

**Міністерство охорони здоров'я України**

**Національний інститут раку**

**ЗАСТОСУВАННЯ ПОКАЗНИКА ПОПУЛЯЦІЙНОЇ  
ВИЖИВАНOSTІ ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ  
ЯК КРИТЕРІЮ ОЦІНКИ ЯКОСТІ НАДАННЯ ОНКОЛОГІЧНОЇ  
ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ УКРАЇНИ**

**(методичний посібник)**

Київ – 2015

УДК 616.006-082(477)

Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л., Рижов А.Ю., Сумкіна О.В., Куценко Л.Б. «Застосування показника популяційної виживаності хворих на злоякісні новоутворення як критерію оцінки якості надання онкологічної допомоги населенню України». Посібник для наукових співробітників та лікарів-онкологів.

**Рецензенти:**

Професор, доктор мед. наук, А.Є.Присяжнюк (лабораторія епідеміології раку ДУ „Науковий центр радіаційної медицини” АМН України),

Заслужений лікар України, доктор мед. наук Д.В. Варивончик (кафедра медицини праці, психофізіології та медичної екології НМАПО ім. П.Л. Шупика)

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	2
ОСНОВНІ ВИЗНАЧЕННЯ ТА ТЕРМІНИ.....	3
ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ВИЖИВАНOSTІ.....	4
Підготовчий етап.....	4
Спостереження хворих.....	7
Обчислення показника виживаності.....	9
Методи обчислення показника виживаності.....	10
Прямий метод.....	10
Скоригований показник виживаності.....	15
Відносний показник виживаності.....	16
Моментний метод (Kaplan-Meier).....	18
Статистична достовірність результатів.....	20
Розрахунок стандартної похибки та довірчого інтервалу значень показника виживаності.....	21
Порівняння показників виживаності.....	23
Z-критерій.....	24
Критерій лог-ранк.....	25
МЕДІАНА ВИЖИВАНOSTІ (ОЧІКУВАНОВОГО ЧАСУ ЖИТТЯ).....	27
ПРЕДСТАВЛЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ АНАЛІЗУ ВИЖИВАНOSTІ.....	29
ОЦІНКА ЯКОСТІ НАДАННЯ ОНКОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ ЗА КРИТЕРІЄМ 5-РІЧНОЇ ВИЖИВАНOSTІ.....	29
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ.....	33
ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	33

## ВСТУП

Пошук шляхів об'єктивізації показників, що застосовуються при оцінці організації онкологічної допомоги, спонукав нас до проведення досліджень з визначення найбільш адекватних інтегруючих критеріїв цього процесу. Для визначення ефективності онкологічної допомоги обрано показник виживаності, який дотепер не використовується для оцінки стану протиракової боротьби в Україні, а лише застосовується в клінічній епідеміології, хоча в світовій практиці показник популяційної виживаності набув широкого впровадження. Наш досвід свідчить про вплив суб'єктивного фактору під час визначення «рейтингових» показників діяльності онкологічної служби (занедбаність злюкисних новоутворень та летальність до року), коли при незначному рівні занедбаності, наприклад 3,9%, не прожили року 28,9% хворих на злюкисні новоутворення (ЗН) сечового міхура. Виявлення таких парадоксальних фактів спонукало до пошуку більш адекватних критеріїв, здатних нівелювати вплив людського фактору на оцінку стану протиракової боротьби, до яких належить показник популяційної виживаності.

Слід зазначити, що вивчення виживаності на рівні популяції є складним і витратним процесом. Перші міжнародні дослідження виживаності були проведені у 1964 р. Національним інститутом раку США і включали хворих на рак з Данії, Англії, Фінляндії, Франції, Норвегії та США. В подальшому такі дослідження проводились Міжнародною агенцією з дослідження раку (МАДР) на даних популяційних канцер-реєстрів окремих країн світу за умови відповідності їх стандартам якості та рівня простеженості життєвого статусу хворих, оскільки від цього залежить достовірність отриманих оцінок.

Створення Національного канцер-реєстру України з персоніфікованою базою даних про всі випадки захворювань на ЗН на всій території країни зі щорічним поповненням інформації дозволяє досліджувати виживаність хворих на рак на популяційному рівні. Слід відзначити, що у вітчизняній практиці для оцінки якості надання онкологічної допомоги застосовується показник летальності до року; в країнах Європи та США для цього використовують лише показник виживаності, який є інтегральним критерієм оцінки якості надання онкологічної допомоги населенню, в тому числі діагностики, лікування та організації диспансерного спостереження за хворими.

Методичний посібник підготовлений в Україні вперше і призначений фахівцям з організації протиракової боротьби, науковим дослідникам та лікарям-онкологам. Основний акцент зроблено на методах обчислення показників популяційної виживаності, ці ж самі методи можна застосовувати при визначенні ефективності лікування у клінічних дослідженнях з використанням даних як популяційного, так і лікарняного реєстрів.

Представлений методичний посібник базується на результатах наукових досліджень, проведених у відділенні епідеміології раку з Національним канцер-реєстром Національного інституту раку МОЗ України у період 1998-2013 роки, зокрема НДР за темою «Вивчити розвиток онкоепідеміологічного процесу в популяції України після аварії на Чорнобильській АЕС» (№ держреєстрації 0112U000024).

## ОСНОВНІ ВИЗНАЧЕННЯ ТА ТЕРМІНИ

**Показник виживаності (тривалості життя)** хворих на ЗН – це оцінка ймовірності пережити визначений термін часу з моменту виявлення хвороби або іншої події. Ще його можна розглядати як оцінку того, яка частка хворих з подібними до досліджених осіб характеристиками проживе заданий проміжок часу. Цей показник є важливим для прогнозування розвитку досліджуваної хвороби та оцінки ризику померти.

**Група спостереження (вибірка)** – це група хворих, включених до дослідження за критерієм, який визначається метою дослідження. Спостереження за хворими з вибірки та їхнім життєвим статусом є основою для розрахунку показника виживаності. **Розмір (обсяг) вибірки** – це кількість хворих у групі.

**Точка відліку** – це дата події, з якої починають спостереження за хворим (виявлення захворювання на ЗН, початок лікування, та т. ін.); її вибір зумовлений метою дослідження.

**Кінцевою подією дослідження** виживаності зазвичай є смерть хворого, проте не завжди, оскільки її вибір також зумовлений метою дослідження.

Нарівні з показником загальної виживаності аналогічно можна оцінити **дорецидивну виживаність**, коли точкою відліку є завершення радикального лікування, а кінцевою точкою дослідження – момент виявлення рецидиву ЗН (і тоді оцінюють ризик рецидивування), або **післярецидивну виживаність**, коли за точку відліку беруть момент виявлення рецидиву ЗН, а кінцевою - смерть.

**Хворі, що перебувають під ризиком** (померти, отримати рецидив хвороби) – це хворі, які перебувають під спостереженням, тобто у яких ще не відбулася кінцева подія дослідження (смерть, рецидив ЗН).

**Тривалість терміну вивчення виживаності** - часовий інтервал, впродовж якого здійснюється спостереження за хворими в очікуванні кінцевої події. Тривалість може бути обрана довільно з урахуванням загального прогнозу виживаності обраної нозологічної форми ЗН (1, 2, 5, 10 років тощо).

**Медіана виживаності (медіана очікуваного часу життя)** дає оцінку терміну, протягом якого рівень виживаності досягає 50%. Тобто, якщо при розрахунку показника виживаності фіксують термін (1, 2, 5 років тощо) і

оцінюють ймовірність його пережити, то для розрахунку медіани, навпаки, фіксують рівень виживаності (50%) і оцінюють часовий термін, у який це відбулося. Величина медіани характеризує швидкість, з якою захворювання на ЗН призводить до смерті хворого.

Розрізняють виживаність спостережувану, скориговану та відносну. Якщо при вивченні виживаності не беруть до уваги причину смерті хворого, то розрахований показник характеризує **загальну або спостережувану виживаність** хворих. Якщо причини смерті відомі достеменно, можна розрахувати **скоригований показник виживаності**, який характеризує уникнення ризику померти саме від ЗН. Якщо відомості про причину смерті не є надійними, тоді для оцінки уникнення ризику померти від ЗН розраховують **показник відносної виживаності** як відношення показника спостережуваної виживаності до очікуваної виживаності. Очікувана виживаність розраховується з використанням Таблиць смертності і середньої очікуваної тривалості майбутнього життя, що складаються статистичними закладами країни.

## **ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ВИЖИВАНOSTІ**

Для того, щоб аналіз виживаності був надійним джерелом об'єктивної інформації, необхідно чітко окреслити мету та завдання дослідження та беззаперечно дотримуватись запропонованої методології.

Загальною метою дослідження популяційної виживаності є вивчення тривалості життя хворих на рак після встановлення діагнозу, лікування і під час перебування на диспансерному спостереженні. Дослідження виживаності може поширюватись на популяцію в цілому, на окремі когорти хворих в залежності від нозологічної форми ЗН, стадії захворювання, статево-вікової групи, методів лікування та типу лікувального закладу. На підставі отриманих результатів аналізу популяційної виживаності можливо будувати прогнозу оцінку тривалості життя хворого на ЗН з подібними ознаками захворювання у обраній когорті. Дуже часто виживаність є критерієм для порівняння наслідків захворювання та/або його лікування при різних новоутвореннях, у різних групах населення, на різних територіях та таке інше.

Проведення дослідження виживаності хворих на ЗН складається з декількох етапів: (1) підготовчого, (2) спостереження хворих, (3) обчислення показників, визначення довірчих інтервалів та рівня достовірності отриманих результатів; (4) представлення результатів аналізу.

## **ПІДГОТОВЧИЙ ЕТАП**

До початку обчислення показників виживаності необхідно визначити основні параметри дослідження:

- 1) критерії для формування вибірки даних,
- 2) точку відліку дослідження,
- 3) досліджувану подію,
- 4) тривалість терміну спостереження виживаності,
- 5) строки початку та закінчення (часові межі) дослідження.

Одночасно потрібно окреслити всі необхідні для формування груп та проведення підрахунків відомості і впевнитись у можливості їх отримання.

**Формування групи.** Визначення групи (вибірки) хворих, у якій проводитиметься аналіз виживаності, впливає з мети дослідження та виконується за чіткими ознаками, серед яких можуть бути: нозологічна форма ЗН (його локалізація та/або морфологічний тип), стать та вік хворого, стадія захворювання, регіон постійного проживання та інші окреслені ознаки. Для оцінки ефективності методів лікування необхідно знати характеристики отриманого кожним хворим лікування.

У порівняльних дослідженнях вивчають виживаність кількох груп хворих, які всередині загальної вибірки відрізняються за окремими ознаками, що характеризують мету дослідження. Склад кожної підгрупи має бути однорідним за іншими характеристиками, що можуть впливати на виживаність – складатися з хворих на одну нозологічну форму ЗН та/або однорідних за такими параметрами як вікова група, стать, стадія хвороби, територія проживання та т.ін.).

При плануванні аналізу виживаності слід враховувати обсяг вибірки – не рекомендується публікувати результати, обраховані на малих вибірках (менше 30 хворих), оскільки отримані оцінки виживаності будуть нестабільними та невідтворюваними.

Окрему увагу слід приділяти тим спостереженням, які викликають сумнів щодо доцільності виключення їх у досліджувану вибірку, зокрема випадки захворювання на ЗН, які не були верифіковані, тобто були підтверджені лише клінічно. Суттєвими є також питання про виключення з досліджуваної групи

- осіб, захворювання на ЗН у яких було встановлено посмертно (з розтином чи без);
- хворих з первинно-множинними ЗН.

У осіб з посмертно встановленим діагнозом дата встановлення діагнозу співпадає з датою смерті, а отже тривалість їх життя дорівнюватиме нулю. Якщо показник виживаності розраховується актуарним методом (див. далі), то ці особи попадуть у підгрупу тих, хто прожив менше року, і це призведе до штучного заниження показника 1-річної виживаності. Але якщо відсоток посмертно встановлених випадків серед усіх зареєстрованих на території випадків ЗН є значним, їх виключення з розрахунку призведе до неможливості практичного застосування показника популяційної виживаності, оскільки останній не

відображатиме реальну ситуацію в регіоні. Загальні рекомендації в цій ситуації є такими: включення або виключення посмертно встановлених діагнозів залишається на розсуд дослідника і залежить від мети. Можливі варіанти дій:

- виключити з аналізу хворих з посмертно встановленим діагнозом, якщо їхня кількість складає малий відсоток у вибірці дослідження;
- обчислити обидва показники виживаності: з урахуванням та без урахування посмертно встановлених діагнозів.

Звертаємо увагу, що наведення відсотка пацієнтів з посмертно виявленим діагнозом є обов'язковим незалежно від обраного варіанту, оскільки ця величина характеризує і повноту реєстрації інформації популяційним реєстром.

Складність спостереження хворих з *первинно-множинними ЗН* полягає в тому, що неможливо встановити яке саме ЗН спричинило смерть хворого, до того ж наявність кількох ЗН є вагомим обтяжувальним фактором. Тому зазвичай на вибірках таких хворих проводять окреме дослідження виживаності, а з вивчення популяційної виживаності за окремими нозологічними формами ЗН таких хворих виключають.

**Визначення точки відліку дослідження.** При дослідженні популяційної виживаності зазвичай початковою є дата встановлення захворювання на ЗН. Для оцінки проведеного лікування логічно вибрати дату його початку або, якщо хворий не лікувався з відомої причини, дату прийняття рішення про непроведення спеціального лікування. Безрецидивну виживаність обчислюють від моменту завершення радикального лікування захворювання на ЗН.

**Визначення кінцевої події дослідження.** Обчислення показника виживаності передбачає, що кінцевою подією є смерть хворого, але кінцевою подією може бути момент виникнення рецидиву чи метастазу ЗН, що частіше буває при співставленні ефекту різних методів лікування. Для аналізу скоригованої виживаності необхідно мати відомості не тільки про дату, але й про основну причину смерті.

**Тривалість терміну вивчення виживаності.** Найбільш прийнятним та уживаним при дослідженні виживаності онкологічних хворих є 5-річний термін, оскільки при більшості ЗН на цей час уповільнюється вимирання хворих і величина показника виживаності стабілізується, тому цей часовий термін широко використовують в міжнародній практиці при порівнянні результатів.

Проте, в залежності від задачі, цей термін може бути тривалістю 1, 2, 3, 10 років тощо. Вибір тривалості терміну виживаності залежить від швидкості перебігу захворювання конкретної нозологічної форми ЗН. Так для раку щитовидної залози, молочної залози, шийки та тіла матки термін вивчення виживаності можна подовжити до 10 років. Однак для дослідження



швидкоплинних ЗН (легені, печінки, підшлункової залози та т.ін.), при яких до п'ятого року доживає незначна кількість хворих, використання 5-річного показника не є коректним; найбільш доцільним для них буде використання 1-, 2-річної виживаності або медіани виживаності. Рівень 1-, 2-річної популяційної виживаності характеризує стан онкологічної допомоги в регіоні.

**Межі дослідження виживаності** (початкова та кінцева календарні дати) визначають інтервал часу, впродовж якого сталася початкова подія у хворих з групи спостереження (тобто виявлено захворювання на ЗН, розпочато лікування тощо).

При визначенні меж цього інтервалу важливо взяти до уваги тривалість терміну вивчення виживаності та віддаленість кінцевої межі дослідження від дати проведення аналізу. Рекомендується *кінцеву межу* дослідження вибирати так, щоб кожного хворого можна було простежити не менш ніж впродовж одного року з точки відліку. Для популяційних досліджень рекомендується цей строк подовжити до двох років у зв'язку з необхідністю отримати та зареєструвати інформацію про життєвий статус хворого.

Одночасно застерігаємо, що при вивченні, наприклад, 5-річної виживаності зовсім некоректно буде обирати за *початок* дослідження рік, який випереджує на 2-4 роки рік проведення аналізу виживаності, оскільки жоден представник такої групи неспроможний прожити 5 років. Взагалі допускається такий вибір календарних меж дослідження, при якому частина хворих з групи спостереження (але не вся група) знаходиться під ризиком менше, ніж 5 років.

При визначенні меж дослідження потрібно оцінити орієнтовну кількість хворих, що потраплять до вибірки. Це дозволить уникнути її малого розміру, недостатнього для отримання статистично достовірних результатів. Поряд з тим, вибираючи широкий інтервал між межами дослідження популяційної виживаності (понад десятиліття), необхідно брати до уваги можливі зміни у стандартах діагностики та лікування вибраної нозології або критеріях визначення стадії ЗН за цей період.

## СПОСТЕРЕЖЕННЯ ХВОРИХ

Перед проведенням розрахунку показника виживаності необхідно встановити та зареєструвати життєвий стан хворих сформованої вибірки на час закінчення терміну вивчення виживаності. Це – найбільш трудомісткий етап дослідження. Розрізняють пасивне та активне спостереження.

У вітчизняній системі реєстрації раку *пасивне спостереження* представлено формами 027-1/о «Виписка з медичної карти стаціонарного хворого на злоякісне новоутворення» та 027-2/о «Протокол про виявлення у хворого занедбаної форми злоякісного новоутворення». Також до пасивного спостереження можна віднести

регулярні звірки інформації у базі даних популяційного реєстру з журналом обліку, який веде районний лікар-онколог.

Однак, якщо районні онкологи проводять активний збір відомостей через лікарів закладів охорони здоров'я першої ланки, тоді це є *активним спостереженням*. Регулярне обстеження хворих на ЗН (так звана диспансеризація), яка є складовою всіх протоколів надання онкологічної допомоги, є обов'язковим елементом активного спостереження. Крім того, активне спостереження проводиться співробітниками популяційного реєстру у вигляді пошуку інформації про життєвий статус хворого з будь-яких наявних джерел: РАГСів, списки померлих в регіональних центрах медичної статистики, реєстри населення, довідки з паспортних столів, сільських рад тощо.

На момент закінчення терміну спостереження хворий може виявитися

- живим;
- померлим;
- таким, встановити життєвий статус якого неможливо (наприклад, внаслідок зміни місця проживання, недостатності джерел інформації тощо).

Зупинимося детально на реєстрації життєвого статусу хворих останньої категорії. За загальним правилом у таких хворих датою закінчення спостереження є останній момент часу, коли достовірно було відомо, що цей хворий живий. Після того хворий вважається втраченим з-під нагляду. За методикою розрахунку показника виживаності за актуарним методом (див. нижче) вважається, що втрачений хворий перебував під наглядом рівно половину вибраного часового проміжку (наприклад, року або місяця), впродовж якого його втратили з-під нагляду. У подальшому втрачений хворий вилучається з розрахунку показника виживаності, тим самим знижуючи його значення. Тому для отримання достовірного показника кількість зниклих з-під нагляду хворих має бути максимально зменшена.

**Звертаємо особливу увагу на те, що не можна змінювати дату останнього спостереження хворого лише тому, що факт його смерті не встановлено.** Інформація про смерть хворого може пройти поза закладами демографічної статистики за місцем проживання хворого. Безпідставне твердження, що «хворий живий допоки реєстру невідомо про його смерть», шкідливе передусім тому, що не є відображенням реальності, а це призводить до фальсифікації даних і викривлення результатів дослідження виживаності.

Одночасно треба зазначити, що наразі отримати відомості про смерть хворого легше, аніж встановити, що він живий, а отже і це може стати причиною отримання дещо нижчого, ніж реальний, рівня виживаності.

Отже, для отримання достовірного показника виживаності необхідно

провести активне спостереження життєвого статусу хворих сформованої групи на момент закінчення терміну виживаності. При реєстрації смерті хворого на ЗН в усіх можливих випадках реєструвати її причину: внаслідок прогресування ЗН (або його лікування) чи від іншої причини помер хворий.

## ОБЧИСЛЕННЯ ПОКАЗНИКА ВИЖИВАНОСТІ

Для обчислення показника виживаності існують наступні методи:

- прямий,
- актуарний (інші назви - динамічний, інтервальний, метод таблиць дожиття, за Cutler-Ederer),
- моментний (за Kaplan-Meier).

Кожний з методів має свої особливості і буде докладно описаний нижче.

**Прямий метод** враховує тільки тих хворих, які перебували під ризиком померти повний термін дослідження виживаності, тобто теоретично могли бути простежені повний термін.

**Актуарний та моментний методи** надають можливість враховувати всіх хворих групи, включно з тими, які навіть теоретично не могли бути простежені повний термін (тобто перебували під ризиком померти коротший, ніж вибраний термін вивчення виживаності, строк). За цими методами обчислення показника виживаності здійснюється за допомогою поступового накопичення (кумуляції) та перемноження показників, отриманих на окремих проміжках часу. В основу розрахунку покладено той факт, що якщо хворий прожив, наприклад, 2 роки, то він прожив і перший рік, тобто вираховується **кумулятивний** (накопичений) **показник**. В **актуарному методі** весь період дослідження виживаності розподіляється на рівні послідовні інтервали (роки, квартали, місяці, тижні тощо) і в кожному інтервалі розраховуються показники виживаності, які потім кумулятивно об'єднуються шляхом перемноження. Цим методом краще користуватись при великих обсягах груп хворих. У **моментному методі (Kaplan-Meier)** показники виживаності розраховуються тільки на момент, коли відбулася досліджувана кінцева подія (смерть, рецидив захворювання), а далі також кумулятивно об'єднуються. Цей метод рекомендують у випадках, коли об'єм вибірки невеликий і в кожному інтервалі є нечисленна кількість подій.

При зменшенні розрахункових часових проміжків результати актуарного та моментного методів співпадають. Результат обчислення виживаності за прямим методом може співпасти з результатами інших методів лише при умові, що у дослідженні всі хворі вибірки перебували під ризиком повний термін виживаності.

Обчислення показника виживаності за будь-яким методом потребує заповнення таблиці, де обов'язковими є наступні відомості про хворих:

- тривалість спостереження хворого в обраних одиницях (роки, місяці тощо) від точки відліку,
- життєвий статус хворого на момент останнього спостереження (живий, помер).

Додатковими (необов'язковими) є відомості про визначальні характеристики хворих, якщо планується проведення порівняння різних груп всередині вибірки (наприклад, за статтю, віком, стадією захворювання та іншими), та відомості про причину смерті (внаслідок ЗН чи від інфекційного захворювання) - для обчислення скоригованого показника виживаності.

Безпосередньо розрахунки показника можна проводити самостійно (якщо розмір групи не дуже великий) та за допомогою програм для статистичних розрахунків (зокрема, STATISTICA, SPSS, STATA та інших).

Нижче викладений детальний опис всіх методів обчислення показників виживаності. Досліднику, який цікавиться здебільшого практичним застосуванням показника виживаності, можна прямо переходити до читання розділу «Статистична достовірність результатів», проте ознайомлення з методикою обчислення дає чіткіше розуміння сенсу цього показника та інформації з наступних розділів.

### **Методи обчислення показника виживаності**

Для наочності розрахунок показника виживаності різними методами буде продемонстровано на прикладі вибірки хворих з 53 осіб, що проживали в одному регіоні та яким у період з 2001 по 2010 рр. було встановлено діагноз «гострий лімфолейкоз» (ГЛЛ). Останнє спостереження життєвого статусу хворих було проведено у 2012 році; розрахунок 5-річної виживаності цієї групи хворих було проведено за станом на 31 грудня 2012 року.

Для виконання розрахунку показника виживаності відомості про хворих внесені до **Таблиці 1**. Проведемо розрахунок виживаності всієї вибірки хворих, незалежно від віку та статі.

### **Прямий метод**

Прямий метод є найпростішим для обчислення показника виживаності: необхідно лише визначити відсоток хворих, які дожили до 5-річного терміну спостереження, серед всіх, хто не менше 5-ти років перебував під ризиком смерті.

Розглянемо інформацію про життєвий статус хворих з **Таблиці 1**. Оскільки останнє спостереження хворих відбулося в різні місяці 2012 року, то невідомо, чи були вони живими на кінець 2012 року, але напевне всі ці хворі були живими на кінець 2011 року.

Таблиця 1

№ з/п	Стать	Вік	Дата встановлення діагнозу (місяць/рік)	Останній контакт			Повна кількість років спостереження
				Дата (місяць/рік)	Статус	Причина смерті	
1	ч	25	02/2001	06/2001	помер	ГЛЛ	0
2	ж	54	06/2001	11/2001	помер	ГЛЛ	0
3	ч	62	06/2001	08/2001	помер	ГЛЛ	0
4	ч	47	09/2001	12/2005	помер	ГЛЛ	4
5	ч	2	09/2001	01/2006	помер	ГЛЛ	4
6	ж	32	10/2001	10/2003	помер	ГЛЛ	2
7	ч	76	04/2002	05/2002	помер	ГЛЛ	0
8	ч	10	04/2002	05/2002	помер	ГЛЛ	0
9	ч	77	06/2002	08/2003	помер	ГЛЛ	1
10	ж	61	06/2002	07/2002	помер	ГЛЛ	0
11	ж	78	07/2002	07/2002	помер	ГЛЛ	0
12	ч	72	08/2002	09/2002	помер	ГЛЛ	0
13	ч	81	08/2002	08/2002	помер	ГЛЛ	0
14	ч	59	09/2002	09/2003	помер	інше	1
15	ч	29	09/2002	02/2003	помер	інше	0
16	ч	19	12/2002	10/2003	помер	ГЛЛ	0
17	ж	39	05/2003	06/2003	помер	ГЛЛ	0
18	ч	53	07/2003	08/2003	помер	ГЛЛ	0
19	ч	60	09/2003	10/2003	помер	ГЛЛ	0
20	ж	42	10/2003	10/2012	живий	--	9
21	ч	71	01/2004	08/2004	помер	ГЛЛ	0
22	ч	4	01/2004	01/2012	живий	--	8
23	ч	1	01/2004	11/2012	живий	--	8
24	ж	2	05/2004	01/2012	живий	--	7
25	ч	55	02/2005	04/2005	помер	ГЛЛ	0
26	ж	45	03/2005	04/2005	помер	інше	0
27	ж	7	04/2005	01/2012	живий	--	6
28	ч	26	11/2005	10/2009	помер	ГЛЛ	3
29	ж	75	12/2005	01/2006	помер	ГЛЛ	0
30	ч	72	03/2006	12/2006	помер	ГЛЛ	0
31	ж	58	06/2006	04/2007	помер	ГЛЛ	0
32	ж	66	08/2006	02/2007	помер	ГЛЛ	0
33	ж	63	08/2006	08/2006	помер	ГЛЛ	0
34	ж	24	10/2006	11/2006	помер	ГЛЛ	0
35	ч	80	10/2006	11/2006	помер	ГЛЛ	0
36	ж	68	03/2007	02/2012	живий	--	4
37	ж	8	02/2007	01/2007	помер	ГЛЛ	0
38	ч	86	04/2007	04/2007	помер	ГЛЛ	0
39	ж	1	04/2007	01/2012	живий	--	4
40	ч	25	06/2007	05/2012	живий	--	4
41	ч	5	08/2007	09/2007	помер	ГЛЛ	0
42	ч	3	04/2008	03/2012	живий	--	3
43	ч	3	05/2008	07/2012	живий	--	4
44	ч	62	03/2009	04/2009	помер	ГЛЛ	0
45	ч	23	10/2009	10/2009	помер	ГЛЛ	0
46	ч	4	11/2009	07/2012	живий	--	2
47	ж	20	02/2010	02/2010	помер	ГЛЛ	0
48	ж	68	02/2010	03/2010	помер	ГЛЛ	0
49	ж	15	08/2010	11/2012	живий	--	2
50	ч	72	09/2010	12/2012	живий	--	2
51	ж	65	10/2010	10/2011	помер	ГЛЛ	1
52	ж	68	11/2010	11/2010	помер	інше	0
53	ч	64	11/2010	12/2012	живий	--	2

Це означає, що з розрахунку показника 5-річної виживаності за прямим методом ми маємо виключити всіх хворих з діагнозом, встановленим у 2007-2010 роках, оскільки до кінця 2011 року вони ще не досягли п'яти років перебування під ризиком померти.

З 35-ти хворих, діагноз яким було встановлено протягом 2001-2006 рр., живими через п'ять та більше років залишилось 5 хворих; отже показник 5-річної виживаності складатиме

$$S(5) = \frac{5}{35} = \frac{1}{7} = 0,143 ,$$

або, виражений у відсотках, 14,3%.

### Актуарний метод

Незважаючи на легкість обчислення показника виживаності прямим методом, очевидно, що він не враховує відомостей про всіх наявних у вибірці хворих. Зокрема, зовсім не враховується інформація, яка отримана при спостереженні за хворими з номерами 36-53, тобто тими, у яких ГЛЛ був виявлений у 2007-2010 рр.

Актуарний метод (інші назви - динамічний, інтервальний, метод таблиць дожиття, за Cutler-Ederer) враховує динамічні зміни виживаності, тобто зменшення з плином часу кількості хворих у спостережуваній групі. Головною перевагою актуарного методу є те, що він наочно показує динаміку виживаності на окремих інтервалах і надає можливість враховувати також відомості про життя хворих, що перебували під ризиком менше вибраного терміну вивчення виживаності.

При застосуванні актуарного методу **створюється таблиця дожиття групи хворих**, зразок якої наведено у **Таблиці 2**. У другому рядку таблиці і під нею наведені умовні позначення і формули проведених розрахунків.

У таблиці дожиття можуть бути використані послідовні інтервали будь-якої зручної досліднику тривалості (тиждень, місяць, півроку тощо); у наведеному випадку для спрощення інтервалом вибрано один рік (стовпчик 1).

Процес створення таблиці дожиття складається з наступних шести кроків.

1. За інформацією з Таблиці 1 вносимо у стовпчики 3 та 4 кількість померлих і кількість втрачених з-під нагляду протягом кожного наступного інтервалу спостереження після встановлення діагнозу (першому року відповідає кількість повних років, що минули з початку спостереження,  $i=0$ ; другому –  $i=1$ , ..., п'ятому –  $i=4$ , і у наступному рядку враховуються ті, хто був під спостереженням більше п'яти років).

2. У стовпчику 2 розраховується число живих на початок кожного

наступного інтервалу спостереження. Зокрема, з 53-х хворих на початку дослідження ( $i = 0$ ), 32 померли протягом першого року спостереження. Тому на початок наступного річного інтервалу записуємо 21-го хворого. З цієї кількості протягом другого року спостереження ( $i = 1$ ) померло 3 хворих та жоден не вибув з-під нагляду. На третьому році спостереження (або після скінчення 2-х років з моменту встановлення діагнозу,  $i = 2$ ) помер 1 хворий, а тривалість спостереження ще 4-х хворих не досягла 3-х років, тому живими через 3 роки на початок 4-го року залишилось 13 хворих. На початок 5-го року живими було 11 хворих, а по закінченні 5-го року – 5 хворих.

3. Стовпчик 5 відображає кількість хворих, що перебували під ризиком померти в поточному інтервалі. Якщо протягом року з-під нагляду не було втрачено жодного хворого, то під ризиком померти впродовж нього перебувають всі живі на початок цього року. При наявності втрачених з-під нагляду (стовпчик 4) в актуарному методі умовно припускають, що такі хворі були під наглядом впродовж половини відповідного інтервалу (року), і тим самим вони зменшили число хворих, які перебували під ризиком померти на цьому інтервалі. Тому на 3-му році спостереження ( $i = 2$ ) число хворих під ризиком померти складає  $18 - 4 / 2 = 16$ , на 4-му році це число складає  $13 - 1 / 2 = 12,5$ .

**Таблиця 2**

Років, що минули після встановлення діагнозу, $i$	Число живих на початок року, $l_i$	Число померлих протягом року, $d_i$	Число хворих, які вибули з-під нагляду протягом року, $w_i$	Число хворих під ризиком, $n_i$ <sup>1</sup>	Частка померлих протягом року, $q_i$ <sup>2</sup>	Частка хворих, що прожили рік, $p_i$ <sup>3</sup>	Частка хворих, що дожили від початку спостереження до кінця $i+1$ -го року, $S(i+1)$	Різниця (5)-(3) $n_i - d_i$	Відношення (6) до (9) $q_i / (n_i - d_i)$
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
0	53	32	0	53	0,604	0,396	0,396	21,0	0,029
1	21	3	0	21	0,143	0,857	0,340	18,0	0,008
2	18	1	4	16	0,063	0,938	0,318	15,0	0,004
3	13	1	1	12,5	0,080	0,920	0,293	11,5	0,007
4	11	2	4	9	0,222	0,778	0,228	7,0	0,032
>5	5	0	5	–	–	–	–	–	–
Разом		39	14						0,080

Де:

$$^1 n_i = l_i - \frac{w_i}{2}$$

$$^2 q_i = \frac{d_i}{n_i}$$

$$^3 p_i = 1 - q_i$$

4. Частка  $q_i$  померлих протягом кожного інтервалу після встановлення діагнозу обчислюється як відношення числа померлих (стовпчик 3) до числа хворих під ризиком (стовпчик 5). Для першого року спостереження ( $i=0$ ) маємо  $q_0 = 32 / 53 \approx 0,604$ , для другого –  $q_1 = 3 / 27 \approx 0,111$ .

5. Частка хворих, що пережили поточний рік (стовпчик 7), отримується відніманням від 1 (одиниці) значення частки померлих протягом року (стовпчик 6).

6. У стовпчику 8 обчислюється частка хворих, що прожили від початку спостереження до кінця  $i+1$ -го року після встановлення діагнозу, тобто **спостережуваний показник виживаності**, за наступним правилом:

а. при  $i=0$  (прожили один рік) значення 1-річної виживаності  $S(1)$  співпадає з  $p_0$ ;

б. кожне наступне значення дорівнює добутку величин  $p_0, p_1, \dots, p_i$  із стовпчика 7.

Значення 5-річного показника виживаності  $S(5)$  буде отримано добутком значень

$$S(5) = p_0 \cdot p_1 \cdot p_2 \cdot p_3 \cdot p_4 = 0,396 \cdot 0,857 \cdot 0,938 \cdot 0,920 \cdot 0,778 = 0,228,$$

або у відсотках  $S(5)=22,8\%$ .

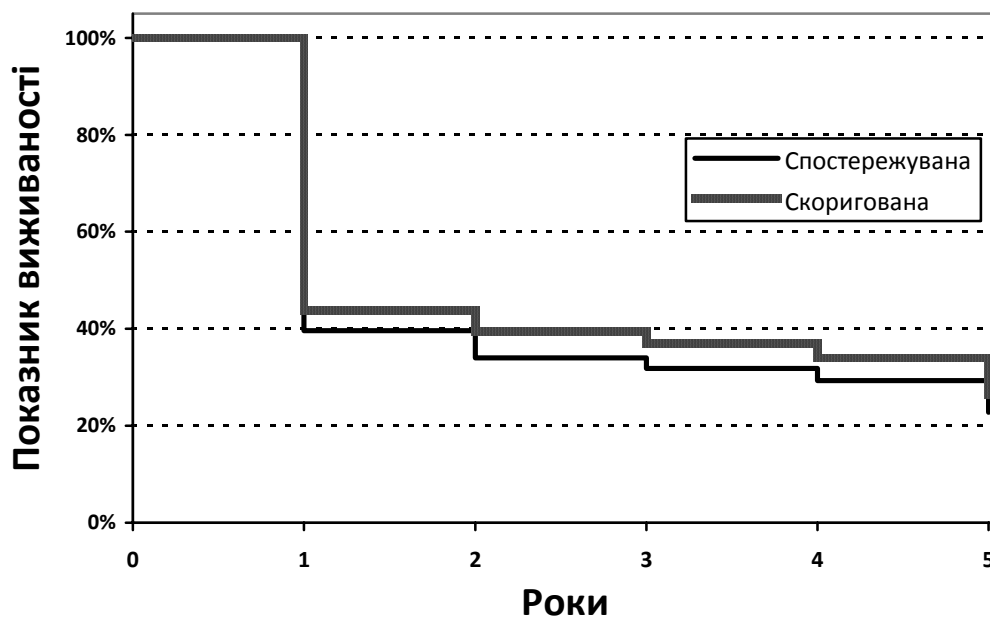
Внаслідок накопичувального способу обчислення значень показника виживаності (у стовпчику 8) шляхом перемноження його називають **кумулятивним показником виживаності**, оскільки він акумулює (накопичує) інформацію про виживаність починаючи з першого із послідовних інтервалів до поточного включно.

Таким чином, 5-річний показник виживаності, розрахований за актуарним методом, складає  $S(5) = 22,8\%$ . Зазвичай, як і в наведеному прикладі, його значення відрізняється від значення показника, отриманого прямим методом, оскільки враховує більшу кількість інформації про тривалість життя хворих.

Стовпчик 6 таблиці дожиття ілюструє щорічні зміни ризику померти, а показники спостережуваної виживаності із стовпчика 8 застосовуються для графічного представлення динаміки виживаності досліджуваної вибірки хворих (див. **Рис. 1**).

Маємо відзначити, що **зміна довжини розрахункового інтервалу в актуарному методі зазвичай викликає зміну значень кумулятивних показників і їхніх стандартних похибок.**





**Рис. 1** - Спостережувана та скоригована виживаність вибірки хворих на гострий лімфолейкоз

### Скоригований показник виживаності

Зауважимо, що при виконаному вище обчисленні показника виживаності враховувалися смерті від будь-якої причини, а не лише від досліджуваного захворювання. Хоча отриманий показник відображає загальну смертність у вибірці хворих, проте основне питання дослідження полягає у вивченні смертності саме від захворювання, що досліджується. Так, у Таблиці 1 хворі з номерами 14, 15, 26 та 52 померли від інших, ніж ГЛЛ, причин, причому це сталося впродовж першого та другого років спостереження. Очевидно, що це вплинуло на показники виживаності, розраховані у Таблиці 2.

Якщо необхідно дослідити смертність саме від визначеного захворювання, то розрахунок у Таблиці 2 модифікують наступним чином: хворі, які померли від інших ніж ЗН причин, прирівнюються до тих, хто протягом відповідного інтервалу вибув з-під нагляду (виходячи з того, що ці хворі уникли ризику померти від захворювання на ЗН), а отже враховуються тільки для підрахунку фактичного числа хворих, що перебувають під ризиком. Обчислення скоригованих показників виживаності наведено у **Таблиці 3**.

Так, протягом першого року спостереження від причин, не пов'язаних з ГЛЛ, померло 3 хворих, вибуло з-під нагляду 0 хворих, тому число хворих, що перебувають під ризиком, становило  $n_0 = 53 - (3 + 0) / 2 = 51,5$ , а відсоток померлих протягом першого року  $q_0 = 29 / 51,5 = 0,563$ .

Таблиця 3

Років після встановлення діагнозу, $i$	Число живих на початок року, $l_i$	Число померлих протягом року		Число хворих, які вибули з-під нагляду протягом року, $w_i$	Число хворих під ризиком, $n_i^4$	Частка померлих протягом року, $q_i^5$	Частка хворих, що прожили рік, $p_i^6$	Частка хворих, що дожили від початку спостереження до кінця $i+1$ -го року, $S(i+1)$
		від основного захворювання, $d_i$	від інших причин, $d'_i$					
(1)	(2)	(3)		(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
0	53	29	3	0	51,5	0,563	0,437	0,437
1	21	2	1	0	20,5	0,098	0,902	0,394
2	18	1	0	4	16,0	0,063	0,938	0,370
3	13	1	0	1	12,5	0,080	0,920	0,340
4	11	2	0	4	9,0	0,222	0,778	0,264
>5	5	–	–	5	–	–	–	–
Разом		35	4	14				

Де:

$$^4 n_i = l_i - \frac{d'_i + w_i}{2}$$

$$^5 q_i = \frac{d_i}{n_i}$$

$$^6 p_i = 1 - q_i$$

Аналогічно проводяться всі подальші розрахунки. Отриманий скоригований 5-річний показник виживаності становить  $S'(5) = 26,4\%$ , що перевищує значення спостережуваної виживаності (22,8%).

Скоригована виживаність дає найкращу оцінку ризику смерті від ЗН. **Застосування саме цього показника є виправданим при порівнянні груп хворих, що відрізняються за такими важливими параметрами як стать, вік, соціально-економічний стан, тобто за тими ознаками, які суттєво впливають на ймовірність смерті від причин, не пов'язаних з основним захворюванням на ЗН.**

На **Рис. 1** наведено графіки спостережуваної та скоригованої виживаності; відмінність між кривими показує смертність від причин, не пов'язаних із захворюванням на ЗН.

### Відносний показник виживаності

Якщо інформація про причину смерті хворих є неповною або ненадійною, скоригований показник виживаності розрахувати неможливо. Тому виконати оцінювання ризику смерті від захворювання на ЗН можна досягти шляхом

розрахунку показника відносної виживаності.

Відносний показник виживаності обчислюється як відношення показника спостережуваної виживаності у групі дослідження до очікуваної виживаності у групі так званого «здорового населення», розрахованої для умовної групи людей із загальної популяції, тотожної до досліджуваної вибірки хворих за статтю, віком та календарним періодом спостереження.

Очікувану виживаність отримують за допомогою статистичних таблиць смертності та середньої очікуваної тривалості майбутнього життя всього населення, які розраховують та публікують, зокрема, Інститут демографії та соціальних досліджень ім. М.В.Птухи НАН України ([http://www.idss.org.ua/arhiv/2013\\_LifeTables.rar](http://www.idss.org.ua/arhiv/2013_LifeTables.rar)) та ВООЗ.

Отримання очікуваної ймовірності 5-річного виживання групи населення, тотожної до нашої вибірки, можливо досягти двома шляхами. Якщо вибірка малочисельна, то для кожного хворого у відповідності до його віку, статі та календарного року початкової події (виявлення захворювання на ЗН) за вищевказаними таблицями визначають ймовірність прожити 5 років якби він був здоровим (за процедурою, опис якої ми винесемо за рамки наших методичних рекомендацій, оскільки вони викладені у методиках використання вищевказаних статистичних таблиць), потім отримані для всіх хворих значення підсумовують і ділять на кількість хворих у вибірці.

Якщо вибірка складається з великої кількості хворих, слід розбити її на окремі статево-вікові групи у відповідності з тими, що надані у статистичних таблицях, і подібні дії провести для кожної групи хворих, а потім обчислити середнє арифметичне отриманих значень у розрахунку на кожного хворого вибірки.

Припустимо, що ми встановили за таблицями середньої очікуваної тривалості життя всього населення 5-річну очікувану ймовірність вижити для групи з Таблиці 1, і вона дорівнює 94%, тоді показник відносної виживаності  $\tilde{S}(5)$  буде

$$\tilde{S}(5) = \frac{0,228}{0,94} = 0,243$$

або  $\tilde{S}(5) = 24,3\%$ .

Використання відносної виживаності не вимагає точного знання причини смерті, проте включає припущення, що смертність у досліджуваній групі є такою самою, як і в популяції в цілому. Якщо для певної групи населення таблиця смертності і середньої очікуваної тривалості майбутнього життя відсутня, слід розраховувати скоригований показник виживаності.

Наостанок зауважимо, що в якості інтервалів таблиці дожиття не обов'язково обирати роки. Розрахунок за актуарним методом цілком можливо виконувати із застосуванням таких часових проміжків, як тижні, місяці, квартали тощо, провівши відповідні зміни у підрахунку виживаності. Очевидною вимогою для вибору часового інтервалу таблиці дожиття є наявність можливості виміряти тривалість спостереження хворих у обраних одиницях. При зміні довжини розрахункового часового інтервалу звичайно дещо змінюються і значення обчислених кумулятивних показників та їхніх стандартних похибок.

### Моментний метод (Kaplan-Meier)

Широко вживаним методом розрахунку показників виживаності у малих за обсягом вибірках є метод Kaplan-Meier, або моментний. Розрахунок за цим методом схожий на розрахунок за актуарним методом, проте в ньому, на відміну від останнього, показники виживаності розраховуються не на кінець кожного вибраного часового проміжку, а на момент кінцевої події (в даному випадку - смерті) будь-якого хворого з вибірки.

Скористаємося знову первинними даними про хворих з Таблиці 1, але тепер визначимо тривалість спостереження кожного хворого з вибірки у місяцях. Розрахунки проведено у Таблиці 4. Зауважимо, що в ній реєструються лише ті місяці, впродовж яких відбулася принаймні одна з подій: смерть хворого або вибуття хворого з-під нагляду.

Таким чином, відмінність у підрахунку показника виживаності за методом Kaplan-Meier полягає в тому, що часові інтервали підрахунку не є наперед обраними, а визначаються подіями у вибірці хворих. Іншою особливістю цього методу є те, що втрачені з-під нагляду хворі враховуються як такі, що перебувають під ризиком протягом усього часового інтервалу в якому ця втрата відбулася.

Отримане значення показника спостережуваної 5-річної виживаності  $S_{KM}(5) = 23,7\%$  є трохи меншим за значення, отримане актуарним методом. На Рис. 2 порівнюються графіки виживаності, обчислені за обома методами.

Скоригований показник виживаності розраховується аналогічно до того, як це викладено у актуарному методі: померлих від інших причин враховують не у стовпчику 3 (померлих) Таблиці 4, а у стовпчику 4 (втрачених з-під нагляду). Те саме стосується обчислення відносного показника виживаності.

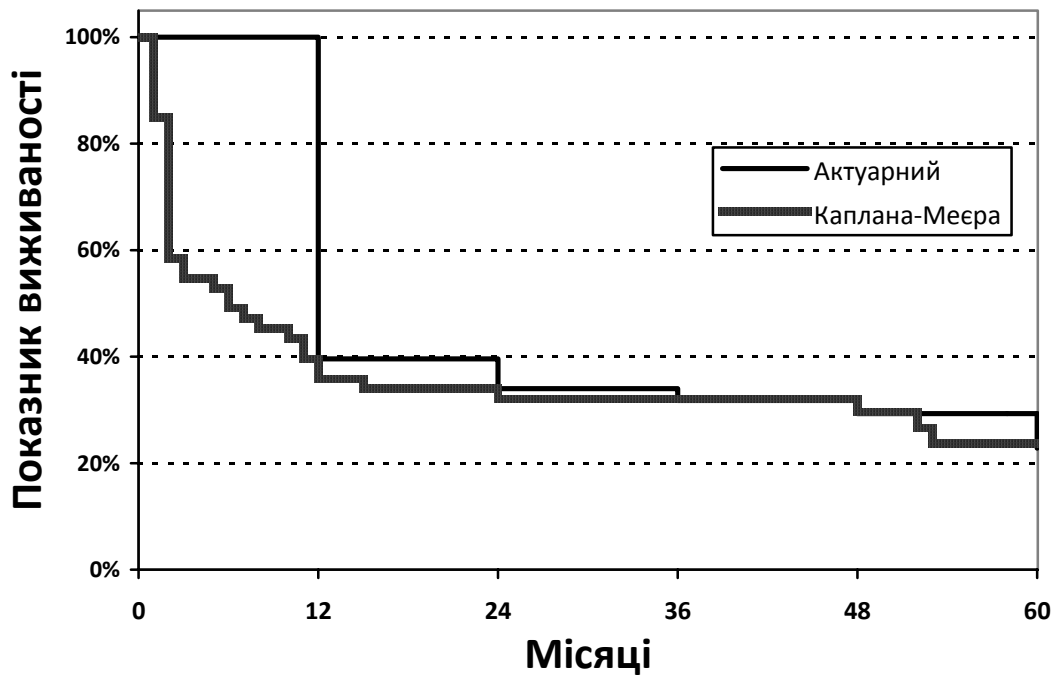
Таблиця 4

Місяць після встановлення діагнозу, $i$	Число живих на початок місяця, $l_i$	Число померлих, $d_i$	Число втрачених з-під нагляду, $w_i$	Частка померлих протягом місяця, $q_i$ <sup>7</sup>	Частка хворих, що прожили місяць, $p_i$ <sup>8</sup>	Частка хворих, що прожили від початку спостереження до кінця $i+1$ -го місяця, $S_{KM}(i+1)$	Різниця (2)-(3) $l_i - d_i$	Відношення (5) до (8) $q_i / (l_i - d_i)$
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
0	53	8	0	0,151	0,849	0,849	45	0,003
1	45	14	0	0,311	0,689	0,585	31	0,010
2	31	2	0	0,065	0,935	0,547	29	0,002
4	29	1	0	0,034	0,966	0,528	28	0,001
5	28	2	0	0,071	0,929	0,491	26	0,003
6	26	1	0	0,038	0,962	0,472	25	0,002
7	25	1	0	0,040	0,960	0,453	24	0,002
9	24	1	0	0,042	0,958	0,434	23	0,002
10	23	2	0	0,087	0,913	0,396	21	0,004
12	21	2	0	0,095	0,905	0,358	19	0,005
14	19	1	0	0,053	0,947	0,340	18	0,003
24	18	1	0	0,056	0,944	0,321	17	0,003
25	17	0	1				17	0,000
27	16	0	2				16	0,000
32	14	0	1				14	0,000
47	13	1	1	0,077	0,923	0,296	12	0,006
50	11	0	1				11	0,000
51	10	1	0	0,100	0,900	0,266	9	0,011
52	9	1	0	0,111	0,889	0,237	8	0,014
57	8	0	1				8	0,000
59	7	0	2				7	0,000
>60	5	–	5					
Разом		39						0,071

Де:

$${}^7 q_i = \frac{d_i}{l_i}$$

$${}^8 p_i = 1 - q_i$$



**Рис. 2** – Графічне порівняння спостережуваної виживаності вибірки хворих на гострий лімфлейкоз, розрахованої за актуарним методом та за методом Каплана-Меєра

### Статистична достовірність результатів

Показник виживаності є тільки приблизною оцінкою невідомої нам реальної виживаності хворих. **Діапазон значень реальної виживаності**, яку дійсно мають хворі, визначають за формулою:

$$\text{показник виживаності} \pm z \times \text{стандартна похибка показника виживаності}$$

Тобто, діапазон значень, які вірогідно приймає реальна виживаність хворих, визначається показником виживаності та його похибкою, а **коефіцієнт  $z$**  регулює ступінь наближеності розрахованого коридору значень до реальності.

В медичній практиці широко прийнято використовувати 95%-й довірчий інтервал, коли вірогідність того, що реальна виживаність хворих буде за межами розрахованого коридору значень, складає не більше 5%. Таку вірогідність прийнято називати **рівнем статистичної достовірності показника, або його значущості**, і позначати  $p=0,05$ . Для розрахунку інтервалу з таким рівнем достовірності використовують коефіцієнт  $z=1,96$ . Ще більший ступінь достовірності представляє 99%-й довірчий інтервал (коли статистична значущість отриманого показника  $p=0,01$ ), для розрахунку якого використовують коефіцієнт  $z=2,58$ , а також 99,9%-й довірчий інтервал ( $p=0,001$ ), для розрахунку якого  $z=3,34$ . **При  $z=1$  рівень статистичної достовірності складає лише 0,33, тобто вірогідність попадання реальної виживаності до обчисленого довірчого інтервалу значень не перевищує 67%.**

Похибка показника виживаності обернено пропорційно залежить від кількості досліджених хворих, отже, чим меншу групу хворих ми досліджуємо, тим більшою є похибка. Відтак, зростання похибки розширює коридор значень реальної виживаності, знижуючи корисність розрахованого прогностичного значення показника виживаності.

### **Розрахунок стандартної похибки та довірчого інтервалу значень показника виживаності**

Стандартна похибка показника виживаності дозволяє побудувати довірчі інтервали значень реального показника виживаності. У всіх наведених нижче прикладах розраховано 95%-і довірчі інтервали.

**1. Стандартна похибка для показника виживаності, розрахованого прямим методом** для терміну вивчення виживаності  $t$ , визначається за формулою

$$s.e.(S) = \sqrt{\frac{S(t)(1-S(t))}{N}},$$

де  $S(t)$  – значення показника виживаності, обчислене для терміну  $t$ ,  $N$  – це кількість хворих, по відношенню до яких розраховувався показник виживаності. Наприклад, 5-річний показник виживаності обчислювався вище за прямим методом для 35 хворих з вибірки ( $N=35$ ) і дорівнював  $S(5) = 0,143$ ; отже його стандартна похибка

$$s.e.(S) = \sqrt{\frac{0,143(1-0,143)}{35}} \approx 0,06.$$

Відповідний 95% -й довірчий інтервал обчислюється за формулою

$$S(5) \pm 1,96 \cdot s.e.(S) = 0,143 \pm 1,96 \cdot 0,06 = [0,025; 0,261],$$

або, у відсотковому вираженні,

$$2,5\% < S(5) < 26,1\%.$$

Цей вираз означає, що у 19-ти з 20-ти хворих (у 95% хворих), що мають характеристики, подібні до хворих з групи дослідження, реальна 5-річна виживаність, якщо в її оцінці спиратися на розрахований за прямим методом показник, буде варіювати в широкому діапазоні від 2,5% до 26,1%.

**2. Стандартна похибка для показника виживаності, розрахованого актуарним методом** для терміну  $t$ , визначається за формулою

$$s.e.(S) = S(t) \sqrt{\sum_{i=0}^{t-1} \frac{q_i}{n_i - d_i}},$$

або

$$s.e.(S) = S(t) \sqrt{\sum_{i=0}^{t-1} \frac{d_i}{n_i (n_i - d_i)}}.$$

Остання формула відома як *формула Грінвуда*. Для її застосування скористаємося обчисленими значеннями у стовпчику 10 Таблиці 2. Так, стандартна похибка 5-річного спостережуваного показника виживаності, розрахованого за актуарним методом, складає

$$s.e.(S) = 0,228 \cdot \sqrt{0,08} \approx 0,064,$$

а відповідний 95%-й довірчий інтервал значень 5-річної виживаності складатиме

$$10,2\% < S(5) < 35,4\%.$$

Звертаємо увагу на те, що в даному випадку діапазон значень, які з вірогідністю 95% буде мати реальна 5-річна виживаність хворих на ГЛЛ з характеристиками, подібними до хворих з вибірки, перемістився в сторону збільшення завдяки більшій статистичній точності актуарного методу, який спирається на більший обсяг інформації. Стандартна похибка збільшила своє значення у порівнянні з розрахованою за прямим методом, оскільки при використанні актуарного методу досить велика частина хворих вибірки (18 з 53-х) була втрачена з-під нагляду і не була під ризиком впродовж всього 5-річного терміну.

Подібним чином можна розрахувати стандартні похибки для всіх кумулятивних (1-річного, 2-річного,...) показників виживаності, обчислених за актуарним методом (стовпчик 8 Таблиці 2), і за їхньою допомогою побудувати 95%-й довірчий коридор всієї кривої виживаності.

За тою ж самою формулою розраховують ***стандартну похибку скоригованого показника***:

$$s.e.(S') = 0,264 \cdot \sqrt{0,073} \approx 0,071,$$

і тоді з 95%-й довірчий інтервал значень скоригованої 5-річної виживаності хворих буде складати

$$12,4\% < S'(5) < 40,4\%.$$

Це означає, що з вірогідністю 95% реально ризикують померти від ГЛЛ впродовж 5-ти років від 59,6% до 87,6% хворих на цю патологію, якщо спиратись на результати нашого дослідження.

**3. Стандартна похибка показника виживаності, обчисленого методом Карлан-Меєр** для терміну  $t$ , теж обчислюється за формулою Грінвуда:



$$s.e.(S_{KM}) = S_{KM}(t) \sqrt{\sum_{i=0}^{t-1} \frac{q_i}{l_i - d_i}} = S_{KM}(t) \sqrt{\sum_{i=0}^{t-1} \frac{d_i}{l_i(l_i - d_i)}}.$$

Зокрема, знайшовши суму за стовпчиком 9 Таблиці 4, обчислюємо стандартну похибку 5-річного показника виживаності:

$$s.e.(S_{KM}) = 0,237 \cdot \sqrt{0,071} \approx 0,063.$$

Відповідний 95%-й довірчий інтервал реальної 5-річної виживаності складатиме

$$11,3\% < S_{KM}(5) < 36,1\%.$$

**4. Стандартна похибка показника відносної виживаності** обчислюється за формулою

$$s.e.(\tilde{S}) = \frac{s.e.(S)}{\tilde{S}(t)},$$

де  $s.e.(S)$  – стандартна похибка спостережуваного показника виживаності, обчисленого прямим методом, актуарним методом або методом Kaplan-Meier,  $\tilde{S}(t)$  – значення очікуваної виживаності для терміну  $t$ . Припустимо, що очікувана 5-річна виживаність складає  $\tilde{S}(5) = 0,912$ . Розрахований актуарним методом показник спостережуваної виживаності  $S(5) = 0,228$ , його стандартна похибка  $s.e.(S) = 0,064$ , отже показник відносної виживаності складатиме

$$\tilde{S}(5) = 0,228 / 0,912 = 0,25,$$

а його стандартна похибка

$$s.e.(\tilde{S}) = \frac{0,064}{0,912} = 0,07.$$

Тоді 95%-й довірчий інтервал реальних значень 5-річної відносної виживаності становитиме

$$0,25 \pm 1,96 \cdot 0,07 = [0,113; 0,417],$$

або

$$11,3\% < \tilde{S}(5) < 41,7\%.$$

### Порівняння показників виживаності

Показники виживаності застосовують не лише для опису досліджуваного процесу у сформованій групі, але і для порівняння виживаності у різних групах з метою відповіді на питання – чи можна стверджувати, що хворі з різних груп у середньому мають однакову виживаність, або вона є різною?

При плануванні порівняльних досліджень важливо пам'ятати, що співставлявані групи мають бути однорідними за всіма параметрами, окрім досліджуваного. Наприклад, для дослідження залежності виживаності від віку хворого вибірки мають різнитися саме за віковою групою, а за іншими параметрами бути схожими.

При порівнянні показників виживаності необхідно впевнитись, що їх рівність чи відмінність не зумовлена випадковими факторами, тобто недостатньо простого візуального співставлення значень показників виживаності та їх довірчих інтервалів. Тому для порівняння показників існують спеціальні формули, за якими можна **оцінити, чи є статистично значимою (суттєвою) різниця між значеннями показників**, або вона є статистично випадковою і суттєвого значення не має.

Наведемо два способи перевірки припущення про рівність виживаності у двох групах. Звертаємо увагу, що ці способи надають інформацію тільки про сам факт відмінності показників, не оцінюючи кількісно величину різниці між ними.

### **Z-критерій**

Головна мета цього критерію полягає у перевірці припущення про рівність двох реальних показників виживаності у фіксований момент часу  $t$  з урахуванням їх стандартних похибок. Для перевірки такого припущення обчислюється значення величини

$$Z = \frac{|S_1(t) - S_2(t)|}{\sqrt{(s.e.(S_1))^2 + (s.e.(S_2))^2}},$$

де  $S_1(t)$ ,  $S_2(t)$  – значення показників виживаності у першій та другій групі відповідно, обчислені для терміну  $t$  будь-яким з розглянутих методів (прямим, актуарним або Kaplan-Meier), і  $s.e.(S_1)$ ,  $s.e.(S_2)$  – їх стандартні похибки.

Отриману величину  $Z$  порівнюють з наступними критичними значеннями:  $Z_1 = 1,96$  та  $Z_2 = 2,58$ .

Якщо

- $Z < Z_1$ , тоді ймовірність рівності порівнюваних показників  $> 0,05$  і відтак приймають висновок про статистичну незначущість, або відсутність відмінностей у значеннях показників виживаності на рівні статистичної достовірності  $p = 0,05$ ;
- $Z_1 \leq Z < Z_2$ , тоді приймають припущення про відмінність показників виживаності у порівнюваних групах на рівні статистичної достовірності  $p = 0,05$ , але ще не на рівні  $p = 0,01$ . Іншими словами, якщо справжні показники виживаності в порівнюваних групах дійсно співпадають, то ймовірність помилитися щодо цього більше 1%, але не перевищує 5%;
- $Z > Z_2$ , то це означає, що ймовірність рівності порівнюваних показників менше 1%, і тому можна впевнено стверджувати, що показники виживаності в обох групах статистично відрізняються.

Наводимо розрахунок актуарним методом показників виживаності вибірки хворих на ГЛЛ (з Таблиці 1), розподіленої на дві підгрупи за статтю:

**Таблиця 5**

Років після встановлення діагнозу, $i$	Число живих на початок року, $l_i$	Число померлих протягом року $d_i$	Число хворих, що вибули з-під нагляду протягом року, $w_i$	Число хворих під ризиком, $n_i$	Частка померлих протягом року, $q_i$	Частка хворих, що прожили рік, $p_i$	Частка хворих, що прожили від початку спостереження до кінця року, $S(i+1)$	Очікуване число померлих, $n_i \cdot Q_i$
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
<b>Чоловіки</b>								
0	31	18	0	31,0	0,581	0,419	0,419	18,72
1	13	2	0	13,0	0,154	0,846	0,355	1,86
2	11	3	0	11,0	0,273	0,727	0,258	2,51
3	8	1	1	7,5	0,133	0,867	0,224	0,60
4	6	2	2	5,0	0,400	0,600	0,134	1,11
>5	2	–	2	–	–	–	–	
Разом		26						24,80
<b>Жінки</b>								
0	22	14	0	22,0	0,636	0,364	0,364	13,28
1	8	1	0	8,0	0,125	0,875	0,318	1,14
2	7	1	1	6,5	0,154	0,846	0,269	1,49
3	5	0	0	5,0	0,000	1,000	0,269	0,40
4	5	0	2	4,0	0,000	1,000	0,269	0,89
>5	3	–	3	–	–	–	–	
Разом		16						17,20

Отримано наступні значення показників та їх стандартних похибок:

$$S_q(5) = 0,134, \text{ s.e.}(S_q) = 0,067, \quad S_{жс}(5) = 0,269, \text{ s.e.}(S_{жс}) = 0,095,$$

тому

$$Z = \frac{|0,134 - 0,269|}{\sqrt{0,067^2 + 0,095^2}} = 1,16.$$

Оскільки  $1,16 = Z < Z_1 = 1,96$ , то за застосованим критерієм можна прийняти припущення, що реальна 5-річна виживаність чоловіків та жінок статистично не відрізняється на рівні  $p = 0,05$ .

### Критерій лог-ранк

На відміну від  $Z$ -критерію, викладений далі критерій лог-ранк враховує інформацію за весь період спостереження життя хворих. Ідея критерію полягає у порівнянні в двох групах спостережуваного числа померлих з очікуваним в

кожному інтервалі, виходячи з припущення, що смертність в обох групах є однаковою.

У **Таблиці 5** наведено розрахунки статистики критерію лог-ранк для хворих на ГЛЛ (з Таблиці 1), розподілених на підгрупи за статтю.

Спостережувані кількості смертей  $O_1$  та  $O_2$  обчислюються підсумовуванням значень у стовпчику 3 в кожній групі:  $O_1 = 26$  в підгрупі чоловіків та  $O_2 = 16$  в підгрупі жінок.

Очікувані кількості померлих  $E_1$  та  $E_2$  у припущенні, що смертність в обох групах є однаковою, розраховуються наступним чином: для кожного інтервалу спостереження  $i$  знаходять добуток числа хворих під ризиком  $n_i$  та величини  $Q_i$  відсотку померлих протягом  $i$ -го інтервалу, розрахованому за об'єднаною групою чоловіків та жінок (рядок за номером  $i$  стовпчика 6 Таблиці 2). Тоді загальна очікувана кількість померлих дорівнюватиме сумі очікуваних смертей за усіма інтервалами спостереження:

$$E = \sum n_i \cdot Q_i$$

Рівність кривих виживання перевіряється за допомогою статистики

$$\chi_{K-1}^2 = \sum_{k=1}^K \frac{(O_k - E_k)^2}{E_k}$$

яка має  $\chi^2$ -розподіл з  $K-1$  ступенем вільності, де  $K$  – це кількість досліджуваних підгруп. Різниця між порівнюваними величинами вважається статистично достовірною, якщо розрахована величина буде рівною або більшою за відповідне стандартне значення  $\chi^2$  (стандартні або критичні значення статистики  $\chi^2$  містяться у довідниках за відповідними значеннями ступеню вільності та рівня достовірності  $p$ ).

За даними Таблиці 5 отримуємо  $E_1 = 24,80$  для підгрупи чоловіків,  $E_2 = 17,20$  для підгрупи жінок, звідки

$$\chi_1^2 = \frac{(26 - 24,80)^2}{24,80} + \frac{(16 - 17,20)^2}{17,20} = 0,142.$$

Отриманий результат свідчить про те, що відмінність між порівнюваними величинами не є статистично значущою, оскільки отримане число менше критичного значення статистики  $\chi^2$  з одним ступенем вільності, яке для рівня  $p=0,05$  становить 3,84. Таким чином припущення про те, що хворі на ГЛЛ чоловіки та жінки мають однакову виживаність, приймається за лог-ранк критерієм на рівні статистичної достовірності  $p=0,05$ .

У більшості пакетів статистичних програм присутній лог-ранк критерій, який виконує порівняння обчислених рівнів виживаності підгруп хворих вибірки і визначає статистичну значущість результату.

Порівняння виживаності різних груп хворих використовується для дослідження інших, ніж ЗН, факторів впливу. Наприклад, ним можна скористатись для порівняння показників виживаності хворих, які отримали лікування у спеціалізованих установах та у загальній лікувальній мережі, однак з обов'язковим урахуванням можливих розбіжностей у додаткових факторах, таких як стадія, вік, соціальний стан тощо.

### МЕДІАНА ВИЖИВАНOSTІ (ОЧІКУВАНОВОГО ЧАСУ ЖИТТЯ)

Медіана виживаності надає оцінку часового терміну, впродовж якого рівень виживаності вибірки досягне 50%. Характеризуючи строк виживання половини хворих, медіана виживаності не завжди співпадає з проміжком часу, впродовж якого померла половина хворих вибірки; таке співпадіння можливе лише в разі відсутності у досліджуваній вибірці хворих, які вибули з-під нагляду.

Розрахунок медіани виживаності спирається на пошук часового відтинку, на якому значення функції виживаності буде дорівнювати 0,5. Медіану спостережуваної виживаності розраховують з використанням кумулятивних показників, отриманих за актуарним методом, за наступною формулою:

$$Med = t \cdot i + t \left( \frac{S(i) - 0,5}{S(i) - S(i+1)} \right),$$

де  $i$  та  $i+1$  визначають ті інтервали, між якими знаходиться значення кумулятивного показника спостережуваної виживаності  $S=0,5$  (тобто 50%),  $S(i)$  та  $S(i+1)$  – кумулятивні показники виживаності на відповідних інтервалах,  $t$  – розмір часового інтервалу, використаного при розрахунку за актуарним методом.

Стандартну похибку медіани спостережуваної виживаності можна обчислити за формулою:

$$s.e.(Med) = \frac{t(\sigma_{i+1}(S(i) - 0,5) + \sigma_i(0,5 - S(i+1)))}{(S(i) - S(i+1))(S(i) - S(i+1) + \sigma_{i+1} - \sigma_i)},$$

де  $\sigma_i = s.e.(S(i))$  - стандартна похибка кумулятивного показника спостережуваної виживаності на  $i$ -му часовому інтервалі.

Скористаємось нашими розрахунками, викладеними в Таблиці 2. Вже після 1-го року спостереження показник виживаності був менше 0,5, тому  $i=0$ ,  $S(i+1)=S(1)=0,396$ ; довжина інтервалу розрахунку  $t=1$  рік. Хоча в Таблиці 2 відсутнє значення  $S(0)$ , зрозуміло, що на момент початку дослідження ( $t=0$ ) живими є всі 100% хворих, тобто значення  $S(0)$  дорівнює 1. Отже значення медіани виживаності досліджуваної вибірки хворих

$$Med = 1 \cdot 0 + 1 \left( \frac{1 - 0,5}{1 - 0,396} \right) = \frac{0,5}{0,604} = 0,83 \text{ (років)},$$

або 10 місяців.

Похибка на момент початку дослідження  $\sigma_0 = 0$ , похибку показника виживаності на першому інтервалі ( $i=0$ ) обчислюємо за формулою Грінвуда:

$$\sigma_1 = s.e.(S(1)) = S(1) \sqrt{\frac{q_1}{n_1 - d_1}} = 0,396 \sqrt{0,029} \approx 0,067,$$

тоді похибка медіани виживаності

$$\begin{aligned} s.e.(Med) &= \frac{1 \cdot (\sigma_1(S(0) - 0,5) + \sigma_0(0,5 - S(1)))}{(S(0) - S(1))(S(0) - S(1) + \sigma_1 - \sigma_0)} = \\ &= \frac{1 \cdot (0,067(1 - 0,5) + 0 \cdot (0,5 - 0,396))}{(1 - 0,396)(1 - 0,396 + 0,067 - 0)} \approx \\ &\approx 0,083 \text{ (роки)} \end{aligned}$$

За отриманими оціночними значеннями побудуємо 95%-й довірчий інтервал справжньої медіани виживаності:

$$0,83 \pm 1,96 \cdot 0,083 = [0,667; 0,992],$$

тобто

$$0,667 \text{ (років)} < Med < 0,992 \text{ (років)},$$

або

$$8 \text{ (місяців)} < Med < 12 \text{ (місяців)}.$$

Медіаною виживаності можна характеризувати швидкість перебігу ЗН конкретної нозологічної форми. Якщо на момент закінчення дослідження 5-річна виживаність перевищує 50%, то це означає, що медіана виживаності перевищує 5 років. Таке явище характерно, зокрема, для хворих на ЗН грудної залози, шийки та тіла матки всіх стадій сукупно. В таких випадках медіану можливо розрахувати при подовженні терміну виживаності, наприклад, до 10-15 років.

Навпаки, медіана виживаності хворих на ЗН 4-ї стадії як правило є меншою, ніж 1 рік, і рахується на місяці. Тому при дослідженні ЗН пізніх стадій та швидкоплинних, таких як рак стравоходу, шлунка, печінки, підшлункової залози і гострі лейкози, використання медіани очікуваного часу життя часто є придатнішим за показник виживаності.

## **ПРЕДСТАВЛЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ АНАЛІЗУ ВИЖИВАНОСТІ**

Коректність отриманих результатів дослідження популяційної виживаності хворих визначається передусім чітким формулюванням мети дослідження і представленням його параметрів:

- початкової та кінцевої події;
- використаних часових меж;
- вичерпного опису критеріїв відбору та складу хворих у вибірках, як-то територія проживання, статево-вікові характеристики, параметри захворювання, отриманого лікування та т. ін., тобто всіх, які є значимими для дослідження і можуть впливати на виживаність;
- при порівняльних дослідженнях – критеріїв поділення на групи або опис контрольної групи;
- обсягу вибірок і відповідних пропорцій втрачених з-під нагляду.

Мають бути визначені термін та вид показника виживаності, метод його обчислення, довжина вибраних розрахункових інтервалів у актуарному методі. Обов'язково разом із отриманим значенням показника виживаності слід наводити його стандартну похибку та оцінку рівня достовірності отриманого діапазону значень виживаності.

При представленні результатів краще наводити не окремий показник одної часової точки, а всю криву виживаності, побудовану на основі інтервальних значень. Це важливо для порівняння, оскільки в різних групах можлива різна динаміка при співпадинні окремих точкових рівнів виживаності.

Для оцінки виживаності дослідної групи може бути застосоване порівняння з виживаністю контрольної групи; найчастіше це буває при оцінці результатів нових методів лікування. Порівняння показників вимагає обов'язкового представлення використаного критерію та його результатів; при цьому важливо пам'ятати, що за лог-ранк критерієм можна порівнювати всю криву виживаності, а Z-критерій використовується тільки для окремих точкових показників.

## **ОЦІНКА ЯКОСТІ НАДАННЯ ОНКОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ ЗА КРИТЕРІЄМ 5-РІЧНОЇ ВИЖИВАНОСТІ**

Рівень виживаності онкологічних хворих залежить від багатьох чинників, зокрема: своєчасності виявлення захворювання (визначається стадією ЗН); надання спеціального лікування; організації диспансерного спостереження. Співставлення значень перелічених показників з 5-річною виживаністю дозволяє опосередковано оцінити достовірність та адекватність традиційних критеріїв стану організації онкологічної допомоги, які досить часто використовуються як рейтингові.

Як приклад практичного застосування показника виживаності для оцінки

якості надання онкологічної допомоги хворим в залежності від регіону України розглянемо дані **Таблиць 6-7**. У них наведені результати дослідження відносної 5-річної виживаності (*початкова подія – виявлення захворювання, кінцева – смерть хворого, термін вивчення – 5 років*), проведеного на основі вибірок персоніфікованих даних з НКР станом на 01.01.2014, які охоплюють 124 847 жінок з раком грудної залози (РГЗ), та 43 406 чоловіків з раком передміхурової залози (РПЗ), виявленими у 2000-2007 рр. (*межі дослідження*). З дослідження виключені хворі з множинним раком та ті, яким діагноз був встановлений посмертно. Розрахунок виконано актуарним методом з розрахунковими інтервалами довжиною у місяць. Межі представлених у Таблицях 6-7 95% довірчих інтервалів (ДІ) значень показника 5-річної виживаності хворих обраховані за формулою:

*показник виживаності  $\pm 1,96 \times$  стандартна похибка показника .*

**Таблиця 6**

Адміністративна територія	ЗН грудної залози, 2000-2007 рр.						
	Кількість хворих у вибірці	Занедбаність, %	Отримали спеціальне лікування, %	Відносна 5-річна виживаність, %	Стандартна похибка показника виживаності, %	95% довірчий інтервал значень показника виживаності, %	Втрачено з-під нагляду, %
Україна	124847	20.7	82.8	60.6	0.15	[60.3 - 60.9]	10.1
АР Крим	6015	17.3	71.2	61.9	0.77	[60.4 - 63.4]	13.8
Вінницька	3943	7.4	78.4	62.9	0.87	[61.2 - 64.6]	2.2
Волинська	1933	14.4	91.0	61.7	1.28	[59.2 - 64.2]	2.6
Дніпропетровська	10384	25.2	75.4	59.9	0.56	[58.8 - 61.0]	8.9
Донецька	13921	26.9	84.1	59.6	0.51	[58.6 - 60.6]	10.4
Житомирська	2839	24.1	81.1	51.3	1.12	[49.1 - 53.5]	19.8
Закарпатська	2056	24.1	81.1	57.0	1.22	[54.6 - 59.4]	8.6
Запорізька	5388	25.1	87.0	61.1	0.77	[59.6 - 62.6]	4.2
Івано-Франківська	2567	20.8	77.8	57.9	1.07	[55.8 - 60.0]	3.8
Київська	4493	23.6	80.3	62.6	0.82	[61.0 - 64.2]	7.3
Кіровоградська	3041	23.9	75.4	58.8	1.07	[56.7 - 60.9]	6.7
Луганська	6644	24.1	89.2	58.3	0.66	[57.0 - 59.6]	1.8
Львівська	5464	20.0	86.6	59.2	0.77	[57.7 - 60.7]	8.0
Миколаївська	3695	14.2	87.4	54.9	1.02	[52.9 - 56.9]	24.1
Одеська	7698	13.3	90.4	60.1	0.71	[58.7 - 61.5]	22.1
Полтавська	4188	29.1	82.7	54.8	0.87	[53.1 - 56.5]	11.0
Рівненська	2039	29.1	75.2	47.7	1.38	[45.0 - 50.4]	28.4
Сумська	3243	6.7	87.9	64.2	1.02	[62.2 - 66.2]	5.6
Тернопільська	2069	13.7	88.4	53.3	1.28	[50.8 - 55.8]	16.6
Харківська	8771	20.1	78.6	64.0	0.61	[62.8 - 65.2]	7.3
Херсонська	3178	20.0	84.5	62.3	0.97	[60.4 - 64.2]	2.5
Хмельницька	3198	15.0	84.2	63.4	1.02	[61.4 - 65.4]	5.0
Черкаська	3496	24.3	81.8	61.3	0.97	[59.4 - 63.2]	12.2
Чернівецька	1781	27.9	87.9	48.6	1.53	[45.6 - 51.6]	29.3
Чернігівська	2706	25.2	87.3	63.0	1.07	[60.9 - 65.1]	7.9
м. Київ	8657	13.5	86.0	72.2	0.61	[71.0 - 73.4]	5.4



Таблиця 7

Адміністративна територія	ЗН передміхурової залози, 2000-2007 рр.						
	Кількість хворих у вибірці	Занедбаність, %	Отримали спеціальне лікування, %	Відносна 5-річна виживаність, %	Стандартна похибка показника виживаності, %	95% довірчий інтервал значень показника виживаності, %	Втрачено з-під нагляду, %
Україна	43406	18.1	75.7	51.9	0.36	[51.2 - 52.6]	10.2
АР Крим	1720	10.5	51.1	51.0	1.89	[47.3 - 54.7]	14.6
Вінницька	2048	14.3	60.1	61.4	1.68	[58.1 - 64.7]	2.5
Волинська	1095	18.3	91.7	55.7	2.24	[51.3 - 60.1]	2.6
Дніпропетровська	2930	21.3	60.5	49.0	1.33	[46.4 - 51.6]	10.0
Донецька	3935	17.4	63.1	47.3	1.17	[45.0 - 49.6]	10.7
Житомирська	997	23.9	17.0	32.3	2.14	[28.1 - 36.5]	10.5
Закарпатська	754	7.8	56.0	50.7	2.86	[45.1 - 56.3]	13.3
Запорізька	1637	5.9	76.8	58.7	1.89	[55.0 - 62.4]	4.2
Івано-Франківська	1275	14.0	94.8	48.9	2.04	[44.9 - 52.9]	4.9
Київська	1504	14.3	61.3	47.7	1.84	[44.1 - 51.3]	5.7
Кіровоградська	1043	33.9	69.0	51.5	2.30	[47.0 - 56.0]	6.2
Луганська	1636	33.3	78.4	41.8	1.68	[38.5 - 45.1]	2.2
Львівська	2317	15.2	84.5	54.3	1.68	[51.0 - 57.6]	20.0
Миколаївська	1304	18.8	87.5	47.3	2.35	[42.7 - 51.9]	27.3
Одеська	2284	10.2	90.2	64.0	1.73	[60.6 - 67.4]	21.4
Полтавська	1534	35.5	71.0	37.8	1.73	[34.4 - 41.2]	7.7
Рівненська	795	22.4	65.3	21.2	2.09	[17.1 - 25.3]	16.7
Сумська	873	17.2	96.6	39.2	2.30	[34.7 - 43.7]	6.5
Тернопільська	1013	19.9	96.2	46.7	2.45	[41.9 - 51.5]	14.9
Харківська	2926	24.4	70.2	69.2	1.43	[66.4 - 72.0]	6.9
Херсонська	1462	27.6	86.1	60.0	1.94	[56.2 - 63.8]	1.6
Хмельницька	1276	7.7	70.2	43.3	2.04	[39.3 - 47.3]	4.9
Черкаська	1342	20.4	94.5	46.0	2.04	[42.0 - 50.0]	11.9
Чернівецька	657	19.3	81.5	30.6	2.86	[25.0 - 36.2]	21.3
Чернігівська	1239	16.8	83.8	35.9	1.89	[32.2 - 39.6]	7.3
м. Київ	3374	8.3	96.0	71.7	1.38	[69.0 - 74.4]	10.2

При співставленні показників занедбаності у хворих на РГЗ, охоплення спеціальним лікуванням та 5-річної виживаності виявляється їхня суперечливість, а саме – при рівні занедбаності 20,7% та охопленні спеціальним лікуванням 82,8% 5-річну межу переживають лише 60,6% хворих, хоча у країнах Європи рівень 5-річної виживаності перевищує 85,0%. У Донецькій, Житомирській, Рівненській, Черкаській, Чернівецькій та Чернігівській при близьких показниках занедбаності і охоплення лікуванням виживаність хворих на РГЗ дуже різна. У Миколаївській та Тернопільській областях показник виживаності не досягає 55,0% при невисокому рівні занедбаності ЗН та достатньому охопленні хворих спеціальним лікуванням.

Стан надання онкологічної допомоги хворим на РПЗ характеризується невисоким рівнем занедбаності – 18,1%, і при охопленні спеціальним лікуванням 75,7% рівень 5-річної виживаності не перевищує 52,0% при тому, що у країнах Європи ця величина перебуває в межах 84,0-89,3%. П'ятирічна виживаність у Житомирській, Полтавській, Рівненській Сумській, Чернівецькій та Чернігівській

областях нижче 40%, хоча спеціальне лікування отримала переважна більшість хворих в усіх, крім Житомирської, областях. При низькому показнику занедбаності у Хмельницькій області рівень 5-річної виживаності хворих на РПЗ у цьому регіоні є майже таким самим як у Луганській області, де кількість занедбаних сягає третини всіх виявлених випадків. Рівень занедбаності, як і охоплення спеціальним лікуванням, в Харківській, Херсонській та Черкаській областях є співмірним, але виживаність хворих у цих регіонах значно відрізняється.

Наведені у таблиці значення свідчать, що в таких областях як Житомирська, Рівненська та Чернівецька виживаність хворих на РГЗ є достовірно (за Z-критерієм) нижчою, ніж в інших, причому рівень спостереження хворих в цих регіонах виявився також низьким. Велика кількість втрачених з-під нагляду хворих впливає на значення показника виживаності в бік його зниження, що також демонструють отримані дані. Одночасно слід нагадати, що достовірну оцінку виживаності можна отримати лише при сумлінному виконанні правил диспансерного нагляду хворих та відстеження їхнього життєвого статусу, не оновлюючи безпідставно дату останнього спостереження хворого. Інакше показник виживаності буде ще менше відповідати реальності і може не викликати довіри, як, наприклад, в регіонах, де рівень виживаності вище середнього по Україні при тому, що пропорція втрачених з-під нагляду хворих теж більше середньоукраїнського показника.

Отримані результати свідчать про необхідність детального вивчення на місцях достовірності визначення стадії ЗН, якості наданого лікування та інших параметрів, які впливають на рівень 5-річної виживаності. Не останню роль в процесі онкологічної допомоги відіграє дотримання стандартів діагностики та лікування в усіх лікувальних закладах, які надають медичну допомогу онкологічним хворим, а також організація диспансерного спостереження хворих на ЗН в регіоні. Проведені в НКР дослідження показали, що до 50% хворих на рак вибувають з-під диспансерного нагляду вже впродовж 3-го року після встановлення діагнозу, що може знижати оцінку ефективності діагностично-лікувальних заходів, отримувану шляхом обчислення показника 5-річної виживаності. Незважаючи на це, використання показника виживаності дозволяє отримати найбільш об'єктивну інформацію для оцінки стану надання онкологічної допомоги населенню та визначення пріоритетів в організації протиракової боротьби. Застосування загальноприйнятого у світовій практиці показника 5-річної виживаності забезпечує порівнянність результатів аналізу, отриманих в популяції України та окремих регіонів, з міжнародними даними.

Методика обчислення показників виживаності може бути широко використана у наукових популяційних і клінічних дослідженнях для оцінки ефективності організації спеціалізованої онкологічної допомоги, а також у педагогічному процесі.

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ГЛЛ	гострий лімфолейкоз
ДІ	довірчий інтервал
ЗН	злякисне новоутворення
МАДР	Міжнародна агенція з дослідження раку
РГЗ	рак грудної залози
РПЗ	рак передміхурової залози

## ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. The EUROCORE-3 database: methodology of data collection, standardization, quality control and statistical analysis / R. Capocaccia [et al.] // *Ann. Oncol.* - 2003. - Vol. 14 (Suppl. 5).
2. EUROCORE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century / M. P. Coleman [et al.] // *Ann. Oncol.* - 2003. - Vol. 14 (Suppl. 5).
3. EUROCORE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990–1994. Results and commentary / M. Sant [et al.] // *Ann. Oncol.* - 2003. - Vol. 14 (Suppl. 5).
4. Electronic availability of EUROCORE-3 data: a tool for further analysis/P. Roazzi [et al.] // *Ann. Oncol.* - 2003. - Vol. 14 (Suppl. 5).
5. EUROCORE-4. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–1999 / F. Berrino [et al.] // *Lancet Oncol.* - 2007. - Vol. 8. - P.773-784.
6. The EUROCORE-4 database on cancer survival in Europe: data standardization, quality control and methods of statistical analysis / R.de Angelis [et al.] // *Acta Oncol.* - 2012. - Vol. 51. - P. 441–453.
7. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5 – a population-based study / R. de Angelis [et al.] // *Lancet Oncology.* – 2014. – Vol.15. – P.23-34.
8. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Е.Л., Рижов А.Ю., Сумкіна О.В., Куценко Л.Б. Застосування показників популяційної виживаності як критерію оцінки онкологічної допомоги хворим на рак сечостатевої системи // *Клиническая онкология*, 2014, № 3 (15).- С. 11 – 14.
9. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных / В.М. Мерабишвили. - Вып. 2, ч. 1 / Под ред. Ю.А. Щербука. - СПб., 2011.- С. 23-25.
10. Выживаемость онкологических больных на популяционном уровне (Данные первого в России канцер-регистра) / В.М. Мерабишвили [и др.] // *Вопр. онкол.*- 2000. - Т. 46, № 3. – С. 263–273.
11. Показники виживаності хворих на основні форми злякисних новоутворень / З.П. Федоренко, Л.О.Гулак, Є.Л. Горох, С.В. Бондар та ін. *Рак в Україні. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України*, Київ. – 2000. – С. 48-61.
12. Аналіз виживаності хворих на рак в Україні / З.П. Федоренко, Л.О.Гулак, Є.Л. Горох, А.Ю. Рижов та ін. – *Рак в Україні. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України*, № 11, Київ. – 2010.– С. 4-13.
13. Виживаність хворих як індикатор якості організації онкологічної допомоги хворим на рак шийки матки / З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко, Л.О.Гулак, Є.Л. Горох та ін. *Рак в Україні. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України*, № 13, Київ. – 2012.– С. 72-87.

14. Порівняльний аналіз виживаності хворих на злоякісні новоутворення 2002-2004 і 2005-2007 рр. в Україні / З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак, Є.Л. Горох та ін. – Рак в Україні. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України, № 15. Київ. – 2014. – С. 72-87.
15. Березкин, Д.П. Изучение выживаемости и индивидуальный прогноз при злокачественных опухолях / Д.П. Березкин // Общая онкология / Под ред. Н.П. Напалкова. - Л., 1989. - С. 608-632.
16. Расчет критерия выживаемости онкологических больных на территориальном уровне /В.М. Мерабишвили [и др.] // Вопр. онкол.– 2000.–Т. 46, № 2. – С.149–152.
17. Програма SEER (Surveillance, Epidemiology, End Results) Національного інституту раку США [Електронний ресурс]. - 2009. - Шлях доступу: <http://seer.cancer.gov>. - Дата доступу: 24.06.2014.
18. Антоненкова Н.Н., Якимович Г.В., Прудывус И.С., Алексеева Е.П. Методы оценки выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями и утраченного ими жизненного потенциала // Онкологический журнал.- 2012.- Т.6, №4 (24).- С. 54-61.
19. Parkin D.M., Hakulinen. Analysis of survival // O.M. Jensen, D.M.Parkin, R. MacLennan, C.S. Muir, R.G.Skeet Cancer Registration: Principles and Methods Lyon: IARC, 1991. – P.159-176.
20. Dos Santos Silva I. Introduction to survival analysis // Cancer epidemiology: principle and methods, Lyon, 1999. – P. 263-276.
21. Cutler S. J., Ederer F. Maximum utilization of the life table method in analyzing survival / S. J. Cutler, F. Ederer // J. Chronic Diseases. – 1958. – Vol. 8. – P. 699-712.
22. Ederer F. The relative survival rate: a statistical methodology / F. Ederer, L. M. Axtell, S. J. Cutler // Nat. Cancer Inst. Monogr. – 1961. – Vol. 6. – P. 101-121.
23. Kaplan E.L., Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations // Journal American Statistical Association. – 1958. – 53. – С. 457-481.
24. Greenwood M. The natural duration of cancer / Reports on Public Health and medical subjects, London, 1926. – Vol. 33. – P. 1-26.
25. Щепотін І.Б., Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Е.Л., Рижов А.Ю., Сумкіна О.В., Куценко Л.Б., Використання показника виживаності як критерію оцінки якості онкологічної допомоги населенню // Клиническая онкология, 2013, № 4 (12).- С. 21-24
26. Ryzhov A., Fedorenko Z., Gorokh E. The Use of Hospital-Based Cancer Registries as a Source for National Cancer registry of Ukraine // 35<sup>th</sup> International Association of Cancer Registries Conference, Buenos Aires, Argentina, 22-24 oktober 2013.- P. 47.
27. Гайсенко А.В., Михайлович Ю.Й., Гулак Л.О., Журбенко А.В. Оцінка показника виживання як індикатора якості надання спеціалізованої медичної допомоги хворим онкологічного профілю // Онкологія, 2010, т.12, № 1 (43). - С.97-102.
28. Global Health Observatory Data Repository. Life tables by country. Ukraine / World Health Organization [Електронний ресурс]. - Шлях доступу: <http://apps.who.int/gho/data/?theme=main&vid=61740>. - Дата доступу: 02.02.2014.