

## Κλινικοί πίνακες επιβίωσης<sup>#</sup>

1. Εισαγωγή
2. Η λογική σχέση εξήγησης και πρόγνωσης
3. Επιστημονική πρόγνωση
4. Θνητότητα
5. Ποσοστό n-ετούς επιβίωσης
6. Κλινικοί πίνακες επιβίωσης
7. Ασφαλιστική μέθοδος
8. Μέθοδος Kaplan-Meier

Π. Γαλάνης,<sup>##</sup>  
Λ. Σπάρος

Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας,  
Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο  
Αθηνών, Αθήνα

Clinical life tables

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Ασφαλιστική μέθοδος  
Θνητότητα  
Μέθοδος Kaplan-Meier  
Πίνακας επιβίωσης  
Ποσοστό n-ετούς επιβίωσης

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι δύο κεντρικές λειτουργίες της επιστημονικής γνώσης είναι η *εξήγηση* (*explanation*) και η πρόβλεψη ή *πρόγνωση* (*prediction*) των φαινομένων της πραγματικότητας. Και οι δύο αποτελούν επιστημονικές συστηματοποιήσεις,<sup>\*</sup> με τις οποίες εφαρμόζονται οι επιστημονικές υποθέσεις ή οι νόμοι<sup>\*\*</sup> και οι θεωρίες<sup>\*\*\*</sup> σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, αποκαλύπτοντας μ' αυτόν τον τρόπο τις διαρθρωτικές σχέσεις μεταξύ των φαινομένων.<sup>1,2</sup> Με την εξήγηση επιχειρείται να δοθεί απάντηση σε ερωτήματα της μορφής «γιατί συμβαίνει ή γιατί συνέβη κάτι;». Με την πρόβλεψη ικανοποιείται το αίτημα για γνώση του μέλλοντος και πρακτική του αντιμετώπιση.<sup>1</sup>

\* Οι επιστημονικές συστηματοποιήσεις αποτελούν εκείνα τα λογικά σχήματα που επιτρέπουν την έγκυρη συναγωγή παρόντων, παρελθόντων και μελλόντων περιστατικών.<sup>1</sup>

\*\* Τα απλούστερα στοιχεία της επιστημονικής γλώσσας είναι *υποθέσεις* ή *νόμοι*, δηλαδή προτάσεις με γενικό υποθετικό χαρακτήρα, που περιέχουν το διαψεύσιμο ισχυρισμό ότι φαινόμενα της πραγματικότητας έχουν ορισμένες ιδιότητες ή σχέσεις.<sup>1</sup>

\*\*\* Οι *θεωρίες* είναι σύνολα λογικά συνδεδεμένων μεταξύ τους υποθέσεων, που συστηματοποιούν, ενοποιούν και εξηγούν μια ορισμένη περιοχή της πραγματικότητας.<sup>1,3</sup> Με την κατασκευή και ακριβή διατύπωση επιστημονικών θεωριών επιδιώκεται η σύλληψη της εσωτερικής ενότητας των φαινομένων και η εξήγηση ευρύτερων περιοχών της πραγματικότητας.

Η προβλεπτική ικανότητα των επιστημονικών νόμων και θεωριών αποτελεί μια ιδιαίτερα σημαντική λειτουργία τους, καθώς επιτρέπει την πρόβλεψη περιστατικών που δεν έχουν πραγματοποιηθεί ακόμη. Το λογικό σχήμα της εξήγησης, το οποίο αναλύεται στη συνέχεια, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την πρόβλεψη των φαινομένων της πραγματικότητας.

### 2. Η ΛΟΓΙΚΗ ΣΧΕΣΗ ΕΞΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ

*Εξήγηση* ενός φαινομένου, κατά την καθιερωμένη άποψη (θεωρία του επικαλύπτοντος νόμου), είναι η υπαγωγή του σε επιστημονικούς νόμους.<sup>1</sup> Το σχήμα της επιστημονικής εξήγησης που στηρίζεται σε ντετερμινιστικούς νόμους\* έγινε γνωστό ως το P-H-O σχήμα από τα αρχικά των ονομάτων των τριών συγγραφέων (Popper, Hempel και Oppenheim), οι οποίοι συνετέλεσαν στην ακριβέστερη μορφοποίηση του λογικού σχήματος της εξήγησης. Το σχήμα αυτό έχει την εξής μορφή:<sup>1,4</sup>

\* Με κριτήριο τη μορφή τους, οι επιστημονικοί νόμοι διακρίνονται σε *ντετερμινιστικούς* και *στατιστικούς* (*πιθανολογικούς* ή *στοχαστικούς*).<sup>1,4</sup> Οι ντετερμινιστικοί περιέχουν έναν ισχυρισμό που αφορά σε όλα τα αντικείμενα μιας ορισμένης κατηγορίας και δεν επιδέχονται εξαιρέσεις, ενώ οι στοχαστικοί ισχυρίζονται μόνο ότι είναι πιθανή η εμφάνιση ενός γεγονότος σε περίπτωση που πραγματοποιηθεί ένα άλλο.

<sup>#</sup> Μερική χρηματοδότηση: Ειδικός Λογαριασμός Κουδουλίων Έρευνας Πανεπιστημίου Αθηνών

<sup>##</sup> Ο Π. Γαλάνης είναι υπότροφος του Ιδρύματος Α.Σ. ΩΝΑΣΗ

$$\left. \begin{array}{l} L_1, L_2, \dots, L_k \\ C_1, C_2, \dots, C_m \\ E \end{array} \right\} \begin{array}{l} \text{Explanans} \\ \\ \text{Explanandum} \end{array}$$

όπου  $L_1, \dots$  είναι οι επιστημονικοί νόμοι,  $C_1, \dots$  είναι οι προτάσεις που περιέχουν τους όρους εφαρμογής (αρχικές ή διαρκείς συνθήκες) των επιστημονικών νόμων και  $E$  είναι η πρόταση που περιγράφει το εξηγητέο περιστατικό.

Το explanandum (εξηγητέο) είναι το αντικείμενο της επιστημονικής εξήγησης\* ή, αλλιώς, της εξηγητικής προσπάθειας. Το αντικείμενο αυτό αντιστοιχεί σ' ένα φαινόμενο της πραγματικότητας που περιγράφεται από μια πρόταση. Εξήγηση δεν είναι τίποτε άλλο παρά η υπαγωγή του περιστατικού σε μια υπόθεση που καθορίζει, με γενικό τρόπο, τη σχέση του περιστατικού αυτού προς άλλα φαινόμενα της πραγματικότητας. Το explanans (εξηγούν) μπορεί να είναι επιστημονικοί νόμοι και επιμέρους περιστατικά. Σύμφωνα με το παραπάνω σχήμα, εξήγηση του  $E$  είναι η λογική του παραγωγή από μια σειρά επιστημονικών νόμων και τους αντίστοιχους όρους εφαρμογής τους (η εξήγηση αυτή είναι γνωστή ως παραγωγική-νομολογική εξήγηση).<sup>1</sup>

Το λογικό σχήμα της εξήγησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την πρόβλεψη των φαινομένων της πραγματικότητας. Η θέση αυτή, που είναι γνωστή ως η θέση της διαρθρωτικής ταυτότητας εξήγησης και πρόβλεψης, στηρίζεται στη διαπίστωση ότι η διαφορά των δύο αυτών επιστημονικών συστηματοποιήσεων δεν αφορά στη λογική τους διάρθρωση (το λογικό σχήμα μένει το ίδιο), αλλά το πραγματιστικό ερώτημα, ποια στοιχεία είναι δεδομένα και τι είναι το ζητούμενο.<sup>1</sup> Αν ως δεδομένο είναι το συμπέρασμα του λογικού σχήματος και αναζητούνται οι προκείμενες (νόμοι και όροι εφαρμογής τους), τότε πρόκειται για εξήγηση του πραγματικού περιστατικού που περιέχεται στο συμπέρασμα. Αν, αντιθέτως, είναι γνωστοί οι νόμοι και οι όροι εφαρμογής τους και αναζητείται το συμπέρασμα του λογικού σχήματος, τότε πρόκειται για πρόβλεψη του περιστατικού που περιέχεται στο συμπέρασμα και δεν έχει ακόμα πραγματοποιηθεί. Συνεπώς, εκείνο που διαφοροποιεί, σύμφωνα με τη θέση αυτή, εξήγηση και πρόβλεψη είναι το περιεχόμενο του ερωτήματος που διατυπώνεται, η φύση του προβλήματος που επιδιώκεται να λυθεί. Αν το πρόβλημα είναι η αναζήτηση νόμων ή και όρων εφαρμογής τους, που

δείχνουν γιατί συνέβη ένα περιστατικό, η επιστημονική συστηματοποίηση έχει το χαρακτήρα της εξήγησης. Αν το πρόβλημα είναι η συλλογή νέων πληροφοριών από υφιστάμενους νόμους και όρους εφαρμογής τους, τότε επιχειρείται πρόβλεψη νέων περιστατικών. Μεταξύ της εξήγησης και της πρόγνωσης ως λογικών σχημάτων υπάρχει ταυτότητα. Οι διαφορές αφορούν στον τρόπο που χρησιμοποιείται κάθε φορά το κοινό λογικό σχήμα:

	Εξήγηση	Πρόγνωση
Δεδομένο	E	L, C
Ζητούμενο	L, C	E

### 3. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η επιστημονική Ιατρική (ή Οδοντιατρική ή Νοσηλευτική) διακρίνεται στην ιατρική επιστήμη και στην ιατρική (επιστημονική) πράξη.<sup>5</sup> Η ιατρική πράξη ή πρακτική, δηλαδή το τεχνολογικό μέρος της επιστημονικής Ιατρικής, φέρεται τα τελευταία χρόνια με το φραστικό όνομα φροντίδα υγείας και αποτελείται από τρεις παρεμβάσεις, την πρόληψη, τη θεραπεία και την αποκατάσταση. Όταν η φροντίδα υγείας απευθύνεται σε άτομα, η Ιατρική ονομάζεται Κλινική, ενώ όταν αφορά σε ομάδες ατόμων ή πληθυσμούς, η Ιατρική ονομάζεται Κοινωνική.

Η φροντίδα υγείας αποτελείται από ένα γνωστικό (αιτιο-γνωστικό, δια-γνωστικό, προ-γνωστικό) και ένα μετα-γνωστικό μέρος.<sup>5</sup> Το δεύτερο συνίσταται (α) στην ενημέρωση των αρρώστων για το πρόβλημα υγείας τους, (β) στη λήψη απόφασης για την προσφορότερη παρέμβαση και (γ) στην εκτέλεση της παρέμβασης (προληπτικής, θεραπευτικής ή αποκατάστασης). Αναγκαία προϋπόθεση της επιστημονικής ιατρικής πράξης είναι η επιστημονική θεμελίωση του γνωστικού μέρους. Η αιτιο-γνωση, η διάγνωση και η πρόγνωση μιας νόσου υπακούουν στο λογικό σχήμα της επιστημονικής εξήγησης οι δύο πρώτες και της επιστημονικής πρόγνωσης η τρίτη. Οι γνωστικές συναρτήσεις ή πιθανότητες, που αποτελούν το νομολογικό μέρος του εξηγούντος ή εξηγητικού σχήματος, στο οποίο θα υπαχθεί κάθε συγκεκριμένη περίπτωση για να εξηγηθεί ή προγνωστεί, είναι το αντικείμενο της εφαρμοσμένης ιατρικής έρευνας.

Έτσι, και στις τρεις ερευνητικές κατηγορίες, το αντικείμενο της εφαρμοσμένης ιατρικής έρευνας είναι μια *συνάρτηση συχνότητας* (occurrence function).<sup>5</sup> Στην προγνωστική έρευνα, το αντικείμενο μπορεί να είναι περιγραφική ή αιτιακή (παρεμβατική) προγνωστική συνάρτηση. Η περιγραφική συνάρτηση αφορά σε επίπτω-

\* Η εξήγηση (explanation) δεν πρέπει να συγχέεται με την εννοιολογική εξειδίκευση (explication), που αποτελεί ενδιάμεσο στάδιο στη διαδικασία ορισμού των εννοιών.

ση-ποσοστό\* (incidence-proportion) ή επιπολασμό\*\* (prevalence) της έκβασης στον προγνωστικό χρόνο  $T$  ( $T > T_0$ ) ως σύνθετη συνάρτηση των χαρακτηριστικών του προφίλ του αρρώστου στο χρόνο  $T_0$ , με τομέα το νόσημα. Η αιτιακή συνάρτηση αφορά σε επίπτωση-ποσοστό ή επιπολασμό της έκβασης σε αιτιακή σχέση με το είδος της παρέμβασης που μελετάται σε χρόνο  $T > T_0$ .

Στις Επιστήμες Υγείας, πρόγνωση είναι η πρόβλεψη (ποιοτική ή ποσοτική) της έκβασης μιας νόσου.<sup>6</sup> Στην περίπτωση αυτή, η μελετώμενη έκβαση είναι η ίαση (π.χ. γρίπη), ο θάνατος (π.χ. καρκίνος του ήπατος) ή η εμφάνιση καταλοίπων (π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Οι ερευνητές επιδιώκουν να προσδιορίσουν την πιθανότητα, κατά μέσο όρο, που έχουν οι ασθενείς, οι οποίοι πάσχουν από ένα δεδομένο νόσημα, και έχουν και κάποια άλλα χαρακτηριστικά, να εκδηλώσουν μια συγκεκριμένη έκβαση σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή στην πορεία της νόσου.

Η αξιόπιστη εκτίμηση και η αριθμητική έκφραση της πρόγνωσης γίνεται με διάφορες μεθόδους. Το κυριότερο κριτήριο, για την επιλογή της κατάλληλης μεθόδου, είναι η χρονική διάρκεια του μελετώμενου νοσήματος. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων υπολογίζονται η θνητότητα ή το ποσοστό  $n$ -ετούς επιβίωσης ή κατασκευάζονται οι κλινικοί πίνακες επιβίωσης, είτε με την εφαρμογή της ασφαλιστικής μεθόδου είτε με την εφαρμογή της μεθόδου Kaplan-Meier.

#### 4. ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Το απλούστερο επιδημιολογικό μέτρο που μπορεί να υπολογιστεί στην προγνωστική έρευνα είναι η *θνητότητα* (case fatality rate):<sup>5,6,11</sup> Πρόκειται για μέτρο συχνότητας και, πιο συγκεκριμένα, για επίπτωση-ποσοστό:\*\*\*

\* Η *επίπτωση-ποσοστό* είναι το ποσοστό των προσωπο-στιγμών στην αρχή της παρακολούθησης ( $T_0$ =επιστημονικός χρόνος) που εμφανίσει τις περιπτώσεις της νόσου κατά τη διάρκεια μιας ορισμένης χρονικής περιόδου.<sup>4,5,7</sup> Οι περιπτώσεις της νόσου, της οποίας μελετάται η συχνότητα, είναι συμβάντα που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης και ονομάζονται συμβάντα περιόδου (period events). Η επίπτωση-ποσοστό εφαρμόζεται μόνο σε κλειστούς\* πληθυσμούς και εφόσον ο αριθμός των συμβάντων περιόδου δεν είναι σχετικά μεγάλος.

\*\* Όταν η συχνότητα του νοσήματος που μελετάται δεν αφορά σε ενάρξεις του νοσήματος (νέες περιπτώσεις), που αποτελούν σημεία στο χρόνο (συμβάντα), αλλά καταστάσεις που έχουν διάρκεια, τότε το μέτρο συχνότητας ονομάζεται επιπολασμός και είναι ποσοστό που προκύπτει από ένα κοινό κλάσμα, το οποίο αριθμητή έχει τις υπάρχουσες (νέες και παλαιές) περιπτώσεις νοσήματος και παρονομαστή μια σειρά προσωπο-στιγμών.<sup>5,9-15</sup> Ο επιπολασμός μιας νόσου αντιστοιχεί στο ποσοστό του πληθυσμού που έχει τη νόσο σε ένα ορισμένο σημείο στο χρόνο.

$$\text{Θνητότητα} = \frac{\text{Αριθμός θανάτων από ένα νόσημα } X}{\text{Προσωπο-στιγμές ατόμων που στην αρχή της παρακολούθησης έπασχαν από το νόσημα } X}$$

Η θνητότητα στερείται νοήματος, εάν δεν καθορίζεται με σαφήνεια το χρονικό διάστημα στο οποίο αναφέρεται, π.χ. διετής ή πενταετής θνητότητα. Η θνητότητα είναι το ποσοστό των νοσούντων από ένα συγκεκριμένο νόσημα που θα πεθάνει, μέσα σ' ένα ορισμένο χρονικό διάστημα, εξαιτίας του νοσήματος αυτού. Η μελετώμενη έκβαση δεν είναι η εμφάνιση του νοσήματος, αλλά ο θάνατος από ένα συγκεκριμένο νόσημα. Π.χ., εάν 1000 γυναίκες διαγνωστούν με καρκίνο του μαστού και σε διάστημα δύο ετών πεθάνουν οι 100 λόγω καρκίνου του μαστού, τότε η διετής θνητότητα από καρκίνο του μαστού είναι 0,1 (100/1000). Πρέπει να σημειωθεί ότι η επιβίωση (survival) αποτελεί συμπληρωματική έννοια της θνητότητας (αν τα άτομα στην αρχή της παρακολούθησης ήταν άρρωστα), οπότε στο συγκεκριμένο παράδειγμα το ποσοστό της διετούς επιβίωσης είναι 0,90 ή 90%.<sup>11,12</sup>

Η θνητότητα που οφείλεται σ' ένα συγκεκριμένο νόσημα μπορεί να υπολογιστεί μόνον όταν όλοι οι θάνατοι που παρατηρούνται οφείλονται στο νόσημα αυτό. Π.χ., αν μελετάται η θνητότητα 100 εμφραγματιών, σε χρονικό διάστημα τριών μηνών, και ένας από τους εμφραγματίες σκοτωθεί σε τροχαίο δυστύχημα, τότε αυτός δεν μπορεί να συμπεριληφθεί στον υπολογισμό της θνητότητας από έμφραγμα.

Χρησιμοποιείται σε δυναμικώς θανατηφόρα νοσήματα με σύντομη χρονική διάρκεια (π.χ. οξεία και υποξεία νοσήματα, όπως τα περισσότερα λοιμώδη, πολλές χημικές δηλητηριάσεις, μερικοί καρκίνοι με ραγδαία εξέλιξη κ.ά.).<sup>16</sup> Σε νοσήματα με σύντομη χρονική διάρκεια που δεν είναι θανατηφόρα, η εκτίμηση της πρόγνωσης γίνεται με δείκτες που εκφράζουν τη συχνότητα εμφάνισης διαφόρων καταλοίπων ή, αντιθέτως, με δείκτες που εκφράζουν τη συχνότητα ολοκληρωτικής ανάρρωσης και φυσιολογικής αποκατάστασης.

#### 5. ΠΟΣΟΣΤΟ $n$ -ΕΤΟΥΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Το *ποσοστό  $n$ -ετούς επιβίωσης* ( $n$ -year survival) χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της πρόγνωσης σε νοσήματα που είναι δυναμικά θανατηφόρα και έχουν μεγάλη χρονική διάρκεια.<sup>6,16</sup> Τέτοια χρόνια νοσήματα είναι οι

\*\*\* Τονίζεται ότι στην επίπτωση-ποσοστό τα συμβάντα, όπως στην προκειμένη περίπτωση οι θάνατοι, είναι συμβάντα περιόδου (period events) και σημειακά συμβάντα (point events).

περισσότερες κακοήθειες νεοπλασίες, η στεφανιαία νόσος κ.ά. Στις περιπτώσεις αυτές, το χρονικό διάστημα που, συνήθως, μελετάται είναι η πενταετία (n=5), οπότε υπολογίζεται, αντίστοιχα, το ποσοστό 5-ετούς επιβίωσης.

Το ποσοστό n-ετούς επιβίωσης εκφράζει το εκατοστιαίο ποσοστό των ασθενών που επιβίωσαν n έτη μετά από τη διάγνωση της νόσου ή τη χειρουργική επέμβαση ή την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής ή κάποιο άλλο συμβατικό σημείο χρονικής εκκίνησης\*:<sup>16</sup>

$$\text{Ποσοστό } n\text{-ετούς επιβίωσης} = \frac{\text{Αριθμός ασθενών που επιζούν μετά από } n \text{ έτη}}{\text{Αριθμός ασθενών που διαγνώστηκαν (ή χειρουργήθηκαν ή άρχισαν να θεραπεύονται)}} \times 100$$

Όταν υπολογίζεται, π.χ., το ποσοστό 5-ετούς επιβίωσης, τότε δεν παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το ποσοστό 1-ετούς ή 2-ετούς επιβίωσης κ.λπ. Επιπλέον, ο υπολογισμός του ποσοστού 5-ετούς επιβίωσης απαιτεί την παρακολούθηση όλων των ασθενών επί 5 έτη, κάτι εξαιρετικά δύσκολο, και έτσι δεν αξιοποιεί τα δεδομένα ασθενών που παρακολούθηθηκαν για χρονικό διάστημα <5 έτη, είτε επειδή χάθηκε η επικοινωνία μαζί τους (π.χ. αλλαγή κατοικίας χωρίς ειδοποίηση), είτε επειδή διαγνώστηκαν σχετικά πρόσφατα και η μελέτη τελείωσε προτού συμπληρωθούν 5 έτη παρακολούθησης και γι' αυτούς. Ακριβώς επειδή ο υπολογισμός του ποσοστού n-ετούς επιβίωσης παρουσιάζει τα μειονεκτήματα αυτά, απαιτείται η χρήση των κλινικών πινάκων επιβίωσης.

## 6. ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Οι *πίνακες επιβίωσης*\*\* (life tables) διακρίνονται στους *κλινικούς* (clinical) και στους *δημογραφικούς* (demographics).<sup>17</sup> Η κατασκευή των δημογραφικών πινάκων επιβίωσης στηρίζεται σε δεδομένα που αφορούν στη θνησιμότητα στις διάφορες ηλικιακές ομάδες σε μια χώρα. Πιο συγκεκριμένα, οι θνησιμότητες στις διάφορες ηλι-

κιακές ομάδες που αφορούν σε ένα συγκεκριμένο ημερολογιακό έτος εφαρμόζονται σ' έναν υποθετικό πληθυσμό που πρόκειται να «κινηθεί» στο χρόνο μελλοντικά. Π.χ., το προσδόκιμο ζωής\* για όσους γεννήθηκαν στις ΗΠΑ το 1985 ήταν 74,7 έτη.<sup>17</sup> Αυτό το προσδόκιμο ζωής στηρίχθηκε στην υπόθεση ότι οι γεννηθέντες στις ΗΠΑ το 1985 θα πεθάνουν κατά την πορεία τους στο χρόνο με το ρυθμό, δηλαδή με τη θνησιμότητα, με τον οποίο πεθαίνουν οι διάφορες ηλικιακές ομάδες στις ΗΠΑ το 1985. Είναι προφανές, όμως, ότι με το πέρασμα του χρόνου οι διάφορες αιτίες που οδηγούν στο θάνατο δεν παραμένουν σταθερές. Έτσι, οι γεννηθέντες στις ΗΠΑ το 1985, όταν φθάσουν στο 2015 θα είναι 30 ετών και θα πεθαίνουν με το ρυθμό με τον οποίο πέθαιναν τα άτομα ηλικίας 30 ετών το 1985. Αυτό, βεβαίως, δεν ισχύει στην πραγματικότητα, καθώς οι διάφορες αιτίες θανάτου (π.χ. κακοήθειες νεοπλασίες, τροχαία δυστυχήματα κ.ά.) δεν οδηγούν με την ίδια συχνότητα στο θάνατο στα έτη 1985 και 2015. Επιπλέον, το 2015 ενδεχομένως να εμφανιστούν και νέες αιτίες θανάτου που το 1985 δεν υπήρχαν (π.χ. κάποιοι ιοί). Παρά το μειονέκτημα αυτό, που παρουσιάζουν οι δημογραφικοί πίνακες επιβίωσης, εξακολουθούν να αποτελούν έναν εξαιρετικό τρόπο για να συνοψιστούν οι θνησιμότητες σ' ένα συγκεκριμένο έτος, σε μια συγκεκριμένη χώρα. Οι δημογραφικοί πίνακες επιβίωσης αποτελούν αντικείμενο μελέτης των εθνικών στατιστικών υπηρεσιών, ενώ οι ερευνητές επικεντρώνουν το ενδιαφέρον τους, κυρίως, στους κλινικούς πίνακες επιβίωσης.

Οι κλινικοί πίνακες επιβίωσης χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της πρόγνωσης σε νοσήματα που είναι δυνητικά θανατηφόρα και έχουν μεγάλη χρονική διάρκεια, ιδιαίτερα στις κακοήθειες νεοπλασίες.<sup>6,16,20</sup> Οι κλινικοί πίνακες επιβίωσης χρησιμοποιούνται ευρύτητα στις τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές (randomized clinical trials), οι οποίες έχουν ως σκοπό να διαπιστώσουν αν μια θεραπευτική παρέμβαση είναι αποδοτικότερη έναντι μιας άλλης.<sup>18</sup> Π.χ., δύο ομάδες ασθενών, που προέκυψαν έπειτα από τυχαίοποίηση, δέχονται μόσχευμα νεφρού και η μια ομάδα λαμβάνει τη φαρμακευτική αγωγή Α, ενώ η άλλη ομάδα λαμβάνει τη φαρμακευτική αγωγή Β. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να διαπιστωθεί ποια από τις δύο φαρμακευτικές αγωγές είναι αποδοτικότερη. Στην περίπτωση αυτή, η μελετώμενη έκβαση είναι η απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος. Για να

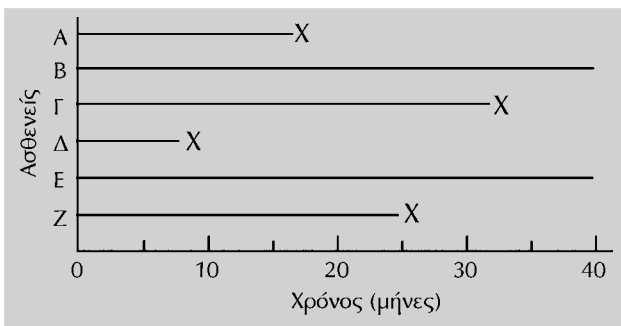
\* Στην ουσία, δεν πρόκειται για ασθενείς (άτομα), αλλά για ανθρωποστιγμές (person-moments), δηλαδή για άτομα που διαγνώστηκαν σε ορισμένη χρονική στιγμή και ορισμένο τόπο.

\*\* Οι πίνακες επιβίωσης, ιστορικά, χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά από τον αστρονόμο και μαθηματικό Edmund Halley, το 1693, στην προσπάθειά του να καταγράψει την επιβίωση των κατοίκων μιας πόλης.<sup>18,19</sup> Οι πίνακες βασίστηκαν στο δημογραφικό υλικό που συνέλεξε, στο Breslau, ένας λουθηρανός πάστορας, ο Kaspar Neumann, και το έστειλε για επεξεργασία στο Halle. Τους πρώτους ελληνικούς πίνακες επιβίωσης συνέταξε ο καθηγητής της Υγιεινής Β. Βαλαώρας, το 1938, και αφορούσαν στα αποτελέσματα της γενικής απογραφής του 1928.<sup>19</sup>

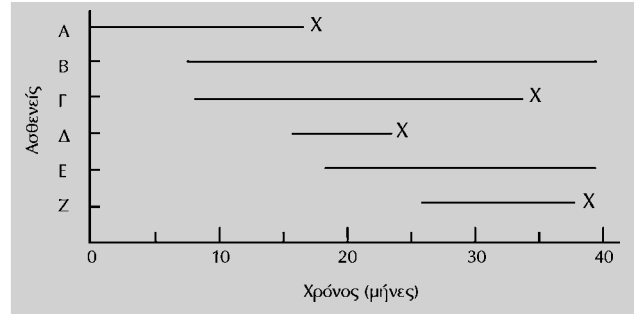
\* Το *προσδόκιμο ζωής* (expectation of life) αναφέρεται σε κάθε ηλικία και σημαίνει τα έτη ζωής, τα οποία, κατά πάσα πιθανότητα, αναμένεται να ζήσει ακόμη ένα άτομο της συγκεκριμένης ηλικίας, με βάση τη θνησιμότητα που ισχύει κατά την περίοδο κατάστροφης των πινάκων επιβίωσης.<sup>19</sup>

πραγματοποιηθεί η σύγκριση, απαιτείται να κατασκευαστούν οι κλινικοί πίνακες επιβίωσης για τις δύο ομάδες ασθενών και να συγκριθούν οι αντίστοιχες καμπύλες επιβίωσης.

Η ανάλυση δεδομένων που αφορούν στην επιβίωση ασθενών παρουσιάζει ορισμένες ιδιαιτερότητες, καθώς σε αρκετές περιπτώσεις απαιτείται να πραγματοποιηθεί προτού όλοι οι ασθενείς εμφανίσουν τη μελετώμενη έκβαση, προτού δηλαδή όλοι οι ασθενείς πεθάνουν.<sup>18</sup> Κι αυτό, γιατί αν το χρονικό διάστημα που απαιτείται για να εμφανιστεί η μελετώμενη έκβαση σε όλους τους ασθενείς είναι αρκετά μεγάλο, τότε θα καθυστερήσει αρκετά η λήψη απόφασης σχετικά με το ποια θεραπευτική παρέμβαση πρέπει να εφαρμοστεί. Όταν η ανάλυση επιβίωσης (survival analysis) πραγματοποιείται, ενώ υπάρχουν ασθενείς που δεν εμφάνισαν τη μελετώμενη έκβαση, τότε οι παρατηρήσεις που αφορούν στους ασθενείς αυτούς καλούνται «λογοκριμένες» παρατηρήσεις (censored observations), επειδή δεν είναι γνωστή η χρονική στιγμή που θα εμφανίσουν τη μελετώμενη έκβαση. Π.χ., στην εικόνα 1, οι ασθενείς Β και Ε αποτελούν «λογοκριμένες» παρατηρήσεις, καθώς εξακολουθούν να ζουν και μετά τον 40ό μήνα, οπότε και πραγματοποιείται η ολοκλήρωση της μελέτης και η ανάλυση των δεδομένων. Επιπλέον, στην εικόνα 1, και τα 6 μελετώμενα άτομα εισήλθαν στη μελέτη την ίδια χρονική στιγμή, κάτι εξαιρετικά σπάνιο στην πράξη. Στο προαναφερθέν παράδειγμα με τη μεταμόσχευση νεφρού, είναι πρακτικά αδύνατο όλα τα άτομα της μελέτης να δεχθούν το νεφρικό μόσχευμα την ίδια χρονική στιγμή. Π.χ., στην εικόνα 2, ο ασθενής Α εισήλθε στη μελέτη τη στιγμή της έναρξής της, ενώ ο ασθενής Β εισήλθε στη μελέτη επτά μήνες μετά από την έναρξή της. Μια μελέτη καλείται «προοδευτικά λογοκριμένη» (progressively censored), όταν οι ασθενείς εισάγονται στη μελέτη σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και όταν με τη λήξη της



Εικόνα 1. Παράδειγμα «λογοκριμένων» παρατηρήσεων (X: ασθενείς που πέθαναν).<sup>18</sup>



Εικόνα 2. Παράδειγμα προοδευτικά «λογοκριμένων» παρατηρήσεων (X: ασθενείς που πέθαναν).<sup>18</sup>

μελέτης εξακολουθούν να υπάρχουν ασθενείς που δεν εμφάνισαν τη μελετώμενη έκβαση. Οι κλινικοί πίνακες επιβίωσης χρησιμοποιούνται για να αντιμετωπιστούν οι ιδιαιτερότητες που παρουσιάζει η ανάλυση επιβίωσης.

Οι κλινικοί πίνακες επιβίωσης κατασκευάζονται είτε με την εφαρμογή της ασφαλιστικής μεθόδου (actuarial method)<sup>16-18,20,21</sup> είτε με την εφαρμογή της μεθόδου Kaplan-Meier.<sup>17,18,22</sup> Η ασφαλιστική μέθοδος χρησιμοποιείται ευρύτατα από τις ασφαλιστικές εταιρείες, με σκοπό να καθοριστεί το προσδόκιμο ζωής των ασφαλιζόμενων.<sup>18</sup>

## 7. ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η ασφαλιστική μέθοδος σε ορισμένες περιπτώσεις, στην ιατρική έρευνα, καλείται και μέθοδος Cutler-Ederer.<sup>18</sup> Πριν επιχειρηθεί εκτενής αναφορά της μεθόδου αυτής, πρέπει να γίνει διάκριση ανάμεσα στις «αρνήσεις συνεργασίας» (withdrawals) και τις «αδυναμίες παρακολούθησης» (losses) μιας μελέτης.<sup>17,18</sup> Με τον όρο «άρνηση συνεργασίας» περιγράφονται οι ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει τη μελετώμενη έκβαση και, έτσι, δεν μπορούν να συμπεριληφθούν στους υπολογισμούς για την επιβίωση, καθώς το χρονικό διάστημα παρακολούθησής τους είναι μικρότερο από το χρονικό διάστημα στο οποίο υπολογίζεται η επιβίωση. Πρόκειται, δηλαδή, για ασθενείς όπου η μελέτη ολοκληρώθηκε πριν συμπληρωθεί το απαιτούμενο χρονικό διάστημα γι' αυτούς. Π.χ., διεξάγεται μια μελέτη επιβίωσης που αφορά σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού, οι οποίες υφίστανται μια συγκεκριμένη χειρουργική επέμβαση.<sup>17</sup> Η μελέτη διαρκεί από 01.01.1970–31.12.1978, δηλαδή 9 χρόνια. Εάν μια γυναίκα χειρουργηθεί την 01.07.1975 και προστεθεί στη μελέτη εκείνη την ημέρα, τότε, προφανώς, δεν μπορεί να προσφέρει πληροφορία για την 9-ετή επιβίωση. Η γυναίκα αυτή μελετάται για 3,5 χρόνια και

πρέπει να θεωρηθεί ως «άρνηση συνεργασίας», η οποία συμβαίνει κατά τη διάρκεια του 4ου έτους της μελέτης. Πρόκειται για μια ασθενή που έχει μελετηθεί για 3,5 χρόνια, τη στιγμή ολοκλήρωσης της μελέτης.

Οι «αδυναμίες παρακολούθησης» ασθενών διαφέρουν από τις «αρνήσεις συνεργασίας», καθώς πρόκειται για ασθενείς με τους οποίους έχει καθεί η επαφή μαζί τους κατά τη διάρκεια της μελέτης (π.χ. εξαιτίας αλλαγής κατοικίας χωρίς ειδοποίηση). Οι «αδυναμίες παρακολούθησης» αφορούν σε ασθενείς για τους οποίους ο ερευνητής δεν γνωρίζει αν θα εμφανίσουν μελλοντικά τη

μελετώμενη έκβαση. Στη συνέχεια, πάντως, οι «αρνήσεις συνεργασίας» και οι «αδυναμίες παρακολούθησης» θα προσμετρώνται συνολικά και θα αναφέρονται με τον όρο «απώλειες μιας μελέτης».

Διεξάγεται μια μελέτη επιβίωσης (πίν. 1), η οποία αφορά σε ασθενείς που δέχθηκαν νεφρικά μοσχεύματα.<sup>18</sup> Η μελέτη διεξήχθη στο χρονικό διάστημα 01.01.1978–31.1.1979, δηλαδή διήρκεσε 2 χρόνια. Όπως φαίνεται και στον πίνακα 1, οι 31 ασθενείς δεν έλαβαν ταυτόχρονα το νεφρικό μόσχευμα, αλλά σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, οπότε ήταν διαφορετικός και ο

**Πίνακας 1.** Επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων σε 31 ασθενείς.<sup>18</sup>

Ασθενής	Ημερομηνία μεταμόσχευσης	Ημερομηνία διακοπής της επικοινωνίας	Ημερομηνία απόρριψης του μοσχεύματος	Μήνες στη μελέτη
1	11.01.1978	08.04.1978		2
2	18.01.1978			23
3	29.01.1978			23
4	04.04.1978		24.04.1978	<1*
5	19.04.1978			20
6	10.05.1978			19
7	14.05.1978		28.08.1978	3*
8	21.05.1978		02.11.1978	5*
9	06.06.1978		15.11.1979	17*
10	17.06.1978			18
11	21.06.1978			18
12	22.07.1978		07.11.1978	3*
13	27.09.1978			15
14	05.10.1978		20.01.1979	3*
15	22.10.1978			14
16	15.11.1978			13
17	06.12.1978			12
18	12.12.1978			12
19	01.02.1979			10
20	16.02.1979			10
21	08.04.1979			8
22	11.04.1979			8
23	18.04.1979			8
24	26.06.1979		04.08.1979	1*
25	03.07.1979			5
26	12.07.1979			5
27	18.07.1979		01.08.1979	<1*
28	23.08.1979			4
29	16.10.1979			2
30	12.12.1979			<1
31	24.12.1979			<1

\*: Ασθενείς που απέρριψαν το νεφρικό μόσχευμα

χρόνος παρακολούθησής τους. Π.χ., ο ασθενής #1 συμμετείχε στη μελέτη 2 μήνες, ο ασθενής #2 συμμετείχε 23 μήνες κ.λπ. Ο ελάχιστος χρόνος συμμετοχής ήταν 0 μήνες και ο μέγιστος ήταν 24 μήνες. Η μελετώμενη έκβαση ήταν η απόρριψη του νεφρικού μόσχευματος. Ο σχεδιασμός του κλινικού πίνακα επιβίωσης, στηριζόμενοι στην ασφαλιστική μέθοδο, φαίνεται στον πίνακα 2. Τα χρονικά διαστήματα παρακολούθησης των 31 ασθενών χωρίστηκαν, αυθαίρετα, ανά 2 μήνες για το πρώτο εξάμηνο και ανά 3 μήνες για τα υπόλοιπα 3 εξάμηνα. Σκοπός ήταν τα διαστήματα να χωριστούν κατά τέτοιο τρόπο, έτσι ώστε σε κάθε διάστημα να υπάρχει μικρός αριθμός απωλειών.

Στους κλινικούς πίνακες επιβίωσης αναγράφεται, για κάθε χρονικό διάστημα, μετά το συμβατικό χρονικό σημείο από το οποίο αρχίζει η μέτρηση της επιβίωσης (στο παράδειγμα του πίνακα 1, το συμβατικό χρονικό σημείο είναι η στιγμή που ένας ασθενής δέχεται το μόσχευμα), ο αριθμός των ασθενών (ή των μοσχευμάτων) που ήταν ζωντανοί και υπό παρατήρηση κατά την έναρξη του χρονικού διαστήματος αυτού ( $n_i$ ), ο αριθμός των ασθενών που πέθαναν (ή των μοσχευμάτων που απορρίφθηκαν) κατά τη διάρκεια του χρονικού διαστήματος αυτού ( $d_i$ ) και ο αριθμός των ασθενών που έπαψαν να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια του χρονικού διαστήματος αυτού ( $w_i$ ), είτε επειδή χάθηκε η επαφή μαζί τους, είτε επειδή έληξε στο μεταξύ η μελέτη. Π.χ. στον πίνακα 1, οι ερευνητές έχασαν την επαφή μόνο με τον ασθενή #1 έπειτα από δύο μήνες παρακολούθησής του.

Στον πίνακα 1, στους 2 πρώτους μήνες δεν χάθηκε η επαφή με κάποιον από τους 31 ασθενείς. Ωστόσο, 2 ασθενείς (οι #30, 31) εισήχθησαν πολύ αργά στη μελέ-

τη, με αποτέλεσμα τη στιγμή της ολοκλήρωσής της να έχουν συμμετάσχει <2 μήνες. Έτσι, οι ασθενείς #30 και 31 θεωρήθηκαν ως απώλειες της μελέτης στο χρονικό διάστημα 0-2 μήνες. Επιπλέον, στο διάστημα αυτό, 3 ασθενείς (οι #4, 24 και 27) απέρριψαν το μόσχευμά τους. Επομένως, την πρώτη ημέρα του 3ου μήνα είχαν μείνει στη μελέτη  $31-3-2=26$  ασθενείς. Στο χρονικό διάστημα 2-4 μήνες, 3 ασθενείς απέρριψαν το μόσχευμά τους, ενώ 2 ασθενείς αποτέλεσαν τις απώλειες. Πιο συγκεκριμένα, οι απώλειες ήταν ο ασθενής #29, που έμεινε στη μελέτη <4 μήνες, και ο ασθενής #1, με τον οποίο χάθηκε η επαφή κατά τη διάρκεια του 3ου μήνα παρακολούθησης. Έτσι, την πρώτη ημέρα του 5ου μήνα υπήρχαν στη μελέτη  $26-3-2=21$  ασθενείς.

Ο καθορισμός της καμπύλης επιβίωσης (survival curve) των νεφρικών μοσχευμάτων απαιτεί τον υπολογισμό της πιθανότητας απόρριψης των μοσχευμάτων σε κάθε χρονικό διάστημα. Για κάθε χρονικό διάστημα  $i$ , η πιθανότητα αυτή συμβολίζεται με  $q_i$ . Για τον υπολογισμό της  $q_i$  διαιρείται ο συνολικός αριθμός των απορριφθέντων μοσχευμάτων,  $s'$  ένα δεδομένο χρονικό διάστημα, με το συνολικό αριθμό των μοσχευμάτων που ήταν «ζωντανά» και υποψήφια να απορριφθούν ( $n_i'$ ) κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος. Το πρόβλημα που προκύπτει είναι πώς υπολογίζεται ο αριθμός των υποψήφιων προς απόρριψη μοσχευμάτων σε ένα δεδομένο χρονικό διάστημα.

Η ασφαλιστική μέθοδος λαμβάνει υπόψη τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη στην αρχή ενός ορισμένου χρονικού διαστήματος, αλλά όχι και στο τέλος αυτού, είτε επειδή χάθηκε η επαφή μαζί τους είτε επειδή έληξε στο μεταξύ η μελέτη. Στην περίπτωση αυτή

**Πίνακας 2.** Κλινικός πίνακας επιβίωσης με εφαρμογή της ασφαλιστικής μεθόδου. Δεδομένα για 31 ασθενείς που δέχθηκαν νεφρικό μόσχευμα.<sup>18</sup>

Μήνες (συμπληρωμένοι) από την έναρξη μέτρησης της επιβίωσης	Μοσχεύματα υπό παρατήρηση κατά την έναρξη του διαστήματος $n_i$	Απορρίψεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος $d_i$	Απώλειες κατά τη διάρκεια του διαστήματος $w_i$	Μοσχεύματα σε κίνδυνο απόρριψης $n_i' = n_i - (w_i/2)$	Πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματος $q_i = d_i/n_i'$	Πιθανότητα διατήρησης του μοσχεύματος $p_i = 1 - q_i$	Αθροιστική πιθανότητα διατήρησης $S_i = p_i p_{i-1} \dots p_1$
0-2	31	3	2	30	0,10	0,90	0,90
2-4	26	3	2	25	0,12	0,88	0,79
4-6	21	1	3	19,5	0,05	0,95	0,75
6-9	17	0	3	15,5	0	1	0,75
9-12	14	0	2	13	0	1	0,75
12-15	12	0	4	10	0	1	0,75
15-18	8	1	1	7,5	0,13	0,87	0,65
18-21	6	0	4	4	0	1	0,65
21-24	2	0	2	1	0	1	0,65

ανήκουν οι ασθενείς #30 και 31 για το χρονικό διάστημα 0–2 μήνες, καθώς και οι ασθενείς #1 και 29 για το χρονικό διάστημα 2–4 μήνες. Η εφαρμογή της ασφαλιστικής μεθόδου προϋποθέτει ότι οι απώλειες, κατά τη διάρκεια ενός δεδομένου χρονικού διαστήματος, συμβαίνουν τυχαία και κατανέμονται ομοιόμορφα σε όλη τη διάρκεια του διαστήματος. Επίσης, προϋποθέτει ότι οι ασθενείς που αποτελούν τις απώλειες, σ' ένα δεδομένο χρονικό διάστημα, θα χάσουν το μόσχευμά τους με την ίδια συχνότητα (ή πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματος,  $q_i$ ) που χάνουν το μόσχευμά τους και οι υπόλοιποι ασθενείς του ίδιου διαστήματος.

Έτσι, σε κάθε χρονικό διάστημα, οι μισοί από τους ασθενείς που θεωρούνται ως απώλειες πολλαπλασιάζονται με την πιθανότητα απόρριψης και ο αριθμός που προκύπτει προστίθεται στον αριθμό των μοσχευμάτων που έχουν απορριφθεί:

$$q_i = \frac{d_i + \left[ \left( \frac{1}{2} \right) w_i \times q_i \right]}{n_i}$$

Λύνοντας ως προς  $q_i$  προκύπτει:

$$q_i = \frac{d_i}{n_i - \left( \frac{1}{2} \right) \times w_i} \quad (1)$$

Εφόσον υπολογιστεί η πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματος ( $q_i$ ) σε ένα χρονικό διάστημα, είναι δυνατόν να υπολογιστεί και η πιθανότητα διατήρησης ( $p_i$ ) του μοσχεύματος σε αυτό το διάστημα:

$$p_i = 1 - q_i$$

Η πιθανότητα διατήρησης του μοσχεύματος ( $S_i$ ) από την έναρξη μέτρησης της επιβίωσης μέχρι και μια ορισμένη χρονική στιγμή καλείται και αθροιστική πιθανότητα διατήρησης του μοσχεύματος. Η πιθανότητα  $S_i$  είναι δεσμευμένη ή υπό συνθήκη πιθανότητα, καθώς, για να μην έχει απορριφθεί ένα μόσχευμα π.χ. στο διάστημα 2–4 μήνες, θα πρέπει να μην έχει απορριφθεί και στο διάστημα 0–2 μήνες κ.λπ. Δεχόμενοι ότι η πιθανότητα επιβίωσης κατά τη διάρκεια ενός συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος είναι ανεξάρτητη από την πιθανότητα επιβίωσης στα υπόλοιπα χρονικά διαστήματα και εφαρμόζοντας τον πολλαπλασιαστικό κανόνα των πιθανοτήτων για ανεξάρτητα ενδεχόμενα, προκύπτει:

$$S_i = p_1 \times p_{1-1} \times p_{1-2} \dots p_2 \times p_1$$

Π.χ., στο χρονικό διάστημα 0–2 μήνες, η πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματος είναι ίση με  $\frac{d_1}{n_1} = \frac{3}{30} = 0,10$ , οπότε η πιθανότητα διατήρησής του ( $p_1$ ) είναι  $1 - q_1 = 1 -$

$0,10 = 0,90$ . Αντίστοιχα, στο χρονικό διάστημα 2–4 μήνες, η πιθανότητα απόρριψης είναι  $\frac{3}{25} = 0,12$ , οπότε η πιθανότητα διατήρησης είναι  $1 - 0,12 = 0,88$  κ.λπ. Επιπλέον, με βάση τον πολλαπλασιαστικό κανόνα, η πιθανότητα διατήρησης του μοσχεύματος στο τέλος του 4ου μήνα είναι  $0,90 \times 0,88 = 0,79$ , ενώ στο τέλος του βου μήνα είναι  $0,90 \times 0,88 \times 0,95 = 0,75$  κ.λπ.

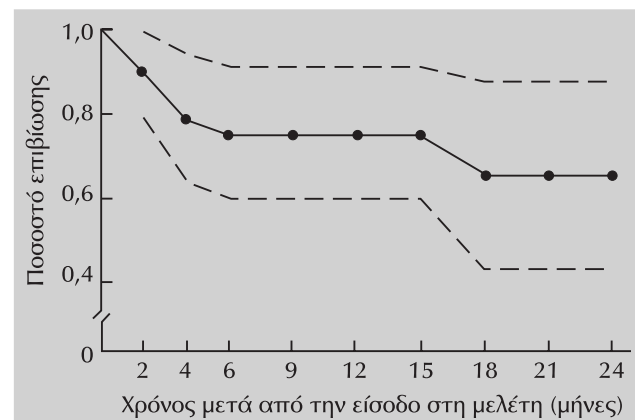
Τα αποτελέσματα ενός κλινικού πίνακα επιβίωσης απεικονίζονται, συνήθως, με τις καμπύλες επιβίωσης (εικ. 3).<sup>6</sup> Πολύ σημαντικός, εξάλλου, είναι τόσο ο υπολογισμός όσο και η απεικόνιση των 95% ορίων εμπιστοσύνης της καμπύλης επιβίωσης. Για τον υπολογισμό των 95% ορίων εμπιστοσύνης απαιτείται ο υπολογισμός του πιθανού σφάλματος (standard error, SE) του ποσοστού επιβίωσης των ασθενών στο τέλος μιας ορισμένης χρονικής περιόδου:<sup>6</sup>

$$SE(S_i) = S_i \sqrt{\sum \left[ \frac{q_i}{n_i - d_i - (1/2)w_i} \right]} \quad (2)$$

Έτσι, τα 95% όρια εμπιστοσύνης προκύπτουν από την ισότητα:

$$S_i \pm 1,96 SE(S_i) \quad (3)$$

Η ισότητα (3) ισχύει, όταν ο αριθμός των απωλειών σε μια μελέτη είναι μικρός, ενώ ο αριθμός των συμμετεχόντων επαρκώς μεγάλος, έτσι ώστε να θεωρηθεί ότι το ποσοστό επιβίωσης σε κάθε χρονικό διάστημα ακολουθεί, κατά προσέγγιση, την κανονική κατανομή.<sup>18</sup> Οι διακεκομμένες γραμμές στην εικόνα 3 απεικονίζουν τα 95% όρια εμπιστοσύνης.



Εικόνα 3. Καμπύλη επιβίωσης (συνεχής γραμμή), με εφαρμογή της ασφαλιστικής μεθόδου, και 95% όρια εμπιστοσύνης (διακεκομμένες γραμμές) σχετικά με την πρόγνωση απόρριψης νεφρικών μοσχευμάτων.<sup>18</sup>



Η γνώση του πιθανού σφάλματος του ποσοστού επιβίωσης, στο τέλος μιας ορισμένης χρονικής περιόδου, σε δύο διαφορετικές καμπύλες επιβίωσης επιτρέπει τη σύγκριση των καμπυλών αυτών και, κατά συνέπεια, των αντίστοιχων θεραπευτικών παρεμβάσεων.<sup>16,18</sup> Η στατιστική αυτή δοκιμασία, όμως, δεν είναι αρκετά ευαίσθητη, επειδή η σύγκριση αφορά σε ένα μόνο χρονικό σημείο, ενώ η επιβίωση αποτελεί ένα δυναμικό φαινόμενο. Για να συγκριθούν δύο πίνακες επιβίωσης, και κατ'επέκταση δύο θεραπευτικές παρεμβάσεις, χρησιμοποιούνται συνήθως ο στατιστικός έλεγχος logrank και ο στατιστικός έλεγχος των Mantel-Haenszel.<sup>16-18</sup>

Η χρήση της ασφαλιστικής μεθόδου δεν είναι δυνατή, όταν ο αριθμός των συμμετεχόντων σε μια μελέτη είναι μικρός, όταν τα επιμέρους χρονικά διαστήματα της ασφαλιστικής μεθόδου είναι σχετικά μεγάλα, όταν οι απώλειες είναι πολλές και όταν δεν είναι λογικό να θεωρηθεί ότι οι απώλειες κατανέμονται ομοιόμορφα σε ένα δεδομένο χρονικό διάστημα. Στις περιπτώσεις αυτές, είναι απαραίτητη η εφαρμογή της μεθόδου Kaplan-Meier.

## 8. ΜΕΘΟΔΟΣ KAPLAN-MEIER

Η μέθοδος Kaplan-Meier είναι παρόμοια με την ασφαλιστική, αλλά διαφέρει στο ότι δεν απαιτείται να χωριστεί ο συνολικός χρόνος σε ενδιάμεσα χρονικά διαστήματα.<sup>17,18,21,22</sup> Για το λόγο αυτόν, η μέθοδος Kaplan-Meier είναι κατάλληλη, κυρίως, για μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών. Η μέθοδος Kaplan-Meier απαιτεί λιγότερο πολύπλοκους υπολογισμούς από την ασφαλιστική, κυρίως επειδή η εκτίμηση της επιβίωσης πραγματοποιείται κάθε φορά που ένας ασθενής εμφανίζει τη μελετώμενη έκβαση και όχι σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα, όπως συμβαίνει στην ασφαλιστική μέθοδο. Η μέθοδος Kaplan-Meier, σε αντίθεση με την ασφαλιστική, δεν λαμβάνει υπόψη της, κατά τους υπολογισμούς, τις απώλειες της μελέτης.

Επανερχόμενοι στο παράδειγμα με τα νεφρικά μοσχεύματα (πίν. 1), πρέπει, καταρχήν, να καθοριστεί με ακρίβεια η χρονική στιγμή απόρριψης του μοσχεύματος. Πιο συγκεκριμένα, 2 ασθενείς (οι #4 και 27) απέρριψαν το μόσχευμα πριν συμπληρωθεί ένας μήνας από τη στιγμή της μεταμόσχευσης, ένας ασθενής (ο #24) απέρριψε το μόσχευμα μετά από ένα μήνα, 3 ασθενείς (οι #7, 12 και 14) μετά από 3 μήνες, ένας ασθενής (ο #8) μετά από 5 μήνες και ένας ασθενής (ο #9) μετά από 17 μήνες. Η εκτίμηση της επιβίωσης, στηριζόμενοι στη μέθοδο Kaplan-Meier, φαίνεται στον πίνακα 3. Σε κάθε χρονική στιγμή που συμβαίνει απόρριψη μοσχεύματος καταγράφεται ο αριθμός των ασθενών που διατηρούσαν το μόσχευμά τους και παρέμεναν, έτσι, στη μελέτη (δεύτερη στήλη, πίν. 3). Για παράδειγμα, ο αριθμός των ασθενών που διατήρησαν το μόσχευμά τους και παρέμειναν στη μελέτη για τουλάχιστον 0 μήνες ήταν 31. Δύο ασθενείς (οι #4 και 27) απέρριψαν το μόσχευμα πριν από τη συμπλήρωση ενός μήνα και 2 ασθενείς (οι #30 και 31) παρακολούθηθηκαν για <1 μήνα. Έτσι, μετά από ένα μήνα διατηρούσαν το μόσχευμα και παρέμεναν στη μελέτη 31-2-2=27 ασθενείς κ.λπ. Όπως προαναφέρθηκε, στη μέθοδο Kaplan-Meier δεν λαμβάνονται υπόψη, κατά τους υπολογισμούς, οι απώλειες της μελέτης.

Η πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματος ( $q_i$ ) σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή ισούται με  $q_i = \frac{d_i}{n_i}$ , όπου  $i$  είναι ο μήνας στον οποίο συνέβη η απόρριψη. Όπως και στην ασφαλιστική μέθοδο, η πιθανότητα διατήρησης ή επιβίωσης του μοσχεύματος ( $p_i$ ) στο μήνα  $i$  ισούται με  $p_i = 1 - q_i$ .

Η πιθανότητα διατήρησης του μοσχεύματος ( $S_i$ ) από την έναρξη μέτρησης της επιβίωσης μέχρι μια ορισμένη χρονική στιγμή καλείται και αθροιστική πιθανότητα διατήρησης του μοσχεύματος και ισούται με:

$$S_i = p_1 \times p_{i-1} \times p_{i-2} \dots p_2 \times p_1$$

Πίνακας 3. Εφαρμογή της μεθόδου Kaplan-Meier για την εκτίμηση της επιβίωσης των νεφρικών μοσχευμάτων 31 ασθενών.<sup>18</sup>

Μήνας απόρριψης	Αριθμός ασθενών $n_i$	Αριθμός απορριφθέντων μοσχευμάτων $d_i$	$q_i = d_i/n_i$	$p_i = 1 - q_i$	$S_i = p_1 p_{i-1} p_{i-2} \dots p_1$
0	31	2	0,06	0,94	0,94
1	27	1	0,04	0,96	0,90
3	24	3	0,13	0,87	0,79
5	20	1	0,05	0,95	0,75
17	7	1	0,14	0,86	0,64

Π.χ., τη χρονική στιγμή 0 μήνες, η πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματος είναι ίση με  $\frac{d_1}{n_1} = \frac{2}{31} = 0,06$ , ενώ η πιθανότητα διατήρησης είναι  $p_1 = 1 - 0,06 = 0,94$ . Με τη συμπλήρωση ενός μήνα, η πιθανότητα απόρριψης είναι ίση με  $\frac{d_2}{n_2} = \frac{1}{27} = 0,04$ , η πιθανότητα διατήρησης είναι  $p_2 = 1 - 0,04 = 0,96$ , ενώ η αθροιστική πιθανότητα διατήρησης, μετά από ένα μήνα, είναι  $S_2 = p_1 \times p_2 = 0,96 \times 0,94 = 0,90$  κ.λπ. (πίν. 3).

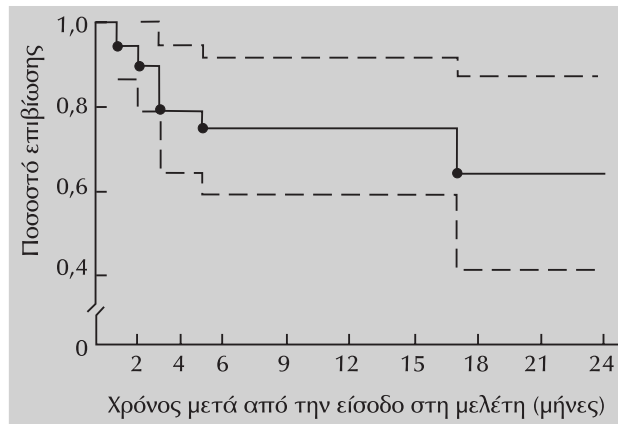
Με τη μέθοδο Kaplan-Meier εξάγονται ακριβή ποσοστά επιβίωσης, γιατί λαμβάνονται υπόψη οι ακριβείς χρόνοι επιβίωσης για κάθε ασθενή, ενώ με την ασφαλιστική μέθοδο εξάγονται κατά προσέγγιση ποσοστά επιβίωσης, επειδή δεν λαμβάνονται υπόψη οι ακριβείς χρόνοι επιβίωσης των ασθενών, αλλά ταξινομούνται σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα. Ωστόσο, όταν ο αριθμός των ασθενών σε μια μελέτη είναι μεγάλος, προτιμάται η ασφαλιστική μέθοδος.

Στο παράδειγμα με τα νεφρικά μοσχεύματα, η καμπύλη επιβίωσης που προκύπτει έπειτα από την εφαρμογή της μεθόδου Kaplan-Meier φαίνεται στην εικόνα 4. Επιπλέον, απεικονίζονται και τα 95% όρια αξιοπιστίας της καμπύλης επιβίωσης. Για να σχεδιαστούν αυτά τα όρια αξιοπιστίας, απαιτείται η γνώση του πιθανού σφάλματος της αθροιστικής πιθανότητας επιβίωσης ( $S_i$ ):

$$SE(S_i) = S_i \sqrt{\sum \left[ \frac{d_i}{n_i \times (n_i - d_i)} \right]}$$

Επομένως, τα 95% όρια αξιοπιστίας προκύπτουν από την ισότητα:

$$S_i \pm 1,96 \times SE(S_i)$$



**Εικόνα 4.** Καμπύλη επιβίωσης (συνεχής γραμμή), με εφαρμογή της μεθόδου Kaplan-Meier, και 95% όρια εμπιστοσύνης (διακεκομμένες γραμμές) σχετικά με την πρόγνωση απόρριψης νεφρικών μοσχευμάτων.<sup>18</sup>

Π.χ., τη χρονική στιγμή 0 μήνες υπήρχαν στη μελέτη 31 ασθενείς και 2 απέρριψαν το μόσχευμά τους, οπότε το πιθανό σφάλμα ισούται με:

$$SE(S_1) = S_1 \sqrt{\sum \left[ \frac{d_i}{n_i \times (n_i - d_i)} \right]} = 0,94 \sqrt{\frac{2}{31 \times (31 - 2)}} = 0,94 \sqrt{0,0022} = 0,044$$

Επομένως, τα 95% όρια αξιοπιστίας ισούνται με:

$$S_i \pm 1,96 \times SE(S_i) \\ 0,94 \pm 1,96 \times 0,044 \\ 0,94 \pm 0,08624 \\ 0,85 - 1$$

**ABSTRACT**

**Clinical life tables**

P. GALANIS, L. SPAROS

*Laboratory of Clinical Epidemiology, School of Nursing, University of Athens, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(4):393-403*

Prognosis is a qualitative or quantitative prediction of the outcome of an illness. Epidemiological evaluation of prognosis usually focuses on the occurrence of death among newly diagnosed or treated patients. The simplest epidemiological measure of prognosis is the case fatality rate, which is the proportion of newly diagnosed cases that die from the disease in a specific time interval. For diseases that run a clinical course over long periods, survival analysis is conducted with n-year survival or with clinical life tables. The n-year survival refers to the proportion of patients surviving for n years after diagnosis. Clinical life tables are used in order to deal with the disadvantages of n-year survival use. Clinical life tables are constructed by the actuarial method or Kaplan-Meier method. Clinical life tables are used in randomized clinical trials in order to determine whether one therapeutic

intervention is better than another. The Kaplan-Meier method of estimating survival is similar to the actuarial method except that time since entry in the study is not divided into intervals for analysis. The Kaplan-Meier method calculates survival each time a patient dies, so it involves fewer calculations than the actuarial method, which divides the time into intervals and calculates survival at each time interval. The Kaplan-Meier method is especially appropriate for studies involving a small number of patients.

**Key words:** Actuarial method, Case fatality rate, Kaplan-Meier method, Life table, n-year survival

## Βιβλιογραφία

1. ΓΕΜΤΟΣ ΠΑ. *Μεθοδολογία των κοινωνικών επιστημών*. Τόμος 2ος. 3η έκδοση. Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα, 1987:13–33, 199–209, 237–248
2. ΣΠΑΡΟΣ Λ, ΛΑΜΠΡΟΥ Α, ΜΕΛΛΟΥ Κ. *Επιδημιολογία II*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2005:14–19
3. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Βιολογική και στατιστική αλληλεπίδραση. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2004, 21:123–136
4. ΣΠΑΡΟΣ Λ, ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΖΑΧΟΣ Ι, ΤΣΙΛΙΔΗΣ Κ. *Επιδημιολογία I*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2004:121–127, 169
5. ΣΠΑΡΟΣ ΛΔ. *Μετα-επιδημιολογία*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001:11–13, 29–33
6. ROTHMAN KJ. *Epidemiology: An introduction*. Oxford University Press, New York, 2002:203–207
7. ΜΙΕΤΤΙΝΕΝ ΟΣ. *Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine*. John Wiley & Sons, New York, 1985:48–68, 245–250
8. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Διαστρωματική ανάλυση δεδομένων. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2004, 21:378–384
9. ΣΠΑΡΟΣ ΛΔ. Η έννοια της νοσηρότητας. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2001, 18:303–311
10. ROTHMAN KJ. *Modern epidemiology*. Little, Brown & Co, Boston, 1986:23–34
11. GREENBERG RS, DANIELS SR, FLANDERS D, ELEY JW, BORING JR. *Medical epidemiology*. Prentice-Hall International Inc, New Jersey, 1993:15–23
12. SELVIN S. *Statistical analysis of epidemiologic data*. 2nd ed. Oxford University Press, New York, 1996:3–21
13. FOWLER J, JARVIS P, CHEVANNES M. *Practical statistics for nursing and health care*. John Wiley & Sons, New York, 2002:47–50
14. MORRISON AS. *Screening in chronic disease*. Oxford University Press, New York, 1985:25–29
15. BEAGLEHOLE R, BONITA R, KJELLSTROM T. *Basic epidemiology*. World Health Organization, Geneva, 1993:13–24
16. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ. *Γενική και κλινική επιδημιολογία*. Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα, 2002:189–196, 220–227
17. ΚΑΗΝ ΗΑ, ΣΕΜΠΟΣ ΣΤ. *Statistical methods in epidemiology*. Oxford University Press, New York, 1989:168–205
18. DAWSON-SAUNDERS B, TRAPP RG. *Basic and clinical biostatistics*. 2nd ed. Prentice-Hall International Inc, London, 1994:188–205
19. ΚΑΤΣΟΥΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ ΒΧ. *Υγιεινή και κοινωνική Ιατρική*. Τόμος 2ος. 2η έκδοση. Εκδοτικός Οίκος Αδελφών Κυριακίδη ΑΕ, Θεσσαλονίκη, 2000:125–138
20. ΜΑΚΜΑΗΟΝ Β, ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ. *Epidemiology. Principles and methods*. 2nd ed. Little, Brown & Co, London, 1996:218–225
21. ANDERSEN P, KEIDING N. Survival analysis, overview. In: Armitage P, Colton T (eds) *Encyclopedia of biostatistics*. John Wiley & Sons, New York, 1998:4452–4461
22. ΒΟΡΓΑΝ Ο. Kaplan-Meier estimator. In: Armitage P, Colton T (eds) *Encyclopedia of biostatistics*. John Wiley & Sons, New York, 1998:2154–2160

*Corresponding author:*

P. Galanis, 14 Dikis street, GR-157 73 Athens, Greece  
e-mail: pgalanis@nurs.uoa.gr