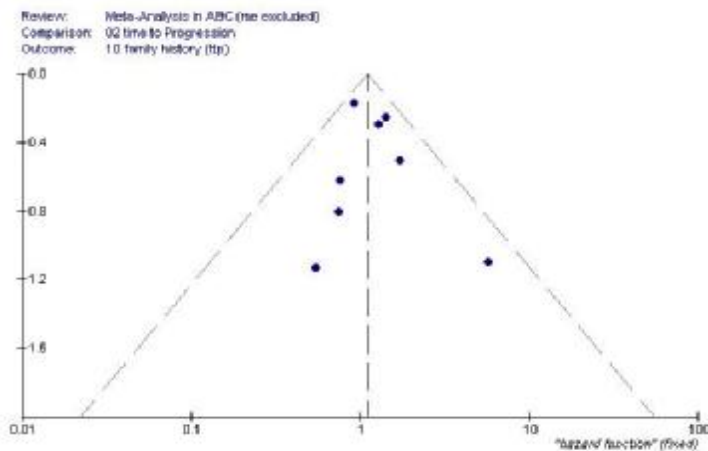
κκί. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή αριθμός μακρινών μεταστάσεων2.



xxii. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή αριθμός μακρινών μεταστάσεων2.

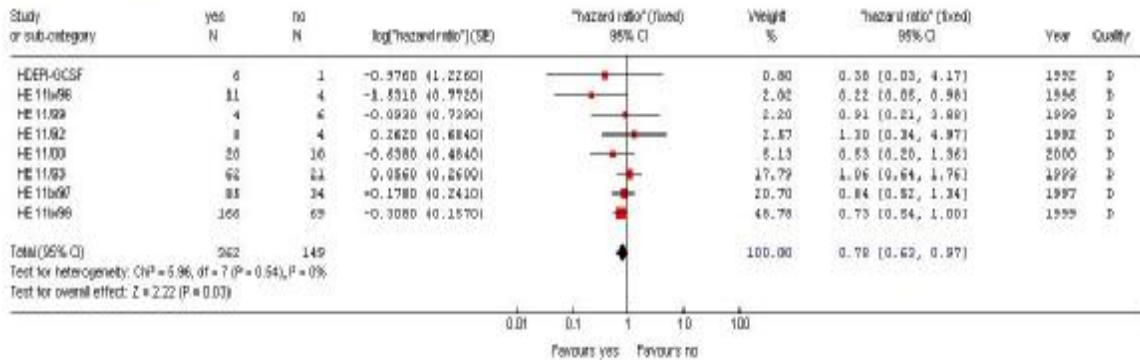


xxiii. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή ιστορικό οικογένειας



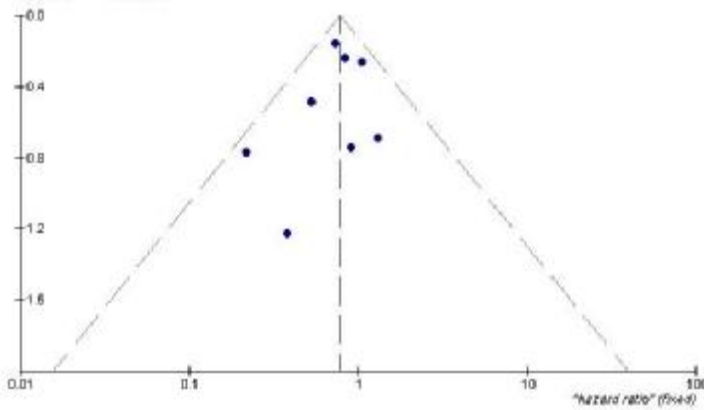
xxiv. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή ιστορικό οικογένειας

Review: Meta-Analysis in ABC (no excluded)
 Comparison: O2 time to Progression
 Outcome: O8 lactation



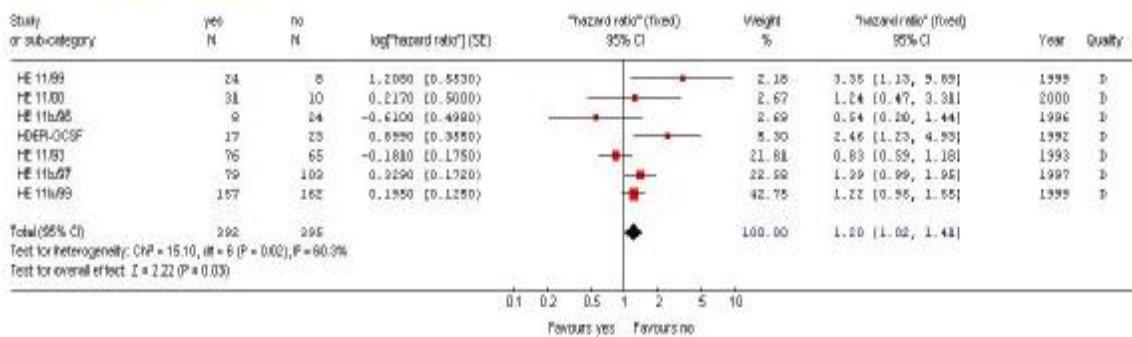
xxv. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή **θηλασμός**

Review: Meta-Analysis in ABC (no excluded)
 Comparison: O2 time to Progression
 Outcome: O8 lactation

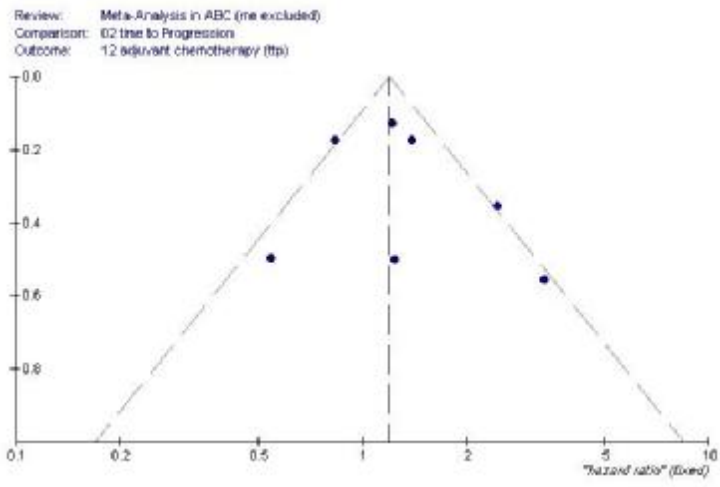


xxvi. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή **θηλασμός**

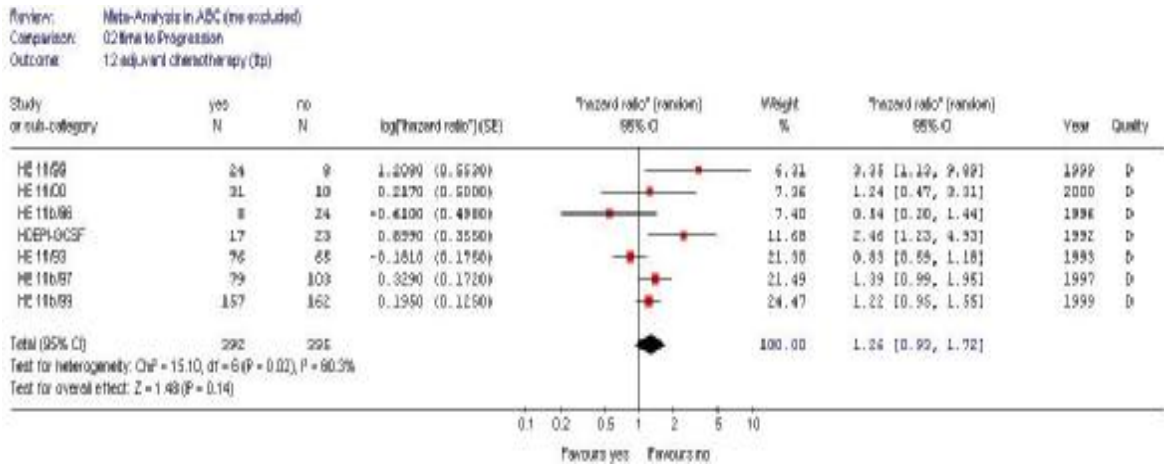
Review: Meta-Analysis in ABC (no excluded)
 Comparison: O2 time to Progression
 Outcome: I2 adjuvant chemotherapy (Ip)



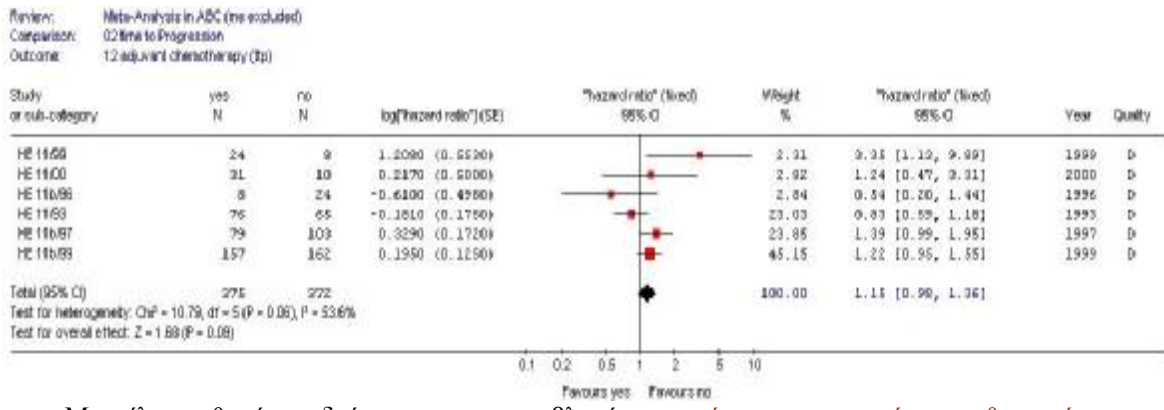
xxvii. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή **προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία**



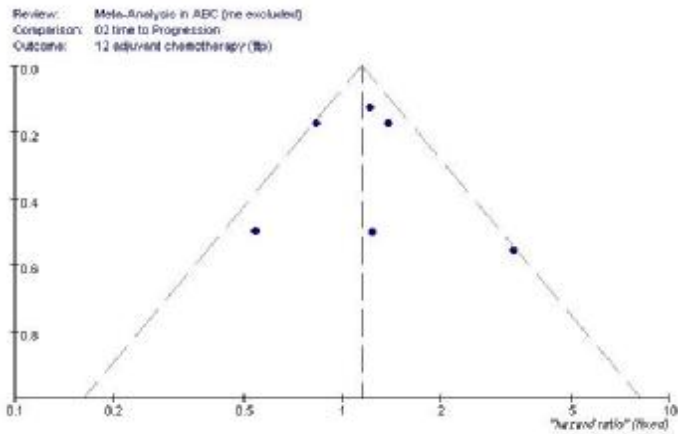
xxviii. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία



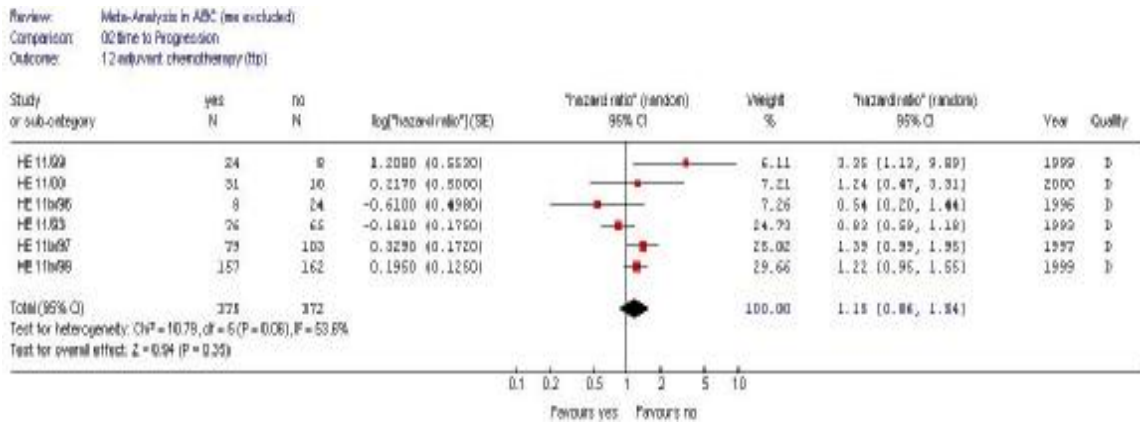
xxix. Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων για τη μεταβλητή προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία



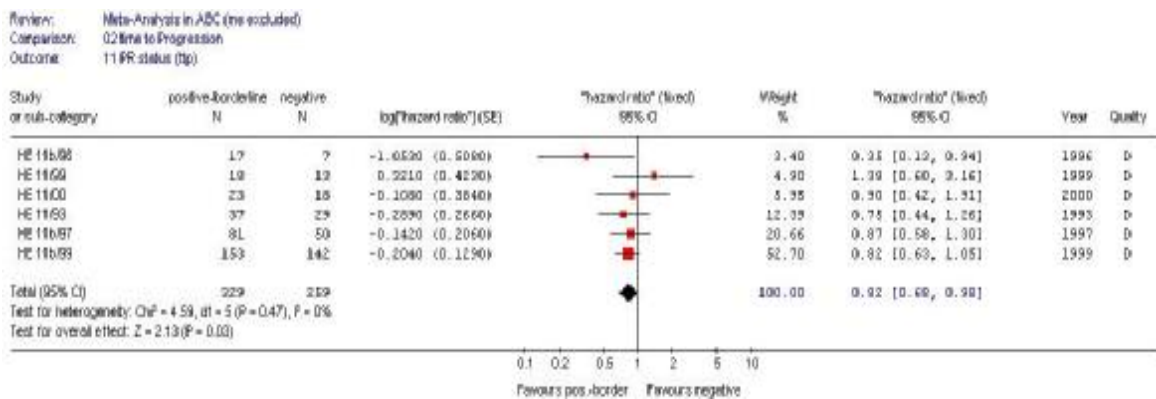
xxx. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία, εξαιρώντας τη μελέτη HDEPI



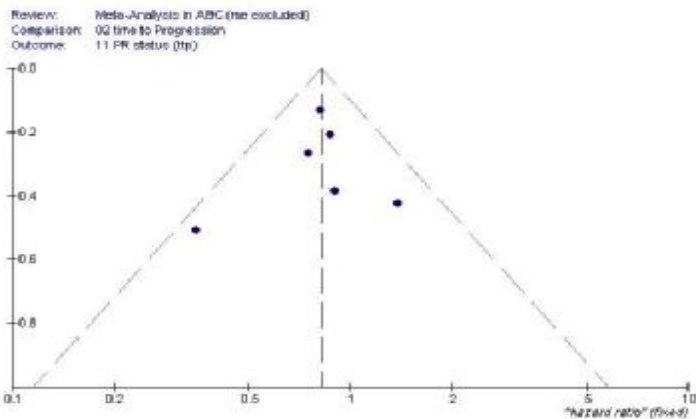
xxxi. Γράφημα φουγάρο για τη μεταβλητή προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία, εξαιρώντας τη μελέτη HDEPI



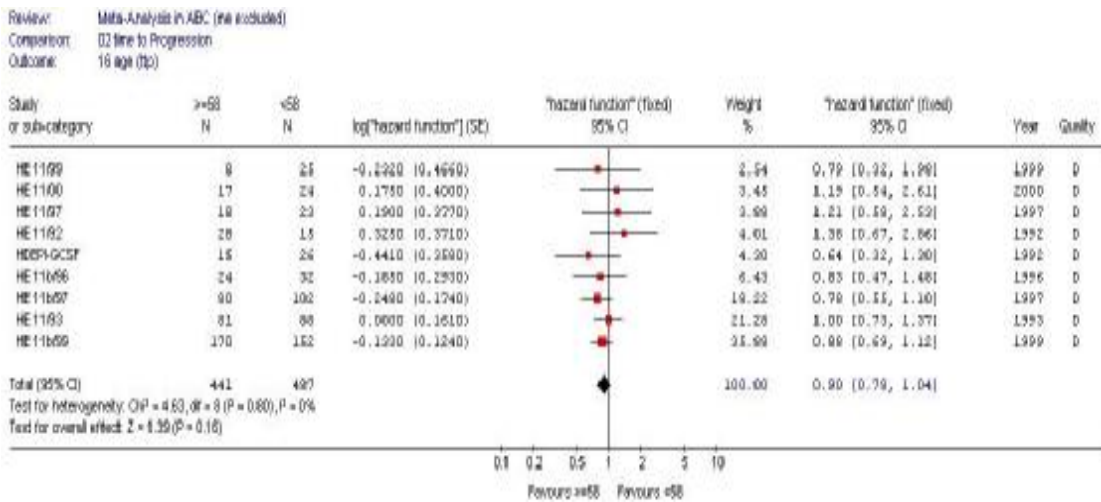
xxxi. Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων για τη μεταβλητή προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία, εξαιρώντας τη μελέτη HDEPI



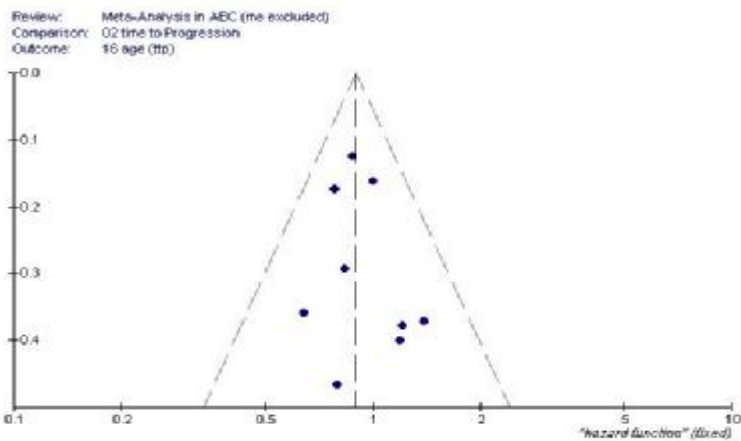
xxxi. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή κατάσταση υποδοχέων προγεστερόνης



xxxiv. Γράφημα φουγάρο επιδράσεων για τη μεταβλητή κατάσταση υποδοχέων προγεστερόνης



xxv. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων για τη μεταβλητή ηλικία ασθενών



xxvi. Γράφημα φουγάρο επιδράσεων για τη μεταβλητή ηλικία ασθενών

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Για το κεφάλαιο 1

1. Ευδοξία Κόνιαρη (1991). *Καρκίνος του μαστού-Νοσηλευτική παρέμβαση*, εκδόσεις Βήτα, Αθήνα.
2. F. Cartwright (1985). Καρκίνος, μια παμπάλαια νόσος ,περιοδικό *Ιστορία*, **204**.
3. Malin Dollinger and Ernest H. Rosenbaum (1992). «*Ο Καρκίνος*»: *Διάγνωση και πρόληψη, θεραπεία και καθημερινή αντιμετώπιση*, εκδόσεις Κάτοπτρο, Αθήνα.

Χρησιμοποιήθηκαν ακόμη πληροφορίες από τις παρακάτω σχετικές σελίδες του διαδικτύου:

4. <http://www.breastcancer.org> του μη κερδοσκοπικού οργανισμού ενημέρωσης για τον καρκίνο του μαστού «Breastcancer.org»
5. <http://www.karkinosmastou.gr> του «Μιλάμε για τον καρκίνο του μαστού», του οποίου η επιστημονική επιμέλεια κειμένων γίνεται από τον καθηγητή Π. Κοσμίδη, ο οποίος είναι πρόεδρος της ESMO (European Society of Medical Oncology).
6. <http://www.mastologia.gr> της «Ελληνικής Εταιρείας Μαστολογίας»

Για το κεφάλαιο 2

Σχετικά με το 2.1

1. Douglas G. Altman (1991). *Practical statistics for medical research*, Chapman & Hall, London.
2. P. Armitage, G. Berry and J.N.S. Matthews (2002). *Statistical methods in medical research (4th ed.)*, Blackwell, New York.

3. D. Collett (1994). *Modelling survival data in medical research*, Chapman & Hall, London.
4. D.R. Cox, and D Oakes (1984). *Survival analysis. Techniques for censored and truncated data*, Chapman & Hall, New York.
5. Regina C. Elandt-Johnson, Norman L. Johnson (1980). *Survival models and data analysis*, Wiley, New York.
6. Brian S. Everitt (2003). *Modern medical statistics*, Arnold, London.
7. David W. Hosmer and Stanley Lemeshow (1999). *Applied survival analysis. Regression modeling of time to event data*, Wiley, New York.
8. John P. Klein and Melvin L. Moeschberger (1997). *Survival analysis. Techniques for censored and truncated data*, Springer, New York.
9. David G. Kleinbaum (1996). *Survival analyses. A self-learning text*, Springer, Springer, New York.
10. Jerald F. Lawless (2003). *Statistical models and methods for lifetime data*, Wiley, New Jersey.
11. Chap T. Le (1997). *Applied Survival analysis*, Wiley, New York.
12. Stephen C. Newman (2001). *Biostatistical methods in epidemiology*, Wiley, New York.

Σχετικά με το 2.2

1. Lisa M. Bondar, Marie Davidian, Anna Maria Siega-Riz and Anastasios Tsiatis (2004). Marginal structural models for analyzing causal effects of time-dependent treatments: An application in perinatal epidemiology, *American Journal of Epidemiology*, **159**, No.10, 926-934.
2. Babette A. Brumback, Miguel A. Hernán, Sebastien J. P. A. Haneuse and James M. Robins (2004). Sensitivity analyses for unmeasured confounding assuming a marginal structural model for repeated measures, *Statistics in Medicine*, **23**, 749-767.
3. Stephen R. Cole, Miguel A. Hernán, James M. Robins, Kathryn Anastos et al (2003). Effect of highly antiretroviral therapy on time to acquired immunodeficiency syndrome or death using marginal structural models, *American Journal of Epidemiology*, **158**, No.7, 687-694.
4. Miguel A. Hernán, Babette A. Brumback and James M. Robins (2002). Estimating the causal effect of zidovudine on CD4 count with a marginal structural model for repeated measures, *Statistics in Medicine*, **21**, 1689-1709.
5. James M. Robins (1999). Association, causation, and marginal structural models, *Synthese*, **121**, 151-179.

6. James M. Robins, Miguel Ángel Hernán, and Babette Brumback (2000). Marginal structural models and causal inference in epidemiology, *Epidemiology*, **11**, No.5, 550-560.
7. Tosiya Sato and Yutaka Matsuyama (2003). Marginal structural models as a tool for standardization, *Epidemiology*, **14**, No.6, 680-686.

Σχετικά με το 2.3

1. Derrick A. Bennett, Nancy K. Latham, Caroline Stretton, Craig S. Anderson (2003). Capture-recapture is a potentially useful method for assessing publication bias, *Journal of Clinical Epidemiology*, **57**, 349-357.
2. Maria Blettner, Willi Sauerbrei, Brigitte Schlehofer, Thomas Scheuchenpflug and Christine Friedenreich (1999). Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology, *Epidemiology*, **28**, 1-9.
3. Sarah E. Brockwell and Ian R. Gordon (2001). A comparison of statistical methods for meta-analysis, *Statistics in Medicine*, **20**, 825-840.
4. D.J. Cook, D.L. Sackett and W.O. Spitzer (1995). Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam consultation on meta-analysis, *Journal of Clinical Epidemiology*, **48**, No.1, 167-171.
5. Sue Duval and Richard Tweedie (2000). Trim and Fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis, *Biometrics*, **56**, 455-463.
6. Rebecca J. Hardy and Simon G. Thomson (1998). Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis, *Statistics in Medicine*, **17**, 841-856.
7. Sharon-Lise T. Normand (1999). Tutorial in biostatistics. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting, *Statistics in Medicine*, **18**, 321-359.
8. Anne Whitehead (2002). Meta-analysis of controlled clinical trials, J Willey.

Χρησιμοποιήθηκαν ακόμη πληροφορίες από την παρακάτω σχετική σελίδα του διαδικτύου:

9. http://www.jameslindlibrary.org/essays/interpretation/relevant_evidence/meta_analysis.html του James Lind Library.org.

Για το κεφάλαιο 3

Σχετικά με το 3.1

1. G. Fountzilas, D. Scarlos, C. Katsohis, N. Pavlidis, T. Giannakakis, D. Bafaloukos, E. Fahantidis, G. Klouvas, M. Beer and P. Kosmidis (1995). High-dose epirubicin and r-met-hu G-CSF (filgrastim) in the treatment of patients with advanced breast cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group study, *Medical and Pediatric Oncology*, **24**, 23-28.
2. G. Fountzilas, D. Scarlos, T. Giannakakis, A. Athanasiades, D. Bafaloukos, A. Kalogera-Fountzila, C. Bamia, N. Pavlidis and P. Kosmidis (1994). Intensive chemotherapy with high-dose Epirubicin every 2 weeks and prophylactic administration of Filgrastim in advanced breast cancer, *European Journal of Cancer*, **30**, No.7, 965-969.
3. G. Fountzilas, A. Athanasiades, T. Giannakakis, E. Briasoulis, D. Bafaloukos, A. Kalogera-Fountzila, A. Onienaoum, H. Kalofonos, D. Pectasides, E. Andreopoulou, C. Bamia, P. Kosmidis, N. Pavlidis and D. Scarlos (1997). A randomised study of Epirubicin monotherapy every four or every two weeks in advanced breast cancer. A Hellenic Oncology Group study, *Annals of Oncology*, **8**, 1213-1220.
4. G. Fountzilas, A.M. Dimopoulos, C. Papadimitriou, A. Athanasiades, G. Aravantinos, D. Bafaloukos, A. Athanasiades, C. Nikolaides, A. Kalogera-Fountzila, A. Keramopoulos, P. Kosmidis, N. Pavlidis and D. Scarlos (1998). First-line chemotherapy with paclitaxel by three-hour infusion and carboplatin in advanced breast cancer (final report): a phase II study conducted by the Hellenic Oncology Group, *Annals of Oncology*, **9**, 1031-1034.
5. E. Razis, A.M. Dimopoulos, D. Bafaloukos, C. Papadimitriou, A. Kalogera-Fountzila, H. Kalofonos, E. Briasoulis, E. Samantas, A. Keramopoulos, P. Kosmidis, N. Pavlidis and G. Fountzilas (2001). Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin and paclitaxel in advanced breast cancer, *Cancer Investigation*, **19**, 137-144.
6. G. Fountzilas, C. Papadimitriou, U. Dafni, D. Bafaloukos, D. Scarlos, L.A. Mouloupoulos, E. Razis, H. Kalofonos, G. Aravantinos, E. Briasoulis, P. Papakostas, K. Abela, E. Gogas, P. Kosmidis, N. Pavlidis and A.M. Dimopoulos (2001). Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin and paclitaxel versus the combination, as first-line chemotherapy, in advanced breast cancer: a randomized study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group, *Journal of Clinical Oncology*, **19**, No.8, 2232-2239.
7. G. Fountzilas, A. Kalogera-Fountzila, C.H. Christodoulou, E. Timotheadou, C.H. Kalofonos, P. Kosmidis, A. Adamou, P. Papakostas, H. Gogas, G. Stathopoulos, E. Razis, D. Bafaloukos and D. Scarlos (2001). Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy and trastuzumab in patients with advanced breast cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study, *Annals of Oncology*, **12**, 1545-1551.
8. G. Fountzilas, C.H. Kalofonos, U. Dafni, C. Papadimitriou, D. Bafaloukos, P. Papakostas, A. Kalogera-Fountzila, H. Gogas, G. Aravantinos, L.A. Mouloupoulos, T. Economopoulos, D. Pectasides, N. Maniadakis, V. Sifaka, E. Briasoulis, C.H. Christodoulou, D. Tsavdaridis, P. Makrantonakis, E. Razis, P. Kosmidis, D. Scarlos and M.A. Dimopoulos. Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin, as first line chemotherapy, in patients with advanced breast cancer, *This work had been presented in part at the 27th Congress of European Society for Medical Oncology, October 2002.*

9. Χρησιμοποιήθηκαν τα πρωτόκολλα των αναφερόμενων μελετών από την Ελληνική Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα (ΕΣΟΟ – HeCOG). Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω πρωτόκολλα:
- i. *“Metastatic Breast Cancer / High-dose Epirubicin and G-CSF”*. HeCOG NUMBER: HE 11/92.
 - ii. *“2-Weekly vs 4-Weekly High-dose Epirubicin with G-CSF Support in Advanced Breast Cancer. A Randomized Comparative Study”*. HeCOG NUMBER: HE 11/93.
 - iii. *“Paclitaxel and Carboplatin as First Line Chemotherapy in Advanced Breast Cancer”*. HeCOG NUMBER: HE 11b/96.
 - iv. *“Sequential Administration of Epirubicin and Paclitaxel as First Line Chemotherapy in Advanced Breast Cancer”*. HeCOG NUMBER: HE 11/97.
 - v. *“Sequential Administration of Epirubicin and Paclitaxel in Advanced Breast Cancer”*. HeCOG NUMBER: HE 11b/97.
 - vi. *“Weekly 1-Hour Paclitaxel 90mg/m² plus Herceptin 4mg/Kg IV as First Line Chemotherapy for Advanced Breast Cancer”*. HeCOG NUMBER: HE 11/99.
 - vii. *“A Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel and Epirubicin vs Paclitaxel and Carboplatin, as First Line Chemotherapy, in Patients with Advanced Breast Cancer”*. HeCOG NUMBER: HE 11b/99.
 - viii. *“Weekly Paclitaxel, Gemcitabine and Herceptin, as First Line chemotherapy in Patients with Visceral Metastases from Breast Cancer”*. HeCOG NUMBER: HE 11/00.

the 1990s, the number of people with diabetes has increased in all industrialized countries. In the Netherlands, the prevalence of diabetes is 6.5% (1). The prevalence of diabetes is expected to increase further in the next decades (2).

Diabetes is a chronic disease with a high prevalence of complications. The most common complications are cardiovascular disease, nephropathy, retinopathy, and neuropathy. The prevalence of complications is high, and the mortality is high. The prevalence of complications is high, and the mortality is high.

The prevalence of complications is high, and the mortality is high. The prevalence of complications is high, and the mortality is high. The prevalence of complications is high, and the mortality is high.

The prevalence of complications is high, and the mortality is high. The prevalence of complications is high, and the mortality is high. The prevalence of complications is high, and the mortality is high.

The prevalence of complications is high, and the mortality is high. The prevalence of complications is high, and the mortality is high. The prevalence of complications is high, and the mortality is high.

The prevalence of complications is high, and the mortality is high. The prevalence of complications is high, and the mortality is high. The prevalence of complications is high, and the mortality is high.

The prevalence of complications is high, and the mortality is high. The prevalence of complications is high, and the mortality is high. The prevalence of complications is high, and the mortality is high.

The prevalence of complications is high, and the mortality is high. The prevalence of complications is high, and the mortality is high. The prevalence of complications is high, and the mortality is high.

The prevalence of complications is high, and the mortality is high. The prevalence of complications is high, and the mortality is high. The prevalence of complications is high, and the mortality is high.