



Görelî yaşâm tabloları ve bir uygulama

Sema Akyol¹

Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi,
İstatistik Bölümü
06800-Beytepe, Ankara, Türkiye
akyolsema17@gmail.com
0000-0003-3360-5164

Nihal Ata Tutkun

Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi,
İstatistik Bölümü
06800-Beytepe, Ankara, Türkiye
nihalata@hacettepe.edu.tr
0000-0001-5204-680X

Öz

Uzun süreli yaşâm çözümlemesi çalışmalarında ölüm nedeni bilgisi bulunmayabilir veya eksik olabilir. Ölüm nedeni belli olmadığında veya eldeki güvenilir olmadığında hastalığa bağlı yaşâm olasılığını doğrudan tahmin etmek mümkün olmayabilir. Bu nedenle hastalığa bağlı yaşâm olasılığı, bazen hastalık teşhisi konulmuş bir grup ile daha geniş bir kitle arasındaki görelî yaşâm olasılığının bir ölçüsü ile değerlendirilmektedir. Görelî yaşâm çözümlemesinde yaşâm tablolarının oluşturulması ve yaşâm olasılıklarının elde edilmesi önemli bir yere sahiptir. Bu olasılıkların tahmini için Ederer I, Ederer II, Hakulinen ve Pohar Perme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler, literatürde yer alan ve yarışan riskleri içeren prostat kanseri veri kümesi üzerinde uygulanmıştır. Farklı yaş grupları için görelî yaşâm olasılıklarını içeren yaşâm tabloları elde edilmiştir. Görelî yaşâm olasılığı için Ederer I, Ederer II, Hakulinen ve net yaşâm olasılığı için Pohar Perme yöntemleri kullanılmış, elde edilen sonuçlar arasında belirgin bir farklılık görülmemiştir. Tüm yöntemlerde prostat kanserine yakalanmış erkek hastalara ait beş yıllık görelî yaşâm olasılığı 44-59 yaş aralığındaki hastalar için %44, 60-74 yaş aralığındaki hastalar için %49 ve 75 yaş ve üzeri hastalar için %36 olarak elde edilmiştir. Benzer biçimde yaş standartlaştırma kullanılarak da yaşâm tabloları oluşturulmuş, yaş standartlaştırması sonucunda yaşâm olasılıklarında belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca hem prostat kanserine bağlı hem yarışan risklere bağlı kaba ölüm olasılıkları elde edilmiş ve yorumlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Görelî yaşâm, Net yaşâm, Yarışan riskler, Yaşâm tablosu, Aşırı tehlike oranı

Abstract

Relative survival tables and an application

In survival analysis studies with long follow-up periods, cause of death information may not be available or there may be some lack of information. It may not be possible to directly predict the probability of survival due to the disease when the cause of death is unclear or the available information is unreliable. Therefore, the probability of survival due to the disease is sometimes evaluated by a measure of the relative probability of survival between a group diagnosed with the disease and the larger population. Creating life tables and obtaining survival probabilities have an important place in relative survival analysis. For the estimation of these probabilities Ederer I, Ederer II, Hakulinen and Pohar Perme methods are used. In this study, these methods were applied on the prostate cancer dataset in the literature which includes competing risks. Life tables containing relative survival probabilities for

¹ Bu çalışma birinci yazarın yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

different age groups were obtained. Ederer I, Ederer II, Hakulinen methods were used for the relative survival and Pohar Perme method was used for the net survival and no significant difference was observed between the results obtained. In all methods, the five year relative survival for male patients with prostate cancer was 44% for patients were aged 44-59, 49% for patients were aged 60-74, and 36% for patients were aged 75 or over. Similarly, life tables were created using age standardization, no significant difference was observed in survival probabilities as a result of age standardization. In addition, crude death probabilities due to both prostate cancer and competing risks were obtained and interpreted.

Keywords: *Relative survival, Net survival, Competing risks, Life table, Excess hazard ratio.*

1. Giriş

Bir birimin belirtilen zamana kadar ilgilenilen olayı yaşamamış olma olasılığı olarak ifade edilen yaşam olasılığının hesaplanmasında parametrik ya da parametrik olmayan çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Araştırmacıların çoğu yaşam olasılığı ile ilgili hesaplamalarda adil bir sonuca ulaşabilmek için ilgilenilen hastalık nedeniyle gerçekleşmemiş olan ölümleri ele almamaktadır. Ölüm zamanı hakkında doğru bilgilerin elde edildiği birçok durumda bile ölüm nedeni ile ilgili bilgi genellikle mevcut değildir. Ayrıca, ölüme yol açan durumlarla ilgili bilgiler ölüm belgelerinde eksik veya yanlış olabilmektedir [1-4]. Bilgilerin doğruluğu ile ilgili problemlerin dışında doğru bilgileri yorumlama zorluğu da ayrı bir problem ortaya çıkarmaktadır. Özellikle kanser araştırmalarında, çoğu kanser hastası orta yaş geçmiş olduğundan hastaların ilgilenilen hastalık dışındaki nedenlerden ölme risklerinin ihmal edilmemesi ve yapılan analizlerde bu riskin her zaman göz önünde bulundurulması gerekmektedir [1].

Kitleye dayalı kanser araştırmalarında çoğunlukla, nedene-özgü ve kaba olasılıklar yerine göreceli yaşam olasılıkları kullanılmaktadır. Göreceli yaşam olasılığı hesaplamalarında yarışan risklerden kaynaklanan aşırı tehlike düzeltilerek ilgilenilen hastalık için ölüm olasılıkları tahmin edilmektedir. Yani göreceli yaşam çözümlemesi, ilgilenilen hastalık türünden kaynaklanan ölümleri diğer tüm nedenlere bağlı ölümlerden ayrı tutmaya çalışmaktadır. Göreceli yaşam olasılığı, ilgili kuşakta tüm nedenlere bağlı gözlenen yaşam olasılığı ve kitlede karşılaştırma yapmaya uygun bir grup için beklenen yaşam olasılığı kullanılarak hesaplanmaktadır [1, 5].

Birikimli göreceli yaşam olasılığını hesaplamak için Ederer ve ark. [4] tarafından önerilen ve Ederer I yöntemi olarak bilinen bu yöntemde, birikimli gözlenen yaşam olasılığının birikimli beklenen yaşam olasılığına bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Diğer bir yöntem ise koşullu göreceli yaşam olasılıklarının çarpımına dayanan ve Ederer ve Heise [6] tarafından önerilmiş olan Ederer II yöntemidir. Takip süresinin on yıl üzerinde olması durumunda bu iki yöntem kullanılarak elde edilen sonuçlar arasında farklılık olduğu görülmüştür [7-9]. Literatürde yaygın kullanılan bir diğer yöntem ise göreceli yaşam olasılığının yıllar içinde sabit kaldığı ve bilgi içeren durdurmanın olduğu durumlarda optimal sonucu veren Hakulinen [8] yöntemidir. Ancak göreceli yaşam olasılığının yıllar içinde sabit kalmadığı kanser araştırmalarında da Hakulinen yönteminin kullanıldığı görülmüştür. Ederer I, Ederer II ve Hakulinen tahmin edicileri, göreceli yaşam olasılığı tahmininde beklenen yaşam olasılığını hesaplamak için önerilmiş olsa da net yaşam olasılığının tahmin edicileri olarak da yorumlanmıştır [1].

Göreceli yaşam çözümlemesinde tehlike kavramı yerine aşırı tehlike kavramı yer almaktadır. Aşırı tehlike, tüm nedenlere bağlı ölüm olasılığı ile kitleden karşılaştırılabilir bir gruba ait beklenen ölüm olasılığı arasındaki fark olarak tahmin edilir [1, 5].

Aşırı tehlikeyi modellemek için kullanılan yaygın yöntemler, orantılı tehlikeler varsayımını [10-15] veya toplamsal bir modelin benimsenmesini [16-18] gerektirmektedir. Modellemeyi içeren herhangi bir yaklaşım, modelde kullanılan varsayımların geçerliliğine bağlı olacaktır. Net yaşam olasılığı için herhangi bir varsayım gerektirmeyen yeni bir net yaşam olasılığı tahmin edicisi Perme, Stare ve

Esteve [19] tarafından önerilmiştir. Bu çalışmada Ederer I, Ederer II ve Hakulinen tahmin edicilerinin net yaşam olasılığı olarak yorumlanmasının yanlış sonuçlara neden olacağı da belirtilmiştir.

Görelî yaşam çözümlemesi literatürüne ait ilk çalışmalar 20. yüzyılın ortalarında başlamış olsa da bu yöntemleri uygulayabilmek için kullanılan istatistiksel yazılımlar 21. yüzyılın başında geliştirilmeye başlanmıştır. Görelî yaşam çözümlemesi için Pohar ve Stare [20], çeşitli yaklaşımların mevcut olduğunu [13, 21] ve farklı görelî yaşam modelleri için uyumlu bir R paketi önermişlerdir. Görelî yaşam çözümlemesi için kodlar SAS programında Dickman ve ark. [13] ve Stata programında ise Dickman ve Coviello [22] tarafından önerilmiştir.

Bu çalışmada, yaşam tablolarını oluştururken kullanılan yaşam olasılıklarını görelî yaşam çözümlemesi yöntemleri ile elde etmek ve uygulamasını göstermek amaçlanmıştır. Görelî yaşam tablolarını inceleyen uygulamalı çalışmalar literatürde de sınırlıdır ve bu çalışma da Türkçe yazılmış ilk kaynak olma özelliğine sahiptir. Çalışmanın ikinci bölümünde görelî yaşam çözümlemesi açıklanarak gözlenen yaşam olasılığı tahmini, beklenen yaşam olasılığı tahmin yöntemleri kapsamında Ederer I, Ederer II ve Hakulinen yöntemleri ve yaş standartlaştırma yöntemleri incelenmiştir. Üçüncü bölümde, literatürde yer alan ve yarışan riskleri içeren prostat kanseri veri kümesi üzerinde görelî yaşam çözümlemesi yöntemleri uygulanmış ve sonuçlar elde edilmiştir. Dördüncü bölümde ise sonuçlar ve önerilere yer verilmiştir.

2. Görelî Yaşam Çözümlemesi

Yaşam çözümlemesinde ilgilenilen olay belirli bir hastalığa bağlı ölüm olduğunda ancak ölüm nedenleri bilinmediğinde veya güvenilmez olduğunda söz konusu hastalığa bağlı ölüm olasılığını doğrudan tahmin etmek mümkün olmayabilir. Böyle durumlarda nedene özgü yaşam olasılıklarının hesaplanması karmaşık bir hale gelebilir ve görelî yaşam çözümlemesinden faydalanılır. Görelî yaşam çözümlemesinin ana kullanımı, kuşaklar arasındaki (farklı ülkeler, zaman içindeki farklı periyotlar vs.) yaşam olasılıklarını karşılaştırmaktır. İlgili hastalığa bağlı yaşam olasılığı, hastalık teşhisi konulan bir grup ile kitle arasındaki görelî yaşam olasılığının bir ölçüsü olarak değerlendirilir [20, 23].

Birikimli görelî yaşam fonksiyonu aşağıdaki biçimde tanımlanır:

$$r(t) = \frac{S_o(t)}{S_P(t)} \quad (1)$$

Burada $S_o(t)$ gözlenen yaşam olasılığını ifade eder. $S_P(t)$ ise, kitle yaşam olasılığı veya beklenen yaşam olasılığı olarak ifade edilir ve kitleye ait yaşam tabloları kullanılarak tahmin edilir. Yöntemler genellikle $r(t)$ 'nin 1'den küçük olduğu verilere uygulanmasına rağmen $r(t)$, negatif olmayan herhangi bir sayı olabilir [1, 20].

Hastalar takip süreleri boyunca ilgilenilen hastalık dışındaki nedenlerden dolayı da ölmektedir. Bu nedenle tahmin edilen yaşam olasılıkları hastaların ilgili kanserden kaynaklı ölüm riskine ilişkin aşırı karamsar bir tablo verebilmektedir. Görelî yaşam çözümlemesi, kanser hastalarını kitle ile karşılaştırıldığında sahip oldukları aşırı ölüm riskinden arındırmak için kullanılmaktadır. Ayrıca ilgilenilen hastalık dışındaki nedenlerden dolayı ölme olasılığı yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha yüksek olduğundan farklı yaş yapılarına sahip hasta grupları arasında gözlenen yaşam olasılıkları karşılaştırılabilir durumda olmayabilir. Yaş gruplarında ilgilenilen kanser türünden kaynaklı ölümler ve başka nedenlerden kaynaklı ölümlerin birbirinden bağımsız süreçler olduğu varsayılırsa başka nedenlerden kaynaklı ölümler durdurulmuş olaylar olarak ele alınabilir [24].

Kanser hastaları için yaşam olasılıkları incelenirken ilgilenilen kanser türü dışındaki nedenlerden kaynaklı ölümlerin etkisi için düzeltilmiş bir yaşam olasılığı ölçüsü olan net yaşam olasılığı kullanılır. Net yaşam olasılığının istatistiksel ve epidemiyolojik literatürde tutarlı bir tanımı bulunmamaktadır. Klinik ortamlarda yürütülen yaşam çözümlemesi çalışmalarında net yaşam

olasılığını tahmin etmek için standart olarak nedene özgü yaşam olasılıkları hesaplanır. Hesaplamalar ilgilenilen hastalık dışındaki nedenlerden ölen hastaların yaşam süreleri durdurularak ve aktüeryal yöntemler veya Kaplan-Meier (KM) tahmin edicisi gibi yaşam çözümlemesi yöntemleri kullanılarak elde edilir. Genel olarak kitleye dayalı çalışmalar ölüm nedeni, nöksler, yan etkiler gibi klinik sonuçlar açısından fazla güvenilir olmasa da uzun bir süre takip edilmiş fazla sayıda hastayı içermektedir. Ölüm nedeni hakkında çoğu zaman doğru ve güvenilir bilgiye ulaşılamadığından nedene özgü yaşam olasılıkları sorun yaratabilmektedir [13, 25]. Örneğin kolon kanseri olan bir hastada kolon kanseri karaciğer metastazına neden olursa ve ölüm gerçekleşirse hastanın ölüm nedeni yanlışlıkla karaciğer kanseri olarak belirtilebilir. Bu durum yaşam çözümlemesinde “diğer nedenlere bağlı ölüm” olarak sınıflandırılır ve hastanın yaşam süresi ölüm gerçekleştiği an durdurulur. Ölüm nedeni hakkında doğru bilgi mevcut olsa bile ölümün ilgili kansere bağlı olarak sınıflandırılıp sınıflandırılmayacağını belirlemek genellikle zordur. Örneğin intihar nedeni veya tedavinin ikincil etkilerine bağlı ölümlerin nasıl sınıflandırılması gerektiği açık değildir. Nedene özgü yaşam çözümlemesinde bir ölümü kısmen kansere bağlı olarak sınıflandırmak mümkün değildir. Bir ölüm ya tamamen ilgilenilen kansere bağlı olarak ya da tamamen başka nedenlere bağlı olarak sınıflandırılabilir. Bu zorluklar nedeniyle kitleye dayalı kanser çalışmalarında net yaşam olasılığını tahmin etmenin yaygın bir yolu olarak göreceli yaşam olasılığı kullanılmaktadır. Göreceli yaşam olasılığı genellikle yaşam tablolarından, hastaların gözlenen yaşam olasılıklarının (tüm ölümlerin olay olarak kabul edildiği) kitleden karşılaştırılabilir bir grubun beklenen yaşam olasılığına oranı olarak tahmin edilir. Beklenen yaşam olasılığı ise yaygın olarak ülke çapındaki yaşam tabloları kullanılarak tahmin edilmektedir [1, 4, 13, 26].

Göreceli yaşam çözümlemesinin başlıca avantajı, ölüm nedenine ilişkin bilginin gerekli olmaması ve aşırı ölüm oranının doğrudan veya dolaylı olarak kansere atfedilebilir olup olmadığına bakılmaksızın kanser teşhisi konulan hastaların yaşadığı aşırı ölüm oranının bir ölçüsünü sağlamasıdır [13].

2.1. Gözlenen Yaşam Olasılığı Tahmini

Gözlenen yaşam olasılığını hesaplamak için yaygın olarak aktüeryal yaklaşım ve tehlike fonksiyonunun dönüşüm yöntemi (the method of transforming the hazard) kullanılmaktadır. Aktüeryal yaklaşımda hastaların hangi zaman aralığında öldüğü veya durdurulduğu bilgisi kullanılarak, her bir aralık için aralığa özgü yaşam olasılığı tahmini hesaplanır [27]. i . aralığın başlangıcına kadarki yaşam olasılığı bilindiğinde i aralığına ait yaşam olasılığı aşağıdaki gibi elde edilir:

$$p_{i,1} = 1 - \frac{d_i}{l_i - \frac{w_i}{2}} \quad (2)$$

Burada d_i ; i aralığındaki ölümlerin sayısı, w_i ; i aralığındaki durdurulmuş hasta sayısı ve l_i ; i aralığında risk altında olan hasta sayısıdır. l'_i ise risk altındaki etkin hasta sayısı (effective number at risk) olarak tanımlanır ve durdurulmuş hastaların ilgili aralığın yarısına kadar risk altında kabul edildiği varsayımıyla aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$l'_i = l_i - \frac{w_i}{2} \quad (3)$$

Zaman, her birey için kesin olarak biliniyorsa tehlike fonksiyonunun dönüşüm yöntemi kullanılarak i zaman aralığına özgü yaşam olasılığı,

$$p_{i,1} = \exp\left(-\frac{d_i}{Y_i} k_i\right) \quad (4)$$

biçiminde hesaplanır. Burada Y_i , i aralığında risk altındaki toplam kişi-zaman (total person-time) ve k_i , i aralığının yıl cinsinden uzunluğunu ifade etmektedir. Bu yöntemde tehlike fonksiyonunun zaman içinde sabit olduğu varsayılmaktadır. Eğer veri kümesinde soldan kesilme (left truncation) gibi bir durum yoksa iki yöntem de birbirine çok benzer tahminler sağlamaktadır [27].

i aralığının sonuna kadar olan birikimli gözlenen yaşam olasılığı ise aralığa özgü yaşam olasılıklarının çarpımıyla aşağıdaki gibi elde edilir:

$$p_i = \prod_{j \leq i} p_{j,1} \quad (5)$$

Aralığa özgü gözlenen yaşam olasılığı için varyans genellikle risk altındaki etkin hasta sayısı kullanılarak,

$$V_{[p_{i,1}]} = p_{i,1}^2 \left(\frac{d_i}{l'_i(l'_i - d_i)} \right) \quad (6)$$

biçiminde elde edilir. Birikimli gözlenen yaşam olasılığı için varyans tahmini ise aşağıdaki gibidir:

$$V_{[p_i]} = p_i^2 \left(\sum_{j \leq i} \frac{d_j}{l'_j(l'_j - d_j)} \right) \quad (7)$$

[1, 26, 27].

2.2. Beklenen Yaşam Olasılığı Tahmin Yöntemleri

Beklenen yaşam olasılığı çeşitli yöntemlerle hesaplanabilir. Literatürde en yaygın kullanılan üç yöntem Ederer I [4], Ederer II [6] ve Hakulinen [8]'dir. Hakulinen, Seppä ve Lambert [9], Ederer II tahmin edicisinin Hakulinen [8] tahmin edicisine tercih edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Ederer II tahmin edicisi, görelî yaşam olasılığı tahmin edicileri arasında tercih edilen bir yöntem olmuştur. Bu üç yöntem, beklenen yaşam olasılığını tahmin etmek amacıyla eşleşen her bireyin ne kadar süre risk altında kabul edildiğine göre farklılık göstermektedir [1, 22].

Regresyon modellemesi yapmadan birikimli görelî yaşam olasılığını hesaplamak için kullanılan "altın standart" yaklaşımı, tanı anındaki hasta sayısı ile orantılı olacak şekilde belirlenmiş ağırlıklarla yaşa özgü birikimli görelî yaşam olasılıklarının ağırlıklı ortalamasıdır [9].

$v_a(t)$, a yaş grubundaki tehlike fonksiyonu olmak üzere, a yaş grubu için t zamanına kadar yaşam olasılığı,

$$r_a(t) = \exp \left[- \int_0^t v_a(u) du \right] \quad (8)$$

biçiminde tanımlansın. Hastaların toplam ölüm tehlikesi $\mu_a(t)$ ve karşılaştırılabilir kitledeki beklenen tehlike $\mu_a^*(t)$ olarak verilsin. Hastalar için ilgili kansere bağlı tehlike fonksiyonu $v_a(t)$, $\mu_a(t)$ ile $\mu_a^*(t)$ arasındaki fark olarak tanımlandığı durumda bu fark ilgili kansere bağlı aşırı tehlike olacaktır. Bu fark olasılık ölçeğine dönüştürüldüğünde ise görelî yaşam olasılığını verecektir. Tüm yaşlar için karşılık gelen olasılık aşağıdaki biçimde olacaktır:

$$r_s(t) = \sum_a w_a r_a(t) \quad (9)$$

Burada w_a , $t=0$ anında a yaş grubuna ait hastaların oranıdır. Bu olasılık, yaş standartlaştırma ile elde edilmiş görelî yaşam olasılığı olarak kabul edilirse tüm yaşlar için aşırı tehlike fonksiyonu;

$$v_s(t) = \sum_a \frac{w_a r_a(t) v_a(t)}{\sum_a w_a r_a(t)} \quad (10)$$

ve karşılık gelen yaşam olasılığı,

$$r_s(t) = \exp \left[- \int_0^t v_s(u) du \right] \quad (11)$$

biçiminde olacaktır. Her yaş grubu için aşırı tehlikeler birbirine eşit olursa, her a değeri için $v_a(t)=v_s(t)=v(t)$ olacaktır [9, 29].

2.2.1. Ederer I Yöntemi

Ederer I yönteminde, beklenen yaşam olasılığı her bireyin kitlenin bir üyesi olacağı varsayımı altında tanının konulmasından belirli bir takip süresine kadar bireye özgü beklenen yaşam olasılıklarının ortalaması olarak hesaplanmaktadır. Bu yöntemde eşleşen bireyler süresiz olarak risk altında kabul edilmektedir. Yani bir bireyin olayı yaşadığı veya durdurulduğu zamanın beklenen yaşam olasılığı üzerinde bir etkisi olmamaktadır [22].

Yaş ile ilgili bilgi içeren durdurmanın olmadığı varsayılınsın. t zamanındaki gözlenen ölüm tehlikesi (observed mortality hazard) t zamanındaki yaşa özgü tehlikelerin ($\mu_a(t)$) ağırlıklı ortalamasıdır:

$$\mu(t) = \sum_a \frac{W_a(t) \mu_a(t)}{\sum_a W_a(t)} \quad (12)$$

Burada $p_a(t)$, t zamanına kadar a yaş grubunda gözlenen birikimli yaşam olasılığı olmak üzere $W_a(t) = w_a p_a(t)$ biçimindedir. t zamanındaki beklenen ölüm tehlikesi ise t zamanındaki yaşa özgü beklenen tehlikelerin ($\mu_a^*(t)$) ağırlıklı ortalamasıdır:

$$\mu_1^*(t) = \sum_a \frac{W_a^*(t) \mu_a^*(t)}{\sum_a W_a^*(t)} \quad (13)$$

Burada, $W_a^*(t) = w_a p_a^*(t)$ olmak üzere $p_a^*(t)$, t zamanına kadar a yaş grubunda kitleye ait beklenen birikimli yaşam olasılığıdır. $\mu_a(t) = \mu_a^*(t) + v_a(t)$ olduğundan aşırı tehlike,

$$v_1(t) = \mu(t) - \mu_1^*(t) = \sum_a \frac{W_a(t) \mu_a^*(t)}{\sum_a W_a(t)} - \sum_a \frac{W_a^*(t) \mu_a^*(t)}{\sum_a W_a^*(t)} + \sum_a \frac{W_a(t) v_a(t)}{\sum_a W_a(t)} \quad (14)$$

biçimindedir. Her a değeri için $r_a(t) = r(t)$ ve $v_a(t) = v(t)$ olursa,

$$p_a(t) = p_a^*(t) r_a(t) = p_a^*(t) r(t)$$

ve

$$\frac{W_a(t)}{\Sigma_a W_a(t)} = \frac{W_a^*}{\Sigma_a W_a^*(t)}$$

biçiminde olacaktır ve buradan $v_I(t) = v(t)$ olduğu söylenebilir.

Genellikle a'nın yüksek yaş grubu değerleri için $r_a(t)$ daha düşük olmaktadır. $\mu_a^*(t)$ ise yüksek yaş gruplarında her zaman daha yüksektir. Dolayısıyla $W_a(t)/\Sigma_a W_a(t)$, $\mu_a^*(t)$ 'ye yüksek yaş grupları için $W_a^*/\Sigma_a W_a^*(t)$ 'ye kıyasla daha az ağırlık verme eğilimindedir [8]. Bunun bir sonucu olarak her a için $v_a(t) = v(t)$ olsa da $v_I(t) < v(t)$ olacaktır. t zamanından önce ortaya çıkan birikimli görelî yaşam olasılığı farklılıkları, t zamanındaki aşırı tehlike üzerinde bir etkiye sahip olmaktadır ve sonuç olarak aşırı tehlike gerçekte olduğundan daha az tahmin edilmektedir. Birikimli görelî yaşam olasılığı ise $r_s(t)$ 'yi gerçekte olduğundan daha fazla hesaplamaktadır:

$$r_I(t) = \exp \left[- \int_0^t v_I(u) du \right] \quad (15)$$

Hasta grubundaki bireylerin birikimli beklenen yaşam olasılığı bu yöntemle göre her bir hastanın takip süresinin başlangıcında (takip süresi ilk aralıkta durdurulmuş olsa bile) birikimli beklenen yaşam olasılıklarının bir ortalamasıdır.

Ederer I yöntemi ile beklenen yaşam olasılığı tahminlerinde yansız sonuçlara ulaşılmasına rağmen bu yöntem yanlı olma potansiyeline sahip bir gözlenen yaşam olasılığı ile birlikte uygulandığında görelî yaşam olasılığının tahminleri yanlı sonuçlanabilmektedir [1, 8, 22].

2.2.2. Ederer II Yöntemi

Ederer ve Heise [6] tarafından önerilmiş Ederer II yönteminde, her takip noktasında gözlem altındaki bireyler için beklenen ölüm olasılığı hesaplanmaktadır. Bu yöntemde eşleşen bireyler, karşılık gelen birey olayı yaşayana veya durdurulana kadar risk altında kabul edilmektedir [22].

Bilgi içeren durdurmanın olduğu varsayılırsa beklenen tehlike fonksiyonu aşağıdaki biçimde olacaktır:

$$\mu_{II}^*(t) = \Sigma_a \frac{W_a(t) \mu_a^*(t)}{\Sigma_a W_a(t)} \quad (16)$$

Aşırı tehlike fonksiyonu ise aşağıdaki gibidir:

$$v_{II}(t) = \mu(t) - \mu_{II}^*(t) = \Sigma_a \frac{W_a(t) [\mu_a(t) - \mu_a^*(t)]}{\Sigma_a W_a(t)} = \Sigma_a \frac{W_a(t) v_a(t)}{\Sigma_a W_a(t)} \quad (17)$$

Her a değeri için $v_a(t) = v(t)$ olursa $v_{II}(t) = v(t)$ olacaktır. Bu yöntemde Ederer I yönteminden farklı olarak yaşa özgü birikimli görelî yaşam olasılıklarının eşitliği konusunda hiçbir varsayımı bulunmamaktadır [9]. Teorik ve deneysel çalışmalar, yaş standartlaştırma gerekmedikçe Ederer II yönteminin kullanılmasını desteklemektedir. Bu yöntem özellikle takip süresinin uzun olduğu ve tahminlerin daha çok genç yaş gruplarına dayandığı çalışmalarda önemli olmaktadır [9].

Bilgi içeren durdurmanın olduğu durum için, $c_a(t)$ potansiyel takip süresi t'den fazla olan a grubundaki hastaların oranı olmak üzere Eşitlik 17, $W_a(t) = w_a p_a(t) c_a(t)$ olarak ifade edildiğinde de geçerli olacaktır. Her a değeri için $v_a(t) = v(t)$ olduğu durumda bilgi içeren durdurma olsa da $v_{II}(t) = v(t)$ biçiminde olacaktır ve $r_s(t)$ 'nin de artmasıyla birikimli görelî yaşam fonksiyonu çarpımsal olarak artacaktır:

$$r_{II}(t) = \exp \left[- \int_0^t v_{II}(u) du \right] \quad (18)$$

ve

$$r_S(t) = \exp \left[- \int_{t_1}^{t_2} v(u) du \right] \quad (19)$$

Genellikle yaşa özgü aşırı tehlikeler eşit olmamaktadır ve $W_a r_a(t) / \sum_a W_a r_a(t)$, $W_a(t) / \sum_a W_a(t)$ 'ye kıyasla yüksek yaş gruplarına daha fazla ağırlık vermektedir. Böyle bir durumda Ederer II yöntemi $r_S(t)$ 'yi gerçekte olduğundan fazla hesaplayabilmektedir. Ancak bilgi içeren durdurmanın olması bu durumu değiştirebilmektedir [9].

Bilgi içeren durdurmanın olduğu durumlarla ilgili olarak Ederer II yönteminin uygulanmasında sakıncalar bulunmaktadır ve beklenen yaşam olasılıklarının önceki aralıklarda gözlenen yaşam olasılıklarına bağlı olması prensipte çekişmeli durabilmektedir. Pratikte ise, bu sorunların etkisinin genellikle küçük ölçekte olacağı değerlendirilmektedir [1, 9, 29].

2.2.3. Hakulinen Yöntemi

Hakulinen [8] tarafından önerilen bir diğer yöntem, Ederer I yöntemi ile aynı gibi görünse de bu yöntemde bilgi içeren durdurma hesaba katılmaktadır [8]. Ederer I yönteminden farklı olarak,

$$W_a(t) = w_a p_a(t) c_a(t) \quad (20)$$

ve

$$W_a^*(t) = w_a p_a^*(t) c_a(t) \quad (21)$$

biçimindedir. Her a için $r_a(t) = r(t)$ ve $v_a(t) = v(t)$ olursa bilgi içeren durdurmanın olduğu varsayımıyla $v_I(t) = v(t)$ olacaktır. $r_a(t)$ 'ler eşit olmadığında birikimli görelî yaşam olasılığının gerçekte olduğundan fazla hesaplanma durumu bilgi içeren durdurma ile değişebilmektedir [9]. Bu yöntemde bireylerin potansiyel takip süreleri dikkate alınır ve bireylerin takip edilemediği durumlarda takip sürelerinin durdurulduğu bir beklenen yaşam tablosundan beklenen yaşam olasılıkları üretilir. Bir bireyin yaşam süresi durdurulursa eşleşen bireyin yaşam süresi de durdurulur. Ancak bir birey ilgilenilen olayı yaşarsa eşleşen bireyin çalışmanın bitiş tarihine kadar risk altında olduğu varsayılır [1, 22, 24].

Eğer yalnızca beklenen yaşam olasılığına ihtiyaç duyulsaydı Ederer I yöntemi en iyi sonucu verebilirdi. Çünkü bu yöntem ile elde edilen sonuçlar kitle alt gruplarının potansiyel geri çekilme (withdrawal) modellerinden bağımsızdır. Ancak gözlenen yaşam olasılıkları karşılığı olacak şekilde hesaplanmadığından bağımlılık sorunu ortaya çıkmaktadır. Her bir alt grup için veya en azından aynı potansiyel geri çekilme modellerine sahip her bir alt grup için ayrı bir yaşam tablosu hesabı, gözlenen yaşam olasılıklarını potansiyel geri çekilme modellerinden bağımsız hale getirmek için gerekli olmaktadır. Elde edilen gözlenen yaşam olasılıkları, daha sonra takip süresinin başlangıcında bu olasılıklara karşılık gelen sonuçlarla orantılı olarak ağırlıklandırılmalıdır. Bununla beraber birkaç yaşam tablosunun kullanılması, analizi karmaşıktır ve yaşa özgü yaşam tablolarının kullanımı, az sayıda hastayı temel aldığından daha az güvenilir tahminler verebilmektedir. Ayrıca bazı alt gruplar için uzun vadeli yaşam olasılığı tahminleri mevcut olmamaktadır. Ederer I yönteminin kullanımı genellikle kitlenin gelecekteki yaşam tablosu hakkında bilgi gerektirmektedir. Bu gibi durumlarda geleceğe dair gerekli olan olasılıklar mevcut olan en güncel yaşam tablosundaki değerlere göre ele alınabilir veya tahmin edilen yaşam tabloları kullanılabilir. Bununla birlikte

hastaların geçmiş deneyimlerine dayanarak elde edilmiş gözlenen yaşam olasılıklarını, kitlenin gelecekteki deneyimlerine dayanarak elde edilen beklenen yaşam olasılıkları ile karşılaştırmak doğru olmayabilir [1, 8, 30].

Bu üç yöntem, görelî yaşam olasılığının paydasını tahmin etmek için önerilmiş olsa da net yaşam olasılığı tahminleri olarak da yorumlanmıştır. Ancak net yaşam olasılığı olarak kullanılmalarının her zaman doğru olmadığı belirtilmiştir [19]. Net yaşam olasılığı, kendi başına kullanılmak üzere değerlendirildiğinde fazla varsayımsal olsa da ülkeler arasında karşılaştırma yapılmak istenen durumlarda kitle ölüm tehlikesinden bağımsız olduğu için çok önemli bir hale gelmektedir. Perme, Stare ve Esteve[19], net yaşam olasılığının tahmini için Ederer I, Ederer II ve Hakulinen tahmin edicilerinin yanlı olduğunu göstermiş ve yeni, yansız bir tahmin edici önermişlerdir. Pohar Perme tahmin edicisi olarak adlandırılan yeni yaklaşımla bir kuşak için net yaşam olasılığı, bireye özgü beklenen yaşam olasılıklarının tersi ile ağırlıklandırılarak tahmin edilmektedir. Bu yöntem, diğer yöntemlerde olduğu gibi karşılaştırılabilir kitle grubundaki beklenen yaşam olasılıkları ile çalışma grubundaki hastaların gözlenen yaşam olasılıklarının doğrudan karşılaştırılmasına dayanmaz. Kitle ölüm olasılıkları, ilgilenilen kanser türü dışındaki nedenlere bağlı ölümlerin tahmini için kullanılmakta ve böylece gerçek ölüm nedenleri hakkında bilgi ihtiyacı olmamaktadır. Diğer yöntemlerden farklı olarak bu yöntemde gözlenen yaşam olasılığı, bilgi içeren bir durdurma olmadığında ve yaşam olasılığı hesaplamalarında zaman sürekli olarak ele alındığında net yaşam olasılığının tarafsız bir tahmin edicisini sağlamaktadır [31]. Pohar Perme tahmin edicisi sürekli yaşam süreleri için geliştirilmiş olsa da yaşam çözümlemesinin sıklıkla kullanıldığı kanser verilerinde yaşam süreleri kesikli olabilmektedir (örneğin tamamlanmış ay veya yıl şeklindedir) [1, 22].

Pohar Perme yönteminde bir hastanın net yaşam olasılığına katkısı, hastanın beklenen yaşam olasılığı temelinde ağırlıklandırılır. Yöntem aynı zamanda Hakulinen, Seppä ve Lambert [9] çalışmasında ele alınan altın standardın bir genellemesi olarak görülebilir.

2.3. Yaş Standartlaştırma Yöntemleri

Epidemiyolojik çalışmalarda çoğunlukla, belirli bir zamanda iki veya daha fazla kitle arasındaki veya aynı kitlenin farklı zaman dilimlerindeki sağlık durumlarını incelemek için insidans, ölüm tehlikesi (mortalite), prevalans ve yaşam olasılığı gibi temel sağlık göstergelerinin karşılaştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Kaba ölüm olasılıkları bu tür karşılaştırmalar için bir dereceye kadar yararlı olsa da özellikle altta yatan nüfus yapıları yaş, cinsiyet ve sosyo-ekonomik durumlar gibi bazı faktörler açısından karşılaştırılabilir olmadığında yetersiz kalmaktadır [32]. Yaş standartlaştırma, farklı kitleler arasındaki (veya farklı zaman dilimlerinde teşhisi konulmuş hastalar vs.) görelî yaşam olasılıklarını karşılaştırmak için kullanılabilen bir yöntemdir. Görelî yaşam çözümlemesinde, beklenen yaşam olasılıkları farklı yaş dağılımları göz önünde bulundurularak hesaplanıyor olsa da aşırı tehlikenin yaşa bağlı olma olasılığı hesaba katılmayabilir. Böyle durumlarda yaş standartlaştırma yöntemlerinden yararlanılır. Ayrıca yaş dışında farklı değişkenler için de standartlaştırma kullanılabilir [1, 22].

Epidemiyoloji ve demografide yaş standartlaştırmanın dolaylı ve dolaysız yöntemleri geliştirilmiştir. Dolaysız standartlaştırma, karşılaştırma için hangi kitlenin referans alınacağına bağlı olarak “iç standartlaştırma” veya “dış standartlaştırma” olarak ayrılır. Harici bir kitle standart olarak kabul edilirse bu durum dış standartlaştırma olacaktır. Ancak çalışma kitlesinin kendisi bir standart olarak kabul edilerek farklı zaman noktalarında karşılaştırmalar yapılırsa bu durum, iç standartlaştırma olacaktır [1, 32].

Görelî yaşam çözümlemesinde temel tehlike fonksiyonu ilgilenilen olay dışındaki nedenlerden kaynaklı ölümlerin yarattığı etki nedeniyle düzeltilmektedir. Ancak hastalar arasındaki yaş dağılımı farklılıkları düzeltilmemektedir. Görelî yaşam fonksiyonu yaşa bağlı olduğundan çoğunlukla görelî yaşam olasılığı yaşlı hastalar için genç hastalara kıyasla daha düşük olmaktadır. Bunun bir sonucu olarak yaşlı hastaların oranının genç hastalara göre daha yüksek olduğu bir kitlede, görelî yaşam

olasılıkları daha düşük olma eğilimindedir. Bu nedenle daha yaşlı ve daha genç yaş grupları arasında görelî yaşam olasılıklarının karşılaştırılması yanıltıcı sonuçlara neden olabilmekte ve bu durumu engellemek için bazı düzeltmeler yapılması gerekmektedir [1, 32, 33].

Hakulinen [7], karşılaştırma yapılacak bir grubun olmadığı durumlarda tek bir kitle için görelî yaşam olasılığını tahmin ederken de yaş standartlaştırmanın göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmiştir. Böyle bir durum, “iç standartlaştırma” olacaktır. Örneğin Ederer II tahmin edicisini kullanırken yanlılığı en aza indirmek için böyle bir standartlaştırma önemlidir. Tüm bireylerin aynı beklenen yaşam olasılığına sahip olduğu bir durumda görelî yaşam olasılığı, net yaşam olasılığının yansız bir tahmin edicisi olacaktır. Bu gibi bir durumla pratikte karşılaşılmasa da yanlılığın boyutunun beklenen yaşam olasılığındaki heterojenlik derecesi ile orantılı olduğu bilinmektedir. Yaş standartlaştırma yönteminde olduğu gibi kısıtlı sayıdaki yaş grupları için görelî yaşam olasılıklarının tahmin edilmesinde, hastaların beklenen yaşam olasılıklarının benzer olması beklenir ve bunun bir sonucu olarak da yanlılık azalır [1, 22].

Görelî yaşam fonksiyonu için geleneksel, gözlenen-beklenen ve Brenner yöntemleri olmak üzere farklı yaş standartlaştırma yöntemleri bulunmaktadır.

2.3.1. Geleneksel Yöntem

Görelî yaşam fonksiyonu için yaş standartlaştırmaya ilişkin geleneksel yöntem uzun süredir yaşam çözümlemesinde kullanılmaktadır [34-36]. Bu yöntem için “geleneksel” terimi Brenner ve Hakulinen [37] tarafından kullanılmıştır.

Takip süresinin başlangıcında standart kitledeki hastaların yaşa özgü oranları u_a olsun. $R_T(t)$ olarak ifade edilen geleneksel yöntemle yaşa göre standardize edilmiş birikimli görelî yaşam fonksiyonu yaşa özgü birikimli görelî yaşam fonksiyonlarının ağırlıklı ortalaması olarak tanımlanır. Ağırlıklar ise takip süresinin başlangıcında standart kitledeki her yaş grubundaki hastaların oranlarıdır:

$$R_T(t) = \frac{\sum_{a=1}^m u_a R_a(t)}{\sum_{a=1}^m u_a} = \sum_{a=1}^m u_a R_a(t) \quad (22)$$

w_a , çalışma kitesindeki hastaların yaşa özgü oranları olmak üzere standart kitledeki hastaların yaşa özgü oranları u_a , w_a 'ya eşit olduğunda $R_T(t)$ aşağıdaki biçimde olacaktır:

$$R_T(t) = \sum_{a=1}^m w_a R_a(t)$$

Görelî yaşam fonksiyonunun yaştan bağımsız olduğu varsayılırsa yaş standartlaştırmaya gerek olmayacaktır:

$$R_T(t) = \sum_{a=1}^m u_a R_a(t) = R(t)$$

[1, 32].

2.3.2. Gözlenen-Beklenen Yöntemi

Bu yöntemde görelî yaşam fonksiyonu $R_{O-E}(t)$, ağırlıklı gözlenen yaşam fonksiyonunun beklenen yaşam fonksiyonuna oranı olarak ifade edilir. Ağırlıklar ise standart olarak belirlenen kitlede takip süresinin başlangıcındaki hastaların oranlarıdır:

$$R_{O-E}(t) = \frac{\sum_{a=1}^m u_a S_a(t)}{\sum_{a=1}^m u_a S_a^*(t)} = \sum_{a=1}^m u_a S_a^*(t) R_a(t) / \sum_{a=1}^m u_a S_a^*(t) \quad (23)$$

Eğer çalışma kitlesi aynı zamanda standart kitle olarak belirlenirse $R_{O-E}(t)$ aşağıdaki biçimde olacaktır:

$$R_{O-E}(t) = \frac{\sum_{a=1}^m w_a S_a(t)}{\sum_{a=1}^m w_a S_a^*(t)}$$

[1, 32].

2.3.3. Brenner I Yöntemi

Görelî yaşam fonksiyonu için geleneksel yaş standartlaştırma yöntemlerinde takip sürelerine göre sabit ağırlıklar kullanılmaktadır. Brenner ve Hakulinen [37], her bir takip süresi için farklı ağırlıklar kullanan bir yaş standartlaştırma yöntemi önermiştir. $R_{BRI}(t)$, görelî yaşam fonksiyonu olmak üzere aşağıdaki biçimde tanımlanır:

$$R_{BRI}(t) = \frac{\sum_{a=1}^m u_a S_{a,u}^*(t) R_a(t)}{\sum_{a=1}^m u_a S_{a,u}^*(t)} \quad (24)$$

Burada $S_{a,u}(t)$ ve $S_{a,u}^*(t)$, t zamanında standart kitledeki kanser hastaları için sırasıyla yaşa özgü gözlenen ve beklenen yaşam olasılıklarını ifade etmektedir. Ağırlıklar, standart kitlede t zamanında hayatta kalması beklenen hastaların oranıdır. $R_{BRI}(t)$, iki koşulda verilen takip noktasına kadar ilgilenilen kansere bağlı aşırı ölüm tehlikesinden kurtulma olasılığı olarak yorumlanabilir. İlk koşul, hastalar standart kitle ile aynı yaş dağılımına sahip olmalıdır. İkinci koşul ise hastalar aynı zaman periyodu boyunca standart genel kitledeki temel ölüm tehlikesinden kurtulmalıdır [32]. İç standartlaştırmada ağırlıklar, çalışma kitlesinin kendisinden alınır. Hakulinen veya Ederer I yöntemi kullanıldığında ve potansiyel gözlem olasılıklarının yaştan bağımsız olduğu kabul edildiğinde Brenner I ve gözlenen-beklenen yöntemleri aşağıdaki eşitlikte görüldüğü gibi teorik olarak aynı olacaktır:

$$R_{BRI}(t) = \frac{\sum_{a=1}^m w_a S_a^*(t) R_a(t)}{\sum_{a=1}^m w_a S_a^*(t)} \quad (25)$$

[1, 32].

2.3.4. Brenner II Yöntemi

Brenner ve ark. [38], yaş standartlaştırma için görelî yaşam fonksiyonlarını türetmeden önce ağırlıkların bireysel olarak hastalara atandığı farklı bir yöntem önermişlerdir [31]. Bu yöntemde ağırlıklar, takip süresinin başlangıcında standart kitledeki her bir yaş grubundaki hastaların çalışma kitlesinde aynı yaş grubundaki hastalara oranı olarak hesaplanır. Örneğin standart kitlede belli bir yaş grubundaki hastaların oranı %12 iken, çalışma popülasyonunda aynı yaş grubundaki hastaların oranı %8 ise analizlerde bu yaş grubundaki her hasta 1.5 hastayı temsil edecek şekilde ağırlıklandırılmalıdır [38].

Çalışma kitlesinden n büyüklüğündeki örnekleme ait i yaş grubundaki hastaların görelî yaşam olasılığı r_i olsun. s_i ise standart kitlede karşılık gelen olasılığı belirtsin. Her bir hastaya ve her hastanın risk altındaki birey ve ölüm sayılarına yaptığı katkıların tümüne s_i/r_i ağırlık ataması yapılır. Bu ağırlıklandırmanın sonucunda i'nin her bir yaş grubu değeri için ağırlıkların toplamı $n r_i (s_i/r_i) = n s_i$ olur ve böylelikle çalışma kitlesi, standart kitle ile aynı yaş dağılımına sahip olur. Ayrıca ağırlıkların toplamı Eşitlik 26'da verildiği gibi çalışma kitlesindeki birey sayısına eşit olur [1, 37]:

$$\sum_i n s_i = n \quad (26)$$

Geleneksel yaş standartlaştırmada farklı yaş grupları için yaşa özgü yaşam olasılıkları hesaplanır ve ağırlıklı ortalama hesabı yapılır. Böyle bir yöntemde temel problem, belirli yaş gruplarındaki

verilerin azlığıdır ve bu durum yaşa özgü yaşam olasılıklarının hesaplanmasını engelleyebilmektedir. Ayrıca standart kitle, çalışma kitlesi ile aynı yaş dağılımına sahip olsa bile geleneksel yaş standartlaştırma yöntemi, görelî yaşam olasılıklarını önemli ölçüde aşağı çekebilmektedir [37, 38, 40]. Alternatif olarak önerilen bu yaklaşımda ağırlıklar farklı yaş grubundaki hastalara bireysel olarak atanır ve daha sonra “ağırlıklandırılmış bireysel veriler” kullanılarak geleneksel yöntem uygulanır. Geleneksel yöntem ile karşılaştırıldığında bu yöntemin en temel avantajı bir veya daha fazla yaş grubunda hiçbir hastanın takip süresi boyunca izlenmediği durumlarda bile uygulanabilmesidir [1, 38].

Açıkça, her yöntem yaşa özgü görelî yaşam olasılıklarının ağırlıklı ortalaması olarak ifade edilebilir ancak ağırlıklar kullanılan yöntemlere bağlıdır. Geleneksel yöntem takip süresi boyunca sabit ağırlıklar kullanırken diğer yöntemlerde ağırlıklar her takip zamanında farklıdır [1, 31].

3. Uygulama

Görelî yaşam çözümlemesinde hastalarla ilgili gözlenen veriler ve bu verilerin karşılaştırılabileceği bir kitleye ait veriler olmak üzere iki veri kümesi kullanılmaktadır. Kitleye ait veri kümesi yaşam ve ölüm olasılıkları, yaş, cinsiyet, dönem vs. gibi değişkenleri içermelidir ve olasılıklar hastaların takip süresini kapsayacak şekilde, takip edildikleri her yıl için verilmelidir [22].

Bu çalışmada kitleye ait veriler için California Üniversitesi merkezli bir proje olan “Human Mortality Database (HMD)” üzerinde bulunan yaşam tablolarından faydalanılmıştır [41]. 1959 ile 2018 yılları arasında kapsayan Amerika Birleşik Devletleri’ne ait yaşam tablosu kullanılmıştır. Yaşam tablosunda “110+” ile ifade edilen yaş aralıkları $x=110$ varsayılarak diğer yaşlarda olduğu gibi bir yıllık aralığı ifade edecek şekilde analize dahil edilmiştir.

Gözlenen veri kümesi olarak da Byar ve Green [42] tarafından kullanılan ve erkeklerde sık görülen bir kanser türü olan prostat kanseri hastalığına yakalanmış 501 bireyi içeren veri kümesi ele alınmıştır [43]. Çözümlemeler, Dickman ve Coviello [22] tarafından kaba ve net ölüm olasılıkları, yaşam tablosu tahminleri gibi çeşitli ölçümlerin görelî yaşam çözümlemesi çerçevesinde tahmin edilmesi ve modellenmesi amacıyla Stata için önerilmiş olan “strs” komutu kullanılarak Stata 17 (Stata/BE 6-month for students) [44] programı kullanılmıştır. Çalışmada yer alan hastaların yaşları 48 ile 89 aralığındadır ve ortalama yaş, 71.46 ± 7.08 olarak elde edilmiştir.

Görelî yaşam çözümlemesinde yaşam tabloları söz konusu olduğunda yaş grupları önemli olmaktadır. Bu çalışmada kanser hastaları için yaş gruplandırması yapılırken Dickman ve Coviello [22] referans olarak kullanılmıştır. 45-59 yaş aralığındaki hastalar “1. grup”, 60-74 yaş aralığındaki hastalar “2. grup” ve 75 yaş ve üzerindeki hastalar “3. grup” olarak ele alınmıştır.

3.1. Görelî Yaşam Yaklaşımıyla Yaşam Tablosu Tahminleri

Tahmin aralıkları bir yıllık periyotlar biçiminde olmak üzere prostat kanseri hastaları için yaşam tabloları tahmin edilmiş ve Çizelge 3.1’de verilmiştir. Çizelge 3.1’de yer alan gösterimler;

- n : başlangıçta risk altındaki hasta sayısı,
- d : ilgili aralıkta meydana gelen ölüm sayısı,
- w : durdurulmuş gözlem sayısı,
- p : aralığa özgü gözlenen yaşam olasılığı,
- p_{star} : aralığa özgü beklenen yaşam olasılığı,
- r : aralığa özgü görelî yaşam olasılığı,
- cp : birikimli gözlenen yaşam olasılığı,
- cp_{e2} : birikimli beklenen yaşam olasılığı (Ederer II),
- cr_{e2} : görelî yaşam olasılığı (Ederer II),

lo_cr_e2: görelî yaşam olasılığı için güven aralığı alt sınırı (Ederer II),

hi_cr_e2: görelî yaşam olasılığı için güven aralığı üst sınırı (Ederer II)

biçiminde açıklanır [21].

Çizelge 3.1'e göre prostat kanserine yakalanmış erkek hastaların beş yıl için birikimli gözlenen yaşam olasılığının 0.3255, Ederer II beklenen yaşam olasılığının 0.7383 ve görelî yaşam olasılığının ise 0.4409 olduğu söylenebilir.

Prostat kanseri veri kümesinde yaş grupları da dikkate alınarak yaşam tablosu tahminleri elde edilmek istenmiştir. Çizelge 3.2-3.4'de yaş gruplarına göre elde edilen gözlenen, beklenen ve görelî yaşam olasılıkları verilmiştir. Çizelge 3.2'ye göre prostat kanserine yakalanmış 45-59 yaş aralığındaki erkek hastaların beş yıl için birikimli gözlenen yaşam olasılığının 0.4104, Ederer II beklenen yaşam olasılığının 0.9286 ve görelî yaşam olasılığının ise 0.4419 olduğu söylenebilir. Çizelge 3.3'e göre prostat kanserine yakalanmış 60-74 yaş aralığındaki erkek hastaların beş yıl için birikimli gözlenen yaşam olasılığının 0.3750, Ederer II beklenen yaşam olasılığının 0.7683 ve görelî yaşam olasılığının ise 0.4881 olduğu söylenebilir. Çizelge 3.4'e göre prostat kanserine yakalanmış 75 yaş ve üzeri erkek hastaların beş yıl için birikimli gözlenen yaşam olasılığının 0.2259, Ederer II beklenen yaşam olasılığının 0.6307 ve görelî yaşam olasılığının ise 0.3581 olduğu söylenebilir.

Gözlenen yaşam olasılığının (*cp*) yıllar geçtikçe beklendiği üzere azaldığı görülmektedir. Ancak görelî yaşam olasılığı (*cr_e2*) daha az bir düşüş eğilimi göstermektedir.

Ederer I, Ederer II ve Hakulinen yaklaşımları ile elde edilen beklenen görelî yaşam olasılıkları ve Pohar Perme yaklaşımı ile elde edilen net yaşam olasılıkları Çizelge 3.5'de verilmiştir. Çizelge 3.5'de *cr_e1*: Ederer I görelî yaşam olasılığı, *cr_e2*: Ederer II görelî yaşam olasılığı, *cr_hak*: Hakulinen görelî yaşam olasılığı, *cns_pp*: Pohar Perme net yaşam olasılığını ifade etmektedir. Çizelge 3.5'e göre prostat kanserine yakalanmış erkek hastaların beş yıl için Ederer I beklenen görelî yaşam olasılığı 0.4443, Ederer II beklenen görelî yaşam olasılığı 0.4409, Hakulinen görelî yaşam olasılığı 0.4451 ve Pohar Perme net yaşam olasılığı 0.4390'dır. Olasılıklar açısından yöntemler arasında belirgin bir farklılık olmadığı görülmüştür.

Çizelge 3.1. Göreli yaşam yaklaşımı ile elde edilen yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>w</i>	<i>p</i>	<i>p_star</i>	<i>r</i>	<i>cp</i>	<i>cp_e2</i>	<i>cr_e2</i>	<i>lo_cr_e2</i>	<i>hi_cr_e2</i>
0	1	485	83	0	0.8289	0.9461	0.8761	0.8289	0.9461	0.8761	0.8375	0.9086
1	2	402	81	0	0.7985	0.9443	0.8456	0.6619	0.8934	0.7409	0.6916	0.7859
2	3	321	77	0	0.7601	0.9415	0.8073	0.5031	0.8411	0.5981	0.5443	0.6499
3	4	244	49	0	0.7992	0.9387	0.8513	0.4021	0.7896	0.5092	0.4538	0.5641
4	5	195	32	54	0.8095	0.9350	0.8658	0.3255	0.7383	0.4409	0.3837	0.4989
5	6	109	15	71	0.7959	0.9306	0.8553	0.2591	0.6870	0.3771	0.3129	0.4443
6	7	23	1	22	0.9167	0.9236	0.9925	0.2375	0.6345	0.3742	0.2868	0.4685

Çizelge 3.2. 45-59 yaş grubu için göreli yaşam yaklaşımı ile elde edilen yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>w</i>	<i>p</i>	<i>p_star</i>	<i>r</i>	<i>cp</i>	<i>cp_e2</i>	<i>cr_e2</i>	<i>lo_cr_e2</i>	<i>hi_cr_e2</i>
0	1	43	4	0	0.9070	0.9870	0.9189	0.9070	0.9870	0.9189	0.7810	0.9767
1	2	39	6	0	0.8462	0.9861	0.8581	0.7674	0.9733	0.7885	0.6277	0.8913
2	3	33	8	0	0.7576	0.9849	0.7692	0.5814	0.9586	0.6065	0.4390	0.7427
3	4	25	5	0	0.8000	0.9846	0.8125	0.4651	0.9438	0.4928	0.3310	0.6404
4	5	20	2	6	0.8824	0.9839	0.8967	0.4104	0.9286	0.4419	0.2817	0.5960
5	6	12	2	7	0.7647	0.9819	0.7788	0.3138	0.9119	0.3442	0.1781	0.5238
6	7	3	0	3	1.0000	0.9904	1.0000	0.3138	0.8940	0.3510	0.1817	0.5342

Çizelge 3.3. 60-74 yaş grubu için göreli yaşam yaklaşımı ile elde edilen yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>w</i>	<i>p</i>	<i>p_star</i>	<i>r</i>	<i>cp</i>	<i>cp_e2</i>	<i>cr_e2</i>	<i>lo_cr_e2</i>	<i>hi_cr_e2</i>
0	1	271	43	0	0.8413	0.9550	0.8810	0.8413	0.9550	0.8810	0.8295	0.9213
1	2	228	42	0	0.8158	0.9527	0.8563	0.6863	0.9098	0.7544	0.6896	0.8111
2	3	186	35	0	0.8118	0.9493	0.8552	0.5572	0.8637	0.6452	0.5743	0.7109
3	4	151	25	0	0.8344	0.9452	0.8828	0.4649	0.8163	0.5696	0.4957	0.6407
4	5	126	21	35	0.8065	0.9411	0.8569	0.3750	0.7683	0.4881	0.4114	0.5645
5	6	70	10	46	0.7872	0.9363	0.8408	0.2952	0.7193	0.4104	0.3238	0.5004
6	7	14	1	13	0.8667	0.9281	0.9339	0.2558	0.6676	0.3832	0.2556	0.5236

Çizelge 3.4. 75+ yaş grubu için görelî yaşam yaklaşımı ile elde edilen yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>w</i>	<i>p</i>	<i>p_star</i>	<i>r</i>	<i>cp</i>	<i>cp_e2</i>	<i>cr_e2</i>	<i>lo_cr_e2</i>	<i>hi_cr_e2</i>
0	1	171	36	0	0.7895	0.9217	0.8565	0.7895	0.9217	0.8565	0.7816	0.9150
1	2	135	33	0	0.7556	0.9180	0.8231	0.5965	0.8461	0.7050	0.6134	0.7867
2	3	102	34	0	0.6667	0.9133	0.7300	0.3977	0.7727	0.5146	0.4196	0.6083
3	4	68	19	0	0.7206	0.9076	0.7940	0.2865	0.7013	0.4086	0.3149	0.5068
4	5	49	9	13	0.7882	0.8993	0.8765	0.2259	0.6307	0.3581	0.2622	0.4635
5	6	27	3	18	0.8333	0.8930	0.9332	0.1882	0.5632	0.3342	0.2263	0.4585
6	7	6	0	6	1.0000	0.8849	1.0000	0.1882	0.4983	0.3777	0.2557	0.5182

Çizelge 3.5. Beklenen görelî yaşam ve net yaşam olasılıklarını içeren yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>w</i>	<i>p</i>	<i>p_star</i>	<i>r</i>	<i>cp</i>	<i>cp_e2</i>	<i>cr_e2</i>	<i>lo_cr_e2</i>	<i>hi_cr_e2</i>
0	1	485	83	0	0.8289	0.9461	0.8761	0.8289	0.8761	0.8761	0.8764	0.8753
1	2	402	81	0	0.7985	0.9443	0.8456	0.6619	0.7416	0.7409	0.7422	0.7391
2	3	321	77	0	0.7601	0.9415	0.8073	0.5031	0.5999	0.5981	0.6006	0.5955
3	4	244	49	0	0.7992	0.9387	0.8513	0.4021	0.5120	0.5092	0.5129	0.5078
4	5	195	32	54	0.8095	0.9350	0.8658	0.3255	0.4443	0.4409	0.4451	0.4390
5	6	109	15	71	0.7959	0.9306	0.8553	0.2591	0.3807	0.3771	0.3809	0.3788
6	7	23	1	22	0.9167	0.9236	0.9925	0.2375	0.3776	0.3742	0.3758	0.3785

Ederer I, Ederer II, Hakulinen ve Pohar Perme yaklaşımları ile yaş grupları da dikkate alınarak yaşam olasılıkları elde edilmiş ve Çizelge 3.6-3.8'de verilmiştir.

Çizelge 3.6. 45-59 yaş grubu için beklenen göreceli yaşam ve net yaşam olasılıklarını içeren yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>w</i>	<i>cr_e1</i>	<i>cr_e2</i>	<i>cr_hak</i>	<i>cns_pp</i>
0	1	43	4	0	0.9189	0.9189	0.9189	0.9190
1	2	39	6	0	0.7885	0.7885	0.7885	0.7891
2	3	33	8	0	0.6062	0.6065	0.6062	0.6054
3	4	25	5	0	0.4929	0.4928	0.4929	0.4915
4	5	20	2	6	0.4424	0.4419	0.4424	0.4413
5	6	12	2	7	0.3445	0.3442	0.3446	0.3440
6	7	3	0	3	0.3513	0.3510	0.3521	0.3509

Çizelge 3.7. 60-74 yaş grubu için beklenen göreceli yaşam ve net yaşam olasılıklarını içeren yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>w</i>	<i>cr_e1</i>	<i>cr_e2</i>	<i>cr_hak</i>	<i>cns_pp</i>
0	1	271	43	0	0.8810	0.8810	0.8811	0.8806
1	2	228	42	0	0.7548	0.7544	0.7550	0.7543
2	3	186	35	0	0.6458	0.6452	0.6460	0.6463
3	4	151	25	0	0.5699	0.5696	0.5701	0.5724
4	5	126	21	35	0.4877	0.4881	0.4880	0.4920
5	6	70	10	46	0.4091	0.4104	0.4097	0.4122
6	7	14	1	13	0.3798	0.3832	0.3809	0.3843

Çizelge 3.8. 75+ yaş grubu için göreceli yaşam ve net yaşam olasılıklarını içeren yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>w</i>	<i>cr_e1</i>	<i>cr_e2</i>	<i>cr_hak</i>	<i>cns_pp</i>
0	1	171	36	0	0.8565	0.8565	0.8567	0.8559
1	2	135	33	0	0.7055	0.7050	0.7058	0.7023
2	3	102	34	0	0.5164	0.5146	0.5167	0.5123
3	4	68	19	0	0.4111	0.4086	0.4115	0.4091
4	5	49	9	13	0.3607	0.3581	0.3608	0.3542
5	6	27	3	18	0.3377	0.3342	0.3371	0.3347
6	7	6	0	6	0.3830	0.3777	0.3821	0.3784

Çizelge 3.6'ya göre prostat kanserine yakalanmış 45-59 yaş aralığındaki erkek hastaların beş yıl için Ederer I göreceli yaşam olasılığı 0.4424, Ederer II göreceli yaşam olasılığı 0.4419, Hakulinen göreceli yaşam olasılığı 0.4424 ve Pohar Perme net yaşam olasılığı 0.4413'tür. Çizelge 3.7'ye göre prostat kanserine yakalanmış 60-74 yaş aralığındaki erkek hastaların beş yıl için Ederer I göreceli yaşam olasılığı 0.4877, Ederer II göreceli yaşam olasılığı 0.4881, Hakulinen göreceli yaşam olasılığı 0.4880 ve Pohar Perme net yaşam olasılığı 0.4920'dir. Çizelge 3.8'e göre prostat kanserine yakalanmış 75 yaş ve üzerindeki erkek hastaların beş yıl için Ederer I göreceli yaşam olasılığı 0.3607, Ederer II göreceli yaşam olasılığı 0.3581, Hakulinen göreceli yaşam olasılığı 0.3608 ve Pohar Perme net yaşam olasılığı 0.3542'dir. Sonuçlar incelendiğinde Ederer I, Ederer II, Hakulinen ve Pohar Perme yöntemleri arasında önemli farklılıkların olmadığı söylenebilir.

3.2. Yaş Standartlaştırma ile Görelî Yaşam Olasılığı Tahminleri

Bu çalışmada geleneksel yöntem ile iç standartlaştırma yapılmış ve her bir yaş grubu için Çizelge 3.9'da belirtilen ağırlıklar kullanılmıştır [22]. Ağırlıklar her yaş grubundaki hasta sayısının oranını ifade etmektedir. Çizelge 3.10-3.12'de geleneksel yaş standartlaştırma yöntemi kullanılarak elde edilen görelî yaşam tablosu tahminleri verilmiştir.

Çizelge 3.9. Yaş standartlaştırması için kullanılan ağırlıklar

Yaş grupları	n_i	w_i
1	43	0.086
2	279	0.557
3	179	0.357
Toplam	501	

Çizelge 3.10'a göre prostat kanserine yakalanmış 45-59 yaş aralığındaki erkek hastaların yaş standartlaştırma kullanıldığı durumda beş yıl için birikimli gözlenen yaşam olasılığı 0.4104, birikimli beklenen yaşam olasılığı 0.9286 ve görelî yaşam olasılığı 0.4419'dur. Çizelge 3.11'e göre prostat kanserine yakalanmış 60-74 yaş aralığındaki erkek hastaların yaş standartlaştırma kullanıldığı durumda beş yıl için birikimli gözlenen yaşam olasılığı 0.3650, birikimli beklenen yaşam olasılığı 0.7683 ve görelî yaşam olasılığı 0.4751'dir. Çizelge 3.12'ye göre prostat kanserine yakalanmış 75 yaş ve üzerindeki erkek hastaların yaş standartlaştırma kullanıldığı durumda beş yıl için birikimli gözlenen yaşam olasılığı 0.2244, birikimli beklenen yaşam olasılığı 0.6311 ve görelî yaşam olasılığı 0.3556'dır.

3.3. Kaba Ölüm Olasılığı Tahminleri

Hem görelî yaşam olasılığı hem de nedene özgü yaşam olasılığı, net yaşam olasılığını tahmin etmeye yani ilgilenilen olayın, tek ölüm nedeni olacağı durumdaki yaşam olasılığını hesaplamaya odaklanmıştır. Nedene özgü yaklaşımda bu olasılık doğrudan tahmin edilirken görelî yaşam yaklaşımında bu olasılık aşırı tehlike üzerinden tahmin edilmektedir. Örneğin 15 yıl için hesaplanmış bir görelî yaşam olasılığı %60 ise bu, ilgilenilen kanser türünün tek ölüm nedeni olduğu varsayımıyla hastaların teşhisten sonra 15 yıl veya daha fazla yaşama olasılığının %60 olduğu anlamına gelecektir. 15 yıl içinde bu kanser türüne bağlı net ölüm olasılığı ise %40 olacaktır ve hastaların başka bir nedenden ölmeyeceği varsayımıyla yorumlanacaktır. Net yaşam olasılığı, etiyolojik çalışmalarda veya halk sağlığı araştırmalarında son derece kullanışlı olabilmektedir. Ancak hastalıklar gerçek hayatta bu varsayımlara göre deneyimlenmediğinden kaba ölüm ve kaba yaşam olasılıklarının da göz önünde bulundurulması önemlidir. Yani 15 yıl içinde kanser nedeniyle ölmenin kaba olasılığı, yarışan risklerin varlığında ölmenin gerçek olasılığıdır ve kanser nedeniyle ölmenin net olasılığından daha düşük olacaktır [22].

Çizelge 3.10. Yaş standartlaştırma ile 45-59 yaş grubu için görelî yaşam olasılıklarını içeren yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>w</i>	<i>p</i>	<i>p_star</i>	<i>r</i>	<i>cp</i>	<i>cp_e2</i>	<i>cr_e2</i>	<i>lo_cr_e2</i>	<i>hi_cr_e2</i>
0	1	43	4	0	0.9070	0.9870	0.9189	0.9070	0.9870	0.9189	0.7810	0.9767
1	2	39	6	0	0.8462	0.9861	0.8581	0.7674	0.9733	0.7885	0.6277	0.8913
2	3	33	8	0	0.7576	0.9849	0.7692	0.5814	0.9586	0.6065	0.4390	0.7427
3	4	25	5	0	0.8000	0.9846	0.8125	0.4651	0.9438	0.4928	0.3310	0.6404
4	5	20	2	6	0.8824	0.9839	0.8967	0.4104	0.9286	0.4419	0.2817	0.5960
5	6	12	2	7	0.7647	0.9819	0.7788	0.3138	0.9119	0.3442	0.1781	0.5238
6	7	3	0	3	1.0000	0.9804	1.0000	0.3138	0.8940	0.3510	0.1817	0.5342

Çizelge 3.11. Yaş standartlaştırma ile 60-74 yaş grubu için görelî yaşam olasılıklarını içeren yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>w</i>	<i>p</i>	<i>p_star</i>	<i>r</i>	<i>cp</i>	<i>cp_e2</i>	<i>cr_e2</i>	<i>lo_cr_e2</i>	<i>hi_cr_e2</i>
0	1	271	49	0	0.8192	0.9550	0.8578	0.8192	0.9550	0.8578	0.8042	0.9007
1	2	228	38	0	0.8288	0.9527	0.8700	0.6790	0.9098	0.7563	0.6813	0.8035
2	3	186	33	0	0.8207	0.9494	0.8644	0.5572	0.8638	0.6451	0.5742	0.7108
3	4	151	25	0	0.8344	0.9452	0.8828	0.4649	0.8164	0.5695	0.4956	0.6406
4	5	126	23	38	0.7850	0.9411	0.8342	0.3650	0.7683	0.4751	0.3986	0.5516
5	6	65	8	45	0.8118	0.9364	0.8669	0.2963	0.7194	0.4118	0.3247	0.5024
6	7	12	1	11	0.8462	0.9292	0.9107	0.2507	0.6685	0.3750	0.2380	0.5281

Çizelge 3.12. Yaş standartlaştırma ile 75+ yaş grubu için görelî yaşam olasılıklarını içeren yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>w</i>	<i>p</i>	<i>p_star</i>	<i>r</i>	<i>cp</i>	<i>cp_e2</i>	<i>cr_e2</i>	<i>lo_cr_e2</i>	<i>hi_cr_e2</i>
0	1	171	41	0	0.7602	0.9217	0.8248	0.7602	0.9217	0.8248	0.7474	0.8868
1	2	135	29	0	0.7769	0.9185	0.8459	0.5906	0.8466	0.6977	0.6061	0.7797
2	3	101	33	0	0.6733	0.9134	0.7371	0.3977	0.7732	0.5143	0.4193	0.6079
3	4	68	19	0	0.7206	0.9076	0.7940	0.2865	0.7018	0.4083	0.3147	0.5065
4	5	49	9	15	0.7831	0.8993	0.8708	0.2244	0.6311	0.3556	0.2596	0.4612
5	6	25	3	17	0.8182	0.8934	0.9158	0.1836	0.5638	0.3256	0.2167	0.4522
6	7	3	0	5	1.0000	0.8812	1.0000	0.1836	0.4968	0.3695	0.2459	0.5132

İlgilenilen olaya bağlı ve ilgilenilen olay dışındaki nedenlere bağlı ölümlerin kaba olasılıklarının yaşam tablolarından nasıl tahmin edileceği Cronin ve Feuer [45] çalışmasında incelenmiştir. Bu yöntem ile tahmin edilen kaba ölüm olasılıkları Çizelge 3.13-3.15’de verilmiştir. $1-cr_{e2}$, prostat kanserine bağlı ölümün net olasılığıdır. ci_{dc} ve ci_{do} ise sırasıyla prostat kanserine bağlı ve diğer nedenlere bağlı ölümlerin kaba olasılıklarıdır.

Çizelge 3.13’e göre teşhis zamanında 44 yaşından büyük olan hastaların yedi yıllık takip süresinde yaklaşık %55’inin prostat kanserinden, %22’sinin ise başka nedenlerden öleceği tahmin edilmektedir. Hastaların %23’ünün ise yaşamaya devam edeceği tahmin edilmektedir. Hastaların yalnızca prostat kanserinden ölebileceğinin varsayıldığı durumda yedi yıl içerisinde %37’sinin kanserden ölmeyeceği ve %63’ünün kanserden öleceği tahmin edilmektedir. Çizelge 4.14’e göre teşhis zamanında 59 yaşından daha büyük olan hastaların yedi yıllık takip süresinde %54’ünün prostat kanserinden, %23’ünün ise başka nedenlerden öleceği tahmin edilmektedir. Hastaların %23’ünün ise yaşamaya devam edeceği tahmin edilmektedir. Hastaların yalnızca prostat kanserinden ölebileceğinin varsayıldığı durumda yedi yıl içerisinde %37’sinin kanserden ölmeyeceği ve %63’ünün kanserden öleceği tahmin edilmektedir. Çizelge 3.15’e göre teşhis zamanında 75 yaşından daha büyük olan hastaların yedi yıllık takip süresinde %54’ünün prostat kanserinden, %28’inin ise başka nedenlerden öleceği tahmin edilmektedir. Hastaların %18’inin ise yaşamaya devam edeceği tahmin edilmektedir. Hastaların yalnızca prostat kanserinden ölebileceğinin varsayıldığı durumda yedi yıl içerisinde %37’sinin kanserden ölmeyeceği ve %63’ünün kanserden öleceği tahmin edilmektedir.

4. Sonuç ve öneriler

Görelî yaşam çözümlemesi, hastaların ölüm nedenlerinin mevcut olup olmamasından bağımsız olarak, ölüm nedenlerine özgü yaşam çözümlemesi yapılması için kullanılmaktadır. Akciğer kanseri gibi ciddi kanser türleri incelenirken çoğu hasta tanı anından itibaren birkaç yıl içinde ölür ve ölüm nedeni büyük olasılıkla kanserdir. Ancak ölüm oranı yüksek olmayan kanser hastalıklarında, veri kümesindeki tüm hastalar için ölüm nedeni bilgisi mevcut olmayabilir. İlgilenilen kanserin etkisi bilinmek istendiğinde, ölüm nedenine özgü yaşam olasılığını incelemek yerine, görelî yaşam olasılığını incelemek tercih edilmektedir. Ayrıca görelî yaşam çözümlemesi yöntemlerinin geleneksel yöntemlere göre en önemli avantajlarından biri, belli düzenlemeler ve doğru bir kullanım ile aynı hastalığın uluslararası kayıtları arasında karşılaştırma yapılmasını kolaylaştırmasıdır.

Bu çalışmada, görelî yaşam olasılıklarının elde edilmesi için kullanılan Ederer I, Ederer II, Hakulinen ve Pohar Perme yöntemleri incelenmiş ve bu yöntemler yarışan riskleri içeren prostat kanseri veri kümesine uygulanmıştır. Literatürde, görelî yaşam olasılıklarını elde etmek için kullanılan yöntemlerden Ederer II yönteminin kullanılması Hakulinen, Seppä ve Lambert [8] tarafından önerilirken; net yaşam olasılığı için de Pohar Perme yönteminin kullanılması Orrason ve ark. [46] tarafından önerilmiştir. Ayrıca, takip süresinin on yıl ve üzerinde olduğu durumlarda yöntemler arasında belirgin farklılıklar olduğu ortaya koyulmuştur [47]. Ancak, bu çalışmada kullanılan prostat kanseri veri kümesi için takip süresi on yılın altında olduğu için yöntemler arasında önemli farklılıklar bulunmamıştır.

Yaşam tabloları yaş ve cinsiyet değişkenleri dikkate alınarak ve yaşam olasılıkları kullanılarak oluşturulmaktadır. Bu çalışmada prostat kanseri teşhisi konulmuş erkek hastalar yer aldığından cinsiyet değişkeninin etkisi incelenememiştir. Yaş değişkeni, kanser araştırmalarında ciddi bir öneme sahip olduğundan ve çoğu kanser türü için yaşam olasılığı, yaş arttıkça azaldığından kitleler arası yaşam olasılıklarını karşılaştırmak için yaş dağılımındaki farklılıkları düzenlemek önemlidir. Bu düzenlemeyi yapabilmek için yaş standartlaştırma yöntemleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada da yaş standartlaştırması yapılmış ve görelî yaşam olasılığı 44-59 yaş aralığındaki hastalar için %44, 60-74 yaş aralığındaki hastalar için %48, 75 yaş ve üzeri hastalar için %36 olarak elde edilmiştir. Yaş standartlaştırması sonucunda yaşam olasılıklarında belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir.

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türüdür [48]. Fairley ve ark.[49], İngiltere ve Galler’de prostat kanserine bağlı beş yıllık görelî yaşam olasılığının 1986-1990 yılları arasında teşhis konulan hastalar için %48 iken 1996-1999 yılları arasında teşhis konulan hastalar için %68 olduğunu belirtmişlerdir.

Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından yayınlanan monografide, 40-49 yaş aralığında prostat kanseri teşhisi konulmuş hastaların, beş yıl için görelî yaşam olasılıklarının diğeri yaş gruplarına kıyasla en düşük değerde olduğu görülmüştür [50]. Yayınlanan çalışmada, genç erkeklerde prostat kanserinin biyolojik olarak daha agresif olup olmadığını veya sosyal/davranışsal fenomenlerin daha düşük yaşam olasılıklarını açıklayıp açıklamadığını verilerden belirlemek zor olabilir. Ancak prostat kanseri teşhisi konulan genç erkeklerin psikolojik olarak tanılarına uyum sağlamakta zorlandığı ve bu durumun hastaların tedavi seçimlerini etkilediği öngörülebilir. Bu gibi durumların sonucunda tedaviye başlama süresinin gecikmesi veya tedaviden kaçma gibi durumlarla karşılaşılabilir ve bunun bir sonucu olarak genç erkeklerde prostat kanseri daha şiddetli ve ileri düzeyde görülebilir [51]. Bu durum, bu çalışmada elde edilen sonuçlar ile paralellik göstermektedir.

Çizelge 3.13. Yaşı 44'ten büyük olan hastalar için tahmin edilen kaba ölüm olasılıkları

başlangıç	bitiş	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>cp</i>	<i>F</i>	<i>cr_e2</i>	<i>ci_dc</i>	<i>lo_ci_dc</i>	<i>hi_ci_dc</i>	<i>ci_do</i>	<i>lo_ci_do</i>	<i>hi_ci_do</i>
0	1	485	94	0.8062	0.1938	0.8521	0.1439	0.1100	0.1821	0.0499	0.0489	0.0509
1	2	391	73	0.6557	0.3443	0.7337	0.2529	0.2092	0.2987	0.0915	0.0885	0.0944
2	3	318	74	0.5031	0.4969	0.5978	0.3707	0.3221	0.4193	0.1262	0.1211	0.1313
3	4	244	49	0.4021	0.5979	0.5089	0.4432	0.3930	0.4922	0.1547	0.1474	0.1621
4	5	195	34	0.3195	0.6805	0.4325	0.5017	0.4502	0.5508	0.1789	0.1693	0.1886
5	6	102	13	0.2579	0.7421	0.3750	0.5427	0.4863	0.5956	0.1994	0.1876	0.2115
6	7	20	1	0.2334	0.7666	0.3668	0.5481	0.4734	0.6166	0.2186	0.2041	0.2334

Çizelge 3.14. Yaşı 59'dan büyük olan hastalar için tahmin edilen kaba ölüm olasılıkları

başlangıç	bitiş	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>cp</i>	<i>F</i>	<i>cr_e2</i>	<i>ci_dc</i>	<i>lo_ci_dc</i>	<i>hi_ci_dc</i>	<i>ci_do</i>	<i>lo_ci_do</i>	<i>hi_ci_do</i>
0	1	442	90	0.7964	0.2036	0.8453	0.1502	0.1140	0.1911	0.0534	0.0523	0.0546
1	2	352	67	0.6448	0.3552	0.7281	0.2573	0.2111	0.3059	0.0979	0.0945	0.1013
2	3	285	66	0.4955	0.5045	0.5973	0.3695	0.3181	0.4208	0.1350	0.1292	0.1410
3	4	219	44	0.3959	0.6041	0.5113	0.4385	0.3853	0.4903	0.1656	0.1573	0.1742
4	5	175	32	0.3106	0.6894	0.4316	0.4980	0.4436	0.5499	0.1914	0.1805	0.2025
5	6	90	11	0.2527	0.7473	0.3798	0.5339	0.4742	0.5898	0.2134	0.1999	0.2273
6	7	17	1	0.2246	0.7754	0.3690	0.5408	0.4591	0.6154	0.2346	0.2179	0.2517

Çizelge 3.15. Yaşı 75'ten büyük olan hastalar için tahmin edilen kaba ölüm olasılıkları

başlangıç	bitiş	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>cp</i>	<i>F</i>	<i>cr_e2</i>	<i>ci_dc</i>	<i>lo_ci_dc</i>	<i>hi_ci_dc</i>	<i>ci_do</i>	<i>lo_ci_do</i>	<i>hi_ci_do</i>
0	1	171	41	0.7602	0.2398	0.8248	0.1683	0.1080	0.2402	0.0714	0.0687	0.0742
1	2	130	29	0.5906	0.4094	0.6977	0.2807	0.2034	0.3630	0.1286	0.1209	0.1367
2	3	101	33	0.3977	0.6023	0.5143	0.4293	0.3444	0.5113	0.1731	0.1600	0.1865
3	4	68	19	0.2865	0.7135	0.4083	0.5074	0.4220	0.5866	0.2060	0.1878	0.2248
4	5	49	9	0.2244	0.7756	0.3556	0.5426	0.4553	0.6218	0.2330	0.2096	0.2572
5	6	25	3	0.1836	0.8164	0.3256	0.5605	0.4655	0.6450	0.2559	0.2272	0.2856
6	7	5	0	0.1836	0.8164	0.3695	0.5372	0.4340	0.6296	0.2792	0.2440	0.3154

Çalışmada ele alınan ve farklı yaş grupları için hesaplanan kaba ölüm olasılıkları bu kapsamda kişisel tedaviyi araştırmak için daha uygun bir ölçü olabilmektedir [50]. Yalnızca prostat kanserine bağlı beş yıllık kaba ölüm olasılığı, 44 yaşından büyük hastalar için %50, 59 yaşından büyük hastalar için %50 ve 75 yaşından büyük hastalar için %54 olarak elde edilmiştir. Diğer nedenlere bağlı beş yıllık kaba ölüm olasılığı ise, 44 yaşından büyük hastalar için %18, 59 yaşından büyük hastalar için %19 ve 75 yaşından büyük hastalar için %23 olarak elde edilmiştir.

Kaynaklar

- [1] Akyol Cengiz, S., Göreli Yaşam Çözümlemesi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2022.
- [2] Erhardt, C.L., 1958, What is the Cause of Death, *The Journal of the American Medical Association*, 13-168:2, 161-168.
- [3] Spiegelman, M., Bellows, M.T., Erhardt, C.L., Keehn, R.J., Moriyama, I.M., Parkhurst, E. and Sellers, A.H., 1958, Problems in the Medical Certification of Causes of Death, *American Journal of Public Health and the Nations Health*, 48, 71-80.
- [4] Ederer, F., Axtell, L.M. and Cutler S.J., 1961, The Relative Survival Rate: A Statistical Methodology, *National Cancer Institute Monograph*, 6, 101-102.
- [5] Nelson, C.P., Lambert, P.C, Squire, I.B. and Jones, D.R., 2008, Relative Survival: What can Cardiovascular Disease Learn from Cancer?, *European Heart Journal*, 29:7, 941-947.
- [6] Ederer, F. and Heise, H., 1959, Instructions to IBM 650 Programmers in Processing Survival Computations, Methodological Note 10. End Results Evaluation Section, National Cancer Institute.
- [7] Hakulinen, T., 1977, On Long-term Relative Survival Rates, *Journal of Chronic Diseases*, 30:7, 431-443.
- [8] Hakulinen, T., 1982, Cancer Survival Corrected for Heterogeneity in Patient Withdrawal, *Biometrics*, 38:4, 933-42.
- [9] Hakulinen, T., Seppä, K. and Lambert, P.C., 2011, Choosing the Relative Survival Method for Cancer Survival Estimation, *European Journal of Cancer*, 47:14, 2202-2210.
- [10] Hakulinen, T. and Tenkanen, L., 1987, Regression Analysis of Relative Survival Rates, *Journal of the Royal Statistical Society Series C (Applied Statistics)*, 36:3, 309-317.
- [11] Esteve, J., Benhamou, E., Croasdale, M. and Raymond L.,1990, Relative Survival and the Estimation of Net Survival: Elements for Further Discussion, *Statistics in Medicine*, 9, 529-538.
- [12] Sasieni, P., 1996, Proportional Excess Hazards, *Biometrika*, 83:1, 127- 141.
- [13] Dickman, P.W., Sloggett, A., Hills, M. and Hakulinen, T., 2004, Regression Models for Relative Survival, *Statistics in Medicine*, 23, 51-64.

- [14] Nelson, C., Lambert, P.C., Squire, I.B., and Jones, D.R., 2007, Flexible Parametric Models for Relative Survival with Application in Coronary Heart Disease, *Statistics in Medicine*, 26:30, 5486–5498.
- [15] Perme, M.P., Henderson, R. and Stare, J., 2009, An Approach to Estimation in Relative Survival Regression, *Biostatistics*, 10:1, 136–146
- [16] Zahl, P.H. and Aalen, O.O., 1998, Adjusting and Comparing Survival Curves by Means of an Additive Risk Model, *Lifetime Data Analysis*, 4:2, 149–168.
- [17] Aalen, O.O., Borgan, O. and Gjessing, H.K., 2008, *Survival and Event History Analysis*, Springer, New York.
- [18] Cortese, G. and Scheike, T.H., 2008, Dynamic Regression Hazards Models for Relative Survival, *Statistics in Medicine*, 27:18, 3563–3548.
- [19] Perme, M.P., Stare J. and Esteve J., 2012, On Estimation in Relative Survival, *Biometrics*, 68, 113-120.
- [20] Pohar M., and Stare, J., 2006, Relative Survival Analysis in R, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 81, 272–278.
- [21] Giorgi, R., Payan, J. and Gouvernet, J., 2005, RSURV: A Function to Perform Relative Survival Analysis with S-PLUS or R, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 78:2, 175-178.
- [22] Dickman, P.W. and Coviello, E., 2015, Estimating and Modeling Relative Survival, *The Stata Journal*, 15:1, 186–215.
- [23] Sasieni, P. and Brentnall, A.R., 2017, On Standardized Relative Survival, *Biometrics*, 73:2, 473-482.
- [24] Hakulinen, T. and Dyba, T.A., 2007, Chapter 3 - Recent Developments in Relative Survival Analysis, Outcome Azzam F.G. Taktak, Anthony C. Fisher (Eds), *Outcome Prediction in Cancer*, Elsevier, 43-64.
- [25] Percy, C., Stanek, E 3rd. and Gloeckler, L., 1981, Accuracy of Cancer Death Certificates and Its Effect on Cancer Mortality Statistics, *American Journal of Public Health*, 71:3, 242-250.
- [26] Berkson, J. and Gage, R.P., 1950, Calculation of Survival Rates for Cancer, *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*, 24-25:11, 270-286.
- [27] Sandin, F., 2008, *Analyzing and Modeling the Relative Survival Rate of Patients Diagnosed with Malignant Melanoma*, Master Thesis, Uppsala University, Sweden.
- [28] Klein, J.P. and Moeschberger, M.L., 2003, *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data* Second Edition, Springer, New York.
- [29] Pokhrel, A. and Hakulinen, T., 2008, How to Interpret the Relative Survival Ratios of Cancer Patients. *European Journal of Cancer*, 44, 2661–2667.
- [30] Hakama, M. and Hakulinen, T., 1977, Estimating the Expectation of Life in Cancer Survival Studies with Incomplete Follow-up Information, *Journal of Chronic Diseases*, 30:9, 585-597.
- [31] Seppä, K., Hakulinen, T. and Pokhrel, A., 2015, Choosing the Net Survival Method for Cancer Survival Estimation, *European Journal of Cancer*, 51:9, 1123-1129.

- [32] Pokhrel, A., 2007, Age Standardization of Relative Survival Ratios for Cancer Patients, Doctoral Thesis, Acta Universitatis Tamperensis 1278, Tampere.
- [33] Dickman, P.W., Hakulinen, T., Luostarinen, T., Pukkala, E., Sankila, R., Söderman, B. and Teppo, L., 1999, Survival of Cancer Patients in Finland 1955-1994, *Acta Oncologica*, 38:12, 1-103.
- [34] Bailar, J.C. III, 1964, Survival of Patients with Cancer of the Uterine Cervix and Corpus, Cutler S. (Ed.), National Cancer Institute, Bethesda MD.
- [35] Black, R.J. and Bashir, S.A., 1998, World Standard Cancer Patient Populations: A Resource for Comparative Analysis of Survival Data, IARC Scientific Publications, 145, 9-11.
- [36] Corazziari, I., Quinn, M. and Capocaccia, R., 2004, Standard Cancer Patient Population for Age Standardising Survival Ratios, *European Journal of Cancer*, 40:15, 2307-2316.
- [37] Brenner, H. and Hakulinen, T., 2003, On Crude and Age-adjusted Relative Survival Rates, *Journal of Clinical Epidemiology*, 56:12, 1185-1191.
- [38] Brenner, H., Arndt, V., Gefeller, O. and Hakulinen, T., 2004, An Alternative Approach to Age Adjustment of Cancer Survival Rates, *European Journal of Cancer*, 40:15, 2317-2322.
- [39] Dickman, P., Kişisel Web Sayfası, <https://www.pauldickman.com/>, Son Erişim Tarihi: 26.04.2022.
- [40] Brenner, H. and Hakulinen, T., 2005, Age Adjustment of Cancer Survival Rates: Methods, Point Estimates and Standard Errors, *British Journal of Cancer*, 93, 372-375.
- [41] The Human Mortality Database, <https://www.mortality.org/>, Son Erişim Tarihi: **12.05.2022**.
- [42] Byar, D.P. and Green, S.B., 1980, The Choice of Treatment for Cancer Patients Based on Covariate Information, *Bulletin du Cancer*, 67:4, 477-90.
- [43] Vanderbilt Biostatistics Datasets, <https://hbiostat.org/data/>, Son Erişim Tarihi: **26.04.2022**.
- [44] Stata/BE 6-month for students, <https://www.stata.com/order/>, Sürüm Başlangıç Tarihi: **28.12.2021**.
- [45] Cronin, K.A. and Feuer, E.J., 2000, Cumulative Cause-specific Mortality for Cancer Patients in the Presence of Other Causes: A Crude Analogue of Relative Survival, *Statistics in Medicine*, 19:13, 1729-1740.
- [46] Orrason, A.W., Garmo, H., Styrke, J., Dickman, P.W. and Stattin, P., 2021, Comparison of Relative Survival and Cause-Specific Survival in Men with Prostate Cancer According to Age and Risk Category: A Nationwide, Population-Based Study, *American Journal of Epidemiology*, 190:10, 2053-2063.
- [47] Lambert, P.C., Dickman, P.W. and Rutherford, M.J., 2015, Comparison of Different Approaches to Estimating Age Standardized Net Survival, *BMC Medical Research Methodology*, 15:64, 1-13.
- [48] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre L.A. and Jemal, A., 2018, Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *Cancer Journal for Clinicians*, 68:6, 394-424.

- [49] Fairley, L., Forman, D., West, R. and Manda, S., 2018, Spatial Variation in Prostate Cancer Survival in the Northern and Yorkshire Region of England Using Bayesian Relative Survival Smoothing, *British Journal of Cancer*, 99, 1786–1793.
- [50] Stanford, J.L., Stephenson, R.A., Coyle L.M., Cerhan, J., Correa, R., Eley, J.W., Gilliland, F., Hankey, B., Kolonel, L.N., Kosary, C., Ross, R., Severson, R. and West D., 1999, Prostate Cancer Trends 1973–1995. SEER Program, National Cancer Institute, Bethesda, MD: National Institutes of Health Publ. No. 99–4543.
- [51] Merrill, R.M. and Bird, J.S., 2002, Effect of Young Age on Prostate Cancer Survival: A Population-based Assessment (United States), *Cancer Causes and Control*, 13, 435–443.