



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MATEMATIKOS IR INFORMATIKOS FAKULTETAS
FINANSŲ IR DRAUDIMO MATEMATIKOS STUDIJŲ PROGRAMA

Magistro baigiamasis darbas

Mirtingumo po vėžio diagnozės tyrimas

Mortality analysis after cancer diagnosis

Eidvilė Pašukonytė

Darbo vadovas : Asist., Dr. Aldona Skučaitė

Vilnius
2025

Santrauka

Išgyvenamumo analizė ir mirtingumo modeliavimas yra pagrindinės medicinos tyrimų metodikos, kurios suteikia patikimą pagrindą analizuoti duomenis ir suprasti veiksnius, darančius įtaką pacientų mirčiai. Šiame darbe tiriamas Lietuvos gyventojų išgyvenamumas nustačius skrandžio, krūties arba prostatos vėžio diagnozę. Darbe analizuojami duomenys pagal amžių, lytį, kalendorinius metus ir ligos stadiją, siekiant nustatyti jų poveikį išgyvenamumo rodikliams. Naudojant tokius metodus, kaip Kaplan - Meier kreivės, Cox proporcingų rizikų modelis, Lee - Carter prognozavimo metodas bei konkuruojančių rizikų modeliai, siekiama pagerinti supratimą apie išgyvenamumą lemiančius veiksnius. Šis darbas išsiskiria tuo, kad taikomi mažiau tyrinėti metodai, tokie kaip Lee - Carter modelis ir konkuruojančių rizikų analizė, kurie gali suteikti unikalių įžvalgų apie pacientų išgyvenamumo prognozes po vėžio diagnozės. Modelių rezultatų lyginimas leidžia tiksliau identifikuoti amžiaus įtaką, kuri išryškėja kaip vienas svarbiausių veiksnių. Gauti rezultatai turi reikšmingą praktinę naudą – jie gali padėti politikos formuotojams efektyviau paskirstyti sveikatos priežiūros išteklius, kurti prevencijos ir ankstyvos diagnostikos programas bei tobulinti gydymo strategijas, siekiant geresnių pacientų išgyvenamumo rezultatų.

Raktiniai žodžiai: Kaplan - Meier, Lee - Carter, Cox proporcingų rizikų modelis, konkuruojančių rizikų modelis, išgyvenamumo analizė, mirtingumo analizė, skrandžio vėžys, krūties vėžys, prostatos vėžys.

Summary

Survival analysis and mortality modeling are key methodologies in medical research that provide a sound basis for analyzing data and understanding the factors that influence patient death. This study examines survival in the Lithuanian population after a diagnosis of gastric, breast, or prostate cancer. It analyses data by age, sex, calendar year, and stage of disease to determine their impact on survival rates. Methods such as Kaplan - Meier curves, the Cox proportional hazards model, the Lee - Carter prediction method, and competing risk models are used to improve understanding of the determinants of survival. This work is distinguished by the application of less explored methods, such as the Lee - Carter model and competing risks analysis, which can provide unique insights into the prognosis of patient survival after a cancer diagnosis. Comparing the results of the models allows for a more precise identification of the influence of age, which emerges as one of the most important factors. The results have important practical implications for policymakers to allocate healthcare resources more efficiently, develop prevention and early diagnosis programs, and improve treatment strategies for better patient survival outcomes.

Keywords: Kaplan - Meier, Lee - Carter, Cox proportional hazards model, competing risks model, survival analysis, mortality analysis, gastric cancer, breast cancer, prostate cancer.

Turinys

Santrauka	2
Summary	3
Iliustracijų sąrašas	5
Lentelių sąrašas	6
Įvadas	7
1. Pagrindiniai išgyvenamumo tyrimo metodai	8
1.1. Pagrindiniai žymėjimai ir apibrėžimai	8
1.2. Kaplan - Meier įvertis	9
1.3. Lee - Carter metodas	11
1.4. Cox proporcinių rizikų modelis	13
1.5. Konkuruojančių rizikų modelis	14
1.6. Metodų apžvalga	16
2. Duomenų šaltiniai ir pirminė analizė	18
3. Rezultatai	21
3.1. Sergančių vėžiu pacientų mirtingumo tikimybių palyginimas su populiacijos mirtingumo tikimybėmis pagal amžių	21
3.2. Kaplan - Meier metodo rezultatai	23
3.3. Lee - Carter metodas	27
3.4. Cox proporcinių rizikų modelis	30
3.5. Konkuruojančių rizikų modelis	34
3.6. Rezultatų apibendrinimas	38
Išvados	40
1 priedas. R kodas	42
2 priedas. Greenwood formulės išvedimas	47
3 priedas. Cox proporcinių rizikų modelio pritaikymas kalendoriniams metams	48
4 priedas. Papildomos lentelės	49

Iliustracijų sąrašas

1	Duomenų vaizdavimas grafiškai	10
2	Skrandžio vėžiu susirgusiųjų ir mirusiųjų skaičius 1994 - 2022, vyrai	18
3	Skrandžio vėžiu susirgusiųjų ir mirusiųjų skaičius 1994 - 2022, moterys	18
4	Krūties vėžiu susirgusiųjų ir mirusiųjų skaičius 1994-2022, moterys	19
5	Prostatos vėžiu susirgusiųjų ir mirusiųjų skaičius 1994-2022, vyrai	19
6	Skrandžio vėžys stadijų pasiskirstymas, vyrai	19
7	Skrandžio vėžys stadijų pasiskirstymas, moterys	19
8	Krūties vėžys stadijų pasiskirstymas, moterys	20
9	Prostatos vėžys stadijų pasiskirstymas, vyrai	20
10	Atvejų pasiskirstymas pagal amžių diagnozės metu	20
11	Atvejų pasiskirstymas pagal amžių mirties arba tyrimo pabaigos metu	20
12	Sergančiųjų vėžiu pacientų mirtingumo tikimybių palyginimas su populiacijos mirtingumo tikimybėmis pagal amžių	21
13	Kaplan - Meier išgyvenamumo įvertis pagal laiką (metais) po diagnozės	23
14	Kaplan - Meier 50 metų asmens išgyvenamumo funkcija	24
15	Kaplan - Meier išgyvenamumo įvertis pagal laiką nuo diagnozės, 1 stadija	25
16	Kaplan - Meier išgyvenamumo įvertis pagal laiką nuo diagnozės, 2 stadija	25
17	Kaplan - Meier išgyvenamumo įvertis pagal laiką nuo diagnozės, 3 stadija	25
18	Kaplan - Meier išgyvenamumo įvertis pagal laiką nuo diagnozės, 4 stadija	25
19	Kaplan - Meier išgyvenamumo įverčio standartinės paklaidos pagal laiką nuo diagnozės	26
20	Kaplan - Meier išgyvenamumo įverčio standartinės paklaidos pagal amžių	26
21	Lee - Carter metodas, $\alpha(x)$	27
22	Lee - Carter metodas, $\beta(x)$	28
23	Lee - Carter koeficiento $k(t)$ grafikas	28
24	Pasitraukimų metai	34
25	Mirčių skaičius pagal mirties datą	34

Lentelių sąrašas

1	Kaplan - Meier, Cox proporcinių rizikų, Lee - Carter ir konkuruojančių rizikų modelių palyginimas	17
2	Cox modelio santrauka, skrandžio vėžys	30
3	Cox modelio tinkamumo statistika, skrandžio vėžys	31
4	Cox modelio santrauka, krūties vėžys	31
5	Cox modelio tinkamumo statistika, krūties vėžys	32
6	Cox modelio santrauka, prostatos vėžys	32
7	Cox modelio tinkamumo statistika, prostatos vėžys	33
8	CIF, skrandžio vėžys, vyrai	34
9	CIF dispersija, skrandžio vėžys, vyrai	35
10	CIF, skrandžio vėžys, moterys	35
11	CIF dispersija, skrandžio vėžys, moterys	35
12	CIF, krūties vėžys, moterys	36
13	CIF dispersija, krūties vėžys, moterys	36
14	CIF, prostatos vėžys, vyrai	36
15	CIF dispersija, prostatos vėžys, vyrai	37
16	Cox proporcinių rizikų rezultatai skirtingoms vėžio rūšims, kalendoriniai susirgimo metai	48
17	Skrandžio vėžiu susirgusiųjų ir mirusiųjų skaičius 1994-2022, vyrai	49
18	Skrandžio vėžiu susirgusiųjų ir mirusiųjų skaičius 1994-2022, moterys	49
19	Krūties vėžiu susirgusiųjų ir mirusiųjų skaičius 1994-2022, moterys	50
20	Prostatos vėžiu susirgusiųjų ir mirusiųjų skaičius 1994-2022, vyrai	50
21	Lee - Carter metodas, $\alpha(x)$, skrandžio vėžys, vyrai	51
22	Lee - Carter metodas, $\beta(x)$, skrandžio vėžys, vyrai	51
23	Lee - Carter metodas, $k(t)$, skrandžio vėžys, vyrai	51
24	Lee - Carter metodas, $\alpha(x)$, skrandžio vėžys, moterys	52
25	Lee - Carter metodas, $\beta(x)$, skrandžio vėžys, moterys	52
26	Lee - Carter metodas, $k(t)$, skrandžio vėžys, moterys	52
27	Lee - Carter metodas, $\alpha(x)$, krūties vėžys, moterys	53
28	Lee - Carter metodas, $\beta(x)$, krūties vėžys, moterys	53
29	Lee - Carter metodas, $k(t)$, krūties vėžys, moterys	53
30	Lee - Carter metodas, $\alpha(x)$, prostatos vėžys, vyrai	54
31	Lee - Carter metodas, $\beta(x)$, prostatos vėžys, vyrai	54
32	Lee - Carter metodas, $k(t)$, prostatos vėžys, vyrai	54

Išvadas

Mirtingumo rodikliai yra dinamiški ir laikui bėgant kinta, o tam įtakos turi tokie veiksniai kaip sveikatos priežiūros tobulėjimas ir socialinės bei ekonominės sąlygos. Mirtingumo rodikliai taip pat skiriasi tarp amžiaus grupių, o vyresnio amžiaus žmonių mirtingumas dažniausiai yra didesnis dėl su amžiumi susijusių sveikatos problemų. Vėžys tebėra viena iš pagrindinių mirtingumo priežasčių visame pasaulyje, o išgyvenamumo rodikliai ir mirtingumas labai skiriasi priklausomai nuo diagnozės rūšies, amžiaus, stadijos bei lokalizacijos. Šiame darbe tiriama mirtingumo rodikliai, susiję su skrandžio, krūties ir prostatos vėžiu - trimis labiausiai paplitusiais navikais Lietuvoje.

Apytiksliai skaičiuojama, jog 1 iš 12 pacientų mirstančių nuo vėžio miršta būtent nuo skrandžio vėžio [2]. Skrandžio vėžys nėra lengvai gydomas, bet svarbiau yra tai, kad kas antram pacientui nustatoma jau išplitusi liga. Dėl to gydymo rezultatai nėra geri. Skrandžio vėžys yra gana agresyvus.

Kaip rodo Nacionalinio vėžio instituto statistika, krūties vėžys – dažniausia moterų onkologinė liga ne tik Lietuvoje, bet ir daugelyje Europos bei kitų pasaulio šalių. Nustatyta, kad viena iš devynių moterų gali susirgti šia liga. Higienos instituto duomenimis [6], krūties vėžys yra viena dažniausių vėžio formų, užimanti antrąją vietą piktybinių navikų grupėje.

Prostatos vėžys – klastinga liga, kuri žmogaus kūne gali būti ilgus metus. Šia liga sergantys vyrai ilgą laiką nejaučia jokių simptomų, liga progresuoja ir tik sulaukę vyresnio amžiaus pradeda justi nemalonius pojūčius, ima įtarti onkologinį susirgimą.

Šiame darbe išgyvenamumo ir mirtingumo nuo skrandžio, krūties bei prostatos vėžio analizei naudojami keturi pagrindiniai metodai. Kaplan - Meier metodas taikomas norint įvertinti išgyvenamumo tikimybę laikui bėgant ir nustatyti bendrą išgyvenamumo tendenciją. Lee - Carter modelis padeda analizuoti pagal amžių būdingus mirtingumo rodiklius, jų dinamiką bei prognozuoti ilgalaikius pokyčius. Cox proporcingų rizikų modelis leidžia nustatyti įvairių veiksnių poveikį išgyvenamumui, o konkuruojančių rizikų modelis tiksliai įvertina skirtingų įvykių riziką, kai vienas įvykis gali užkirsti kelią kitiems įvykiams, taip užtikrinant skaičiavimų tikslumą. Darbo pabaigoje rezultatai apibendrinami.

Šio darbo struktūra yra tokia: 1 - ame skyriuje pateikiami išgyvenamumo teorijos ir taikomų modelių teoriniai pagrindai, 2 - ame skyriuje aprašomi naudoti duomenys, įskaitant jų šaltinį, kriterijus, apdorojimo procesą ir svarbiausius kintamuosius, 3 - iame pateikiami analizės rezultatai. Darbo pabaigoje yra rezultatų apibendrinimas, kartu su pagrindinėmis išvadomis.

1. Pagrindiniai išgyvenamumo tyrimo metodai

Šiame skyriuje aprašyti pagrindiniai išgyvenamumo teorijos elementai bei pagrindiniai mirtinumo tyrimų metodai. Teorijos dalis apie išgyvenamumo analizę ir mirtingumo tyrimų metodus leidžia suprasti tyrime naudojamą metodologiją ir pasirinktų metodų logiką.

1.1. Pagrindiniai žymėjimai ir apibrėžimai

Tegul atsitiktinis dydis T nusako naujagimio būsimą gyvenimo trukmę iki mirties. Šis dydis įgyja tik neneigiamas reikšmes ($T \geq 0$), nes gyvenimo trukmė negali būti neigiama. Šio atsitiktinio dydžio pasiskirstymo funkcija $F(t)$ apibrėžia tikimybę, kad gyvenimo trukmė bus mažesnė arba lygi t :

$$F(t) = P(T \leq t).$$

Tikimybė, kad naujagimis yra gyvas laiko momentu t , yra žymima $S(t)$. Ši funkcija vadinama išgyvenamumo funkcija ir nusako tikimybę, kad naujagimio gyvenimo trukmė bus ilgesnė nei t :

$$S(t) = P(T > t).$$

Išgyvenamumo funkcija $S(t)$ yra susijusi su pasiskirstymo funkcija $F(t)$. Ji nusako tikimybę, kad žmogus vis dar bus gyvas laiko momentu t :

$$S(t) = 1 - F(t).$$

Jei tiriamasis asmuo jau sulaukė x metų amžiaus, tai pasiskirstymo funkcija keičiama atsižvelgiant į sąlygą, kad asmuo jau yra sulaukęs x metų. Ši sąlyginė pasiskirstymo funkcija yra išreiškiama taip:

$$F_x(t) = P(T \leq t + x \mid T > x).$$

Ji apibrėžia tikimybę, kad gyvenimo trukmė nuo x metų amžiaus bus mažesnė arba lygi t . Jei analizuojamas asmuo jau sulaukė x metų, būsimą likusią gyvenimo trukmę galima apibrėžti atsitiktiniu dydžiu T_x . Šis dydis nusako gyvenimo trukmę nuo x metų amžiaus ir yra apibrėžtas intervale $[0, \infty)$. Tokiu atveju tikimybė, kad x metų amžiaus asmuo išgyvens dar mažiausiai t metų, yra:

$$S_x(t) = P(T > t + x \mid T > x).$$

Sąlyginė tikimybė išgyventi per t metų intervalą, kai žmogus jau yra sulaukęs x metų, žymima ${}_t p_x$:

$${}_t p_x = S_x(t) = \frac{S(x+t)}{S(x)}.$$

Sąlyginė tikimybė mirti per t metų intervalą, kai žmogus jau yra sulaukęs x metų, žymima ${}_tq_x$:

$${}_tq_x = 1 - {}_tp_x = 1 - \frac{S(x+t)}{S(x)}.$$

Mirtingumo galia x metų amžiuje yra apibrėžiama:

$$\mu_x = -\frac{S'(x)}{S(x)} = -\frac{d}{dx} \ln S(x).$$

Centrinis mirtingumo dažnis x amžiuje, žymimas m_x siejamas su intervalu nuo x iki $x+1$ ir apibrėžiamas kaip mirtingumo galios svertinis vidurkis svoriais imant išgyvenamumo funkcijos reikšmes:

$$m_x = \frac{\int_x^{x+1} S(y)\mu_y dy}{\int_x^{x+1} S(y) dy}.$$

Centrinis mirtingumo dažnis m_x atspindi vidutinį mirčių skaičių per vienerius metus, susietą su vidutiniu gyventojų skaičiumi tame amžiuje, tuo tarpu q_x nurodo tikimybę, kad asmuo, sulaukęs amžiaus x , mirs per vienerius metus iki $x+1$.

Dydis L_x , vadinamas ekspozicija, nusako grupės, kuri yra atvira mirties rizikai, nugyventus metus ir matuojamas kaip žmonių nugyventų metų suma intervale nuo x iki $x+1$. Jo reikšmę galima apskaičiuoti kaip integralą $L_x = \int_0^1 l_{x+s} ds$, kuris apima visų gyvųjų skaičių nuo x iki $x+1$. Centrinis mirtingumo dažnis m_x apibrėžiamas kaip santykis $m_x = \frac{d_x}{L_x}$, kur d_x yra asmenų, mirusių intervale nuo x iki $x+1$, skaičius. Šis dydis glaudžiai susijęs su mirtingumo tikimybe q_x , kurią galima išreikšti kaip

$$q_x = \frac{m_x}{1 + (1 - f_x)m_x},$$

kur f_x yra vidutinis laikas, nugyventas iki mirties (dažnai laikomas $f_x \approx 0.5$, jei mirtis pasiskirsto tolygiai). Jei mirties pasiskirstymas intervale nėra tiksliai žinomas, L_x dažnai supaprastinamas kaip

$$L_x \approx l_x - \frac{d_x}{2},$$

kai l_x yra žmonių, pasiekusių amžių x , skaičius.

Daugiau informacijos apie išgyvenamumo ir mirtingumo teoriją galite rasti, pavyzdžiui, [14] ir [10].

1.2. Kaplan - Meier įvertis

Kaplan ir Meier 1958 metais [12] pasiūlė išgyvenamumo funkciją vertinti neparametriniu metodu, tai yra nedarant prielaidos apie išgyvenamumo funkcijos formą. Laikoma, kad stebėjimų eigoje prie stebimųjų aibės gali prisijungti nauji nariai ir/arba pasitraukti iš stebėjimų. Pavyzdžiui, pasirenkamas stebėjimo laikotarpis nuo XXXX metų sausio 1 d. iki YYYY metų gruodžio 31 d. Visi pacientai stebimi nuo diagnozės nustatymo pradžios iki mirties, stebėjimo laikotarpio pabaigos arba pasitraukimo iš stebėjimų. Pacientai stebimi iki anksčiausiai įvykusio įvykio. Kai individai pasitraukia iš stebėjimų dar vykstant tyrimui dėl kitos priežasties nei mirtis, jie yra pašalinami iš stebėjimų aibės, tai

yra, cenzūruojami. Gaunami duomenys individų, kurie per tyrimą mirė arba išgyveno dėl konkrečios ligos. Kaplan - Meier metodo taikymui reikia žinoti šias tikslias datas:

- atliekamo tyrimo pradžios ir pabaigos,
- nario atėjimo į kohortą, tai yra, kai nustatoma reikalinga ligos diagnozė,
- mirties arba nutraukimo, jei tokios yra.

Turint šiuos duomenis, jie išdėstomi chronologine tvarka. Metodo esmė yra padalyti stebėjimo laikotarpį į nedidelius laiko intervalus taškuose, kur fiksuotos mirtys. Tada tikimybės, kad mirtis įvyks j - ajame intervale įvertis yra:

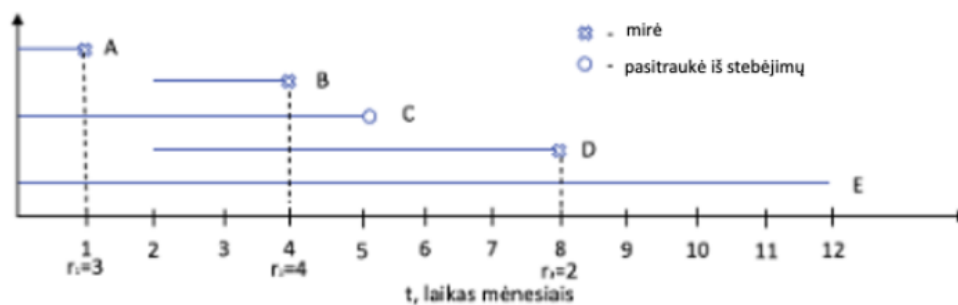
$$\hat{q}_j = \frac{d_j}{r_j}.$$

Čia d_j yra mirčių skaičius j-ajame intervale, o r_j yra skaičius asmenų, stebimų prieš pat j-ojo intervalo pabaigą, kuris dar vadinamas rizikos aibe.

Kaplan ir Meier išvedė išgyvenamumo funkcijos įvertį, kur x yra išgyvenamumo funkcijos pradžios amžius, l_{x+t_i} yra skaičius žmonių, kurie yra gyvi iki laiko momento $(x + t_i)$, o d_{x+t_i} yra mirčių, įvykusių momentu $(x + t_i)$. Tada išgyvenamumo funkcijos įvertis yra:

$$S_x(t) = \prod_{t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_{x+t_i}}{l_{x+t_i}}\right).$$

Atliekant analizę duomenis galima pavaizduoti grafiškai: mirties atvejai vaizduojami didėjančia tvarka pagal dominantį amžių, x simboliu žymimi mirties atvejai, o įvykio laikas žymimas punktyrine linija. Taip lengviau matyti, kurie asmenys yra gyvi prieš pat mirties amžių. Pavyzdžiui, grafikas galėtų atrodyti taip:



1 pav. Duomenų vaizdavimas grafiškai

Pagrindiniai Kaplan - Meier metodo pranašumai yra šie: išgyvenamumo kreivės aiškiai vaizduoja išgyvenamumo tikimybes laikui bėgant, todėl lengva suprasti išgyvenamumo tendencijas populiacijoje. Šios kreivės leidžia tyrėjams vizualiai palyginti skirtingų grupių, pavyzdžiui, pacientų, kuriems taikomas skirtingas gydymas, arba asmenų su skirtingais rizikos veiksniais, išgyvenamumo tikimybę. Be to, Kaplan - Meier metodas leidžia vertinti išgyvenamumo tikimybes net tada, kai dalis stebėjimų yra cenzūruoti.

Norint sudaryti $S_x(t)$ įverčio pasikliautinuosius intervalus, reikia įvertinti $S(t)$ dispersiją. Daž-

niausiai naudojama dispersijos formulė yra Greenwood formulė [13]:

$$\text{Var}(S_x(t)) = S_x(t)^2 \sum_{t_i \leq t} \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)},$$

kur: $S_x(t)^2$ yra Kaplan - Meier įverčio kvadratas, $\sum_{t_i \leq t} \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}$ atspindi kiekvieno įvykio laiko indėlį dispersijai. Greenwood formulės išvedimas pateiktas 2 - ame priede.

1.3. Lee - Carter metodas

Lee - Carter metodas leidžia ne tik analizuoti išgyvenamumo tikimybes, bet ir padeda stebėti, kaip laikui bėgant keičiasi svarbūs mirtingumo rodikliai. Pastebėta, kad tokio paties amžiaus asmenų tikimybė mirti per artimiausius metus kinta laikui bėgant. Pavyzdžiui, $q_{40}(2000) > q_{40}(2010)$, kur 40 metų amžiaus asmenų mirtingumo tikimybė 2000 - aisiais buvo didesnė nei 2010 - aisiais. 1992 m. Ronald D. Lee ir Lawrence R. Carter savo darbe pirmą kartą pristatė Lee - Carter modelį [3], kuris tapo vienu svarbiausių įrankių mirtingumo analizei ir prognozėms. Lee - Carter modelis leidžia išsamiai aprašyti mirtingumo pokyčius laikui bėgant, atsižvelgiant į amžių, laikotarpį ir rizikos veiksnį. Lee - Carter metodui apskaičiuoti pasirenkami istorinių metų periodas ir reikalingos asmenų amžiaus grupės. Laikoma, kad centrinis mirtingumo dažnis $m(x, t)$, kur x – amžius, o t – kalendoriniai metai, priklauso nuo trijų pagrindinių parametru: $\alpha(x)$ – mirtingumo koeficiento $m(x)$ vidurkis per pasirinktą laikotarpį, $\beta(x)$ – mirtingumo pokytis dėl amžiaus, $k(t)$ – mirtingumo tendencija (kitimas dėl kalendorinių metų). Bendra Lee - Carter modelio formulė yra tokia:

$$m(x, t) = e^{\alpha(x) + \beta(x)k(t) + \epsilon(x, t)},$$

$$\ln(m(x, t)) = \alpha(x) + \beta(x)k(t) + \epsilon(x, t).$$

kur $m(x, t)$ – centrinis mirtingumo dažnis amžiuje x ir metais t , $\epsilon(x, t)$ – paklaidos narys.

Formulėje $\epsilon(x, t)$ yra paklaidos narys, priklausantis nuo kalendorinių metų t ir amžiaus x . Paklaidos narys $\epsilon(x, t)$ turi tenkinti šias savybes: paklaidos yra tarpusavyje nepriklausomos tiek laiko t , tiek amžiaus x atžvilgiu, $(\epsilon(x_i, t_j), \epsilon(x_k, t_l)) = 0$, kai $(x_i, t_j) \neq (x_k, t_l)$. Kovariacija tarp skirtingų amžiaus x ir laiko t taškų turi būti lygi, $\text{Cov}(\epsilon(x_i, t_j), \epsilon(x_k, t_l)) = 0$, kai $(x_i, t_j) \neq (x_k, t_l)$. Taip pat, paklaidų vidurkis visiems amžiaus x ir laiko t deriniams turi būti nulinis $E[\epsilon(x, t)] = 0$. Paklaidos turi turėti vienodą dispersiją nepriklausomai nuo amžiaus x ir laiko t , tai yra, $\text{Var}[\epsilon(x, t)] = \sigma^2$.

Šios prielaidos užtikrina, kad Lee - Carter modelio parametrai būtų kuo tikslesni. Pasirinkus konkretų amžių x , parametras $\beta(x)$ parodo, kaip mirtingumas šioje amžiaus grupėje keičiasi santykiškai, palyginus su bendru mirtingumo pokyčiu. $\beta(x)$ reikšmė nusako mirtingumo jautrumą bendroms laiko tendencijoms, kurias atspindi $k(t)$. Jei $\beta(x) > 0$, tai rodo, kad mirtingumo pokyčiai šioje amžiaus grupėje yra didesni nei vidutinis pokytis visoje populiacijoje. Jei $\beta(x) < 0$, mirtingumo pokytis šioje amžiaus grupėje yra mažesnis nei bendras mirtingumo pokytis. Parametras $k(t)$ apibūdina

bendrą mirtingumo tendenciją laiko momentu t . Kuo mažesnė $k(t)$ reikšmė, tuo mažesnis bendras mirtingumas tais metais.

Norint užtikrinti, kad modelio sprendinys yra unikalus ir nėra dviprasmiškumo ar kelių skirtingų sprendimų, kurie galėtų tikt vienu metu, reikalingi papildomi ribojimai: $\sum_x \beta(x) = 1$, tai reiškia, kad visų amžiaus grupių jautrumo koeficientų suma yra lygi 1 ir $\sum_t k(t) = 0$, tai reiškia, kad bendras mirtingumo tendencijų nuokrypis laiko atžvilgiu pasiekia nulį. Parametrai $\alpha(x)$, $\beta(x)$ ir $k(t)$ yra apskaičiuojami remiantis istoriniais mirtingumo duomenimis, siekiant kuo tiksliau patenkinti modelio lygtį.

Vienas iš būdų rasti koeficientus α_x , β_x ir k_t yra singuliariosios vertės išskaidymas (SVD). Mirtingumo rodikliai pateikiami matricoje, kur kiekviena eilutė atitinka tam tikrą amžiaus grupę, o stulpeliai – metus. SVD metodas užtikrina, kad gaunamos reikšmės sumažintų tikslinės funkcijos $\mathcal{O}_{LS}$ vertę:

$$\mathcal{O}_{LS} = \sum_{x=1}^m \sum_{t=1}^n \left(\ln m_x(t) - \hat{\alpha}_x - \hat{\beta}_x k_t \right)^2,$$

kur ši funkcija apibrėžia skirtumą tarp tikrųjų logaritminių mirtingumo rodiklių ir modeliujamų. Optimizuojant šią funkciją, siekiama nustatyti parametrus, kurie geriausiai atitinka duomenis. Tada, kai parametrai yra įvertinami, prognozės ateities metams gali būti skaičiuojamos remiantis laiko tendencija k_t . Jei k_t laikomas atsitiktiniu vaikščiojimu su poslinkiu, prognozės skaičiuojamos pagal:

$$m_x(t) = \exp\left(\hat{\alpha}_x + \hat{\beta}_x(k_t - \hat{k}_{t'})\right),$$

kur $t \geq t'$ nurodo prognozuojamus metus.

Po parametrų įvertinimo logaritminiai mirtingumo rodikliai sudaromi į matricą M . Matricos Z išraiška yra:

$$Z = \ln \widehat{M} - \widehat{\alpha} = \begin{pmatrix} \ln \widehat{m}_{x_1}(t_1) - \widehat{\alpha}_{x_1} & \cdots & \ln \widehat{m}_{x_1}(t_n) - \widehat{\alpha}_{x_1} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \ln \widehat{m}_{x_m}(t_1) - \widehat{\alpha}_{x_m} & \cdots & \ln \widehat{m}_{x_m}(t_n) - \widehat{\alpha}_{x_m} \end{pmatrix},$$

kur ši matricos struktūra atspindi skirtumus tarp faktinių ir prognozuotų mirtingumo rodiklių, pašalinus amžiaus efektą. Singuliariosios vertės išskaidymas optimizuoja β_x ir k_t pagal tikslinę funkciją:

$$\tilde{\mathcal{O}}_{LS}(\beta, k) = \sum_{x=x_1}^{x_m} \sum_{t=t_1}^{t_n} (z_{xt} - \beta_x k_t)^2,$$

kur z_{xt} – tai Z matricos elementai. Taip gaunamos reikšmės $\hat{\alpha}_x$, $\hat{\beta}_x$ ir $\hat{k}_t$ leidžia modeliuoti ir prognozuoti mirtingumo rodiklius ateities metams, atsižvelgiant į amžiaus grupes ir laiko tendencijas.

Apibendrinant galima teigti, kad Lee - Carter yra statistinis stochastinis metodas, skirtas analizuoti ir prognozuoti populiacijos mirtingumo rodiklius laikui bėgant. Metodas suteikia galimybę įvertinti mirtingumo duomenis taip, kad būtų identifikuojamos svarbios tendencijos ir atskleistas esminių istorinių įvykių, tokių kaip karai, pandemijos bei socialiniai ir ekonominiai pokyčiai, poveikis.

1.4. Cox proporcinių rizikų modelis

Proporcinių rizikų modelis dažniausiai siejamas su medicinos statistikoje naudojamu Cox modeliu (Cox, 1972 [4]). Cox modelis grindžiamas proporcinių rizikų prielaida, kuri teigia, kad kiekvieno kintamojo poveikis rizikai laikui bėgant išlieka pastovus. Tai reiškia, kad jei viena grupė turi dvigubai didesnę riziką nei kita grupė tam tikru laiko momentu, tai ir bet kuriuo kitu laiko momentu rizika šiose grupėse bus santykinai tokia pati. Kitaip tariant, proporcinės rizikos prielaida teigia, kad rizikos santykis tarp skirtingų grupių yra nuolatinis, nepriklausomai nuo laiko. Pavyzdžiui, jei žmogus su tam tikru rizikos faktoriu turi dvigubai didesnę riziką mirti per tam tikrą laikotarpį, ši rizika liks dvigubai didesnė ir ateityje, nepriklausomai nuo to, koks bus laiko momentas.

Cox modelyje rizikos funkcija $h(t|X)$ individui laiko momentu t , atsižvelgiant į kovariacinių rodiklių rinkinį $X = (X_1, X_2, \dots, X_p)$, išreiškiama taip:

$$h(t|X) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p),$$

kur $h(t|X)$ – rizika laiko momentu t , atsižvelgiant į kovariantes $X_i, i = 1, 2, \dots, p$, $h_0(t)$ – bazinės rizikos funkcija, kuri apibrėžia riziką, kai visi kovariaciniai rodikliai X yra lygūs nuliui, $\exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p)$ – eksponentinis narys, kuris nusako santykinę riziką, susijusią su kovariaciniais rodikliais, kur β koeficientai rodo kiekvienos kovariatės poveikį rizikai.

Cox modelio koeficientai β_i kiekybiškai nusako, kaip kiekvieno (X_i) pokytis veikia riziką. Kiekvienas β_i koeficientas rodo, kaip susijusi rizika kinta, kai atitinkamas X_i padidėja, laikantis proporcinių rizikų prielaidos. Jei $\beta_i > 0$, tai rodo, kad X_i padidėjimas susijęs su padidėjusia įvykio rizika (pavyzdžiui, mirti). Priešingai, jei $\beta_i < 0$, tai rodo, kad X_i padidėjimas susijęs su rizikos sumažėjimu. Tai reiškia, kad didėjant X_i , įvykio rizika mažėja.

X_i poveikio rizikai dydis dažnai matuojamas kaip rizikos santykis, kuris apskaičiuojamas pagal formulę $\exp(\beta_i)$. Rizikos santykis $\exp(\beta_i)$ nurodo, kiek kartų rizika kinta, kai X_i padidėja vienetu. Jei $\exp(\beta_i) > 1$, tai rodo, kad X_i didinimas padidina riziką, nes rizikos santykis viršija 1. Tuo tarpu, jei $\exp(\beta_i) < 1$, tai rodo, kad X_i didinimas sumažina riziką, nes rizikos santykis yra mažesnis už 1. Pavyzdžiui, jei $\beta_i = 0.5$, tai reikštų, kad kiekvienas X_i padidėjimas viena verte dvigubai padidina įvykio riziką, nes $\exp(0.5) \approx 1.65$. Taigi, X_i turi didelį poveikį rizikai, ir jo padidėjimas lemia didelį rizikos pokytį.

Bazinės rizikos funkcijos $h_0(t)$ galima nevertinti, kai lyginamos kelios grupės, nes ji "išsiprastina":

$$\frac{h(t|X_1)}{h(t|X_2)} = \frac{h_0(t) \cdot \exp(\beta^\top X_1)}{h_0(t) \cdot \exp(\beta^\top X_2)} = \exp(\beta^\top (X_1 - X_2)),$$

kur X_1 ir X_2 – tai vektoriai, atitinkantys du skirtingus stebėjimo atvejus arba grupes. Kiekvienas iš šių vektorių apima įvairius kintamuosius, kurie apibrėžia riziką kiekvienam asmeniui.

Proporcinių rizikų prielaida yra pagrindinė Cox modelio prielaida, todėl ją reikia patikrinti. Jei ši prielaida pažeidžiama, įvertintas poveikis gali būti iškreiptas. Šiai prielaidai patikrinti yra įvairių metodų, įskaitant Schoenfeld liekanas ir nuo laiko priklausomus kovariantes. Schoenfeld liekanos

$e_i(t)$ kiekvienam individui i ir laikui t apskaičiuojamos pagal šią formulę:

$$e_i(t) = X_i - \frac{\sum_{j \in R(t)} X_j h(t_j | X_j)}{\sum_{j \in R(t)} h(t_j | X_j)},$$

kur X_i – i -ojo subjekto kovariatės, $R(t)$ – rizikos grupė, apimanti visus subjektus, kurie dar nepatyrė įvykio iki laiko t , ir $h(t_j | X_j)$ – rizikos funkcija pagal Cox modelį, kuri nusako riziką laikotarpiu t_j individui j . Schoenfeld liekanos naudojamos patikrinti, ar kovariačių poveikis rizikai išlieka pastovus per visą stebėjimo laiką. Pavyzdžiui, jei proporcingų rizikų prielaida yra teisinga, tada liekanos turėtų būti atsitiktinės ir neturėti jokios priklausomybės nuo laiko. Jei liekanos turi reikšmingą koreliaciją su laiku, tai rodo, kad kovariačių poveikis rizikai keičiasi per laiką, ir proporcingų rizikų prielaida yra pažeista. Jei prielaida netenkinama, galima taikyti alternatyvius metodus, pavyzdžiui, stratifikuotus Cox modelius arba nuo laiko priklausančias kovariantes, kad būtų atsižvelgta į neproporcingas rizikas.

Kai netenkinama proporciškumo sąlyga būtinas stratifikavimas. Tai padeda užtikrinti, kad modelis tinkamai įvertins riziką, atsižvelgdamas į šiuos skirtumus. Stratifikavimas leidžia atskirai įvertinti grupes su skirtingais rizikų pokyčiais laikui bėgant [11]. Tai ypač naudinga, kai norima išvengti klaidingų išvadų dėl skirtingų rizikos funkcijų. Stratifikavus, rizikos funkcija $h(t|X)$ išreiškiama šia formule:

$$h(t|X, S) = h_0(t, S) \cdot \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p),$$

kur $h_0(t, S)$ yra bazinė rizikos funkcija, priklausanti nuo stratifikacijos kintamojo S , o $\exp(\beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p)$ yra kovariacinė dalis, kuri apibrėžia riziką pagal X kovariantes.

Stratifikavimas suskirsto visus stebimus asmenis į kelias grupes pagal tam tikrą kintamąjį, kuriuo gali būti amžius lytis ir panašiai. Tada Cox modelis yra taikomas kiekvienai grupei atskirai.

1.5. Konkuruojančių rizikų modelis

Konkuruojančių rizikų modeliai [8] naudojami išgyvenamumo analizėje, kai asmeniui gresia rizika patirti vieną iš kelių skirtingų įvykių tipų, o vieno tipo įvykis užkerta kelią kitų tipų įvykiams. Tokia situacija vadinama „konkuruojančiomis rizikomis“, nes rizikos „konkuruoja“ dėl to, kuris įvykis įvyks pirmas. Pavyzdžiui, individas, sergantis vėžiu, gali mirti arba pasitraukti iš stebimųjų aibės. Pasitraukimo atveju paciento nebegalima stebėti ir sužinoti kada jis mirs ir tai tampa konkuruojančia rizika.

Išgyvenamumo analizėje Kaplan - Meier ir Cox modeliuose daroma prielaida, kad cenzūra ir mirtis yra nepriklausomi įvykiai. Tačiau esant konkuruojančioms rizikoms, ši prielaida pažeidžiama, nes konkuruojantis įvykis trukdo įvykti tiriamam įvykiui. Pavyzdžiui, infekcijos rizikos tyrime mirtis dėl nesusijusių priežasčių neleidžia įvykti infekcijai, todėl tampa konkuruojančia rizika. Nepaisant konkuruojančių rizikų, gali būti gautos pervertintos įvykio tikimybės, kadangi asmenys, kurie patyrė konkuruojantį įvykį, vis dar laikomi esančiais rizikos grupėje.

CIF (Cumulative Incidence Function) įvertina konkretaus įvykio tipo tikimybę pagal laiką t , atsižvelgdama į konkuruojančią riziką. Nurodytam įvykio tipui k ir laikui t CIF, $F_k(t)$, apibrėžiamas taip:

$$F_k(t) = \Pr(T \leq t, \text{Įvykio tipas} = k) = \int_0^t h_k(u) S(u) du$$

kur: $h_k(u)$ yra tikimybė, kad k įvykis įvyks metu u , $S(u)$ yra bendra išgyvenamumo funkcija, nurodanti tikimybę, kad iki laiko u neįvyks įvykis (nei dominantis įvykis, nei konkuruojantis įvykis), T atsitiktinis dydis žymintis laiko momentą, kai įvyksta pirmas įvykis, iš visų galimų įvykių, kurie konkuruoja tarpusavyje. CIF nurodo tikimybę, kad k tipo įvykis įvyks laiku t , atsižvelgiant į kitus konkuruojančius įvykius.

Konkuruojančių rizikų analizė gali būti atliekama R programoje. Naudojamas `cmprsk` paketas ir `cuminc` funkcija, kuri apskaičiuoja kaupiamąsias konkuruojančių rizikų funkcijas, leidžiančias įvertinti tikimybes, kad tam tikras įvykis įvyks laiko t momentu, atsižvelgiant į kitus įvykius. CIF modelis yra naudingas, kai siekiama įvertinti įvykio tikimybę per laiką, geriau suprasti, kaip viena rizika gali paveikti kitų rizikų tikimybę.

1.6. Metodų apžvalga

Skirtingų išgyvenamumo tyrimo metodų taikymas padeda geriau suprasti mirtingumą lemiančius veiksnius, Kaplan - Meier metodas yra neparametrinis metodas, skirtas išgyvenamumo tikimybėms laikui bėgant įvertinti. Jis parankus išgyvenamumo kreivėms vizualizuoti, tačiau neturi galimybės atsižvelgti į išgyvenamumui įtakos turinčius skirtingus veiksnius, kuriais gali būti, pavyzdžiui, ligos stadija, amžius, lytis ar panašiai, galima tik visą stebimųjų aibę skaidant į poaibius. Tarkime, jei dominanti tikimybė išgyventi tam tikrą laiką priklauso nuo lyties (vyras/ moteris) ir ligos stadijos (paprastai jų būna 4), tai visą duomenų aibę reikia suskaidyti į 8 poaibius. Kai kuriuose poaibiuose gali likti per mažai duomenų, kad išvados būtų statistiškai patikimos.

Cox proporcinių rizikų modelis tinkamas rizikos faktorių (lytis, amžius, stadija ir panašiai), kurie vadinami kovariantėmis, įtakai analizuoti. Tačiau šiuo metodu nėra nustatomos tikimybės, kad stebimas asmuo išgyvens tam tikrą laiką. Kitaip tariant, gaunama 2 asmenų su skirtingomis rizikomis rodiklių santykio vertė, bet ne pats mirtingumo rodiklis. Viena iš galimų problemų yra, kad modelis remiasi proporcinių rizikų prielaida, kuri gali galioti ne visiems duomenų kintamiesiems.

Lee - Carter modelio pagalba mirtingumo rodiklis išskaidomas į žmogaus amžiaus ir kalendorinio laikotarpio komponentes. Metodas išskiria nuo kitų metodų tuo, kad jis skirtas ne tiek išgyvenamumo analizei, bet mirtingumo prognozėms. Modelis pasižymi tuo, kad naudoja stochastinę prognozavimą ilgalaikėms mirtingumo tendencijoms modeliuoti.

Konkuruojančių rizikų modeliai skirti situacijoms, kai asmenys gali patirti vieną iš kelių įvykių. Šie modeliai skiriasi nuo anksčiau minėtų modelių, nes juose atsižvelgiama į tai, kad skirtingi patirti įvykiai gali turėti įtakos išgyvenamumo ar kitai dominančiai tikimybei.

Pagrindinių metodų bruožų palyginimas pateiktas 1 - oje lentelėje, kurioje išsamiai aprašyti kiekvieno metodo pagrindiniai tikslai ir aspektai. Apibendrinant galima teigti, kad Kaplan - Meier ir Cox metodai yra šiek tiek paprastesni, bet mažiau lankstūs. Lee - Carter metodai skirti mirtingumui prognozuoti, kur yra svarbūs įvykio metai, o konkuruojančių rizikų metodai skirti vienas kitą išskiriančių įvykių tipų analizei.

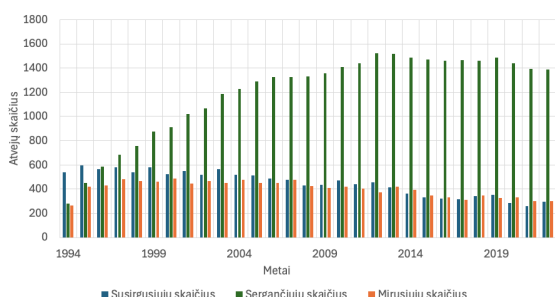
Metodas	Pagrindinis tikslas	Pagrindiniai aspektai
Kaplan - Meier	Įvertinti išgyvenamumo tikimybę $S(t)$ ir/arba $S_x(t)$.	Neparametrinis metodas. Lengva naudoti ir interpretuoti, pateikia išgyvenamumo tikimybes konkrečiais laiko momentais.
Cox proporcinių rizikų modelis	Nustatyti mirtingumo rodiklių santykį esant skirtingoms rizikoms.	Vertina mirtingumo rodiklių santykį, bet ne išgyvenamumo funkciją. Daroma prielaida, kad rizikos santykis laikui bėgant išlieka pastovus.
Lee - Carter	Prognozuoti mirtingumo pokyčius ateityje.	Stochastinis modelis išskaido logaritminius mirtingumo rodiklius, todėl ypač tinka ilgalaikėms mirtingumo prognozėms. Jis leidžia nustatyti konkretaus amžiaus tendencijas dideliuose duomenų rinkiniuose ir gali būti naudojamas ateities mirtingumo rodiklių prognozavimui.
Konkuruojančių rizikų modelis	Įvertinti tikimybę mirti, kai yra ir kita pasitraukimo iš stebimųjų aibės priežastis.	Apskaičiuoja kiekvienos rizikos tikimybes, atsižvelgiant į nepriklausomą rizikų konkurenciją, kuri leidžia tiksliai įvertinti skirtingų įvykių įtaką mirtingumui.

1 lentelė. Kaplan - Meier, Cox proporcinių rizikų, Lee - Carter ir konkuruojančių rizikų modelių palyginimas

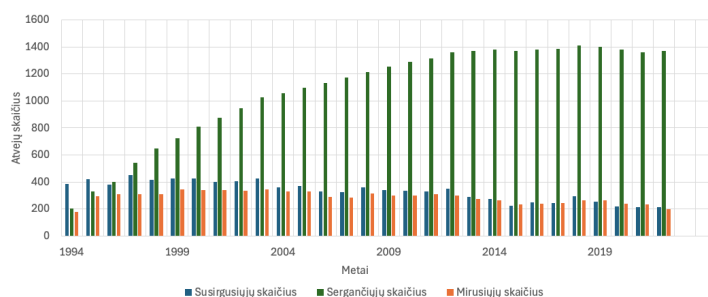
2. Duomenų šaltiniai ir pirminė analizė

Duomenų paruošimas yra esminis žingsnis, nuo kurio priklauso bet kurio statistinio modelio kokybė. Jei duomenys yra sugadinti arba nekokybiški, modelio rezultatai ir bet kokia su juo atlikta analizė gali būti netikslūs ir nepatikimi. Pirmasis ir svarbiausias aspektas yra duomenų šaltinis. Vėžiu sergančiųjų pacientų mirtingumo analizė atlikta naudojantis Nacionalinio vėžio instituto (NVI) duomenimis. Nacionalinio vėžio instituto vėžio registras yra Lietuvos registras, kurio tikslas – registruoti susirgimus onkologinėmis ligomis visoje Lietuvos teritorijoje, kaupti, saugoti, sisteminti ir teikti registro duomenis. Nagrinėti pacientų, kuriems liga diagnozuota 1994 - 2022 metais duomenys. Buvo gauti ir analizuoti šie duomenys apie kiekvieną asmenį, sergantį skrandžio, krūties ar prostatos vėžiu:

1. Paciento gimimo data.
2. Paciento lytis.
3. Diagnozės nustatymo data.
4. Diagnozės TLK kodas.
5. Diagnozės nustatymo aplinkybės.
6. Ligos stadija diagnozės nustatymo metu.
7. Paskutinės apžiūros data (Follow up date).
8. Mirties data, jei pacientas miręs.

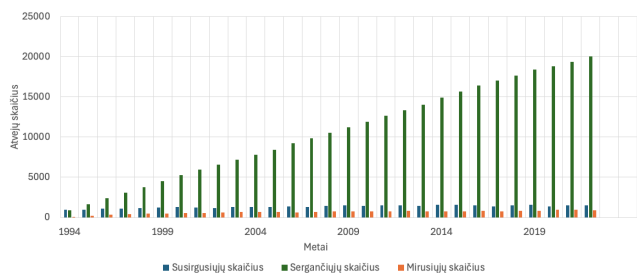


2 pav. Skrandžio vėžiu susirgusiųjų ir mirusiųjų skaičius 1994 - 2022, vyrai

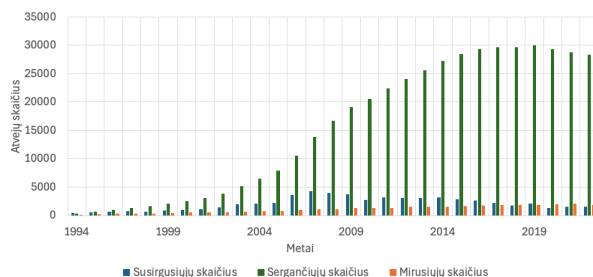


3 pav. Skrandžio vėžiu susirgusiųjų ir mirusiųjų skaičius 1994 - 2022, moterys

Detalesnė gautų duomenų analizė pateikta 2 pav. ir 3 pav., kur matomi skrandžio vėžio vyrų ir moterų susirgimų ir mirčių skaičius 1994 - 2022 metais. Galima pastebėti, kad vyrų susirgimų skaičius yra didesnis nei moterų. Taip pat, nors kiekvienais metais susirgimų ir mirčių skaičius mažėja, nuo 2014 metų mirčių skaičius lenkia susirgimus. Tai gali nutikti tada, kai kurie susirgimai diagnozuojami pavėluotai arba mažėja susirgimų dėl profilaktikos, o mirtys atkeliauja iš ankstesnių laikotarpių. Tokiu atveju mirčių skaičius, lyginant su tais metais diagnozuotų ligų skaičiumi, bus didesnis.

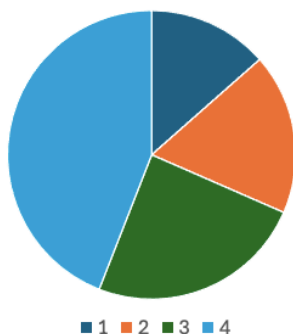


4 pav. Krūties vėžiu susirgusiųjų ir mirusiųjų skaičius 1994-2022, moterys

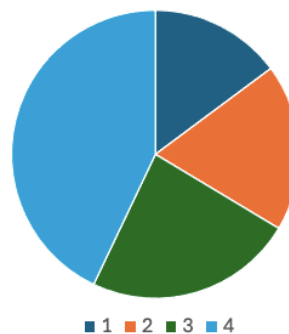


5 pav. Prostatos vėžiu susirgusiųjų ir mirusiųjų skaičius 1994-2022, vyrai

Pateiktuose 4 pav. ir 5 pav. matomi krūties ir prostatos vėžio susirgimų ir mirčių skaičius 1994 - 2022 metais. Iš šių vėžio rūšių ryškėjanti problema yra ne tik didelis susirgimų skaičius, bet ir didėjan- tis mirčių skaičius kiekvienais metais. Krūties vėžys - dažniausia moterų onkologinė liga ir pagrindinė mirties priežastis. 2006 - 2009 metais išryškėja didelis prostatos vėžio diagnozuotų atvejų skaičius. Pasak Valstybinės ligonių kasos prie Sveikatos apsaugos ministerijos prostatos vėžys - dažniausia vyrų onkologinė liga, bet profilaktiškai patikrinama tik kas ketvirtas. Prostatos vėžio ankstyvosios diagnosti- kos programa Lietuvoje vykdoma nuo 2006 metų. Didelis diagnozuotų prostatos vėžio atvejų skaičius gali būti diagnostikos programos rezultatas, nes tai leidžia anksti nustatyti ligą, kai ji dar nėra progresava- vusi. Ankstyva diagnostika padeda pagerinti gydymo rezultatus, sumažinti mirtingumą ir optimizuoti sveikatos išteklius. Be to, diagnostikos programos skatina reguliarias sveikatos patikras, kurios leidžia identifikuoti pacientus didesnės rizikos grupėse ir suteikti jiems reikiamą priežiūrą laiku.



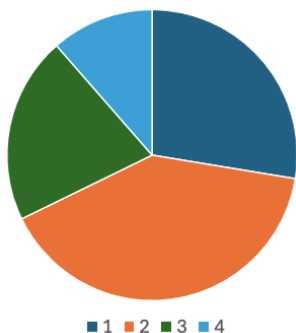
6 pav. Skrandžio vėžys stadijų pasiskirstymas, vy- rai



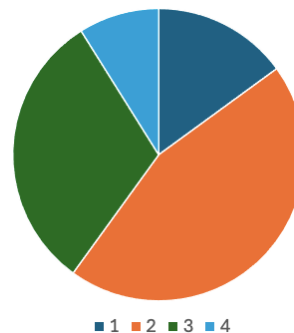
7 pav. Skrandžio vėžys stadijų pasiskirstymas, moterys

Analizuojant vėžio sergamumą pagal stadijas, 6 ir 7 paveiksluose matomas vėlyvos stadijos skrandžio vėžio paplitimas palyginus su kitomis stadijomis. Beveik 44 % vyrų ir 43 % moterų serga jau 4 stadijos vėžiu, kuris yra sudėtingiausias ir sunkiausiai gydomas etapas. Šis pastebėjimas atskleidžia, kaip svarbu ankstyva diagnozė ir prevencinės priemonės, kad būtų galima nustatyti ligą kuo anksčiau.

Kiek pozityviau atrodo 8 ir 9 paveiksluose pavaizduoti krūties ir prostatos vėžio stadijų pasiskirs- tymai. Didžioji dalis, 42 % krūties vėžio susirgimų yra antros stadijos. Šiame etape vėžys yra geriau gydomas, o pacientų prognozės yra palankesnės. Tuo tarpu prostatos vėžio antros stadijos – 45 %, taip pat suteikia viltį dėl sėkmingo gydymo ir galimo visiško išgyjimo.

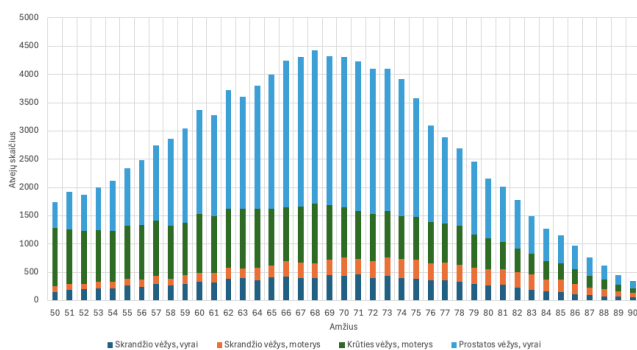


8 pav. Krūties vėžys stadijų pasiskirstymas, moterys

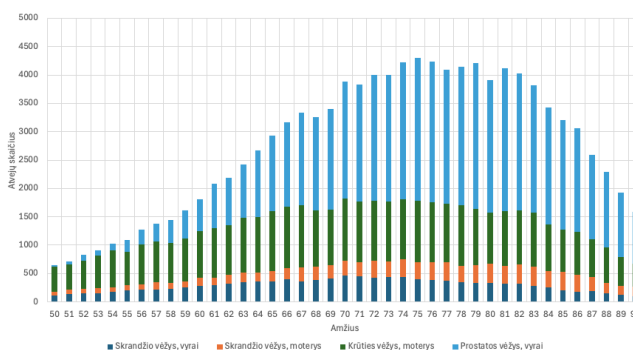


9 pav. Prostatos vėžys stadijų pasiskirstymas, vyrai

Žemiau, 10 paveiksle, matoma, jog dažniausiai asmenys suserga būdami 70 - 75 metų amžiaus nepriklausomai nuo lyties ar vėžio lokalizacijos. Didžiausias šuolis įvyksta prostatos vėžiu sergančių asmenų grupėje. Skandžio vėžiu diagnozuotiems asmenims šis skirtumas nėra toks toks didelis. Tuo tarpu 11 paveiksle vaizdas lyg prisilinkęs į dešinę lyginant su 10 paveikslu. Tai yra, jeigu pacientai dažniausiai suserga būdami 65 -75 metų amžiaus, jie dažniausiai miršta 75 - 85 metų.



10 pav. Atvejų pasiskirstymas pagal amžių diagnozės metu



11 pav. Atvejų pasiskirstymas pagal amžių mirties arba tyrimo pabaigos metu

Papildomos duomenų lentelės pateiktos 4 - ame priede.

3. Rezultatai

3.1. Sergančių vėžiu pacientų mirtingumo tikimybių palyginimas su populiacijos mirtingumo tikimybėmis pagal amžių

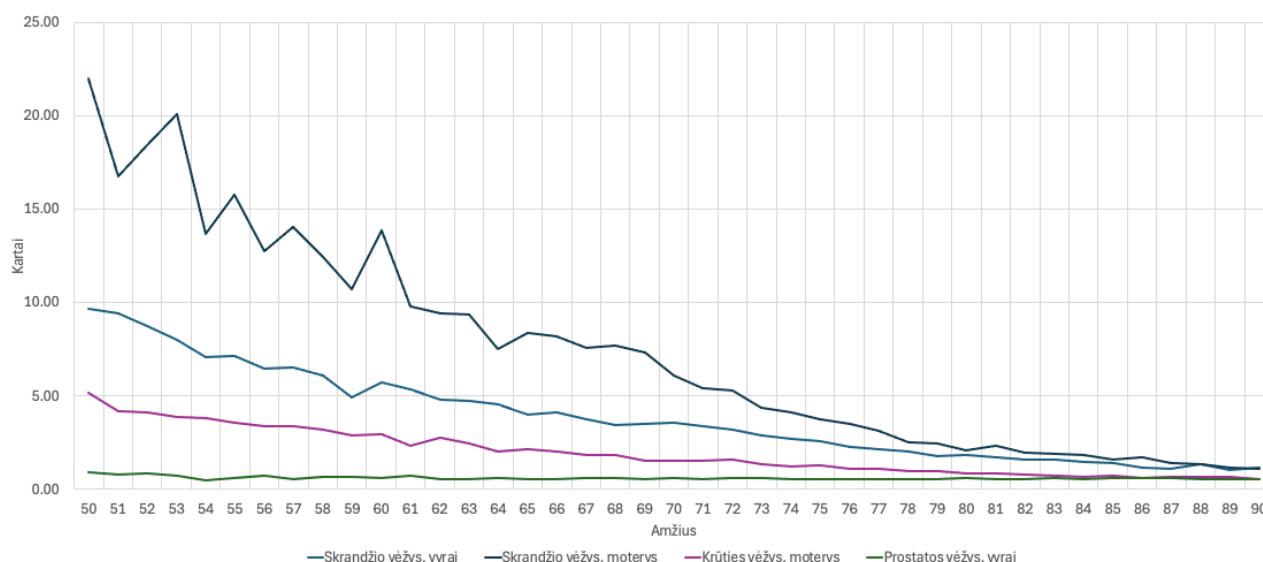
Lyginant vėžiu sergančių asmenų duomenų rinkinio mirtingumo tikimybes q_x tam tikrame amžiaus tarpsnyje su bendros populiacijos mirtingumo tikimybėmis q_x , galima gauti vertingų įžvalgų apie vėžio poveikį mirtingumui skirtingose amžiaus grupėse. Analizuojant, kaip šios tikimybės kinta ir susilieja vėlesniame amžiuje, galima atskleisti svarbias sveikatos priežiūros, ligos progresavimo ir mirtingumo rizikos tendencijas.

Skaičiavimai atlikti naudojant duomenis, kurie yra suskirstyti pagal amžiaus grupes ir atsižvelgia į tai, kiek mėnesių asmuo praleido tam tikrame amžiaus intervale tam tikrais metais. Apskaičiuojant mirtingumo tikimybę q_x , suskaičiuojama, kiek mirčių įvyko per pasirinktą laikotarpį kiekvienoje amžiaus grupėje. Tikimybė mirti per tam tikrą amžiaus intervalą apskaičiuojama kaip mirusiųjų skaičiaus d_x santykis su gyvų asmenų praleistu laiku L_x . Tai galima išreikšti formule:

$$q_x = \frac{d_x}{L_x},$$

kur q_x – mirtingumo tikimybė amžiaus grupėje x , d_x – mirčių skaičius per tam tikrą amžiaus intervalą x , L_x – bendras gyvų asmenų praleistas laikas amžiaus grupėje x .

Sergančių vėžiu pacientų mirtingumo tikimybių palyginimas su populiacijos mirtingumo tikimybėmis pagal amžių yra atliktas naudojant Nacionalinio vėžio instituto ir mortality.org [7] duombazės gautus duomenis. Žemiau, 12 paveiksle, matoma, kiek kartų sergančių vėžiu asmenų tikimybė mirti yra didesnė nei bendros populiacijos. Vyrų ir moterų mirtingumas vertintas atskirai.



12 pav. Sergančių vėžiu pacientų mirtingumo tikimybių palyginimas su populiacijos mirtingumo tikimybėmis pagal amžių

Kaip galima pamatyti 12 paveiksle, vidutinio amžiaus grupėse vėžiu sergančių asmenų mirtingumo tikimybė q_x paprastai yra daug didesnė nei visos populiacijos. Pavyzdžiui, 53 metų skrandžio

vėžiu sergančių moterų tikimybė mirti yra 20 kartų didesnė nei bendros moterų 53 metų populiacijos. Tokio amžiaus 8 kartus didesnė rizika mirti skrandžio vėžiu sergantiems vyrams nei vyrams iš bendros populiacijos. Dvigubai mažesnė, 4 kartus, yra krūties vėžiu tokio pat amžiaus sergančių moterų tikimybė mirti. Optimistiškai atrodo prostatos vėžiu sergančių 53 metų amžiaus tikimybė mirti palyginus su tokio pat amžiaus vyrų iš bendros populiacijos tikimybe. Vėžys, ypač agresyvesnės jo formos, labai padidina mirtingumo riziką tiek dėl pačios ligos, tiek dėl galimo šalutinio gydymo poveikio ar komplikacijų visose amžiaus grupėse. Priešingai, bendrojo gyventojų mirtingumas vidutinio amžiaus grupėse yra santykinai mažas, nes daugumai geros sveikatos žmonių nekyla tokia didelė gyvybei pavojingų ligų rizika.

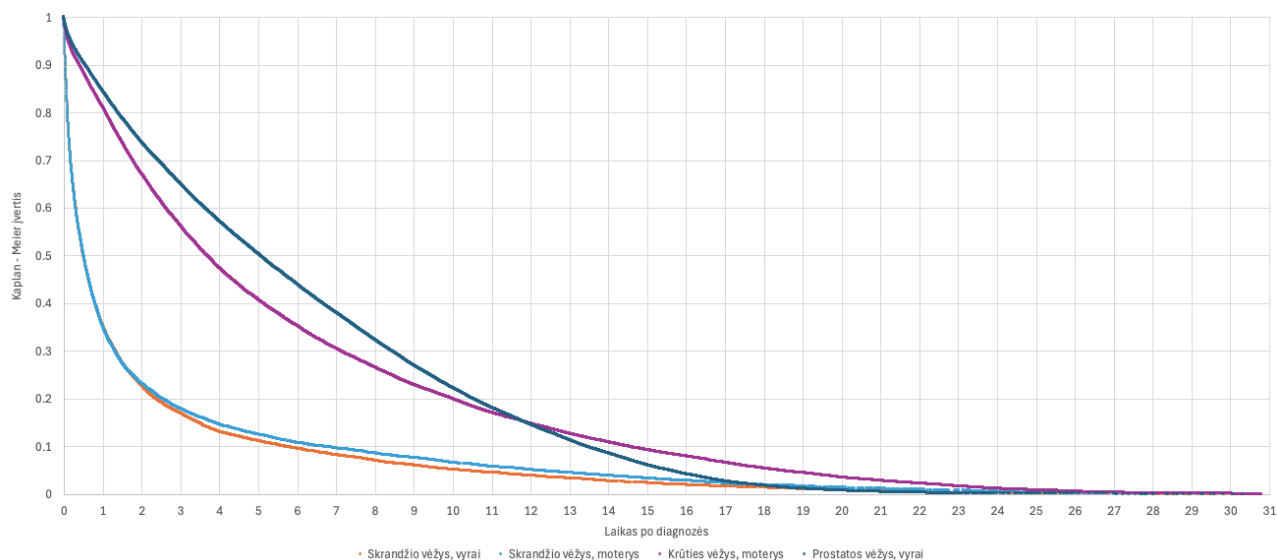
12 paveiksle taip pat matoma, kad didėjant amžiui, vėžiu sergančių pacientų ir visos populiacijos mirtingumo tikimybė q_x turi tendenciją suartėti ir galiausiai tampa panašesnė labai senyvo amžiaus grupėse. Šį supanašėjimą galėtų lemti kelios priežastys. Mirtingumas vyresniame amžiuje smarkiai išauga ir dažnai pasiekia tokį lygį, kuris prilygsta vėžiu sergančių pacientų mirtingumui. Vėžio progresavimas vyresniame amžiuje dažnai sulėtėja dėl ląstelių aktyvumo pokyčių ir lėtesnio naviko augimo.

Vėžiu sergančių pacientų ir vyresnio amžiaus gyventojų mirtingumo tikimybių q_x supanašėjimas turi didelę reikšmę visuomenės sveikatai ir sveikatos priežiūros politikai. Be to, ryškus vėžiu sergančių pacientų ir bendros populiacijos mirtingumo tikimybės skirtumas vidutinėse amžiaus grupėse patvirtina tikslinių atrankinės patikros ir ankstyvosios diagnostikos programų poreikį. Tačiau vyresnio amžiaus suaugusiesiems gali būti tikslinga iš naujo įvertinti tokių tyrimų naudą, nes su amžiumi vėžio poveikis gyvenimo trukmei mažėja.

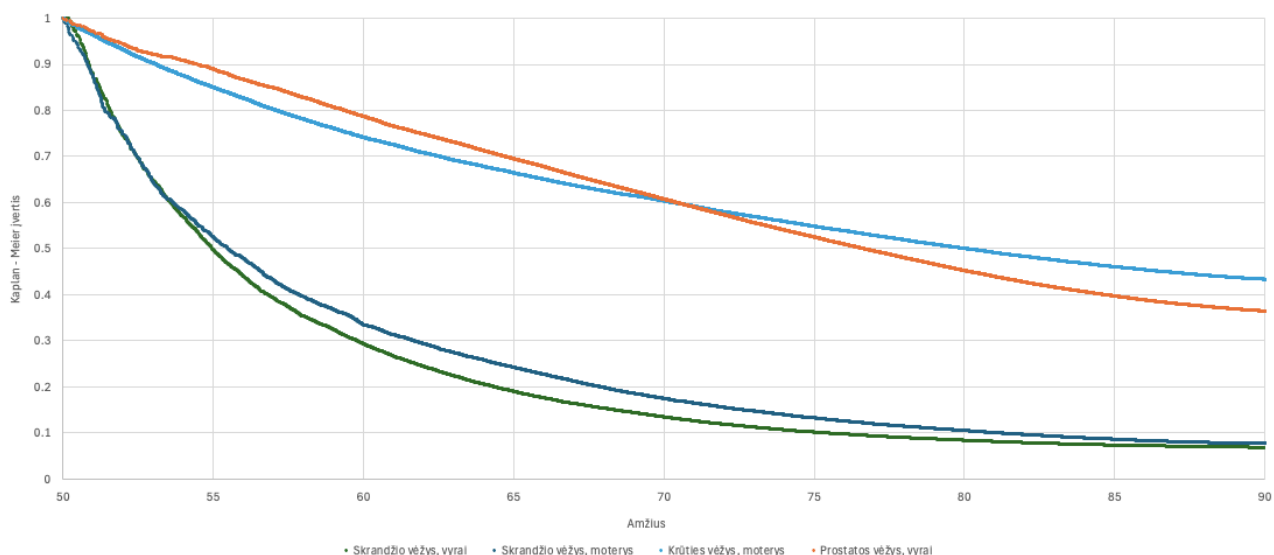
3.2. Kaplan - Meier metodo rezultatai

Kaplan - Meier kreivės naudojamos siekiant įvertinti išgyvenamumą laikui bėgant surandant tikimybę, kad tiriamųjų grupė išgyvens po tam tikro laiko. $S_x(0)$ lygu 1, o vėliau reikšmės mažėja. Kaplan - Meier kreivėse išgyvenamumas stebimas tik pagal vieną veiksnį: laiką metais nuo ligos pradžios arba amžių. Amžiaus intervalas pasirinktas nuo 50 iki 90 metų dėl didelio susirgimų skaičiaus ir patikimesnių rezultatų tikimybės.

Kaplan - Meier įvertis pagal laiką nuo ligos diagnozės pradžios pateiktas 13 paveiksle. Jame galima matyti ypač didelį išgyvenamumo tikimybės sumažėjimą skrandžio vėžio pacientų iš karto po ligos pradžios. Todėl tokių pasekmių kaip mirties ar agresyvaus ligos progresavimo rizika yra didelė netrukus po ligos pradžios. Prabėgus keleriems metams po susirgimo kreivė paplokštėja, o tai reiškia, kad laikui bėgant miršta mažiau asmenų. Pacientai, išgyvenę pradinį didelės rizikos laikotarpį, vėliau ilgiau išgyvena ir miršta ne taip greitai. Apibendrinant galima teigti, kad skrandžio vėžio pradinis mirtingumas yra didelis, tačiau ilgesnį laiką išgyvenusieji gali pasiekti santykinai stabilią būseną. Palyginus vyrų ir ir moterų skrandžio vėžio kreives, galima daryti išvadą, jog nors amžius yra svarbus ir svarus rizikos mirti veiksnys, gretutinės ligos, žalingi įpročiai ar blogas gyvenimo būdas gali būti svarbesni faktoriai tokiam staigiam mirtingumui po ligos diagnozės nustatymo. Stebint Kaplan - Meier įvertį pagal laiką nuo susirgimo krūties vėžiu, kreivė mažėja tolygiau, o tai rodo, kad išgyvenamumas krūties vėžiu sergančių pacientų yra geresnis nei skrandžio. Tai gali nutikti dėl veiksmingo gydymo ar ne tokio agresyvaus ligos progresavimo. Geriausias išgyvenamumas pagal išgyvenamą laikotarpį po diagnozės nustatymo iš visų šiame darbe lygintų vėžio rūšių yra prostatos. Tai labiausiai pastebima pačioje pradžioje, tai yra, per pirmuosius 12 metų. Praėjus jiems, krūties išgyvenamumas pralenkia prostatos vėžio išgyvenamumą.

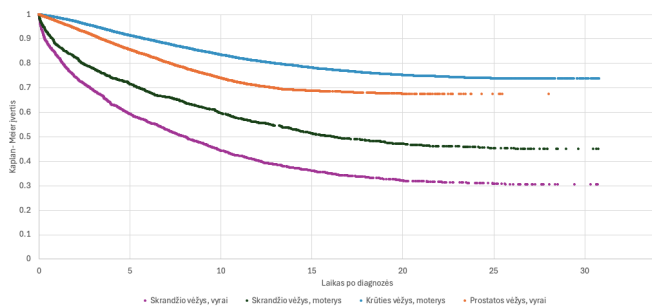


13 pav. Kaplan - Meier išgyvenamumo įvertis pagal laiką (metais) po diagnozės

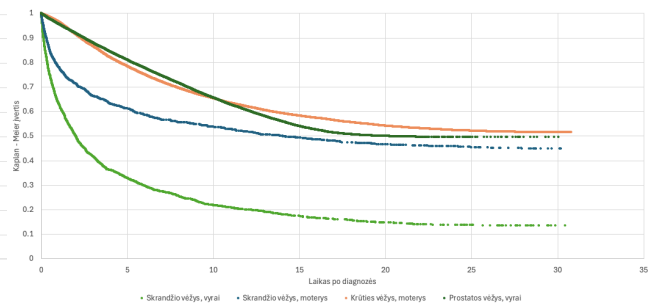


14 pav. Kaplan - Meier 50 metų asmens išgyvenamumo funkcija

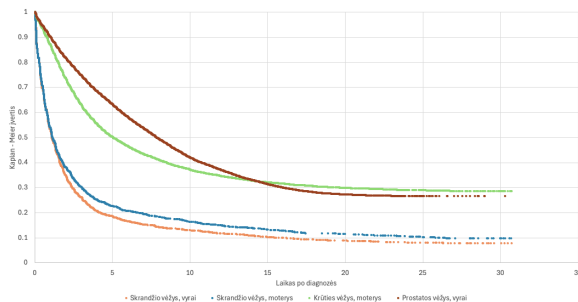
Kaplan - Meier išgyvenamumo funkcija leidžia apskaičiuoti išgyvenamumo tikimybes ne tik pagal laiką nuo diagnozės, bet ir pagal amžių. Pavyzdžiui, 50 metų amžiaus asmeniui galima įvertinti tikimybę sulaukti 55, 60 ir tolesnių metų, tačiau šią analizę galima atlikti bet kuriam amžiui. Tai suteikia galimybę plačiau įvertinti išgyvenamumą pagal skirtingus amžiaus etapus ir laiką nuo diagnozės. 14 paveiksle pateiktas Kaplan - Meier išgyvenamumo įvertis 50 metų asmeniui. Kaip ir būtų galima tikėtis, matomas tolygus ir laipsniškas kreivės mažėjimas. Išgyvenamumas nuosekliai mažėja su amžiumi, bet nėra staigaus kritimo konkrečiame amžiuje. Vyrų sergančių skrandžio vėžiu išgyvenamumo kreivė pagal amžių atspindi, kad rizika mirti didėja lygiagrečiai su amžiaus didėjimu. Todėl vyresnio amžiaus žmonėms prevencinės priemonės galėtų būti intensyvesnės, kad būtų galima pašalinti su amžiumi susijusią bendrą riziką sveikatai. Moterų, sergančių skrandžio vėžiu rezultatai kardinaliai nesiskiria nuo vyrų, tačiau moterų išgyvenamumo rezultatai yra geresni. Galima pastebėti, kad moterų išgyvenamumo kreivės palaipsniui mažėja lėčiau nei vyrų, todėl tikėtina ilgesnė tikėtina gyvenimo trukmė arba vėlesnė mirtis. Ši tendencija nėra nauja ir jau buvo užfiksuota daugelyje tyrimų (pvz., [9], [1]), kuriuose moterų išgyvenamumo tikimybė įvairiais amžiaus tarpsniais yra didesnė. Todėl svarbu taikyti ir ieškoti unikalaus gydymo metodo, nepamirštant atsižvelgti tiek į amžių, tiek į lytį. Kiek geriau atrodo krūties vėžiu sergančių moterų išgyvenamumo prognozės. Išgyvenamumo kreivė mažėja tolygiai, beveik tiesiškai, labiausiai tiesiškumas matosi nuo 50 iki maždaug 65 metų amžiaus. Toks išgyvenamumo kreivės mažėjimas rodo, kad didėjantis amžius yra glaudžiai susijęs su didėjančia mirtingumo rizika, greičiausiai dėl natūralių senėjimo procesų. Taigi, jaunesni asmenys turi geresnes išgyvenamumo perspektyvas. Prostatos išgyvenamumo kreivės mažėjimas laikui bėgant rodo, kad tiriamą ligą gali turėti nuolatinį poveikį išgyvenamumui, be ypatingo laikotarpio, kai mirtingumo rizika žymiai sumažėja. Ilgalaikė priežiūra ir reguliarūs stebėjimai yra būtini net kelerius metus po diagnozės nustatymo.



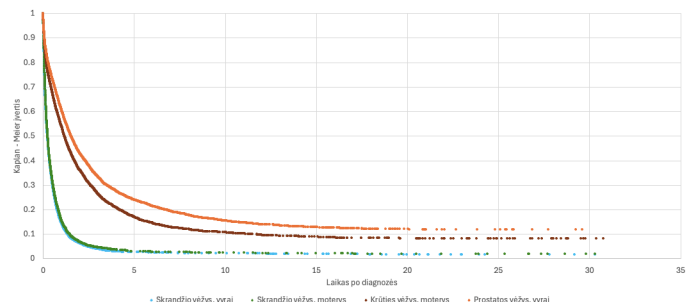
15 pav. Kaplan - Meier išgyvenamumo įvertis pagal laiką nuo diagnozės, 1 stadija



16 pav. Kaplan - Meier išgyvenamumo įvertis pagal laiką nuo diagnozės, 2 stadija



17 pav. Kaplan - Meier išgyvenamumo įvertis pagal laiką nuo diagnozės, 3 stadija



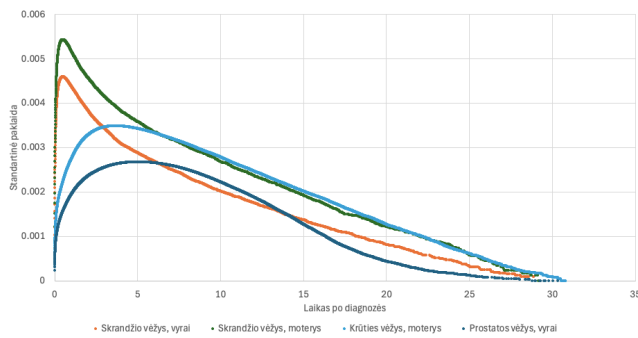
18 pav. Kaplan - Meier išgyvenamumo įvertis pagal laiką nuo diagnozės, 4 stadija

Buvo ištirtas išgyvenamumas pagal ligos stadijas diagnozės nustatymo metu. 15 paveiksle pateikti Kaplan - Meier išgyvenamumo įverčiai pagal laiką nuo diagnozės nustatymo 1 stadijos sergančių pacientų skrandžio, krūties ir prostatos vėžio. Geriausias išgyvenamumas yra krūties vėžio, tada seka prostatos ir skrandžio vėžiai. Atsižvelgiant į lytį, galima pastebėti, kad skrandžio vėžiu sergančios moterys turi didesnę tikimybę išgyventi. 16 paveiksle, kur pateikta 2 stadija, vėlesniais ligos išgyvenimo metais įvertis visų vėžio rūšių yra panašus, tik išsiskiria skrandžio vėžiu sergančių vyrų įvertis. Jis yra mažesnis daugiau nei 3 kartus lyginant su kitomis nagrinėtomis vėžio rūšimis. Pastebima, kad per pirmuosius 10 metų po 2 stadijos vėžio diagnozės prostatos vėžys turi geresnę tikimybę išgyventi, tačiau vėliau kaip ir 1 stadijoje, krūties vėžio kreivė yra virš visų kitų.

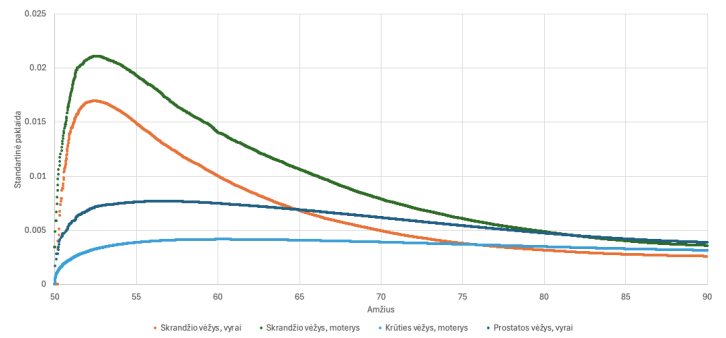
Analizuojant išgyvenamumą pagal stadijas, 17 paveiksle, pastebima, kad 3 stadijos išgyvenamumo tikimybės mažėja staigiau, o tai reiškia, jog išgyvenamumas šios stadijos yra prastesnis nei pirmos ar antros stadijos. Pateiktame 16 paveiksle galima matyti, jog jau 3 stadijoje supanašėja skrandžio vėžio kreivių judėjimas tarp vyrų ir moterų. Aukščiau esančiame 18 paveiksle, esant 4 stadijos vėžiui, Kaplan - Meier įvertis rodo trumpą išgyvenamumą iškart po ligos diagnozės, nors vėliau kreivės juda tiesiškiau ir pragyvenus kritinį 5 metų mirtingumo laikotarpį išlieka panaši tikimybė išgyventi tolesnius metus. Kaip ir kitų stadijų paveiksluose, krūties ir prostatos vėžio išgyvenamumas yra geresnis nei skrandžio.

19 ir 20 paveiksluose pateiktos išgyvenamumo kreivių standartinės paklaidos. Skrandžio, krūties ir prostatos vėžio kreivių standartinių paklaidų skirtumai rodo, kad išgyvenamumo įverčių tikslumas kiekvieno vėžio tipo ir lyties atveju yra skirtingas. Skrandžio vėžio kreivės tam tikrais laiko intervalais pasižymi didesnėmis paklaidomis, tai reiškia, kad skrandžio vėžio išgyvenamumo progno-

zēs gali būtī mažiau tikslīos, palyginti su krūties ar prostatos vėžiu. Tai labiausiai atspindi kreivėse pagal amžių.



19 pav. Kaplan - Meier išgyvenamumo įverčio standartinės paklaidos pagal laiką nuo diagnozės

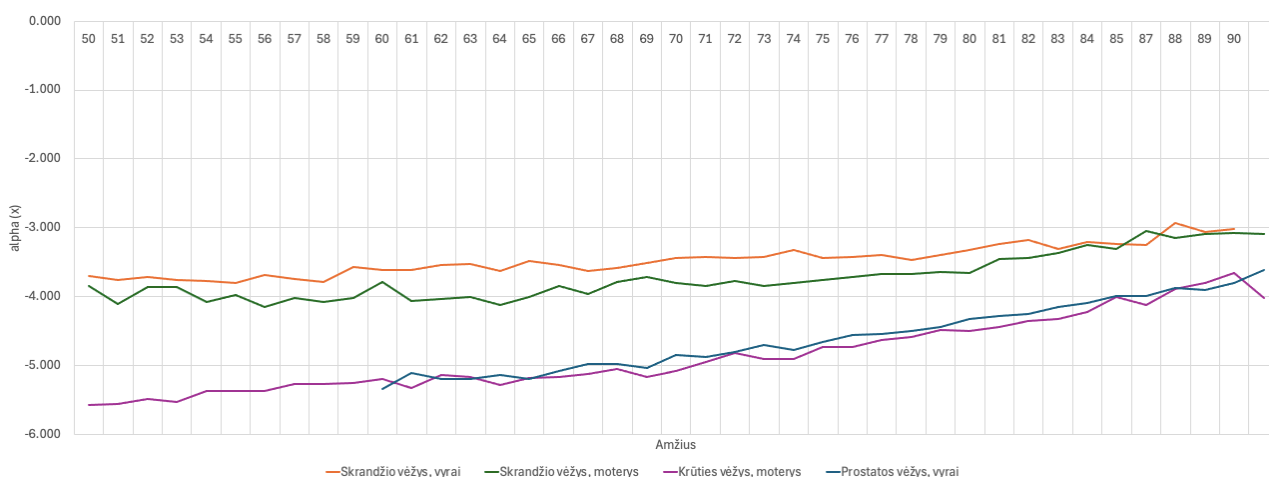


20 pav. Kaplan - Meier išgyvenamumo įverčio standartinės paklaidos pagal amžių

3.3. Lee - Carter metodas

Lee - Carter metodas yra plačiai naudojamas statistinis modelis, skirtas analizuoti ir prognozuoti mirtingumo rodiklius laikui bėgant. Paprastai modelis atskleidžia ilgalaikes tendencijas, tokias kaip mirtingumo mažėjimas dėl medicinos pažangos, gyvenimo būdo pokyčių ir panašiai. Modelis leidžia tiksliau prognozuoti ir nustatyti, kurioms amžiaus grupėms bėgant laikui mirtingumo rizika yra mažiausia. Skrandžio ir krūties vėžio analizė atlikta nuo 50 - 90 metų, tuo tarpu, prostatos - 60 - 90 metų. Vėžio atsiradimas ir progresavimas dažnai būna susijęs su senėjančiais žmonėmis. Vėžys dažnai diagnozuojamas žmonėms, kurie yra vyresni nei 50 metų, nes rizika susirgti didėja su amžiumi. Todėl intervalas nuo 50 iki 90 amžiaus 1994 - 2018 metais leidžia stebėti didžiausią kiekį asmenų kiekviename amžiuje, kiekvienais kalendoriniais metais. Intervalai pasirinkti, atsižvelgiant į turimus duomenis.

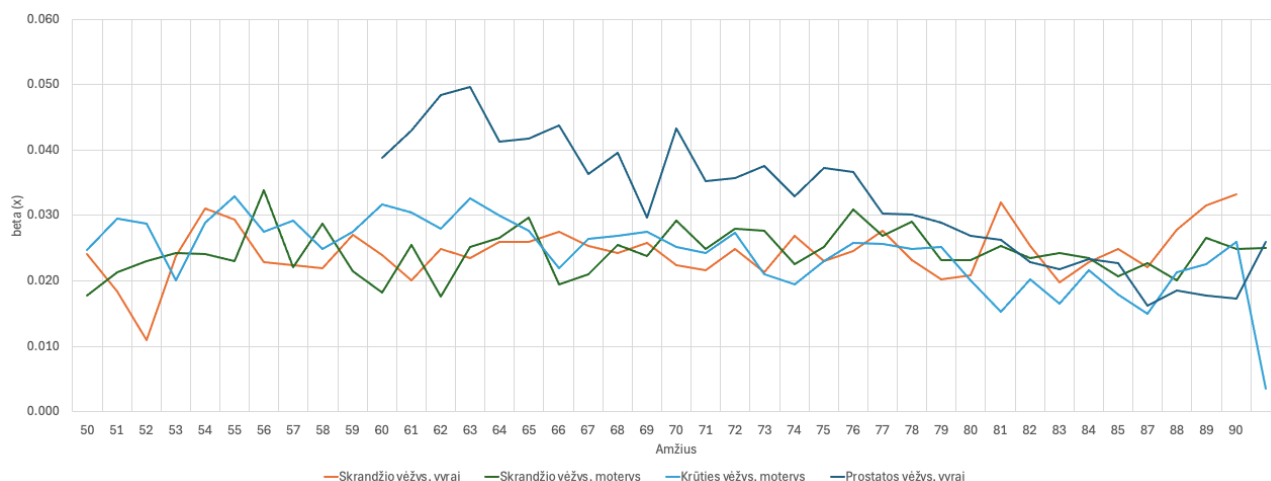
Komponentė $\alpha(x)$, atitinkanti centrinio mirtingumo dažnio logaritmo vidurkį per stebėjimų laikotarpį apskaičiuota ir pateikta 21 paveiksle. Nedideli kreivės pasviravimai gali atspindėti nepriklausomus pokyčius arba tam tikrus veiksnius, turinčius įtakos specifinėms amžiaus grupėms. Rezultatai rodo, kad nors amžius išlieka svarbiu veiksniu, skirtumas tarp pradinio mirtingumo tarp šių amžių yra nedidelis. Mirtingumo sumažėjimas pagal amžių yra susijęs su išoriniais veiksniais, tokiais kaip sveikatos priežiūros pažanga ir pagerėjusios gyvenimo sąlygos vyresnio amžiaus grupėse.



21 pav. Lee - Carter metodas, $\alpha(x)$

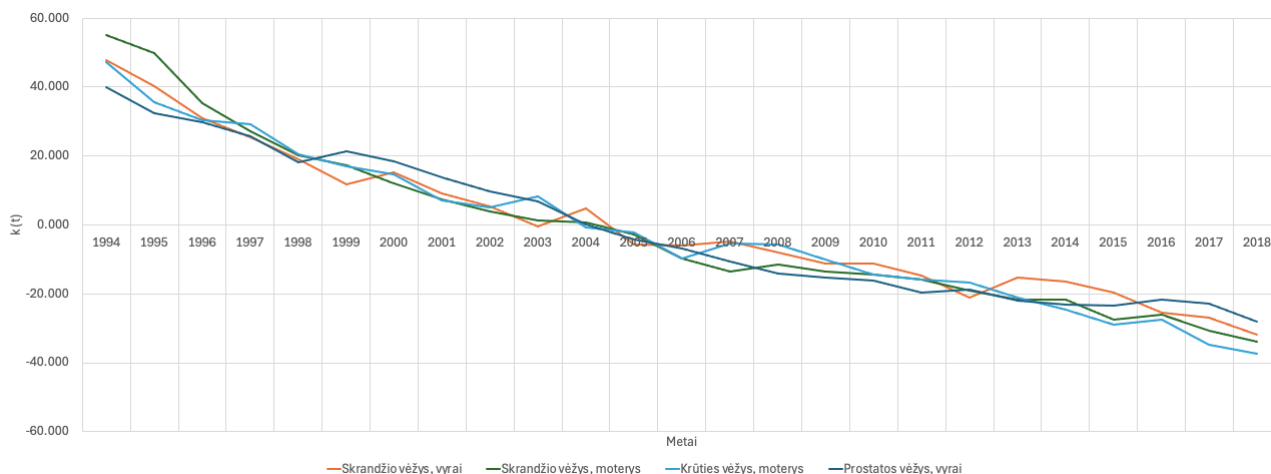
Skrandžio vėžiu sergančių vyrų ir moterų 22 paveiksle β_x reikšmės skirtingose amžiaus grupėse svyruoja vidutiniškai, su tam tikrais pakilimais ir nuosmukiais, tačiau iš esmės išlieka panašioje tiesėje, kuri rodo, kad mirtingumo pokyčiai yra maždaug vienodi visose amžiaus grupėse. Panašiai yra ir su krūties vėžiu. Prostatos vėžio linija rodo gana stabilias β_x reikšmes. Šis stabilumas rodo, kad vyresnio amžiaus vyrų mirtingumas nuo prostatos vėžio mažiau priklauso nuo bendrų mirtingumo tendencijų pokyčių, galbūt dėl to, kad prostatos vėžys paprastai lėčiau progresuoja ir vyresnio amžiaus pacientams taikomas ne toks agresyvus gydymas. Apibendrinant, β_x reikšmės šiame paveiksle atspindi skirtingus mirtingumo jautrumo lygius skirtingose amžiaus grupėse ir vėžio lokalizacijose. Didžiausios β_x reikšmės rodo, kad amžius arba vėžio rūšis yra jautresnės bendriems mirtingumo pokyčiams. Tuo tarpu panašios arba mažos vertės reiškia, kad amžiaus grupės arba vėžio tipas yra mažiau veikiamos

šių tendencijų, o tai gali atspindėti pastovią mirtingumo riziką, kuriai neturi didelės įtakos bendrų mirtingumo tendencijų pokyčiai.



22 pav. Lee - Carter metodas, $\beta(x)$

1994 – 2018 metais visų vėžio rūšių k_t (23 pav.) vertės nuolat mažėja, o tai rodo mirtingumo rodiklių mažėjimą. Tikėtina, kad ši tendencija atspindi vėžio prevencijos, gydymo ar gyvenimo būdo pokyčių, turinčių įtakos vėžio paplitimui ar mirtingumui, pagerėjimą. Tiek vyrų, tiek moterų skrandžio vėžys, krūties ir prostatos vėžys pasižymi panašia mažėjimo tendencija, nors tarp lyčių yra nedidelių skirtumų. Vis dėlto, nuo 2008 metų mažėjimas tapo lėtesnis, o tam tikrais laikotarpiais pastebimi nedideli svyravimai, kai kuriais metais k_t šiek tiek padidėja, ypač vyrų skrandžio vėžio atveju. Tačiau Lee – Carter metodu nedideli mirtingumo svyravimai laikomi normaliais.



23 pav. Lee - Carter koeficiento $k(t)$ grafikas

23 paveiksle matoma, kad moterų atveju k_t vertės iš pradžių yra didesnės nei vyrų, o tai rodo, kad iš pradžių mirtingumas buvo didesnis. Laikui bėgant abiejų lyčių mirtingumo tendencijos šiek tiek susilygina, tačiau moterų mirtingumo rodikliai ir toliau išlieka didesni. Skrandžio vėžys iš pradžių turi didžiausias reikšmes ir turi staigią mažėjimo tendenciją. Prostatos vėžys rodo nuolatinę k_t mažėjimo tendenciją, kuri gali atspindėti ankstyvosios diagnostikos ir gydymo pagerėjimą. Tendencija panaši į

kitas paveiksle matomas vėžio tendencijas.

Papildomos Lee - Carter metodo rezultatų lentelės pateiktos 4 - ame priede.

3.4. Cox proporcinių rizikų modelis

Cox proporcinių rizikų modelis yra statistinė priemonė, padedanti suprasti rizikos veiksnių ir skrandžio, krūties ir prostatos vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumo ryšį. Duomenys buvo analizuojami pagal lytį, amžių ir kalendorinius metus. Šiame skyriuje pateikiami rezultatai, daugiausia dėmesio skiriant amžiaus įtakai.

Ištirtas asmenų, sergančių skrandžio vėžiu, mirtingumas matomas 2 lentelėje. Vyrų koeficientas yra 0,0608, o rizikos santykis ($\exp(\text{coef})$) 1,063, rodantis nedidelį, bet statistiškai reikšmingą rizikos padidėjimą vyrams, lyginant su moterimis. Amžius yra pagrindinis veiksnys, darantis įtaką rizikai, nes vyresnio amžiaus žmonių grupėse koeficientai ir rizikos santykiai nuolat didėja. 71 metų amžiaus rizikos koeficientas yra 1,210, tai yra, 21 % didesnis, palyginti su 50 metų amžiaus grupe. Asmeniui sulaukus 76 metų, rizikos santykis padidėja iki 1,297, tai yra, rizika padidėja beveik 30 %. Taip pat, sulaukus 86 metų amžiaus, rizikos koeficientas padidėja iki 1,729 ir yra 72,9 % didesnė rizika. 90 metų, rizikos santykis padidėja beveik dvigubai.

Rezultatai rodo, kad skrandžio vėžiui yra svarbi amžiaus grupė, nuo kurios mirties tikimybė labai priklauso. Po 80 metų amžiaus ligos progresavimo ir su amžiumi susijusių veiksnių derinys sukuria stiprų poveikį, todėl šiems pacientams kyla ypač didelė rizika.

2 lentelė. Cox modelio santrauka, skrandžio vėžys

Variable	Coefficient	$\exp(\text{coef})$	SE(coef)	z	$\Pr(> z)$
Vyrai	0.060844	1.062733	0.015332	3.968	7.23×10^{-5} ***
Amžius 71	0.190929	1.210374	0.082462	2.315	0.020593 *
Amžius 74	0.236060	1.266250	0.082599	2.858	0.004265 **
Amžius 75	0.250508	1.284678	0.082690	3.029	0.002450 **
Amžius 76	0.260089	1.297046	0.083574	3.112	0.001858 **
Amžius 77	0.293661	1.341329	0.083586	3.513	0.000443 ***
Amžius 78	0.323615	1.382115	0.083961	3.854	0.000116 ***
Amžius 79	0.325371	1.384544	0.084735	3.840	0.000123 ***
Amžius 80	0.251890	1.286455	0.085339	2.952	0.003161 **
Amžius 81	0.303134	1.354095	0.085197	3.558	0.000374 ***
Amžius 82	0.391149	1.478678	0.086407	4.527	5.99×10^{-6} ***
Amžius 83	0.358245	1.430817	0.087272	4.105	4.04×10^{-5} ***
Amžius 84	0.366407	1.442542	0.090690	4.040	5.34×10^{-5} ***
Amžius 85	0.380816	1.463479	0.090240	4.220	2.44×10^{-5} ***
Amžius 86	0.547331	1.728633	0.094165	5.812	6.16×10^{-9} ***
Amžius 87	0.636292	1.889461	0.099511	6.394	1.61×10^{-10} ***
Amžius 88	0.532726	1.703570	0.103087	5.168	2.37×10^{-7} ***
Amžius 89	0.648165	1.912028	0.107674	6.020	1.75×10^{-9} ***
Amžius 90	0.686198	1.986149	0.114375	6.000	1.98×10^{-9} ***

Statistinės tinkamumo analizės rezultatai rodo, kad visų amžiaus grupių p - reikšmės yra itin mažos ($p < 0,001$), o tai patvirtina išvadų patikimumą. p reikšmė ($\Pr(>|z|)$) nurodo tikimybę, kad stebėtas rezultatas galėjo atsirasti atsitiktinai, jei tarp analizuojamų kintamųjų nėra tikro ryšio. Maža p reikšmė (pvz., $p < 0,001$) leidžia teigti, kad rezultatai yra statistiškai reikšmingi ir pagrindžia išva-

dą, jog amžius daro reikšmingą įtaką išgyvenamumui. Šie rezultatai išsamiai pateikti 3 lentelėje. Cox modelio konkordancijos indeksas ($C = 0,667$) rodo gerą prognozavimo tikslumą, o tai rodo, kad modelio rezultatai gerai sutampa su stebimais išgyvenamumo rezultatais. Modelis veiksmingai atspindi amžiaus ir lyties įtaką rizikai mirti, todėl jis yra vertinga analizės priemonė. Šis Cox proporcingų rizikų modelis leidžia išsamiai suprasti amžiaus ir lyties vaidmenį prognozuojant skrandžio vėžiu sergančių pacientų riziką. Amžius turi laipsnišką poveikį rizikai, o vyresnio amžiaus suaugusiųjų rizika yra gerokai didesnė. Lyčiai taip pat tenka svarbus vaidmuo, nes vyrų rizika yra didesnė nei moterų.

Statistic	Value
Concordance Index (C)	0.554 (SE = 0.002)
Likelihood Ratio Test (χ^2)	404.8 on 41 df, $p < 2 \times 10^{-16}$
Wald Test (χ^2)	425.9 on 41 df, $p < 2 \times 10^{-16}$
Score (Log-Rank) Test (χ^2)	431.2 on 41 df, $p < 2 \times 10^{-16}$

3 lentelė. Cox modelio tinkamumo statistika, skrandžio vėžys

4 lentelė. Cox modelio santrauka, krūties vėžys

Variable	Coefficient	exp(coef)	SE(coef)	z	Pr(> z)
Amžius 53	0.26603	1.30478	0.07888	3.373	0.000745 ***
Amžius 54	0.35936	1.43241	0.07760	4.631	3.64e-06 ***
Amžius 56	0.40445	1.49848	0.07599	5.322	1.02e-07 ***
Amžius 57	0.39303	1.48146	0.07599	5.172	2.32e-07 ***
Amžius 60	0.47875	1.61406	0.07478	6.402	1.53e-10 ***
Amžius 61	0.57632	1.77949	0.07380	7.809	5.74e-15 ***
Amžius 62	0.50323	1.65405	0.07397	6.803	1.02e-11 ***
Amžius 63	0.67546	1.96494	0.07196	9.386	< 2e-16 ***
Amžius 64	0.66617	1.94678	0.07214	9.235	< 2e-16 ***
Amžius 65	0.60082	1.82361	0.07321	8.207	2.26e-16 ***
Amžius 66	0.78097	2.18358	0.07285	10.720	< 2e-16 ***
Amžius 67	0.81909	2.26844	0.07158	11.442	< 2e-16 ***
Amžius 68	0.89740	2.45322	0.07039	12.749	< 2e-16 ***
Amžius 69	0.91977	2.50871	0.07148	12.868	< 2e-16 ***
Amžius 70	1.03109	2.80412	0.07169	14.383	< 2e-16 ***
Amžius 75	1.29649	3.65645	0.07231	17.931	< 2e-16 ***
Amžius 76	1.43336	4.19276	0.07208	19.885	< 2e-16 ***
Amžius 77	1.38171	3.98169	0.07404	18.662	< 2e-16 ***
Amžius 80	1.60169	4.96141	0.07613	21.039	< 2e-16 ***
Amžius 81	1.68691	5.40274	0.07826	21.554	< 2e-16 ***
Amžius 82	1.77442	5.89688	0.08029	22.099	< 2e-16 ***
Amžius 85	2.01605	7.50859	0.08810	22.885	< 2e-16 ***
Amžius 86	2.06607	7.89373	0.08940	23.111	< 2e-16 ***
Amžius 89	2.27649	9.74241	0.11808	19.279	< 2e-16 ***
Amžius 90	2.54635	12.76049	0.12905	19.731	< 2e-16 ***

4 lentelėje galima pastebėti, kad lyginant su skrandžio vėžio atveju, krūties vėžio rizikos santykis su amžiumi didėja daug sparčiau. Pavyzdžiui, 76 metų amžiaus rizikos santykis pasiekia 4,193, o

sulaukus 90 metų amžiaus jis išauga iki 12,760. Tai reiškia, kad beveik tris kartus, palyginti su 76 metų amžiaus rizikos santykiu. Šis augimas panašus į eksponentinį ir rodo didesnę su amžiumi susijusią padidėjusią riziką mirti.

Krūties vėžio atveju χ^2 vertė, pavyzdžiui, 4420, matoma 5 lentelėje yra gerokai didesnė nei skrandžio vėžio atveju (12250), o tai rodo didesnę su amžiumi susijusį poveikį krūties vėžiui. Rizikos koeficiento didėjimas po 70 metų amžiaus pabrėžia, kad vyresnio amžiaus moterims, kurios gali susidurti su neproporcingai sunkiomis pasekmėmis, būtina atidžiai tikrintis ir imtis specialiai pritaikytų intervencinių priemonių.

Statistic	Value
Concordance Index (C)	0.63 (SE = 0.002)
Likelihood Ratio Test (χ^2)	4420 on 40 df, $p < 2 \times 10^{-16}$
Wald Test (χ^2)	4703 on 40 df, $p < 2 \times 10^{-16}$
Score (Log-Rank) Test (χ^2)	5350 on 40 df, $p < 2 \times 10^{-16}$

5 lentelė. Cox modelio tinkamumo statistika, krūties vėžys

6 lentelė. Cox modelio santrauka, prostatos vėžys

Variable	Coefficient	exp(coef)	SE(coef)	z	Pr(> z)
Amžius 54	0.275109	1.316674	0.127011	2.166	0.030309 *
Amžius 56	0.285330	1.330201	0.123537	2.310	0.020906 *
Amžius 57	0.426168	1.531378	0.119732	3.559	0.000372 ***
Amžius 58	0.445113	1.560666	0.118416	3.759	0.000171 ***
Amžius 61	0.515866	1.675089	0.116464	4.429	9.45e-06 ***
Amžius 62	0.696063	2.005839	0.114551	6.076	1.23e-09 ***
Amžius 63	0.754195	2.125899	0.114410	6.592	4.34e-11 ***
Amžius 64	0.839438	2.315065	0.113573	7.391	1.46e-13 ***
Amžius 65	0.897680	2.453903	0.112953	7.947	1.90e-15 ***
Amžius 66	0.941658	2.564229	0.112394	8.378	< 2e-16 ***
Amžius 67	1.019029	2.770504	0.112081	9.092	< 2e-16 ***
Amžius 68	1.087234	2.966058	0.111882	9.718	< 2e-16 ***
Amžius 69	1.202999	3.330089	0.111680	10.772	< 2e-16 ***
Amžius 70	1.293151	3.644252	0.111416	11.607	< 2e-16 ***
Amžius 71	1.364481	3.913691	0.111236	12.267	< 2e-16 ***
Amžius 75	1.691208	5.426034	0.111484	15.170	< 2e-16 ***
Amžius 76	1.825652	6.206842	0.111929	16.311	< 2e-16 ***
Amžius 77	1.947183	7.008919	0.112196	17.355	< 2e-16 ***
Amžius 78	1.949557	7.025572	0.112712	17.297	< 2e-16 ***
Amžius 79	2.044780	7.727459	0.112832	18.122	< 2e-16 ***
Amžius 80	2.106704	8.221096	0.113786	18.515	< 2e-16 ***
Amžius 81	2.254146	9.527154	0.113967	19.779	< 2e-16 ***
Amžius 85	2.562506	12.968274	0.118415	21.640	< 2e-16 ***
Amžius 86	2.682867	14.626966	0.120170	22.326	< 2e-16 ***
Amžius 89	2.937237	18.863658	0.133605	21.984	< 2e-16 ***
Amžius 90	3.000819	20.102000	0.140938	21.292	< 2e-16 ***

6 lentelėje teigiamas koeficientas rodo, kad su amžiumi didėja rizika susirgti prostatos vėžiu. Didėjant amžiui, koeficientas nuosekliai didėja kaip ir prieš tai nagrinėtų skrandžio vėžio rūšių. Vyresnio amžiaus žmonių grupėse prostatos vėžio progresavimo rizika yra didesnė nei jaunesnio amžiaus žmonių grupėse. Pavyzdžiui, 54 metų amžiaus rizikos koeficientas yra 1,317, tai yra, šiais metais prostatos vėžio progresavimo rizika padidėja 31,7 %. Sulaukus 90 metų, rizikos koeficientas padidėja iki 20,1. Taigi, rizika labai padidėja vyriausiai amžiaus grupei priklausantiems asmenims. Toks nuoseklus rizikos santykio didėjimas visose amžiaus grupėse rodo aiškų ryšį tarp vyresnio amžiaus ir didesnės prostatos vėžio rizikos.

Modelio atitikimo statistika, kuria įvertinama, kaip gerai Cox modelis atitinka duomenis. Ši statistika labai svarbi norint suprasti modelio kokybę ir jo gebėjimą prognozuoti prostatos vėžio progresavimą yra pateikta 7 lentelėje. Konkordancijos indekso reikšmė 0,667 rodo, kad modelis turi vidutinį gebėjimą atskirti didelės ir mažos rizikos pacientus. Wald testas įvertina modelio kintamųjų reikšmingumą. Testo statistika 12,406 esant 40 laisvės laipsnių ir p reikšmei $< 2 \times 10^{-16}$ nurodo, kad amžius, daro reikšmingą įtaką prostatos vėžio progresavimo rizikai.

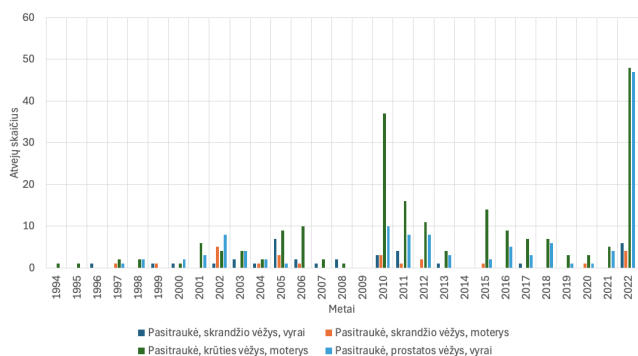
Statistic	Value
Concordance Index (C)	0.667 (SE = 0.002)
Likelihood Ratio Test (χ^2)	12250 on 40 df, $p < 2 \times 10^{-16}$
Wald Test (χ^2)	12406 on 40 df, $p < 2 \times 10^{-16}$
Score (Log-Rank) Test (χ^2)	14801 on 40 df, $p < 2 \times 10^{-16}$

7 lentelė. Cox modelio tinkamumo statistika, prostatos vėžys

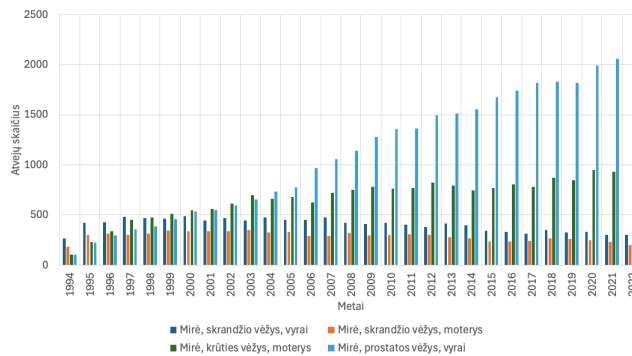
Lyginant tris vėžinius susirgimus, galima pastebėti, kad nors amžius yra svarbus visų trijų vėžinių susirgimų atveju, jo poveikis skiriasi savo stiprumu ir forma. Prostatos vėžio atveju ryšys tarp amžiaus ir rizikos yra ypač stiprus, o su amžiumi rizika didėja beveik eksponentiškai kaip ir krūties vėžio. Nors visų trijų vėžio rūšių statistiniai modeliai rodo didelį reikšmingumą prognozuojant išgyvenamumą, santykinė amžiaus ir kitų rizikos veiksnių įtaka ir jos didėjimas senstant skiriasi, o tai atspindi kiekvieno vėžio tipo sudėtingumą ir skirtingumą.

3.5. Konkuruojančių rizikų modelis

Apskaičiuoti tikimybes su konkuruojančių rizikų modeliu yra labai svarbu, kai yra keletas kartu įvykti negalinių įvykių. Pavyzdžiui, mirtis ir paciento pasitraukimas iš stebimųjų aibės. Pacientas laikomas pasitraukusiu, jeigu po diagnozės nustatymo per du metus neapsilankė apžiūrai. Konkuruojančių rizikų modeliai tiksliau atspindi įvykio tikimybę, nes atsižvelgiama į tai, kad vieno tipo įvykis (pasitraukimas) gali užkirsti kelią kito tipo įvykiui (mirtis). Neatsižvelgus į tai, įverčiai gali būti pervertinti. Pavyzdžiui, jei tinkamai neatsižvelgiama į pasitraukiančius pacientus, apskaičiuota mirties tikimybė gali būti didesnė. 24 ir 25 paveiksluose pateikti duomenys naudojami skaičiavimuose.



24 pav. Pasitraukimų metai



25 pav. Mirčių skaičius pagal mirties datą

8 lentelėje matoma, kad tikimybė mirti vyrams nuo skrandžio vėžio laikui bėgant nuosekliai didėja. Nuo pat pirmųjų laiko po diagnozės metų ji yra itin aukšta. Penktaisiais metais mirties tikimybė yra 81,61 %, o iki 30 metų ji padidėja iki 97,07 %. Nuolatinis mirties tikimybės didėjimas atspindi tipiską ligos progresavimą, kai ankstesnės stadijos dažnai yra įveikiamos, tačiau ligai progresuojant išgyventi tampa vis sunkiau.

8 lentelė. CIF, skrandžio vėžys, vyrai

Laikas, metai	5	10	15	20	25	30
Mirtis	0.8161	0.8812	0.9186	0.9452	0.9634	0.9707
Pasitraukimas	0.00008	0.00018	0.00072	0.00161	0.00397	0.01174

Pasitraukimo iš stebėjimų tikimybė prasideda nuo 0,008 % 5 metais ir padidėja tik iki 1,17 % 30 metais. Tokia maža pasitraukimo iš tyrimo tikimybė nusako, kad dauguma pacientų lieka tyrime visą jo trukmę. Tai yra teigiamas pacientų įsitraukimo ir savęs stebėjimo požymis. Tačiau nedidelis pasitraukimo tikimybės padidėjimas rodo, kad laikui bėgant šiek tiek padidėja pasitraukusiųjų iš tyrimo skaičius, kuris gali būti dėl su liga nesusijusių priežasčių, pavyzdžiui, sunkaus judėjimo vyresniame amžiuje ar panašiai.

9 lentelėje maža dispersija, kuri atspindi, kiek svyruoja tikimybė, kad įvykis įvyks tam tikru laiku, atsižvelgiant į duomenų pokyčius ir skirtingus rizikos veiksnius laikui, rodo, kad mirčių nuo skrandžio vėžio įverčiai yra gana stabilūs ir patikimi. Tai ypač svarbu, nes tikslūs mirtingumo įverčiai yra labai svarbūs priimant klinikinius sprendimus, ypač prognozuojant išgyvenamumo rezultatus ir nustatant gydymo efektyvumą.

9 lentelė. CIF dispersija, skrandžio vėžys, vyrai

Laikas, metai	5	10	15	20	25	30
Mirtis	1.18×10^{-5}	8.82×10^{-6}	7.11×10^{-6}	6.00×10^{-6}	5.66×10^{-6}	6.90×10^{-6}
Pasitraukimas	6.40×10^{-9}	1.61×10^{-8}	7.52×10^{-8}	2.08×10^{-7}	7.57×10^{-7}	6.82×10^{-6}

Galima pamatyti, kad nors pasitraukimo iš tyrimo atveju dispersija išlieka maža, ji yra didesnė nei mirties atveju. Tai gali pabrėžti šiojį tokį pasitraukimo tikimybės įverčių neapibrėžtumą. Tai greičiausiai susiję su mažesniu pasitraukimų skaičiumi, palyginti su mirtimis.

10 lentelė. CIF, skrandžio vėžys, moterys

Laikas, metai	5	10	15	20	25	30
Mirtis	0.7736	0.8354	0.8779	0.9134	0.9414	0.9577
Pasitraukimas	0.00022	0.00047	0.00063	0.00216	0.00328	0.0110

Išanalizavus 10 lentelę galima matyti, kad 5 metais vyrų tikimybė mirti nuo skrandžio vėžio yra 4,25 % didesnė nei moterų. Šis skirtumas išlieka visą tyrimo laikotarpį ir 30 metais siekia 1,3 %. Mirtingumo tikimybių skirtumas tarp lyčių gali būti siejamas su įvairiais biologiniais ar su sveikatos priežiūra susijusiais veiksniais. Tai gali atspindėti vėžio progresavimo ar atsako į gydymą skirtumus. Tikimybė mirti nuo skrandžio vėžio išlieka aukšta visais metais po diagnozės. Moterų pasitraukimo iš stebėjimų tikimybė prasideda nuo 0,022 % 5 metais ir iki 30 metų padidėja iki 1,10 %. Nors moterų išgyvenamumo rezultatai geresni nei vyrų, tačiau moteriškoji lytis turi didesnę tikimybę pasitraukti iš stebėjimų. 12 lentelėje pateiktos skrandžio vėžiu sergančių moterų dispersijos vertės yra šiek tiek didesnės nei vyrų. Didesnė moterų dispersija gali atspindėti mažesnę ir labiau kintančią mirtingumo riziką tyrimo pradžioje. Nepaisant šių skirtumų, maža dispersija abiejose grupėse rodo, kad CIF mirties įverčiai yra patikimi ir kad modelis labai patikimai atspindi mirties ir pasitraukimo tikimybes.

11 lentelė. CIF dispersija, skrandžio vėžys, moterys

Laikas, metai	5	10	15	20	25	30
Mirtis	1.85×10^{-5}	1.54×10^{-5}	1.34×10^{-5}	1.22×10^{-5}	1.23×10^{-5}	1.69×10^{-5}
Pasitraukimas	2.34×10^{-8}	5.60×10^{-8}	8.16×10^{-8}	4.19×10^{-7}	8.46×10^{-7}	1.14×10^{-5}

Mirties atveju CIF metams bėgant palaipsniui didėja, pradedant nuo 0,3219 penkerių metų ir baigiant 0,7872 trisdešimties metų. Tai reiškia, kad laikui bėgant mirties rizika tampa vis didesnė. Kita vertus, pasitraukimas iš tyrimo prasideda nuo nereikšmingo 0,00019 5 metų, tačiau iki 30 metų išauga iki 0,03752. Nors pasitraukimo iš tyrimo augimas yra nedidelis, jo netiesinė tendencija rodo didėjančią pasitraukimo iš tyrimo tikimybę dalyviams senstant ar susiduriant su kitais išoriniais veiksniais.

12 lentelė. CIF, krūties vėžys, moterys

Laikas, metai	5	10	15	20	25	30
Mirtis	0.3219	0.4644	0.8779	0.5683	0.7297	0.78718421
Pasitraukimas	0.00019	0.00103	0.00282	0.00694	0.01168	0.03752

Moterų, sergančių krūties vėžiu, tikimybės mirties atveju palaipsniui didėja, pradedant nuo 0,3219 5 metų po diagnozės nustatymo laiko ir baigiant 0,7872 tikimybe 30 metų. Rezultatai pateikiami 12 lentelėje. Laikui einant mirties rizika tampa vis didesnė. Pasitraukimas iš tyrimo prasideda nuo itin nedidelio 0,00019 5 metų laikotarpio, tačiau iki 30 metų išauga iki 0,03752. Nors pasitraukimo iš tyrimo augimas yra nedidelis, jo tendencija rodo didėjančią pasitraukimo iš tyrimo tikimybę dalyviams senstant ar susiduriant su kitais išoriniais veiksniais. Šie skaičiai 12 lentelėje kaip ir anksčiau minėtose vėžio rūšyse pabrėžia, kad pacientų grupėje vyrauja mirtingumas kaip pagrindinė konkuruojanti rizika, o pasitraukimas atspindi tik antraeilį vaidmenį.

13 lentelė. CIF dispersija, krūties vėžys, moterys

Laikas, metai	5	10	15	20	25	30
Mirtis	5.77×10^{-6}	7.38×10^{-6}	8.82×10^{-6}	1.1×10^{-5}	1.51×10^{-5}	3.31×10^{-5}
Pasitraukimas	5.34×10^{-9}	3.36×10^{-8}	1.21×10^{-7}	4.39×10^{-7}	1.16×10^{-6}	2.13×10^{-5}

Apskaičiuota moterų mirties nuo skrandžio vėžio arba pasitraukimo dispersija yra 13 lentelėje. Dispersija padidėja nuo 5 metų iki 30 metų po ligos diagnozės, o tai rodo, kad mirties rizika ilgainiui didėja. Panašiai reikšmingai didėja ir pasitraukimo iš rinkos dispersija. Tačiau santykinis dispersijos dydis mirties atveju išlieka didesnis nei pasitraukimo atveju. Mirties dispersijos didėjimas rodo, kad reikia patikimo modeliavimo, kad būtų atsižvelgta į neapibrėžtumą, ypač ilgalaikėse prognozėse. Nors pasitraukimo rodikliai išlieka maži, jų didėjimo tendencija gali reikšti, kad sunku išlaikyti dalyvius tyrimams, kurie trunka ilgiau nei du dešimtmečius, o tai gali turėti įtakos ilgalaikių duomenų patikimumui.

Palyginus moterų krūties vėžio ir vyrų prostatos vėžio konkuruojančių rizikų modelius, išryškėja ryškūs skirtumai tarp mirties ir pasitraukimo CIF kintamumo per 30 metų laikotarpį.

14 lentelė. CIF, prostatos vėžys, vyrai

Laikas, metai	5	10	15	20	25	30
Mirtis	0.2922	0.2914	0.6642	0.8073	0.9016	0.9281
Pasitraukimas	0.00009	0.00064	0.00148	0.00371	0.01292	0.06031

14 lentelėje prostatos vėžiu sergančių vyrų mirtingumo tikimybė po penkerių metų yra mažesnė (0,2922), palyginti su krūties vėžiu sergančių moterų (0,3219). Tačiau prostatos vėžio atveju tikimybė didėja smarkiau ir 30 metų pasiekia 0,9281, o krūties vėžio atveju - 0,7872. Tai rodo, kad prostatos vėžys yra susijęs su didesne ilgalaikė rizika.

Mirtingumo nuo prostatos vėžio dispersija iš pradžių yra mažesnė po 5 metų, palyginti su krūties vėžio atveju, bet laikui bėgant ji didėja sparčiau. Išsamūs rezultatai pateikti 15 lentelėje. Po 30 metų beveik dispersija tampa dvigubai didesnė nei krūties vėžio atveju. Iš to galima spręsti, kad mirtingumo nuo prostatos vėžio rezultatai laikui bėgant yra labiau kintantys ir mažiau nuspėjami.

15 lentelė. CIF dispersija, prostatos vėžys, vyrai

Laikas, metai	5	10	15	20	25	30
Mirtis	3.51×10^{-6}	4.78×10^{-6}	5.82×10^{-6}	1.13×10^{-5}	3.5×10^{-5}	5.6×10^{-5}
Pasitraukimas	1.51×10^{-9}	1.31×10^{-8}	3.97×10^{-8}	2.91×10^{-7}	6.5×10^{-6}	1.01×10^{-4}

Skirtingų vėžio rūšių mirtingumo ir pasitraukimo konkuruojančių rizikų modelis atskleidžia skirtumus, pabrėžiančius klinikinius iššūkius ir prioritetus, susijusius su kiekviena vėžio rūšimi. Skrandžio vėžys progresuoja agresyviausiai, o mirtingumo tikimybė viršija 81 % vyrų ir 77 % moterų per 5 metus, o per 30 metų siekia 97 % ir 95 %. Šie rezultatai rodo, kad norint sumažinti šią problemą būtina skubiai nustatyti ankstyvą skrandžio vėžio diagnozę ir imtis veiksmingų priemonių. Pasitraukimo rodikliai išlieka nereikšmingi, o tai rodo, kad konkuruojančios rizikos, nesusijusios su mirtingumu, turi minimalią įtaką. Mirtingumas nuo krūties ir prostatos vėžio laikui bėgant didėja lėčiau, tačiau vis tiek reikšmingai. Moterų krūties vėžys rodo aiškią mirtingumo trajektoriją - jis didėja tolygiau, iki 78 % per 30 metų. Tai atspindi geresnes išgyvenamumo prognozes, tačiau taip pat pabrėžia nuolatinės stebėsenos ir pacientų dalyvavimo svarbą. Tačiau vyrų prostatos vėžys pasižymi gerokai lėtesniu mirtingumo didėjimu ankstyvuoju laikotarpiu, kai per 5 metus nuo diagnozės nustatymo siekia 29 %, o iki 30 metų šis rodiklis padidėja iki daugiau kaip 92 %.

3.6. Rezultatų apibendrinimas

Metodas	Rezultatas	Komentaras
Kaplan - Meier	Įvertis pagal laiką nuo ligos diagnozės pradžios.	Skrandžio vėžio išgyvenamumo tikimybė mažėja labiausiai iš visų lygintų vėžio rūšių. Skrandžio vėžio vyrų išgyvenamumo tikimybė yra šiek tiek mažesnė nei moterų. Priešingai, vyrų prostatos vėžys pasižymi didžiausiomis išgyvenamumo tikimybėmis. Šio vėžio rūšies kreivė bėgant laikui nuo diagnozės nustatymo išlieka pakilusi, o tai rodo geresnę prognozę. Moterų krūties vėžys yra tarp skrandžio vėžio ir prostatos vėžio išgyvenamumo kreivių. Krūties vėžio išgyvenamumo tikimybė yra vidutinė ir laikui bėgant nuolat mažėja.
Kaplan - Meier	Įvertis pagal amžių.	Išryškėja dideli išgyvenamumo skirtumai tarp vėžio tipų ir lyčių, taip pat didėjančio amžiaus įtaka išgyvenamumo tikimybėms. Prostatos vėžys rodo palankias išgyvenamumo tendencijas net ir vyresnio amžiaus žmonių grupėse, o skrandžio vėžys pasižymi sparčiau mažėjančiu išgyvenamumu didėjant amžiui.
Kaplan - Meier	Įvertis pagal stadijas, kai laikas yra nuo ligos nustatymo pradžios.	1 stadijos vėžio atveju, išgyvenamumo rodikliai yra didžiausi iš visų vėžio rūšių. Prostatos vėžio vyrų prognozė yra geriausia, o išgyvenamumo tikimybė laikui bėgant išlieka artima 1. Moterų išgyvenamumas sergant krūties vėžiu laikui bėgant palaipsniui mažėja, bet vistiek išlieka optimistiškas. Tiek vyrų, tiek moterų skrandžio vėžio išgyvenamumo rodikliai mažėja sparčiausiai. Vėžiui progresuojant iki 2 stadijos, išgyvenamumo rezultatai pradeda blogėti, tačiau skirtumai tarp vėžio tipų išlieka ryškūs. Esant 3 stadijos vėžiui, išgyvenamumas smarkiai sumažėja visose vėžio rūšyse. Prostatos vėžio išgyvenamumas vis dar aukštas, tačiau 3 stadijoje mažėja greičiau, palyginti su ankstesnėmis stadijomis. Krūties vėžio išgyvenamumas labai sumažėja, o išgyvenamumo rodikliai laikui bėgant blogėja sparčiau. Skrandžio vėžys abiejų lyčių atstovams mažėja labiausiai, o išgyvenamumo tikimybė smarkiai sumažėja per pirmuosius kelerius metus po diagnozės nustatymo. Kai analizuojamas 4 stadijos vėžys, išryškėja blogiausi išgyvenamumo rezultatai visose grupėse. Skrandžio vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumo tikimybė po kelių metų tampa beveik nereikšminga.

Lee - Carter	Įverčiai $\alpha(x)$, $\beta(x)$ ir $k(t)$.	$\alpha(x)$ vyrų mirtingumas nuo skrandžio vėžio didesnis nei moterų, o nuo krūties vėžio yra pakankamai stabilus. Mirtingumas nuo prostatos vėžio smarkiai didėja su amžiumi, o tai rodo, kad ši liga priklauso nuo amžiaus. $\beta(x)$ koeficientai nusako, kad mirtingumas nuo skrandžio vėžio pasižymi vidutiniu jautrumu laikui, o krūties ir prostatos vėžio atvejais pastebimas pagerėjęs gydymas ir ankstyvosios diagnostikos pastangos. Parametras $k(t)$ atspindi bendrą mirtingumo nuo šių vėžio rūšių tendenciją laike. Nuoseklus visų vėžio rūšių mažėjimas atspindi medicinos pažangą.
Cox proporcinių rizikų modelis	Įvertis pagal amžių.	Visų vėžio rūšių rizikos koeficientai ($\exp(\text{coef})$) turi eksponentinį mirtingumo rizikos didėjimą su amžiumi. Pastovus statistinis reikšmingumas visose amžiaus grupėse rodo šių išvadų patikimumą. Krūties ir prostatos vėžio mirtingumas didėja sparčiau nei skrandžio vėžio, o tai rodo didesnę priklausomybę nuo amžiaus.
Cox proporcinių rizikų modelis	Įvertis pagal kalendorinius metus.	Laikui bėgant skrandžio vėžiu sergančių vyrų atveju matosi bendra rizikos mažėjimo tendencija, kuri statistiškai reikšmingai sumažėjo nuo 1998 metų. Po 2008 metų ši tendencija tampa ryškesnė. Skrandžio vėžio moterų atveju stebimas panašus mažėjimo modelis. Moterų, kurios serga krūties vėžiu, per visą stebimą laikotarpį rizika nuolat ir labai reikšmingai mažėja. Labiausiai sumažėja vyrų prostatos vėžio rizika.
Konkuruojančių rizikų modelis	CIF įvertis.	Skrandžio vėžiu sergančių moterų ir vyrų CIF parodo didėjančią mirtingumo tikimybę visais laiko momentais. Jau pirmaisiais ligos diagnozės metais tikimybė mirti yra gana aukšta. Priešingai, moterų krūties vėžio CIF rodo gerokai mažesnę mirties tikimybę pirmaisiais metais, bet laikui bėgant nuolat didėja. Prostatos vėžio atveju CIF rodo, kad mirtingumo tikimybė laikui bėgant smarkiai didėja, ypač po 15 metų, o po 30 metų pasiekia daugiau kaip 90 %. Palyginti nedidelė dispersija leidžia daryti prielaidą, kad įverčiai yra patikimi. Nors iš pradžių pasitraukimo rodikliai buvo minimalūs, po 30 metų jie šiek tiek padidėja.

Išvados

Kaplan - Meier, Cox proporcinių rizikų, Lee - Carter, konkuruojančių rizikų modelių įverčių analizė atskleidžia svarbias įžvalgas apie išgyvenamumo tikimybes, mirtingumo riziką ir tendencijas, susijusias su skirtingais vėžio tipais, amžiumi ir kalendoriniais metais.

Kaplan - Meier, konkuruojančių rizikų analizė rodo, kad skrandžio vėžio išgyvenamumo tikimybė yra mažiausia iš visų trijų analizuotų vėžio tipų, o išgyvenamumo rodikliai mažėja sparčiausiai. Moterų išgyvenamumo tikimybė šiek tiek didesnė nei vyrų. Iš Cox proporcinių rizikų analizės galima daryti išvadą, kad amžius turi didelę reikšmę rizikai mirti. Skrandžio vėžio prognozė ir toliau išlieka prasta, nors laikui bėgant situacija gerėja.

Krūties vėžio išgyvenamumo tikimybė nuolat mažėja ir išlieka gana optimistiška, ypač ankstesnėse stadijose. Konkuruojančių rizikų analizė patvirtina, kad mirtingumas nuo krūties vėžio senstant nuolat didėja. Lee - Carter ir Cox modelis atspindi ryškų mirtingumo rodiklių mažėjimą laikui bėgant.

Prostatos vėžio išgyvenamumo tikimybė yra didžiausia iš visų tirtų vėžinių susirgimų. Net ir vėlesnėse stadijose išgyvenamumo kreivės išlieka aukštesnės, o tai rodo palankias sergančiųjų tendencijas. Iš konkuruojančių rizikų analizės galima matyti, kad po 15 metų mirtingumo tikimybė smarkiai padidėja, o po 30 metų viršija 90 %. Tačiau pagal Lee - Carter modelį, žvelgiant į kalendorinius metus mirtingumo rodikliai gerokai sumažėjo. Cox modelis atskleidžia stiprų ryšį tarp amžiaus ir padidėjusios mirtingumo rizikos.

Skrandžio vėžiui reikėtų skirti didelį dėmesį dėl prastų išgyvenamumo rezultatų. Krūties vėžys rodo didelę pažangą išgyvenamumo srityje, tačiau ilgalaikio mirtingumo rizika išlieka aktuali. Prostatos vėžys išsiskiria palankiomis išgyvenamumo tendencijomis. Vis dėlto labai svarbu gerinti vyresnio amžiaus pacientų gydymą. Amžius turi didelę įtaką vėžio prognozei. Mažėjantys mirtingumo nuo visų vėžio rūšių rodikliai pagal kalendorinius metus atspindi didelę pažangą medicinoje. Toliau tiriant vėžio išgyvenamumo tendencijas ir jas lemiančius veiksnius, būtų galima parengti veiksmingesnes vėžio valdymo strategijas. Nors pažanga akivaizdi, vis dar būtina pagerinti vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumą.

Literatūra ir šaltiniai

- [1] N. Afshar, D. R. English, V. Thursfield. *Differences in cancer survival by sex: a population-based study using cancer registry data*. 2018.
- [2] A. Baušys. *Beveik kas antram pacientui skrandžio vėžys nustatomas III-IV stadijos: ką galima pakeisti*. Nacionalinis vėžio institutas, 2019.
- [3] H. Booth, R. J. Hyndman, L. Tickle, P. de Jong. *Lee-Carter mortality forecasting: a multi-country comparison of variants and extensions*. Demographic Research, 2006.
- [4] D. R. Cox. *Regression Models and Life-Tables*. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 1972.
- [5] M. Farrow. *MAS3301 / MAS8311 Biostatistics, Part II: Survival*. School of Mathematics ir Statistics Newcastle University, 2009.
- [6] *Higienos institutas*. <https://www.hi.lt/>, 2024.
- [7] *Human Mortality Database*. <https://mortality.org/>, 2024.
- [8] Y. Jeon, W. K. Lee. *Competing Risk Model in Survival Analysis*. Cardiovascular Prevention ir Pharmacotherapy, 2020.
- [9] Kalėdienė, Starkuvienė, Petrauskienė. „Lietuvos Lietuvos vyrų ir moterų vidutinės tikėtinos gyvenimo trukmės netolygumai bei juos lemiančios mirties priežastys“. Iš: (2010).
- [10] A. S. Macdonald, S. J. Rischards, I. D. Currie. *Modelling Mortality with Actuarial Applications*. Cambridge University Press, 2018.
- [11] D. J. Ratnaningsih, A. Saefuddin, A. Kurnia, I. W. Mangku. *Stratified-extended cox model in survival modeling of non-proportional hazard*. The 5th International Seminar on Sciences, 2023.
- [12] J. T. Rich, J. G. Neely, R. C. Paniello, C. C. J. Voelker, B. Nussenbaum, E. W. Wang. *A practical guide to understanding Kaplan - Meier curves*. American Academy of Otolaryngology-Head ir Neck Surgery Foundation, 2010.
- [13] S. Sawyer. *The Greenwood and Exponential Greenwood Confidence Intervals in Survival Analysis*. 2003.
- [14] A. Skučaitė. *IDM konspektas*. 2021.

1 priedas.

R kodas

```
1
2 # Užkraunamos reikalingos bibliotekos
3 library(readxl)
4 library(lubridate)
5 library(doParallel)
6 library(foreach)
7
8 # Duomenų nuskaitymas
9 datossss <- read_excel("C:/Users/PC/Desktop/Skrandžiovėžysmoterys.xlsx",
10                       col_types = c("numeric", "numeric", "numeric"))
11
12 # Excel skaitinių reikšmių konvertavimas į tipą "Date" (data).
13 datos <- data.frame(
14   id = 1:nrow(datossss), # Unique identifiers
15   gimimo_data = as.Date(datossss$Gimimo Data, origin = "1900-01-01"),
16   susirgimo_data = as.Date(datossss$Nustatymo Data, origin = "1900-01-01"),
17   mirties_data = as.Date(datossss$Mirties data, origin = "1900-01-01")
18 )
19
20 # Struktūros patikrinimas
21 str(datos)
22
23 # Nustatomas metų intervalas
24 overall_start_year <- 1998
25 overall_end_year <- 2018
26
27 # Sukuriamas sąrašas būsimiems rezultatams
28 results <- list()
29
30 # Ciklas per kiekvieną asmenį
31 for (i in 1:nrow(datos)) {
32   birth_date <- datos$gimimo_data[i]
33   illness_date <- datos$susirgimo_data[i]
34   death_date <- datos$mirties_data[i]
35
36
37   # Atrūšiuojami duomenys, kuriuose nėra gimimo datos
38   if (is.na(birth_date) || !nzchar(birth_date)) {
39     next
40   }
41
42   individual_results <- list()
43
44   # Nustatomas metų intervalas remiantis susirgimo ir mirties datomis
45   start_year <- year(illness_date)
```

```

46 end_year <- ifelse(!is.na(death_date), year(death_date), overall_end_year)
47
48 # Ciklas per kiekvienus metus konkrečiam asmeniui
49 for (year in start_year:end_year) {
50   start_of_year <- as.Date(paste0(year, "-01-01"))
51   end_of_year <- as.Date(paste0(year, "-12-31"))
52
53   # Keliamųjų metų atvejis
54   # Jeigu žmogus gimęs vasario 29 d., ji konvertuojama į vasario 28 d.
55   tryCatch({
56     if (month(birth_date) == 2 && day(birth_date) == 29 && !leap_year(year)) {
57       bday_this_year <- as.Date(paste0(year, "-02-28"))
58     } else {
59       bday_this_year <- as.Date(paste0(year, "-", month(birth_date), "-",
60         day(birth_date)))
61     }
62   }, error = function(e) {
63     print(paste("Klaida skaičiuojant bday_this_year asmeniui", i, "metais",
64       year, ":", e$message))
65     print(paste("gimimo_data:", birth_date, " metai:", year))
66     next
67   })
68
69   # Apskaičiuojamas amžius iki gimtadienio ir po gimtadienio
70   age_before_birthday <- year(bday_this_year) - year(birth_date) -
71     ifelse(month(bday_this_year) < month(birth_date) |
72       (month(bday_this_year) == month(birth_date)
73         & day(bday_this_year) < day(birth_date)), 1, 0)
74
75   age_after_birthday <- age_before_birthday + 1
76
77   # Apskaičiuojami mėnesiai praleisti kiekviename amžiuje nuo susirgimo datos
78   if (year == year(illness_date)) {
79
80     # Jeigu susirgo einamais metais prieš gimtadienį
81     if (illness_date <= bday_this_year) {
82       months_before_birthday <- interval(illness_date, bday_this_year) / months(1)
83       months_after_birthday <- interval(bday_this_year, end_of_year) / months(1)
84     } else {
85       # Jeigu susirgo einamais metais po gimtadienio
86       months_before_birthday <- interval(illness_date, end_of_year) / months(1)
87       months_after_birthday <- 0
88     }
89   } else {
90     # Metai po susirgimo
91     months_before_birthday <- interval(start_of_year, bday_this_year) / months(1)
92     months_after_birthday <- interval(bday_this_year, end_of_year) / months(1)
93   }

```

```

94
95 # Koreguojama, jei mirtis įvyksta einamais metais
96 if (!is.na(death_date) && death_date >= start_of_year && death_date <= end_of_year) {
97   if (death_date < bday_this_year) {
98
99     # Mirė prieš gimtadienį -> priklauso "prieš gimtadienį" amžiaus grupei
100    months_before_birthday <- interval(start_of_year, death_date) / months(1)
101    months_after_birthday <- 0
102    months_before_death <- months_before_birthday
103  } else {
104
105    # Mirė po gimtadienio -> priklauso "po gimtadienio" amžiaus grupei
106    months_after_birthday <- interval(bday_this_year, death_date) / months(1)
107    months_before_death <- months_after_birthday
108    months_before_birthday <- ifelse(illness_date >= start_of_year,
109                                     interval(illness_date, bday_this_year) /
110                                     ↪ months(1),
111                                     interval(start_of_year, bday_this_year) /
112                                     ↪ months(1))
113  }
114 } else {
115   # Mirties tais metais nėra
116   months_before_death <- 0
117 }
118
119 # Užtikrinama, kad mėnesių skaičius nėra neigiamas
120 months_before_birthday <- max(months_before_birthday, 0)
121 months_after_birthday <- max(months_after_birthday, 0)
122
123 # Užfiksuojamas mėnesių kiekis praleistas kiekviename amžiuje
124 if (months_before_birthday > 0) {
125   individual_results[[paste(i, year, age_before_birthday, sep = "_")]] <- data.frame(
126     ID = i,
127     Metai = year,
128     Amžius = age_before_birthday,
129     Mėnesiai_exp = months_before_birthday,
130     poveikis = 1,
131     mirtys = ifelse(!is.na(death_date) && death_date >= start_of_year && death_date <=
132       ↪ end_of_year && death_date < bday_this_year, 1, 0),
133     mėnesiai_prieš_mirtį = ifelse(!is.na(death_date) && death_date >= start_of_year &&
134       ↪ death_date < bday_this_year, months_before_birthday, 0)
135   )
136 }
137
138 if (months_after_birthday > 0) {
139   individual_results[[paste(i, year, age_after_birthday, sep = "_")]] <- data.frame(
140     ID = i,
141     Metai = year,

```

```

138     Amžius = age_after_birthday,
139     Mėnesiai_exp = months_after_birthday,
140     poveikis = 1,
141     mirtys = ifelse(!is.na(death_date) && death_date >= bday_this_year && death_date
142     ↪ <= end_of_year, 1, 0),
143     mėnesiai_prieš_mirtį = ifelse(!is.na(death_date) && death_date >= bday_this_year
144     ↪ && death_date <= end_of_year, months_after_birthday, 0)
145   )
146 }
147
148 # Įrašoma į duomenų struktūrą
149 results <- c(results, individual_results)
150 }
151
152 # Rezultatai sujungiami į vieną
153 final_results <- do.call(rbind, results)
154
155 # Susisteminami rezultatai
156 aggregated_results <- aggregate(
157   cbind(Mėnesiai_exp, poveikis, mirtys, mėnesiai_prieš_mirtį) ~ Metai + Amžius,
158   data = final_results,
159   FUN = sum,
160   na.action = na.pass # Užtikrinama, kad NA reikšmės būtų tinkamai apdorotos
161 )
162
163 # Spausdinami rezultatai
164 print(aggregated_results)
165
166 # Rezultatai įrašomi į csv failą
167 write.csv(aggregated_results, "C:/Users/PC/Desktop/Skrandžiovėžysmoterysfinal.csv")

```

```

1
2 library(survival)
3 library(readxl)
4
5 # Nuskaitymas Excel failas
6 Skr <- read_excel("~/Desktop/Master degree/Nauji/Skrmot.xlsx")
7
8 # Nuskaityti duomenys sudedami į dataframe struktūrą
9 data <- data.frame(
10   time = Skr$survivaltime,
11   status = Skr$Status,
12   age = Skr$Age,
13   diagnosis_years = Skr$year
14 )

```

```

15
16 # Diagnozės metai verčiami į factor duomenų tipą
17 data$diagnosis_years <- as.factor(data$diagnosis_years)
18
19 # Amžius verčiamas į factor duomenų tipą
20 data$age <- as.factor(data$age)
21
22 # Pritaikomas Cox proporcinių rizikų metodas
23 fit <- coxph(Surv(time, status) ~ diagnosis_years, data = data)
24
25 # Sudaroma rezultatų santrauka
26 summary(fit)
27
28 # tikrinama proporcinių rizikų metodo prielaida
29 ph_check <- cox.zph(fit)
30
31 # Spausdinami rezultatai
32 print(ph_check)
33

```

```

1
2 library(readxl)
3 library(cmprsk)
4
5 # Nuskaitomi duomenys iš Excel failo
6 data <- read_excel("~/Desktop/Master degree/Nauji/crm.xlsx", sheet = "Skrandismoterys")
7
8 # Sukuriamas event kintamasis
9 data$event <- with(data, ifelse(statusas == 1, 1, ifelse(Pasitraukimas == 1, 2, 0)))
10
11 # Apskaičiuojami kaupiamieji konkuruojančių rizikų dažniai
12 result <- cuminc(ftime = data$t, fstatus = data$event)
13
14 #Sudaroma rezultatų santrauka
15 summary(result)
16
17 # Spausdinami rezultatai
18 print(result)
19

```

2 priedas.

Greenwood formulės išvedimas

Kaplan – Meier metodas apskaičiuoja tikimybę, kad asmuo išgyvens per kiekvieną laiko intervalą $[t_j, t_{j+1})$. Ši tikimybė, $\hat{p}_j$, apskaičiuojama pagal formulę:

$$\hat{p}_j = 1 - \frac{d_j}{N_j},$$

Išgyvenamumo funkcija $\hat{S}(t)$ yra:

$$\hat{S}(t) = \prod_{i=1}^j \hat{p}_i, \quad \text{kai } t_j \leq t < t_{j+1}.$$

Logaritminė forma:

$$\log[\hat{S}(t)] = \sum_{i=1}^j \log(\hat{p}_i), \quad \text{kai } t_j \leq t < t_{j+1}.$$

Logaritminė forma naudojama, nes daugyba, kuri yra naudojama aukščiau pateiktoje formulėje, yra matematiškai sunkiai tvarkoma. Logaritmų naudojimas leidžia pakeisti daugybą į sumą, kas žymiai supaprastina skaičiavimus. Norint apskaičiuoti dispersiją $\log[\hat{S}(t)]$, naudojamos dispersijos savybės:

$$D(\log[\hat{S}(t)]) = \sum_{i=1}^j D(\log(\hat{p}_i)).$$

Dispersija $\log(\hat{p}_i)$ įvertinama pagal binominio pasiskirstymo savybes, nes d_j yra binominio pasiskirstymo kintamasis:

$$D(\log(\hat{p}_i)) \approx \frac{1 - \hat{p}_i}{\hat{p}_i N_i}.$$

$\hat{p}_i$ yra tikimybė, kad asmuo išgyvens intervale $[t_i, t_{i+1})$. Kadangi mirusiųjų skaičius d_j yra binominio pasiskirstymo kintamasis, tai reiškia, kad logaritminės dispersijos įvertinimas priklauso nuo tikimybės $\hat{p}_i$ ir stebimųjų skaičiaus N_i . Bendra dispersija $\log[\hat{S}(t)]$ yra:

$$D(\log[\hat{S}(t)]) \approx \sum_{i=1}^j \frac{1 - \hat{p}_i}{\hat{p}_i N_i}.$$

Standartinė paklaida yra dispersijos kvadratinė šaknis:

$$\text{s.e.}[\hat{S}(t)] \approx \hat{S}(t) \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^j \frac{d_i}{N_i(N_i - d_i)}}.$$

Išvedimas pateiktas naudojantis [5].

3 priedas. Cox proporcinių rizikų modelio pritaikymas kalendoriniams metams

16 lentelėje žemiau pateikiami išsamūs skrandžio vėžio (vyrams ir moterims), krūties vėžio ir prostatos vėžio rizikos koeficientų (Exp(Coef)) duomenys per skirtingus kalendorinius diagnozės nustatymo metus. Visų vėžio rūšyse galima pastebėti tendenciją, kad laikui bėgant, ypač nuo 2000 metų pradžios, rizikos koeficientas (Exp(Coef)) mažėja. Krūties vėžio atveju rizikos santykis nuolat mažėja žemiau 1 ir tai nusako, kad mirtingumo rizika gerokai sumažėjo, palyginti su ankstesniais metais. Panašios tendencijos stebimos ir vyrų prostatos vėžio atveju, kur rizikos koeficientas nuolat mažėja. Laikui bėgant pagerėjo ankstyvas šių vėžio rūšių nustatymas, gydymo pažanga arba geresnis šių vėžio rūšių valdymas. Skrandžio vėžio atveju stebimas ne toks nuoseklus gerėjimas. Vyrų atveju po 2005 metų pastebimas staigesnis mažėjimas, o statistinis reikšmingumas tampa vis dažnesnis. Moterų atveju rizikos santykiai laikui bėgant taip pat mažėja, tačiau ne taip ryškiai, palyginti su vyrais. Cox proporcinių rizikų analizė atskleidžia, kad per tiriamąjį laikotarpį vėžio išgyvenamumas labai pagerėjo, pastebimi skirtumai pagal vėžio tipą ir lytį.

Metai	Skrandžio vėžys, vyrai		Skrandžio vėžys, moterys		Krūties vėžys, moterys		Prostatos vėžys, vyrai	
	Coef	Exp(Coef)	Coef	Exp(Coef)	Coef	Exp(Coef)	Coef	Exp(Coef)
1995	-0.05001	0.95122	-0.01448	0.98561	-0.13978	0.86955*	-0.06754	0.93469
1996	-0.06890	0.93342	-0.03799	0.96271	-0.12838	0.87952*	-0.14024	0.86915*
1997	0.04266	1.04359	-0.04421	0.95674	-0.12951	0.87853*	-0.24365	0.78376***
1998	-0.13623	0.87264*	-0.18051	0.83484*	-0.24290	0.78435***	-0.27017	0.76325***
1999	-0.09781	0.90682	-0.05774	0.94388	-0.28524	0.75183***	-0.30076	0.74025***
2000	-0.09009	0.91385	-0.11905	0.88775	-0.21502	0.80653***	-0.41852	0.65082***
2001	-0.03469	0.96591	-0.05774	0.92510	-0.29252	0.74638***	-0.53264	0.58705***
2002	-0.06205	0.93983	-0.13901	0.87021	-0.27971	0.75601***	-0.67421	0.50956***
2003	-0.15668	0.85498*	-0.02935	0.97107	-0.36378	0.69504***	-0.83400	0.43431***
2004	-0.14751	0.86285*	-0.08515	0.91836	-0.43565	0.64685***	-0.81085	0.44448***
2005	-0.15543	0.85605*	0.00809	1.00812	-0.38123	0.68302***	-0.90927	0.40282***
2006	-0.10453	0.90074	-0.13663	0.87228	-0.54499	0.57985***	-1.12335	0.32519***
2007	-0.08726	0.91644	-0.20388	0.81556*	-0.52119	0.59381***	-1.23242	0.29159***
2008	-0.25354	0.77605***	-0.23085	0.79385**	-0.57984	0.55999***	-1.35661	0.25753***
2009	-0.09518	0.90921	-0.22708	0.79685**	-0.58132	0.55916***	-1.37064	0.25395***
2010	-0.15620	0.85539*	-0.19018	0.82680*	-0.69169	0.50073***	-1.36926	0.25429***
2011	-0.23261	0.79246***	-0.29447	0.74492***	-0.78394	0.45660***	-1.49467	0.22432***
2012	-0.28437	0.75249***	-0.26754	0.76525**	-0.80626	0.44652***	-1.46418	0.23127***
2013	-0.22532	0.79826**	-0.23265	0.79242**	-0.88755	0.41166***	-1.59220	0.20348***
2014	-0.20580	0.81400**	-0.15506	0.85636	-0.98055	0.37510***	-1.61950	0.19800***
2015	-0.23680	0.78915**	-0.14774	0.86265	-0.95044	0.38657***	-1.71952	0.17915***
2016	-0.27197	0.76256***	-0.29615	0.74367**	-1.09735	0.33376***	-1.64610	0.19280***
2017	-0.33852	0.71282***	-0.30285	0.73870**	-1.10498	0.33122***	-1.75265	0.17331***
2018	-0.31948	0.72652***	-0.21291	0.80822*	-1.07539	0.34116***	-1.78303	0.16813***
2019	-0.40086	0.66974***	-0.35136	0.70372***	-1.19093	0.30394***	-1.82960	0.16048***
2020	-0.39356	0.67465***	-0.30066	0.74032**	-1.35325	0.25840***	-1.76589	0.17103***
2021	-0.12909	0.87889	-0.37799	0.68535***	-1.92548	0.14581***	-2.23813	0.10666***

16 lentelė. Cox proporcinių rizikų rezultatai skirtingoms vėžio rūšims, kalendoriniai susirgimo metai

4 priedas.

Papildomos lentelės

17 lentelė. Skrandžio vėžiu susirgusiųjų ir mirusiųjų skaičius 1994-2022, vyrai

Metai	Susirgusiųjų	Mirusiųjų	Metai	Susirgusiųjų	Mirusiųjų
1994	541	265	2009	435	410
1995	594	421	2010	473	419
1996	563	428	2011	436	405
1997	585	483	2012	456	377
1998	535	466	2013	415	416
1999	582	462	2014	362	394
2000	522	485	2015	330	346
2001	548	447	2016	322	333
2002	521	468	2017	315	311
2003	564	447	2018	343	347
2004	519	473	2019	355	325
2005	514	452	2020	280	333
2006	484	452	2021	263	300
2007	474	475	2022	289	302
2008	432	423			

18 lentelė. Skrandžio vėžiu susirgusiųjų ir mirusiųjų skaičius 1994-2022, moterys

Metai	Susirgusiųjų	Mirusiųjų	Metai	Susirgusiųjų	Mirusiųjų
1994	385	179	2009	342	298
1995	422	299	2010	334	302
1996	381	314	2011	331	208
1997	454	304	2012	350	300
1998	418	316	2013	289	276
1999	418	342	2014	271	263
2000	426	340	2015	228	238
2001	402	338	2016	244	236
2002	406	336	2017	245	243
2003	428	350	2018	293	267
2004	363	328	2019	253	261
2005	369	333	2020	220	245
2006	327	287	2021	213	230
2007	325	317	2022	210	200
2008	359	298			

19 lentelė. Krūties vėžiu susirgusiųjų ir mirusiųjų skaičius 1994-2022, moterys

Metai	Susirgusiųjų	Mirusiųjų	Metai	Susirgusiųjų	Mirusiųjų
1994	976	102	2009	1481	769
1995	980	229	2010	1440	753
1996	1109	336	2011	1512	756
1997	1127	447	2012	1508	816
1998	1143	467	2013	1468	785
1999	1239	502	2014	1589	736
2000	1307	542	2015	1552	759
2001	1232	554	2016	1507	803
2002	1199	602	2017	1376	778
2003	1330	685	2018	1491	855
2004	1278	653	2019	1587	834
2005	1301	670	2020	1377	932
2006	1392	618	2021	1476	920
2007	1321	715	2022	1504	889
2008	1439	741			

20 lentelė. Prostatos vėžiu susirgusiųjų ir mirusiųjų skaičius 1994-2022, vyrai

Metai	Susirgusiųjų	Mirusiųjų	Metai	Susirgusiųjų	Mirusiųjų
1994	464	100	2009	3709	1277
1995	535	222	2010	2766	1357
1996	609	296	2011	3233	1360
1997	716	355	2012	3087	1493
1998	712	380	2013	3128	1510
1999	836	458	2014	3134	1553
2000	958	531	2015	2842	1674
2001	1088	547	2016	2653	1739
2002	1403	592	2017	2194	1818
2003	1952	655	2018	1791	1831
2004	2079	735	2019	2101	1820
2005	2165	774	2020	1359	1993
2006	3647	968	2021	1488	2058
2007	4333	1059	2022	1551	1902
2008	4031	1141			

21 lentelė. Lee - Carter metodas, $\alpha(x)$, skrandžio vėžys, vyrai

Amžius	$\alpha(x)$	Amžius	$\alpha(x)$	Amžius	$\alpha(x)$	Amžius	$\alpha(x)$
50	-3.702	60	-3.615	70	-3.429	80	-3.321
51	-3.755	61	-3.604	71	-3.418	81	-3.240
52	-3.714	62	-3.541	72	-3.432	82	-3.178
53	-3.762	63	-3.526	73	-3.417	83	-3.305
54	-3.770	64	-3.632	74	-3.324	84	-3.205
55	-3.796	65	-3.481	75	-3.438	85	-3.236
56	-3.781	66	-3.543	76	-3.415	86	
57	-3.738	67	-3.629	77	-3.387	87	-3.244
58	-3.786	68	-3.577	78	-3.462	88	-2.932
59	-3.563	69	-3.505	79	-3.389	89	-3.065
						90	-3.014

22 lentelė. Lee - Carter metodas, $\beta(x)$, skrandžio vėžys, vyrai

Amžius	$\beta(x)$	Amžius	$\beta(x)$	Amžius	$\beta(x)$
60	0.039	70	0.043	80	0.027
61	0.043	71	0.035	81	0.026
62	0.048	72	0.036	82	0.023
63	0.050	73	0.038	83	0.022
64	0.041	74	0.033	84	0.023
65	0.042	75	0.037	85	0.023
66	0.044	76	0.037	86	0.016
67	0.036	77	0.030	87	0.019
68	0.040	78	0.030	88	0.018
69	0.030	79	0.029	89	0.017
				90	0.026

23 lentelė. Lee - Carter metodas, $k(t)$, skrandžio vėžys, vyrai

Metai	$k(t)$	Metai	$k(t)$	Metai	$k(t)$	Metai	$k(t)$
1994	47.723	2001	9.051	2008	-7.953	2015	-19.701
1995	40.274	2002	5.293	2009	-11.185	2016	-25.578
1996	30.879	2003	-0.493	2010	-11.168	2017	-27.042
1997	25.414	2004	4.893	2011	-14.684	2018	-31.970
1998	18.961	2005	-5.578	2012	-21.040		
1999	11.795	2006	-5.914	2013	-15.349		
2000	15.223	2007	-4.782	2014	-16.418		

24 lentelė. Lee - Carter metodas, $\alpha(x)$, skrandžio vėžys, moterys

Amžius	$\alpha(x)$	Amžius	$\alpha(x)$	Amžius	$\alpha(x)$	Amžius	$\alpha(x)$
50	-3.845	60	-3.782	70	-3.792	80	-3.651
51	-4.097	61	-4.057	71	-3.838	81	-3.457
52	-3.863	62	-4.026	72	-3.777	82	-3.441
53	-3.861	63	-3.995	73	-3.840	83	-3.367
54	-4.079	64	-4.118	74	-3.792	84	-3.249
55	-3.971	65	-4.005	75	-3.759	85	-3.312
56	-4.140	66	-3.835	76	-3.718	86	-3.050
57	-4.020	67	-3.955	77	-3.671	87	-3.147
58	-4.067	68	-3.783	78	-3.661	88	-3.083
59	-4.019	69	-3.705	79	-3.643	89	-3.078
						90	-3.081

25 lentelė. Lee - Carter metodas, $\beta(x)$, skrandžio vėžys, moterys

Amžius	$\beta(x)$	Amžius	$\beta(x)$	Amžius	$\alpha(x)$	Amžius	$\beta(x)$
50	0.018	60	0.028	70	0.029	80	0.023
51	0.021	61	0.026	71	0.025	81	0.025
52	0.023	62	0.018	72	0.028	82	0.024
53	0.024	63	0.025	73	0.028	83	0.024
54	0.024	64	0.027	74	0.023	84	0.023
55	0.023	65	0.030	75	0.025	85	0.021
56	0.034	66	0.019	76	0.031	86	0.023
57	0.022	67	0.021	77	0.027	87	0.020
58	0.029	68	0.026	78	0.029	88	0.027
59	0.022	69	0.024	79	0.023	89	0.025
						90	0.025

26 lentelė. Lee - Carter metodas, $k(t)$, skrandžio vėžys, moterys

Metai	$k(t)$	Metai	$k(t)$	Metai	$k(t)$	Metai	$k(t)$
1994	55.178	2001	7.253	2008	-11.532	2015	-27.494
1995	49.796	2002	3.825	2009	-13.517	2016	-26.117
1996	35.325	2003	1.191	2010	-14.351	2017	-30.658
1997	27.085	2004	0.732	2011	-15.823	2018	-33.870
1998	20.231	2005	-2.649	2012	-19.012		
1999	17.146	2006	-9.724	2013	-21.819		
2000	12.139	2007	-13.512	2014	-21.622		

27 lentelė. Lee - Carter metodas, $\alpha(x)$, krūties vėžys, moterys

Amžius	$\alpha(x)$	Amžius	$\alpha(x)$	Amžius	$\alpha(x)$	Amžius	$\alpha(x)$
50	-5.564	60	-5.186	70	-5.078	80	-4.498
51	-5.552	61	-5.328	71	-4.944	81	-4.433
52	-5.477	62	-5.129	72	-4.819	82	-4.355
53	-5.520	63	-5.162	73	-4.897	83	-4.328
54	-5.361	64	-5.279	74	-4.900	84	-4.214
55	-5.366	65	-5.177	75	-4.722	85	-3.999
56	-5.360	66	-5.167	76	-4.722	86	-4.117
57	-5.264	67	-5.114	77	-4.627	87	-3.892
58	-5.258	68	-5.042	78	-4.588	88	-3.802
59	-5.246	69	-5.161	79	-4.481	89	-3.660
						90	-4.022

28 lentelė. Lee - Carter metodas, $\beta(x)$, krūties vėžys, moterys

Amžius	$\beta(x)$	Amžius	$\beta(x)$	Amžius	$\beta(x)$	Amžius	$\beta(x)$
50	0.025	60	0.032	70	0.025	80	0.020
51	0.030	61	0.030	71	0.024	81	0.015
52	0.029	62	0.028	72	0.027	82	0.020
53	0.020	63	0.033	73	0.021	83	0.017
54	0.029	64	0.030	74	0.020	84	0.022
55	0.033	65	0.028	75	0.023	85	0.018
56	0.038	66	0.022	76	0.026	86	0.015
57	0.029	67	0.026	77	0.026	87	0.021
58	0.025	68	0.027	78	0.025	88	0.023
59	0.028	69	0.028	79	0.025	89	0.026
						90	0.004

29 lentelė. Lee - Carter metodas, $k(t)$, krūties vėžys, moterys

Metai	$k(t)$	Metai	$k(t)$	Metai	$k(t)$	Metai	$k(t)$
1994	47.283	2001	7.195	2008	-5.690	2015	-28.841
1995	35.506	2002	5.115	2009	-10.021	2016	-27.622
1996	30.290	2003	8.237	2010	-14.422	2017	-34.683
1997	39.214	2004	-0.706	2011	-15.999	2018	-37.404
1998	20.358	2005	-2.198	2012	-16.726		
1999	16.997	2006	-9.773	2013	-20.968		
2000	14.625	2007	-5.329	2014	-24.518		

30 lentelė. Lee - Carter metodas, $\alpha(x)$, prostatos vėžys, vyrai

Amžius	$\alpha(x)$	Amžius	$\alpha(x)$	Amžius	$\alpha(x)$
60	-5.338	70	-4.839	80	-4.326
61	-5.110	71	-4.870	81	-4.270
62	-5.195	72	-4.797	82	-4.244
63	-5.196	73	-4.700	83	-4.148
64	-5.133	74	-4.773	84	-4.096
65	-5.189	75	-4.651	85	-3.982
66	-5.081	76	-4.556	86	-3.982
67	-4.978	77	-4.537	87	-2.871
68	-4.969	78	-4.491	88	-3.897
69	-5.035	79	-4.441	89	-3.805
				90	-3.608

31 lentelė. Lee - Carter metodas, $\beta(x)$, prostatos vėžys, vyrai

Amžius	$\beta(x)$	Amžius	$\beta(x)$	Amžius	$\beta(x)$
60	0.039	70	0.043	80	0.027
61	0.043	71	0.035	81	0.026
62	0.048	72	0.036	82	0.023
63	0.050	73	0.038	83	0.022
64	0.041	74	0.033	84	0.023
65	0.042	75	0.037	85	0.023
66	0.044	76	0.037	86	0.016
67	0.036	77	0.030	87	0.019
68	0.040	78	0.030	88	0.018
69	0.030	79	0.029	89	0.017
				90	0.026

32 lentelė. Lee - Carter metodas, $k(t)$, prostatos vėžys, vyrai

Metai	$k(t)$	Metai	$k(t)$	Metai	$k(t)$	Metai	$k(t)$
1994	39.916	2001	13.891	2008	-13.989	2015	-23.281
1995	32.526	2002	9.641	2009	-15.339	2016	-21.786
1996	29.811	2003	6.838	2010	-16.166	2017	-22.704
1997	25.703	2004	0.009	2011	-19.523	2018	-28.040
1998	28.244	2005	-4.305	2012	-18.850		
1999	21.262	2006	-6.848	2013	-22.013		
2000	18.434	2007	-10.775	2014	-23.189		