



ETURAUHASSYÖVÄN RADIKAALIT HOIDOT JA
HOITOSUOSITUKSET – PUOLI- JA EPÄPARAMETRISET
KILPAILEVIEN RISKIEN MALLIT

Mikael Högerman

Pro gradu -tutkielma
Maaliskuu 2022

MATEMATIIKAN JA TILASTOTIETEEN LAITOS

Turun yliopiston laatu­järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä

TURUN YLIOPISTO

Matematiikan ja tilastotieteen laitos

HÖGERMAN, MIKAEL: Eturauhassyövän radikaalit hoidot ja hoito-suositukset – puoli- ja epäparametriset kilpailevien riskien mallit

Pro gradu -tutkielma, 36 s.

Tilastotiede

Maaliskuu 2022

Tämän pro gradu -tutkielman aineistona ovat Turun yliopistollisen keskussairaalan ja Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin ne urologian eturauhassyöpäpotilaat vuosilta 2010-2020, jotka saivat niin sanotun radikaalihoidon eli heidät oli hoidettu leikkauksella, sädehoidolla tai sädehoitoon liitettyllä hormonihoitolla. Tutkimuksen tavoitteena on tutkia parasta radikaalihoitoa, jotta syöpä ei uusiutuisi. Radikaalihoidon tavoitteena on tuhota tai poistaa syöpäpöytä kokonaan. Hoidon epäonnistumisen mittarina pidetään syövän uusiutumista. Kilpailevana päätetapahtumana syövän uusiutumiselle on kuolema.

Kahden kilpailevan päätetapahtuman vuoksi työssä määritellään ensin kilpailevien riskien malli. Eturauhassyöpää sairastavat potilaat eivät ole syövän ominaisuuksiltaan samanlaisia, joten aineisto tasapainotetaan käänteisellä propensiteettipainotuksella. Hoitojen kausaalivaikutuksia voidaan tulkita keskimääräisen hoidon vaikutuksen näkökulmasta, jolloin voidaan arvioida hoidon vaikutusta, jos tietyn hoitoryhmän potilaat olisivat hoidettu eri hoidolla. Parhaan hoidon selvittämiseksi käytetään kumulatiivista insidenssifunktiota, Nelson-Aalenin kumulatiivisten hasardien mallia sekä puoliparametrista Coxin suhteellisten hasardien mallia.

Tämän tutkielman perusteella voidaan sanoa sädehoidon olevan paras syövän uusiutumisen välttämiseksi viiteen vuoteen asti, jonka jälkeen leikkaus ja sädehoito ovat yhtä hyviä. Sädehoitoon liitetty hormonihoito oli huonoin hoito syövän uusiutumisen kannalta kaikilla eri malleilla.

Asiasanat: Coxin suhteellisten hasardien malli, eturauhassyöpä, kilpailevien riskien malli, kumulatiivinen hasardi, kumulatiivinen insidenssi, propensiteettipainotus

Sisältö

1	Johdanto	1
2	Eturauhassyöpä ja radikaalit hoidot	3
2.1	Aineisto	3
2.2	Kliiniset mittarit ja mittaukset	5
2.3	Hoidot ja hoitopolut	10
2.4	Tutkimuskysymykset	12
3	Kilpailevien riskien malli	13
3.1	Kaksitilainen elinaikamalli	13
3.2	Kahden kilpailevan riskin malli	14
3.3	Propensiteettipainotus	16
3.4	Epäparametrinen estimointi	17
3.5	Puoliparametrinen estimointi – Coxin suhteellisten hasardien malli	18
3.6	Pohdintaa tilastollisten mallien menetelmistä	20
3.7	Analyysien toteutus RStudiolla	20
4	Hoitojen vaikutus syövän uusiutumiseen	22
4.1	Painotus	24
4.2	Relapsin kumulatiiviset hasardit hoitomuodoittain	25
4.3	Relapsin ja kuoleman kumulatiiviset insidenssit	27
4.4	Hoitomuotojen ero painotetussa puoliparametrisessä analyysissä	29
5	Yhteenveto	32
	Viitteet	36

1 Johdanto

Radikaali eturauhassyövän hoito tarkoittaa syöpäpesäkkeeseen kohdistuvaa toimenpidettä, jonka tarkoitus on tuhota tai poistaa syöpäpesäke kokonaan. Pääasiallisia radikaaleja hoitoja ovat leikkaus ja sädehoito, sekä yleensä näiden tukena annettava hormonihoito. Radikaalit ensisijaiset hoidot jaetaankin yleisesti leikkaushoitoon, sädehoitoon ja sädehoitoon, johon on yhdistetty hormonihoito. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, mikä syövän hoitomuodoista on paras. Tätä kysymystä voi lähteä pohtimaan kausaalise-
na ongelmana, jossa tutkitaan, mitkä tekijät mahdollisesti aiheuttavat syövän uusiutumisen, tai ennusteongelmana, jossa lähtötietojen perusteella yritetään arvioida parasta hoitoa, jotta syövän uusiutumisen riski olisi mahdollisimman pieni. Hoidon epäonnistumisen mittarina käytetään syövän uusiutumista. [8] [9], [2]

Kun puhutaan syöivistä, on tarkasteltava myös siihen liittyvää kuoleman riskiä. Eturauhassyöpä on ikääntyneiden miesten sairaus, joten kuoleman riski on jo muutenkin suurempi kuin nuoremmalla väestöllä. Eturauhassyöpä ei ole kaikista syöivistä aggressiivisin, mutta syövän uusiutumisen rinnalla on tarpeen ottaa huomioon kilpailevana tapahtumana kuolema.

Hoidon vaikutusta syövän uusiutumiseen voidaan kuvata syy-seuraussuhteena eli kausaalise-
na vaikutuksena. Ongelmana on, että eturauhassyöpäpotilaille annetaan heidän lähtötilanteensa perusteella paras mahdollinen hoito, mutta hoitoon ja syövän uusiutumiseen voi vaikuttaa havaittuja ja havaitsematta jääneitä sekoittavia tekijöitä. Syövän radikaalit hoidot on valittu potilaan lähtötilanteen mukaan eli hoitomuotoa ei ole satunnaistettu. Kaikille potilaille ei edes suositella kaikkia hoitoja heidän syöpänsä ominaisuuksien perusteella. Näistä ongelmista huolimatta tässä työssä tutustutaan ja sovelletaan hoitomuodon kausaalisen vaikutuksen selvittämistä.

Parhaan hoidon selvittämiseksi käytetään epäparametrisia ja puoliparametrisia kilpailevien riskien malleja. Epäparametriset mallit eivät oleta havaintojen jakaumasta mitään. Epäparametrinen kumulatiivinen insidenssi-funktio esittää kertyneen riskin kohdata päätetapahtuma eli syövän uusiu-

tuminen tai kuolema jokaiselle ajanhetkelle. Epäparametrinen syykohtainen kumulatiivinen hasardi esittää tapahtumanopeudet syövän uusiutumiselle. Puoliparametrinen malli, kuten tutkimuksessa käytettävä Coxin suhteellisten hasardien malli, vuorostaan arvioi hoitojen suhteellista eroa parametrisesti. Ennen mallien käyttöä parhaan hoidon löytämiseksi on huomattava, että potilaat eroavat yksilökohtaisten syöpään liittyvien ominaisuuksiensa perusteella, joten kausaalisesti parhaan hoidon löytämiseksi aineisto myös tasapainotetaan. Painotettua syövän uusiutumisen kumulatiivisen insidenssifunktion estimaattia käytetään pääasiallisena parhaan hoidon valinnan mittarina, jonka tukena ovat kumulatiivisen hasardin estimointi ja Coxin suhteellisten hasardien mallin antamat tulokset.

Tutkielman rakenne on seuraavanlainen: Toisessa luvussa esitellään aineisto sekä analyyseissä käytettävät muuttujat. Muuttujat kuvaavat syövän laatua ja ärhäkkyyttä sen diagnoosihetkellä. Luvussa 3 määritellään tutkielmassa käytettävät tilastolliset mallit. Kahden kilpailevan päätetapahtuman vuoksi analyyseihin käytetään kilpailevien riskien mallia. Luvussa 4 sovelletaan teoriaa Turun yliopistollisen keskussairaalan ja Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin urologiseen aineistoon ja vastataan tutkimuskysymyksiin siitä, mikä hoito on paras ja millaisia ovat syövän uusiutumisen ja kuoleman riskit. Lopuksi luvussa 5 on yhteenveto ja pohdintaa.

2 Eturauhassyöpä ja radikaalit hoidot

Suomessa sairastuu vuosittain keskimäärin hieman alle 5000 miestä eturauhassyöpään. Se on miesten yleisin syöpämuoto Suomessa. Vuosittain eturauhassyöpään kuolee alle tuhat miestä. Tutkielmassa käytettävässä Turun yliopistollisen keskussairaalan (TYKS) eturauhassyöpäaineistossa potilaiden mediaani-ikä on 68 vuotta ja mediaani seuranta-aika on hieman alle viisi vuotta. Syövän uusiutumista mittaavaa valkuaisaineen määrää mitataan heiltä keskimäärin viiden kuukauden välein.

Eturauhassyöpä voi aiheuttaa virtsan tulon häiriöitä, virtsaamistarpeen lisääntymistä tai virtsateiden tulehduksia, sekä veren erittymistä virtsassa tai siemennesteessä. Oireina voi olla myös luustokipua tai epätavallisia murtumia luissa, jotka ovat syövän etäpesäkkeiden alueella.

Radikaaleilla hoidoilla tarkoitetaan syöpään ja kasvaimen kohdistuvaa hoitoa, joka pyrkii parantamaan taudin poistamalla sen aiheuttavan lähteen. Leikkauksella eli radikaalilla prostatektomialla pyritään poistamaan kasvain ja kaikki syöpäkudos sekä mahdolliset etäpesäkkeet kokonaan. Leikkaus voidaan suorittaa avoleikkauksena tai TYKS:ssä enimmäkseen käytettävänä robottiavusteisena leikkauksena.

Radikaalilla ulkoisella sädehoidolla voidaan hoitaa ja parantaa paikallisesti syöpää. Sädehoidossa syöpäkasvaimen kohdistetaan radioaktiivista säteilyä, joka tuhoaa syöpäkasvaimia ja niiden etäpesäkkeitä sekä liitännäishoitona vahvistaa muita hoitoja. Sädehoito lievittää myös mahdollisia oireita ja kipuja.

Hormonihoidolla hoidetaan usein etäpesäkkeistä eturauhassyöpää, jota on vaikea tai mahdoton poistaa kokonaan. Hormonihoitoa käytetään yksinäänkin hoitona, mutta sädehoidon tavoin sitä käytetään myös liitännäishoitona vahvistamaan muiden hoitojen vaikutusta. Tässä luvussa esiteltävät asiat perustuvat lähteisiin: Käypä hoito -suositus [8] sekä Mottet ja Cornford [9].

2.1 Aineisto

Tutkielman aineisto koostuu Turun yliopistollisen keskussairaalan ja Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin kaikista niistä urologisen poliklinikan

potilaista, joilla on todettu eturauhassyöpä vuoden 2010 jälkeen. Urologisissa operaatioissa otettiin TYKS:ssä robottileikkaus käyttöön vuonna 2010. Tämän vuoksi ennen vuotta 2010 tulleet potilaat eivät ole suoraan verrattavissa vuoden 2010 jälkeen leikattuihin. Uuden leikkausteknologian tulo vaikuttaa myös hoitosuosituksiin, ja ne ovatkin muuttuneet uuden teknologian myötä. Vuosi 2010 on näin ollen luonteva aikapiste aloittaa tarkastelu. Viimeisimmät potilaat on poimittu niin, että leikatuille potilaille on kertynyt vähintään kolme kuukautta leikkauksen jälkeen tehtävä ensimmäinen kontrolli, jonka perusteella nähdään, onko hoito vaikuttanut. Mittarina käytetään eturauhasen tuottaman valkuaisaineen (PSA) määrän kasvua. Muille kuin leikatuille potilaille ei ole järjestelmällistä kolmen kuukauden kontrollia, mutta heiltä mitataan PSA tasaisin väliajoin. Tämän tutkielman aineistoon valitaan kaikki, joilta PSA on mitattu vähintään kerran hoidon jälkeen. Näin kaikilta tutkimuksen potilailta on mitattu PSA vähintään kertaalleen ensimmäisen hoidon antamisen jälkeen. Seuranta-aineisto on sensuroitu oikealta. Sensurointipäivä oli 1.8.2021 eli aineisto on kertynyt yli kymmenen vuoden ajalta urologisen osaston potilaista.

Aineistoa jouduttiin karsimaan varsinaista analyysiä varten. Urologian vastaanotolle tulevien potilaiden joukosta ($N = 5937$) poistettiin ensinnäkin ne, joille tutkimuspäivää ei ollut merkitty. Lisäksi aineistosta poistettiin potilaat, joiden leikkaus oli keskeytynyt, sekä ne, jotka kuolivat hoitoneuvottelun ja leikkauksen välisenä aikana. Osa potilaista oli leikattu tai sädehoidettu muualla, vaikka nämä olivat olleet TYKS:ssä tutkimuksissa tai seurannassa, ja osalle oli merkitty väärä hoito. Lopulliseksi aineiston kooksi jäi kaikkien karsintojen jälkeen 3359 potilasta, joille oli suoritettu radikaali hoito eturauhassyöpään eli leikkaus, sädehoito tai sädehoito liitettynä hormonihoidon. Taulukossa 1 on tiivistetty aineiston muodostumisen vaiheet.

Ensisijaisena hoitomuotona 1883 potilasta oli leikattu, 406 oli saanut sädehoidon ja 1070 sädehoitoa liitännäishormonihoidolla. Kunkin potilaan hoitomuoto on määritelty ensimmäisen hoidon mukaan niin, että mahdollisen syövän uusiutumisen tai muun syyn takia annettua toissijaista hoitoa ei ole kirjattu tämän tutkimuksen hoitojen piiriin. Kiinnostus kohdistuu siis ensisijaiseen hoitomuotoon.

Taulukko 1: Tutkimusaineiston muodostumisen vaiheet. Poistojen jälkeen aineistoon jäi 3359 radikaalihoidettua eturauhassyöpäpotilasta.

Aineisto	<i>N</i>
Kaikki TYKS:iin tulleet syöpädiagnosoidut (2010-2021)	5569
Eri hoidoilla hoidetut	4927
Radikaalihoidetut	3359

2.2 Kliiniset mittarit ja mittaukset

Potilailta mitattiin syöpään ja eturauhaseen liittyviä muuttujia, joista merkityksellisimmät on koottu taulukkoon 2. Syövän seurannassa eniten käytetty mittari on PSA, joka kertoo eturauhasen tuottaman valkuaisaineen määrän. Potilailta mitattiin myös kasvaimen koko ja määritettiin primäärisyöpäkasvaimen sijainti, jota kuvataan T-luokalla. N-luokka kertoo, onko imusolmukkeilla etäpesäkkeitä tai voidaanko niitä määrittää, ja M-luokka, missä on mahdollisia etäpesäkkeitä. Biopsia gleason kertoo syövän ärhäkkyuden luokallisena muuttujana. Biopsia gleasonin prosenttiosuus kertoo, kuinka paljon syöpää löytyy koepaloista eli biopsioista. ECOG-luokka kertoo potilaan yleisestä voinnista ja siitä, miten paljon tauti vaikuttaa normaaliin elämään.

Taulukko 2: Kliiniset mittarit. Ensimmäisellä sarakkeella muuttujan nimi ja toisella selitys, mitä sillä mitataan.

Muuttuja	Muuttujan merkitys
Ikä	Potilaan ikä hoitopäätöksen tekohetkellä (jatkuva muuttuja)
PSA	Eturauhassolun tuottama valkuaisaine (jatkuva muuttuja)
Kasvaimen koko	Syöpäkasvaimen koko neliösenttimetreissä (jatkuva muuttuja)
T-luokka	Primäärikasvaimen sijainti (luokallinen muuttuja)
N-luokka	Imusolmukkeiden etäpesäkkeet (luokallinen muuttuja)
M-luokka	Etäpesäkkeiden sijainti (luokallinen muuttuja)
Biopsia gleason	Syövän ärhäkyys (luokallinen muuttuja)
Biopsia syövän osuus	Prosenttiosuus: kuinka paljon syöpää löytyy koe-paloista (biopsioista) (jatkuva muuttuja).
ECOG	Kuinka paljon tauti vaikuttaa normaaliin elämään (luokallinen muuttuja).

Prostataspesifinen antigeeni eli PSA on eturauhassolun tuottama valkuaisaine. Eturauhanen kasvaa iän myötä ja isompi eturauhanen erittää enemmän valkuaisainetta, jolloin useimmiten miehen vanhetessa PSA-arvot suurenevät. PSA:lla on viitearvot, ja niiden ylittyessä on syytä ruveta tutkimuksiin. Viitearvot on kuvattu taulukkoon 3. Eturauhasen liikakasvu voi olla hyvänlaatuista eikä PSA-arvojen nousu siksi aina tarkoita hoitoa vaativaa syöpää.

Taulukko 3: PSA:n kriittiset viitearvot ikäryhmittäin.

Ikä	PSA-arvo
Alle 56 vuotta	alle 3,3 $\mu\text{g}/\text{l}$
56–59 vuotta	alle 3,8 $\mu\text{g}/\text{l}$
60–63 vuotta	alle 4,8 $\mu\text{g}/\text{l}$
64–67 vuotta	alle 5,8 $\mu\text{g}/\text{l}$
Yli 67 vuotta	alle 6,2 $\mu\text{g}/\text{l}$

Kaikilta eturauhassyöpäpotilailta mitataan hoidon jälkeen säännöllisesti PSA riippumatta hoitomuodosta, jolloin nähdään, onko hoito toiminut vai onko syöpä uusiutunut. PSA:n noustessa yli raja-arvon on kyseessä relapsi eli syövän uusiutuminen. Leikatuilla syövän uusiutumisen PSA:n raja-arvo on 0,2 $\mu\text{g}/\text{l}$. Säde- ja hormonihoituilla hoidon aloittamisen jälkeen PSA ei usein laske aivan nolnaan asti vaan vertailukohdaksi asetetaan matalin arvo, johon PSA laskeutuu. Sen jälkeen kun PSA on saavuttanut uuden matalimman tasonsa, PSA:n kriittinen raja-arvo saavutetaan, jos PSA on noussut yli 0,2 $\mu\text{g}/\text{l}$:aa uudesta matalimmasta pisteestä. Jos PSA ei ole noussut, hoito on toiminut ja syöpää ei ole. Potilaan sanotaan tällöin olevan remissiossa. Jos PSA on noussut yli raja-arvon, syöpä vaatii mahdollisesti lisähoitoa tai -tutkimuksia.

Kasvaimen koko määritellään ultraäänen avulla. Kasvaimen koko on jatkuva muuttuja, jota kuvataan neliösenttimetreissä.

Eturauhassyövän primaarikasvaimen eli T-luokan muuttuja kuvaa sitä, kuinka suuri ja levinnyt kasvain on. T-luokan arvo rakentuu T-kirjaimesta ja sen perässä olevasta numerosta. Mitä levinneempi kasvain on, sitä suuremman arvon kasvain saa asteikolla nollasta neljään (taulukko 4).

Taulukko 4: Primäärikasvain (T-luokka).

T-luokka	Muuttujan merkitys
TX	Kasvainta ei voida määrittää
T1	Kasvain on todettu (esim. suurentuneen PSA-arvon vuoksi tehdyssä neulabiopsiassa)
T2	Kasvain on rajoittunut eturauhaseen
T3	Kasvain tunkeutuu eturauhaskapselin läpi
T4	Kasvain on fiksoitunut tai tunkeutuu muihin lähielimiin kuin rakkularauhasiin: virtsarakon kaulaan, ulompaan sulkijalihakseen, peräsuoleen, lantiopohjan lihaksiin tai lantion seinämään

Alueellisia imusolmukkeita mitataan T-luokkaa vastaavalla N-asteikolla, jolla on kolme eri arvoa (taulukko 5). Jos alueellista imusolmuketta ei pystytä määrittämään, luokaksi merkitään NX. N0:lla merkitään, jos alueellisia imusolmukkeita ei ole. Alueellisia imusolmukepesäkkeitä merkitään luokalla N1.

Taulukko 5: Imusolmukkeet (N-luokka).

N-luokka	Muuttujan merkitys
NX	Alueellisia imusolmukkeita ei voida määrittää
N0	Alueellisia imusolmuke-etäpesäkkeitä ei ole
N1	Alueellisia imusolmuke-etäpesäkkeitä on

M-luokka kertoo etäpesäkkeiden esiintyvyyden. Vastaavasti muiden luokallisten muuttujien kanssa merkitään etäpesäkkeitä MX–M1c (MX, M0, M1, M1a, M1b, M1c). Tarkat määritelmät ovat taulukossa 6. Etäpesäkkeet ovat harvinaisia potilailla, joille suositellaan radikaaleja hoitoja. Potilailla, joilla esiintyy etäpesäkkeitä, suositetaan usein kipua lievittäviä hoitoja, koska etäpesäkkeitä on vaikea poistaa tai tuhota kokonaan.

Taulukko 6: Etäpesäkkeet (M-luokka).

M-luokka	Muuttujan merkitys
MX	Etäpesäkkeitä ei voida määrittää
M0	Etäpesäkkeitä ei ole
M1	Etäpesäkkeitä on
M1a	Etäpesäkkeitä on myös muissa kuin alueellisissa imusolmukkeissa
M1b	Etäpesäkkeitä on luissa
M1c	Etäpesäkkeitä on muissa elimissä

Syövän rauhallisuutta tai ärhäkkyyttä mitataan koepalan eli biopsian perusteella määritellyllä gleason-luokalla. Gleason-pisteet lasketaan kahden yleisimmän kasvutavan ärhäkkyuden summana. Esimerkiksi rauhallinen ja yleensä ei hoitoa tarvitseva gleason 3+3 on gleason 6 ja hyvin ärhäkkä gleason 5+5 on gleason 10. Kaikki gleason-summat löytyvät taulukosta 7. Syövän osuutta koepalassa voidaan kuvata prosenttiosuutena. Silloin katsotaan, mikä prosentuaalinen osuus koepalan pinta-alasta sisältää syöpää.

Taulukko 7: Biopsia gleason -arvot luokittain.

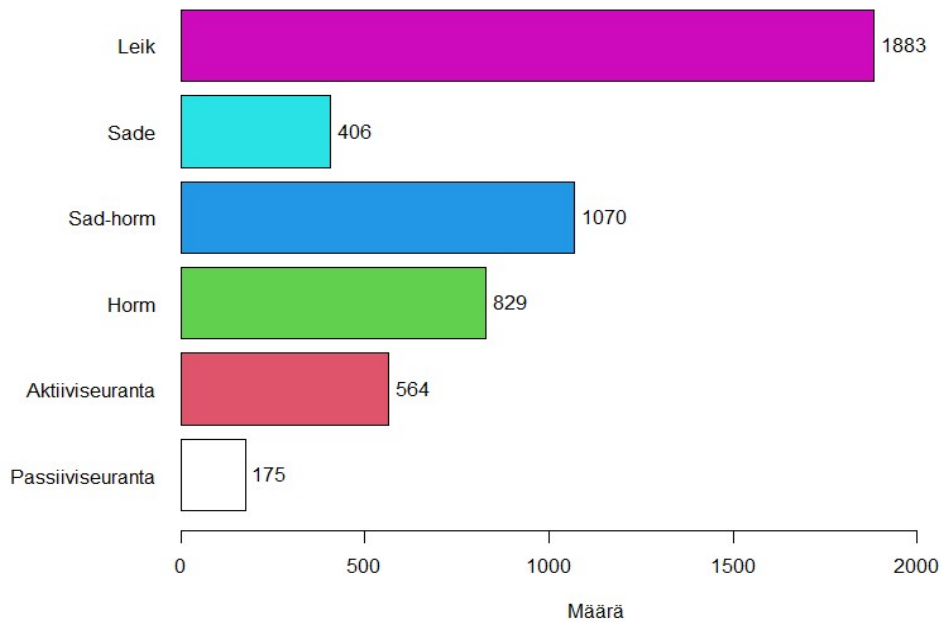
Gleason luokat	Gleason summa
Gleason 3+3	6
Gleason 3+4, 4+3	7
Gleason 4+4, 3+5, 5+3	8
Gleason 4+5, 5+4	9
Gleason 5+5	10

ECOG on kansainvälinen mittari, joka kuvaa, kuinka hyvin potilas pystyy elämään jokapäiväistä arkeaan. Asteikko alkaa nollasta, jolloin syöpä ei vaikuta millään tavalla potilaan arkeen. Ykkösessä potilas ei pysty raskaisiin töihin, kakkostasolla potilas on kyvykäs itsensä hoitoon mutta ei enää pysty tekemään työtä. Kolmostasolla oleva kykenee osittaiseen itsensä huolenpitoon ja yli 50% hereilläolosta kuluu sängyssä tai pyörätuolissa. Nelostasolla

potilas on kykenemätön tekemään mitään, ja viides aste on, että potilas on kuollut.

2.3 Hoidot ja hoitopolut

Kun potilaalla on todettu syöpä ja hän on tullut tutkimuksiin, mahdollisia hoitoja ja hoitojen yhdistelmiä on useita. Hoidot voidaan jakaa radikaaleihin eli syöpää aktiivisesti tuhoaviin hoitoihin ja ei-radikaaleihin, jotka hoitavat syöpää mutta pikemminkin hidastavat sitä ja vähentävät mahdollisia kipuja. Radikaaleja hoitoja ovat leikkaus, sädehoito ja sädehoito yhdistettynä liitännäishormonihoitoon. Ei-radikaaleja hoitoja ovat aktiiviseuranta, hormonihoito ja passiiviseuranta. Kuva 1 esittää koko alkuperäisen aineiston potilaiden eri hoitomuotojen jakauman. Tässä tutkimuksessa keskitytään radikaaleihin hoitoihin.



Kuva 1: Potilaiden lukumäärät eri hoitomuotojen mukaan TYKS:in aineistossa (2010-2021). Tässä tutkimuksessa keskitytään radikaalihoidettuihin (leikkaus, sädehoito, sädehoito yhdistettynä liitännäishormonihoitoon).

Usein potilaat ovat ensin aktiiviseurannassa eli heille ei anneta mitään erillistä hoitoa, jos syöpä on alkuvaiheessa. Aktiiviseurannassa olevien potilaiden viitearvoja (PSA) seurataan. Aktiiviseurantaa suositellaan henkilöille, joilla on pieni eturauhassyöpäriski ja mahdollisuus parantua jopa ilman erillistä hoitoa. Aktiiviseurannan potilailla on yleensä 3+3 gleason, PSA on matala, T-luokka on alle T3 ja mahdollisessa koepalassa on vain vähän syöpää. Jos aktiiviseurannassa olevan potilaan PSA nousee yli viitearvojen, voidaan suositella kasvaimen vaikuttavaa hoitoa.

Potilaat laitetaan passiiviseurantaan, jos potilaan elinajanodote on lyhyt, syövän etenemisen riski potilaan elinaikana on pieni tai jonkun muun perussairauden takia syövän aktiivinen hoito ei ole mielekästä. Passiiviseurannassa potilaalle ei tehdä erillisiä hoitoja, jos oireet eivät aiheuta kohtuuttomia vaivoja potilaalle, vaan hänen oireitaan ja PSA-tasoaan seurataan ilman lisätoimenpiteitä. Syövän edetessä passiiviseurannassa aloitetaan yleensä potilaalle hormonihoito.

Liitännäishoitoja käytetään vahvistamaan ja parantamaan muiden eri hoitojen vaikutusta. Liitännäishoidoissa yhdistetään ja käytetään useita eri hoitomuotoja yhdessä parhaan lopputuloksen saamiseksi. Yleisimmin liitännäishoidot ovat sädehoidon yhdistäminen hormonihoitoon sekä leikkaukseen liitettävä säde- ja hormonihoito. Kaikki potilaat ovat yleensä aktiiviseurannassa alkututkimuksen jälkeen ennen kuin päätetään mahdollista muista hoidoista.

Aktiiviseurantaa ei aina merkitä hoitoneuvottelussa hoidoksi vaan aineistossa on paljon tapauksia, joissa on merkitty hoidoksi pelkkä leikkaus, vaikka kyseinen potilas olisi ollut aktiiviseurannassa lyhyen aikaa ennen sitä. Sama pätee muihin hoitomuotoihin eli aktiiviseurantaa ei aina merkitä vaan ensimmäinen hoito on joku muu. Sädehoitojen yhteydessä merkitään liitännäishormonihoito, joka voidaan aloittaa ennen tai jälkeen sädehoidon, mutta jos leikkauksen jälkeen on annettu tai aloitettu säde- tai hormonihoitoa, näitä ei merkitä erikseen. Voidaan olettaa, että aktiiviseurantaa lukuun ottamatta potilaan ensimmäinen hoito on luotettavasti rekisteröity. Tämän vuoksi aktiiviseuranta on yhdistetty muihin hoitoihin, koska tutkimuksen mielenkiinto keskittyy muihin kuin aktiiviseurantaan.

2.4 Tutkimuskysymykset

Tutkimuksen tarkoitus on selvittää, mikä hoitomuoto on paras estämään syövän uusiutumista. Kausaalinen lähtökohta on tasata potilaiden lähtötietojen eroavaisuudet niin, että he ovat niin sanotusti samalla viivalla, kun arvioidaan parasta hoitoa. Havainnoivassa tutkimuksessa kausaaliseen kysymykseen voidaan pyrkiä vastaamaan painottamalla aineistoa sopivasti. Painotukseen perustuvien tulosten avulla voidaan yleisesti pyrkiä sanomaan, mikä hoito on keskimäärin paras koko potilasjoukossa. [2]

Toinen mahdollinen näkökulma parhaan hoidon selvittämiseen on enemmän yksilötasoinen. Tällöin pyrittäisiin ehdollistamaan syövän uusiutumisen uhka tai riski potilaan yksilöllisillä kovariaateilla regressiomallin mukaisesti. Tämä näkökulma huomioi potilaiden yksilöllisyyden paremmin ja pyrkii valitsemaan juuri kyseiselle henkilölle parhaan hoidon hänen lähtötietojensa perusteella. Tutkimuksessa keskitytään yleiseen kausaaliseen malliin. Regressiomallin mahdollisuutta pohditaan luvussa 5.

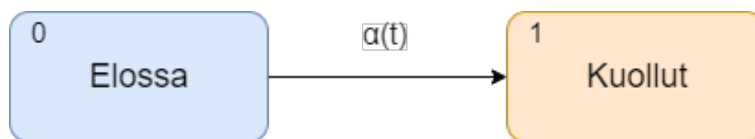
3 Kilpailevien riskien malli

Elinaika-analyysi on tilastotieteen erillinen haara. Elinaika-analyysin malleissa vastemuuttujana on "aika tapahtumaan". Tässä luvussa selvitetään elinaikamallien teoriaa ja määritelmiä. Elinaika-analyysin lähtökohtana käytetään kaksitilaista elinaikamallia, joka sitten laajennetaan kilpailevien riskien malleihin. Kilpailevien riskien mallit ovat erikoistapaus monitilamalleista, joissa on enemmän kuin kaksi tilaa. Kilpailevien riskien malleissa on yksi lähtötila ja useampi kuin yksi niin sanottu vastetila. Tämän tutkimuksen syöpäaineisto sisältää kaksi (kilpailevaa) vastetapahtumaa, syövän uusiutumisen eli relapsin ja kuoleman.

Elinaikamallien käsittely luvussa 3.1 perustuu artikkeliin Andersen ja Keiding [1, s. 91-92]. Myös luvussa 3.2 esitettävä teoria ja mallit pohjautuvat samaan lähdeoteeseen [1, s. 93-95 ja 203-206]. Luvun 3.3 propensiteettipisteiden johtaminen pohjuttuu lähteeseen [10]. Luvun 3.4 estimaattorien malleihin on käytetty lähdeä [4, s. 97-110] ja luvun 3.5 puoliparametriseen estimointiin lähdeä [6]. Lukujen 3.4 ja 3.5 painotettujen mallien muodostamiseen on käytetty apuna Bolchin artikkelia [3, Appendix 1] ja Dunklerin artikkelia [7].

3.1 Kaksitilainen elinaikamalli

Yksinkertainen elinaikamalli sisältää vain kaksi tilaa ja yhden siirtymän, esimerkiksi elossa (0) \rightarrow kuollut (1). Kuvassa 2 nuoli osoittaa tapahtuman suunnan.



Kuva 2: Kaksitilamalli. Siirtymähasardi on $\alpha(t)$.

Siirtymän tapahtuma-aikaa merkitään T :llä. Sen jakauman kertymäfunktio on $F(t) = P(T \leq t)$, josta saadaan välttöfunktio $S(t) = 1 - F(t) = P(T > t)$. Hasardi- eli uhkafunktio on tapahtuman "tapahtumisvauhti" het-

kellä t (event rate at time t), ehdolla että tapahtuma ei ole sattunut ennen hetkeä t :

$$\alpha(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(T \in [t, t + \Delta t] | T \geq t)}{\Delta t} = -\frac{S'(t)}{S(t)} = -\frac{d \log(S(t))}{dt}. \quad (1)$$

Kumulatiivinen hasardi saadaan integroimalla hasardifunktio, $\Lambda(t) = \int_0^t \alpha(u) du$, ja välttöfunktio $S(t)$ voidaan yhteyksien (1) avulla kirjoittaa kumulatiivisen hasardin tai tiheys- ja hasardifunktion avulla:

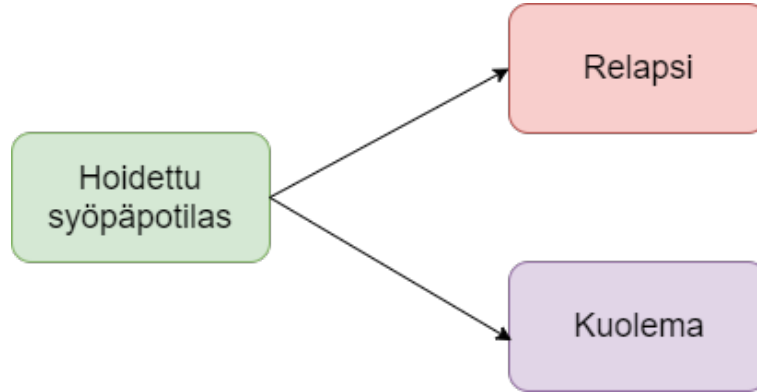
$$S(t) = \exp(-\Lambda(t)) = \frac{f(t)}{\alpha(t)},$$

jossa elinajan tiheysfunktio on

$$f(t) = F'(t) = -S'(t) = \alpha(t)S(t).$$

3.2 Kahden kilpailevan riskin malli

Yhden päätetapahtuman sijasta mielenkiinnon kohteena olevan ilmiön kuvaamiseen voidaan tarvita useampaa kuin kahta tilaa. Tällöin puhutaan monitilamalleista. Erikoistapaus monitilamalleista on niin sanottu kilpailevien riskien malli, jossa on yksi lähtötila ja useampi kuin yksi päätetapahtuma. Tämän tutkielman ongelmassa vastetapahtumia on kaksi: syöpähoidon saanut potilas voi saada relapsin eli syöpä voi uusiutua tai potilas voi kuolla ennen mahdollisen relapsin sattumista. Tarvitaan siis kolme tilaa (kuva 3). Yksinkertainen kaksitilainen malli ei ole enää riittävä, koska kilpailevan syyn eli kuoleman satuttua yksilö ei voi enää saada relapsia. Aineistosta ei näe virallista kuolinsyytä, joten kuolemien joukossa voi teoriassa olla myös eturauhassyöpäkuolemia sellaisilla potilailla, joilla ei ensin ole tapahtunut relapsia.



Kuva 3: Potilaan lähtötila ja mahdolliset päätetapahtumat radikaalin hoidon jälkeen.

Kuvan 3 mallissa on kaksi päätetapahtumaa, relapsi ja kuolema. Yleisesti, jos päätetapahtumia on K kappaletta, tiloja on lähtötila mukaan lukien $p = K + 1$. Kaksitilaisen mallin siirtymähasardia vastaavasti määritellään kullekin mahdolliselle siirtymälle oma syykohtainen hasardi:

$$\alpha_{0k}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P_{0k}(t, t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}, \quad k = 1, \dots, K,$$

jossa $P_{0k}(s, t) = P(\text{hetkellä } t \text{ tila on } k \mid \text{hetkellä } s \text{ tila on } 0)$, ja T on aika, jolloin tilasta 0 siirrytään mihin tahansa kilpailevaan tilaan $k = 1, \dots, K$. Todennäköisyys pysyä lähtötilassa hetkeen t saakka on

$$P_{00}(0, t) = S(t) = P(T > t) = \exp\left(-\int_0^t \sum_{k=1}^K \alpha_{0k}(u) du\right).$$

Kumulatiivinen insidenssifunktio (CIF) kertoo todennäköisyyden, että tapahtuma k on sattunut hetkeen t mennessä. Kumulatiivinen insidenssifunktio on siis

$$P_{0k}(0, t) = \int_0^t S(u-) \alpha_{0k}(u) du, \quad k = 1, \dots, K, \quad (2)$$

jossa $S(u-)$ tarkoittaa todennäköisyyden $S(u)$ vasemmanpuolista raja-arvoa pisteessä u . Kaikkien $(K + 1)$:n insidenssifunktion summa on 1:

$$\sum_{k=0}^K P_{0k}(0, t) = 1.$$

3.3 Propensiteettipistepainotus

Propensiteettipistemääriä käytetään tasapainottamaan eri hoitomuotojen valintaan vaikuttavia taustatekijöitä niin, että voidaan arvioida hoidon omaa (kausaalista) vaikutusta ilman sekoittuneisuusharhaa (confounding). Yksilön i saaman hoidon indikaattori Z_i voi saada yhden kolmesta arvosta ($Z_i = L, S, SH$), jossa L merkitsee leikkausta, S sädehoitoa ja SH sädehoitoa yhdistettynä liittäjäshormonihoitoon. Propensiteettipistemäärä on yksilön i hoitomuodon todennäköisyys, ehdolla potilaan taustamuuttujat eli kovariaatit:

$$e_h(X_i) = P(Z_i = h|X_i), \quad h = L, S, SH.$$

Yllä potilaskohtaiset kovariaatit ovat $X_i = (X_{i1}, \dots, X_{ip})'$, $i = 1, \dots, N$.

Logistinen regressiomalli on paljon käytetty malli, kun estimoidaan propensiteettipisteitä. Kolmitilaiselle hoitomuuttujalle malli kirjoitetaan seuraavasti:

$$\log\left(\frac{e_S(X_i)}{e_L(X_i)}\right) = \beta'_S X_i,$$

$$\log\left(\frac{e_{SH}(X_i)}{e_L(X_i)}\right) = \beta'_{SH} X_i.$$

Hoitomuodon h propensiteettipisteet lasketaan käänteismuunnoksella:

$$e_{iL} = e_L(X_i) = \frac{1}{1 + \exp(\beta'_S X_i) + \exp(\beta'_{SH} X_i)},$$

$$e_{iS} = e_S(X_i) = \frac{\exp(\beta'_S X_i)}{1 + \exp(\beta'_S X_i) + \exp(\beta'_{SH} X_i)},$$

$$e_{iSH} = e_{SH}(X_i) = \frac{\exp(\beta'_{SH} X_i)}{1 + \exp(\beta'_S X_i) + \exp(\beta'_{SH} X_i)}.$$

Propensiteettipistepainot (IPWT) määritellään propensiteettipisteiden käänteislukuina:

$$w_{ih} = \frac{1}{e_{ih}}, \quad h = L, S, SH; i = 1, \dots, N. \quad (3)$$

3.4 Epäparametrinen estimointi

Elinaika-aineistoja voidaan tutkia ilman parametrisia oletuksia käyttämällä niin sanottuja epäparametrisia menetelmiä. Kilpailevien riskien malleissa näitä ovat kumulatiivisten hasardien ja kumulatiivisten insidenssifunktioiden epäparametrinen estimointi. Olkoot toisistaan riippumattomien yksilöiden lukumäärä N ja päätetilojen lukumäärä K . Havaitut tapahtuma-ajat aikajärjestyksessä ovat $0 < t_1 < t_2 < \dots < t_j$, jossa $j \leq N$. Oletetaan, että tilaan k tapahtuneiden siirtymien lukumäärä hetkellä t_j on d_{kj} . Siirtymien kokonaislukumäärä hetkellä t_j on $d_j = \sum_{k=1}^K d_{kj}$. Niiden lukumäärää, jotka eivät ole kohdanneet päätetapahtumaa eli joille ei vielä ole tapahtunut siirtymää hetkeen t_j mennessä mutta jotka ovat vielä seurannassa eli riskijoukossa, merkitään $r_j = N - \sum_{k=1}^K \sum_{i=1}^{j-1} d_{ki}$. Seurannassa olevien lukumäärästä poistuvat myös ne, joiden seuranta on päättynyt mistä tahansa syystä ilman, että he ovat saavuttaneet mitään päätetapahtumaa. Siirtymäkohtaisen hasardifunktion $\alpha_k(t)$ epäparametrinen estimaattori välillä $[t_j, t_{j+1}[$ on

$$\alpha_k(t_j) = \frac{d_{kj}}{r_j}.$$

Välttöfunktion epäparametrinen estimaattori on

$$S(t) = \prod_{j:t_j \leq t} \left(1 - \sum_{k=1}^K \alpha_k(t_j)\right) = \prod_{j:t_j \leq t} \left(1 - \frac{d_j}{r_j}\right).$$

Syykohtaisten kumulatiivisten hasardien Nelson-Aalen -estimaattori lasketaan seuraavasti:[4]

$$\hat{H}_k(t) = \sum_{j:t_j \leq t} \frac{d_{kj}}{r_j}.$$

Nelson-Aalen -estimaattori on parametriton eli siinä ei tehdä oletuksia tapahtuma-aikojen jakaumasta. Kumulatiivisen insidenssifunktion epäparametriseksi estimaatiksi saadaan

$$I_k(t) = \sum_{j:t_j \leq t} S(t_{j-1})\alpha_k(t_j) = \sum_{j:t_j \leq t} \left(\prod_{h:t_h \leq t_{j-1}} \left(1 - \frac{d_h}{r_h}\right) \right) \frac{d_{kj}}{r_j}. \quad (4)$$

Hoitojen taustamuuttujien epätasaisesti jakautuneisuuden vuoksi kaavan (4) kumulatiivisen insidenssifunktion lausekkeessa kunkin yksilön tapahtumaindikaattori painotetaan kertoimella w_i , joka on yksilön i todellisuudessa saaman hoidon käänteinen todennäköisyys (IPTW; kaava 3). Painotettu siirtymien lukumäärä hetkellä t_j on $d_j^w = \sum_{k=1}^K d_{kj}^w$, jossa $d_{kj}^w = \sum_{i \in R_j} d_{kj}^{(i)} w_i$. R_j on riskijoukko hetkellä t_j ja $d_{kj}^{(i)}$ on yksilön i indikaattori kokea tapahtuma k hetkellä t_j . Riskijoukon R_j painotettu koko on $r_j^w = \sum_{i \in R_j} w_i$. Kun käytetään painokertoimia, kumulatiivinen insidenssifunktio on

$$I_k(t) = \sum_{j:t_j \leq t} S^w(t_{j-1}) \alpha_k^w(t_j) = \sum_{j:t_j \leq t} \left(\prod_{h:t_h \leq t_{j-1}} \left(1 - \frac{d_h^w}{r_h^w} \right) \right) \frac{d_{kj}^w}{r_j^w}. \quad (5)$$

Nelson-Aalen -estimaattorille tehdään vastaavanlainen painotus kuin kumulatiivisen insidenssifunktion lausekkeelle, jossa kunkin yksilön tapahtumaindikaattori painotetaan kertoimella w_i .

3.5 Puoliparametrinen estimointi – Coxin suhteellisten hasardien malli

Tarkastellut hoitomahdollisuudet ovat leikkaus, sädehoito sekä sädehoito yhdistettynä liittäenäishormonihoitoon. Tutkitaan hoitomuodon vaikutusta syykohtaisiin hasardeihin. Relapsin hasardeja merkitään hoidon mukaan niin, että leikatuille se on $\lambda_L^{(R)}(t)$, sädehoidetuille $\lambda_S^{(R)}(t)$, ja heille, jotka saivat sädehoidon yhdistettynä liittäenäishormonihoitoon, se on $\lambda_{SH}^{(R)}(t)$. Vastaavasti kuoleman hasardit ovat $\lambda_L^{(K)}(t)$, $\lambda_S^{(K)}(t)$ ja $\lambda_{SH}^{(K)}(t)$.

Pidetään leikkausta kahden muun hoitomuodon vertailukohtana ja verrataan muita hoitoja siihen. Oletetaan lisäksi hasardit suhteellisiksi eri hoitomuotojen välillä. Unohtamalla toistaiseksi kovariaattien vaikutus relapsin suhteellisten hasardien malli kirjoitetaan seuraavasti:

$$\lambda_S^{(R)}(t) = \theta_S^{(R)} \lambda_L^{(R)}(t),$$

$$\lambda_{SH}^{(R)}(t) = \theta_{SH}^{(R)} \lambda_L^{(R)}(t).$$

Hoitojen S ja SH suhteelliset relapsihasardit ovat silloin $\theta_S^{(R)}$ ja $\theta_{SH}^{(R)}$. Ne kertovat, kuinka moninkertaisia ovat S - ja SH -hoidettujen relapsihasardit verrattuna leikattuihin.

Relapsi on ensisijainen mielenkiinnon kohteena oleva päätetapahtuma, mutta lisäksi on kirjoitettava vastaavat hasardit kilpailevalle tapahtumalle eli kuolemalle:

$$\begin{aligned}\lambda_S^{(K)}(t) &= \theta_S^{(K)} \lambda_L^{(K)}(t), \\ \lambda_{SH}^{(K)}(t) &= \theta_{SH}^{(K)} \lambda_L^{(K)}(t).\end{aligned}$$

Mallissa on siis yhteensä neljä suhteellista hasardia $\theta_S^{(R)}, \theta_{SH}^{(R)}, \theta_S^{(K)}, \theta_{SH}^{(K)}$. Kun hoitoa kuvaava suhteellinen hasardi on < 1 , on hoitomuodon (sädehoito tai sädehoito yhdistettynä liitännäishormonihoitoon) hasardi pienempi kuin leikatun potilaan, jolloin kyseessä oleva hoito on parempi vaihtoehto. Suhteen ollessa yli yhden, on leikkaus parempi hoito.

Yleisessä mallissa, hoitoa S ja SH saaneille, on i :nmen potilaan relapsin hasardifunktio

$$\begin{aligned}\lambda_S^{(R)}(t; X_i) &= \theta_S^{(R)} \exp(\gamma^{(R)} X_i') \lambda_L^{(R)}(t), \\ \lambda_{SH}^{(R)}(t; X_i) &= \theta_{SH}^{(R)} \exp(\gamma^{(R)} X_i') \lambda_L^{(R)}(t),\end{aligned}$$

jossa γ^R on parametrivektori, joka kertoo kovariaattien vaikutukset. Pääte-tapahtuman ollessa kuolema ovat hasardit molemmille vertailtavana oleville hoidoille

$$\begin{aligned}\lambda_S^{(K)}(t; X_i) &= \theta_S^{(K)} \exp(\gamma^{(K)} X_i') \lambda_L^{(K)}(t), \\ \lambda_{SH}^{(K)}(t; X_i) &= \theta_{SH}^{(K)} \exp(\gamma^{(K)} X_i') \lambda_L^{(K)}(t).\end{aligned}$$

IPTW -painoja voidaan käyttää myös, kun estimoidaan suhteellisia hasardeja osittaisuskottavuuden avulla. Esimerkiksi sellaisen hoitoryhmään S kuuluvan yksilön i , joka saa relapsin hetkellä t_j , painotettu kontribuutio relapsihasardien osittauskottavuuteen on

$$l^R(t_i) = \left(\frac{\theta_S^{(R)}}{\sum_{j \in N_{S,t_i}} \theta_S^{(R)} + \sum_{j \in N_{SH,t_i}} \theta_{SH}^{(R)} + \sum_{j \in N_{L,t_i}} \theta_L^{(R)}} \right)^{\hat{w}_i},$$

jossa N_{S,t_i} , N_{SH,t_i} ja N_{L,t_i} ovat hoitoryhmäkohtaisten riskijoukkojen koot hetkellä t_j . Esimerkiksi kun paino \hat{w}_i on kaksi, tämä vastaa tilannetta, jossa aineistossa olisi kaksi samanlaista potilasta. On huomattava, että painotuksen vuoksi mallissa ei ole lainkaan kovariaatteja hoitoryhmiä lukuunottamatta. Relapsin hasardisuhteitten osittaisuskottavuus on yksilöllisten lausekkeiden tulo. Vastaava osittaususkottavuus voidaan kirjoittaa kuoleman suhteellisille hasardeille.

3.6 Pohdintaa tilastollisten mallien menetelmistä

Tutkimuksen aineisto on kertynyt kymmenen vuoden ajalta, ja vaikka hoidot ja hoitosuositukset ovat pysyneet tutkimuksen aikana samoina, ovat ihmiset ja elinympäristö muuttuneet kymmenen vuoden aikana. Tutkimuksessa aineistolle ei ole tehty aikaa liittyviä korjauksia. Tutkimuksen uusimmilla potilailla eli niillä, joilla on lyhyin seuranta-aika, syövän ominaisuuksien ja syövän uusiutumisen oletetaan olevan tilastollisesti samanlaista kuin niillä, joilla on pitkä seuranta-aika.

Painotuksen sijasta vaihtoehtoinen tapa ottaa huomioon se, että taustamuuttujat ovat voineet vaikuttaa hoitomuodon valintaan, olisi ollut lisätä muuttujat suoraan tilastollisiin malleihin selittäviksi tekijöiksi pelkän hoitomuodon lisäksi. Parhaan hoidon selvittämiseksi tässä tutkimuksessa päätettiin kuitenkin tasapainottaa hoitomuodot enemmän kuin ottaa hoitomuotoon vaikuttavat selittävät muuttujat suoraan malliin. Näin haluttiin poistaa selittävien muuttujien vaikutus syövän uusiutumiseen ja tarkastella hoitomuodon vaikutuksen kausaalista vaikutusta.

3.7 Analyysien toteutus RStudiolla

Analyysien tekemiseen käytettiin RStudio (Versio 1.4.1717) -ohjelmaa, joka pohjautuu R-ohjelmaan (R version 4.1). Nelson-Aalen -estimaattien las-

kemiseen käytetään R:n valmista *survival*-pakettia, kumulatiivisen insidenssifunktion laskemiseen *cmprsk*-pakettia ja Coxin -malliin *coxphw*-pakettia. Visualisointiin käytettiin *survminer*- ja *ggplot2*-paketteja.

Painotetun Nelson-Aalenin estimaattorin laskemiseksi *survival*-paketin *survfit*-funktio tarjoaa mahdollisuuden painottaa aineisto ja *coxphw*-paketti tarjoaa *coxph*-funktiossa painotuksen mahdollisuuden Cox -mallille. Kumulatiivisen insidenssifunktion laskemiseksi R:ssä on *cuminc*-funktio *cmprsk*-paketissa. Paketti ja funktio eivät kuitenkaan tarjoa painotettua versiota kumulatiivisesta insidenssifunktiosta, joten se piti toteuttaa itse kaavan (5) mukaisesti.

4 Hoitojen vaikutus syövän uusiutumiseen

Hoitoneuvottelun yhteydessä potilaista mitattiin yhdeksän taustamuuttujaa (taulukko 2). Taustamuuttujien jakaumat on esitetty taulukossa 8. Aineistossa oli 3359 potilasta, joista 669 sai relapsin ja 261 kuoli seuranta-ajan aikana. Potilaan seuranta-aika oli keskimäärin 4,8 vuotta. Hoitomuodottain relapsin sai 340/1883 leikattua, 76/406 sädehoidettua ja 253/1070, jotka saivat sädehoidon yhdistettynä liitännäishormonihoitoon. Vastaavasti hoitomuodottain kuoli 64 leikattua, 68 sädehoidettua ja 129 sädehoitoon yhdistettyä liitännäishormonihoidettua.

Hoitoneuvottelun hetkellä PSA:n mediaaniarvo oli 8,9 (PSA), kasvaimen mediaanikoko 34 ja syövän osuus biopsiassa 15%. Noin 39%:lla potilaista oli T1-luokka ja 43%:lla T2. T3-kasvaimia, jotka ovat tunkeutuneet eturauhas-kapselin läpi, oli 17%, ja loput harvat olivat T4-luokkaisia tai TX-luokallisia eli kasvainta ei pystytty määrittämään. N0-luokka (76%) on yleisin imusolmukkeista eli imusolmuke-etäpesäkkeitä ei ollut suurella osalla. Vain parilla prosentilla (2,2%) potilaista oli imusolmuke-etäpesäkkeitä. Lopuille (21%) niitä ei voitu määrittää. Suurimmalla osalla (80%) ei ollut etäpesäkkeitä (M0), ja lopuilla niitä ei voitu määrittää (MX 20%).

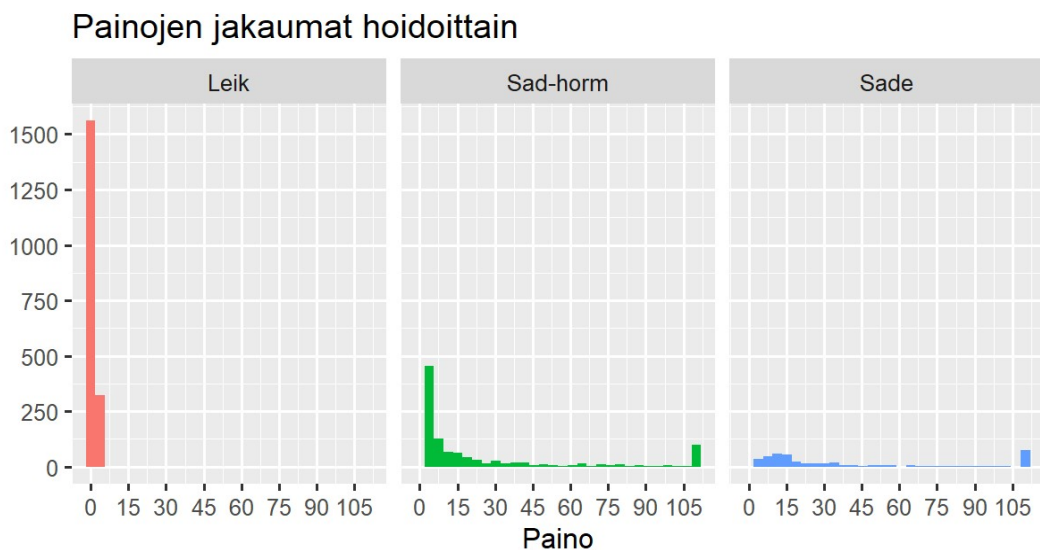
Luokan kuusi gleasoneita oli 19%:lla ja 52%:lla luokka oli seitsemän. Luokka kahdeksan oli 11%:lla, yhdeksän 17%:lla ja luokka kymmenen oli alle prosentilla potilaista. Suurimmalla osalla potilaista (73%) ei ollut ennen hoitoa merkittävää tavallista arkea haittaavaa vointia (aste 0), 26%:lla ECOG-luokka on yksi, ja hieman yli prosentilla se oli aste 2.

Taulukko 8: Hoidon valintaan mahdollisesti vaikuttavat kliiniset mittarit tutkimuksen potilasjoukossa ($N = 3359$). Muuttujat on selitetty taulukossa 2. Jatkuvista muuttujista on kerrottu mediaani (neljänneskvartaalit suluisa). Luokalliset muuttujat esitetään suhteellisina frekvensseinä.

Muuttuja	N	Tunnusluku
PSA	3290	8,9 (6,0; 14,0)
Ikä	3359	68,4 (63,5; 73,1)
Kasvaimen koko	3017	34,0 (26,0; 45,0)
Biopsia syövän osuus	2867	15,0 (6,0; 30,0)
T-luokka	3281	
T1		1284 (39,1%)
T2		1416 (43,2%)
T3		546 (16,6%)
T4		15 (0,5%)
TX		20 (0,6%)
N-luokka	3274	
N0		2500 (76,4%)
N1		73 (2,2%)
NX		701 (21,4%)
M-luokka	3273	
M0		2606 (79,6%)
M1		18 (0,5%)
MX		649 (19,8%)
Gleason	3144	
6		612 (19,5%)
7		1636 (52,0%)
8		350 (11,1%)
9		524 (16,7%)
10		22 (0,7%)
ECOG	3148	
Aste 0		2285 (72,6%)
Aste 1		828 (26,3%)
Aste 2		35 (1,1%)

4.1 Painotus

Käänteistä todennäköisyyspainotusta käytetään kontrolloimaan taustatekijöiden aiheuttamaa sekoittuneisuusharhaa. Tässä työssä propensitypistemäärän estimoimiseen käytetään yhdeksää muuttujaa (PSA, ikä, kasvaimen koko, biopsia syövän osuus, T-luokka, N-luokka, M-luokka, gleason, sekä ECOG). Kuvassa 4 on esitettujen painojen eli propensitypistemäärien käänteislukujen jakaumat hoidoittain. Painotuksessa tasataan 95%:n yläkvantiiliin ylittävät arvot niin, että ne korvataan kyseessä olevan kvantiilin arvolla, jolloin yksittäiset painot eivät ole liian suuria ja vinouta painoja liikaa. Tasauksen seurauksena S - ja SH -painoissa havaitaan suuri frekvenssi hieman ennen painoa 120, koska tätä suuremmat painot olisivat ylittäneet 95%:n yläkvantiilin.

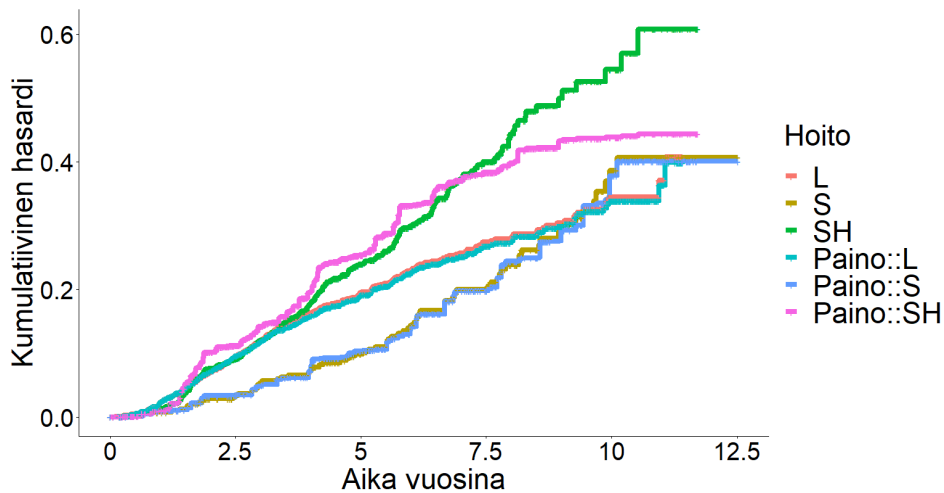


Kuva 4: Yksilölliset propensitypistemepainot. Painot on esitetty erikseen eri hoitomuotoja saaneille potilaille. Leikattujen potilaitten ($N = 1883$) painot ovat hyvin pieniä ja keskenään lähellä toistensa arvoja. Niiden ($N = 1070$), jotka saivat sädehoitoa liitettyinä hormonihoidon, painot jakautuvat tasaisemmin pieniin ja suuriin arvoihin, mutta suurin osa painojen arvoista on silti lähellä yhtä. Sädehoidetut ($N = 406$) saavat kaikkein tasaisemmin arvoja koko skaalalta.

4.2 Relapsin kumulatiiviset hasardit hoitomuodoittain

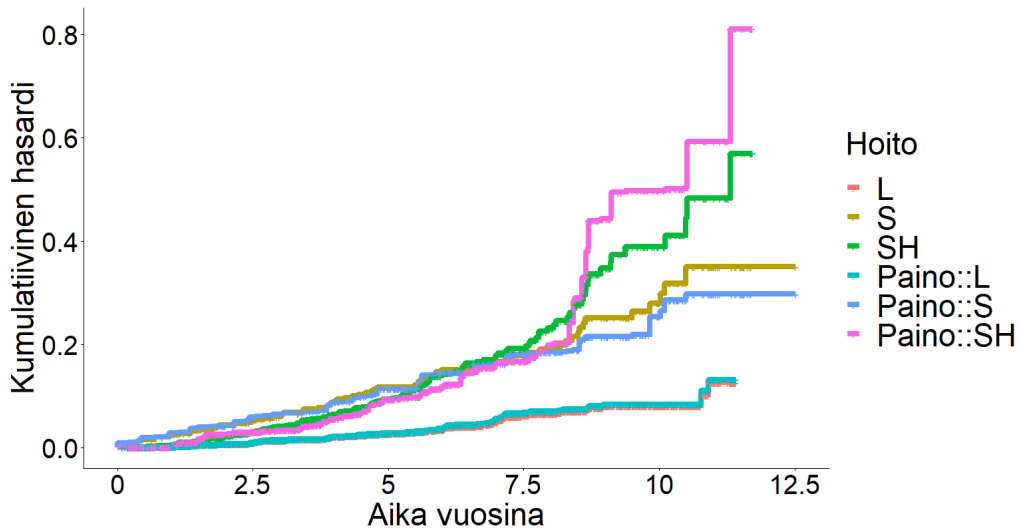
Kumulatiivisen hasardin Nelson-Aalen -estimaatit laskettiin erikseen relapseille ja kuolemille. Kuva 5 esittää relapsin kumulatiivisia hasardeja lasketuna sekä painotuksen kanssa että ilman. Kuvassa 6 ovat vastaavasti kuoleman kumulatiivisen hasardin estimaatit. Painotetut estimaatit on merkitty *Paino*-etuliitteellä. Käyrien kulmakerroin kuvastaa hasardin arvoa kyseisellä hetkellä.

Sädehoitoa (*S*) saaneissa relapsin kumulatiivinen hasardi kertyy hitaimmin viiteen vuoteen asti (kuva 5). Viiden vuoden jälkeen leikkaushoidettujen (*L*) kumulatiivisen hasardin kertyminen on hitainta. Säde- ja leikkaushoidettujen kumulatiiviset hasardit leikkaavat toisensa kymmenen vuoden kohdalla, jolloin kumulatiiviset hasardit ovat yhtäsuuria. SH-ryhmän hasardi kasvaa koko ajan kaikkein nopeimmin ja näin kumulatiivisen hasardin arvo on suurin koko seuranta-ajan. *L*- ja *S*-hoidettujen painottamattomat ja painotetut hasardit ovat hoidoittain melkein yhtä suuria, ja vain *SH*-hoidettujen painottamaton ja painotettu hasardi eroavat kahdeksan vuoden jälkeen niin, että painotettu hasardi on pienempi kuin painottamaton.



Kuva 5: Relapsin kumulatiivisen hasardin Nelson-Aalen -estimaatit hoitomuodoittain. Sädehoidettujen kumulatiivinen hasardi kasvaa hitaimmin viiteen vuoteen asti, jonka jälkeen leikkaushoidettujen hasardi kasvaa hitaimmin. Kun verrataan painotettuja ja painottamattomia estimaatteja, ainoastaan *SH*-ryhmän (sädehoito yhdistettynä liittämmäishormonihoitoon) kumulatiivisten hasardien estimaatit eroavat toisistaan. Muuten painotetut estimaatit eivät eroa merkittävästi painottamattomista estimaateista.

Kuoleman kumulatiivinen hasardi (kuva 6) kertyy hitaimmin *L*-hoidetuilla koko seurantajakson aikana. *S*- ja *SH*-hoidettujen kumulatiiviset hasardit kertyvät melkein kahdeksaan vuoteen asti samaa vauhtia. Kahdeksan vuoden jälkeen *SH*-hoidettujen kumulatiivinen hasardi kasvaa selvästi voimakkaimmin. Kuoleman kumulatiivisen hasardin painotetut ja painottamattomat estimaatit ovat kahdeksaan vuoteen asti melkein yhtä suuret hoitomuodoittain. Ainoastaan painotetun *SH*-ryhmän kumulatiivinen hasardi kasvaa kahdeksan vuoden kohdalla huomattavasti.

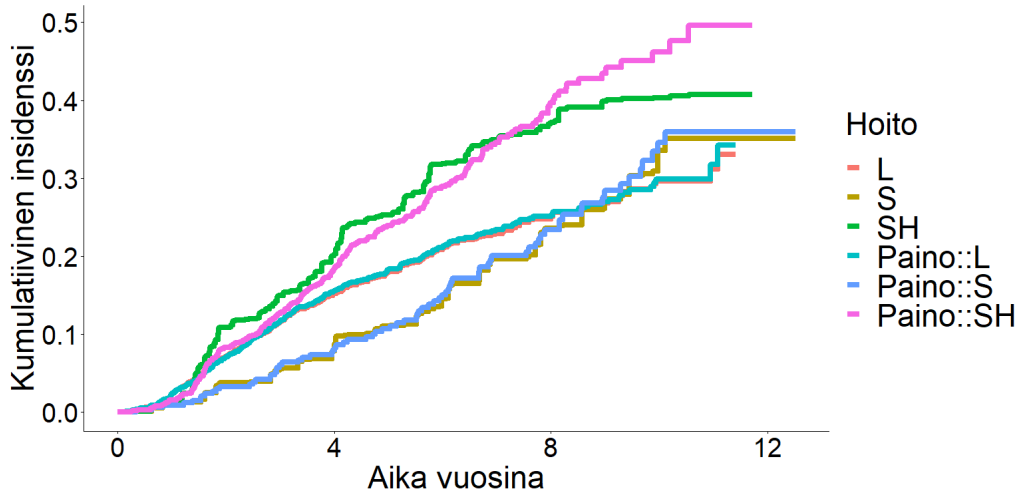


Kuva 6: Kuoleman kumulatiivisen hasardin Nelson-Aalen -estimaatit hoitomuodoittain. Leikkaushoidetuilla kumulatiivinen hasardi kasvaa koko seuranta-ajan hitaimmin. Kahdeksaan vuoteen asti L - tai SH -hoidetun kumulatiiviset hasardit kasvavat melkein yhtä nopeasti, mutta sen jälkeen SH -hoidettujen kumulatiiviset hasardit kasvavat nopeimmin.

4.3 Relapsin ja kuoleman kumulatiiviset insidenssit

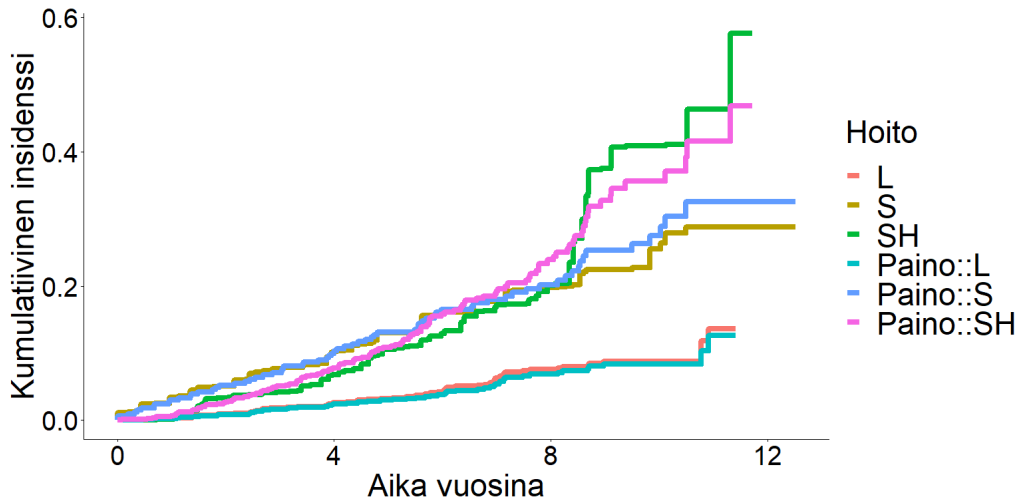
Kumulatiivinen insidenssi mittaa todennäköisyyttä, että tapahtuma (relapsi tai kuolema) on sattunut johonkin ajanhetkeen mennessä. Relapsin kumulatiivisten insidenssifunktioiden estimaatit ovat kuvassa 7 ja kuoleman kuvassa 8.

Relapsin todennäköisyys S -hoidetulle on kahdeksaan vuoteen asti pienin eli paras. Tämän jälkeen kumulatiivinen insidenssi on melkein sama kuin L -hoidetuissa. SH -hoidetun kumulatiivisen insidenssin estimaatti on kaikissa seurannan pisteissä S - tai L -hoidettujen estimaatteja suurempi. Painotetut ja painottamattomat kumulatiivisen hasardin estimaatit eivät eroa toisistaan huomattavasti S - tai L -hoidetuille. SH -hoidetuille painotettu estimaatti on kahdeksan vuoden jälkeen painottamatonta suurempi.



Kuva 7: Relapsin kumulatiivinen insidenssi hoitomuodon mukaan. Sädehoidon kumulatiivisen insidenssin estimaatti on pienin kahdeksaan vuoteen asti ja sädehoito on paras hoito syövän uusiutumisen välttämiseksi tähän asti. Kahdeksan vuoden jälkeen ovat leikkauksen ja sädehoidon kumulatiivisten insidenssien estimaatit melkein samat. *SH*-hoidetulla kumulatiivisen insidenssin estimaatti on suurin eli huonoin koko seuranta-ajan.

Kuoleman kumulatiivisten insidenssien estimaatit (kuva 8) ovat selvästi pienimmät leikkaushoidetulle koko seuranta-ajan. *S*- ja *SH*-hoidettujen estimaatit ovat hyvin lähellä toisiaan koko seuranta-ajan kahdeksaan vuoteen asti. Kahdeksan vuoden jälkeen *SH*-hoidettujen kumulatiivisen hasardin estimaatti on selvästi suurin. Ennen kahdeksaa vuotta eivät painotetut ja painottamattomat kumulatiivisen hasardin estimaatit eroa millään hoidolla ja vasta kahdeksan vuoden jälkeen *SH*- ja *S*-hoidettujen estimaatit eroavat toisistaan hieman.



Kuva 8: Kuoleman kumulatiivinen insidenssi hoitomuodon mukaan. Leikkauksen kumulatiivisen insidenssin estimaatti on pienin.

Kumulatiivisen insidenssin estimaattien arvot ovat linjassa kumulatiivisen hasardin tulosten kanssa. Relapsin kumulatiivisen hasardin ja kumulatiivisen insidenssifunktion estimaatit *SH*-hoidetulle ovat muita suurempia jokaisessa aikapisteessä. Lisäksi sädehoidetun kumulatiivisen insidenssin estimaatti on kahdeksaan vuoteen asti pienin, joka on linjassa relapsin kumulatiivisen hasardin kanssa. Kuoleman kumulatiivisen insidenssin estimaatti leikkaukselle on koko seuranta-ajan muita huomattavasti pienempi ja on paras jokaisessa aikapisteessä.

4.4 Hoitomuotojen ero painotetussa puoliparametrises- sa analyysissä

Coxin suhteellisten hasardien mallissa estimoidaan päätetapahtumien hasardien suhteita eri hoitomuotojen välillä, kun leikkaushoitoa käytetään vertailuryhmänä. Suhteellisten hasardien (HR) estimointi perustuu osittaisuskottavuuteen ja käänteistodennäköisyyksillä painotettuihin havaintoihin (luku 3.5). Taulukko 9 esittää mallin antamat hasardisuhteiden piste-estimaatit ja

95%:n luottamusvälit.

Relapsin hasardi on painotetussa analyysissä 1,46-kertainen *SH*-hoidetuilla verrattuna leikkaushoidettuihin (95%:n luottamusväli 1,15-1,86). *S*-hoidetulla vastaava hasardisuhde on 0,73 (0,53-1,02). Piste-estimaatti suosii sädehoitoa leikkaukseen verrattuna, mutta luottamusväli sisältää arvon yksi.

Leikkaushoidettuun potilaaseen verrattuna *S*-hoidetun kuoleman hasardi on 3,52-kertainen (95%:n luottamusväli 2,25-5,49). *SH*-hoidetun kuoleman hasardi on 3,98-kertainen (95%:n luottamusväli 2,72-5,84) leikkaushoidettuun verrattuna. Hasardisuhteiden estimaatit ovat siis noin 3,5- ja 4-kertaiset, mikä tarkoittaa hyvin suurta eroa hoidoissa.

Hasardisuhde	Estimaatti (HR)	95%:n luottamusväli
Relapsi		
Säd-horm		
Painottamaton	1,36	1,16; 1,60
Painotettu	1,46	1,15; 1,86
Säde		
Painottamaton	0,79	0,62; 1,01
Painotettu	0,73	0,53; 1,02
Kuolema		
Säd-horm		
Painottamaton	3,92	2,89; 5,31
Painotettu	3,98	2,72; 5,84
Säde		
Painottamaton	3,44	2,43; 4,87
Painotettu	3,52	2,25; 5,49

Taulukko 9: Relapsin ja kuoleman hasardisuhteet, kun verrataan *SH*- ja *S*-hoidettuja leikkaushoidettuihin. Relapsille sädehoidon hasardisuhteet ovat pienimmät (painottamaton; 0,79 ja painotettu; 0,73).

Painotetut hasardisuhteet ovat lähellä painottamattomia hasardisuhteita. Ainoastaan sädehoidettujen painotettu hasardisuhde on pienempi painottamattomaan verrattuna, kun kaikissa muissa hoidoissa painotetut hasardisuhteet ovat painottamattomia suurempia. Painotetuissa analyyseissä luottamusvälit ovat suurempia. Painotus kasvattaa hoitojen eron piste-estimaatteja ja luottamusvälejä tehden estimaateista epätarkempia.

Yhteenvedona voidaan todeta, että sädehoitoon yhdistetty liitännäishormonihoito on huonoin ja että sädehoito on paras hoitomuoto. Tulokset tukevat kumulatiivisiin insidensseihin perustuvaa päättelyä (luku 4.3), ja johtopäätökset hoitojen paremmuudesta ovat linjassa myös kumulatiivisten hasardien kanssa (luku 4.2).

5 Yhteenveto

Tässä tutkielmassa käytettiin kumulatiivisen hasardin ja kumulatiivisen insidenssifunktion epäparametrasta estimointia sekä hasardisuhteiden puoliparametrasta estimointia vertailemaan eturauhassyövän eri hoitomuotojen tehoa syövän uusiutumista vastaan. Puoliparametrisen Coxin suhteellisten hasardien mallin avulla arvioitiin päätetapahtuman (syövän relapsin) hasardien suhteita eri hoitomuotojen välillä. Kumulatiivisten hasardien ja -insidenssien avulla vuorostaan kuvattiin tietyn ajanjakson aikana todettuja tapauksia ja tapausten ilmaantuvuutta.

Eturauhassyöpää sairastavien potilaiden syöpään liittyvät muuttujat ovat yksilöllisiä. Eri hoidot (leikkaus, sädehoito, sädehoito yhdistettynä liittäjänäishormonihoitoon) valikoituvat yksilöllisesti ja mahdollisen valikoitumisen vuoksi taustamuuttujien vaikutusta hoidon valintaan pyrittiin poistamaan käänteisellä propensiteettipistepainotuksella. Painotuksen avulla pyritään esimoimaan eri hoitomuotojen kausaalisia vaikutuksia. Kausaalinen vaikutus keskimääräiselle hoidon vaikutukselle mittaa lopputulosten erojen vaikutusta eli relapsien keskimääräistä eroa, jos kaikki tutkittavat olisi hoidettu (kontrafaktuaalisesti) kullakin vertailtavalla hoitomuodolla. Tutkimuksen kannalta oli mielekästä käyttää keskimääräistä hoidon vaikutusta, koska ollaan kiinnostuneita siitä mikä on suositeltava hoito. Kuitenkin potilaan syöpään vaikuttavien mittarien arvot vaikuttivat lääkärin suositellessa hoitoa potilaalle, mutta painotus ei näyttäisi vaikuttavan itse syövän uusiutumisen tuloksiin. Tulos olisi voinut olla erilainen, jos kausaalista vaikutusta olisi estimoitu niin sanotulla ATT-tavalla (average treatment effect in the treated). Tällöin vertailtaisiin kunkin yksittäisen hoidon saaneita potilaita tilanteeseen, jossa nämä olisivatkin saaneet jonkun muista hoidoista [2].

Painot Nelson-Aalen -estimaattien kumulatiivisille hasardeille, Coxin hasardisuhteille ja kumulatiivisille insidensseille eivät vaikuttaneet huomattavasti arvioihin hoitojen vaikutuksesta. Leikkaushoidettujen painokertoimet olivat pieniä ja lähellä yhtä, joten on loogista, että estimaatitkaan eivät eronneet paljon toisistaan. Joillain sädehoidetuilla ja sädehoidetuilla, jotka olivat saaneet liittäjänäishormonihoitoa, painot olivat hyvin suuria, minkä voisi olet-

taa kasvattavan painottamattomien ja painotettujen estimaattien eroja. Erot eivät kuitenkaan näkyneet odotetusti estimaattien arvoissa vaan painottamattomat ja painotetut arvot olivat hyvin lähellä toisiaan. Vasta kahdeksan vuoden jälkeen tuli eroja sädehoitoon yhdistettyjen liitännäishormonihoidettujen välillä painotetuissa ja painottamattomissa estimaateissa.

Kumulatiivisen hasardin kertymä sädehoidetuille oli pienin viiteen vuoteen asti syövän uusiutumisen välttämiseksi, jonka jälkeen leikkaushoidettujen kumulatiivinen hasardi kertyi hitaimmin lopun seuranta-ajan. Kuoleman kumulatiivisen hasardin kertymä oli leikkaushoidetuille selvästi pienin koko seurannan aikana. Sädehoitoon yhdistetty liitännäishormonihoito kerrytti syövän uusiutumisen kumulatiivista hasardia nopeimmin kahdeksaan vuoteen asti, jonka jälkeen se kertyi muiden hoitojen kanssa samaa vauhtia. Kuolemalle sädehoitoon yhdistetyn liitännäishormonihoidettujen kumulatiivinen hasardi oli kahdeksaan vuoteen asti sädehoidettujen kanssa yhtä suuri, minkä jälkeen kumulatiivinen hasardi kasvoi noin kahdestakymmenestä prosentista kahdeksaankymmeneen, kun sädehoidettujen kumulatiivinen hasardi kasvoi kahdestakymmenestä kolmeen kymmeneen prosenttiin seuraavan neljän vuoden aikana.

Kumulatiiviseen insidenssiin perustuva analyysi näytti, että kahdeksaan vuoteen asti hoidosta on sädehoidetuilla pienin riski relapsoitua eli syövän uusiutua. Toiseksi pienin riski on leikkaushoidetuilla. Kahdeksan vuoden jälkeen sädehoidettujen ja leikkaushoidettujen kumulatiiviset insidenssit ovat lähellä toisiaan. Relapsin sädehoitoon yhdistettyjen liitännäishormonihoidettujen kumulatiivisen insidenssin estimaatit olivat suurimmat koko seuranta-ajan jokaisessa pisteessä. Kahdeksaan vuoteen asti kuoleman kumulatiivisten insidenssien estimaatit olivat melkein samat sädehoidetuille ja sädehoitoon yhdistetyille liitännäishormonihoidetuille, jonka jälkeen sädehoidon estimaatit olivat pienempiä. Leikkaushoidetuilla on ylivoimaisesti vähiten kuolemia kumulatiivisen insidenssin perusteella. Nelson-Aalenin kumulatiivisten hasardien analyysit tukevat kumulatiivisen insidenssifunktion tuloksia. Kumulatiivisen hasardin sädehoidon kertymä oli pienintä viiteen vuoteen asti syövän uusiutumisen välttämiseksi. Tämän jälkeen leikkauksen kertyi lopun seuranta-ajan hitaimmin. Sädehoito liitännäishormonihoidolla oli selväs-

ti huonoin hoito sen hasardisuhteen kertyessä nopeimmin melkein jokaisessa pisteessä.

On syytä tarkastella myös syövän uusiutumista ja kuolemaa yhteisesti, kumulatiivisen insidenssin huomioidessa kilpailevat päätetapahtumat. Leikkaushoidettujen relapsin riski kahdeksan vuoden kohdalla on noin 25% (kuva 7) ja kuoleman riski kahdeksan vuoden kohdalla on noin 5% (kuva 8). Sädehoidettujen vastaavat riskit ovat 25% ja 20%. Kumulatiiviseen insidenssiin perustuvien tulosten mukaan tämä tarkoittaa, että kahdeksan vuoden kohdalla leikkaushoidetuista noin 70% ja sädehoidetuista noin 55% ei ole kohdannut päätetapahtumaa vaan hoito on onnistunut niin että syöpä ei ole uusiutunut ja he ovat elossa. Hoidon taustamuuttajat voivat selittää sädehoidettujen korkeamman kuolleisuuden, koska leikatut potilaat ovat yleisesti parempikuntoisia kuin sädehoidetut. On kuitenkin hyvä huomioida myös, että kuolinsyitä ei tarkkaan tiedetä ja syövän uusiutumiselle kilpailevana tapahtumana olevien kuolemien joukossa on mahdollista olla eturauhassyöpään kuolleita, jotka eivät ole saaneet relapsia. Tämä ei vaikuta tuloksiin ja analyysieihin.

Syykohtaisten suhteellisten hasardien analyysit tukivat myös kumulatiivisen insidenssin ja samalla Nelson-Aalenin kumulatiivisten hasardien tulkin-
taa parhaiden hoitojen osalta. Hasardisuhteen estimaatti relapsille oli pienin sädehoidolle ja suurin sädehoidolle, johon oli yhdistetty liitännäishormonihoito. Kumulatiivisen insidenssin kanssa samansuuntaiset tulokset sai myös kuoleman todennäköisyys päätetapahtumana, sillä leikkaus oli selvästi paras hoito hasardisuhteiden ollessa kolme ja puoli ja neljä muille radikaaleille hoidoille. Suhteellisten hasardien estimaatit ovat vakiot koko seuranta-ajan yli, mutta kumulatiivisten hasardien ja insidenssien estimaatit muuttuvat ajassa. Pitkän seuranta-ajan takia hasardisuhteita voidaan käyttää tukemaan kumulatiivisen insidenssin tuloksia, mutta on epärealistista olettaa, että suhteelliset hasardit eivät muutu ajassa. Hasardisuhteita olisi voinut laskea myös esimerkiksi eri ajanjaksoille, kuten 0-5 ja 5-10 vuoden ajanjaksoille hoidon jälkeen, jolloin havaitsisimme paremmin hasardisuhteista hoitojen lyhyen ja pitkän ajan vaikutuksia.

Luvussa 2.4 määriteltiin tutkimuskysymykseksi selvittää paras syövän

uusiutumiseen estävä hoito. Syövän uusiutumisen näkökulmasta sädehoito oli kaikissa analyyseissä alkuun paras, mutta leikkaus pitkässä juoksussa nousi rinnalle niin, että vain sädehoito liitännäishormonihoidolla saadaan selvästi eroteltua joukosta huonoimpana hoitona. Viiden vuoden jälkeen leikattujen ja sädehoidettujen todennäköisyydet syövän uusiutumiselle olivat lähellä toisiaan ja kummankin hoidon riski oli melkein sama syövän uusiutumiseen. Tulokset kilpailevalle riskille, kuolemalle, olivat keskenään samansuuntaisia kaikissa kolmessa analyysissä. Leikattujen kuolemanriskin estimaatit olivat kaikissa analyyseissä pienimmät. Huonoin vaihtoehto analyysien perusteella oli sädehoito liitännäishormonihoidolla.

Alkuperäiseen tutkimuskysymykseen eri hoitomuotojen paremmuudesta olisi voinut yrittää vastata myös enemmän yksilöllisestä näkökulmasta. Voi ajatella, että paras mahdollinen hoito jokaiselle potilaalle on yksilöllinen ja yleisen parhaan hoidon sijasta toinen mielenkiintoinen kysymys olisi voinut olla, mikä hoito on jokaiselle paras hänen yksilöllisten ominaisuuksiensa perusteella. Esimerkiksi prediktiivinen ennustava regressiomalli syövän uusiutumiselle voisi vastata tähän kysymykseen. Regressiomalli vastaa enemmän hoidon yksilölliseen vaikutukseen. Toinen vaihtoehto, joka olisi ehkä lähellä tätä kysymyksenasettelultaan, olisi ollut estimoida ATT-tyyppisiä (Average Treatment Effect Among the Treated) kausaalisia vaikutuksia nyt estimoitujen ATE-vaikutusten (Average Treatment Effect) sijaan. ATE mittaa relapsien uhan keskimääräistä eroa, jos kaikki potilaat olisi aina hoidettu (kontrafaktuaalisesti) kummallakin kahdesta vertailtavasta hoidosta. ATT sen sijaan mittaa hoitojen keskimääräistä eroa, jos yksittäisen hoitoryhmän potilaat olisi hoidettu toisella hoidolla.

Viitteet

- [1] Andersen, P. K. ja Keiding, N. (2002): *Multi-state models for event history analysis*. Statistical Methods in Medical Research. Vol 11, s. 91–115, s. 117-139 ja s. 203-215.
- [2] Austin, P. C. (2013): *The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments*. Statistics in Medicine. Vol 33, s. 1242-1258.
- [3] Bolch, C. A. (2017): *Inverse probability of treatment-weighted competing risks analysis: an application on long-term risk of urinary adverse events after prostate cancer treatments*. BMC Medical Research Methodology. Vol. 17, s. 1-8 ja Appendix 1.
- [4] Borgan, Ø. (2005): *Encyclopedia of Biostatistics*. Wiley, Vol. 8, 2 painos. Luku: Nelson–Aalen Estimator.
- [5] Collett, D. (2015): *Modelling Survival Data in Medical Research*. Chapman & Hall/CRC, 3. painos, s. 1-22, s. 97-110 ja s. 151-155.
- [6] Cox, D. R. (1972): *Regression models and life tables*. Journal of the Royal Statistical Society, Series B 34, s. 187-220.
- [7] Dunkler, D. (2018): *Weighted Cox Regression Using the R Package coxphw*. Journal of Statistical Software, Vol. 84, Issue 2, s. 1-26.
- [8] Eturauhassyöpä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (viitattu 15.2.2022). Saatavilla Internetissä: www.käypähoito.fi.
- [9] Mottet, N. ja Cornford, P. (2020): *EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer*. European Association of Urology. Vol. 79, s. 19-21.
- [10] Rosenbaum, P. (1983): *The central role of the propensity score in observational studies for causal effects*. Biometrika, Vol. 70, No. 1, s. 41-55.