

SAĞKALIM ANALİZİ-2

Dr. Oktay ÖZDEMİR
Omega-CRO

(Dokuzuncu sayfanın devamı)

KAPLAN-MEIER SAĞKALIM ANALİZİ

Statistics >> Survival >> Kaplan-Meier

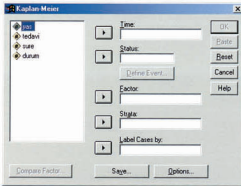
Yukarıdaki seçenekle **Kaplan-Meier** diyalog kutusu açılır (Şekil 7).

Time penceresine izlem süresini seçin.

Status penceresine hastanın son izlemindeki durumunu gösteren değişkeni seçin. Örneğin durum adlı bir değişkene hasta öldüyse "1", sağsa "0" olarak girilmişse, Status penceresine durum değişkenini seçin. Daha sonra *Define Event*'ten "öldü"ye "1" in karşılık geldiğini belirleyin.

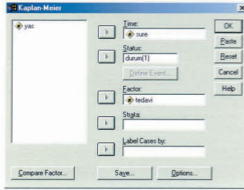
Factor penceresine bir değişken seçilmemişse, veritabanındaki tüm

hastaların sağkalm analizi yapılır. Altgrupların ayrı ayrı sağkalm analizlerini elde etmek için *Factor* penceresine altgrupları belirten değişkeni seçin. Örneğin deneklere verilen tedavi, tedavi adlı değişkene kodlanarak girilmişse, *Factor* penceresine tedavi değişkenini seçin. *Strata* penceresine tabakalandırıcı değişkeni girebilirsiniz. Örneğin buraya cinsiyet değişkenini seçerseniz, erkek ve kadınların sağkalm eğrilerini, androjen ve immünosupresif grubunun sağkalm eğrileri ayrı ayrı olmak üzere aynı grafikte çizilmiş olarak elde edersiniz. Örnek 1'deki çalışmanın analizini bu kez **Kaplan-Meier** yöntemi ile yapmak istersek, **Kaplan-Meier** diyalog kutusu arka sayfada yer alan Şekil 8'deki gibi olmalıdır.



Şekil 7. SPSS'te Kaplan-Meier diyalog kutusu.





Şekil 8. SPSS'te Kaplan-Meier diyalog kutusu.

Şekil 8'deki seçim yapıldığında, çıktı Şekil 9'daki gibi olacaktır. Bu tabloda izlem süresi kısdan uzuna doğru hastalar dizilmiştir. Time sütununda izlem süresi, Status sütununda izlem süresi sonundaki durum yer almaktadır. Örneğin androjen grubunda bir denek 1'inci ay sonunda,

bir denek 2'nci ay sonunda sağ olarak izlemenden çıkmışlardır, bir denek 4'üncü ayda ölmüştür, ..., bir denek 53'üncü ayda ölmüştür. Bu grupta 12 denek'in (% 40) yaşadığı, 18 ölüm gözlemlendiği, ortalama sağkalm süresininin 38 ay, ortanca sağkalm süresininin 43 ay olduğu anlaşılmaktadır.

Survival Analysis for SURE İzlem süresi (ay)					
Factor TEDAVI = Androjen					
Time	Status	Cumulative Survival	Standard Error	Cumulative Events	Number Remaining
1	Yaşiyor			0	29
2	Yaşiyor			0	28
4	Öldü	.9643	.0351	1	27
5	Yaşiyor			1	26
8	Öldü	.9272	.0496	2	25
9	Öldü	.8901	.0599	3	24
12	Yaşiyor			3	23
13	Yaşiyor			3	22
16	Yaşiyor			3	21
17	Öldü	.8477	.0705	4	20
18	Öldü	.8053	.0787	5	19
24	Yaşiyor			5	18
25	Öldü	.7606	.0861	6	17
27	Öldü	.7159	.0919	7	16
30	Yaşiyor			7	15
35	Öldü	.6681	.0974	8	14
38	Öldü			9	13
38	Öldü	.5727	.1043	10	12
38	Yaşiyor			10	11
38	Yaşiyor			10	10
41	Öldü	.5154	.1084	11	9
43	Öldü	.4581	.1105	12	8
43	Yaşiyor			12	7
49	Öldü	.3927	.1124	13	6
50	Öldü			14	5
50	Öldü	.2618	.1064	15	4
50	Yaşiyor			15	3
51	Öldü	.1745	.1006	16	2
52	Öldü	.0873	.0796	17	1
53	Öldü	.0000	.0000	18	0

Şekil 9. SPSS'te Kaplan-Meier sağkalm analizi sonuçları.

Compare factor seçeneği ile açılan pencereden sağkalm eğrilerinin karşılaştırılmasında kullanılan **Logrank, Breslow ve Tarone-Ware** testlerini seçebilirsiniz (Şekil 10). Eğer factor düzeyleri eşit aralıklı ise Linear trend for factor levels seçeneği ile faktör altgruplarının sağkalm eğrilerinin artma ya da azalma eğilimi

test edilebilir. Örneğin bir ilacın 10, 20, 30 ve 40 mg/gün gibi eşit aralıklı dört farklı dozu ile sağkalm süresi arasında aynı yönde doğrusal bir ilişki varsa, yani doz arttıkça sağkalm süresi artıyorsa, bu testle saptanabilir.

Default olarak seçilmiş olan *Pooled over strata* seçeneği ile tüm

Time	Status	Cumulative Survival	Standard Error	Cumulative Events	Number Remaining
2	Yaşıyor			0	29
4	Yaşıyor			0	28
4	Yaşıyor			0	27
5	Yaşıyor			0	26
7	Öldü	.9615	.0377	1	25
9	Öldü	.9231	.0523	2	24
10	Yaşıyor			2	23
13	Öldü	.8829	.0636	3	22
15	Yaşıyor			3	21
17	Yaşıyor			3	20
18	Öldü	.8388	.0741	4	19
21	Öldü	.7946	.0823	5	18
25	Yaşıyor			5	17
27	Öldü	.7479	.0898	6	16
30	Yaşıyor			6	15
35	Yaşıyor			6	14
37	Öldü	.6945	.0980	7	13
38	Öldü	.6411	.1040	8	12
38	Yaşıyor			8	11
38	Yaşıyor			8	10
41	Yaşıyor			8	9
43	Yaşıyor			8	8
46	Yaşıyor			8	7
49	Öldü	.5495	.1230	9	6
50	Yaşıyor			9	5
51	Yaşıyor			9	4
52	Yaşıyor			9	3
53	Yaşıyor			9	2
54	Öldü	.2747	.2038	10	1
55	Öldü	.0000	.0000	11	0

Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean: 38	3	(32, 44)
Median: 43	7	(30, 56)

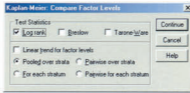
Survival Analysis for SURE İzlem süresi (ay)
Factor TEDAVI = IS tedavi

TEDAVI	Androjen	Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
TEDAVI	Androjen	30	18	12	40.00
TEDAVI	IS tedavi	30	11	19	63.33
Overall		60	29	31	51.67

Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean: 43	4	(36, 50)
Median: 54	9	(37, 71)

Survival Analysis for SURE İzlem süresi (ay)

Şekil 9. devam



Şekil 10. SPSS **Kaplan-Meier** diyalog kutusundaki "Compare Factor Levels" menüsü.

altgruplar global olarak karşılaştırılır. Eğer tabakalandırma değişkeni seçilmişse, ona göre düzeltilmiş olarak grupların global karşılaştırılması yapılır. *Pairwise over strata* seçeneği ile ikişerli grup karşılaştırmaları yapılır. *Strata* değişkeni seçilmişse ona göre düzeltilmiş olarak test yapılır. *For each stratum* seçeneği ile her tabaka için factor değişkeninin altgrupları arasında global karşılaştırma yapılır. *Factor* olarak tümör evresi, *strata* olarak cinsiyet seçilmişse, erkekler ve kadınlar için ayrı ayrı olmak üzere, dört evre global olarak

karşılaştırılır. *Pairwise for each stratum* seçeneği global karşılaştırma yerine ikişerli karşılaştırmaların yapılması dışında *for each stratum* seçeneği ile aynıdır.

Üç farklı tedavi yönteminin yaşam süresine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada cinsiyetler arasında tedaviye yanıt açısından fark olduğu varsayımı ile sağkalm analizinde faktör değişkeni olarak tedavi, tabaka değişkeni olarak cinsiyetin seçildiği durumlarda istatistik sonuçlarının nasıl olacağını ve

"Pooled over strata" seçilmiş, tabaka değişkeni yok.			
Sonuç: Üç tedavi arasında fark yok (p=0.79).			
Log Rank	Statistic	df	Significance
	.46	2	.7932

"Pooled over strata" seçilmiş, tabaka değişkeni: Cinsiyet.			
Sonuç: Üç tedavi arasında, cinsiyete göre düzeltildiğinde de fark yok (p=0.87).			
Log Rank	Statistic	df	Significance
	.27	2	.8717

"Pairwise over strata" seçilmiş, tabaka değişkeni yok.			
Sonuç: Üç tedavi arasında ikişerli fark yok.			
Log Rank Statistic and (Significance)			
Factor	1	2	
2	.13 (.7177)		
3	.11 (.7422)	.36 (.5463)	

"Pairwise over strata" seçilmiş, tabaka değişkeni: Cinsiyet.			
Sonuç: Üç tedavi arasında, cinsiyete göre düzeltildiğinde de ikişerli fark yok.			
Log Rank Statistic and (Significance)			

Şekil 11. **Kaplan-Meier** sağkalm analizinde grupların karşılaştırılmasında çeşitli seçeneklerle elde edilen sonuçlar.

tabaka değişkeninin kullanılıp kullanılmamasının sonucu nasıl etkileyeceğini Şekil 11'de görelim. Save menüsü ile kümülatif sağkalm

olasılıkları ve standart hataları (*survival, standard error of survival*) ve kümülatif risk olasılığı (*hazard*) dosyaya kaydedilebilir (Şekil 12).

Factor	1	2
2	.02	
	(.8885)	
3	.18	.02
	(.6749)	(.8949)

"For each stratum" seçilmiş, tabaka değişkeni: Cinsiyet.
 Sonuç: İki cinsiyette de üç tedavi arasında ikişerli fark yok.

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for TEDAVI

For CINS	= ERKEK	Statistic	df	Significance
Log Rank		2.03	2	.3624

For CINS = KADIN

Statistic	df	Significance
Log Rank	5.24	.0729

"Pairwise for each stratum" seçilmiş, tabaka değişkeni: Cinsiyet.
 Sonuç: Erkeklerde üç tedavi arasında ikişerli fark yok. Kadınlarda 1 ve 2 kodlu tedaviler arasında fark olabilir (p=0.0289).

Log Rank Statistic and (Significance)

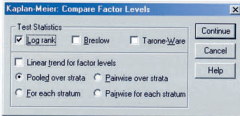
For CINS = ERKEK

Factor	1	2
2	1.95	
	(.1629)	
3	1.82	.02
	(.1775)	(.8898)

For CINS = KADIN

Factor	1	2
2	4.77	
	(.0289)	
3	3.46	.13
	(.0628)	(.7207)

Şekil 11. devam

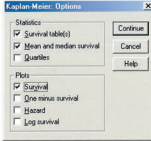


Şekil 12. SPSS Kaplan-Meier diyalog kutusunda "Save" menüsü.

Options seçeneği ile açılan pencereden sağkalm tabloları ve ortalama ve ortanca sağkalm süreleri hesaplanabilir. *Pfot* seçeneğinden sağkalm ve ölüm olasılığı (*hazard*) eğrileri çizilebilir (Şekil 13).

Şekil 14'de Örnek 1'deki çalışmadaki grupların sağkalm eğrilerinin

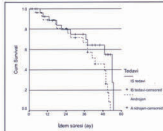
karşılaştırıldığı testlerin sonuçları ve Şekil 15'de ise sağkalm eğrileri görülmektedir. Şekil 14'deki üç testin sonucunda da *Significance* olarak verilen p değerinin 0.05'ten büyük olduğu, yani iki sağkalm eğrisi arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı anlaşılmaktadır.



Şekil 13. SPSS Kaplan-Meier diyalog kutusunda "Options" menüsü.

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for TEDAVI			
	Statistic	df	Significance
Log Rank	3.80	1	.0552
Breslow	.86	1	.3543
Tarone-Ware	1.74	1	.1872

Şekil 14. Örnek 1'deki çalışmadaki grupların sağkalm eğrilerinin karşılaştırıldığı testlerin sonuçları.



Şekil 15. Örnek 1'deki çalışmadaki grupların Kaplan-Meier yöntemine göre elde edilmiş sağkalm eğrileri. Yatay ekseninde ay olarak süre, dikey ekseninde ise sağkalm olasılığı bulunmaktadır. Dikey eksendeki 0.2 %20'ye, 1.0 ise %100'e karşılık gelmektedir.

COX REGRESYON ANALİZİ

Statistics >> Survival >> Cox Regression

Yukarıdaki seçenikle Cox Regression diyalog kutusu açılır (Şekil 16).

Time penceresine izlem süresini seçin.

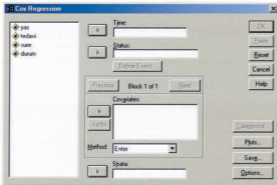
Status penceresine hastanın son izlemindeki durumunu gösteren değişkeni seçin. Örneğin durum adlı bir değişkene hasta öldüyse "1", sağsa "0" olarak girilmişse, *Status* penceresine durum değişkenini seçin. Daha sonra *Define Event*'ten "öldü"ye "1" in karşılık geldiğini belirleyin.

Covariates penceresine sağkalm süresine etkilerinin inceleneceği kategorik veya sayısal değişkenleri seçin. Örneğin deneklere verilen tedavi, "tedavi" adlı değişkene, deneklerin yaşı "yas" adlı değişkene girilmişse, *Covariates* penceresine tedavi ve yas değişkenlerini seçin. *Categorical* seçeneği ile açılan *Define Categorical Covariates* penceresinde tedavi değişkenini *Categorical Covariates* listesine seçin.

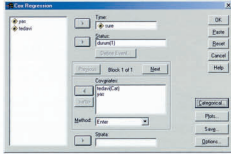
Strata penceresine tabakalandırıcı değişkeni girebilirsiniz. Örneğin buraya cinsiyet değişkenini seçerseniz, erkek ve kadınların sağkalm eğrilerini, androjen ve immüno-supresif grubunun sağkalm eğrileri ayrı ayrı olmak üzere aynı grafikte çizilmiş olarak elde edersiniz.

Örnek 1'deki çalışmanın analizini bu kez yaşın etkisini de incelemeye alarak **Cox regresyon** analizi ile yapmak istersek, *Cox Regression* diyalog kutusu Şekil 17'deki gibi olmalıdır.

Şekil 17'deki seçim yapıldığında çıktı Şekil 18'deki gibi olacaktır. Bu tabloda sağkalm süresine etkilerine karşılık gelen *p* değerlerinin hem tedavi, hem de yaş için 0.05'ten büyük olduğu (tedavi için 0.0690, yaş için 0.4780) görülmektedir.



Şekil 16. SPSS'te Cox Regression diyalog kutusu.



Şekil 17. SPSS'te Cox Regression diyalog kutusu.

Dependent Variable: SURE İzlem süresi (ay)

	Chi-Square	df	Sig
Overall (score)	4.281	2	.1176

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp (B)
TEDAVI	-.7518	.4134	3.3068	1	.0690	-.0863	.4715
YAS	-.0112	.0158	.5035	1	.4780	.0000	.9888

Covariate Means

Variable	Mean
TEDAVI	.5088
YAS	38.2632

Şekil 18. SPSS'te Cox Regresyon analizi sonuçları.

Yukarıdaki tabloda sağkalm süresine etkilerine karşılık gelen p değerlerinin hem tedavi, hem de yaş için 0.05'ten büyük olduğu (tedavi için 0.0690, yaş için 0.4780) görülmektedir.