

# A MAGYAR DAGANATOS BETEGEK TÚLÉLÉSI ESÉLYE A NEMZETI RÁKREGISZTER ADATAI ALAPJÁN

Tusnády Gábor<sup>1</sup>, Gaudi István<sup>2</sup>, Rejtő Lídia<sup>3</sup>, Kásler Miklós<sup>2</sup>, Szentirmay Zoltán<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Magyar Tudományos Akadémia Rényi Alfréd Matematikai Kutatóintézet, Budapest,

<sup>2</sup>Országos Onkológiai Intézet, Budapest, <sup>3</sup>University of Delaware, Newark, DE, USA

Magyarországon 1999-ben indult a Nemzeti Rákregiszter az Országos Onkológiai Intézet fennhatósága alatt; feladata a különböző rosszindulatú daganatok előfordulási gyakoriságának meghatározása. A daganatos betegek túlélési valószínűségének becslésére új módszert dolgoztak ki, a periódusanalízist. Ennek a módszernek a továbbfejlesztéseként a magyar daganatos betegek túlélését Gompertz-eloszlással közelítjük. A magyar Nemzeti Rákregiszter adataiból jelen túlélési vizsgálatunkba azon daganatokat vontuk be, amelyeket 2002. január 1. és 2005. december 31. között ismertek fel, mert ezek már elég távol vannak a regiszter indulásától, így nem tükrözik a kezdeti hibákat, viszont a jelentől is elég messze vannak ahhoz, hogy a korrekciójuk befejezettnek tekinthető. Férfiaknál 21, nőknél 23 daganatlokálizációra meghatároztuk a Gompertz-eloszlás paramétereit és ennek alapján megadtuk az elméletileg várható túlélési valószínűségeket. Ebben a vizsgálatban nem vettük figyelembe sem a klinikai stádiumot, sem egyéb, a regiszterben fellelhető adatot. A Gompertz-eloszlás szerint minden esetben fennáll a daganat teljes gyógyulásának lehetősége és ennek valószínűsége már aránylag rövid követési idő alapján megbízhatóan becsülhető. Eredményeinket Kanada, Olaszország, Norvégia és Finnország ötéves túlélési adataival hasonlítottuk össze és lényeges különbségeket nem találtunk. Férfiaknál és nőknél is az egyes lokalizációkon belül az összehasonlított adatok eltérései lényegesen kisebbek, mint a különböző lokalizációk közötti eltérések. Magyar Onkológia 52: 339–349, 2008

**Kulcsszavak:** daganatos betegek túlélése, periódusanalízis, Gompertz-eloszlás, halálozási ráta, rákregiszter

*The Hungarian National Cancer Registry (HNCR) was launched in August, 1999 by the National Cancer Institute. The main goal of HNCR is to determine the prevalence of different types of malignant cancers. A new method, period analysis was invented to determine survival chances of patients with malignant tumor. Based on period analysis we developed a new method by approximating survivals of Hungarian cancer patients with the help of Gompertz distribution. Our survival analysis was based on HNCR data of patients with cancer recognized between January 1, 2002 and December 31, 2005. These data are far enough from the time when HNCR started, thus they do not contain the initial errors, but also far enough from the present so their correction could be considered completed. In case of 21 malignant tumor locations for males and 23 ones for females we determined the parameters of the Gompertz distribution and based on the estimated parameters we estimated the expected survival probabilities for each specific tumor type and gender. In this study we have not used the TNM-based clinical stage or any other data of the patients contained by HNCR. Using the Gompertz model, the complete recovery of a cancer patient is always possible and the probability of recovery has a reliable estimate based on a short follow-up period only. We compared our results with five-year survival data of Canada, Italy, Norway and Finland and we did not find substantial differences. For both men and women, considering any specific location, the differences in survival among countries are much smaller than the difference between locations. Tusnády G, Gaudi I, Rejtő L, Kásler M, Szentirmay Z. Survival chances of Hungarian cancer patients in the National Cancer Registry. Hungarian Oncology 52: 339–349, 2008*

**Keywords:** survival of cancer patients, period analysis, Gompertz distribution, hazard rate, cancer registry

Közlésre érkezett:

2008. október 21.

Elfogadva:

2008. november 20.

Levelezési cím:

Dr. Szentirmay Zoltán,  
Országos Onkológiai  
Intézet  
1122 Budapest  
Ráth György u. 7–9.  
Telefon: (06-1) 224-8783  
Fax: (06-1) 224-8671  
E-mail:  
szentirmay@oncol.hu

Ez a munka a GVOP-

3.1.1-2004-05-0233/3.0

pályázat anyagi

támogatásával készült.

## BEVEZETÉS

A daganatos halálozás csökkentése minden országban olyan döntéseket igényel, amelyek meghozatalához alapvető igény a mindenkori megbetegedési viszonyok lehetőleg pontos ismerete és a bekövetkező változások megbízható előrejelzése.

Az 1965-ben létesült International Agency for Research on Cancer (IARC) 1999-ben Lyonban Global cancer burden (Globocan) néven statisztikai osztályt hozott létre a rosszindulatú daganatok európai előfordulási arányának meghatározására, amelyet az új megbetegedések és a halálozások adataiból állított elő (14). A közölt adatok 26-féle daganat 2002. évi becsült előfordulási gyakoriságát mutatják a különböző európai országokban, közöttük Magyarországon is (15).

Az Európai Unió tagországainak egészségügyi miniszterei olyan határozatot hoztak az „Európa a rák ellen” elnevezésű hivatalos program keretében, amely szerint 2000 végéig minden tagországban meg kell szervezni a rákregisztert. Természetesen ezt belépési követelményként a tagjelöltektől is elvárták, így került sor a magyar Nemzeti Rákregiszter (NR) törvényi feltételeinek megteremtésére 1999-ben.

A jelenleg működő NR egy epidemiológiai célú, népességi háttérű nyilvántartás, amely az elsődleges daganatos megbetegedés adatai mellett a kezelési módokat és a betegség előrehaladásával összefüggő azon állapotot is rögzíti, amely miatt a beteget éppen kezelik (recidíva, regionális vagy távoli áttét). Az NR elsődleges feladata a daganatos megbetegedések előfordulási gyakoriságának rendszeres összegzése és közzététele. Ugyanakkor a rákbetegek túlélésének vizsgálata a populáció-alapú rákregiszterek nagyon fontos feladata.

A rosszindulatú daganatok hagyományos túlélési vizsgálata – a klasszikus Kaplan-Meier-módszer – a túlélés kumulatív valószínűségét adja meg az adott daganatban megbetegedettek egy csoportjában a diagnózist követő meghatározott intervallumban, figyelembe véve azt is, hogy a halál a daganat következtében állt-e be. Minden egyes beteget a daganat keletkezésétől a vizsgálat valamilyen okból történő lezárásáig követünk. Daganatspecifikus túlélésről akkor beszélünk, ha a halált kizárólag a daganatos megbetegedés okozta. A tradicionális túlélési vizsgálat azt feltételezi, hogy ismerjük a halálokra vonatkozó információt. A haláloki adatok azonban a legtöbb rákregiszterben, így nálunk is, nem elég pontosak és relatíve kevés számú esetben adóttak. Éppen ezért fejlesztették ki a relatív túlélés vizsgálati módszerét, amely a populáció életkilátásaihoz viszonyítva becsüli meg a daganatos betegek túlélését. A relatív túlélés tehát egy arányszám, amely a betegek egy csoportjának túlélését viszonyítja a nem daganatos lakosság egy hasonló csoportjának túlélési valószínűségéhez (12). Tekintettel arra, hogy a mortalitás jelentősen változik az életkorral, a nemmel és különösen a megfigyelési időszak hosszával, ezért a megfelelő relatív túlélés meghatározásához és a különböző

népesség összehasonlíthatóságához nagyon fontos figyelembe venni az összes nem daganatos halálozási kockázatot is.

A hosszú időtartamú hagyományos túlélési vizsgálat, ahol a daganat felismerése több évvel korábban történt, azért is elavult, mert újabban a túlélés – többek között a modern kezelési eljárások következtében – jelentősen megjavult. Ezért néhány éve új, nem paraméteres eljárást dolgoztak ki, az ún. periódusanalízist (period analysis), amely a dinamikusan változó túlélési trendeket érzékenyen tükrözi (3, 4). A periódusanalízis alapelve megegyezik a demográfiai vizsgálatokban jól ismert periodikus élettartam-táblázatokkal, és az eredmény kiszámítása a standard túlélési analízis eljárások egyszerű módosításával érhető el (2).

A jelen dolgozat fő célja egy olyan új módszer bemutatása a daganatos betegek túlélési esélyének becsülésére az NR adatai alapján, amelyben az egyes esetek individuális kezelése helyett a megvizsgált populáció egészére vonatkozó statisztikai eljárást alkalmazunk. Ez a periódusanalízistől abban különbözik, hogy itt rövidebb időintervallumokban vizsgáljuk a várható daganatos halálozást, de figyelembe vesszük azt a tény, hogy minél hosszabb a diagnózistól eltelt idő, annál inkább csökken a daganatos halálozás kockázata (hazard rate).

Ezt a módszert alkalmaztuk az NR 2002–2005. évi adataira és azt tapasztaltuk, hogy az összes megvizsgált lokalizáció betegeinek túlélési eloszlása jól közelíthető egyetlen két paraméteres görbével, az ún. csökkenő rátájú Gompertz-függvénnyel (9). Benjamin Gompertz eredeti elgondolása szerint az emberi populáció halálozási valószínűsége állandó sebességgel nő („increasing hazard rate”), ezzel szemben a daganatos betegség kiújulásának és ennek következtében a daganatos halálnak a valószínűsége a diagnózistól eltelt idő függvényében csökken („decreasing hazard rate”). Ezt a tendenciát írjuk le a csökkenő rátájú Gompertz-függvénnyel.

## ANYAG ÉS MÓDSZER

*A magyar Nemzeti Rákregiszter adatainak ellenőrzése*

Magyarországon az egész ország területéről minden olyan intézmény küld jelentést az NR-nek, amelyben in situ vagy invazív daganatos betegek megfordulnak. A rákregiszter betegszámai akkor adják a daganatos betegségek előfordulási gyakoriságának valós képét, ha a küldött daganatokra vonatkozó BNO-kódok valósak abban az értelemben, hogy összhangban vannak a szóveges diagnózissal. Az előzetes vizsgálataink azt mutatták, hogy a beteg valós daganat-diagnózisa és a hozzárendelt BNO-kód összhangja nem teljes: a kódolás első- és másodfajú hibája egyaránt nagy. Első fajú hiba, ha a kórház néhány daganatos beteget nem daganatosként kódol és ezért nem jelent; másodfajú hiba pedig az, hogy malignusnak kódol nem rosszindulatú elváltozást. A hibák csökkentése érdekében minden

adatszolgáltatónak lokalizációk szerint csoportosítva visszaküldjük az általuk közölt adatokat azt kérve, hogy még egyszer ellenőrizték a kódolás minőségét. Vagyis (1) a téves BNO-kóddal szereplő daganatok adatait javítsák ki, és ha nem volna, rendeljék hozzá a morfológiai kódot; (2) töröljék azokat a betegeket, akiknek a daganata utólag nem bizonyult rosszindulatúnak; (3) pótlólag írják be azokat a rosszindulatú daganatokat, amelyek valamilyen okból a listában eddig nem szerepeltek. Munkájuk támogatására országos összesítéseket is közlünk, így minden adatszolgáltató ellenőrizheti saját adatait: ahol kiugróan sok esetet jelentettek egy lokalizációból, valószínűsíthető, hogy sok téves adat van a jelentésben. Megfordítva, ahol elmarad a lokalizáció részesezési aránya, ott sok kihagyott eset várható.

#### Adatbázis

Jelen túlélési vizsgálatainkhoz azokat az éveket választottuk (2002–2005), amelyek már elég távol vannak az NR indulásától, nem tükrözik a kezdeti hibákat, viszont a jelentől is elég messze vannak, így a korrekciójuk befejezettnek tekinthető. Nem az összes daganatlokalizációt dolgoztuk fel, hanem csak azokat, amelyeket a GLOBOCAN-2002 is vizsgált, azért, hogy az általa becsült és a tényleges magyarországi rágymorbiditásokat ellenőrzésképpen összehasonlíthassuk. (A részleteket itt nem közöljük, de megjegyezzük, hogy a mi adataink jól egyeznek a GLOBOCAN becsléseivel.) Munkánk tehát nem az NR egész adatállományára támaszkodik, hanem abból összesen 190 000 beteg adatait elemezzük. A vizsgált daganatfélések a következők: non-Hodgkin-lymphoma, Hodgkin-lymphoma, leukaemia, myeloma multiplex, agydaganat, melanoma malignum, pajzsmirigyrák, tüdőrák, orrgarat-, garat-, gége- és szájüregi rák, nyelöcső-, gyomor-, vastagbél-, vese-, húgyhólyag-, máj- és pancreasrák külön-külön megadva férfiaknál és nőknél; továbbá here- és prosztatarák, emlő-, petefészek-, méhnyak- és méhtrák.

#### Korlátozó tényezők

A túlélési valószínűségek kiszámításának egyik feltétele, hogy ismerjük a betegek utolsó kontrolljának idejét és a státusát ebben az időpontban, vagyis hogy élnek-e vagy meghaltak daganatuk következtében illetve egyéb okból. Az NR számára csak a kórházak szolgáltatnak adatokat, de ma a betegek többsége nem kórházban hal meg, ezért erről a szokványos úton az NR nem értesül. Egy személy életére vagy halálára vonatkozó információt a Közigazgatási és Elektronikus Közszolgáltatások Központi Hivatala (korábbi nevén BM Központi Adatfeldolgozó, Nyilvántartó és Választási Hivatal) kérésünkre megadja. Az államigazgatásban a személyi szám az azonosító és nincs TAJ (az egészségügyben ez fordítva van), éppen ezért a kérdéses betegek azonosí-

tása az NR számára név, születési dátum és anyja neve szerint történik. Ez a fajta személyazonosítás a személyi szám általános használatát tiltó jogszabály miatt kevésbé pontos, az azonosítás hibája kb. 12%. Ennek a hibának a kiküszöbölésére dolgoztuk ki a daganatspecifikus túlélési függvény Appendixben leírt eljárását.

#### A daganatspecifikus túlélési idő meghatározása

Először 1-, 2-, 3- és 4 éves átlagos túlélési időket számoltunk az NR 2005., 2004., 2003. és 2002. évben bejelentett daganatos betegek, valamint a BM Lakossági Nyilvántartó Hivatal egyes betegekhez rendelt adata (él vagy meghalt) alapján. Az átlagos túlélési idő egyenlő az egy halottra eső túlélési idő átlagával, vagyis: átlagos túlélési idő = egy adott évben egy tumorcsoporthoz tartozó összes élő betegnek a vizsgált évben eltöltött életideje osztva az adott évben az adott daganattal rákregiszterben nyilvántartott meghaltak számával. Annak érdekében, hogy a daganatspecifikus túlélési időt kapjuk meg, a függelékben leírt korrekciót alkalmazzuk.

Az alábbi módon becsüljük az 1–4 éves átlagos túlélési időket az egyes tumorcsoportokban: 12 hónapos átlagos túlélési idő = az abban az évben felfedezett daganatos betegek összes megélt életideje osztva az abban az évben meghaltak számával. 24 hónapos átlagos túlélési idő = az előző évben felfedezett daganatos betegek összes megélt életideje osztva az abban az évben meghaltak számával. Hasonló módon becsüljük a 36 és 48 hónapos átlagos túlélési időket. A 2005-re számolt 12, 24, 36 és 48 hónapos daganatspecifikus átlagos túlélési időket koordinátarendszerben ábrázoltuk (1. ábra, 4 piros négyzet), ahol a vízszintes tengelyen az átlagos túlélési idő szerepelnek hónapokban megadva, a függőleges tengelyen az átlagos túlélési időből számolt túlélési valószínűségeket adtuk meg. Ugyanígy 2004-re becsültük a 2004., 2003. és 2002. évben felfedezett daganatos betegek adataival a 12, 24 és 36 hónapos túlélési valószínűségeket és ábrázoltuk a fent említett koordinátarendszerben zöld háromszöggel. A 2003-ra becsült 12 és 24 hónapos túlélési valószínűségeket kék rombuszokkal, a 2002-re számolt 12 hónapos túlélési valószínűséget pedig narancssárga körrel jelöltük. Így a koordinátarendszerben a 12 hónapos túlélési valószínűséget 4 érték, a 24 hónaposat 3, a 36 hónaposat 2 és a 48 hónaposat 1 érték mutatja. Erre a 10 pontra illeszkedik a Gompertz-függvény (1. ábra, kék görbe), amely konstans és meredekségi paramétereit a legkisebb négyzetek módszerével határoztuk meg (11), amely rövid követési idő esetén ugyanolyan jó a fenti paraméterek becsülésére, mint a mások által javasolt maximum likelihood becsülés (5).

Abból a célból, hogy az NR-ből kiválasztott daganatok túlélését egy ábrán összegezve mutathassuk be, a konstans és meredekségi paramétereket a következő arányokkal helyettesítjük: a teljes gyógyulás valószínűsége és az első évben meghalt daganatos betegeknek az összes meghalthoz viszonyított aránya.

A jelen vizsgálatban nem vettük figyelembe a daganatos betegség klinikai stádiumát, szövettani típusát és az alkalmazott kezelési módokat. Túlélési eredményeink ezért átlagnak tekinthetők abban az összetételben, ahogyan ezek az NR-ben előfordulnak.

*Az eredmények ellenőrzése a nemzetközi adatokkal való összehasonlítással*

Saját adataink helyességének ellenőrzése céljából a fenti módszerrel tumorcsoportonként a Gompertz-függvény segítségével becsült ötéves átlagos túlélési valószínűségeket az irodalomban szereplő megfelelő ötéves adatokkal hasonlítottuk össze (1, 6, 8, 10).

## EREDMÉNYEK

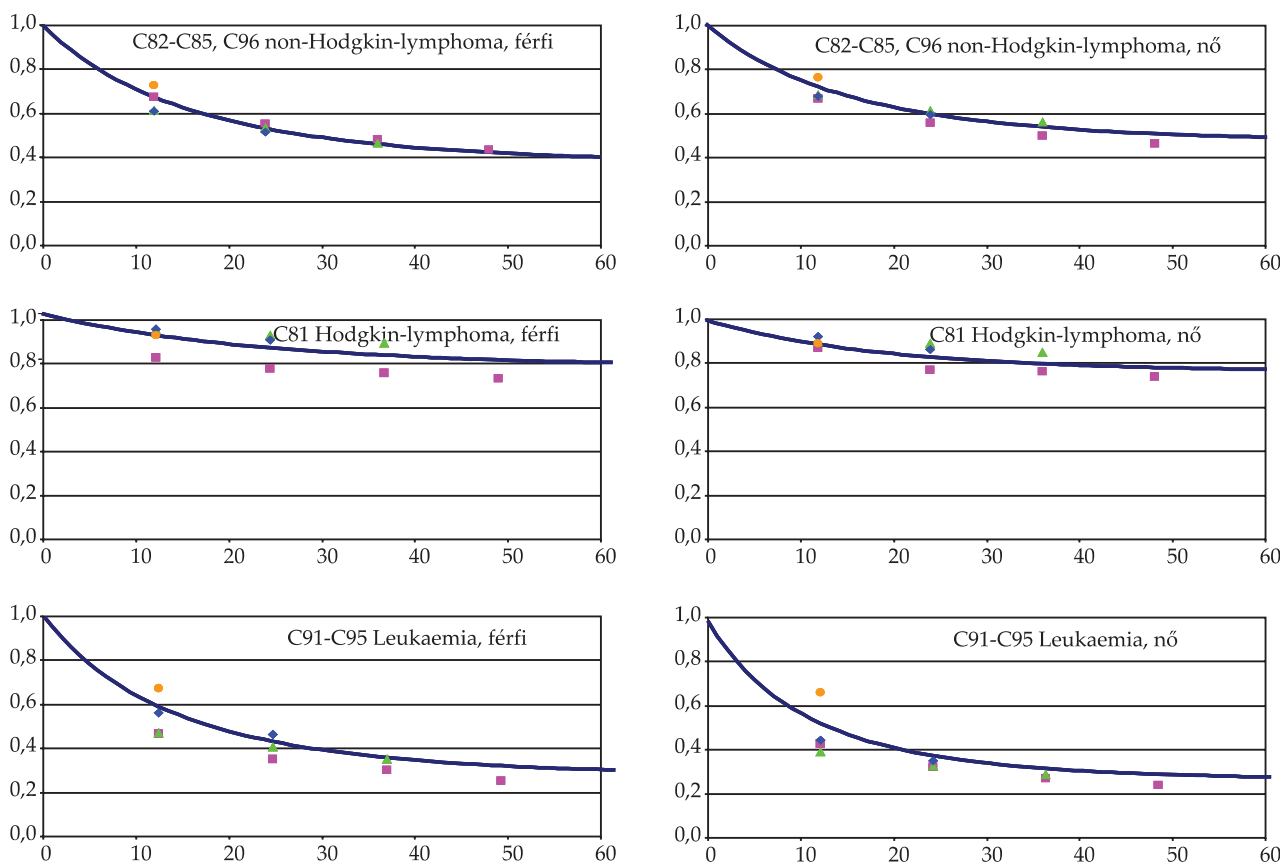
Az NR-ben végzett adatjavítások jelenlegi kiterjedtsége 8 és 90% között van. Tekintve, hogy az első- és másodfajú hibák mérete közel azonos, ezért nagyrészt közömbösítik egymást. Mindez azt jelenti, hogy a hibajavítás során a daganatos előfordulási gyakoriság nem változik lényegesen.

Az 1. ábrán bemutatjuk az NR-ből kapott túlélési valószínűségeket és a rájuk illesztett Gompertz túlélési görbét. A becsült túlélési valószínűségek általában nagyon jól illeszkednek az NR adataihoz, azonban ha egy daganatcsoportban a betegek száma relatíve kicsi, az

egy éves betegkövetésnél a túlélési valószínűségek kis mértékben szórhatnak. A 2. ábrán mutatjuk be az egyes daganatcsoportokat az Anyag és Módszer fejezetben definiált két paraméter függvényében (teljes gyógyulás valószínűsége és az első évi halál feltétele valószínűsége arra a feltételre, hogy a beteg meghal).

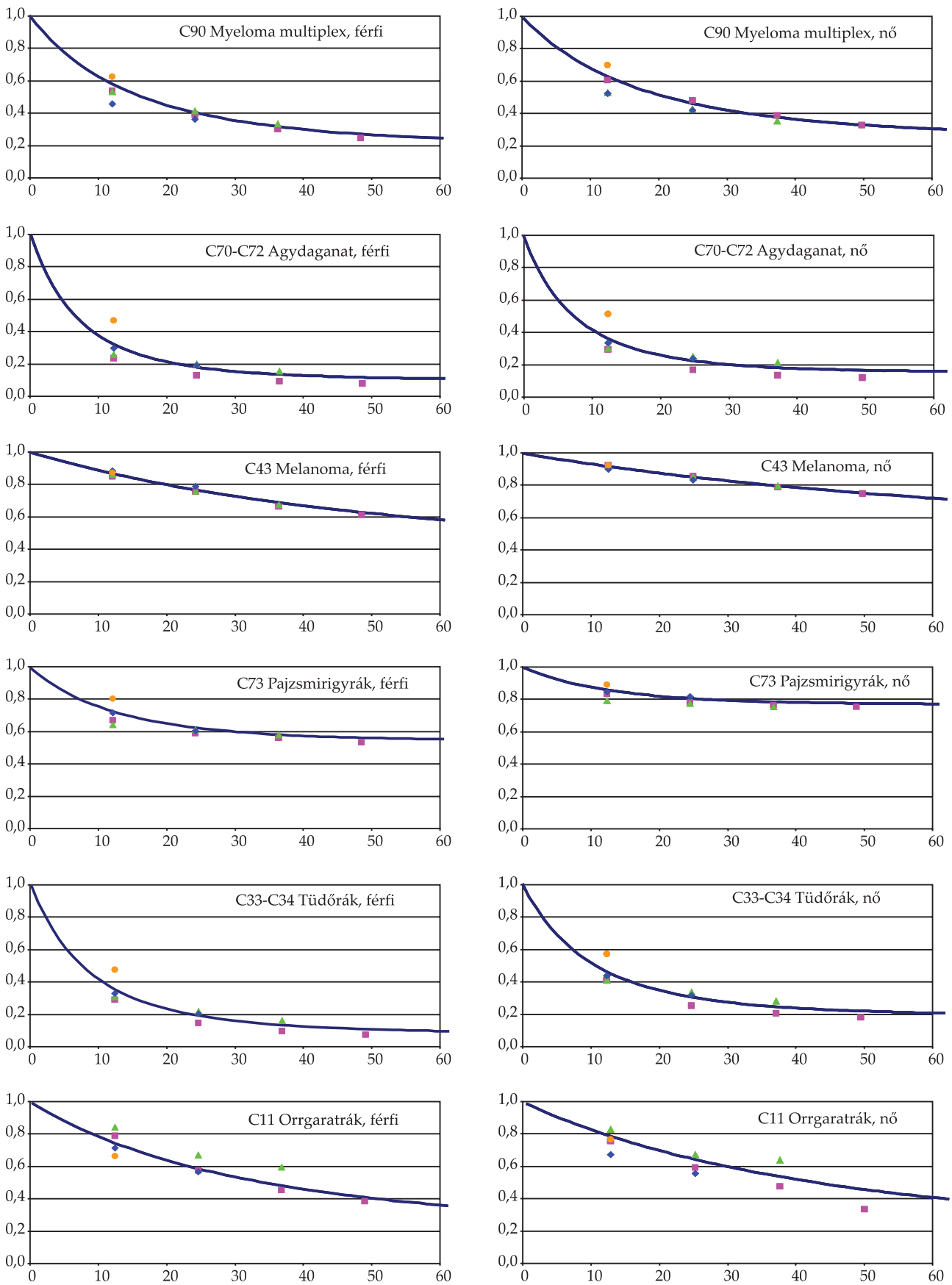
A legkedvezőbb, 78%-os 5 éves túlélési arányt a férfiak és nők Hodgkin-lymphomája, a férfiak hererákja, valamint a nők pajzsmirigy-carcinomája mutatja (1. ábra). Ezeknél a betegeknél az ötéves túlélési valószínűség gyakorlatilag azonos a teljes gyógyulással. Azoknál a nőbetegeknél, akik pajzsmirigyrákban meghalnak, a halál 60%-ban az első évben következik be (2. ábra). Így van ez a férfiak pajzsmirigyrákja esetében is, viszont náluk a teljes gyógyulás valószínűsége csak 57%. A női pajzsmirigyrákos betegek túlélését klinikai adatok alapján vizsgálva, hasonló eredmények születtek (7). A Hodgkin-lymphomában és hererákban meghalt betegek közül kevesebb, mint a fele hal meg az első évben.

72–73%-os várható ötéves átlagos túlélési arányt mutat a női emlőrák és melanoma, 52–60%-os túlélési valószínűséget a férfiak pajzsmirigy- és prosztatarákja továbbá melanomája, a nők szájüregi rákja, valamint a méhtest- és méhnyakrákja (1. ábra). Az emlőrák esetében a teljes gyógyulás valószínűsége csupán 63% és az első évben meghaltak aránya kisebb, mint 25% (2. ábra). Ilyen kicsi a korai halálozási aránya még a bőr melanomájának (mindkét nemben), a prosztatának és a nők orrgaratdaganatának. Ezek a daganatok lassú

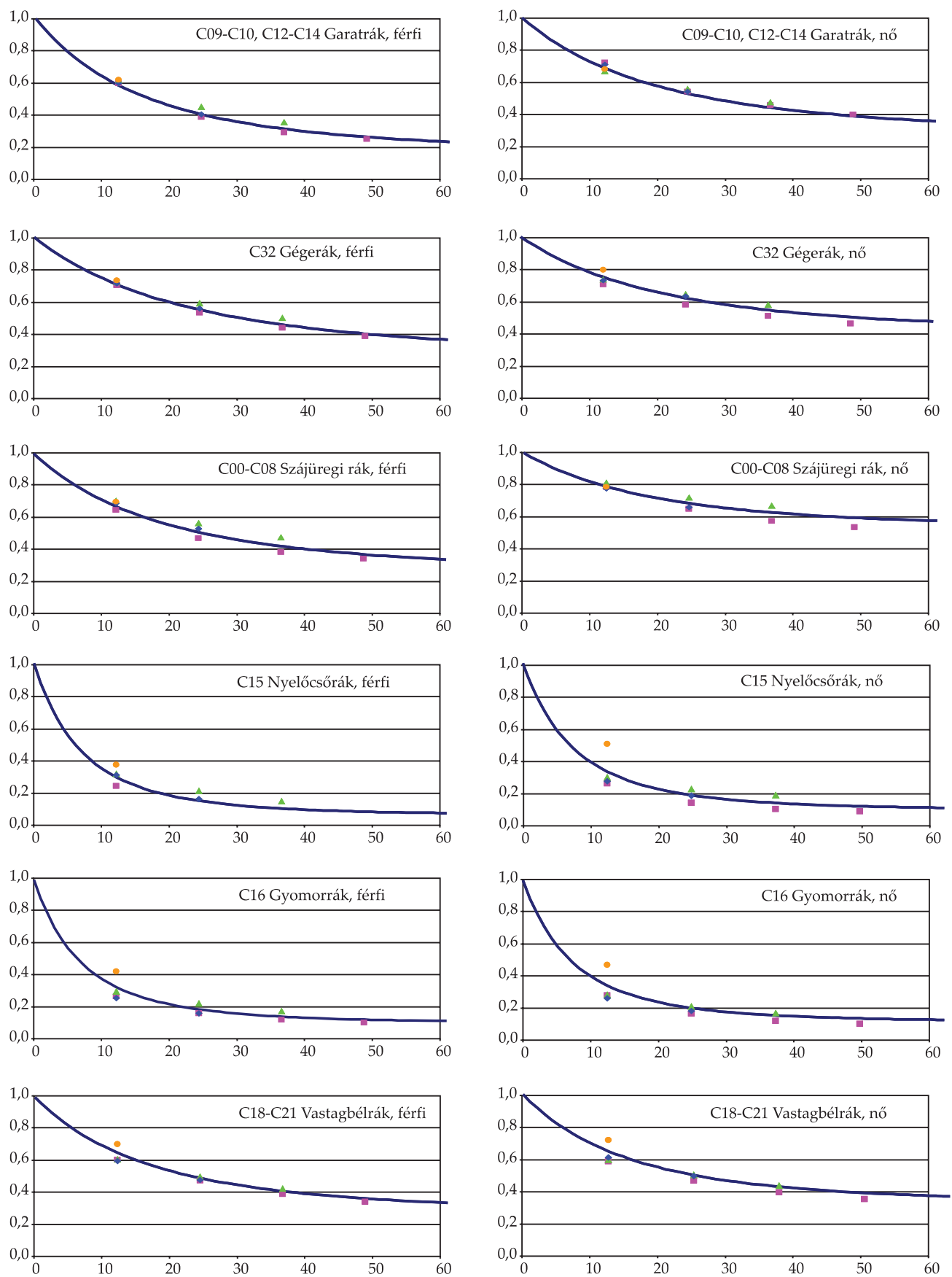


1. ábra. Összesen 21 férfi és 23 női daganatfélétség Gompertz-moddal kapott túlélési valószínűsége (függőleges tengely) a diagnózistól eltelt idő függvényében (hónapokban mérve, vízszintes tengely)

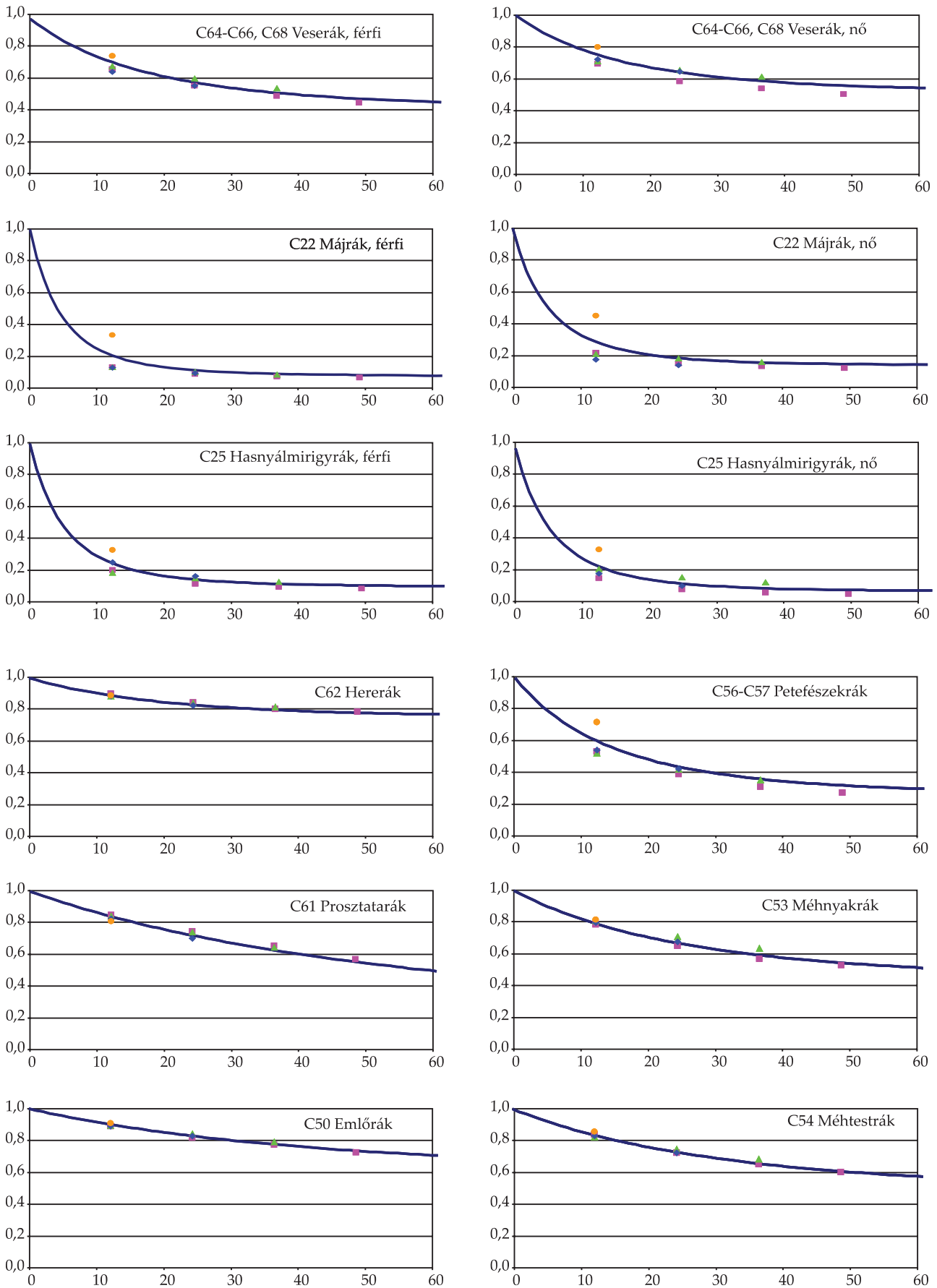




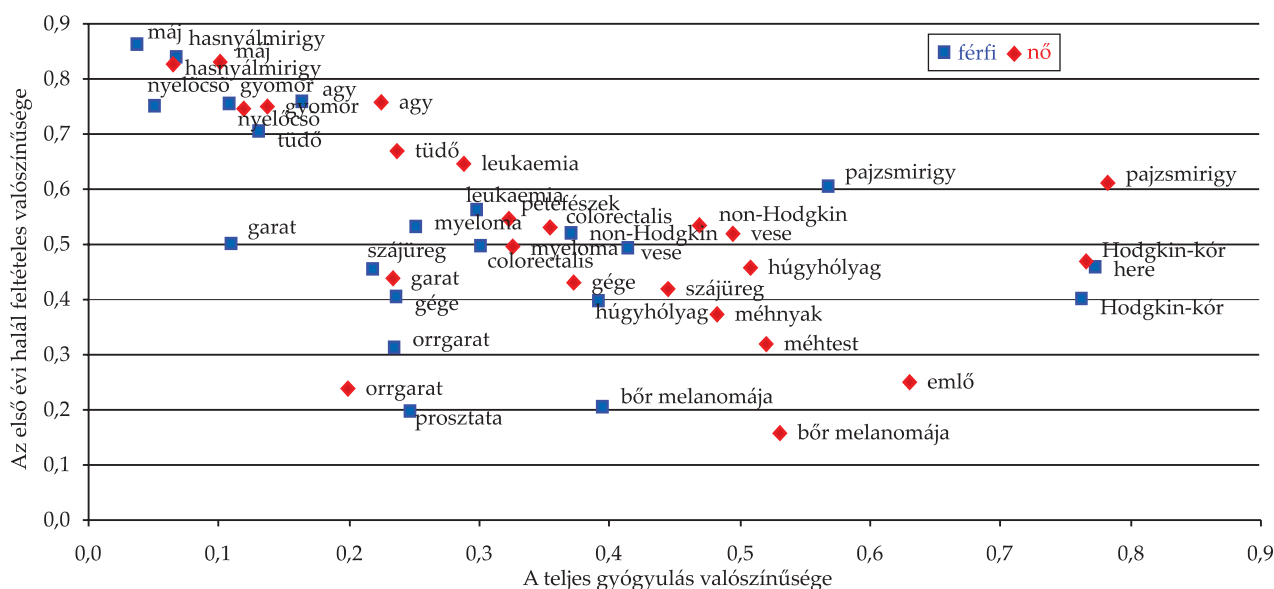
1. ábra (folytatás)



1. ábra (folytatás)



1. ábra (folytatás)



2. ábra. Összesen 21 férfi és 23 női daganatféléseggel Gompertz-moddellrel kapott túlélési arányai: a teljes gyógyulás valószínűsége (vízszintes tengely), az első évben meghaltak aránya az összes meghaltható viszonyítva (függőleges tengely)

kimenetelűek és sok évvel keletkezésük után is halálhoz vezethetnek.

A várható ötéves túlélési arány 40 és 50% között van férfi és női non-Hodgkin-lymphomában, orrgarat-, vese- és gégerákban, 30 és 40% között van férfi és női vastagbélrákban, leukaemiában és női garatrákban (1. ábra). Ezeknél a betegeknél az összes daganatos halál fele már az első évben bekövetkezik (2. ábra).

A férfiak garatrákjának becsült ötéves túlélési aránya 17%, ennél valamivel rosszabb arányt mutat a férfi tüdőrák és kicsivel jobbat a női tüdőrák és férfi szájüregi rák. Kifejezetten rossz, 20% alatti a gyomorrák ötéves túlélési aránya, a legrosszabb, 10% körüli, sőt ez alatti várható túlélést a női és férfi nyelöcső- és hasnyálmirigyrák, valamint a májrák mutatja (1. ábra). Ezekben az esetekben az összes daganatos halál túlnyomó többsége az első évben következik be (2. ábra). Általános tendenciának mondható, hogy minél kisebb a teljes gyógyulás valószínűsége, annál nagyobb a daganatos halálnak az első évre eső feltételes valószínűsége.

Az NRadatainak kezdetektől végezzük az incidenciára vonatkozó érdemi szakmai vizsgálatokat, amelyek első eredményei erős torzításokat tükröztek. A rendszeres adatjavító mechanizmus eredményességét az első- és másodfajú hibák fokozatos csökkenése bizonyítja. Ebből következik, hogy túlélési adataink konvergálnak a hozzánk közel álló, regisztereiket lényegesen korábban létrehozó országok adataihoz (1, 6, 8, 10). A 3. ábrán saját ötéves túlélési adatainkat mutatjuk nemzetközi összehasonlításban.

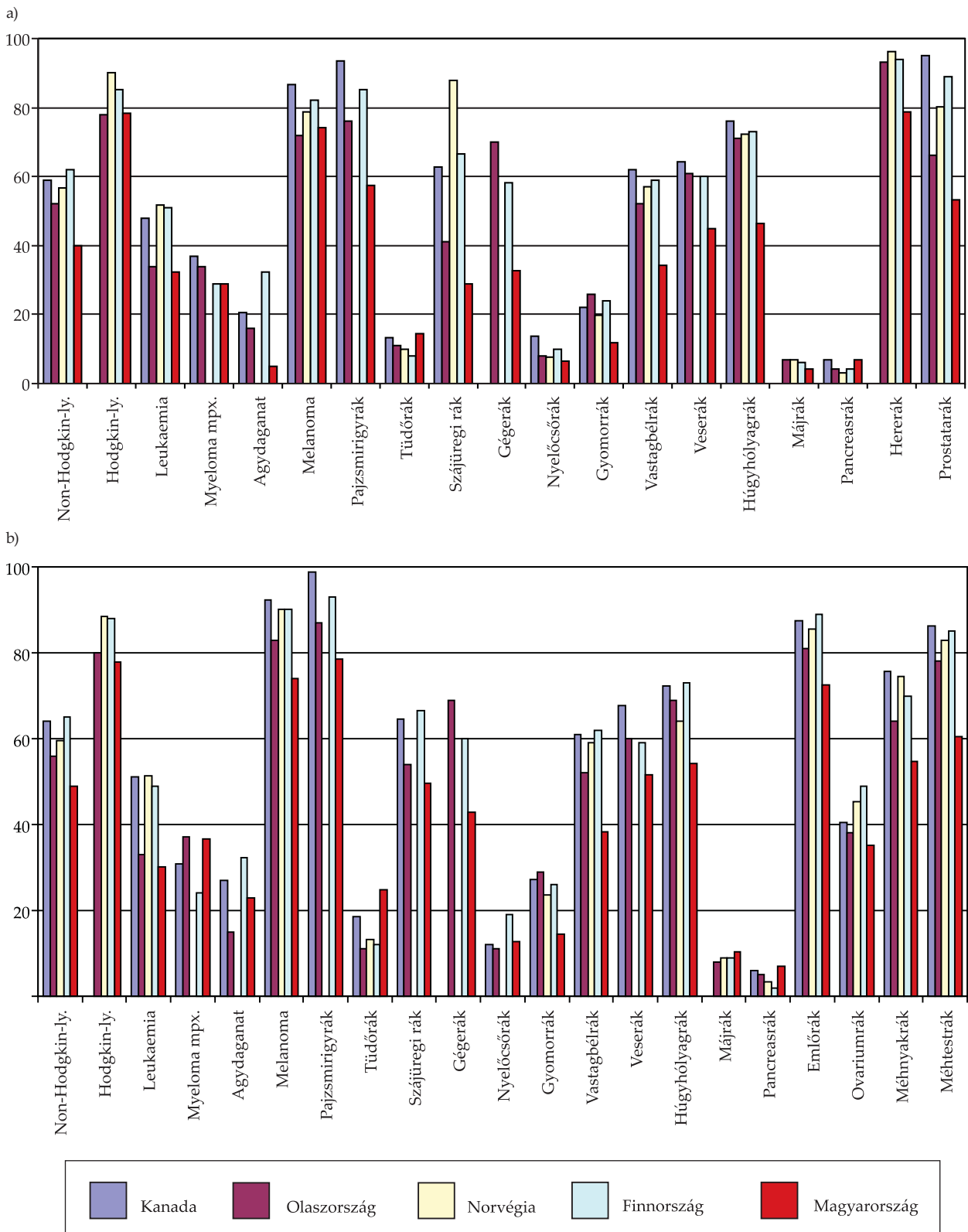
## MEGBESZÉLÉS

Az évtizedek óta fennálló rákregisztereknél a daganatos túlélés vizsgálatára a periódusanalízist használják. Ennek lényege, hogy a rákregiszterekben sok éve

gyűjtött betegkövetési adatokat rövidebb periódusokra osztva analizálják. Egy vizsgált perióduson belül a hazard rate állandó és ezért a túlélést exponenciális eloszlással lehet becsülni, ha a periódus elég rövid. Ezzel szemben az egymást követő periódusokban a hazard rate eltérő (2, 3), így lehet kezelni azt a problémát, hogy minél tovább él egy daganatos beteg, annál kisebb a valószínűsége, hogy daganata következtében hal meg. A mi vizsgálatunkban is tumorcsoportonként rövid periódusokra osztva becsüljük az egyes daganatfélések várható túlélését, de észrevettük, hogy az így kapott adatsorok illeszkednek a Gompertz túlélési függvényre, amely nagyon jól leírja, hogy a daganatos halál valószínűsége a diagnózistól eltelt idő függvényében csökken („decreasing hazard rate”). A Gompertz-függvény alkalmazásának egyértelmű előnye az, hogy megbízhatóvá teszi a gyógyulás valószínűségének a becsülését. Ez tette lehetővé a 2. ábra elkészítését a következőképpen: Ha egy adott daganatban az első évben a betegek  $P$  valószínűséggel halnak meg és a végtelenre vetítve a daganatos halál valószínűsége  $Q$ , akkor a teljes gyógyulás valószínűsége  $1-Q$  (ez a 2. ábra vízszintes tengelye) és az első évi halál feltételes valószínűsége  $P/Q$  (ez a 2. ábra függőleges tengelye). Lásd részletesebben a függelékben.

Boag (5) javaslatára Tai és munkatársai (17) emlőrák esetében a túlélést olyan eloszlással közelítették, amelyben egy önálló paraméter biztosította a gyógyulás pozitív valószínűségét és a nem gyógyuló beteg feltételes túlélése lognormális eloszlást mutat. Ennek az eloszlásnak három paramétere van: a lognormális eloszlás várható értéke és szórása és a teljes gyógyulás valószínűsége. Ez utóbbi paraméter semmilyen kapcsolatban nem áll az első kettővel, emiatt nagyon bizonytalanul becsülhető rövid betegkövetésekből. Az általunk kapott kétparaméteres Gompertz túlélési függvények mind szinte hiba nélkül közelíthetők ezzel a háromparaméteres eloszlásfüggvénnyel is, vagyis a Gompertz túlélés-





3. ábra. Különböző daganatok átlagos öt éves túlélési arányainak összehasonlítása a kanadai, olasz, norvég, finn és magyar rákregiszter adatai alapján (a: férfiak, b: nők)

si függvények a fent megfogalmazott kívánalmaknak megfelelnek.

Amiatt, hogy a várható túlélési idő növekvő geometriai sorozatot alkot, elméletileg fennáll annak a valószínűsége, hogy a beteg meggyógyul. Esetenként ez a valószínűség lehet kicsi, de ha a

Gompertz-eloszlás növekedési paramétere pozitív, akkor a gyógyulási valószínűség is pozitív. Ha ez a paraméter nulla, akkor a gyógyulás a végtelenbe tolódik ki. Elvileg a Gompertz növekedési paraméter át is fordulhatna negatívba, ekkor a teljes gyógyulás már kizárt lenne. Így az emberi populációra jellem-

zõ növekvõ természetes halálozási eloszlást kapjuk. Természetesen a betegek négy éves követése nem elegendõen hosszú ahhoz, hogy teljesen biztosak lehessünk abban, hogy a tapasztalt daganatos túlélési tendencia hosszú távon, akár 30 évig is változatlanul érvényesül, de a valós klinikai adatokból kiolvasott daganatos túlélési esélyek növekedése elég markáns ez alatt a négy év alatt ahhoz, hogy feltételezhető legyen az, hogy drasztikus változás nem várható.

Négy országban találtunk túlélési eredményeinkkel összehasonlítható közlést, noha bizonyos daganatlokaliszációk egyes országokban hiányoznak, és azokban az esetekben is, amikor közölnek 5 éves túlélési arányt, a vizsgált időintervallumok nem egyformák. További eltérésre vezethet az alkalmazott matematikai-statisztikai módszer különbözõsége. Egy ilyen összehasonlítás csak akkor támaszthatna alá egészségpolitikai döntéseket, ha azonos alapelvek alapján kialakított adatokat azonos módszerrel dolgoznánk fel.

Általános véleményünk a 3. ábrán közölt eredményekről, hogy nincsenek lényeges eltérések az egyes országok között, noha Magyarországon a legrosszabbak a túlélési adatok. Férfiaknál és nõknél is az egyes lokaliszációkon belüli eltérések lényegesen kisebbek, mint a különbözõ lokaliszációk közötti eltérések. Természetesen fel lehet állítani egy hozzávetõleges sorrendet a megvizsgált országok között. E szerint Kanada túlélési eredményei a legjobbak, ezt követi Norvégia, majd Finnország és Olaszország, végül Magyarország. Ez az általános tendencia figyelhetõ meg a Hodgkin-lymphoma, leukaemia, agydaganat, melanoma, pajzsmirigy-, szájüregi-, vese- és húgyhólyagrak öt éves túlélési esélyében. Elmondható az is, hogy a nõk túlélési esélyei általában jobbak, mint a férfiakéi. Noha Magyarország az összehasonlítás sorrendjében a legrosszabb, a tüdõ- és a pancreasrák esetében nálunk a legjobbak a túlélési valószínûségek. Lényegében egyformának mondhatók az esélyek mindkét nemre a myeloma multiplex, nyelõcsõ- és májrák esetében, továbbá a petefészekráknál. Magyarország elmaradása a legkitapinthatóbb mindkét nemben a non-Hodgkin-lymphoma, a gége-, a gyomor- és a vastagbélrák, továbbá nõkre az emlõ-, méhnyak- és méhtrák esetében.

Terveink között szerepel, hogy a betegek további követésével megerõsítsük azt az eredményünket, hogy a daganatos betegek feltételes túlélési valószínûsége az idõ elõrehaladtával nõ, és megtaláljuk ennek okait. Feladatunk továbbá a Gompertz-eloszlás paramétereinek az NR adataiból számolható maximum likelihood becslését megadni a Cox-regresszióhoz (16) hasonló kiterjesztéssel. Mint mondtuk, jelen vizsgálatunkban a daganatos túlélés meghatározásakor a magyar NR-beli információkból csak a nemet és a lokaliszációt vesszük figyelembe. A végsõ cél azonban az, hogy minden egyes betegre az összes regisztrált vizsgálati eredmény alapján adjunk a betegség lefolyását dinamikusan követõ elõrejelzést.

## IRODALOM

1. AIRT Working Group: Italian cancer figures – report 2006: 1. Incidence, mortality and estimates. *Epidemiol Prev* 30(1 Suppl 2): 8–10, 12–28, 30–101, 2006
2. Brenner H, Gefeller O. An alternative approach to monitoring cancer patient survival. *Cancer* 78:2004–2010, 1996
3. Brenner H, Gefeller O. Deriving more up-to-date estimates of long-term patient survival. *J Clin Epidemiol* 50:211–216, 1997
4. Brenner H, Hakulinen T. Up-to-date estimates of cancer patient survival even with common latency in cancer registration. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:1727–1732, 2006
5. Boag JW. Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. *J R Stat Soc (Ser B)* 11:15–53, 1949
6. Ellison LF, Gibbons L. Survival from cancer – up-to-date predictions using period analysis. *Health Reports* 17:19–30, 2006
7. Ésik O, Tusnády G, Daubner K, et al. Survival chance in papillary thyroid cancer in Hungary: individual survival probability estimation using the Markov method. *Radiother Oncol* 44:203–212, 1997
8. Finnish Cancer Registry. Cancer in Finland 2004 and 2005. Cancer Society of Finland Publication No. 72. Helsinki, 2007
9. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. *Philosophical Transactions, Royal Society of London*, 115:513–585, 1825
10. Larsen IK, Småstuen M, Parkin DM, Bray F. Data quality at the cancer registry of Norway. In: *Cancer in Norway 2006 – Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. Oslo: Cancer registry of Norway, 2007
11. Messori A. Survival curve fitting using the Gompertz function: a methodology for conducting cost-effectiveness analyses on mortality data. *Computer Methods Programs Biomed* 52:157–164, 1997
12. Micheli A, De Angelis G, Giorgi Rossi A, Capocaccia R. General mortality and the survival of cancer patients in Europe. In: *Survival of cancer patients in Europe: the EUROCAR-2 study*. Eds. Berrino F, Capocaccia R, Estève J et al., IARC Scientific Publications No. 151. Lyon, France, 1999, pp. 63–71
13. Micheli A, Baili P, Quinn M, et al. Life expectancy and cancer survival in the EUROCAR-3 cancer registry areas. *Ann Oncol* 14:v28–v40, 2003
14. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 94:153–156, 2001
15. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Globocan cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74–108, 2005
16. Rejtõ L, Tusnády G. On the Cox regression. *Asymptotic Methods in Probability and Statistics, A volume in honour of Miklós Csörgõ, Proceedings Volume of ICAMPS'97* (Ed. Szyszkowitz B) Elsevier Science BV, 1998, pp. 621–637
17. Tai P, Yu E, Vinh-Hung V, et al. Survival of patients with metastatic breast cancer: twenty-year data from SEER registers. *BMC Cancer* 4:60–67, 2004

### Appendix

Legyen  $N$  egy adott évben egy adott nem és korcsoport népessége,  $H$  ebben a populációban az összes halottak száma. A rákregiszterben ezeknek a következõ mennyiségek felelnek meg: legyen  $n$  egy adott lokaliszációjú, nemû és korcsoportú betegek regiszterben eltöltött idejének összege,  $h$  a lokaliszációban talált halottak száma. Magyarországon jelenleg nem tudjuk a halottak közül különválasztani azokat, akiknél a halál oka a konkrét lokaliszációhoz tartozó daganat. Jelölje ezek számát  $h_s$ . Ennek a becslése a következõ: ha  $h/n < H/N$ , akkor  $h_s = 0$ ,

különben  $h_s = (1-p)h$ , ahol  $p = (H-h)/(N-n)$ . A fenti  $p$  mennyiség a vizsgált populációban az adott lokalizációhoz nem tartozó esetekben tapasztalt mortalitás becslése.

Legyen  $n^{\text{sum}}$  az  $n$  mennyiségek összege a különböző korcsoportokra, és  $h_s^{\text{sum}}$  a  $h_s$  mennyiségeké. Feltételezzük, hogy a daganatspecifikus túlélési idő eloszlása exponenciális és a halálozási arány egy adott időintervallumban konstans (12, 13). Ekkor a várható túlélési idő becslése:  $S(t) = n^{\text{sum}}/h_s^{\text{sum}}$ .

Gompertz-model:

Túlélési függvény

(survival function):  $S(t) = \exp(-\lambda/\gamma) (1-\exp(-\gamma t))$

Hazard rate:  $h(t) = \lambda e^{-\gamma t}$

A daganatspecifikus túlélési valószínűségek értékeinek kiszámítása: módszerünket a férfiak szájüregi laphámrákjának adatain mutatjuk be. Itt a regiszteri adatokat a következő táblázat mutatja.

A táblázatban a VÉV a vizsgálat éve, a BÉV a rosszindulatú daganat keletkezésének évét (belépés), az IDŐ a daganatos betegek regiszterben eltöltött átlagos idejét (hónapokban), az AVE a regiszter adatai alapján számított átlagos túlélési időt (hónapokban), a LAVE a regiszter adatai alapján számított várható túlélési idő logaritmusát jelöli.

Módszerünk alapja az az észrevétel, hogy a LAVE mennyiségek az IDŐ változónak lineáris függvényei egybehangzóan azzal a ténnyel, hogy a Gompertz-eloszlásra a hazard rate logaritmusai az idő lineáris

VÉV	BÉV	IDŐ	AVE	LAVE
2002	2002	6	30,6	3,421
2003	2002	18	41	3,714
2003	2003	6	29,4	3,381
2004	2002	30	60,8	4,108
2004	2003	18	30,2	3,408
2004	2004	6	31,4	3,447
2005	2002	42	85	4,443
2005	2003	30	48,8	3,888
2005	2004	18	33	3,497
2005	2005	6	25,1	3,223

függvénye:  $\ln(h(t)) = \ln(\lambda) - \gamma t$ . Emiatt a táblabeli adatokra lineáris regressziót illesztünk a legkisebb négyzetek módszere alapján. A regressziós egyenes értéke a daganat keletkezésekor 3,14, a meredekség (az időt hónapokban számoljuk) 0,0284, tehát  $\lambda = \exp(-3,14) = 0,0432$ ,  $\gamma = 0,0284$ . Számításainkban természetes alapú logaritmust használunk, a szóban forgó mennyiségek azt adják meg, hogy a daganat keletkezése után egy adott idővel (az időt hónapokban számolva) mennyi a vizsgált beteg daganatspecifikus várható élettartamának a logaritmusai, feltéve azt, hogy az adott pillanatban él (hónapokban mérve). Adataink alapján a rosszindulatú daganatos betegek túlélési esélyei exponenciálisan növekednek: a daganat keletkezésekor a várható túlélés 23 hónap, a daganat keletkezése után 42 hónappal 76 hónap, feltéve, hogy a beteg megéli ezt az időt.