



---

**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**  
**FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**  
**Katedra biomedicínské techniky**

Název diplomové práce:

**Možnosti odhadu přežití pacienta pro studie HTA**

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Autor diplomové práce: Bc. Lucie Švihelová

Vedoucí diplomové práce: Ing. Vojtěch Kamenský

---

**Kladno 2016**

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma „Možnosti odhadu přežití pacienta pro studie HTA“ vypracoval/a samostatně. Veškerou použitou literaturu a podkladové materiály uvádím v příloženém seznamu literatury.

V Kladně 19. 8. 2016

.....

Bc. Lucie Švihelová

## PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat svému vedoucímu Ing. Vojtěchovi Kamenskému za odborné vedení, za pomoc a rady při zpracování této práce. V neposlední řadě bych ráda poděkovala své rodině a přátelům za neustálou podporu a to nejen při psaní diplomové práce.

## **Název diplomové práce:**

Možnosti odhadu přežití pacienta pro studie HTA

### **Abstrakt**

Analýza přežití se v poslední době stává čím dál důležitějším postupem, ať už v medicíně nebo při klinických výzkumech. V medicíně je pak její význam nenahraditelný zejména pro hodnocení přežití onkologických pacientů, neboť odráží úroveň a kvalitu zdravotní péče poskytované pacientovi. Vzhledem k tomu, že onkologická onemocnění se vyznačují vysokou incidencí a značnými náklady na zdravotní péči, je analýza přežití využívána především právě u těchto onemocnění. Cílem práce je porovnání různých metod využívaných v modelování odhadu přežití a jejich následné využití u výpočtů nákladových analýz v HTA.

Literární rešerší byla provedena analýza současného stavu problematiky a na základě jejích výsledků zvoleny vhodné metody – Kaplan-Meierova analýza přežití, Life-Table odhad přežití a Log-Rank test pro porovnání dvou kritérií. Vybrané metody se řadí do neparametrických metod odhadu přežití.

Následně byly provedeny výpočty odhadu přežití Kaplan-Meier a Life-Table pro časová období 1, 4, 6, 12, 36, 60 měsíců. Veškeré vypočtené výsledky jsou uvedeny v samostatné kapitole.

Vypočtené odhady přežití pomocí Kaplan-Meierovy metody byly využity v analýze nákladové efektivity jako efekt. Analýza byla provedena pro čtyři chirurgické postupy, které odpovídají standardním operačním výkonům při chirurgické léčbě pacienta.

Veškeré výpočty byly provedeny pro diagnózu zhoubného nádoru rakoviny slinivky břišní. Incidence rakoviny slinivky břišní neustále narůstá a prognóza pro pacienty je velmi nízká (6,9 %).

### **Klíčová slova:**

analýza přežití, Kaplan-Meier, Life-Table, rakovina slinivky břišní, analýza nákladové efektivity

## **Maste's Thesis Title:**

Possibility of estimations patient survival for the HTA study

### **Abstract**

Survival analysis was recently become increasingly important procedure, in both medical or clinical investigations. In medicine this method's significance is irreplaceable particularly for evaluation survival of cancer patients, because it reflects the level and quality of health care provided to the patient.

Since the oncological diseases are characterized by high incidence and substantial health care is expensive, the survival analysis is used primarily for these kind of diseases. The aim of this thesis is to compare different methods used to estimate survival modeling and their subsequent use in calculations of cost analyzes in HTA.

The current state of problems was analyzed by a literature review and based on its results suitable methods were chosen - Kaplan-Meier survival analysis, Life-Table estimate survival and Log-Rank test to compare two criteria. Selected methods belong to the non-parametric methods to estimate survival chances.

Consequently calculations were performed to estimate the Kaplan-Meier survival and Life-Table for periods of 1, 4, 6, 12, 36, 60 months. All calculated results are above.

The calculated estimates of survival with the Kaplan-Meier method were used in the cost-effectiveness analysis as the effect. The analysis was performed for four surgical procedures that correspond with the standard surgical procedures in the surgical treatment of the patient.

All calculations were made for the diagnosis of malignant tumor of pancreatic cancer. The incidence of pancreatic cancer is constantly increasing and the prognosis for patients is very low (6.9%).

### **Key words:**

survival analysis, Kaplan-Meier, Life-Table, pancreatic cancer, cost effectiveness analysis

# Obsah

Obsah .....	7
Seznam symbolů a zkratek .....	9
Úvod.....	10
1 Analýza přežití.....	11
1.1 Cenzorování .....	11
1.1.1 Vliv cenzorování na hodnocení přežití .....	12
1.2 Funkce přežití a riziková funkce .....	13
1.2.1 Další charakteristiky přežití .....	14
2 Metody analýzy přežití .....	15
2.1 Neparametrické rozdělení analýzy přežití.....	16
2.1.1 Kaplan-Meierův odhad přežití .....	16
2.1.2 Odhad přežití Life-table.....	17
2.1.3 Porovnání Kaplan-Meierova odhadu a odhadu Life-Table .....	18
2.2 Log-Rank test pro dvě skupiny .....	19
2.3 Parametrické rozdělení pravděpodobnosti .....	20
2.3.1 Exponenciální rozdělení .....	20
2.3.2 Weibullovo rozdělení.....	21
2.3.3 Logaritnicko-normální rozdělení .....	21
2.3.4 Logaritnicko-logistické rozdělení .....	22
3 Uvažovaná diagnóza .....	23
3.1 Zhoubný nádor rakoviny slinivky břišní C25 .....	23
3.2 Epidemiologie onemocnění.....	23
3.3 Klinický obraz, diagnostika a etiologie onemocnění .....	25
3.4 Průběh onemocnění a léčba.....	27
4 Využití metod v rámci České republiky .....	30
5 Využití metod odhadu přežití v zahraničních studiích .....	31
6 Využití metod odhadu přežití u rakoviny slinivky .....	34
7 Metodika zpracování.....	36
7.1 Kaplan-Meierova analýza přežití .....	36
7.2 Life-Table.....	36
7.3 Log-Rank test .....	37

7.4	Programy pro statistické zpracování dat .....	38
7.5	Analýza nákladové efektivity CEA .....	38
7.5.1	Metodika analýzy nákladové efektivity .....	38
7.5.2	Postup při analýze nákladové efektivity .....	40
8	Výsledky .....	42
8.1	Kaplan-Meierova analýza přežití .....	43
8.2	Life-Table odhad přežití.....	53
8.3	Log-Rank test .....	62
8.4	Využití analýzy přežití v HTA .....	65
8.4.1	CEA .....	65
9	Diagram postupu práce .....	70
10	Diskuze .....	71
11	Závěr .....	73
	Seznam použité literatury .....	74
	Seznam tabulek .....	80
	Seznam obrázků.....	81

## Seznam symbolů a zkratek

AML	Akutní Myeloidní Leukémie
BMI	Body Mass Index
B-NHL	Non-hodgkinské Lymfomy B-Lymfocytů
CEA	Cost-Effectivness Analysis
CLL	Chronická Lymfatická Leukemie
CML	Chronická Myeloidní Leukémie
CUA	Cost-Utility-Analysis
ČR	Česká Republika
HTA	Health technology assessment
ICER	Incremental cost-effectivness ratio
IQR	Interkvartilní rozsah
K.- M.	Kaplan-Meierova analýza přežití
NCDB	National Cancer Data Base
PAH	Plicní Arteriální Hypertenze
QALY	Quality Adjusted Life Year
ST	Survival Time
TBC	Tuberkulóza
TCHM	Traditional Chinese Herbal Medicine



# Úvod

Analýza přežití se v poslední době stává čím dál důležitějším postupem, ať už v medicíně nebo při klinických výzkumech. V medicíně je pak její význam nenahraditelný zejména pro hodnocení přežití onkologických pacientů, neboť odráží úroveň a kvalitu zdravotní péče poskytované pacientovi. Vzhledem k tomu, že onkologická onemocnění se vyznačují vysokou incidencí a značnými náklady na zdravotní péči, je analýza přežití využívána především právě u těchto onemocnění.

Metody analýzy přežití dělíme dle charakteru dat na parametrické a neparametrické. Neparametrické metody jsou používány zejména pro predikci budoucí hodnoty přežití a pro vysvětlení chování přežití v závislosti na sledovaných faktorech. S jejich pomocí jsme schopni hodnotit vliv stádia nemoci a věku pacienta na pravděpodobnost přežití. Tyto hodnoty nám také pomáhají predikovat budoucí hodnoty přežití nejen u onkologických pacientů. Neodmyslitelnou součástí analýzy přežití je cenzorování dat. Cenzorování dat nám umožňuje ze studie vyřadit ty případy, u kterých nenastala sledovaná událost. Mezi nejčastěji cenzorovaná data patří ukončení klinické studie, neboť není zcela proveditelné sledovat všechny pacienty po celou dobu jejich života, protože by nikdy nedošlo k uzavření dat. Dalším důvodem cenzorování je ztráta kontaktu s pacientem nebo případy, kdy u pacienta nastane jiná než sledovaná událost.

Kromě získávání dat o pacientech přímo z lékařských zařízení či jiných registrů lze data získávat také pomocí tzv. modelování dat, které se v současné době stává čím dál populárnějším a důležitějším. Je nezbytné např. při nákladových analýzách.

Definovaným cílem práce: Porovnání různých metod využívaných v modelování odhadu přežití a jejich následné využití u výpočtů nákladových analýz v HTA.

Pro dosažení hlavního cíle práce byly stanoveny následující dílčí cíle:

1. Zhodnotit jak parametrické tak neparametrické metody odhadu přežití s větším zaměřením na neparametrické metody.
2. Provést analýzu současného stavu problematiky odhadu přežití a vybrání vhodných metod k porovnání.
3. Provést výpočty pomocí vybraných metod odhadu přežití v různých časových obdobích.
4. Porovnat výhody a nevýhody vybraných metod a jejich zhodnocení při použití v nákladových analýzách.

# 1 Analýza přežití

Analýza přežití je název statistických metod, které se používají k popisu dat a jejich analýze. Zkoumají, jaká doba nastane do výskytu sledované události. Časový interval pozorování je předem jasně určen definovanou vstupní událostí a koncem (sledovaná událost, tzv. „event of interest“). Dobu mezi sledovanými časovými událostmi označujeme jako dobu přežití. Sledovaná událost musí být stanovena jednoznačně, měla by být snadno zjistitelná nebo pozorovatelná. V biomedicíně se nejčastěji pro potřeby vytvoření analýzy přežití jedná o sledování výskytu daného onemocnění, úmrtí pacienta s diagnostikovaným onemocněním, progresi nádorového onemocnění nebo o návrat nádorového onemocnění po předcházejícím období bez příznaků (remise onemocnění) [1, 2, 3].

Analýza přežití byla původně vyvinuta pro epidemiologické studie. V těchto studiích šlo o zkoumání doby mezi zahájením léčby pacienta a jeho úmrtím. Jednalo se především o hodnocení účinnosti léčby u fatálních onemocnění, (odtud také pochází název „analýza přežití“). Mezi další příklady pro použití analýzy přežití může například patřit sledování času od zavedení nového přístroje do jeho poruchy, či doba od svatby do rozvodu [1, 2].

## 1.1 Cenzorování

Vzhledem k tomu, že definovaná událost se během sledování nemusí vyskytnout u všech sledovaných pacientů, může se stát, že u některých pacientů není sledování kompletní. Tyto pacienty - u kterých se nevyskytne sledovaná událost – nelze ovšem z hodnocení vyloučit, protože nepřítomnost sledované události velmi často indikuje pozitivní událost. Z tohoto důvodu se zavádí cenzorování. Cenzorovanými daty označujeme data, u kterých v průběhu sledování nenastala sledovaná událost. U těchto pacientů tedy bylo sledování ukončeno dříve, než ke sledované události mohlo dojít, což ovšem neznamená, že by ke sledované události nedošlo později. Takto označená data nám pouze říkají, že v době sledování se sledovaná událost u pacienta nevyskytla. Hlavním důvodem pro cenzorování dat je uzavření databáze. Cenzorovaná data nám tedy zároveň poskytují legitimní informaci o tom, že je pacient na konci studie stále naživu. Dalším důvodem pro cenzorování dat může být ztráta kontaktu s pacientem. U pacienta se může také vyskytnout jiná událost než sledovaná událost, která se navzájem vylučuje se sledovanou událostí, například pacient sledovaný kvůli karcinomu plic zemře na následky infarktu myokardu. Vyskytnutou událost, která následně vylučuje výskyt sledované události, označujeme jako kompetitivní událost [3, 4].

Rozlišujeme celkem tři druhy cenzorování dat

- Cenzorování zprava (right censoring) – jedná se o nejčastější typ cenzorování v biologii a medicíně. Chybí nám data zprava, tedy víme, že skutečná událost u pacienta je delší, než byla délka pozorování [3, 4].
- Cenzorování zleva (left censoring) – za cenzorování zleva jsou označovány případy, kdy sledovaná událost nastala u pacienta před začátkem sledování,

ale nevíme přesný časový údaj události. V takovém případě víme pouze, zda se mezi dvěma vyšetřeními metastázy vyskytly, nevíme však přesné datum [3, 4].

- Intervalové cenzorování (interval censoring) – sledovaná událost nastane mezi dvěma po sobě jdoucími časovými intervaly, u kterých jsme schopni sledovat událost. Intervalové cenzorování se využívá především při sledování výskytu nádorových onemocnění se vzdálenými metastázemi [4, 5].

### 1.1.1 Vliv cenzorování na hodnocení přežití

O pravděpodobnosti výskytu sledované události nám vypovídají zejména pacienti s kompletním sledováním (tedy s vyskytnutou sledovanou událostí) proto lze cenzorování vnímat jako určitou ztrátu informace. Standardní statistické testy se s takto ztracenou informací neumí vypořádat, neboť pro standardní statistické testy je každá uvažovaná hodnota brána jako konečná a neměnná, což je u analýzy přežití splněno pouze v případě, že se u všech zúčastněných subjektů hodnocení vyskytla sledovaná událost. Procento cenzorovaných časů ve studii je ukazatelem kvality pro sledování daného souboru. Vysoké procento cenzorovaných časů vypovídá o nedostatečné délce sledování – studie tedy neobsahuje dostatečné množství hodnocených událostí. Naopak nízké procento cenzurovaných dat vypovídá o dostatečné délce sledování - došlo tedy ke sledování události v delším časovém úseku, než je doba od začátku sledované události k jejímu konci sledované události (diagnostika - úmrtí) [4, 5].

Cenzorování časů přežití má vliv jak na požadovanou velikost souboru hodnocených pacientů, tak i na celkovou délku sledování. V případě výskytu cenzurovaných dat je nutné zajistit navýšení velikosti souboru tak, aby bylo zajištěno dostatečné množství kompletních časů přežití, neboť cenzorované časy jsou při porovnání s kompletními časy přežití z informačního hlediska méněcenné. Při plánování studie je primárním hodnotícím kritériem doba do výskytu sledované události. Proto je při odhadu celkového počtu pacientů zásadní zajistit ve studii dostatečně dlouhá sledování, dostačující počet kompletních sledování a správně odhadnout předpokládané procento dat, které bude dostačující [4, 5].

Pro zajištění korektního hodnocení přežití je důležité dodržet předpoklad o nezávislosti cenzorování a také o výskytu sledované události, tzv. neinformativního cenzorování (non-informative censoring). Jedná se o předpoklad, že pacienti, jejichž čas přežití byl cenzorován, nejsou více náchylní k výskytu sledované události než ostatní pacienti. Příkladem závislého cenzorování lze uvést případ, kdy ve skupině cenzorovaných pacientů byl větší počet pacientů, kteří odmítli pokračovat v klinické studii z důvodu špatného zdravotního stavu a lze u nich tedy předpokládat vyšší mortalitu než u ostatních zúčastněných pacientů. Po vyřazení těchto pacientů ze studie se zvýšená mortalita spojená se špatným zdravotním stavem na studii neprojeví. Toto vyřazení pacientů ale významně ovlivní výsledné odhady pravděpodobnosti přežití v čase – konkrétně tak, že tyto výsledky budou zkreslené, v tomto případě nadhodnocené [4, 5].

## 1.2 Funkce přežití a riziková funkce

Doba do výskytu sledované události je označována jako čas přežití (survival time) a je reprezentována nezápornou náhodnou veličinou  $T$ . Veličina  $T$  představuje skutečnou dobu přežití daného pacienta, nebo cenzorovaný čas přežití. K rozlišení dat, která jsou cenzorovaná od dat, která udávají skutečné doby přežití, používáme zápis dat pomocí náhodného vektoru ve tvaru  $(T, C)$ , kde veličina  $T$  označuje skutečnou dobu přežití a hodnota  $C$  představuje data cenzorovaná. Pokud  $T$  reprezentuje skutečnou dobu přežití, (dává nám tedy informaci o době do výskytu sledované události), pak  $C$  nabývá právě hodnoty 1. Za předpokladu, že náhodná veličina  $T$  zobrazuje cenzorovaný čas přežití pacienta a sledovaná událost se nevyskytla, pak veličina  $C$  nabývá hodnoty 0. Chování náhodné veličiny  $T$  lze popsat následujícími funkcemi [6, 7].

1. Distribuční funkce (distribution function)  $F(t)$ : vyjadřuje pravděpodobnost, že náhodná veličina  $T$ , tedy jeho číselná hodnota, nebude vyšší než daná hodnota  $t$  [6].

$$F(t) = P(T \leq t) \quad (1.1)$$

2. Hustota pravděpodobnosti (density function)  $f(t)$ : vyjadřuje, s jakou pravděpodobností se sledovaná událost vyskytne v daném časovém intervalu. Hustotu pravděpodobnosti lze získat jako první derivace distribuční funkce: [6]

$$f(t) = \frac{dF(t)}{dt} \quad (1.2)$$

3. Funkce přežití (survival function)  $S(t)$ , udává, s jakou pravděpodobností se náhodná veličina  $T$  vyskytne až po dané hodnotě  $t$  - tedy, že sledovaný pacient přežije déle než daný čas  $t$  [6].

$$S(t) = P(T > t) = 1 - P(T \leq t) = 1 - F(t) \quad (1.3)$$

Rozmezí rozdělení pravděpodobnosti nabývá hodnot 0-1 (0 % - 100 %). Hodnota funkce přežití  $S(t) = 1$  nabývá v čase  $t=0$  (tedy na počátku sledované události) hodnotu 1 a při výskytu poslední sledované události, kdy  $t$  teoreticky může nabývat libovolně velkého čísla. Funkce přežití je vždy nerostoucí [6].

4. Riziková funkce (hazard function)  $h(t)$ , představuje intenzitu výskytu sledované události v čase  $t$  za splnění podmínky, že daný pacient přežil daný čas  $t$  [6].

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} P(t < T \leq t + \Delta t | T > t) \quad (1.4)$$

Riziková funkce je velmi důležitou funkcí v modelování přežití, kde zobrazuje okamžitou intenzitu výskytu sledované události. Pro popis dosahovaného přežití ve

zkoumaném souboru se využívá kumulativní rizikové funkce (cumulative hazard function). Kumulativní riziková funkce je integrací rizikové funkce dle času  $t$  [6].

$$H(t) = \int_0^t h(x) dx \quad (1.5)$$

5. Kumulativní riziková funkce se počítá pro celou dobu sledování, tedy od začátku sledování po ukončení sledování (až do času  $t$ ) a vyjadřuje celkové riziko sledované události. Právě proto, že se nejedná o pravděpodobnost, ale o riziko, není funkce  $H(t)$  shora omezená 1 [6].

## 1.2.1 Další charakteristiky přežití

Pro jednodušší pracování s náhodnou veličinou  $T$  se často využívají další metody, které interpretují rozdělení pravděpodobnosti do jednoho čísla. Takto vyjádřené číslo je velice snadno interpretovatelné a lze s ním velice jednoduše pracovat. Nejvíce používanými charakteristikami analýzy přežití jsou medián, průměrná doba přežití a průměrná doba dožití [8].

### 1.2.1.1 Medián přežití

Medián přežití (median survival time) je označován jako  $t_{0,5}$ . Medián nám označuje čas, kde funkce přežití má hodnotu 0,5, tedy označuje čas, pro který platí  $s(t_{0,5}) = 0,5$ . Medián přežití se stal standardem v klinických studiích a je reportován jako hlavní výsledek studie. Udává nám tedy čas od zahájení léčby po dobu, kdy přesně polovina pacientů s diagnostikovaným onemocněním bude žít [9, 10].

### 1.2.1.2 Průměrná doba přežití

Průměrná doba přežití (mean survival time), je označován jako  $\mu$  a je střední hodnotou náhodné veličiny  $T$ . Následující vzorec je vzorec střední hodnoty, který je následně upraven integrací metodou *per partes* [11]:

$$\mu = E(T) = \int_0^{\infty} t f(t) dt = \int_0^{\infty} S(t) dt \quad (1.6)$$

Průměrná doba přežití je definována v intervalu od nuly do nekonečna a jako integrál z funkce přežití  $S(t)$ . Pro definici střední náhodné veličiny  $T$ , předpokládáme, že platí  $S(\infty) = 0$ . Tedy to, že pravděpodobnost přežití u pacientů, u kterých se nevyskytla sledovaná událost, se s rostoucím časem blíží k nule. Tento logický předpoklad se využívá zejména u studií, kde je sledovanou událostí smrt či jiná jednoznačná událost, která je spojena se sledovaným vzorkem pacientů. Události, které nemusí v daném čase nastat - například u predikce, kdy se u dané osoby vyskytne dané onemocnění, nelze střední hodnotu vyjádřit přes vzorec (1.7). V případě takové události předpokládáme, že existuje nenulový počet pacientů  $S(\infty)$ , u kterých sledovaná událost nikdy nenastane. Pro odhad střední hodnoty veličiny náhodné veličiny  $T$  u pacientů kde předpokládáme,

že se sledovaná událost vyskytne, použijeme podmíněnou hustotu a funkci přežití. Podmíněnou hustotu pravděpodobnosti vyjádříme jako [11]:

$$f^*(t) = \frac{f(t)}{1 - S(\infty)} \quad (1.7)$$

Podmíněnou funkci přežití lze definovat jako [11]:

$$S^* = \frac{S(t) - S(\infty)}{1 - S(\infty)} \quad (1.8)$$

Pro podmíněnou funkci platí, že  $t \rightarrow \infty$  jde k nule. Tento vzorec pro střední hodnotu je možné použít pouze pro odhad do budoucnosti, kdy dojde k diagnostice daného onemocnění [11].

### 1.2.1.3 Průměrná doba dožití

Průměrná doba dožití (mean residual life) se označuje v čase  $t$  jako  $\mu_t$  a je definována jako zbývající čas ve chvíli, kdy čas přežití dosáhl hodnoty  $t$  a víc. Vzorec pro průměrnou dobu dožití lze definovat jako [12]:

$$\mu_t = E(T - t | T > t) = \frac{\int_t^\infty (u - t)f(u)du}{S(t)} = \frac{\int_t^\infty S(u)du}{S(t)} \quad (1.9)$$

## 2 Metody analýzy přežití

Podle předpokladů o charakteru dat dělíme analýzy přežití na parametrické a neparametrické metody.

Neparametrické metody nevyužívají zvláštní předpoklady náhodného rozdělení pravděpodobnosti náhodné veličiny  $T$ , což činí neparametrické metody hojně využívanými. Zároveň jsou neparametrické metody jednodušší než metody parametrické. Výhoda je zejména v základním popisu naměřených dat a v získání prvotních informací na průběh přežití. Nejpoužívanější metody analýzy přežití jsou Kaplan-Meierova analýza přežití a metoda odhadu pomocí úmrtnostních tabulek (Life-Table).

Parametrické metody předpokládají znalost rozdělení pravděpodobnosti náhodné veličiny  $T$ . Parametrické metody jsou často využívány při posuzování proměnných v predikci přežití, jako je věk, BMI, stádium nemoci nebo typ podstoupené léčby.

Třetí skupinou metod jsou metody semi-parametrické. Semi-parametrické metody nevyžadují předpoklad o znalosti rozdělení náhodné veličiny  $T$  a pracují s regresními koeficienty. Nejvyužívanějším modelem je Coxův regresní model proporciálních rizik.

Tato diplomová práce je zaměřena na neparametrické metody odhadu přežití [13].

## 2.1 Neparametrické rozdělení analýzy přežití

Základním úkolem analýzy přežití je odhad základních funkcí, jako je funkce přežití a rizikové funkce. Neparametrické metody nepředpokládají zvláštní předpoklady náhodného rozdělení náhodné veličiny  $T$  a nejjednodušším neparametrickým odhadem je empirická distribuční funkce [2, 14, 15],

$$F_n(x) = \frac{\text{počet pozorování} \leq x}{n} \quad (2.1)$$

kdy spojitou distribuční funkci odhadujeme pomocí diskrétní distribuční funkce, kterou vypočteme na základě naměřených dat. Pokud máme naměřená necenzorovaná data s  $n$  množstvím pacientů, lze funkci přežití odhadnout jako:

$$S_n(t) = 1 - F_n(t). \quad (2.2)$$

Při použití cenzorovaných dat nelze použít standardní metody, ale je naopak vhodné použít Kaplan-Meierovu analýzu přežití a Coxovu metodu proporcionálních rizik [2, 14, 15].

### 2.1.1 Kaplan-Meierův odhad přežití

Kaplan-Meierova metoda je neparametrická metoda pro odhad pravděpodobnosti přežití prostřednictvím dob přežití  $t_j$  při cenzorování některých dat pozorování. Princip metody spočívá v odhadech pravděpodobnosti přežití na základě přežití jednotlivých časových úseků během sledování. Za předpokladu, že z  $n$  celkového počtu pacientů se u  $u$  počtu vyskytne sledovaná událost, počet pacientů  $k$  během sledování zemřelo, a to v časech  $t_1 < t_2 < t_3 < \dots < t_k$ . Doba sledování se těmito časy dělí na časové intervaly, kde první interval začíná v čase  $t_0$ , poslední v čase  $t_k$ . Každý tento interval obsahuje alespoň jedenkrát sledovanou událost a dané časové intervaly začínají právě těmito sledovanými událostmi. Při vynásobení podmíněných pravděpodobností přežití z těchto intervalů v čase  $t$ , získáme Kaplan-Meierův odhad funkce přežití. Výsledek se udává v jednotkách odpovídajících kalendářnímu roku (dny, měsíce až roky) [2, 14].

Kaplan-Meierův odhad kumulativní funkce přežití v čase  $t$  v intervalu  $j$  je dán vztahem:

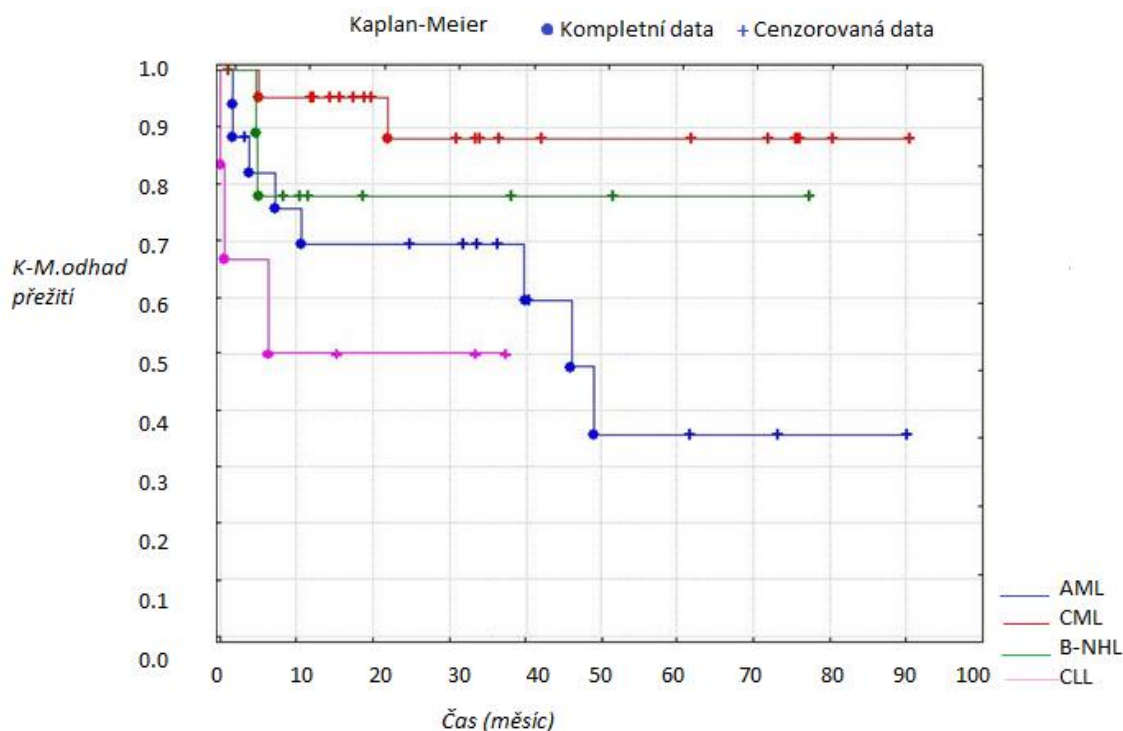
$$S(t_j) = S(t_{j-1}) * \left(1 - \frac{d_j}{n_j - c_j}\right) \quad (2.3)$$

Kde  $n_j$  je počet pacientů v riziku – tedy je to počet pacientů, kteří jsou naživu na začátku dalšího časového intervalu  $j$ ,  $c_j$  je počet cenzorovaných pacientů v čase  $t_j$ ,  $d_j$  je počet pacientů, kteří v čase  $t_j$  zemřeli. Podle definované funkce přežití platí  $S(0) = 1$ .

V analýze přežití porovnáváme dvě a více skupin pacientů mezi sebou, například pokud chceme zjistit rozdíly v přežití různých skupin. Pro tyto výpočty bylo zobecněno

několik standardních neparametrických testů pro použití cenzorovaných i krácených dat. Mezi nejvíce rozšířené testy patří log-rank test, Gehanův-Wilcoxonův test a Petův-Petův test [2, 14].

Kaplan-Meierův odhad přežití přímo neovlivňuje cenzorování, neboť v čase cenzorování se počet sledování rovná nule a dílčí pravděpodobnost přežití je 1. Vliv cenzorování se projeví na začátku dalšího intervalu snížením počtu pacientů v riziku. Pokud cenzorování i úmrtí nastane ve stejný čas  $t_j$ , můžeme předpokládat, že tyto dvě události nastali bezprostředně po okamžiku  $t_j$ . Grafické znázornění Kaplan-Meierova odhadu přežití je schodovitá funkce (Obrázek 1). Hodnota schodovité funkce klesá při každém úmrtí v čase  $t$ , mezi sledovanými událostmi je graf konstantní [1, 14, 16].



Obrázek 1: Graf Kaplan-Meierova odhadu funkce přežití [17]

### 2.1.2 Odhad přežití Life-table

Metoda Life-table, někdy označována jako metoda odhadu přežití pomocí úmrtnostní tabulky, je metoda podobná Kaplan-Meierově metodě analýzy přežití. Rozdíl metod je zejména v pojetí intervalů. Intervaly obsahují určitý počet jednotek, které vstoupily živé do intervalu a počet jednotek, které v daném intervalu selhaly (počet případů úmrtí) a zároveň i počet případů cenzorování či případy, kde došlo ke ztrátě kontaktu s pacientem (ukončení participace ve studii). Odhad pravděpodobnosti přežití se zaměřuje na stanovené časové intervaly a míra rizika či výskytu se počítá pro každý daný interval zvlášť. Pravděpodobnost přežití v intervalu  $j$  lze vypočítat vztahem [18],

$$S_j = 1 - \frac{d_j}{n_j - \frac{1}{2}c_j} \quad (2.4)$$



kde  $d_j$  je počet událostí v intervalu  $j$ ,  $n_j$  je počet pacientů na začátku intervalu,  $c_j$  počet cenzorovaných pozorování.

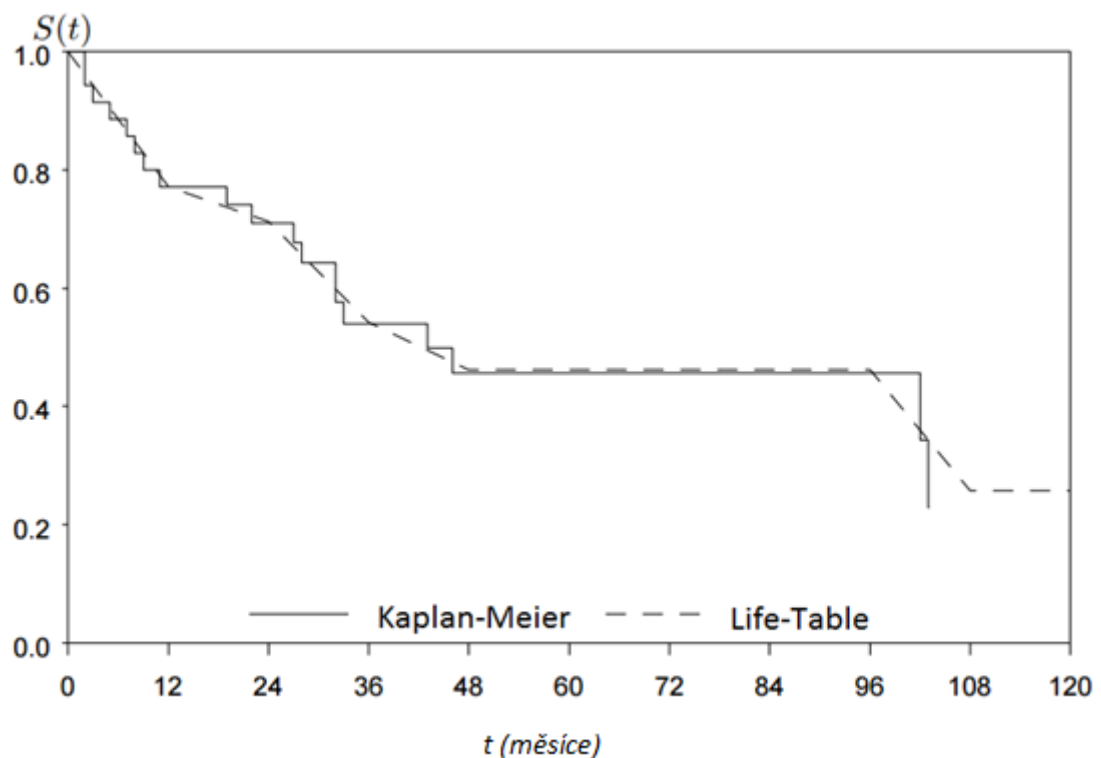
Pravděpodobnost, že pacient přežije až do konce  $j$ . intervalu, se vypočítá vynásobením každého z předchozích poměrů, tedy:

$$S_{(j)} = \prod_{i=1}^j S_i \quad (2.5)$$

Nejčastěji se intervaly volí o šířce jeden rok, avšak nemusí být všechny stejné. Metoda Life-Table je vhodná pro hodnocení na úrovni populace, zejména pro onkologická onemocnění, kde se jedná o velké soubory dat, ale záznamy jsou méně přesné. Avšak je zde větší pravděpodobnost, že se u populačních dat vyskytne sledovaná událost. Výhoda metody spočívá v tom, že nám poskytuje informace, jak se mění rizika sledované události po sobě jdoucích časových intervalech pozorování [18].

### 2.1.3 Porovnání Kaplan-Meierova odhadu a odhadu Life-Table

Odhad funkce přežití lze provést grafickou, nebo tabulkovou formou, avšak srovnání těchto dvou metod bude lépe patrné při zobrazení grafických forem. Metody Kaplan-Meier i Life-Table pracují na obdobném principu, odhadují stejnou funkci přežití, grafické vyjádření by tedy mělo být velmi podobné, až zcela totožné [18].



Obrázek 2: Porovnání Kaplan-Meierova odhadu a odhadu Life-Table [18]

Odhady obou metod na Obrázku 2 jsou si podobné, nejsou zcela však identické. Hlavní rozdíl mezi metodami spočívá v tom, jak se zpracovávají data s jednotlivci se stejnou dobou přežití. Pokud se vyskytne úmrtí i cenzorování ve stejnou dobu, Kaplan-Meierova metoda předpokládá, že každý jedinec s cenzorovaným časem přežití byl v riziku v čase úmrtí. Naopak Life-Table metoda předpokládá, že pouze polovina účastníků byla v ohrožení v čase smrti. V klinických studiích se více používá (a je více vhodná) Kaplan-Meierova analýza přežití, a to zejména proto, že obsahuje přesnější záznamy o délce sledování pacienta. Metodu Life-Table je vhodné použít u populačních studií, protože se jedná o zjednodušenou studii a v tak širokém hledisku, jako je celá populace, není nutné pracovat s tak přesnými dobami sledování pacienta, jako při použití Kaplan-Meierovy metody [18].

## 2.2 Log-Rank test pro dvě skupiny

Log-Rank test patří mezi neparametrické testy, někdy bývá označován jako Coxův-Mantelův test. Výhodou Log-Rank testu je, že byl zobrazen i pro hodnocení dvou a více testovaných skupin. Při použití Log-Rank testu se zohledňuje každý čas  $t$ , ve kterém se objevila sledovaná událost. Pro správnost testu je nutné znát počet jedinců, kteří se vyskytují v rizikové skupině, tj. skupina, ve které nedošlo ke sledované události [19].

Log-Rank statistika pro dvě skupiny má následující vzorec: [20]

$$\text{Log - Rank statistika} = \frac{(O_i - E_i)^2}{\text{Var}(O_i - E_i)} \quad (2.6)$$

Kde:

$$O_i - E_i = \sum_{j=1}^n (m_{ij} - e_{ij}) \quad (2.7)$$

$i = 1, 2,$

$m_{ij}$  : pozorovaný počet jevů v souboru  $i$  v čase  $j$

$e_{ij}$  : očekávaný počet jevů v souboru  $ii$  v čase  $j$ .

$$e_{1j} = \frac{n_{1j}}{n_{1j} + n_{2j}} \cdot (m_{1j} + m_{2j}) \quad (2.8)$$

Kde:

$n_{ij}$  je počet subjektů v  $i$ . skupině a v  $j$  čase.

Obdobně platí i vzorec pro výpočet  $e_{2j}$ .

$$\text{Var}(O_i - E_i) = \sum_j \frac{n_{1j} \cdot n_{2j} \cdot (m_{1j} + m_{2j}) \cdot (n_{1j} + n_{2j} - m_{1j} - m_{2j})}{(n_{1j} + n_{2j})^2 \cdot (n_{1j} + n_{2j} - 1)} \quad (2.9)$$

## 2.3 Parametrické rozdělení pravděpodobnosti

V klasické statistice se nejčastěji předpokládá normální rozdělení pravděpodobnosti. V méně případech se předpokládá diskrétní rozdělení pravděpodobnosti a to zejména binomické a Poissonovo. Tato rozdělení pravděpodobnosti jsou však nevhodná pro použití pro analýzu přežití. Předpokládáme spojitou náhodou veličinu  $T$ , a časy přežití mají kladně sešikmené rozdělení pro použití v klinických a biologických studiích (v klinických studiích se vyskytuje velmi málo osob s delšími až extrémními časy přežití, naopak se většinou vyskytují osoby s kratší nebo střední dobou přežití). Nejčastěji využívaná rozdělení pravděpodobnosti pro výpočet analýzy přežití jsou následující, rozdělení dle: [1, 21].

- exponenciální rozdělení,
- Weibullovo rozdělení,
- logaritmicko-normální rozdělení,
- logaritmicko-logistické rozdělení.

### 2.3.1 Exponenciální rozdělení

Exponenciální rozdělení řadíme mezi spojitá rozdělení pravděpodobnosti. Exponenciální rozdělení nám popisuje délky časových intervalů mezi jednotlivými událostmi, tzv. Poissonova procesu. Události se vyskytují vzájemně nezávisle s konstantní intenzitou. Parametr exponenciálního rozdělení  $\lambda$  nám popisuje míru rizika v daném čase. Vysoké riziko výskytu dané události v čase se vyznačuje vysokými hodnotami parametru  $\lambda$ , naopak čím nižší hodnoty parametru  $\lambda$ , tím menší je riziko výskytu sledované události. Pokud se náhodná veličina  $T$  řídí exponenciálním rozdělením daným parametrem  $\lambda$ , vypočítáme hustotu pravděpodobnosti, její rizikovou funkci a funkci přežití následovně [1, 21]:

$$f(t) = \lambda e^{-\lambda t} \quad (2.6)$$

$$h(t) = \lambda, \quad (2.7)$$

$$S(t) = e^{-\lambda t} \quad (2.8)$$

Pro popis čistě náhodného výskytu sledovaných události se někdy označuje exponenciální rozdělení jako „rozdělení bez paměti.“ Což znamená, že riziko výskytu

události v čase nezáleží na délce času od začátku sledování. Tato skutečnost je vyjádřena právě konstantní rizikovou funkcí [1, 21].

Použití exponenciálního rozdělení u klinických experimentů je velmi omezené a to z důvodu výše definované konstantní rizikové funkce, nicméně i přesto má exponenciální rozdělení řadu aplikací v technických vědách [1, 21].

### 2.3.2 Weibullovo rozdělení

Weibullovo rozdělení pravděpodobnosti bylo původně navrženo pro popis životnosti materiálů Dr. Waloddi Weibullem. Jedná se o zobecnění exponenciálního rozdělení s větším uplatněním v praxi. Weibullovo rozdělení uvažuje monotónní rizikovou funkci, tedy nepředpokládá, že riziko sledované události bude v čase konstantní. Parametry  $\gamma$  a  $\lambda$  určují Weibullovo rozdělení.  $\lambda$  označuje škálu hodnot a  $\gamma$  označuje tvar hustoty pravděpodobnosti Weibullova rozdělení. Za předpokladu, že náhodná veličina  $T$  se řídí rozdělením dle Weibullova rozdělení, definovanou parametry  $\gamma$  a  $\lambda$ , pak lze hustotu pravděpodobnosti, rizikovou funkci a její funkci přežití vypočítat následovně: [1, 21]

$$f(t) = \lambda\gamma(\lambda t)^{\gamma-1}e^{-\lambda t^\gamma} \quad (2.9)$$

$$h(t) = \lambda\gamma(\lambda t)^{\gamma-1} \quad (2.10)$$

$$S(t) = e^{-\lambda t^\gamma} \quad (2.11)$$

Z výše definovaných vztahů (2.9 – 2.11) je patrné, že pro tvar rizikové funkce náhodné veličiny  $T$  s Weibullovým rozdělením je hodnota  $\gamma$ , a to následovně, rozdělení dle [1, 21]:

- Pro  $\gamma < 1$ , riziková funkce je monotónně klesající,
- Pro  $\gamma = 1$ , riziková funkce je konstantní a tedy  $h(t) = \lambda$ ,
- Pro  $\gamma > 1$ , riziková funkce je monotónně rostoucí.

Riziková funkce s Weibullovým rozdělením pravděpodobnosti je zároveň klesající (pro nízké hodnoty náhodné veličiny  $T$ ) a zároveň i rostoucí (a to naopak pro vysoké hodnoty náhodné veličiny  $T$ ). Weibullovo rozdělení je vhodné zejména v oblasti medicínských výzkumů, například u pacientů s onkologickým onemocněním a pro modelování časů přežití pacientů, kde riziko od doby určení diagnózy s časem buď monotónně klesá – karcinom plic, žaludku, nebo naopak riziko roste – karcinom prostaty, prsu [1, 21].

### 2.3.3 Logaritmicko-normální rozdělení

Logaritmicko-normální rozdělení veličiny  $X$  nastane tehdy, když má veličina  $Y$  normální rozdělení. Veličina  $Y$  je přirozeným logaritmem veličiny  $T$ . Normální rozdělení veličiny  $Y$  nastane tehdy, když náhodná veličina  $X$ , kde  $X = \exp(Y)$  má rozdělení logaritmicko-normální. Parametry normálního rozdělení jednoznačně udávají rozdělení náhodné veličiny  $X$ . Tyto parametry označujeme  $\mu$  a  $\sigma^2$ , kde  $\mu$  označuje střední hodnotu a  $\sigma^2$  označuje rozptyl normálního rozdělení korespondující náhodné  $Y = \ln(X)$ . Při

rozdělení náhodně veličiny  $X$  s logaritmicko-normálním rozdělením vypočítáme hustotu pravděpodobnosti rizikovou funkci a funkci přežití veličiny  $X$  následovně: [1, 21].

$$f(t) = \frac{1}{\sigma t \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\ln t - \mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (2.12)$$

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (2.13)$$

$$S(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\ln t - \mu}{\sigma}\right) \quad (2.14)$$

### 2.3.4 Logaritmicko-logistické rozdělení

Logaritmicko-logistické rozdělení je transformací Weibullova rozdělení, definované výše (2.9 – 2.11). Riziková funkce Weibullova rozdělení je vydělena členem  $1/1 + (\lambda t)^\gamma$ . Toto rozšíření ve jmenovateli zvyšuje flexibilitu a logaritmicko-logistické rozdělení, tedy nemusí být monotónní. Riziková funkce při daném rozdělení se dá vyjádřit následovně [21]:

$$h(x) = \frac{\lambda \gamma (\lambda t)^{\gamma-1}}{1 + (\lambda t)^\gamma} \quad (2.15)$$

Logaritmicko-logistického rozdělení se hojně využívá jak v modelování příjmů v ekonomii, tak i při modelování klinických dat. Největší uplatnění má při odhadu přežití onkologických pacientů [1, 21].

## **3 Uvažovaná diagnóza**

Pro vypracování praktické části diplomové práce byla vybrána onkologická diagnóza, která se v České republice vyskytuje velmi často. Jedná se o zhoubný nádor rakoviny slinivky břišní. Dle 10. revize Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (MKN – 10) se zhoubný nádor rakoviny slinivky břišní označuje jako C25. Zhoubný nádor rakoviny slinivky patří k velmi agresivním onemocněním s velmi nízkou prognózou přežití a se stále rostoucím počtem nově diagnostikovaných případů [22, 23].

### **3.1 Zhoubný nádor rakoviny slinivky břišní C25**

Zhoubný nádor slinivky břišní je v současnosti velice obávané onkologické onemocnění. I přes výrazné pokroky lékařské vědy v posledních desetiletích, které vedly k lepšímu pochopení kancerogeneze na molekulární úrovni a i přes výrazné zlepšení zobrazovacích technologií v medicíně, se prognóza rakoviny slinivky výrazně nezlepšila. Průměrná délka přežití, u pacientů, kteří nepodstoupili chirurgickou resekci, je 3 - 5 měsíců, po prodělání chirurgické resekce se doba přežití značně prodlužuje, tj. až na 11 - 18 měsíců. Prognóza pětiletého přežití diagnostikovaného pacienta s rakovinou slinivky je velice nízká, a to 6,9 % [23, 24].

### **3.2 Epidemiologie onemocnění**

Karcinom pankreatu je významným zdravotním problémem po celém světě. Dle posledních výzkumů se zdá, že incidence zhoubného nádoru rakoviny slinivky je vyšší v ekonomicky vyspělejších státech, což se dá jednoduše vysvětlit rozdílným životním stylem a zároveň i lepší diagnostikou nádoru slinivky. Incidence zhoubného nádoru slinivky břišní stoupá po celém světě. Nejvyšší nárůst počtu nových onemocnění byla zaznamenána u Afroameričanů v USA a u Polynésanů na Havajských ostrovech. Naopak v Indii se zhoubný nádor slinivky břišní vyskytuje poměrně vzácně. V roce 2011 v České republice na 100 000 obyvatel připadlo 20,85 nově hlášených ZN rakoviny slinivky a jedná se o 8. nejčastější nádorové onemocnění v České republice [25 - 28].

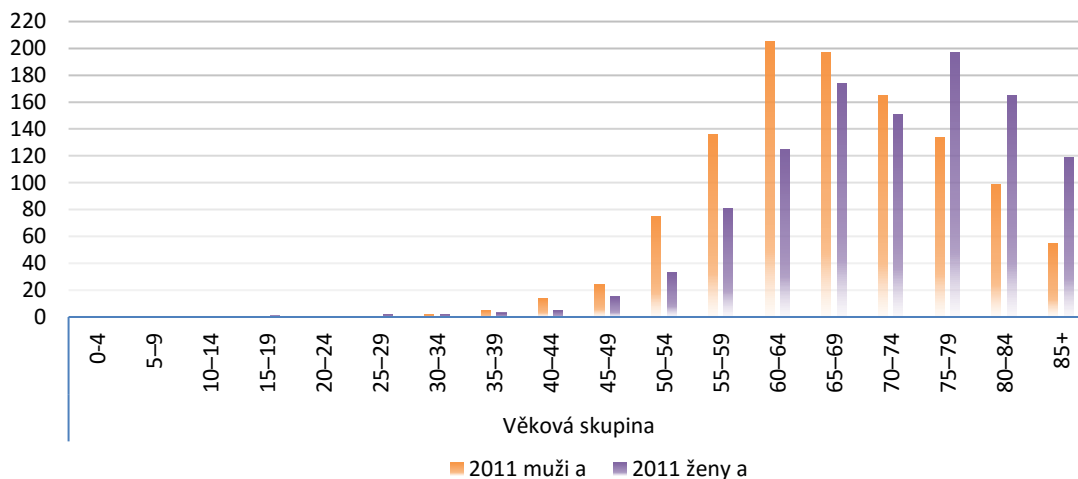
Zhoubný nádor slinivky břišní se ve světě vyskytuje častěji u mužů, v České republice je počet onemocnění mezi pohlavími téměř vyrovnaný (v roce 2011 muži:ženy, 1111:1073, Tab.1). Maligní nádory slinivky břišní se převážně vyskytují u pacientů s věkem nad 60 let, naopak u pacientů mladších 40 let se vyskytují spíše vzácně (Obr.3). Poměr mortality a incidence je v České republice relativně vyrovnaný (0,92). Hlavním důvodem vysoké mortality onemocnění je pozdní diagnóza onemocnění, neboť počáteční příznaky rakoviny slinivky břišní nejsou specifické. V České republice v roce 2011 zemřelo na 100 000 obyvatel 20 pacientů s diagnostikovanou rakovinou slinivky břišní, jedná se o 4. nejvyšší mortalitu ze všech onkologických onemocnění. Ve světovém měřítku je rakovina slinivky břišní 3. nejčastějším úmrtím onkologických pacientů [27, 28].

Tabulka 1: Incidence a mortalita ZN slinivky břišní v ČR v roce 2011 [28]

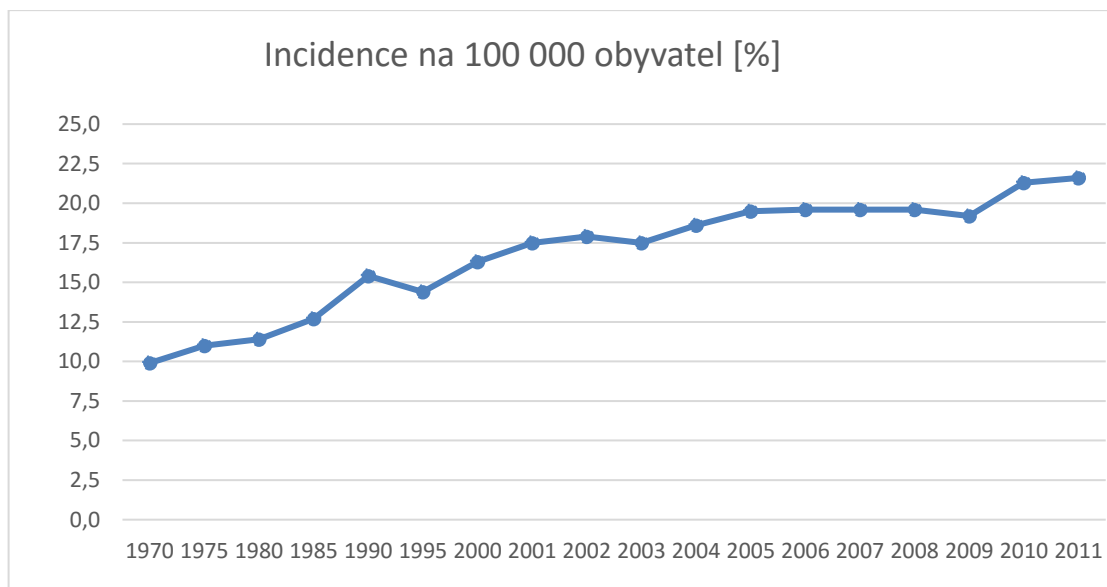
ZN slinivky břišní		Muži		Ženy		Celkem	
		abs. počet	na 100 000	abs. počet	na 100 000	abs. počet	na 100 000
C25	Incidence	1111	21,6	1073	20,1	2184	20,85
	Mortalita	1034	20,1	996	18,6	2030	19,35

Následující grafy uvádí, jak se mění incidence zhoubných novotvarů slinivky břišní napříč věkovými skupinami a jak stoupá incidence onemocnění za poslední roky [28].

### Incidence novotvarů dle věkových skupin a pohlaví



Obrázek 3: Incidence novotvarů dle věkových skupin a pohlaví, vlastní

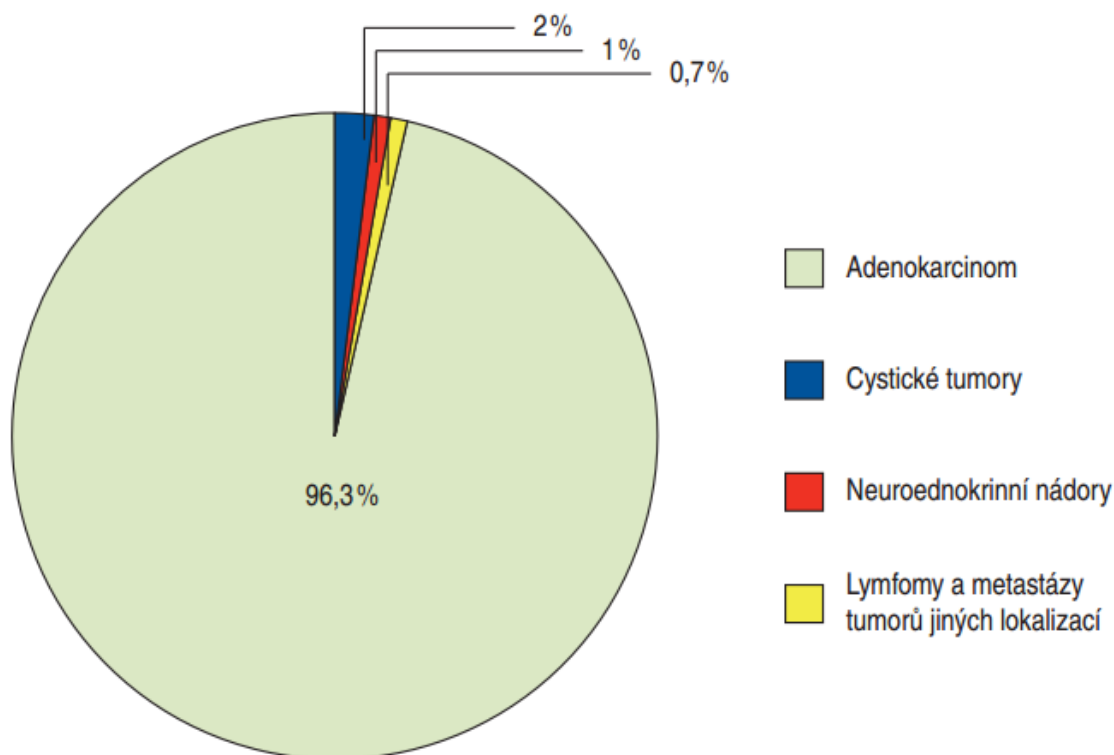


Obrázek 4: Incidence onemocnění C25 v průběhu let, vlastní

### 3.3 Klinický obraz, diagnostika a etiologie onemocnění

Pankreas neboli slinivka břišní je malý, nepárový žláznový orgán. Slinivka je dlouhá asi 15 cm a tvarem je podobná ploché hrušce, skládá ze tří částí, nejširší část je hlava, dále se skládá z těla a ocasu. Je umístěna pod brániční klenbou mezi žaludkem a velkými cévami. Slinivka v těle plní dvě nezbytné funkce, první je exokrinní funkce, tj. produkce trávicích enzymů, tzv. pankreatických šťáv a druhá je funkce endogenní, tedy produkce inzulínu a dalších hormonů. Onemocnění slinivky břišní je vždy velice závažným onemocněním. Ve slinivce břišní může vznikat až několik typů nádorů, nejčastěji se jedná o duktální adenokarcinom (90 – 95 %), méně časté jsou cystické tumory pankreatu a neuroendokrinní nádory (Obrázek 5). Většina (60 – 70 %) karcinomu pankreatu vzniká v hlavě slinivky břišní. Nejčastěji se projeví až v pokročilém stádiu, kdy již velmi agresivně prorůstá do okolních orgánů, zejména do žaludku, tračníku a levé nadledviny [28 - 30].





Obrázek 5: Graf-zastoupení jednotlivých histologických typů pankreatických nádorů v procentech [30]

Hlavní nebezpečnost zhoubného nádoru slinivky spočívá v pozdní diagnostice. Časná stádia karcinomu pankreatu se neprojevují specifickými příznaky, první příznaky bývají velice nespecifické, že bývají podceňovány. Mezi první projevy patří například bolest v břišní dutině, hubnutí, ztráta chuti k jídlu, nevolnost až zvracení a progredující ikterus. Avšak bolest je již znakem prorůstání nádoru do nervových plexů v retroperitoneu [25, 30].

Diagnóza onemocnění vyplývá z anamnézy, celkového vyšetření pacienta, laboratorních testů a z výsledku zobrazovací metody. Mezi diagnostické vyšetření patří hloubkové rentgenové vyšetření pomocí počítačové tomografie (CT). Dalším možným vyšetřením je endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP), kdy se zavádí endoskop přes ústa a odtud přes jícn a žaludek do horní části tenkého střeva a odtud dochází ke znázornění pankreatických kanálků pomocí kontrastní látky. Pro zjištění zda se jedná o maligní či benigní nádor se využívá biopsie. Během biopsie se odebere část postižené tkáně a provede se histologické vyšetření. Pokud se potvrdí zhoubnost nádoru je nutné co nejdříve určit jeho rozsah a zjistit zda metastázoval do okolních orgánů a mízních uzlin. Pro určení stádia nemoci je důležité provést endoskopickou ultrasonografií. Jedná se ultrazvuk vně břicha. V případě, že dojde k potvrzení přítomnosti rakoviny slinivky břišní, je potřeba provést další vyšetření pro zjištění rozsahu onemocnění. Provede se tzv. staging, který případně odhalí přítomnost dalších ložisek nádorů v těle pacienta. Další možností je vyšetření z krve, při kterém se stanovují nádorové markery. Markery jsou látky, které do oběhu vylučuje nádorová tkáň. Každý

jednotlivý typ nádorů vylučuje své specifické markery. Pro karcinom slinivky břišní je typický nádorový marker Ca 19-9 [30].

Důvod vzniku rakoviny slinivky není dodnes zcela objasněn, známé jsou pouze rizikové faktory onemocnění. Mezi významné rizikové faktory patří zejména věk, kde pravděpodobnost vzniku karcinomu s věkem roste. Většina nádorů vzniká u pacientů nad 60 let a objevuje se častěji u mužů. Dalším podstatným rizikovým faktorem je kouření. U kuřáků cigaret je pravděpodobnost onemocnění dva až třikrát vyšší než u nekuřáků. Pravděpodobnost onemocnění zároveň vzrůstá až třikrát s dědičností, riziko vzrůstá i s jinou rakovinou trávicího ústrojí. Dále se spekuluje i o vlivu alkoholu, neléčeného diabetu a obezity [30].

### 3.4 Průběh onemocnění a léčba

Klasifikace nádorových onemocnění se provádí podle TNM Klasifikace zhoubných novotvarů, od 1. 1. 2011 v České republice platí 7. vydání této publikace. Publikace TNM (Classification of Malignant Tumours) je nejvíce používaný nástroj pro klasifikaci rozsahu nádorového šíření. Klasifikační příručka je primárně určena onkologům a odborníkům léčící diagnostikované pacienty a pomáhá adekvátně určit klasifikaci, léčbu i odhad prognózy onkologicky nemocných pacientů. TNM Klasifikace zhoubných novotvarů je mimo jiné velice významná, protože se používá mezinárodně a využívá se i pro vědecké a epidemiologické účely. Klinická klasifikace se dělí na čtyři skupiny (Tab. 2). T označuje primární nádor, při klasifikaci T1 je nádor pouze ve slinivce břišní a ve svém největším rozměru dosahuje maximálně 2 cm. Při T2 je nádor stále omezen na slinivku břišní, ale rozměry přesahují 2 cm. Pokud se nádor šíří mimo slinivku břišní, avšak nemetastazuje do velkých tepen, klasifikuje se nádor jako T3. Klasifikace T4 již naznačuje prorůstání do velkých tepen [28, 31].

Tabulka 2: Klinická klasifikace C25 [31]

Pankreas	
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
T1	omezen na pankreas $\leq$ 2cm
T2	omezen na pankreas $>$ 2cm
T3	mimo pankreas
T4	truncus coeliacus nebo a. mesenterica superior

Klasifikovaný nádor se následně dělí do čtyř klinických stádií. Ve stádiu I. Je nádor omezen pouze na slinivku břišní (T1), nevyskytují se metastázy v mízních uzlinách (N0) ani vzdálené metastázy (M0). Ve II. stádiu, (IIA a IIB) nádor může prorůst mimo slinivku břišní, avšak nesmí prorůst do horní mezenterické tepny (a. mesenterica superior) a celiakálního cévního řečiště, mohou se objevovat i metastázy v regionálních mízních uzlinách (N1). Ve III. stádiu nádor prorůstá k velkým tepnám (T4)

a můžou se opět objevovat i metastázy v regionálních mízních uzlinách (N1). Ve IV. - terminálním stádiu, se vyskytují i vzdálené metastázy (M1), tedy nádor prorůstá do dalších orgánů [31, 32].

Tabulka 3: Rozdělení C25 do stadií [31]

Označení stádia	Nádor	Mízní uzliny	Vzdálené metastázy
Stádium 0	Tis	N0	M0
Stádium IA	T1	N0	M0
Stádium IB	T2	N0	M0
Stádium IIA	T3	N0	M0
Stádium IIB	T1,T2,T3	N1	M0
Stádium III	T4	jakékoliv N	M0
Stádium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Léčbu je vždy nutné přizpůsobit pro každého pacienta individuálně. Způsob léčby obecně závisí na velikosti nádoru, stádiu onemocnění, celkovém stavu pacienta a zda pacient netrpí dalšími přidruženými nemocí. V současné době je chirurgická léčba rakoviny slinivky břišní možná pouze ve stadiu I, kdy je nádor pouze ve slinivce břišní. V závislosti na typu a stadiu onemocnění, je možná léčba chirurgicky, pomocí chemoterapie nebo radioterapie. U každého pacienta je možná jedna, či kombinace více léčebných metod. U pokročilého onemocnění, kdy již není možné ovlivnit průběh onemocnění uvedenými léčebnými postupy, volíme léčbu paliativní. Paliativní léčba snižuje bolest pacienta způsobenou onemocněním a snaží se zvýšit kvalitu života pacienta [30].

Chirurgická resekce je jediným kurativním zákrokem k vyléčení rakoviny slinivky břišní. Při zákroku může dojít k odstranění celé slinivky břišní či pouze její části, rozsah chirurgického výkonu závisí na umístění nádoru a jeho velikosti. Pouze okolo 15 - 20 % pacientů s rakovinou slinivky břišní má v době diagnózy operativní nález. Pokud kurativní chirurgický zákrok již není možný, doplňuje se léčba radioterapií či chemoterapií. V rámci chemoterapie se podávají následující cytostatika: gemcitabin, erlotinib, nab-paclitaxel, cisplatina, leukovorin 5-FU, irinotekan, oxaliplatina, [30].

U pokročilých stádií onemocnění, kdy již není možná chirurgická resekce nádoru, se provádí pouze paliativní chirurgické zákrok pro zlepšení kvality života pacienta. Pacientům je zároveň podávána substituční terapie, neboť v důsledku poruchy funkce slinivky břišní pacientovi chybí jí vyráběné enzymy a hormony. Léčba rakoviny slinivky je vždy agresivní a vedlejší účinky léčby jsou velmi bolestivé. Bolest bývá tlumena vysokou dávkou analgetik či opiátů [30].

Rakovina slinivky břišní je jedno z nejzhubnějších maligních onemocnění u člověka. Naděje na trvalé vyléčení je i přes významné zlepšení možností diagnostiky

a i přes vzrůstající zkušenosti s chirurgickými výkony v oblasti pankreatu velmi malá. Dodnes nebylo dosaženo zásadních pokroků v prodloužení kvalitního přežívání pacientů s diagnostikovanou rakovinou slinivkou břišní. Prevencí i dodnes zůstává zdravý životní styl, dostatek pohybu a vyhýbání se kouření [33, 34].

## 4 Využití metod v rámci České republiky

Analýza přežití v rámci České republiky je zatím velice málo rozšířená. V rámci ČR mohou uvést například studii “Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry” od Pavla Jansy a kol.[12] z května 2014. Jedná se o unikátní studii zaměřenou na plicní arteriální hypertenzi (PAH). V lednu 2007 byl zahájen registr PAH za použití celonárodní sítě echokardiografických center a čtyř diagnostických center. Do registru byli zahrnuti všichni pacienti nad 18 let s diagnostikovanou diagnózou PAH. V období od ledna 2000 do prosince 2007 byli pacienti klasifikováni jako události. V období od ledna 2000 do prosince 2007 bylo diagnostikováno 191 pacientů s plicní arteriální hypertenzí, z toho 65 % žen ( $n = 125$ ), průměrný věk populace 51,9 let. Většinu pacientů byla diagnostikovaná nemoc mezi 51. a 70. rokem života. Analýza přežití byla prováděna do konce roku 2010. K výpočtu celkové analýzy přežití celkové mortality byla použita Kaplan-Meierova metoda a křivka přežití Log-Rank testu [35].

V rámci vysokoškolských prací se podobným tématem zabývali na Masarykově univerzitě v Brně v roce 2011. Tématem bakalářské práce byly “Parametrické modely v analýze přežití.” Autor se ve své práci zabývá zejména parametrickými metodami, jak sám název napovídá, ale vysvětluje zde i některé neparametrické metody. Autor ve své práci zmiňuje zejména Kaplan-Meierův odhad přežití a Life-Table odhad přežití, z parametrických metod Exponenciální rozdělení, Weibullovo rozdělení, Log-normální rozdělení a zobecněné Gamma rozdělení, dále metodu maximální věrohodnosti a regresivní modely v analýze přežití. Zmíněné metody byly aplikovány na reálných datech Národního onkologického registru za pomoci statistického softwaru STATA a R [36]. Další vysokoškolská práce na obdobné téma byla provedena na Technické univerzitě v Ostravě s tématem „Moderní analýza medicínských dat v praxi“, kde se autor zaměřil na výpočet analýzy přežití u onkologických pacientů léčených stereotaktickým přístrojem CyberKnife. Použitá metoda odhadu přežití byla Kaplan-Meierova analýza [37]. Další prací na Masarykově univerzitě v Brně byla práce na téma „Neparametrické metody v analýze přežití. Autorka zde řeší analýzu přežití pomocí Kaplan-Meierovy analýzy přežití a pomocí odhadu rizikové a kumulované rizikové funkce. Autorka se ve své práci zaměřila na dvě onkologické diagnózy a to na nádory slinivky břišní C25 a na nádory prsu C50 [38].

## 5 Využití metod odhadu přežití v zahraničních studiích

Pro zjištění použití zmíněných metod analýzy přežití bylo vybráno několik zahraničních studií z posledních let. Tyto vybrané studie budou následně stručně popsány. Většina studií používala pro odhad analýzy přežití Kaplan-Meierovu metodu. Statistická významnost všech studií byla testována na oboustranné hladině významnosti 5 %. Nejen z následujících studií, je patrné, že Kaplan-Meierova metoda odhadu přežití je pro analýzu přežití zásadní.

### 1. **Survival Analysis of Adult Tuberculosis Disease** [39]

Cílem této studie z irského Cork-City bylo provést analýzu přežití všech potvrzených případů tuberkulózy (TBC) u dospělých pacientů, odhadnout dobu přežití (ST) a medián doby přežití. Jedná se retrospektivní kohortní studii se 647 bakteriologicky potvrzenými pacienty s tuberkulózou. Data byla sbírána z lékařských záznamů z fakultních nemocnic pacientů léčených v letech 2008-2012. Dále byly shromažďovány informace o možných rizikových faktorech. Výstup pro analýzu přežití bylo selhání léčby nebo smrt. Pro odhad celkového přežití (OS) byla použita Kaplan-Meierova analýza, dále byl použit Coxův model pro odhad rizika pacientů. Výsledkem práce byla celková doba přežití 209 dnů, medián přežití 51 dní, průměrná doba přežití (ST) žen byla 385 dní, u mužů pouhých 69 dní [39].

### 2. **Survival of Patients With Bronchiectasis After the First ICU Stay for Respiratory Failure** [40]

Cílem této retrospektivní studie bylo sledování 67 pacientů s bilaterální bronchiektazí po jejich přijetí na JIP. Data pro studii byla sbírána po dobu 10 let, tj. 1990-2000. Celkem se jednalo o 67 pacientů, ze kterých 48 pacientů splňovalo kritéria studie. Všichni pacienti byli léčeni na jednotce intenzivní péče. Použité metody pro zjištění kritérií byly Kaplan-Meierova metoda, Long-Rang test a Coxův model. Výsledkem studie za použití těchto metod byl medián sledování, procentuální znázornění důvodu úmrtí, úmrtnost, pomocí Coxovy multivariační analýzy rizika [40].

### 3. **Survival Analysis of 272 Patients With Pancreatic Cancer Undergoing Combined Treatment** [41]

Rakovina slinivky je vysoce zhoubná a pouze 20 % pacientů je vhodných pro chirurgickou léčbu. I přesto medián přežití po operaci je 15 – 19 měsíců, míra přežití 5 let je 20%. V této retrospektivní studii zkoumali účinky tradiční čínské bylinné medicíny (TCHM) při prodloužení a zlepšení kvality života pacientů s rakovinou slinivky. Proto pacienti byli rozděleni do dvou skupin, na skupinu, která dostávala tradiční čínské léky a na kontrolní skupinu, léčenou pouze západní medicínou. Dále pacienti byli rozděleni podle věku, pohlaví a množství chemoterapie. Použité metody pro vyhodnocení výsledků byla použita multivariační Coxova regresní analýza na určení trendů přežití pro klinické a demografické faktory (pohlaví, věk nástupu, primárního nádoru, stádia, KPS, radioterapie, chemoterapie, TCHM). Pro otestování rozdílu přežití mezi skupinami

TCHM a non-TCHM byla použita Kaplan-Meierova analýza přežití a Log-Rank test pro srovnání léčby. Dále použita metoda Life-Table k odhadu přežití pro 1., 2., 3. a 5. rok. Statistické analýzy byly provedeny pomocí softwaru [41].

#### **4. Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the National Cancer Data Base [42]**

Cílem této studie bylo statisticky zhodnotit, jak velikost tumoru u rakoviny tlustého střeva snižuje pravděpodobnost přežití. Jedná se o retrospektivní randomizovanou studii s celkem 300 386 pacienty s rakovinou tlustého střeva. Data byla shromážděna z NCDB v období let 1998 až 2010. Pacienti byli rozřazeni do čtyř kvartilů na základě velikosti tumoru. Demografické a klinické charakteristiky byly analyzovány pomocí t-testu, analýza přežití byla provedena pomocí Kaplan-Meierovy analýzy přežití, analýza rizika pomocí Coxova proporciálního modelu nebezpečí. Statistické analýzy byly provedeny softwarově [42].

#### **5. Survival of Modern Knee Tumor Megaprotheses: Failures, Functional Results, and a Comparative Statistical Analysis [43]**

Cílem této studie bylo analyzovat výsledky po resekci kostního nádoru kolem kolene. Data pro tuto retrospektivní studii byla sbírána v letech 2003 až 2010, zahrnuje celkem 1086 pacientů. Pro zjištění přežití implantátů byla použita Kaplan-Meierova metoda. Výsledky byly analyzovány softwarově [43].

#### **6. Survival analysis of pelvic lymphadenectomy alone versus combined pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients exhibiting endometrioid type endometrial cancer [44]**

Léčebný přínos lymfadenektomie u pacientů s rakovinou endometria zůstává kontroverzní. Cílem této studie bylo zjistit, zda přidání para-aortální lymfadenektomie k pánevní lymfadenektomie zlepšuje přežití u pacientů s typem endometrioid EC. Tato retrospektivní analýza byla provedena celkem u 186 pacientů. Primárním cílem studie bylo přežití přes progresi. Střední doba sledování pro všechny pacienty byla 38 měsíců. Pro porovnání metod byla použita Kaplan-Meierova metoda. Ve výsledku nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly mezi použitými metodami [44].

**7. Recent cancer survival in Germany: An analysis of common and less common cancers [45]**

Sledování přežití rakoviny podle populačních onkologických registrů je předpokladem zhodnocení současné kvality léčby rakoviny. Pro analýzu období bylo použito k odhadu relativního přežití 24 běžných a 11 méně běžných nádorových onemocnění v letech 2007 - 2010. Údaje byly shromážděny z onkologických registrů ze 13 z 16 německých spolkových zemí. Relativní přežití bylo vypočteno jako poměr pozorovaného a očekávaného přežití. Odhad přežití byl odhadnut pomocí metody Ederer II. za použití populačních tabulek. Výsledná data byla srovnána s daty Spojených států Amerických [45].



## 6 Využití metod odhadu přežití u rakoviny slinivky

Pro lepší vybrání metod pro svoji diplomovou práci byla provedena literární rešerše použití odhadu přežití u rakoviny slinivky. Diagnostikovaná rakovina slinivky má velmi malé procento (6 %) přežití nad 5 let a střední doba přežití je 3 - 6 měsíců. Rakovina slinivky bývá velice často objevena až v pokročilém stádiu, až když rakovina metastázuje do dalších orgánů. Jedná se o velmi agresivní typ rakoviny a šance na vyléčení je velmi malá. Pokud již nelze odstranit nádory a postiženou část slinivky operačně, velmi rychle dochází ke zhoršení zdravotního stavu a smrti [46].

### 1. **The Association of Statin Use after Cancer Diagnosis with Survival in Pancreatic Cancer Patients: A SEER-Medicare Analysis [47]**

Jedná se o retrospektivní studii starších pacientů s rakovinou slinivky. Data jsou z databáze SEER-Medicare. SEER je národní program, který sdružuje 18 státních a regionálních registrů rakoviny ve Spojených státech Amerických. Od roku 1991 se SEER spojil s centry pro Medicaid a Medicare Services (CMS) a tím se propojily onkologické registry a tím se usnadnil výzkum zdravotních služeb. Studie se zabývá onemocněními v rozmezí let 2007-2009. Jedná se celkem o 17 044 případů rakoviny slinivky u pacientů starších 65 let. Byli vyloučeni ti pacienti, kteří nebyli hned na začátku diagnostikováni základnou formou maligní rakoviny slinivky, tedy byli diagnostikováni až při pitvě. Celkem tedy po vyřazení nevhodných pacientů ze studie tvoří finální analytický vzorek 7 813 pacientů splňující všechny požadavky. Z celkového počtu pacientů s rakovinou slinivky 20 % bylo starších 85 let, 41 % pacientů byli muži, 78 % byli běloši. Chirurgická resekce byla provedena pouze u 11 % případů, pro 21 % pacientů byla vhodná chemoterapie. Cukrovkou trpělo 48 % pacientů, 11 % bylo obézních. Většina sledovaných pacientů (93 %) zemřela v období sledování, medián 3,1 měsíce, (interkvartilní rozsah [IQR]: 1.3, 8.6). Pro odhad mediánu doby přežití od diagnostikování rakoviny po úmrtí byla použita Kaplan-Meierova metoda, testování rozdílů pomocí Log-Rank testu [47].

### 2. **Long-term survival after resection of pancreatic cancer: A single-center retrospective analysis [48]**

Různé studie oznámily prognostické faktory po resekcí rakoviny slinivky. Mezi tyto prognostické faktory patří velikost nádoru, metastázy lymfatických uzlin, nádorové markery a další. Tato studie byla navržena tak, aby analyzovala tyto prognostické faktory rakoviny slinivky pro dlouhodobě přeživší pacienty. Od ledna 2000 do prosince 2011 celkem 195 pacientů podstoupilo chirurgickou resekcí pankreatu. Tato studie nejprve analyzuje prognostické faktory pro všech 195 pacientů, z nichž bylo 108 mužů. 145 pacientů mělo metastázy v lymfatických uzlinách. Studie následně posuzuje klinické charakteristiky 96 pacientů, kteří podstoupili chirurgickou resekcí pankreatu do června 2008 a byli sledováni po dobu větší než 5 let. Z počtu 96 pacientů pouze 20 pacientů

přežilo více než 5 let, 76 pacientů zemřelo během 5 let. Následně byly analyzovány klinicko-patologické charakteristiky těchto dvou podskupin. Pro získání výsledků byly použity následující metody: Log-Rank test pro srovnání kumulativní míry přežití,  $\chi^2$  a Mann-Whitneyho testy byly použity pro porovnání dvou skupin, Coxův proporciální model pro multivační analýzu, dále byla použita mnohorozměrná analýza. Medián přežití všech pacientů byl 27,1 měsíce. Medián doby pozorování byl 595 dní [48].

### **3. Survival improvement in patients with pancreatic cancer by decade: A period analysis of the SEER database, 1981–2010 [49]**

Rakovina slinivky je agresivní zhoubný nádor s vysokou mírou úmrtnosti a velmi špatnou prognózou. Tato studie zhodnocuje výsledky léčby pacientů s rakovinou slinivky v posledních třech desetiletích. Byla použita data ze Surveillance, Epidemiology, a SEER databázi. Studie celkem obsahuje 63 530 pacientů s diagnózou rakoviny slinivky v letech 1981 – 2010. Přežití pacientů se obvykle měří od momentu stanovení diagnózy do data úmrtí. Metoda analýzy období byla použita k výpočtu relativní míry přežití, Kaplan-Meierova metoda k odhadu celkového přežití a metoda Log-Rank testu k testování rozdílů dvou křivek. Střední doba přežití je stále nižší než jeden rok, ale od doby sledování se zvyšuje každých deset let od 4 měsíců až po 7 měsíců. Zároveň i relativní doba přežití roste, tento trend se zvyšuje v čase. Výsledky Kaplan-Meierovy analýzy také potvrdily, že doba přežití se v průběhu let zvyšuje pro všechny věkové skupiny. Avšak dlouhodobé přežití pacientů s rakovinou slinivky je stále velmi nízké, prognóza přežití 5 let se zvýšila v průběhu desetiletí ze 3,1 % na 4,4 % na dnešních 6,9 % [49].

### **4. Marital Status and Survival in Pancreatic Cancer Patients: A SEER Based Analysis [50]**

Rodinný stav ovlivňuje přežití u pacientů s různými typy rakoviny, jak naznačují poslední zjištění. Nicméně role rodinného stavu u pacientů s duktálním adenokarcinomem není známa. Tato studie zkoumá, zda existuje spojitost mezi rodinným stavem a celkovým přežitím u pacientů s duktálním adenokarcinomem. Do studie byli zařazeni pacienti s diagnostikovanou rakovinou slinivky / PDAC v letech 1988 – 2003 se známými rodinnými stavy z registru National Cancer Institute. Coxův proporciální model pro srovnávací riziko úmrtnosti. Kaplan-Meierova analýza přežití byla použita ke zjištění mediánu celkového přežití pacientů. Pro pacienty žijící v manželství je medián přežití 4 měsíce, pro svobodné pacienty pouze 3 měsíce. Rodinný stav je nezávislý prognostický faktor, který částečně splňuje psychosociální potřebu nemocných pacientů [50].

Po prostudování zahraničních studií, které se zaměřují na rakovinu slinivky, je zcela patrné, že Kaplan-Meierova metoda je všeobecně nejpoužívanějším nástrojem pro analýzu celkového přežití pacientů. Metodou nejvhodnější pro porovnání dvou možností / křivek je Log-Rank test.

## 7 Metodika zpracování

Pro výpočet analýzy přežití byly použity neparametrické metody odhadu přežití – Kaplan-Meierova analýza přežití a odhad přežití Life-Table, pro porovnání dvou metod byl zvolen Log-Rank test.

Pro možnosti využití analýzy přežití byla použita metoda CEA, která byla vytvořena z perspektivy plátce zdravotní péče, tedy z pohledu zdravotní pojišťovny. Metoda CEA byla vytvořena pro operace, které se indikují podle stádia onemocnění pacienta. CEA byla provedena z perspektivy plátce zdravotní péče, náklady byly určeny z platné úhradové vyhlášky.

### 7.1 Kaplan-Meierova analýza přežití

Kaplan-Meierova analýza přežití je nejpoužívanější metodou pro odhad přežití pacienta z cenzorovaných dat. Zejména proto, že se jedná o metodu neparametrickou a tudíž nevyžaduje znalost pravděpodobnostního rozložení, kterou se řídí doba přežití u jednotlivých jedinců. Kaplan-Meierova metoda nám ve výsledku poskytuje odhad přežití pro každý jednotlivý okamžik, ve kterém došlo ke sledované události – smrt pacienta, uzdravení pacienta, recidiva příznaků onemocnění [14, 19].

Pro aplikaci Kaplan-Meierovy metody je nutné rozdělit dobu sledování pacienta na jednotlivé časové úseky. Každý jeden interval bude charakteristický výskytem jedné sledované události (smrt pacienta, uzdravení pacienta, recidiva příznaků onemocnění). Začátkem těchto intervalů je vždy čas, kdy se objevila sledovaná událost. Každý časový interval  $t$  znázorňuje jeden čas úmrtí. V jednom intervalu může být více pacientů, kteří umřeli v daném čase. Skupinu, ve které nedošlo k žádnému ze sledovaných událostí, označíme jako skupinu v riziku [14, 19].

Kaplanův-Meierův odhad kumulativní funkce přežití v čase  $t$  v intervalu  $j$  je dán vztahem:

$$S(t_j) = S(t_{j-1}) * \left(1 - \frac{d_j}{n_j - c_j}\right) \quad (7.1)$$

kde  $d_j$  je počet událostí v čase  $t_j$ ,  $c_j$  je počet cenzurovaných pacientů,  $R_j$  je počet subjektů v riziku v čase  $t_j$  (necenzorovaní pacienti, kteří jsou v riziku těsně před časem  $t_j$ ) [2, 14].

### 7.2 Life-Table

Odhad pomocí Life-Table, tzv. odhad pomocí tabulky přežití, pracuje stejně jako Kaplan-Meierova analýza s cenzorovanými daty. Časy přežití jsou rozděleny zpravidla na stejně dlouhé úseky tak, aby úseky obsahovali sledovanou událost. Velmi často se intervaly rozdělují na týdenní, měsíční, roční až pětileté intervaly. Metoda Life-Table se volí

zejména v případech, kde nevíme, v jakém okamžiku sledování došlo ke sledované události, tedy známe pouze interval, kdy se sledovaná událost u pacienta vyskytla. Odhad pravděpodobnosti přežití se zaměřuje na stanovené časové intervaly a míra rizika či výskytu se počítá pro každý daný interval zvlášť. Pravděpodobnost přežití v intervalu  $j$  lze vypočítat vztahem [18]:

$$S_j = 1 - \frac{d_j}{n_j - \frac{1}{2}c_j} \quad (7.2)$$

kde  $d_j$  je počet událostí v intervalu  $j$ ,  $n_j$  je počet pacientů na začátku intervalu,  $c_j$  počet cenzurovaných pozorování.

Pravděpodobnost, že pacient přežije až do konce  $j$ . intervalu, se vypočítá vynásobením každého z předchozích poměrů, tedy:

$$S_{(j)} = \prod_{i=1}^j S_i \quad (7.3)$$

Nejčastěji se intervaly volí o šířce jeden rok, avšak nemusí být všechny stejné [18].

### 7.3 Log-Rank test

Log-Rank test patří mezi neparametrické testy, někdy bývá označován jako Coxův-Mantelův test. Výhodou Log-Rank testu je, že byl zobecněn i pro hodnocení dvou a více testovaných skupin. Při použití Log-Rank testu se zohledňuje každý čas  $t$ , ve které se objevila sledovaná událost. Pro správnost testu je nutné znát počet jedinců, kteří se vyskytují v rizikové skupině, tj. skupina, ve které nedošlo ke sledované události [19].

Log-Rank statistika pro dvě skupiny má následující vzorec [61]:

$$\text{Log - Rank statistika} = \frac{(O_i - E_i)^2}{\text{Var}(O_i - E_i)} \quad (7.4)$$

kde:

$$O_i - E_i = \sum_{j=1}^n (m_{ij} - e_{ij}) \quad (7.5)$$

$i = 1, 2,$

$m_{ij}$  : pozorovaný počet jevů v souboru  $i$  v čase  $j$

$e_{ij}$  : očekávaný počet jevů v souboru  $i_i$  v čase  $j$ .

$$e_{1j} = \frac{n_{1j}}{n_{1j} + n_{2j}} \cdot (m_{1j} + m_{2j}) \quad (7.6)$$

kde:

$n_{ij}$  je počet subjektů v  $i$ . skupině a v  $j$  čase.

Obdobně platí vzorec i pro výpočet  $e_{2j}$ .

$$Var(O_i - E_i) = \sum_j \frac{n_{1j} \cdot n_{2j} \cdot (m_{1j} + m_{2j}) \cdot (n_{1j} + n_{2j} - m_{1j} - m_{2j})}{(n_{1j} + n_{2j})^2 \cdot (n_{1j} + n_{2j} - 1)} \quad (7.7)$$

## 7.4 Programy pro statistické zpracování dat

V současné době je na trhu dostupné velké množství dostupných programů, které zpracovávají data k analýze přežití. Mezi takové patří například program Stata, nebo program MedCalc. Program MedCalc je zaměřen přímo na statistické zpracování medicínských dat. Dalším z programů je program Statica, který je vhodný pro zpracování veškerých statistických analýz, analýza přežití je jeho součástí. Dalšími možnostmi jsou programy SPSS, Python, Matlab nebo program R, kde jsou analýzy přežití součástí balíčku Survival.

## 7.5 Analýza nákladové efektivity CEA

Analýza nákladové efektivity (cost effectiveness analysis – CEA) porovnává náklady v monetárních jednotkách s výstupy v kvantitativních ne-monetárních jednotkách, jedná se například o snížení úmrtnosti či chorobnosti atd. [51].

Analýzu nákladové efektivity používáme zejména tehdy, pokud chceme zajistit efektivní využití investičních zdrojů v oblastech (místech/sektorech), kde není snadné stanovit hodnotu přínosů. Jedná se o metodu vhodnou pro výběr alternativních projektů se stejnými kvantifikovanými cíli. Analýza nákladové efektivity rozpozná řešení, pro které s daným množstvím výstupů se minimalizuje výše nákladů a naopak pro danou výši nákladů určí maximální dosažitelnou hodnotu výstupů. Pomocí prostých poměrů výstupů k nákladům lze pomocí analýzy nákladové efektivity srovnat různé projekty, např. různé intervence pro snížení kojenecké úmrtnosti [51,52].

### 7.5.1 Metodika analýzy nákladové efektivity

Pro analýzu nákladové efektivity je nutné znát náklady nové a stávající intervence, která se všeobecně považuje za léčebný standard. CEA dokáže pracovat s hypoteticky velkou populací, pokud její vstupní charakteristiky jsou shodné s reálnou populací, časový

horizont se volí podle reálné délky zkoumaného onemocnění, obvykle desítky let pro chronická onemocnění [52].

Důležité pro správnost analýzy nákladové efektivity je vytvořit vztah mezi náklady a přínosy dané zdravotnické technologie, či léčivého přípravku a následně pak porovnat s novou, alternativní technologií, léčivým přípravkem. Výsledkem jsou vyčíslené náklady na klinickou jednotku (např. získané roky života) [52].

Nákladová efektivita se vypočítá jako porovnání nákladů s efekty [52].

$$\frac{C_1}{E_1} < \frac{C_2}{E_2} \quad (7.8)$$

Kde:

$C_1$  jsou náklady na novou technologii/léčivý přípravek,

$C_2$  jsou náklady na stávající technologii/léčivý přípravek,

$E_1$  je účinnost nové technologie/léčivého přípravku,

$E_2$  je účinnost stávající technologie/léčivého přípravku [52].

Nákladová efektivita pro zdravotnické technologie se spočítá pomocí následujícího vzorce:

$$CE = \frac{C_{int}}{E_{int}} \quad (7.9)$$

$C_{int}$  jsou náklady na intervenci v Kč,

$E_{int}$  je efekt intervence (jednotky efektu).

Poměr ICER (incremental cost-effectiveness ratio) vyjadřuje, kolik finančních jednotek je nutné vynaložit na získání další jednotky outcome navíc. Vhodnost výpočtu poměru ICER je zejména v situacích, kdy hodnocená zdravotnická technologie je více nákladná oproti původní technologii (komparátoru) a přitom generuje vyšší efekt [52].

$$ICER = \frac{NÁKLADY_{HI} - NÁKLADY_{SI}}{PŘÍNOSY_{HI} - PŘÍNOSY_{SI}} \quad (7.10)$$

kde: [52]

HI – hodnocená intervence,

SI – srovnávaná intervence [52].

## 7.5.2 Postup při analýze nákladové efektivity

Při tvorbě každého farmakoekonomického hodnocení je nutné dodržet daná pravidla, hodnocení musí být strukturované, tak aby bylo vždy možné zhodnotit jeho metodiku i postupy, které byly uplatněny k vyhodnocení. Musí být jasné, jak byly hodnoceny vědecké důkazy, na kterých bylo hodnocení založeno. Pokud se data pro nákladovou analýzu přejímají z jiné země, než je Česká republika, musí tento fakt být uveden. Pro případné pozdější prozkoumání nákladové analýzy všechny postupy, tvrzení i veličiny musí být uchovány [52].

Mezi obecné struktury každého farmakoekonomického hodnocení patří dle [52]:

- cíl farmakoekonomického hodnocení,
- perspektiva hodnocení,
- cílová populace,
- časový horizont hodnocení.

Vlastní provedení farmakoekonomického hodnocení zahrnuje dle [52]:

- oddělené vyjádření nákladů a přínosů a jejich případná diskontace,
- určení výsledku farmakoekonomického hodnocení,
- nejistota výsledku (analýza senzitivity, validace modelu),
- závěr a interpretace výsledků.

### 7.5.2.1 Perspektiva hodnocení

Perspektiva při analýze nákladů a efektivnosti určuje, z jakého pohledu budou náklady a účinky vybrány. Možné perspektivy hodnocení jsou perspektiva společenská, perspektiva plátce poskytované péče (zdravotní pojišťovny), perspektiva poskytovatele zdravotní péče, lékaře či pacienta. Perspektiva zdravotní pojišťovny zahrnuje pouze takové náklady financované z veřejného zdravotního pojištění, zatímco celospolečenská perspektiva uvažuje přímé i nepřímé náklady pacienta (např. doplatky), či náklady na ztrátu produktivity [51,52].

### 7.5.2.2 Cílová populace

Popis cílové populace, pro účely nákladové analýzy, se provádí pomocí základních demografických charakteristik, jako je například věk a pohlaví, dále podle charakteristik, které jsou charakteristické pro dané onemocnění – závažnost onemocnění či například stádium onemocnění. Charakteristiky studované populace se musí shodovat s populací zkoumanou v podkladové studii [52].

### 7.5.2.3 Časový horizont

Časový horizont jen doba, po kterou se hodnotí náklady a přínosy, které jsou příznačné pro dané onemocnění a jeho léčbu. Časový horizont musí být dostatečně dlouhý, aby bylo možné správně vyhodnotit náklady a přínosy porovnávaných intervencí, zejména musí být zohledněna délka trvání onemocnění. Doporučený časový horizont pro akutní onemocnění, v závislosti na délce onemocnění se pohybuje od dnů až po rok. Akutní onemocnění, které zanechává na pacientovi dlouhodobé následky, či vede

k dlouhodobému poškození zdraví, časové rozpětí se pak nejčastěji volí velmi často z celoživotního hlediska. Chronické onemocnění se velmi často hodnotí v celoživotním rámci, méně často v horizontu jednotek či desítek let [52].



## 8 Výsledky

V následující kapitole diplomové práce budou uvedeny výsledky analýzy přežití pomocí Kaplan-Meierovy analýzy přežití, Life-Table odhadu přežití a Log-Rank testu. Dále bude řešeno použití analýzy přežití v HTA, tedy bude vypočten modelový příklad pro nákladovou analýzu CEA.

Data pro analýzu přežití byla přejata z vědecké studie „Pancreatic cancer survival in central and northern Denmark from 1998 through 2009: a population-based cohort study“. Tato studie využívá data z Národního Dánského patientského registru a obsahuje veškeré pacienty, kteří byli diagnostikováni s rakovinou slinivky břišní v rozmezí let 1998 - 2009 v centrálním a severním Dánsku, pro potřeby práce byly uvažovány pouze výsledky z období pozorování 2007-2009 pro větší aktuálnost dat [55]. Důvodem pro využití byla absolutní absence dat z České republiky. Zdravotnická zařízení odmítla poskytnout lékařská data, nebo se v osloveném zdravotnickém zařízení nevyskytuje daná diagnóza. Výhoda ve využití dat z klinických studií byla kompletnost a dostupnost.

	Year of diagnosis			
	1998–2000	2001–2003	2004–2006	2007–2009
Number of cancer patients	607	702	768	891
Median age (years)	72	71	71	71
<b>1-year</b>				
Survival	14.8% (12.1%–17.8%)	15.1% (12.6%–17.9%)	17.4% (14.9%–20.2%)	17.7% (15.3%–20.4%)
Relative mortality	1 (reference)	0.98 (0.87–1.10)	0.88 (0.78–0.99)	0.88 (0.79–0.99)
Adjusted relative mortality <sup>a</sup>	1 (reference)	0.98 (0.87–1.11)	0.87 (0.77–0.98)	0.86 (0.77–0.96)
<b>3-year</b>				
Survival	3.5% (2.2%–5.1%)	3.6% (2.4%–5.1%)	5.1% (3.7%–6.8%)	5.6% (4.2%–7.4%) <sup>b</sup>
Relative mortality	1 (reference)	0.98 (0.87–1.09)	0.87 (0.78–0.97)	0.87 (0.78–0.96) <sup>b</sup>
Adjusted relative mortality <sup>a</sup>	1 (reference)	0.97 (0.87–1.09)	0.86 (0.77–0.96)	0.84 (0.75–0.93) <sup>b</sup>
<b>5-year</b>				
Survival	2.0% (1.1%–3.3%)	2.1% (1.3%–3.4%)	3.4% (2.3%–4.9%) <sup>b</sup>	3.8% (2.6%–5.4%) <sup>b</sup>
Relative mortality	1 (reference)	0.98 (0.88–1.09)	0.87 (0.78–0.97) <sup>b</sup>	0.86 (0.78–0.96) <sup>b</sup>
Adjusted relative mortality <sup>a</sup>	1 (reference)	0.97 (0.87–1.08)	0.85 (0.76–0.95) <sup>b</sup>	0.83 (0.75–0.92) <sup>b</sup>

Obrázek 6: Ukázka dat ze studie Pancreatic cancer survival in central and northern Denmark from 1998 through 2009: a population-based cohort study. [55]

Tato data byla následně upravena pro použití pro následující výpočty. Data byla propojena s uvedeným 30. denním přežitím a dále byla na základě daných rozptylů pravděpodobností přežití vytvořena data pro přežití ve 4. a 6. měsíci. Studie [55] neobsahuje výpočty metody Life-Table ani Log-Rank test.

## 8.1 Kaplan-Meierova analýza přežití

Kaplan-Meierův odhad je v dnešní době nejvíce používaným neparametrickým nástrojem pro výpočet pravděpodobnosti přežití. Kaplan-Meierovu metodu přímo neovlivňuje cenzorování, neboť se projeví vždy na začátku následujícího časového intervalu a to snížením počtu pacientů vstupujících do časového úseku. Výsledkem výpočtů je kumulativní pravděpodobnost vypočtená dle vzorce 2.3. Grafickým znázorněním Kaplan-Meierova odhadu je schodovitá funkce. Hodnota schodovité funkce klesá při každém úmrtí v čase  $t$ , mezi sledovanými periodami události je graf konstantní.

Pacienti byli rozděleni do věkových skupin a podle pohlaví. Data jsou tedy rozdělena na šest skupin. První věkovou skupinou jsou pacienti v rozmezí let 15 - 59, 60 - 79 let a nejstarší skupinu tvoří pacienti nad 80 let. Medián věku v době diagnostikovaných pacientů byl 71 let. Pro každou skupinu bylo vypočteno 5 leté přežití a je uvedeno v tabulce 11. Perioda pozorování byla nastavena na 1 měsíc, 4 měsíce, 6 měsíců a dále na 1 rok, 3 roky a 5 let. Předpokládaná doba přežití u diagnostikovaných pacientů rakoviny slinivky byla 5,3 měsíce, proto byla také zvolena perioda pozorování mezi 4. a 6. měsícem. Perioda 1. měsíce je důležitá pro ohodnocení 30. denního přežití. Dále 1., 3. a 5. leté přežití je důležitým statistickým údajem při hodnocení nemoci.

Ukázkový výpočet Kaplan-Meierova odhadu přežití pro muže ve věku 15 - 69 let s diagnostikovanou rakovinou slinivky:

$$S(t_j) = S(t_{j-1}) * \left(1 - \frac{d_j}{n_j - c_j}\right)$$

kde  $n_j$  je počet pacientů v riziku – tedy je to počet pacientů, kteří jsou naživu na začátku dalšího časového intervalu  $j$ ,  $c_j$  je počet cenzorovaných pacientů v čase  $t_j$ ,  $d_j$  je počet pacientů, kteří v čase  $t_j$  zemřeli. Podle definované funkce přežití platí  $S(0) = 1$ .

Po dosazení pro výpočet Kaplan-Meierova odhadu přežití pro 4. měsíc:

$$S_4 = 0,942 * \left(1 - \frac{33}{77 - 0}\right)$$
$$S_4 = 0,542 = 54,2\%$$

Pro využití odhadu pravděpodobnosti přežití v nákladové analýze byla pro každou věkovou skupinu následně vypočtena převrácená distribuční funkce a následně byla vypočtena střední hodnota  $\bar{x}$  přežití, tyto hodnoty jsou shrnuty v Tabulce 25.

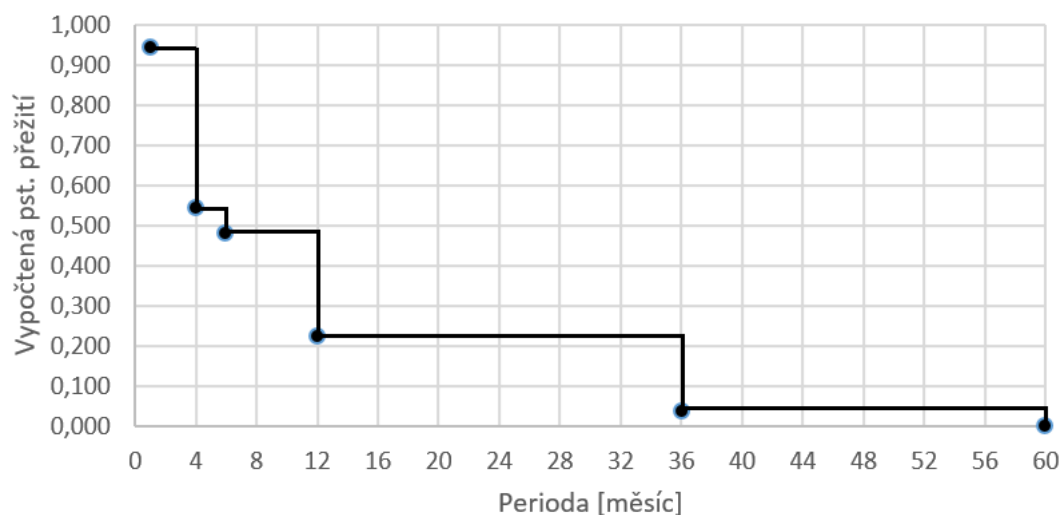
Následující tabulka uvádí pravděpodobnost přežití vypočtenou pomocí Kaplan-Meierovy analýzy přežití pro muže ve věku 15 - 59 let. Dle následujících výsledků je patrné, že pravděpodobnost přežití zásadně klesla po 4. měsíci pozorování, kdy umřelo velké množství sledovaných pacientů, jak bylo předem predikováno. Cenzorovaní pacienti označují ty pacienty, kteří během pozorování buď zemřeli na jinou než sledovanou událost, nebo byl s nimi ztracen kontakt. Tito pacienti byli pro použití Kaplan-Meierovy analýzy vyřazeni vždy na začátku časového úseku.

Tabulka 4: Výpočet pravděpodobnosti přežití, muži 15-59 let, vlastní

MUŽI, 15-59						
n=	82					
	Perioda [měsíc]	Risk1, n	Cenzorovaní, n	Mrtví, n	Přeživší, n	pst. přežití
	1	82	0	5	77	0,942
	4	77	0	33	44	0,542
	6	44	0	5	39	0,481
	12	37	2	20	17	0,224
	36	15	2	13	2	0,035
	60	1	1	1	0	0

Na následujícím grafu schodového tvaru je patrné, že velké množství pacientů umřelo do 4. měsíce. Pravděpodobnost přežití po 36. měsíci je velice nízká, a to pouze 0,035 % tedy do dalšího časového úseku vstoupil pouze jeden pacient, který byl pro nutnost výpočtů Kaplan-Meierovy analýzy cenzorován.

Kaplan-Meierova pravděpodobnost přežití, muži 15-59 let



Obrázek 7: Kaplan-Meierova analýza přežití, muži 15-59 let, vlastní

<sup>1</sup> Risk = pacienti, kteří žijí vstoupili do časového úseku.

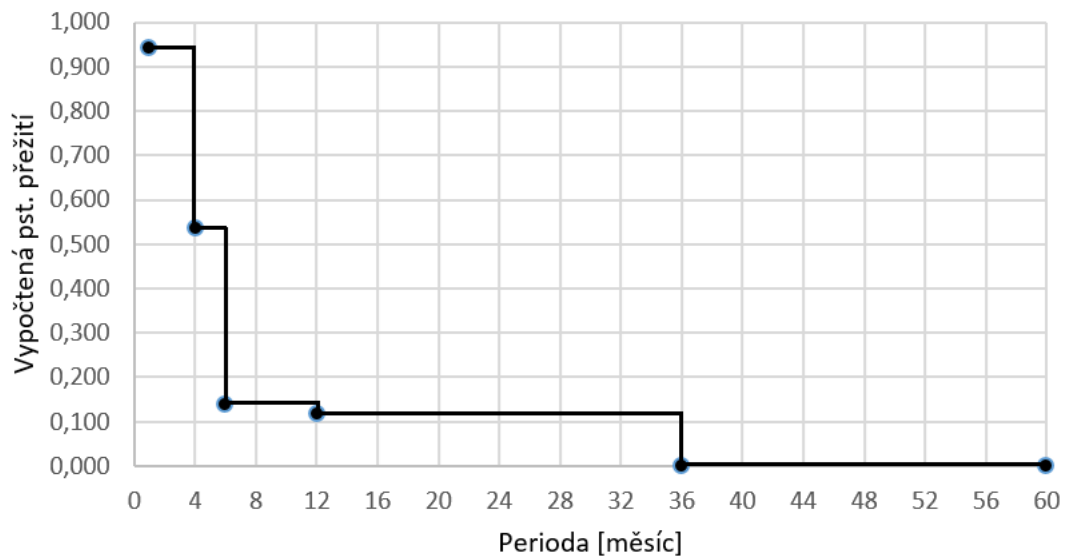
Následující tabulka uvádí vypočtenou pravděpodobnost přežití pro muže ve věkovém rozmezí 60 - 79 let. Největší úmrtnost nastala během 4. měsíce pozorování, což je patrné rapidně sníženou pravděpodobností přežití.

Tabulka 5: Výpočet pravděpodobnosti přežití, muži 60-79 let, vlastní

MUŽI, 60-79						
n=	277					
	Perioda [měsíc]	Risk, n	Cenzorovaní, n	Mrtví, n	Přeživší, n	Pst. přežití
	1	277	0	16	261	0,942
	4	260	1	111	149	0,540
	6	145	4	44	101	0,375
	12	100	1	49	51	0,193
	36	49	2	38	11	0,044
	60	8	3	8	0	0,000

Následující obrázek 7 zobrazuje graficky vypočtené pravděpodobnosti přežití. Graf znázorňuje, že většina pacientů v daném věkovém rozmezí zemřela do šesti měsíců pozorování od začátku pozorování. Pravděpodobnost přežití více jak jeden rok je velice malá, menší než 20%.

Kaplan-Meierova pravděpodobnost přežití, muži 60-79 let



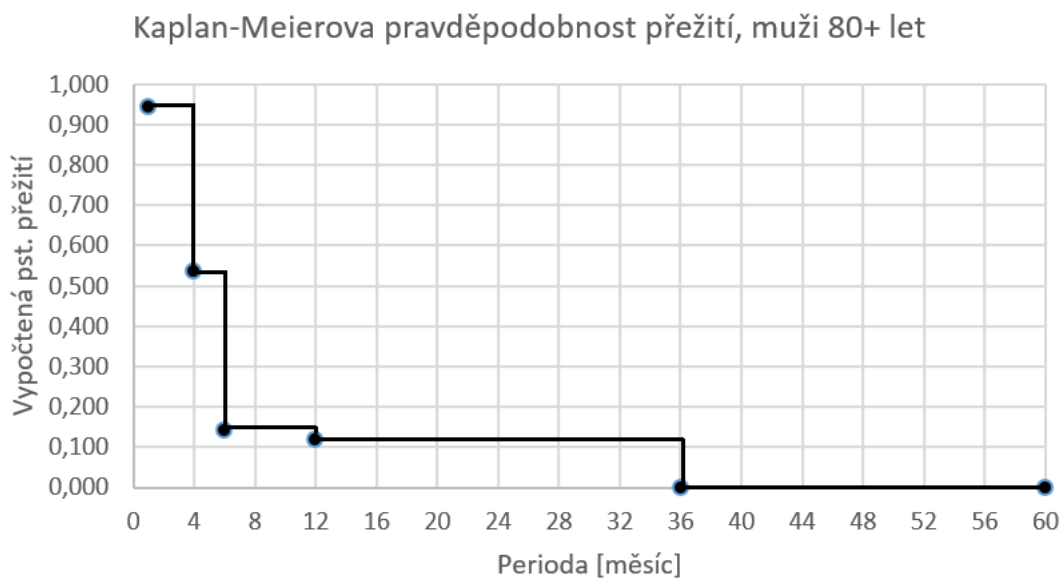
Obrázek 8: Kaplan-Meierova analýza přežití, muži 60-79 let, vlastní

V následující tabulce je vypočtena pravděpodobnost přežití pro muže ve věku nad 80 let. Jedná se o jednu z nejrizikovějších skupin s předpokládanou nejnižší pravděpodobností přežití. V posledním časovém úseku již nefiguruje žádný pacient, proto je pravděpodobnost přežití rovna 0 %. Nejvíce pacientů zemřelo do 6. měsíce pozorování.

Tabulka 6: Výpočet pravděpodobnosti přežití, muži 80+ let, vlastní

MUŽI, 80+						
n=	63					
	Perioda [měsíc]	Risk, n	Cenzorovaní, n	Mrtví, n	Přeživší, n	pst. přežití
	1	63	0	4	59	0,942
	4	58	1	25	33	0,535
	6	32	1	24	8	0,140
	12	8	0	1	7	0,117
	36	7	0	7	0	0,000
	60	0	0	0	0	0,000

Následující graf zobrazuje vypočtené pravděpodobnosti pro věkovou skupinu nad 80 let v době diagnostiky. V první části se jedná o velmi strmý schodový graf, který znázorňuje velké množství úmrtí. V druhé části již pozvolné klesání grafu, které je však ovlivněno malým množstvím živých pacientů



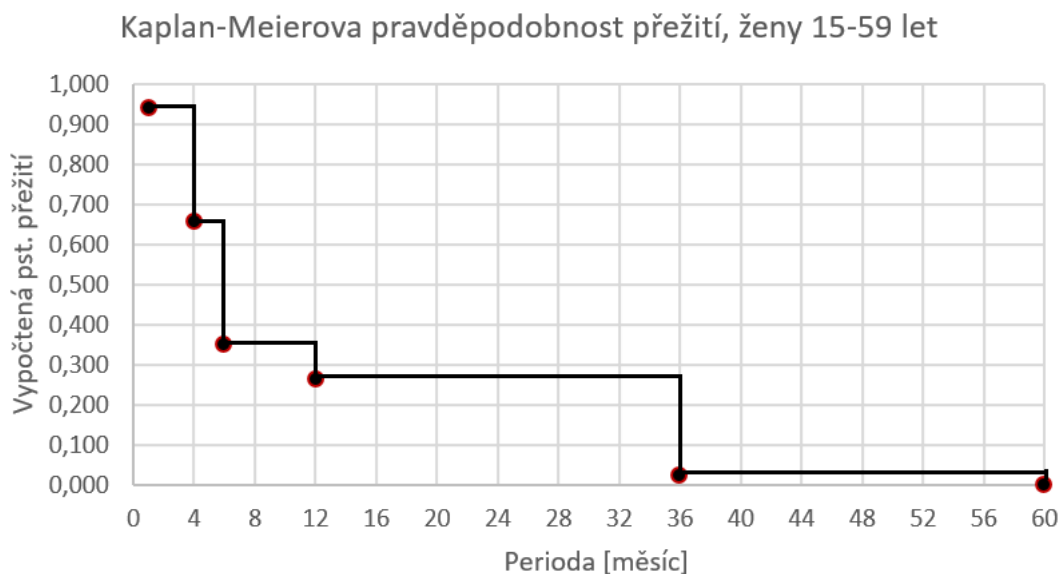
Obrázek 9: Kaplan-Meierova analýza přežití, muži 80+ let, vlastní

Následující část tabulek se věnuje výpočtům odhadu přežití žen. U žen se rakovina slinivky břišní vyskytuje statisticky méně často. První z následujících tabulek zobrazuje vypočtené pravděpodobnosti pro věkovou skupinu 15 - 59 let. Jako u předcházejících skupin pravděpodobnost přežití znatelně klesla po 4. a 6. měsíci pozorování. Pravděpodobnost přežití po 36. měsíci je velmi malá (2,2 %).

Tabulka 7: Výpočet pravděpodobnosti přežití, ženy 15 - 59 let, vlastní

ŽENY, 15 - 59						
n=	57					
	Perioda [měsíc]	Risk, n	Cenzorovaní, n	Mrtví, n	Přeživší, n	pst. přežití
	1	57	0	2	55	0,968
	4	55	0	22	33	0,586
	6	32	1	11	21	0,380
	12	19	2	6	13	0,260
	36	12	1	11	1	0,022
	60	1	0	1	0	0,000

Grafické znázornění vypočtených hodnot je zobrazeno v následujícím grafu. Do 6 měsíců se jedná o prudce klesající graf, v druhé části klesá pozvolněji.



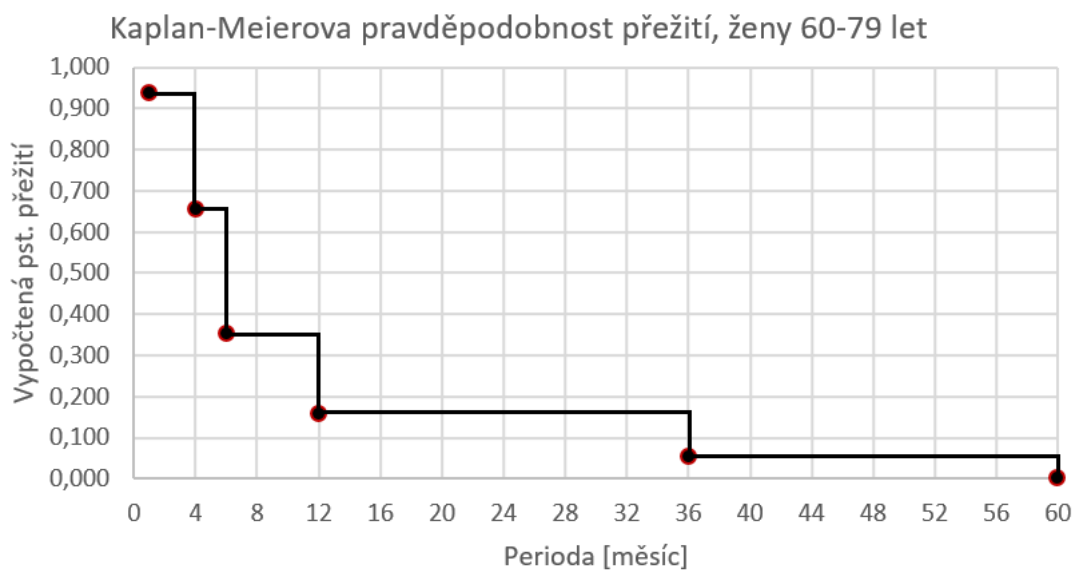
Obrázek 10: Kaplan-Meierova analýza přežití, ženy 15-59 let, vlastní

Další tabulka je přehledem pravděpodobnosti přežití pro skupinu žen 60 – 79 let. V této skupině je vysoká 30 denní úmrtnost, tedy nižší pravděpodobnost přežití po 1. měsíci sledování. Pravděpodobnost přežití po 6. měsíci odpovídá zhruba 32,2 %

Tabulka 8: Výpočet pravděpodobnosti přežití, ženy 60 - 79 let, vlastní

ŽENY, 60 - 79						
n=	276					
	Perioda [měsíc]	Risk, n	Cenzorování, n	Mrtví, n	Přeživší, n	pst. přežití
	1	276	0	25	251	0,908
	4	250	1	59	191	0,695
	6	190	1	102	88	0,322
	12	88	0	45	43	0,158
	36	42	1	28	14	0,053
	60	7	7	7	0	0,000

Z následujícího grafu je patrné, že pravděpodobnost přežití do 1 roka pozorování klesla na zhruba 15 %. Největší úmrtnost u žen v rozmezí 60 - 79 let byla mezi 4. a 6. měsícem pozorování, kde pravděpodobnost klesla nejvíce.



Obrázek 11: Kaplan-Meierova analýza přežití, ženy 60-79 let, vlastní

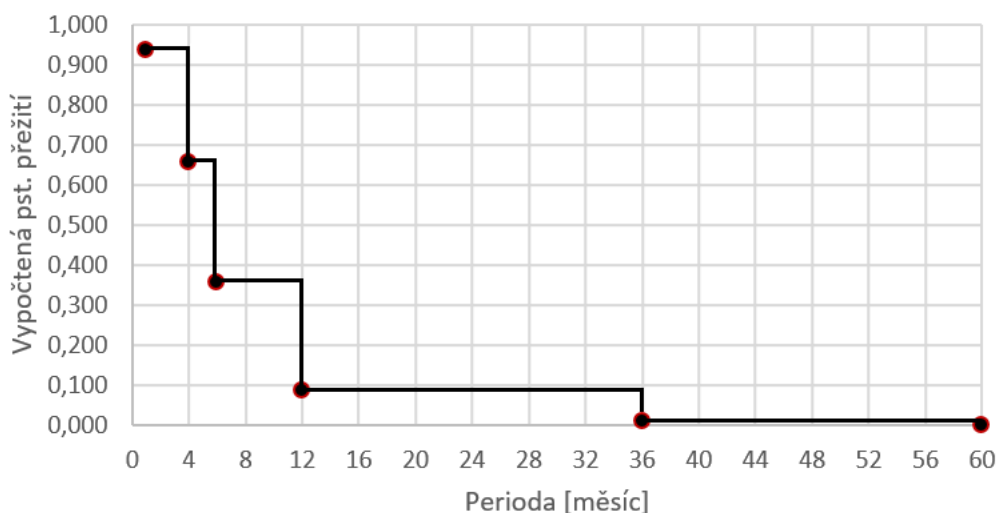
Poslední sledovanou skupinou byly ženy nad 80 let. U této skupiny klesla pravděpodobnost pod 10 % již v prvním roce sledování, což odpovídá nejhorším hodnotám v odhadu přežití.

Tabulka 9: Kaplan-Meierova analýza přežití, ženy 80+ let, vlastní

ŽENY, 80+						
n=	136					
	Perioda [měsíc]	Risk, n	Cenzorování, n	Mrtví, n	Přeživší, n	pst. přežití
	1	136	0	8	128	0,938
	4	128	0	38	89	0,656
	6	89	0	41	48	0,356
	12	48	0	37	12	0,086
	36	12	0	10	1	0,009
	60	1	0	1	0	0

Následující graf znázorňuje vypočtené pravděpodobnosti přežití pro ženy nad 80 let. V první části je patrné prudké schodovité klesání, kde pravděpodobnost přežití klesne již po prvním roce na méně než 10 %. 3. letá pravděpodobnost přežití dosahuje zhruba pouze 1 %.

Kaplan-Meierova pravděpodobnost přežití, ženy 80 + let



Obrázek 12: Kaplan-Meierova analýza přežití, ženy 80+ let, vlastní

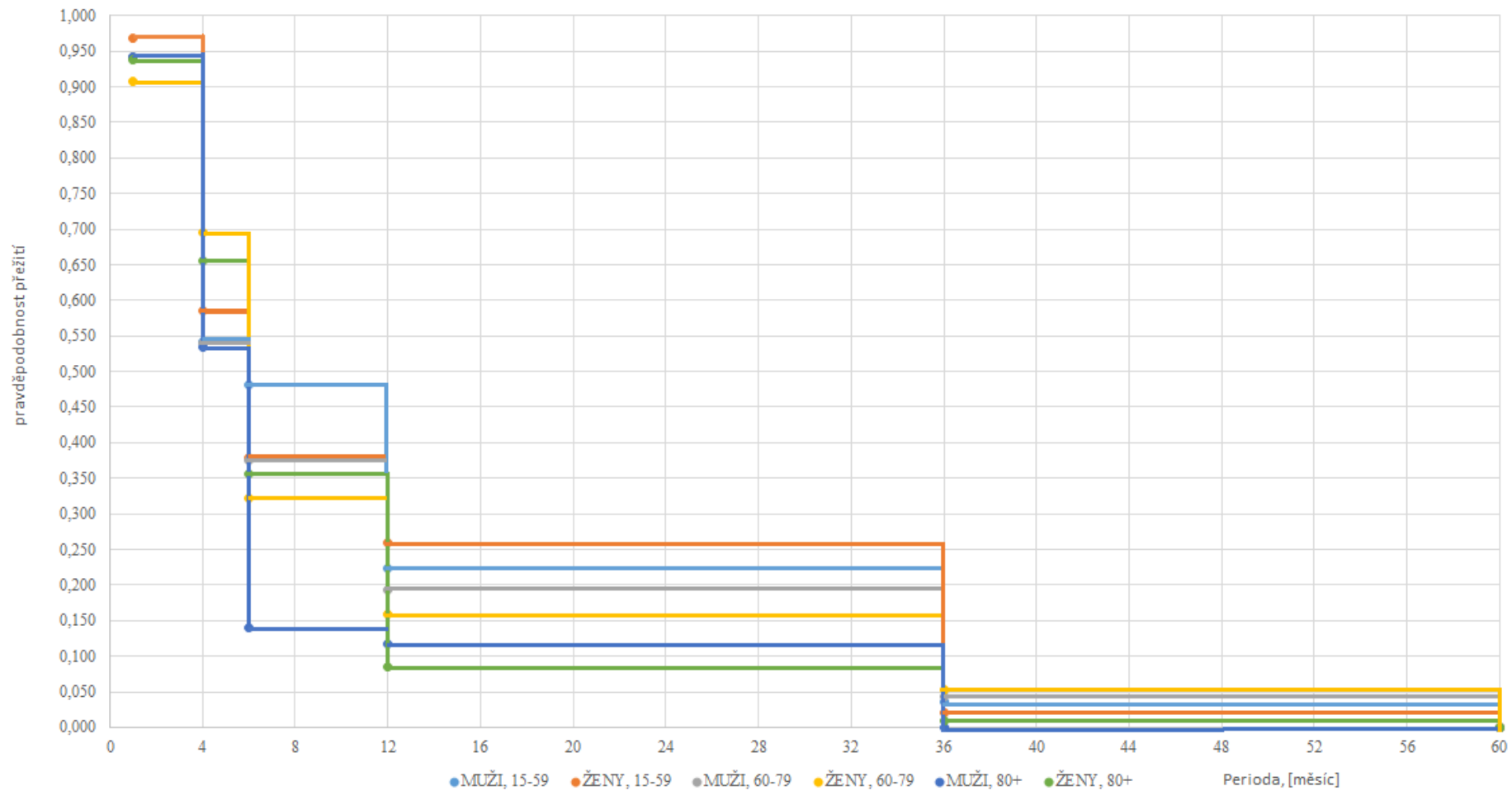


Souhrnná tabulka zobrazuje pravděpodobnosti přežití pro všechny skupiny. Je patrné, že pravděpodobnost přežití 3. let v žádné ze skupin nedosahuje více než 5,3 % (ženy 60 - 79). Nejnižší vypočtená pravděpodobnosti přežití je pacientů nad 80 let.

Tabulka 10: Souhrnná tabulka pravděpodobností přežití pro všechny skupiny, vlastní

Doba	MUŽI 15-59	ŽENY 15-59	MUŽI 60-79	ŽENY 60-79	MUŽI 80+	ŽENY 80+
1	0,942	0,968	0,942	0,908	0,942	0,938
4	0,542	0,586	0,540	0,695	0,535	0,656
6	0,481	0,380	0,375	0,322	0,140	0,356
12	0,224	0,260	0,193	0,158	0,117	0,086
36	0,035	0,022	0,044	0,053	0	0,009
60	0	0	0	0	0	0

Následující graf znázorňuje souhrnně vypočtené pravděpodobnosti přežití. Jsou zde velice snadno patrné rozdíly v odhadu přežití. Po prvním měsíci pozorování se od sebe skupiny příliš neliší, naopak ve 4. a 6. měsíci je viditelná značná diference. Žádná skupina však nemá nejvyšší pravděpodobnost přežití po celou dobu sledování.



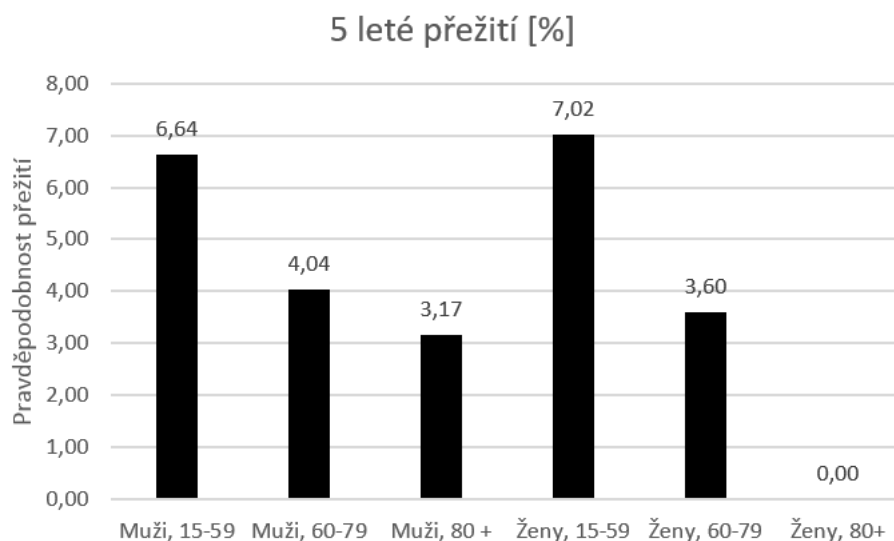
Obrázek 13: Kaplan-Meierova analýza přežití dle vypočtených pravděpodobností, vlastní

Pro nutnost Kaplan-Meierovy analýzy musí být pozorování ukončené, tedy nemůže přežívat nikdo po ukončení pozorování – vyjádřeno počtem cenzurovaných dat, avšak 5. přežití samozřejmě existuje, proto je uvedeno v následující tabulce. Nejvyšší 5. přežití je ve věku 15 – 59 let, nepatrně vyšší u žen než u mužů. Nejnižší odhad přežití je naopak jednoznačně u žen nad 80 let (0 %).

Tabulka 11: Vypočtené 5 leté přežití, vlastní

Skupina	5 leté přežití [%]
Muži, 15-59	6,64
Muži, 60-79	4,04
Muži, 80 +	3,17
Ženy, 15-59	7,02
Ženy, 60-79	3,60
Ženy, 80+	0,00

Následující graf znázorňuje vypočtené 5 leté přežití. Pravděpodobnost přežití klesá s věkem.



Obrázek 14: 5 leté přežití pomocí pacientů s rakovinou slinivky břišní, vlastní

## 8.2 Life-Table odhad přežití

Metoda Life-Table byla počítána podle vzorce 7.2. Metoda Life-Table je velice podobná Kaplan-Meierově metodě. Podstatný rozdíl je v tom, jak metody vnímají cenzurovaná data. U Kaplan-Meierovy metody je předpoklad, že cenzurovaní pacienti jsou v riziku úmrtí. Naopak metoda Life-Table považuje pouze polovinu cenzurovaných dat jako v riziku úmrtí, jak je i patrné ze vzorce 7.2. Použití metody Life-Table je vhodnější použít u datových souborů, kde se objevují ve stejnou dobu pacienti s cenzurovaným časem a jsou v riziku úmrtí. Vypočtená pravděpodobnost udává kumulativní pravděpodobnost, tedy každá pravděpodobnost je vynásobena předcházející vypočtenou pravděpodobností (vzorec 7.3).

Ukázkový výpočet Life-Table odhadu přežití pro skupinu muži ve věku 15-69 let ve 4. měsíci.

$$S_j = 1 - \frac{d_j}{n_j - \frac{1}{2}c_j}$$

kde  $d_j$  je počet událostí v intervalu  $j$ ,  $n_j$  je počet pacientů na začátku intervalu,  $c_j$  počet cenzurovaných pozorování.

$$S_4 = 1 - \frac{33}{77 - \frac{1}{2} * 0}$$

$$S_4 = 0,575$$

Následně dle vzorce 7.3 bylo provedeno vynásobení s předcházející vypočtenou pravděpodobností.

$$S_4 = 0,942 * 0,575$$

$$S_4 = 0,542 = 54,2\%$$

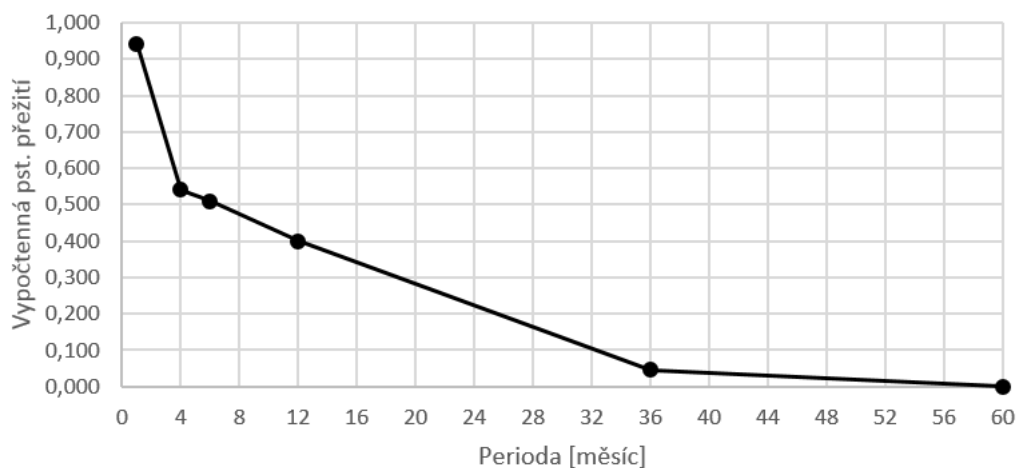
Následující tabulka zobrazuje vypočtenou kumulativní pravděpodobnost pro muže ve věku 15 - 69 let pomocí metody Life-Table. U této věkové skupiny je patrné relativně vysoké přežití až do jednoho roku pozorování, které odpovídá 40 %. V dalším časovém období, tedy ve třech letech je již pravděpodobnost velmi nízká, což odpovídá 4,5 %.

Tabulka 12: Life-Table odhad přežití, muži 15 - 69 let, vlastní

MUŽI, 15-59					
Perioda [měsíc]	Risk, n	Cenzorovaní, n	Mrtví, n	Přeživší, n	LIFE-TABLE pst. přežití
1	82	0	5	77	0,942
4	77	0	33	44	0,542
6	44	0	5	39	0,511
12	37	2	20	17	0,400
36	15	2	13	2	0,045
60	1	1	1	0	0,000

Grafické znázornění vypočtených pravděpodobností ukazuje, že velký pokles v pravděpodobnosti přežití je ve čtvrtém měsíci pozorování, kde pravděpodobnost klesne z 94,2 % na 54,2 %. Další pokles nastal ve 36. měsíci pozorování, kde pravděpodobnost opět klesla, tentokrát na pouhé 4,5 %.

Life-Table odhad přežití, muži 15 - 59 let



Obrázek 15: Life-table odhad přežití, muži 15-59 let, vlastní

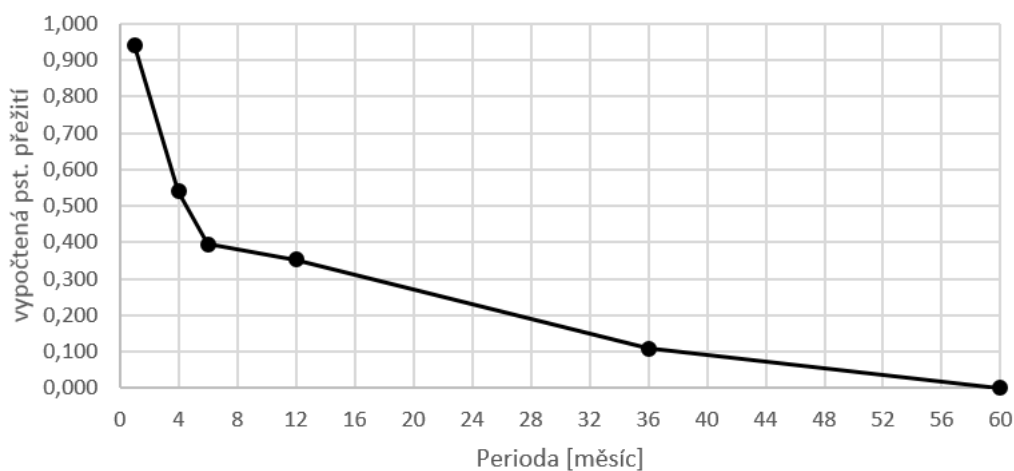
Tabulka 13 obsahuje vypočtené údaje pro muže ve věku 60 - 79 let. Z tabulky je patrné, že velký pokles pravděpodobnosti přežití opět nastal ve čtvrtém měsíci pozorování. Odhad 3 letého přežití dosahuje pro tuto věkovou skupiny 10,8 %.

Tabulka 13: Life-Table odhad přežití, muži 60-79 let, vlastní

MUŽI, 60-79					
Perioda [měsíc]	Risk, n	Cenzorovaní, n	Mrtví, n	Přeživší, n	LIFE-TABLE pst. přežití
1	277	0	16	261	0,942
4	260	1	111	149	0,540
6	145	4	44	101	0,395
12	100	1	49	51	0,352
36	49	2	38	11	0,108
60	8	3	8	0	0,000

Z následujícího grafu je vidět, že v prvních šesti měsících pozorování pravděpodobnost přežití velice strmě klesá, následně klesá pozvolněji.

Life-Table odhad přežití, muži 60 - 79 let



Tabulka 14: Life-table odhad přežití, muži 60-79 let, vlastní

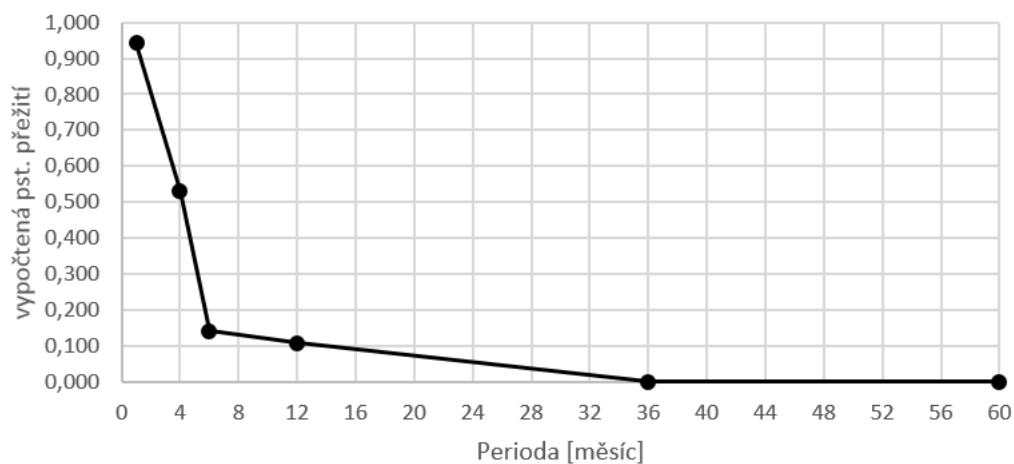
Následující tabulka znázorňuje odhady přežití pro skupinu mužů starších 80 let. Je překvapivé, že pravděpodobnost přežití ve 12 měsících (20 %) je vyšší než pravděpodobnost v 6. měsíci pozorování (14,1 %). Pravděpodobnost přežití tří a 5 letého přežití je v obou případech 0 %.

Tabulka 15: Life-Table odhad přežití, muži 80+ let, vlastní

MUŽI, 80+					
Perioda [měsíc]	Risk, n	Cenzorovaní, n	Mrtví, n	Přeživší, n	LIFE-TABLE pst. přežití
1	63	0	4	59	0,942
4	58	1	25	33	0,532
6	32	1	24	8	0,141
12	8	0	1	7	0,108
36	7	0	7	0	0,000
60	0	0	0	0	0,000

Graf ve své první části prudce klesá, následně klesá pozvolněji. Z grafu je zcela patrné, že onemocnění v tak pozdním věku nad 80 let se vyznačuje s velmi nízkou pravděpodobností přežití.

Life-Table odhad přežití, muži 80+ let



Obrázek 16: Life-Table odhad přežití, muži 80+ let, vlastní

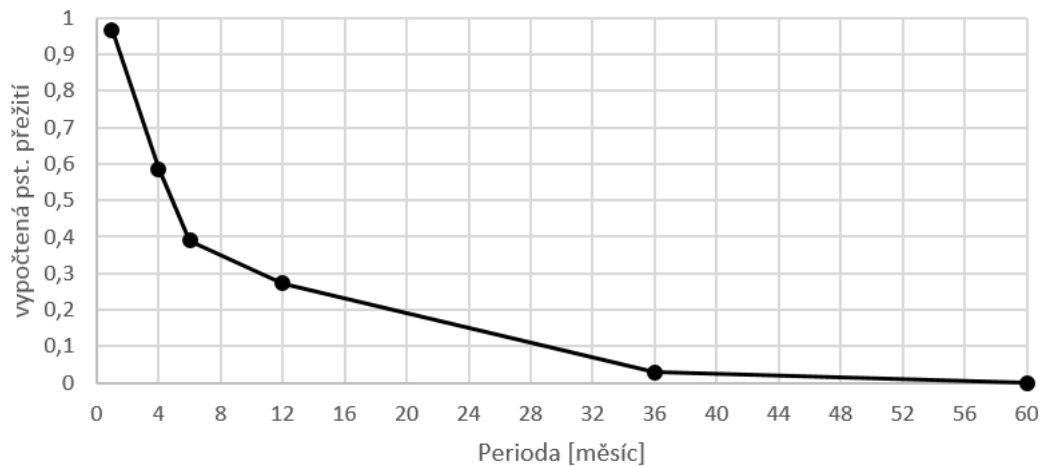
Následující tabulka ukazuje vypočtené pravděpodobnosti přežití pro ženy ve věkové skupině 15 - 59 let. V odhadu přežití opět dochází k mírnému nárůstu, v šestém měsíci je pravděpodobnost přežití 38,9 % a v následujícím sledovaném časovém úseku se rovná 42,8 %. Následně pravděpodobnost přežití klesá na 2,9 %.

Tabulka 16: Life-Table odhad přežití, ženy 15-59, vlastní

ŽENY, 15 - 59					
Perioda [měsíc]	Risk, n	Cenzorování, n	Mrtví, n	Přeživší, n	LIFE-TABLE pst. přežití
1	57	0	2	55	0,968
4	55	0	22	33	0,586
6	32	1	11	21	0,389
12	19	2	6	13	0,272
36	12	1	11	1	0,029
60	1	0	1	0	0,000

Graf pravděpodobností přežití znázorňuje v prvních šesti měsících pozorování prudký pokles na 38,9 % v 6. měsíci. Následně graf klesá pozvolněji.

Life-Table odhad přežití, ženy 15 - 59 let



Obrázek 17: Life-Table odhad přežití, ženy 15-59 let, vlastní



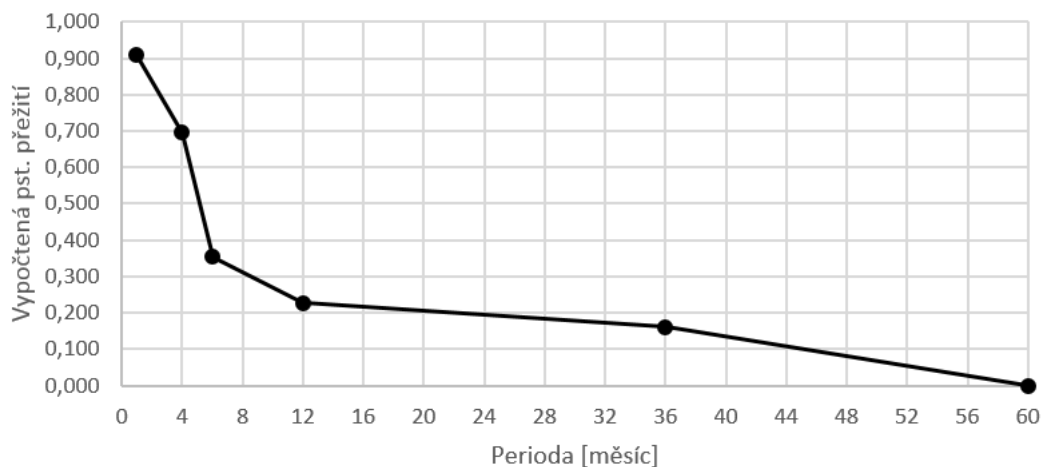
Následující tabulka shrnuje vypočtené pravděpodobnosti přežití pro ženy ve věkovém rozmezí 60 – 79 let, ze které je patrné, že do 6. měsíce pozorování je vypočtená pravděpodobnost 35,3 %, pravděpodobnost přežití ve 12. měsíci odpovídá 22,7 %.

Tabulka 17: Life-Table odhad přežití, ženy 60-79 let, vlastní

ŽENY, 60 - 79					
Perioda [měsíc]	Risk, n	Cenzorovaní, n	Mrtví, n	Přeživší, n	LIFE-TABLE pst. přežití
1	276	0	25	251	0,908
4	250	1	59	191	0,695
6	190	1	102	88	0,353
12	88	0	45	43	0,227
36	42	1	28	14	0,160
60	7	7	7	0	0,000

Z grafického znázornění je patrné, že v první části grafu (do 6. měsíce pozorování) pravděpodobnost přežití klesá prudce, následně pravděpodobnost klesá mírněji.

Life-Table odhad přežití, ženy 60 - 79 let



Obrázek 18: Life-Table odhad přežití, ženy 60-79 let, vlastní

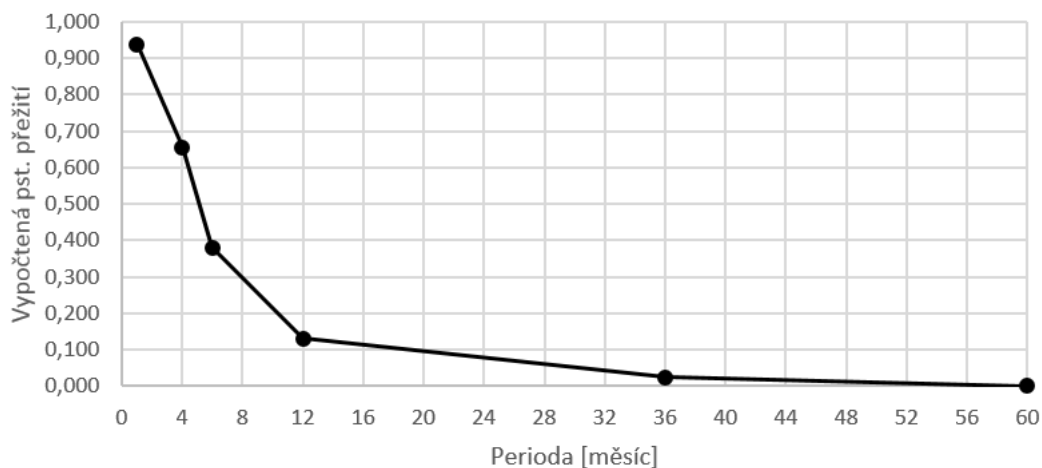
Následující tabulka zobrazuje odhady přežití pro ženy nad 80 let. Odhad přežití v šestém měsíci klesl na 38 %. Roční odhad přežití u této věkové skupiny je 13,1 %, 3 letý odhad je pouhých 2,5 %.

Tabulka 18: Life-Table odhad přežití, ženy 80+ let, vlastní

ŽENY, 80+					
Perioda [měsíc]	Risk, n	Cenzorovaní, n	Mrtví, n	Přeživší, n	LIFE-TABLE pst. přežití
1	136	0	8	128	0,938
4	128	0	38	89	0,656
6	89	0	41	48	0,380
12	48	0	37	12	0,131
36	12	0	10	1	0,025
60	1	0	1	0	0,000

Graf vypočtených pravděpodobností přežití do dvanácti měsíců sledování prudce klesá na 38 %. V následující části klesá již pozvolna.

Life-Table odhad přežití, ženy 80 + let

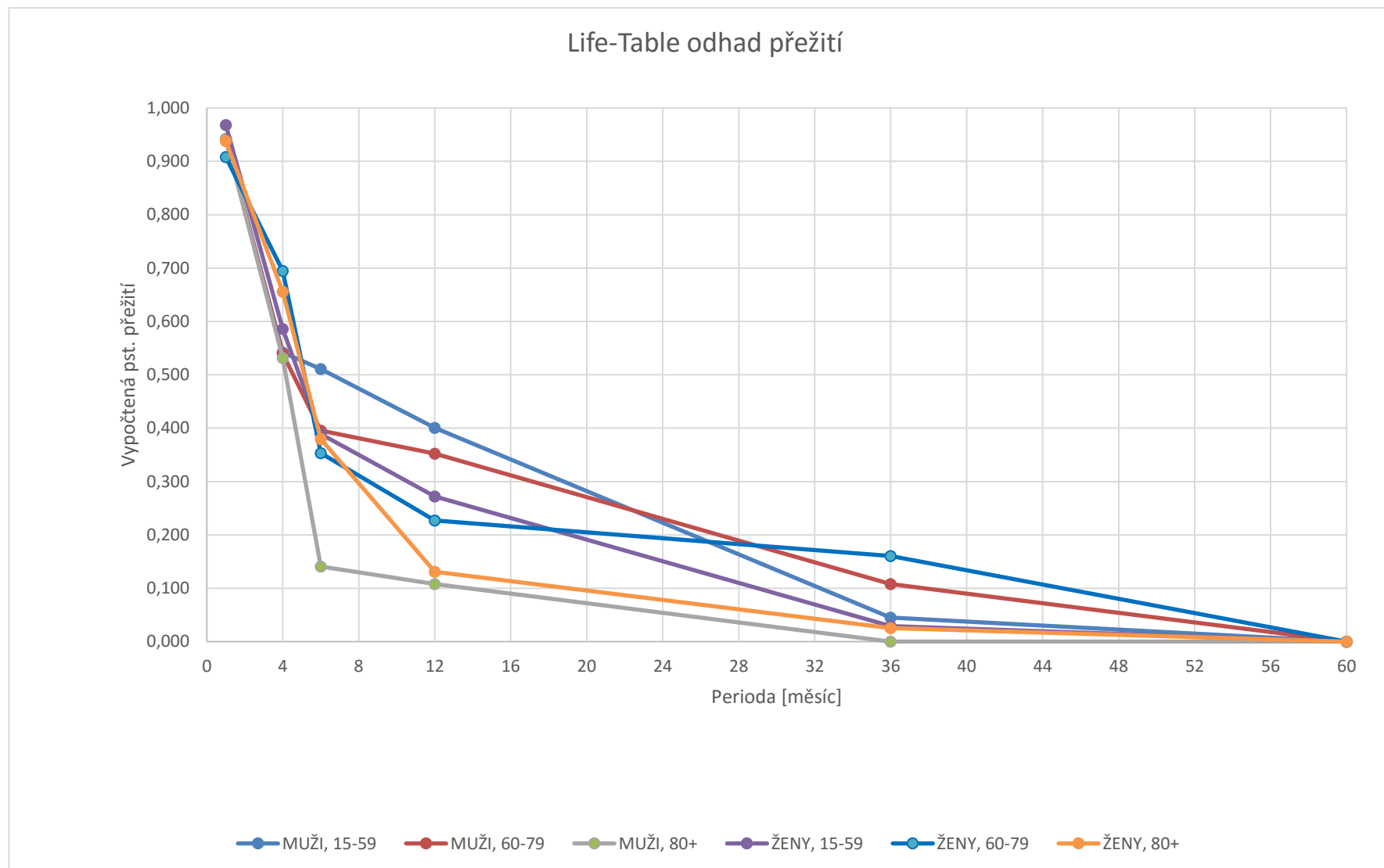


Obrázek 19: Life-Table odhad přežití, ženy 80+ let, vlastní

Následující tabulka shrnuje vypočtené pravděpodobnosti přežití vypočtené pomocí metody Life-Table. Nejnižší 6. měsíční přežití se vyskytuje u mužů ve věku nad 80 let, naopak nejvyšší procento přežití v 6. měsíci je u mužů do 59 let. Následné výsledky jsou zaneseny do grafu (viz. Obrázek 19).

Tabulka 19: Life-Table odhad přežití, souhrnná tabulka, vlastní

Perioda [měsíc]	MUŽI, 15-59	MUŽI, 60-79	MUŽI, 80+	ŽENY, 15-59	ŽENY, 60-79	ŽENY, 80+
1	0,942	0,942	0,942	0,968	0,908	0,938
4	0,542	0,540	0,532	0,586	0,695	0,656
6	0,511	0,395	0,141	0,389	0,353	0,380
12	0,400	0,352	0,208	0,428	0,227	0,131
36	0,045	0,108	0,000	0,029	0,160	0,025
60	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000



Obrázek 20: Life-Table odhad přežití, souhrnná tabulka, vlastní

### 8.3 Log-Rank test

Log-Rank se používá při porovnávání dvou a více skupin. Pro správnost testu je nutné znát počet jedinců, kteří se vyskytují v rizikové skupině, tedy počet pacientů u kterých nedošlo ke sledované události.

Pro porovnání přežívání skupin operovaných a neoperovaných pacientů je nutné spočítat očekávané počty událostí pro jednotlivé časové úseky. Výpočet očekávaných událostí je vypočten dle vzorce (2.8) a výsledek výpočtů je zanesen v následující tabulce.

Tabulka 20: Log-Rank test porovnání dvou skupin, vlastní

čas selhání	Pozorovaný počet událostí		Počet pacientů v rizikové skupině		Očekávaný počet událostí		Pozorovaný-očekávaný počet událostí	
	$m_{1j}$	$m_{2j}$	$n_{1j}$	$n_{2j}$	$e_{1j}$	$e_{2j}$	$m_{1j}-e_{1j}$	$m_{2j}-e_{2j}$
1	3	57	150	708	10,51	49,61	-7,51	8
4	11	274	146	649	52,35	232,65	-41,35	41
6	4	214	133	370	57,66	160,34	-53,66	54
12	28	120	128	152	67,69	80,31	-39,69	40
36	80	22	98	28	79,41	22,59	0,59	-1
60	10	3	10	3	10,10	2,90	-0,10	0
<b>součet</b>	<b>136</b>	<b>690</b>			<b>277,71</b>	<b>548,41</b>	<b>-141,71</b>	<b>141,71</b>

Následující výpočty jsou provedeny podle vzorců (2.7), (2.9) a (2.6).

$$O_2 - E_2 = 141,71$$

$$Var(O_2 - E_2) = 80,30$$

$$Log - Rank\ statistika = 250,08$$

Z výsledků je patrné, že porovnávané přežití v porovnávaných skupinách – skupina operovaných pacientů a skupina neoperovaných pacientů, se prokazatelně liší. Grafické znázornění situace je provedeno pomocí Kaplan-Meierovy analýzy přežití (Obrázek 21).

První tabulka udává vypočtenou pravděpodobnost pro pacienty, kteří absolvovali chirurgickou resekci, tedy byl u nich proveden kurativní zákrok. Jak již bylo dříve zmíněno, chirurgická resekce je jediným kurativním zákrokem a je možná pouze v prvním stadiu onemocnění.

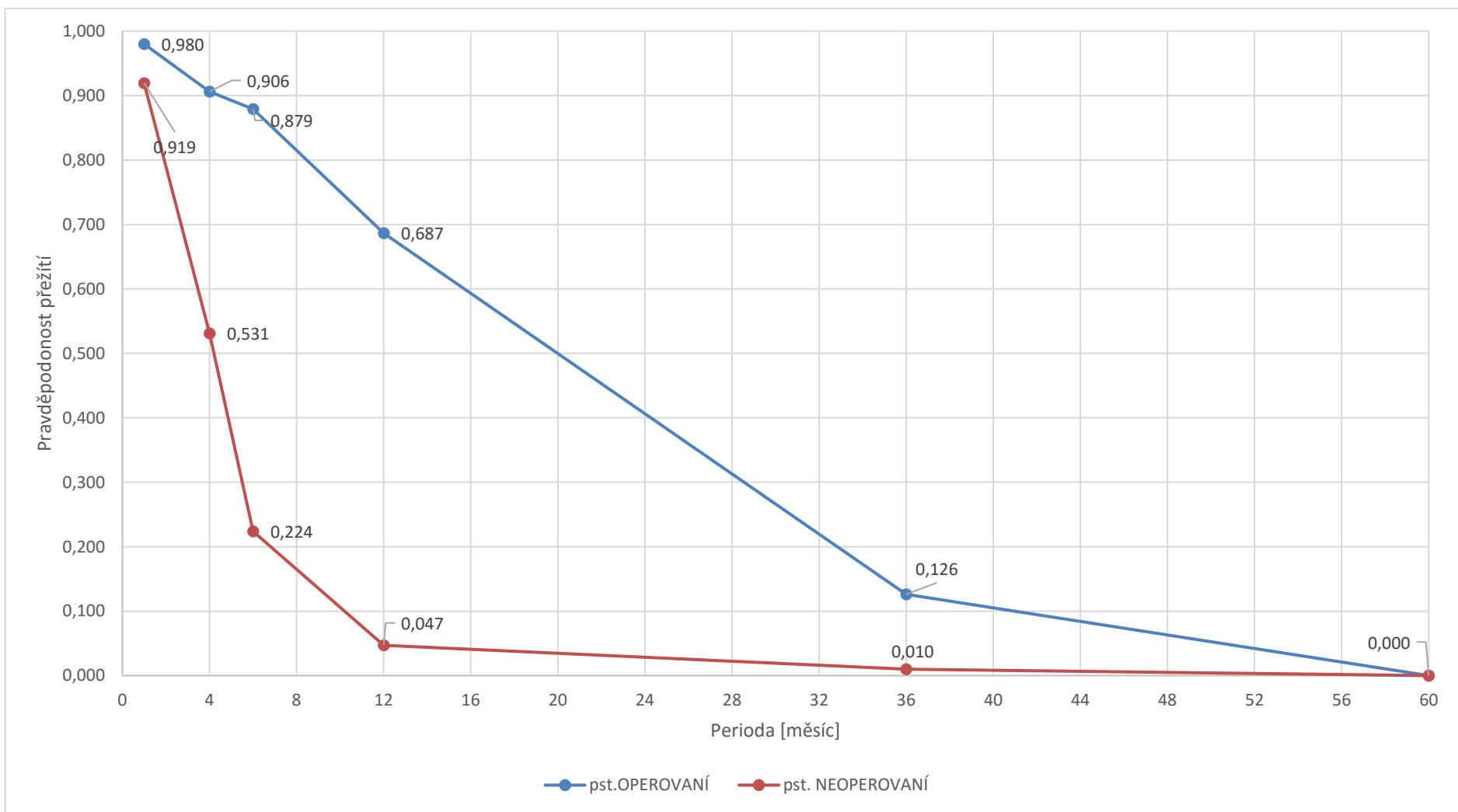
Tabulka 21: Kaplan-Meierova analýza přežití - operovaní pacienti, vlastní

Operovaní pacienti					
Perioda [měsíc]	Risk, n	Cenzorování, n	Mrtví, n	Přeživší, n	pst. přežití
1	150	0	3	147	0,980
4	146	1	11	135	0,906
6	133	2	4	129	0,879
12	128	1	28	100	0,687
36	98	2	80	18	0,126
60	10	8	10	0	0,000

Tabulka 22: Kaplan-Meierova analýza přežití - neoperovaní pacienti, vlastní

Neoperovaní pacienti					
Perioda [měsíc]	Risk, n	Cenzorování, n	Mrtví, n	Přeživší, n	pst. přežití
1	708	0	57	651	0,919
4	649	2	274	375	0,531
6	370	5	214	156	0,224
12	152	4	120	32	0,047
36	28	4	22	6	0,010
60	3	3	3	0	0,000

Z výsledků je patrné, že pacienti, kteří podstoupili operaci, mají mnohem vyšší pravděpodobnost přežití, v roce stále přesahuje 68 %, kdežto pacienti, u kterých operace již nebyla možná ve stejné době, dosahují pouze 4,7 %.



Obrázek 21: Kaplan-Meierova analýza přežití, porovnání přežití dvou skupin, vlastní

## 8.4 Využití analýzy přežití v HTA

V následující části práce budou popsány a uvedeny modelové příklady použití analýzy přežití pro potřeby HTA, kde se výstupy analýzy přežití nejvíce využijí při CEA a CUA. Z důvodu neposkytnutí dat od zdravotnických zařízení standardních nákladů na pacienta s diagnostikovanou rakovinou slinivky, je výpočet analýzy nákladové efektivity proveden z velmi zajímavé perspektivy plátce zdravotní péče, kde byly uvažovány standardní operační výkony podstupované při rakovině slinivky břišní. Standardní operační výkony, které jsou vykazovány zdravotní pojišťovně, byly přejaty z „Klinický standard pro diagnostiku a léčbu pacientů se zhoubným onemocněním pankreatu“, který vyšel pod záštitou Národního referenčního centra [56].

### 8.4.1 CEA

Do analýzy nákladové efektivity mohou jako výstupy vstupovat výsledky analýzy přežití jako použitý efekt, kde můžeme využít vypočtené hodnoty pravděpodobnosti přežití či odhady délky života. V práci je uveden modelový příklad možnosti výpočtů.

Analýza nákladové efektivity (cost effectiveness analysis – CEA) byla provedena z perspektivy plátce zdravotní péče, z pohledu poskytovatele zdravotní péče nebylo možné dané výpočty provést, neboť nebyla poskytnuta potřebná data, ale zajímavé výsledky jsou, pokud srovnáme pouze ceny operací z pohledu plátce zdravotní péče. Analýza nákladové efektivity hodnotila nákladovou efektivitu standardního pacienta, který podstoupil úspěšnou chirurgickou resekci oproti pacientovi, u kterého již nebylo možné provést kurativní zákrok, a tedy u něj byla zahájena pouze paliativní léčba. Náklady na operace byly určeny podle Klinického standardu pro diagnostiku a léčbu pacientů se zhoubným onemocněním pankreatu a jsou uvedeny v Tabulce 24. Intervence 1. - 3. odpovídají léčebným výkonům, jedná se tedy o radikální operace provedené u pacienta, u kterého se nádor téměř výhradně omezuje pouze na slinivku břišní a bez vzdálených metastáz, dle TNM Klasifikace zhoubných novotvarů se jedná o stádium I. (viz. Tabulka 3.). Podle Klinického standardu pro diagnostiku a léčbu pacientů se zhoubným onemocněním pankreatu se jedná o levostrannou pankreatektomii se splenektomií, pravostrannou duodenopankreatektomii (Whipple) nebo totální pankreatoduodenektomii. Intervence 4. představuje paliativní chirurgický zákrok, který zlepšuje kvalitu života pacientům v případech, kdy léčebný zákrok není možný. Jedná se o pacienty s diagnostikovaným vyšším stupněm onemocnění, tedy nádor se šíří mimo slinivku břišní s možnými metastázami a prorůstáním do velkých tepen – Stádium II, III a IV (viz. Tabulka 3.).

Následně byla operacím přiřazena hodnota bodů pro výkon pomocí Vyhlášky Ministerstva zdravotnictví č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami a zároveň výsledná hodnota byla přepočítána na Kč, dle stanovené hodnoty pro rok 2016 (viz. Tabulka 24) [60].

Součástí léčby kurativního chirurgického zákroku je adjuvantní chemoterapie. Při adjuvantní chemoterapii se standardně používá cytostatikum gemcitabin, v dávce 1000 mg/m<sup>2</sup> intravenózně. Pokud je nasazena pouze paliativní léčba, je obvyklé provést



chirurgický zákrok pro vedoucí k odstranění bolesti a je opět podáván intravenózně gemcitabin v dávce 1000 mg/m<sup>2</sup> (viz Tabulka 23). Jelikož se chemoterapie ve standardních případech v obou typech léčby neliší, náklady na chemoterapii pro potřeby výpočtu analýzy nákladové efektivity nejsou uvažovány [33].

Následující tabulka uvádí standardní podání cytostatik Standardní léčbou při adjuvantní terapii, tak i při paliativní terapii je podání cytostatika gemcitabinu [33].

Tabulka 23: Příklady léčebných schémat [33]

<b>léčba / cytostatikum</b>	<b>dávka (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>způsob podání</b>	<b>den podání</b>	<b>opakování cyklu</b>
<b>adjuvantní chemoterapie</b>				
gemcitabin	1000	i.v. 30 min.	1., 8.,15.	1× za 4 týdny, 6×
leukovorin 5-FU	25	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny , 6×
	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny , 6×
<b>paliativní chemoterapie</b>				
<b>FOLFOXIRI</b>				
oxaliplatina	85	i.v.infuze	1	
irinotekan	180	i.v.infuze	1	
leukovorin	400	i.v.infuze	1	
5-FU	400	i.v.infuze	1	
5-FU	2400	i.v. bolus	1	à 2 týdny 46 h kont. inf.
gemcitabin	1000	30 min infuze	1., 8.,15.	à 4 týdny do progrese
gemcitabin + erlotinib	1000	30 min infuze	1., 8.,15.	à 4 týdny do progrese
	100	per os	denně 1×	
gemcitabin + nab-paclitaxel	1000	30 min infuze	1., 8.,15.	à 4 týdny do progrese
	120	30 min infuze	1., 8.,15.	

V následující tabulce jsou udané jednotlivé bodové hodnoty pro dané operace a následně jsou tyto bodové hodnoty převedeny na Kč. Převodním kurzem za jeden bod je 0,95 Kč. Tento převodní vztah je dán z platné Vyhlášky ze dne 15. října 2015 o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2016, kde se hodnota bodu stanoví, pro péči hrazenou podle seznamu výkonů, ve výši 0,95 Kč [57].

Interven- ce	Kód výkonu	Název	Počet bodů	Součet bodů	Kč
1.	<b>51321</b>	<b>Levostranná pankreatektomie se splenektomií</b>	6652		
	51393	Explorativní laparotomie	1341	7993	<b>7 593</b>
2.	<b>51323</b>	<b>Pravostranná duodenopankreatektomie (Whipple)</b>	1035 8		
	51393	Explorativní laparotomie	1341		
	51333	Pankreatodigestivní spojky	7387		
	51377	Biliodigestivní spojka se žaludkem, duodenem nebo jejunem	2551	21637	<b>20 555</b>
3.	<b>51327</b>	<b>Totální pankreatoduodenektomie</b>	8325		
	51393	Explorativní laparotomie	1341		
	51333	Pankreatodigestivní spojky	7387		
	51377	Biliodigestivní spojka se žaludkem, duodenem nebo jejunem	2551		
	51311	Splenektomie	2538	22142	<b>21 035</b>
4.	51333	Pankreatodigestivní spojky	7387		
	51393	Explorativní laparotomie	1341	8728	<b>8 292</b>

Tabulka 24: Náklady na jednotlivé operace, vlastní

Následně byla vypočítána analýza nákladové efektivity pro jednotlivé intervence dle vzorce (7.9).

$$CE = \frac{C_{int}}{E_{int}}$$

Kde  $C_{int}$  jsou použity náklady z Tabulky 24 pro jednotlivé intervence,  $E_{int}$  je efekt intervence, tedy průměrná doba  $\bar{x}$  pro každou věkovou skupinu a pohlaví.

Následující tabulka zobrazuje shrnutí průměrné doby přežití  $\bar{x}$ .

Tabulka 25: Souhrn vypočtených průměrných dob přežití, vlastní

Skupina pacientů	Muži 15- 59 let	Muži 60- 79 let	Muži 80 ++let	Ženy 15- 59 let	Ženy 60- 79 let	Ženy 80++ let
Vypočtená průměrná doba $\bar{x}$	0,818	0,789	0,504	0,795	0,342	0,575

Ukázkový výpočet nákladové efektivity pro muže ve věku 15 – 59 let při levostranné pankreatektomii se splenektomií (intervence 1.)

$$CE = \frac{C_{int}}{E_{int}}$$

$$CE = \frac{7\,593}{0,818}$$

$$CE = 9\,283,3 \text{ Kč} \doteq 9\,283$$

Veškeré výpočty jsou uvedeny po zaokrouhlení.

Vypočtená nákladová efektivita CE pro intervenci 1. - Levostranná pankreatektomie se splenektomií.

Tabulka 26: Vypočtená nákladová efektivita pro intervenci 1., vlastní

Skupina pacientů	Muži 15-59 let	Muži 60-79 let	Muži 80++let	Ženy 15-59 let	Ženy 60-79 let	Ženy 80++ let
Náklady [Kč]	7 593					
Vypočtená průměrná doba $\bar{x}$	0,818	0,789	0,504	0,795	0,342	0,575
Vypočtená CE	9 283	9 627	15 074	9 552	22 226	13 203

Následně uvádím tabulku s obdobně vypočtenou nákladovou efektivitou pro intervenci 2 - pravostranná duodenopankreatektomie (Whipple).

Tabulka 27: Vypočtená nákladová efektivita pro intervenci 2., vlastní

Skupina pacientů	Muži 15-59 let	Muži 60-79 let	Muži 80++let	Ženy 15-59 let	Ženy 60-79 let	Ženy 80++ let
Náklady [Kč]	20 555					
Vypočtená průměrná doba $\bar{x}$	0,818	0,789	0,504	0,795	0,342	0,575
Vypočtená CE	25 130	26 059	40 806	25 858	60 165	36 573

Vypočtená nákladová efektivita pro intervenci 3. - Totální pankreatoduodenektomie.

Tabulka 28: Vypočtená nákladová efektivita pro intervenci 3., vlastní

Skupina pacientů	Muži 15-59 let	Muži 60-79 let	Muži 80++let	Ženy 15-59 let	Ženy 60-79 let	Ženy 80++ let
Náklady [Kč]	21 035					
Vypočtená průměrná doba $\bar{x}$	0,818	0,789	0,504	0,795	0,342	0,575
Vypočtená CE	25 716	26 668	41 758	26 461	61 569	36 573

Následující tabulka zobrazuje vypočtenou nákladovou efektivitu pro 4. intervenci – paliativní chirurgický výkon.

Tabulka 29: Vypočtená nákladová efektivita pro intervenci 4., vlastní

Skupina pacientů,	Muži 15-59 let	Muži 60-79 let	Muži 80++let	Ženy 15-59 let	Ženy 60-79 let	Ženy 80++ let
Náklady [Kč]	8 292					
Vypočtená průměrná doba $\bar{x}$	0,818	0,789	0,504	0,795	0,342	0,575
Vypočtená CE	10 137	10 512	16 460	10 431	24 269	14 417

Následující tabulka uvádí shrnutí výpočtů nákladových efektivit pro všechny uvažované intervence. Z provedených výpočtů je patrné, že nejvíce nákladově efektivní je levostranná pankreatektomie se splenektomií (intervence 1.).

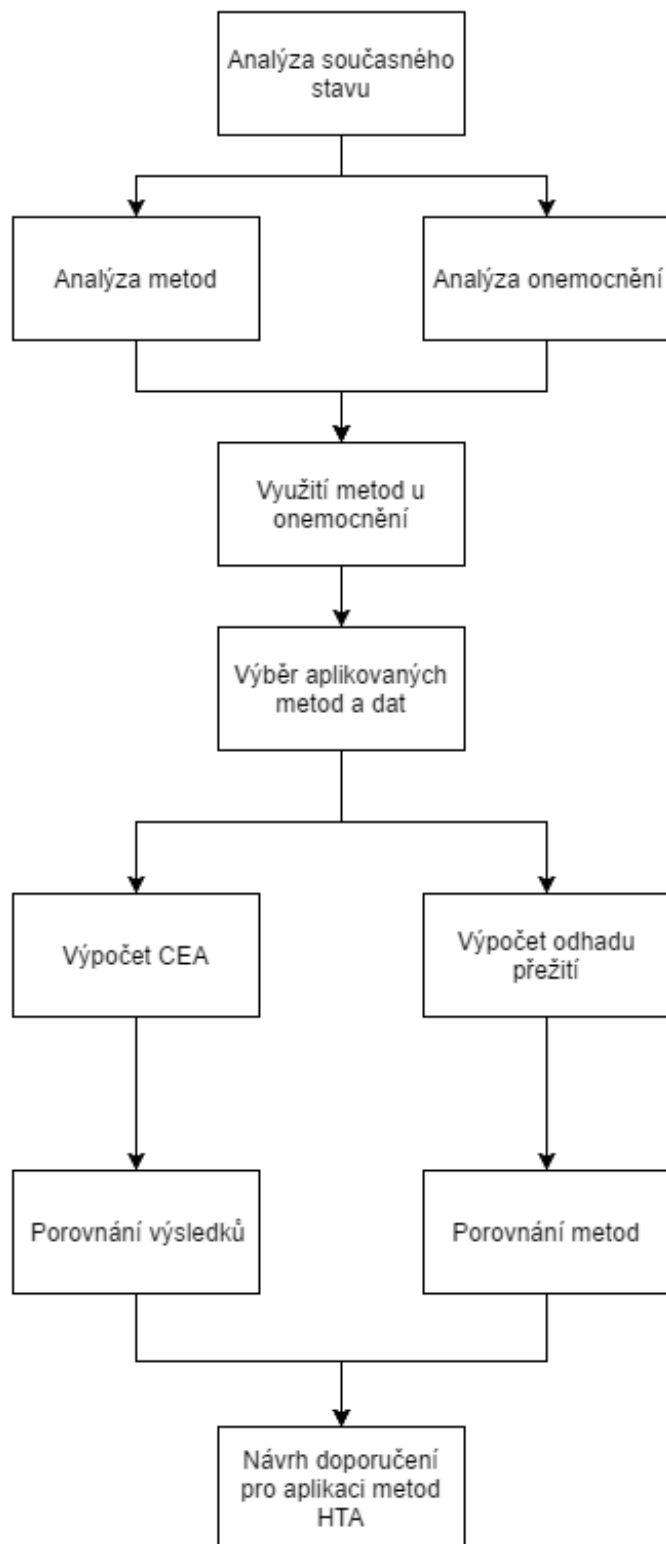
Tabulka 30: Shrnutí výpočtů nákladové efektivit, vlastní

Vypočtená průměrná doba $\bar{x}$	Vypočtená CE Intervence 1.	Vypočtená CE Intervence 2.	Vypočtená CE Intervence 3.	Vypočtená CE Intervence 4.
Muži 15-59 let	9 283	25 130	25 716	10 137
Muži 60-79 let	9 627	26 059	26 668	10 512
Muži 80++let	15 074	40 806	41 758	16 460
Ženy 15-59 let	9 552	25 858	26 461	10 431
Ženy 60-79 let	22 226	60 165	61 569	24 269
Ženy 80++ let	13 203	35 739	36 573	14 417

Další možnosti využití pravděpodobnosti přežití jsou uvedeny v diskuzi.

## 9 Diagram postupu práce

Na závěr diplomové práce uvádím shrnutí postupu.



Obrázek 22: Vývojový diagram postupu diplomové práce, vlastní

## 10 Diskuze

V první části práce byl shrnut teoretický základ problematik vyskytujících se v průběhu celé diplomové práce. Teoretická část byla více zaměřena na neparametrické metody. Neparametrické metody se v analýze přežití používají zejména díky jejich jednoduchosti spočívající zejména v normálním předpokladu rozdělení. Následně byl vysvětlen pojem cenzorování, který je v analýze přežití stěžejní. Cenzorovaná data znázorňují pacienty, u kterých bylo ukončeno sledování. Ať už z důvodu ukončení participace ve studii, nebo pacient umřel na jinou než sledovanou událost.

V další části byla počítána analýza přežití. Použité metody byly vybrány pomocí literární rešerše klinických studií (Příloha 1). Z klinických studií bylo jednoznačné, že největší zastoupení při analýze přežití má Kaplan-Meierova analýza přežití. Další velmi používanou metodou je metoda odhadu přežití Life-Table. Dále se velmi často používá výpočet Log-Rank testu, který je definovaný k porovnávání dvou alternativ, méně často byl používán t-test. Z provedeného průzkumu současného stavu byly vybrány metody pro tuto diplomovou práci. A to pro výpočet analýzy přežití pomocí Kaplan-Meierovy analýzy přežití a Life-Table odhadu přežití, pro porovnání dvou alternativ byl zvolen Log-Rank test. Rozdíl mezi vybranými metodami pro analýzu přežití spočívá v jejich pohledu na cenzorovaná data. Metoda Life-Table považuje pouze polovinu cenzurovaných dat jako v riziku úmrtí (vzorec 7.2), kdežto Kaplan-Meierova analýza předpokládá, že všichni cenzorovaní pacienti jsou v riziku smrti. Pro zjištění předpokládaných výsledků analýzy přežití pro vybrané onemocnění zhoubných novotvarů rakoviny slinivky břišní byla provedena literární rešerše (Příloha 2).

Pro výpočet analýzy přežití byla využita data ze studie „*Pancreatic cancer survival in central and northern Denmark from 1998 through 2009: a population-based cohort study*“ jelikož oslovená zdravotnická zařízení nepodstoupila anonymizovaná lékařská data, z důvodu, že žádný nezdravotnický personál nesmí nahlížet do zdravotnické dokumentace, nebo se v jejich nemocnici sledovaná diagnóza rakoviny slinivky nevyskytuje. Vybraná studie splňuje předem stanovené předpoklady, které vycházejí z provedené literární rešerše. Takto získaná data bylo nutno následně upravit, aby na nich mohly být provedeny výše zmíněné analýzy přežití.

Rakovina slinivky břišní je v současnosti velice obávané onkologické onemocnění. Jedná se o 8. nejčastější nádorové onemocnění ČR se 4. nejvyšší mortalitou ze všech onkologických onemocnění s velmi slabou prognózou přežití [27, 28]. Prognóza pětiletého přežití je nyní 6,9 % [49], což je vyšší než u vypočteného pětiletého přežití pomocí Kaplan-Meierova odhadu přežití v diplomové práci. Pětileté přežití bylo vypočteno na 4,08 %, dle [58] bylo stanoveno pětileté přežití na 3,8 % (2,6 % – 5,4 %). Avšak dle [49] se doba přežití zvýšila v průběhu desetiletí z 3,1 % na 4,4 % na dnešních 6,9 %. Vypočtené pravděpodobnosti přežití pro jednotlivé skupiny jsou uvedeny v Tabulce 11 a následně graficky zobrazeno v Obrázku 13. Nejvyšší pětileté přežití bylo vypočteno pro skupinu žen ve věku 15-59 let a to na 7,02 %, naopak nejnižší je 0 % u žen nad 80 let.

Celosvětově se rakovina slinivky vyskytuje více u mužů než u žen, což potvrzuje i studie [48], kde 55,4 % pacientů se zhoubnými novotvarami slinivky břišní tvoří muži, naopak v ČR je incidence onemocnění téměř totožná – poměr muži:ženy 1111:1073, (Tabulka 1). Největší zákeřnost onemocnění spočívá v pozdní diagnostice, neboť časná stádia se neprojevují specifickými příznaky. První příznaky jsou nespecifické, a proto bývají velmi často podceňovány. První rozpoznatelné příznaky, jako je bolest, se projeví až při prorůstání nádorů do nervových plexů v retroperitoneu [25, 30]. Včasná diagnostika a tedy možnost pacienta operovat je průměrně u 20 % diagnostikovaných pacientů [58], dle [48] u 50 % diagnostikovaných pacientů byla možná chirurgická resekce. Avšak tento rozdíl je pravděpodobně ovlivněn výběrem účastníků studie. Neboť ve studii [47] je u pouhých 11 % provedena chirurgická resekce. Medián přežití operovaných pacientů je výrazně vyšší než u neoperovatelných pacientů. Medián přežití dle [48] je 27,1 měsíců. Naopak dle [24] je přežití u operovatelných pacientů pouze 11 – 18 měsíců. Grafické znázornění vypočtených pravděpodobností přežití je zobrazeno na Obrázku 20. Pravděpodobnost přežití pro skupinu pacientů v 6. měsíci je vysoká 87,9 %, kdežto u skupiny, kde operace již nebyla možná, je pravděpodobnost přežití pouhých 22,4 %. Pravděpodobnost ve 12. měsíci pro operovanou skupinu je 68,7 % u neoperovatelné skupiny pouhé 1 %.

Další část práce se zaměřuje na využití analýzy přežití v HTA. Zvolenou metodou byla analýza nákladové efektivity CEA pro její možnost využití porovnání efektů. Jako efekt byla zvolena vypočtená pravděpodobnost přežití. Náklady byly namodelovány pomocí *Klinických standardů pro diagnostiku a léčbu pacientů se zhoubným onemocněním pankreatu* [56]. Zde byl vydefinován Seznam standardních výkonů pro diagnostikované pacienty rakoviny slinivky břišní. Pro tyto kódy byly následně vyhledány případné přidružené vykazované operační výkony. Pro takto sestavený seznam byly určeny celkové hodnoty bodů, dle Vyhlášky č. 134/1998 Sb. [57] (Tabulka 24). Celkový počet bodů byl následně převeden na Kč dle platné Vyhlášky, kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami. Náklady zachycují standardní operační výkony prováděné v chirurgické léčbě pacientů s rakovinou slinivky. Vypočtené hodnoty nákladové efektivity jsou shrnuty v Tabulce 30.

Další možnosti využití pravděpodobností přežití je provedení analýzy nákladů a užítku, kde by pravděpodobnost přežití vstupovala do analýzy jako užitek ve formě QALY. V současné době je dle [58] stanovena hodnota QALY pro pacienta, který nebyl chirurgicky léčen a s průměrnou dobou přežití 5,3 měsíce na 0,65. Pro pacienty postupující chemoterapií je hodnota vypočtena od 0,487 do 0,703 dle podstoupené léčby [53]. Jinou možností je vytvoření Markovova modelu. Zajímavé by dále mohlo být provést analýzu přežití s následnými nákladovými analýzami pro jiné nádorové onemocnění, neboť incidence nádorových onemocnění v letech neustále stoupá, a pokud se takové onemocnění objeví, má zásadní vliv na široké okolí diagnostikovaného pacienta.

# 11 Závěr

Cílem práce bylo porovnání různých metod využívaných v modelování odhadu přežití a jejich následné využití u výpočtů nákladových analýz v HTA. Dílčími úkoly bylo 1) zhodnotit jak parametrické tak neparametrické metody odhadu přežití s větším zaměřením na neparametrické metody, 2) provést analýzu současného stavu problematiky odhadu přežití a vybrání vhodných metod k porovnání. Následně 3) provést výpočty pomocí vybraných metod odhadu přežití v různých časových obdobích, 4) porovnat výhody a nevýhody vybraných metod a jejich zhodnocení při použití v nákladových analýzách.

Literární rešerší byla provedena analýza současného stavu problematiky a na základě jejich výsledků zvoleny vhodné metody – Kaplan-Meierova analýza přežití, Life-Table odhad přežití a Log-Rank test pro porovnání dvou kritérií. Vybrané metody se řadí do neparametrických metod odhadu přežití.

Následně byly provedeny výpočty odhadu přežití Kaplan-Meier a Life-Table pro časová období 1, 4, 6, 12, 36, 60 měsíců. Veškeré vypočtené výsledky jsou výše.

Pro modelování výpočtu nákladové analýzy byla provedena analýza nákladové efektivity, kde jako efekt byly použity vypočtené pravděpodobnosti přežití. Analýza byla provedena pro čtyři intervence, které odpovídají standardním operačním výkonům při chirurgické léčbě pacienta. Tři intervence odpovídají kurativním chirurgickým zákrokům, čtvrtá intervence je zástupcem paliativní léčby v době, kdy je nemožné pacienta zcela vyléčit.

Veškeré výpočty byly provedeny pro diagnózu zhoubného nádoru rakoviny slinivky břišní. Incidence rakoviny slinivky břišní neustále narůstá a prognóza pro pacienty je velmi nízká (6,9 %).



## Seznam použité literatury

- [1] WEIBULL, Wallodi. A Statistical Distribution Function of Wide Applicability. ASME Journal of Applied Mechanics[online]. 1951, , 293-297 [cit. 2015-05-02]. Dostupné z: [http://www.barringer1.com/wa\\_files/Weibull-ASME-Paper-1951.pdf](http://www.barringer1.com/wa_files/Weibull-ASME-Paper-1951.pdf)
- [2] VALENTA, M.SC., M.S., PHD, Doc. Zdeněk. Metody analýzy přežití. 2010. ISSN 1801-5603. Dostupné také z: <http://www.ejbi.org/en/ejbi/article/21-cs-metody-analyzy-preziti.html>
- [3] Aplikovaná analýza klinických a biologických dat: Úvod. Portal.matematickabiologie.cz/ [online]. [cit. 2015-05-02]. Dostupné z: <http://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=aplikovana-analyza-klinicky-a-biologicky-dat--aplikovana-analyza-preziti--zakladni-pojmy-analyzy-preziti--uvod>
- [5] JARKOVSKÝ, PH.D, RNDr. Jiří. Aplikovaná analýza klinických a biologických dat, Analýza klinických dat. Dostupné také z: <http://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=aplikovana-analyza-klinicky-a-biologicky-dat--analyza-a-management-dat-pro-zdravotnicke-obory>
- [4] Blower S, Bernoulli D. An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to preventit. 1766. Rev Med Virol. 2004 Sep-Oct; 14(5):275-88.
- [6] Aplikovaná analýza klinických a biologických dat: Funkce přežití. Portal.matematickabiologie.cz [online]. [cit. 2015-05-02]. Dostupné z: <http://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=aplikovana-analyza-klinicky-a-biologicky-dat--aplikovana-analyza-preziti--hlavni-charakteristiky-v-analyze-preziti--funkce-preziti>
- [7] Survival analysis: Techniques for censored and truncated data (second edition) [online]. 2. Springer-Verlag, 2003 [cit. 2015-06-02n. 1.]. ISBN ISBN 038795399X. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pst.135/abstract>
- [8] Aplikovaná analýza klinických a biologických dat: Analýza přežití [online]. [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: <http://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=aplikovana-analyza-klinicky-a-biologicky-dat--aplikovana-analyza-preziti--hlavni-charakteristiky-v-analyze-preziti--dalsi-charakteristiky-preziti>
- [9] Střední doba přežití (median survival). Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně [online]. 2016 [cit. 2016-09-15]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/slovnicek/stredni-doba-preziti-median-survival/>

- [10] Aplikovaná analýza klinických a biologických dat: Medián přežití [online]. [cit. 2015-10-05]. Dostupné z: <http://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=aplikovana-analyza-klinickyh-a-biologickyh-dat--aplikovana-analyza-preziti--hlavni-charakteristiky-v-analyze-preziti--dalsi-charakteristiky-preziti--median-preziti>
- [11] Aplikovaná analýza klinických a biologických dat: Průměrná doba přežití [online]. [cit. 2015-10-05]. Dostupné z: <http://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=aplikovana-analyza-klinickyh-a-biologickyh-dat--aplikovana-analyza-preziti--hlavni-charakteristiky-v-analyze-preziti--dalsi-charakteristiky-preziti--prumerna-doba-preziti>
- [12] Aplikovaná analýza klinických a biologických dat: Průměrná doba dožití [online]. [cit. 2015-10-10]. Dostupné z: <http://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=aplikovana-analyza-klinickyh-a-biologickyh-dat--aplikovana-analyza-preziti--hlavni-charakteristiky-v-analyze-preziti--dalsi-charakteristiky-preziti--prumerna-doba-dozeni>
- [13] HOSMER D. W., LEMESHOW S., MAY S., 2008, Applied survival analysis : regression modeling of time-to-event data. 2nd ed. Hoboken, N.J. : Wiley-Interscience, 2008
- [14] Kaplan E. L., Meier P.: Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. Journal of the American Statistical Association 53 (1958), 457-481
- [15] Cox D. R. : Regression Models and Life-Tables. Journal of the Royal Statistical Society B 34 (1972), 187-220.
- [16] COSTELLA, John P. A simple alternative to Kaplan–Meier for survival curves. 2010. Dostupné také z: <http://johncostella.com/physics/survival.pdf>
- [17] BRYCHTOVÁ, Yvona a kol. Alogenní transplantace krvetvorných buněk po režimu s redukovanou intenzitou fludarabin, busulfan, ATG Fresenius. Zkušenosti jednoho pracoviště. 2006. Dostupné také z: <http://www.olhemdny.cz/abstrakta/bysection.php?year%5B=2006&abstracts%5B=216>
- [18] DICKMAN, Paul W. a Timo HAKULINEN. Population-based cancer survival analysis. 2003. Dostupné také z: [http://www.pauldickman.com/teaching/tampere2004/book\\_draft.p](http://www.pauldickman.com/teaching/tampere2004/book_draft.p)
- [19] HENDL, Jan. Přehled statistických metod zpracování dat: analýza a metaanalýza dat. Praha : Portál, 2006. 583 s. ISBN 80-7367-123-9
- [20] LANGOVÁ, Mgr. Kateřina. *ANALÝZA PŘEŽÍVÁNÍ – VYTĚŽOVÁNÍ INFORMACÍ Z CENZOROVANÝCH DAT* [online]. Olomouc, 2008 [cit. 2016-05-11]. Dostupné z: <http://theses.cz/id/wv2jln/94165-138711557.pdf>. Dizertační práce. Univerzita Palackého v Olomouci. Vedoucí práce Prof. RNDr. Stanislav Komenda, DrSc.

- [21] PAVLÍK, . Parametrické odhady. Dostupné také z: [http://is.muni.cz/www/98951/41610771/43823411/43823458/44159634/44707086/Pavlik\\_-\\_Aplikovana\\_analyza\\_preziti\\_-\\_kapitola\\_4.pdf](http://is.muni.cz/www/98951/41610771/43823411/43823458/44159634/44707086/Pavlik_-_Aplikovana_analyza_preziti_-_kapitola_4.pdf)
- [22] Přehled diagnóz MKN-10. Mediately [online]. [cit. 2016-03-02]. Dostupné z: <https://mediately.co/cz/icd/C00-D48/set/C15-C26/cls/C25.7/jine-casti-pankreatu>
- [23] SUN, Huanhuan, et al. Survival improvement in patients with pancreatic cancer by decade: A period analysis of the SEER database, 1981-2010. Scientific reports, 2014, 4.
- [24] Postgraduální medicína: Racionální diagnostika karcinomu pankreatu [online]. Mladá Fronta a.s., 2005 [cit. 2016-02-02]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/racionalni-diagnostika-karcinomu-pankreatu-165262>
- [25] Pancreatic Cancer. LOWY, Andrew M., Steven D. LEACH a Philip PHILIP. Pancreatic Cancer [online]. 1. Springer US, 2008, s. 744 [cit. 2016-05-02]. ISBN 978-0-387-69252-4.
- [26] LUKÁŠ, CSC., MUDr. Karel a Prof. MUDr. Aleš ŽÁK, DRSC.GASTROENTEROLOGIE A HEPATOLOGIE. 1. Havlíčkův Brod: Grada Publishing, a.s., 2007. ISBN 978-80-247-1787-6.
- [27] FERLAY, Jacques, Isabelle SOERJOMATARAM a Rajesh. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer[online]. 2014 [cit. 2016-02-01]. DOI: 10.1002/ijc.29210. Dostupné z: <https://www.futsci.com/uploads/project/file/f9e5a05815578a7796549e7a26f07304b931cbe4.pdf>
- [28] Novotvary 2011 ČR [online]. 1. 2015 [cit. 2016-01-27]. ISBN 978-80-7472-097-0. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/publikace/novotvary-2011>
- [29] Slinivka břišní: Slinivka břišní - příznaky, dieta, nemoci [online]. [cit. 2016-02-12]. Dostupné z: (<http://slinivkabrisni.cz/>)
- [30] Rakovina slinivky břišní: obecné informace pro pacienty [online]. 2003 [cit. 2016-01-05]. Dostupné z: [http://www.onko.cz/\\_pub/publikace/slinivka.pdf](http://www.onko.cz/_pub/publikace/slinivka.pdf)
- [31] SOBIN M.D., L. H., M. K. GOSPODAROWICZ M.D. a Prof. Dr. med. Ch. WITTEKIND. TNM Klasifikace zhoubných novotvarů[online]. 7. Willey-Blackwell, 2011 [cit. 2016-05-02]. ISBN 978-80-904259-6-5. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/system/files/tnm-7.pdf>
- [32] GREENE, Frederick L. AJCC cancer staging manual [online]. 6th ed. /. New York: Springer-Verlag, 2002 [cit. 2016-01-23]. ISBN 03-879-5271-3. Dostupné z:

<https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC6thEdCancerStagingManualPart1.pdf>

[33] Karcinom slinivky: Epidemiologie [online]. [cit. 2015-12-10]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/3-3-karcinom-slinivky-brisni/f80>

[34] KARCINOM PANKREATU 2005 ARCINOM PANKREATU 2005 SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY OUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY DIAGNOSTIKY A LÉČBY IAGNOSTIKY A LÉČBY. INTERNÍ MEDICÍNA PRO PRAXI [online]. 2005, , 360-363 [cit. 2015-12-03]. Dostupné z: <http://www.internimedcina.cz/pdfs/int/2005/07/10.pdf>

[35] JANSA, Pavel a . Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterialhypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. DOI: 10.1186/1471-2466-14-45. Dostupné také z: <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/14/45>

[36] UHER, Michal. Parametrické modely v analýze přežití. 2011. Dostupné také z: [http://is.muni.cz/th/323663/prif\\_b/BP.pdf](http://is.muni.cz/th/323663/prif_b/BP.pdf)

[37] Moderní analýza medicínských dat v praxi [online]. Ostrava, 2013 [cit. 2016-05-13]. Dostupné z: <http://www.fe.i.vsb.cz/export/sites/fe.i/k470/cs/theses/bakalari/2013/sla0065.pdf>. Bakalářská práce. Technická univerzita Ostrava. Vedoucí práce Ing. Martina Litschmannová, Ph.D.

[38] Neparametrické metody v analýze přežití [online]. Brno, 2009 [cit. 2016-05-13]. Dostupné z: [https://is.muni.cz/th/106883/prif\\_m/Diplomova\\_prace\\_Illova](https://is.muni.cz/th/106883/prif_m/Diplomova_prace_Illova). Diplomová práce. Masarykova univerzita. Vedoucí práce RNDr. Marie Budíková Dr.

[39] BANKOLE AJAGBE, Olurotimi, Kabair ZUBAIR a Terry O'CONNOR. Survival Analysis of Adult Tuberculosis Disease. DOI: 10.1371/journal.pone.0112838. Dostupné také z: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0112838>

[40] DUPONT, Mathieu, Arnaud GACOUIN, Herve' LENA a Sylvain LAVOUE. Survival of Patients With Bronchiectasis After the First ICU Stay for Respiratory Failure. Dostupné také z: <http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/22008/1815.pdf>

[41] CAO, Nida, Aiguang ZHAO, Gang ZHAO a . Survival Analysis of 272 Patients With Pancreatic Cancer Undergoing Combined Treatment. DOI: 10.1177/1534735414564185. Dostupné také z: <http://ict.sagepub.com/content/14/2/133>

[42] SAHA, Sukamal, Mohammed SHAIK, Gregory JOHNSTON a Micheal HICKS. Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the

National Cancer Data Base. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.12.008. Dostupné také z: <http://80.www.sciencedirect.com/dialog/cvut.cz/science/article/pii/S0002961014006515>

[43] PALA MD, Elisa, Giulia TROVARELLI MD a Teresa CALABRÒ MD. Survival of Modern Knee Tumor Megaprotheses: Failures, Functional Results, and a Comparative Statistical Analysis. 2015. DOI: 10.1007/s11999-014-3699-2. Dostupné také z: <http://80.link.springer.com/dialog/cvut.cz/article/10.1007%2Fs11999-014-3699-2>

[44] TOPTAS, Tayfun a Tayup SIMSEK. Survival analysis of pelvicymphadenectomyalone versus combined pelvic and para-aorticlymphadenectomy in patiens exhibiting endometrioid type endometrialcancer. 2014. DOI: 10.3892/ol.2014.2653. Dostupné také z: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2014.2653>

[45] JANSEN, Lina, Felipe A CASTRO a Adam GONDOS. Recent cancer survival in Germany: Ananalysis of common and less common cancers. 2015. DOI: 10.1002/ijc.29316. ISSN 0020-7136. Dostupné také z: <http://80.onlinelibrary.wiley.com/dialog/cvut.cz/doi/10.1002/ijc.29316/epdf>

[46] JEMAL, Ahmedin, et al. Cancer statistics, 2010. CA: a cancer journal for clinicians, 2010, 60.5: 277-300.

[47] JEON, Christie Y., et al. The Association of Statin Use after Cancer Diagnosis with Survival in Pancreatic Cancer Patients: A SEER-Medicare Analysis. 2015.

[48] YAMAMOTO, Takehito, et al. Long-term survival after resection of pancreatic cancer: A single-center retrospective analysis. World journal of gastroenterology: WJG, 2015, 21.1: 262.

[49] SUN, Huanhuan, et al. Survival improvement in patients with pancreatic cancer by decade: A period analysis of the SEER database, 1981-2010. Scientific reports, 2014, 4.

[50] BAINE, Michael, et al. Marital status and survival in pancreatic cancer patients: a SEER based analysis. PLoS One, 2011, 6.6: e21052.

[51] Clifford S. Goodman: HTA101. Introduction to Health Technology Assessment, The Lewin Group, Falls Church, Virginia, USA, 2014, Dostupné z: [http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA\\_101\\_FINAL\\_7-23-14.pdf](http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA_101_FINAL_7-23-14.pdf)

[52] STÁTNI ÚŘAD PRO KONTROLU LÉČIV. Postup pro hodnocení nákladové efektivity. 2013, vol. 1. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-028>

[54] KŘÍŽ, Doc. MUDr. Jaroslav. Prevence a Ekonomika. Hygiena [online]. 2011, , 89-94 [cit. 2016-05-04]. Dostupné z: <http://apps.szu.cz/svi/hygiena/archiv/h2011-3-04-full.pdf>

[53] TAM, V.C., Y.J. KO a N. MITTMANN. Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. *Current Oncology* [online]. 2013, 20(2), 90-106 [cit. 2016-05-1]. DOI: 10.3747/co.20.1223. ISSN 11980052. Dostupné z: <http://www.current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/1223>

[55] CRONIN-FENTON, Deirdre, Rune ERICHSEN, MORTENSEN, DIKINIS, NORGAARD a JACOBSEN. Pancreatic cancer survival in central and northern Denmark from 1998 through 2009: a population-based cohort study. *Clinical Epidemiology* [online]. 2011, , 19-25 [cit. 2016-04-01]. DOI: 10.2147/CLEP.S20611. ISSN 1179-1349. Dostupné z: <http://www.dovepress.com/pancreatic-cancer-survival-in-central-and-northern-denmark-from-1998-t-peer-reviewed-article-CLEP>

[56] *Klinický standard pro diagnostiku a léčbu pacientů se zhoubným onemocněním pankreatu* [online]. In: . 2011, s. 1-37 [cit. 2016-05-11]. Dostupné z: [https://kvalita.nrc.cz/standardy/IGA10650-3/02\\_Prilohy/Standardy/CAPAN\\_ODBORNA.pdf](https://kvalita.nrc.cz/standardy/IGA10650-3/02_Prilohy/Standardy/CAPAN_ODBORNA.pdf)

[57] *Vyhláška č. 134/1998 Sb.: Vyhláška, kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami* [online]. 1998 [cit. 2016-05-11]. Dostupné z: <http://www.zakonyprolidi.cz/cs/1998-134>

[58] CARRATO, Alfredo, Alfredo FALCONE a Michel DUCREUX. Proportional shortfall due to pancreatic cancer in Europe: Survival and quality of life analysis based on a systematic review. [online]. In: . 214n. 1. [cit. 2016-05-01]. Dostupné z: <http://meetinglibrary.asco.org/content/133515-144>

[59] TAM, V.C., Y.J. KO a N. MITTMANN. Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. *Current Oncology* [online]. 2013, 20(2), 90-106 [cit. 2016-05-1]. DOI: 10.3747/co.20.1223. ISSN 11980052. Dostupné z: <http://www.current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/1223>

## Seznam tabulek

Tabulka 1: Incidence a mortalita ZN slinivky břišní v ČR v roce 2011 [28] .....	24
Tabulka 2: Klinická klasifikace C25 [31] .....	27
Tabulka 3: Rozdělení C25 do stadií [31] .....	28
Tabulka 4: Výpočet pravděpodobnosti přežití, muži 15-59 let, vlastní .....	44
Tabulka 5: Výpočet pravděpodobnosti přežití, muži 60-79 let, vlastní .....	45
Tabulka 6: Výpočet pravděpodobnosti přežití, muži 80+ let, vlastní .....	46
Tabulka 7: Výpočet pravděpodobnosti přežití, ženy 15 - 59 let, vlastní .....	47
Tabulka 8: Výpočet pravděpodobnosti přežití, ženy 60 - 79 let, vlastní .....	48
Tabulka 9: Kaplan-Meierova analýza přežití, ženy 80+ let, vlastní .....	49
Tabulka 10: Souhrnná tabulka pravděpodobností přežití pro všechny skupiny, vlastní	50
Tabulka 11: Vypočtené 5 leté přežití, vlastní .....	52
Tabulka 12: Life-Table odhad přežití, muži 15 - 69 let, vlastní .....	54
Tabulka 13: Life-Table odhad přežití, muži 60-79 let, vlastní .....	55
Tabulka 14: Life-table odhad přežití, muži 60-79 let, vlastní .....	55
Tabulka 15: Life-Table odhad přežití, muži 80+ let, vlastní .....	56
Tabulka 16: Life-Table odhad přežití, ženy 15-59, vlastní .....	57
Tabulka 17: Life-Table odhad přežití, ženy 60-79 let, vlastní .....	58
Tabulka 18: Life-Table odhad přežití, ženy 80+ let, vlastní .....	59
Tabulka 19: Life-Table odhad přežití, souhrnná tabulka, vlastní .....	60
Tabulka 20: Log-Rank test porovnání dvou skupin, vlastní .....	62
Tabulka 21: Kaplan-Meierova analýza přežití - operovaní pacienti, vlastní .....	63
Tabulka 22: Kaplan-Meierova analýza přežití - neoperovaní pacienti, vlastní .....	63
Tabulka 23: Příklady léčebných schémat [33] .....	66
Tabulka 24: Náklady na jednotlivé operace, vlastní .....	67
Tabulka 25: Souhrn vypočtených průměrných dob přežití, vlastní .....	67
Tabulka 26: Vypočtená nákladová efektivita pro intervenci 1., vlastní .....	68
Tabulka 27: Vypočtená nákladová efektivita pro intervenci 2., vlastní .....	68
Tabulka 28: Vypočtená nákladová efektivita pro intervenci 3., vlastní .....	69
Tabulka 29: Vypočtená nákladová efektivita pro intervenci 4., vlastní .....	69
Tabulka 30: Shrnutí výpočtů nákladové efektivity, vlastní .....	69

## Seznam obrázků

Obrázek 1: Graf Kaplan-Meierova odhadu funkce přežití [17].....	17
Obrázek 2: Porovnání Kaplan-Meierova odhadu a odhadu Life-Table [18] .....	18
Obrázek 3: Incidence novotvarů dle věkových skupin a pohlaví, vlastní .....	24
Obrázek 4: Incidence onemocnění C25 v průběhu let, vlastní .....	25
Obrázek 5: Graf-zastoupení jednotlivých histologických typů pankreatických nádorů v procentech [30] .....	26
Obrázek 6: Ukázka dat ze studie Pancreatic cancer survival in central and northern Denmark from 1998 through 2009: a population-based cohort study, [55] .....	42
Obrázek 7: Kaplan-Meierova analýza přežití, muži 15-59 let, vlastní .....	44
Obrázek 8: Kaplan-Meierova analýza přežití, muži 60-79 let, vlastní .....	45
Obrázek 9: Kaplan-Meierova analýza přežití, muži 80+ let, vlastní .....	46
Obrázek 10: Kaplan-Meierova analýza přežití, ženy 15-59 let, vlastní.....	47
Obrázek 11: Kaplan-Meierova analýza přežití, ženy 60-79 let, vlastní.....	48
Obrázek 12: Kaplan-Meierova analýza přežití, ženy 80+ let, vlastní.....	49
Obrázek 13: Kaplan-Meierova analýza přežití dle vypočtených pravděpodobností, vlastní .....	51
Obrázek 14: 5-leté přežití pomocí pacientů s rakovinou slinivky břišní, vlastní .....	52
Obrázek 15: Life-table odhad přežití, muži 15-59 let, vlastní .....	54
Obrázek 16: Life-Table odhad přežití, muži 80+ let, vlastní.....	56
Obrázek 17: Life-Table odhad přežití, ženy 15-59 let, vlastní .....	57
Obrázek 18:Life-Table odhad přežití, ženy 60-79 let, vlastní .....	58
Obrázek 19: Life-Table odhad přežití, ženy 80+ let, vlastní .....	59
Obrázek 20: Life-Table odhad přežití, souhrnná tabulka, vlastní.....	61
Obrázek 21: Kaplan-Meierova analýza přežití, porovnání přežití dvou skupin, vlastní	64
Obrázek 22: Vývojový diagram postupu diplomové práce, vlastní.....	70



Autor	Název článku	Rok	Typ studie	Použité metody	Použitá data	Výsledky
Olurotimi Bankole Aja gbe, Zubair Kabair, and Terry O'Connor	Survival Analysis of Adult Tuberculosis Disease	2014	Retrospektivní kohortní studie	Kaplan-Meierova analýza přežití, Coxův proporciální model nebezpečí	Sbírání dat 01/2008-12/2012, věk 18 ++ v době diagnózy, celkem 647 pacientů z toho 413 mužů, 234 žen, střední věk 49 let	Střední věk přežití 209 dní, medián přežití 51 dní, ST žen 385 dní, St mužů 69 dní. Coxův model rizika pro kuřáky a alkoholiky 1,8.
Mathieu Dupont, MD; Arnaud Gacouin, MD; Hervé Lena, MD; Sylvain Lavoué, MD; Graziella Brinchault, MD; Philippe Delaval, MD, PhD; Rémi Thomas, MD, PhD	Survival of Patients With Bronchiectasis After the First ICU Stay for Respiratory Failure	2004	retrospektivní studie	Kaplan-Meierova analýza přežití, Coxův proporciální model nebezpečí,	58 pacientů, data sbírána po dobu 1990-2000, lékařské záznamy z JIP z fakultní nemocnice,	průměrný věk pacientů 63 let, medián sledování 1244 dnů, kumulativní mortalita 19% (n=9 dní)

<p>NidaCao, MD, AiguangZhao, MD, PhD, Gang Zhao, MD, PhD, XiaolinWang, MD, PhD, Bing Han, MD, Renji Lin, MD, YadongZhao, MD, JinkunYang, MD</p>	<p>SurvivalAnalysisof 272 PatientsWithPancre aticCancerUndergoi ngCombinedTreatm ent</p>	<p>2015</p>	<p>retrospektivní studie</p>	<p>Kaplan-Meierova analýza přežití, Log- Rank test, metoda Life-Table k odhadu přežití</p>	<p>Použitá data z let 2004- 2012, celkem 411 pacientů</p>	<p>Medián doby přežití pro pacienty s pokročilou rakovinou slinivky břišní pro skupiny TCHM a non-TCHM 12,7 a 9,9 měsíce. Medián pro pacienty, kteří podstoupili radikální operaci 23,8 a 12,4 měsíce pro TCHM a non-TCHM.</p>
<p>SahaSukamal, Shaik Mohammed, Johnston Gregory, SahaSupriyaKumar, BerbigliaLindsay, Hicks, Micheal, GernandJill, GrewalSandeep, AroraMadan, Wiese David</p>	<p>Tumor sizepredicts long-term survival in coloncancer: ananalysisoftheNati onalCancer Data Base</p>	<p>2015</p>	<p>retrospektivní randomizovaná studie</p>	<p>t-test, Kaplan- Meierova analýza přežití, Log-Rank test</p>	<p>Data byla použita z NCDB z období 1998- 2010, celkem 300 386 se sledovanou diagnózou</p>	<p>Kaplan-Meierova analýza přežití ukázala, že při větší velikost nádoru, se během 5-ti let významně snižuje přežití (66%, 52%, 46%, a 41% při velikosti nádorů 0-2,&gt; 2- 4,&gt; 4 až 6, a&gt; 6 cm. Pacienti s velikosti tumoru větší než 6 cm měli ve srovnání s pacienty s velikostí nádoru 0-2 cm riziko 1,46.</p>

<p>Pala Elisa, Trovarelli Giulia, Calabro Teresa, Angelini Andrea, AbatiCaterina , RuggieriPietro</p>	<p>SurvivalofModern Knee Tumor Megaprotheses: Failures, FunctionalResults, and a ComparativeStatisti calAnalysis</p>	<p>2015</p>	<p>retrospektivní studie</p>	<p>Kaplan-Meierova analýza přežití</p>	<p>Celkem 1086 pacientů za období 2003-2010.</p>	<p>Celková míra selhání 29,1%, Kaplan- Meierova křivka prokázala míru přežití implantátu pro všechny typy poruch 4 roky na 70%, na 8 let na 58%.</p>
<p>Lina Jansen, Felipe A. Castro, Adam Gondos, AgneKrilaviciute, Benjamin Barnes, Andrea Eberle, Katharina Emrich, Stefan Hentschel, BerndHolleczek, Alexander Katalinic, Hermann Brenner,</p>	<p>Recentcancersurviv al in Germany: Ananalysisofcomm on and lesscommoncancers</p>	<p>2014</p>	<p>retrospektivní studie</p>	<p>Standardizace věku podle International Cancer Survival Standard. Relativní přežití - poměr pozorovaného a očekávaného přežití</p>	<p>Pro analýzu období bylo použito k odhadu relativního přežití 24 běžných a 11 méně běžných nádorových onemocnění v letech 2007-2010. Údaje byly shromážděny z onkologických registrů ze 13 z 16 německých spolkových zemí.</p>	<p>Mezi nejčastější rakoviny patří rakovina kolorekta, prsu, prostaty a plic, tj. 53% všech případů rakoviny.5-ti leté přežití 9%(rakovina slinivky) po 94,8% rakovina varlat, velmi dobrá prognóza je u rakoviny prsu. Desetileté odhady přežití se pohybovaly od 7,7 % (rakovina slinivky) po 94,2% pro rakovinu varlat.</p>

Autor	Název článku	Rok	Typ studie	Použité metody	Použitá data	Výsledky
Christie Y. Jeon , Stephen J. Pandol, Bechien Wu, Galen Cook- Wiens, Roberta A. Gottlieb, Noel Bailey Merz, Marc T. Goodman	The Association of Statin Use after Cancer Diagnosis with Survival in Pancreatic Cancer Patients: A SEER- Medicare Analysis	2015	Retrospektivní kohortní studie	Kaplan-Meierova analýza přežití, Log-Rank test,	SEER-Medicare databáze, data z let 2007-2009, 7 813 pacientů splňující podmínky.	Medián přežití 3,1 měsíce – pomocí Kaplan-Meierovy analýzy, Log- Rank test.
Takehito Yamamoto, Shintaro Yagi, Hiromitsu Kinoshita, Yusuke Sakamoto, Kazuyuki Okada, Kenji Uryuhara, Takeshi Morimoto, Satoshi Kaihara, and Ryo Hosotani	Long-term survival after resection of pancreatic cancer: A single- center retrospective analysis	2015	Retrospektivní studie	Log-Rank test, $\chi^2$ a Mann-Whitney test, mnohorozměrná analýza	Pacienti nemocnice v letech 200-2011, celkem 195 pacientů podstoupilo chirurgickou resekci pankreatu, srovnání se skupinou diagnostikovaných do 06/2008 = 76 pacientů.	Medián přežití 27,1 měsíce, medián doby sledování 595 dní. Pro druhou skupinu (96 pacientů) se 20 pacientů dožilo více jak 5 let, 76 pacientů umřelo během 5 let.

Autor	Název článku	Rok	Typ studie	Použité metody	Použitá data	Výsledky
Huanhuan Sun, Haiqing Ma, Guobin Hong, Hongliu Sun & Jin Wang	Survival improvement in patients with pancreatic cancer by decade: A period analysis of the SEER database, 1981–2010	2014	Retrospektivní studie	Kaplan-Meierova analýza přežití, metoda analýzy období, Log-Rank test	Onkologické registry Surveillance, Epidemiology, SEER. 63 53 pacientů v letech 1981-2010	Shrnutí vývoje za poslední tři desetiletí. Střední doba přežití v průběhu let stále roste, je však stále nižší než 1rok, v průběhu zkoumaného období se zvýšila na 7 měsíců. Procento přežití nad 5 let se zvyšuje, v průběhu desetiletí z 3,1%, 4,4% na dnešních 6,9%.
Michael Baine , Freshta Sahak , Chi Lin, Subhankar Chakraborty, Elizabeth Lyden, Surinder K. Batra	Marital Status and Survival in Pancreatic Cancer Patients: A SEER Based Analysis	2011	Retrospektivní studie	Kaplan-Meierova metoda, Log-Rank test	SEER databáze, National Cancer Institute. V letech 1988-2003 celkem 42 470 pacientů	Medián přežití pro pacienta žijící v manželství byl 4 měsíce, nezadaného pacienta 3 měsíce.