

# Yarışan Risklerin Varlığında Sağkalım Analizi

## Survival Analysis in the Presence of Competing Risks

Bahar TAŞDELEN,<sup>a</sup>  
Semra ERDOĞAN,<sup>a</sup>  
Mehmet ÇAĞLIKÜLEKÇİ,<sup>b</sup>  
Uğur ALTUN<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Biyostatistik AD,  
<sup>c</sup>Genel Cerrahi AD,  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Mersin

<sup>b</sup>Genel Cerrahi AD,  
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 12.11.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 16.02.2009

Çalışmanın özeti 27-30 Mayıs 2008  
tarihinde XI. Ulusal Biyoistatistik Kongresi  
kitapçığında basılmıştır.

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Bahar TAŞDELEN  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Biyostatistik AD, Mersin,  
TÜRKİYE/TURKEY  
bahartasdelen@mersin.edu.tr

**ÖZET Amaç:** Klasik sağkalım analizlerinde genellikle tek bir başarısızlık (ölüm, hastalığın nüksetmesi vb.) nedeni araştırılmaktadır. Ancak çoğu kez, başarısızlığa birden fazla faktör etki etmekte ve bu faktörlerden birisi öne çıkarak başarısızlığa neden olursa, sağkalım analizlerinin yarışan riskler dikkate alınarak yapılması gerekmektedir. Birden fazla başarısızlık riski olduğunda Kaplan-Meier (1-KM) yönteminde ilgilenilen başarısızlık riski dikkate alınmakta ve diğer başarısızlık riskleri sansürlü veri olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle Kaplan-Meier yöntemi sebebe özel başarısızlık olasılığını gerçek değerinde tahmin etmektedir. Yarışan risklerin var olduğu veri setlerinde sağkalım analiz etmek için, Kaplan-Meier yerine birikimli sıklık yönteminin kullanılması daha uygundur. **Gereç ve Yöntemler:** Periampüller bölge kanseri için sağkalım analizi, Kaplan-Meier yöntemi ve yarışan riskler dikkate alınarak birikimli sıklık yöntemi ile yapılmıştır. Ayrıca kanser veya başka nedenlerle ölüm olasılığı üzerine yaşın etkisini değerlendirmek amacıyla, yetişkin (43-59) ve yaşlı (60-70) hastaların yaşam süreleri Gray testi ile karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Kaplan-Meier ve birikimli sıklık yöntemine ait sonuçlar karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. İlk 4 hafta içerisinde yarışan risklerden dolayı ölümler meydana gelmiş ve bu nedenle 1-KM olasılıkları birikimli sıklık olasılıkları ile karşılaştırıldığında daha büyük değer aldıkları saptanmıştır. **Sonuç:** Sağkalım analizlerinin birinci aşaması daima başarısızlık sebebinin birden fazla olup olmadığını ortaya koymak olmalıdır. Daha sonra uygun analiz yönteminin seçimi ve uygulanması, sonuçların güvenilirliği için önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Sağkalım analizi, Kaplan-Meier tahmini, pankreatikoduodenektomi

**ABSTRACT Objective:** Commonly, single failure type (die, relapse, etc.) is evaluated in classical survival analysis. However, failures may be of several distinct types and the observation of any one of them prevents the observation of the others. In this situation, survival analysis must be done by considering competing risks. In the Kaplan-Meier (1-KM) method, failures due to other causes are treated as censored observations. Hence, the Kaplan-Meier method overestimates the cumulative probability of cause-specific failure. Instead, the cumulative incidence method should be used to analyze survival in the presence of competing risks. **Material and Methods:** Survival of periampullar region cancer was done by using Kaplan-Meier method and cumulative incidence method by considering competing risks. For investigation of the effect of age on the failure probability of cancer or other causes, survival times of adult (43-59) and elderly (60-70) patients were compared using Gray test. **Results:** The results for Kaplan-Meier and cumulative incidence methods were evaluated comparatively. In the first four week, mortalities were occurred due to competing risks. Thus Kaplan-Meier (1-KM) probabilities were found relatively larger than cumulative incidence probabilities. **Conclusions:** The first stage of survival analysis should always be to present whether multiple failure types. Then, the selection and application of a suitable analysis technique are important for the reliability of the results.

**Key Words:** Survival analysis, Kaplan-Meiers estimate, pancreaticoduodenectomy

Günümüzde pek çok sağkalım verisi, uygun yöntemler kullanılarak analiz edilmektedir. Ancak, analiz sırasında çoğu kez, ilgililenen olaya ait başarısızlıklar dışında meydana gelen başarısızlıklar ya göz ardı edilmektedir ya da sansürlü veri olarak kabul edilmektedir. Oysaki bu tip verilerin analizi için de uygun yöntemler geliştirilmiştir.

Klasik sağkalım analizlerinde genellikle tek bir başarısızlık (ölüm, hastalığın nüksetmesi vb.) nedeni araştırılmaktadır. Ancak bazen hastaların birçok başarısızlık nedenine maruz kaldığı durumlar söz konusu olabilir. Böyle bir durumda başarısızlık nedenlerinden sadece birini dikkate alıp diğer başarısızlık nedenlerinin göz ardı edilmesi doğru bir karar değildir. Bütün başarısızlık nedenlerinin bir arada düşünülmesi ve incelenmesi gerekir. Başarısızlığa birden fazla faktör etki eder ve bu faktörlerden birisi öne çıkarak başarısızlığa neden olursa ve diğer faktörlerin öne çıkmasını engellerse buna “yarışan risk” adı verilmektedir. Yarışan risk analizinin en önemli ön koşulu, risklerin bağımsızlığıdır.<sup>1,2</sup>

Yarışan riskler analiz edilirken, parametrik ve parametrik olmayan yaklaşımlardan yararlanılmaktadır. Bu yaklaşımların seçiminde veri tipi önem taşımaktadır. Parametrik yaklaşımda, başarısızlık nedenlerinin yanı sıra yaşam süresi üzerine etkide bulunan ortak değişkenler (covariates) modele katılırken, parametrik olmayan yaklaşımlarda sadece ölüm nedenleri ve ölüm süreleri dikkate alınarak risk fonksiyonu tahminleri yapılmaktadır.<sup>1</sup>

Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier (K-M) eğrileri ve Cox oransal hazard (proportional hazard) modelleri olay meydana gelinceye kadar geçen süre ile ilgili veri setlerinin analizinde çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Sansürlü (censored) verilerden oluşan bir veri setinde, bir olayın birikimli sıklığının (cumulative incidence) parametrik olmayan tahmini K-M metodu kullanılarak elde edilmektedir. Bu yaklaşımla, bir bireyin hayatta kalma süresinin sansürleyici değişkenden bağımsız olacağı varsayılmaktadır. Birden fazla başarısızlık riski olduğunda K-M yönteminde ilgililenen başarısızlık riski dikkate alınmakta ve diğer başarısızlık riskleri sansürlü veri olarak değerlendirilmektedir. Bu özelliğinden dolayı gerçek değe-

rin üzerinde tahminler vermekte ve bu nedenle K-M yöntemi uygun bir kestirim yöntemi olmamaktadır. Dolayısıyla yarışan risklerin varlığında K-M kestirim yöntemi yerine tüm başarısızlık risklerini dikkate alarak analiz eden birikimli sıklık yönteminin kullanılması daha uygun olmaktadır.<sup>3,4</sup>

Bu çalışmada, periampüller bölge kanseri nedeni ile tedavi gören fakat takip süresi içinde kanser veya diğer nedenlerden ölenlerin sağkalım analizlerinin K-M ve birikimli sıklık yöntemleri ile yapılması ve sonuçlarının karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Periampüller bölge kanserlerinde cerrahi öncesi doğru tanı konulması ve dikkatli olgu seçimi morbidite ve mortalitenin azalmasında önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Pankreatikoduodonektomi bu bölgenin tümörlerinde etkin tedavi yöntemi olarak bilinmektedir. Bu amaçla MEÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında Ocak 2001-Mart 2008 tarihleri arasında periampüller bölge kanseri nedeni ile pankreatikoduodonektomi ve/veya total pankreatektomi yapılan 41'i erkek, 19'u kadın olmak üzere 60 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması  $59.25 \pm 6.62$  (43-70) olup, ölüm nedenleri kanser ve diğer nedenler olmak üzere iki tiptir. 15 hasta ise sansürlü veri olarak çalışmada yer almaktadır. Hastaların yaşam süreleri hafta olarak verilmiştir. K-M ve birikimli sıklık yöntemlerinin analizleri NCSS 2007 (free trial version) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Yaş ile ölüm riski arasındaki ilişki hastalar iki gruba ayrılarak (yaş <60 ve yaş ≥60) Gray testi ile değerlendirilmiş ve R paket programı kullanılmıştır.

## BİRİKİMLİ SIKLIK YÖNTEMİ

Birikimli sıklık yöntemi ilk olarak Kalbfleisch ve Prentice tarafından önerilmiş fakat yarışan riskin varlığında kovaryatların etkisinin nasıl test edileceği konusunda ortak bir karara varılamamıştır. Yaptıkları simülasyon çalışması sonucunda, hazard oranı üzerine kovaryatların etkilerinin test edilmesinde ve ayrıca hazard oranı tahminlerinde, Cox oransal hazard modelinin geçerli sonuçlar verdiğini göstermişlerdir.<sup>5</sup> Kalbfleisch ve Prentice'in ar-

dından Pepe ve Mori yarışan risk çözümlemesi için yarışan risklerin varlığında K-M yönteminin uygun olmadığını ve buna alternatif olarak birikimli sıklık ve koşullu olasılıkların kestirimini önermektedirler.<sup>6</sup> Birikimli sıklık yöntemi ile elde edilen ölüm olasılıkları daima 1-KM olasılıklarından daha düşüktür. Bunun sebebi, Kaplan-Meier yaklaşımında yarışan riske maruz kalarak ölmüş olan bireylerin sansürlü olarak kabul edilmesidir.<sup>3,7</sup> Birikimli sıklık yöntemi her bir zaman aralığı için olasılıkları hesaplamakta ve birikimli olasılıkları dikkate almaktadır.<sup>4,8</sup>

### BİRİKİMLİ SIKLIK EĞRİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Farklı tedavi grupları arasındaki birikimli sıklık eğrilerini karşılaştırmak, belirli bir hasta için en uygun tedavi yönteminin seçiminde oldukça faydalıdır. Yarışan riskler olmadığı durumda K-M birikimli sıklık eğrilerinin karşılaştırılması için Mantel-Haenzel log-rank testi kullanılmaktadır. Yarışan risklerin varlığında bu test uygun bir test değildir. Farklı gruplar arasındaki birikimli sıklık fonksiyonlarını karşılaştırmak için Gray testi kullanılmaktadır. Bu test, ilgilenilen başarısızlık durumu için alt dağılım fonksiyonlarının hazard oranlarının ağırlıklandırılmış ortalamalarının karşılaştırması temeline dayanmaktadır ve test istatistiği Ki-Kare dağılımına sahiptir.<sup>4,8</sup> Alternatif olarak kullanılan diğer yöntemler ise Lin tarafından önerilen, birikimli sıklık olasılıklarının karşılaştırıldığı Kolmogorov-Smirnov tipi bir test ile Pepe tarafından önerilen iki grubun ilgilenilen olay bakımından birikimli sıklık fonksiyonları arasındaki farkın integralinin alınması ile elde edilen bir testtir.<sup>9-12</sup>

Klasik yaşam analizlerinde birikimli sıklık fonksiyonları üzerinden risk faktörlerinin (kovaryatların) etkileri araştırılmak istendiğinde Cox oransal hazard modeli uygun iken yarışan risklerin varlığında bu metodun yerine Klein ve Anderson (2005) tarafından, birikimli sıklık fonksiyonu üzerine ortak değişkenlerin etkilerinin modellendiği bir regresyon analizi önerilmektedir.<sup>4</sup>

### BULGULAR

Çalışmada, periampüller bölge yerleşimli kanser hastalarının kanser veya diğer nedenlerle ölüm ola-

sılıkları KM ve birikimli sıklık yöntemi ile hesaplanmıştır (Tablo 1). Ayrıca her iki yöntem kullanılarak elde edilen ölüm olasılıkları grafiksel olarak da verilmiştir (Şekil 1). Kanser nedeniyle ölen hastalara ait ortalama yaşam süresi 45 (%95 GA: 29.71-60.29) ve diğer nedenlerle ölen hastaların ortalama yaşam süresi 3.00 (2.39-3.61) olarak bulunmuştur. Tabloya göre ilk 4 hafta içerisinde yarışan riskler gerçekleşmiştir ve buna göre 1-KM olasılıkları birikimli sıklık olasılıkları ile karşılaştırıldığında daha büyük değerlere sahiptir. Ayrıca, hafta hafta ölüm olasılıkları karşılaştırıldığında 5. hafta için 1-KM ve birikimli sıklık yöntemi arasındaki fark 0,0037 iken, 96. haftada bu fark 0,1244'e ve 173. haftada 0,1833'e kadar çıkmaktadır. Yani diğer nedenlerden dolayı meydana gelen ölümler dikkate alınmadığı takdirde ölüm olasılığı %18 kadar daha fazla tahmin edilmektedir. Bu farklılık göz ardı edilmemesi gereken bir farklılıktır. Birikimli sıklık yöntemine ait olasılıklar dikkate alındığında kanserden ölüm riskinin diğer nedenlerle karşılaştırıldığında 4,45 kat (0,8167/0,1833) daha fazla olduğu söylenebilir. Ayrıca yaşayan, kanser nedeniyle ve diğer nedenlerle ölen yetişkin (43-59) ve yaşlı (60-70) hastaların yaşam süreleri Gray testi ile karşılaştırıldığında kanser nedeniyle ölüm veya yaşam olasılığı üzerine yaşın anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür ( $p_{yaşayan}=0.71$ ,  $p_{kanser}=0.33$ ). Diğer nedenlerle ölen hastalar yaş gruplarına ayrıldığında (<60 ve ≥60) gruplardaki gözlem sayısının karşılaştırma yapmak için yeterli olmadığı görülmüş ve Gray testi uygulanmamıştır. Yaş gruplarına ve izlem süresi sonundaki durumlarına göre hastaların birikimli ölüm olasılıkları grafiksel olarak da verilmiştir (Şekil 2). Buna göre yaşlı hastaların en fazla 60 hafta yaşadıkdan sonra kanser nedeniyle öldükleri söylenebilir. Bununla birlikte diğer nedenlerle ölenler arasında en fazla ölüm, yaşlı hastalar arasında görülmüştür. Burada yaş diğer sebeplerden ölümü tetikleyen faktör olarak değerlendirilebilir.

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Biyoistatistik kendini her geçen gün yenileyen ve mevcut analiz yöntemlerini güncelleyen bir bilim dalıdır. Veri tipine en uygun yöntem belirlenirken amaç, var olan yöntemin eksiklerini gidermek olabi-

**TABLO 1:** Yaşam süresine karşılık birikimli sıklıklar ve 1-KM olasılıkları.

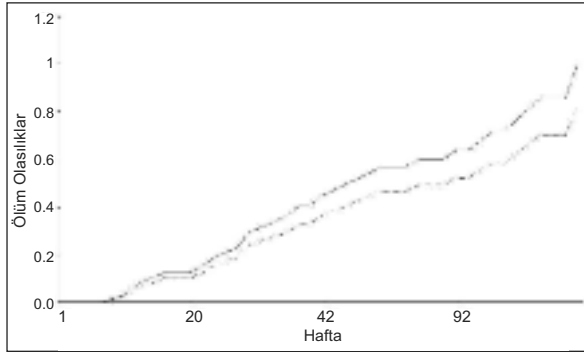
Yaşam süresi (hafta)	Risk altındaki hasta sayısı			Birikimli Sıklık ve % 95 CI			
	Kanserden ölenler	Diğer	1-KM (Kanser)	1-KM (Diğer)	Kanser	Diğer	
1	60	0	4	0	0.0667	0	0.0667 (0.0259-0.1718)
2	56	0	3	0	0.1167	0	0.1167 (0.0582-0.2341)
3	53	0	3	0	0.1667	0	0.1667 (0.0947-0.2935)
4	50	0	1	0	0.1833	0	0.1833 (0.1075-0.3127)
5	49	1	0	0.0204	0.1833	0.0167 (0.0024-0.1164)	0.1833 (0.1075-0.3127)
6	48	1	0	0.0408	0.1833	0.0333 (0.0085-0.1302)	0.1833 (0.1075-0.3127)
7	47	2	0	0.0816	0.1833	0.0667 (0.0259-0.1718)	0.1833 (0.1075-0.3127)
8	45	1	0	0.102	0.1833	0.0833 (0.0360-0.1929)	0.1833 (0.1075-0.3127)
96	9	1	0	0.6786	0.1833	0.5542 (0.4292-0.7155)	0.1833 (0.1075-0.3127)
98	8	1	0	0.7188	0.1833	0.5870 (0.4598-0.7493)	0.1833 (0.1075-0.3127)
105	7	0	0	0.7188	0.1833	0.5870 (0.4598-0.7493)	0.1833 (0.1075-0.3127)
117	6	1	0	0.7656	0.1833	0.6253 (0.4956-0.7889)	0.1833 (0.1075-0.3127)
126	5	1	0	0.8125	0.1833	0.6635 (0.5340-0.8245)	0.1833 (0.1075-0.3127)
137	4	1	0	0.8594	0.1833	0.7018 (0.5754-0.8560)	0.1833 (0.1075-0.3127)
142	3	0	0	0.8594	0.1833	0.7018 (0.5754-0.8560)	0.1833 (0.1075-0.3127)
146	2	0	0	0.8594	0.1833	0.7018 (0.5754-0.8560)	0.1833 (0.1075-0.3127)
173	1	1	0	1	0.1833	0.8167 (0.7244-0.9207)	0.1833 (0.1075-0.3127)

leceği gibi, yeni yöntemlerin geliştirilmesi de olabilir. Kullanılan veri sağlık alanına özel, insan hayatını ilgilendiren veriler olduğu için analiz sonuçlarının güvenilirliği yadsınamayacak kadar önemlidir.

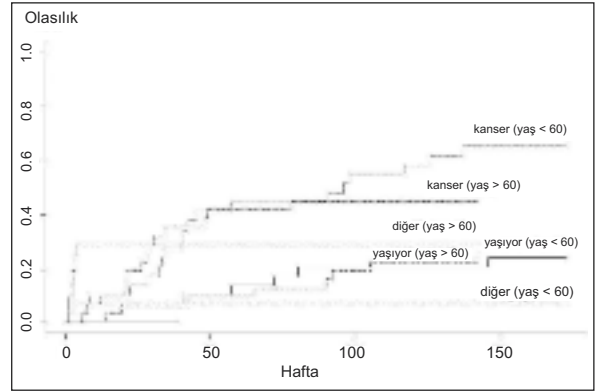
Sağkalım analizlerinde yarışan risklerin dikkate alınmaması sonuçların güvenilirliği ve geçerliliği açısından tehlikeli olabilir. Sağkalım analizi daima ölüm, hastalığın tekrarlanması gibi sonuçlar için yapılmamaktadır. İlgilenilen olay farklı teda-

vileri alan hasta gruplarında izlem süresi içinde iyileşme'de olabilir. İyileşme süresine etki eden faktör sadece tedavi şekli (ilaç, terapi, placebo) olmayabilir. Bunun yanında hastanın yaşı, eşlik eden hastalığı, tedaviye bağlı komplikasyonlar iyileşme süresini etkileyen diğer etkenler olabilir.

İzlem süresi içinde ilgilenilen olaydan dolayı meydana gelen başarısızlık oranının olduğundan düşük veya fazla çıkması, tedavinin etkin dozunu ayar-



ŞEKİL 1: Birikimli sıklık ve 1-KM olasılıklarının grafiksel gösterimi.  
(---: Birikimli sıklık, — : 1-KM)



ŞEKİL 2: Takip süresi içinde hastaların durumunun yaşa göre değişimi.

lamak veya etkin tedavi şeklini belirlemek açısından araştırmacıyı yanlış sonuçlara itebilir. Özellikle kanser gibi hastanın ve doktorun zamanla yarıştığı hastalıklarda, en uygun tedavinin, en uygun dozda ve minimum komplikasyonla uygulanması büyük önem taşımaktadır. Bu sırada, sağkalım süresi analiz edilirken yarışan risklerin göz ardı edilmemesi ve en uygun analiz tekniğinin belirlenmesi gerekmektedir.

Lee ve ark. tarafından, bir, üç ve beş yıllık sağkalım oranları %77.8, %50.0 ve %25.9 olarak verilirken, van Geenen ve ark. tarafından %69, %27 ve %16 olarak bildirilmektedir.<sup>13,14</sup> Bu çalışmada, yarışan riskler dikkate alınarak periampüller bölge kanseri için birikimli sıklık yöntemi ile elde edilen bir yıllık ve üç yıllık sağkalım oranları da (%55.4 ve %29.8) bu

sonuçları desteklemektedir. Bununla birlikte, ülkemizde yapılan yayınlar tarandığında, sağkalım analizinde yarışan risklerin dikkate alındığı Lösemi hastalarında risk faktörlerinin tahmin edildiği çalışma dışında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.<sup>15</sup>

Çalışmadaki analiz sonuçlarından da görüldüğü gibi, yarışan risklerin varlığında K-M tahminleri daima birikimli sıklık değerlerinden daha büyük bir değer almaktadır. Bunun nedeni K-M kestirim yönteminin tek bir başarısızlıkla ilgilenmesi ve diğerlerinin sansürlü veri olarak kabul etmesidir. Eğer ilk olarak gerçekleşen olay ilgilenilen olaydan ileri gelen başarısızlık ise 1-KM olasılıkları ile CI değerleri birbirine eşit olacaktır.<sup>16</sup>

## KAYNAKLAR

- Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson AV Jr, Flournoy N, Farewell VT, Breslow NE. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics* 1978;34(4):541-54.
- Deshpande JV, Purohit SG. Survival, hazard and competing risks. *Curr Sci* 2001; 80(9): 1191-202.
- Satagopan JM, Ben-Porat L, Berwick M, Robson M, Kutler D, Auerbach AD. A note on competing risks in survival data analysis. *Br J Cancer* 2004;91(7):1229-35.
- Kim HT. Cumulative incidence in competing risks data and competing risks regression analysis. *Clin Cancer Res* 2007;13(2 Pt 1):559-65.
- Pintilie M. Dealing with competing risks: testing covariates and calculating sample size. *Stat Med* 2002;21(22):3317-24.
- Pepe MS, Mori M. Kaplan-Meier, marginal or conditional probability curves in summarizing competing risks failure time data? *Stat Med* 1993;12(8):737-51.
- Klein JP, Bajorunaitė R. Inference for competing risks. In: Balakrishnan N, Rao CR, eds. *Handbook of Statistics*. Vol. 23. 1st ed. Amsterdam: Elsevier Science; 2004. p. 291-311.
- Gray RJ. A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988;16(3):1141-54.
- Pepe MS. Inference for events with dependent risks in multiple endpoint studies. *J Amer Statist Assoc* 1991;86(415):770-8.
- Lin DY. Non-parametric inference for cumulative incidence functions in competing risks studies. *Stat Med* 1997;16(8):901-10.
- Bajorunaitė R, Klein JP. Comparison of failure probabilities in the presence of competing risks. *J Stat Comput Simul* 2008;78(10):951-66.
- Bajorunaitė R, Klein JP. Two-sample tests of the equality of two cumulative incidence functions. *Comput Stat Data Anal* 2007;51(9): 4269-81.
- Lee SY, Choi DW, Lee JI, Baik NS, Moon NM, Kim YK. Clinical analysis of the effect of pancreaticoduodenectomy in periampullary cancer. *J Korean Cancer Assoc* 1993; 25(6): 888-98.
- van Geenen RC, van Gulik TM, Offerhaus GJ, de Wit LT, Busch OR, Obertop H, et al. Survival after pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: an update. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(6):549-57.
- Demirüstü C, Özdamar K. [The estimation of risk factors in leukemia with competing risks]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25(1):20-8.
- Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999;18(6):695-706.