

肿瘤流行病学研究资料的统计分析

项永兵

第五讲 相对生存率的估计方法

率的标准化^[1]是最古老、简便的方法,目的是为了直接比较粗率而有可能导致的错误结论。在比较地区或人群中癌症病人生存率水平高低、大小时,同样也必须寻求一个客观合理的指标,而不宜直接比较反映研究人群实际生存水平的观察生存率。这就是国际上广泛应用的相对生存率指标^[2~5]。本讲就癌症生存随访研究中相对生存率的估计作一介绍。

一、统计方法:根据死因竞争风险理论^[6],癌症病人的死亡危险分别来自两个相互独立的方面:病人所患疾病(癌症)和除此之外的其它方面。后者指不同性别、年龄、种族和年代的人群本身所存在的基础死亡危险。它们分别可由研究人群的观察生存率和相应的一般人群的期望生存率来反映。令 ${}_iS_0$ 和 ${}_iS_0^*$ 分别为从随访开始至某随访时点 i 的观察生存率(observed survival rate, OSR)及期望生存率(expected survival rate, ESR),则相对生存率(relative survival rate, RSR) R_0 由下式估计

$${}_iR_0 = {}_iS_0 / {}_iS_0^* \quad (1)$$

是用一般人群的生存率对观察生存率进行校正,校正了癌症之外的其它死因对研究人群生存情况的可能影响。观察生存率的估计采用前几讲中介绍的Kaplan-Meier法或寿命表方法^[4,5,7]。期望生存率可以从研究人群所在地区的一般人群完全或简略寿命表^[4,5,9,10]中获得,即按着每个研究个体的性别、年龄、年代等指示变量在一般人群中检索。累积期望生存率的估计常用的有下面三种方法。

经典的分析方法是 Ederer 1961 年提出的,即 Ederer I 法^[10],用 ${}_iS_{01}^*$ 表示

$${}_iS_{01}^* = \sum_{h=0}^i {}_iS_0^*(h) / l_0 \quad (2)$$

式中 ${}_iS_0^*(h) = \prod_{j=0}^{i-1} S_{j2}^*(h)$;其次是 Ederer 和 Heise 在 1959 年提出的方法,称之为 Ederer II 法^[11],用 ${}_iS_{02}^*$ 表示

$${}_iS_{02}^*(h) = \prod_{j=0}^{i-1} S_{j2}^*(h) \quad (3)$$

式中 $S_{j2}^* = \sum_{h=1}^{l_j} S_j^*(h) / l_j$ 。其中 $S_j^*(h)$ 是一般人群寿命表中的区间期望生存概率, ${}_iS_0^*(h)$ 是一般人群中与研究人群里某个(h)病人同性别、年龄和年代的个体的累积生存概率, l_0 为随访初期的观察病例数, S_{j2}^* 为随访时点 j 时存活个体的区间期望生存率的平均值, l_j 为 j 时存活个体数。第三种方法是 Hakulinen^[5,12,13] 1982 年提出的。首先令 k_j 为随访期 $\geq j$ 的研究个体数, k_{j+1} 为随访期 $\geq j+1$ 的个体数,则 $k_j - k_{j+1}$ 为区间 $[j, j+1)$ 内的终检病例数。根据 Hakulinen 的研究,随访时点 j 时存活个体的期望值为

$$l_j^* = \sum_{h=0}^{k_j} {}_iS_0^*(h) \quad (4)$$

在区间 $[j, j+1)$ 内终检存活个体的期望值

$$w_j^* = \sum_{h=k_{j+1}+1}^{k_j} [{}_jS_0^*(h) \sqrt{S_j^*(h)}] \quad (5)$$

其中死于该区间的个体的期望值

$$\delta_j^* = \sum_{h=k_{j+1}+1}^{k_j} \{ {}_jS_0^*(h) [1 - \sqrt{S_j^*(h)}] \} \quad (6)$$

该区间内死亡个体总数的期望值

$$d_j^* = \sum_{h=k_{j+1}+1}^{k_j} \{ {}_jS_0^*(h) [1 - S_j^*(h)] \} + \delta_j^* \quad (7)$$

然后根据 Chiang^[8]或 Berkson 与 Gage^[7]的研究,区间期望生存概率为

$$S_{j3}^* = \frac{1}{4} \left[l_j^* - \frac{1}{2} n_j^* \right]^{-2} \left\{ -\frac{1}{2} \delta_j^* + \left[\frac{1}{4} (\delta_j^*)^2 + 4(l_j^* - \frac{1}{2} n_j^*) (l_{j+1}^* - \frac{1}{2} w_j^*) \right] \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (8)$$

$$\text{或 } S_{j3}^* = 1 - d_j^* \left(l_j^* - \frac{1}{2} w_j^* \right) \quad (9)$$

(8)式中 $n_j^* = w_j^* + \delta_j^*$ 。依据概率乘法法则,从随访开始至时点 j 时的所有研究个体的累积期望生存概率,即第三种方法的 ${}_i S_{03}^*$ 为

$${}_i S_{03}^* = \prod_{j=0}^{i-1} S_{j3}^* \quad (10)$$

最后,相对生存率的标准误可由观察生存率的标准误除以期望生存率得到^[4, 5, 10, 13]。

二、实例:样本数据取自某地 1972~1976 年的恶性肿瘤随访资料,同期该地一般人群的寿命表数据用于计算期望生存率。随访截止日期为 1987 年年底,选择病例的诊断日期作为起点时间,统计每一病例的生存期或随访期。与一般人群联动检索的指示变量用性别、年龄和诊断年份三个变量。

分析结果列于表 1 和表 2 分别为男性膀胱癌与鼻咽癌的相对生存率分析寿命表。男性膀胱癌病人 5 年、10 年观察生存率(OSR)与相对生存率(RSR)分别为:34.3 和 40.6、24.0 和 34.8;鼻咽癌为:35.4 和 38.0、23.0 和 27.1。表中 RSR_1 和 RSR_2 为采用 Hakulinen 氏方法的相对生存率估计值〔分别由式(8)或(9)及(10)获得〕,E1R 和 E2R 分别为 Ederer 及 Ederer-Heise 方法的估计值〔式(2)及(3)〕。限于篇幅,表中没有列出区间别期望生存率及区间别相对生存率,仅列出区间别观察生存率。

图 1 说明了累积观察生存率、期望生存率及相对生存率三者的关系。因为观察生存率总是小于等于期望生存率,所以两者的比值 RSR 总是大于等于观察生存率。从表 1 可以看出,三种相对生存率的估计值〔 RSR_1 (RSR_2) 与 E1R、E2R〕中, RSR_1 (RSR_2) 与 E1R 相当接近,而 E2R 与它们稍有不同,且随着随访时间的延长似乎更加明显, E2R 始终处于 RSR_1 (RSR_2) 与 E1R 曲线的下方。

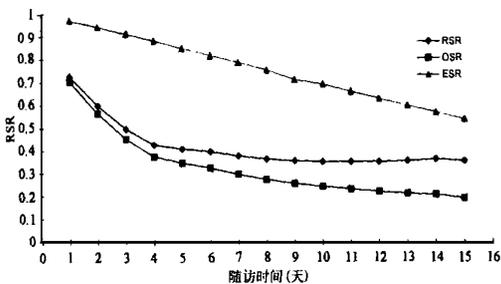


图 1 观察生存率、期望生存率和相对生存率比较表 1 膀胱癌与表 2 鼻咽癌病人的观察生存

率,发现两者相差不多,即两条率的曲线比较接近。但比较它们的相对生存率却并非如此,两条曲线之间有了一定距离,尤其是较长随访时间的观察结果。这是因为在比较不同人群间的生存率水平高低时,受到比较组某些因素均衡性好坏的影响。本例是因为年龄构成不同造成的。

三、说明:相对生存率定义为研究人群的观察生存率与假定其为一般人群时的期望生存率之比,校正了诸如性别、年龄、种族和年代等因素对病人生存情况的影响。因而用相对生存率作为地区或人群间生存率水平的比较指标,比观察生存率能更好地说明问题。观察生存率反映的是研究人群的总的死亡危险,而相对生存率反映的是肿瘤的超额死亡危险。如果相对生存率越接近于 100%,则表明研究人群的预后越好,反之越差。所以它既可以象观察生存率一样用于描述研究人群的生存水平或预后优劣,也可以作为观察生存率的标化指标。

相对生存率作为一个分析比较指标,在癌症生存分析和流行病学研究领域如此重要,但并不是说就可以代替观察生存率,而主要看两者应用在哪个方面。如果为了说明一组研究人群的实际生存情况,则以观察生存率更为合适。正如标准化率代替不了粗率一样,相对生存率亦是如此。如果欲从统计学上下结论,说明两组人群的生存情况是否存在差别,无论观察生存率,还是相对生存率,都必须进行统计学检验。

本文介绍了三种相对生存率的估计方法(Hakulinen 方法、Ederer I 方法及 Ederer II 方法)。从理论上讲, Hakulinen 方法比较成熟。通过建立一个“期望寿命表”,然后根据寿命表原理获得期望生存概率。寿命表方法的优点在于充分利用原始资料,允许存在终检数据,所以由 Hakulinen 方法获得的相对生存率估计值可以认为是无偏估计。为了使问题简单化,以年龄为分组变量,研究人群可以分成不同的年龄亚组。从随访开始至观察截止,不断有个体进入或退出观察队列。如果发生在各个亚组的这种变化不同,则由 Ederer I 方法估计的相对生存率为有偏估计^[12, 13]。由 Ederer II 获得的相对生存率估计值不受上述变化的影响,但如果各个亚组的相对生存率不等时,同样会带来偏性^[12, 13]。上述偏性随着观察时间的延长,尤其是 15 年、20 年以后更加明显。

从 Hakulinen 严格的数学推导中可以解释造成上述偏性的原因^[7]。本文这里仅给出直观的解释。

表 1 某地 1972~1976 年男性膀胱癌随访资料的相对生存率分析

I	L	D	W	L'	S	OSR	RSR ₁	2SERSR ₁	RSR ₂	2SERSR ₂	E1R	E2R
0~	754	224	0	754.0	0.70292	0.70292	0.72415	0.03429	0.72415	0.03429	0.72415	0.72415
1~	530	106	0	530.0	0.80000	0.56233	0.59755	0.03840	0.59755	0.03840	0.59755	0.59584
2~	424	85	0	424.0	0.79953	0.44960	0.49394	0.03981	0.49394	0.03981	0.49394	0.49034
3~	339	59	0	339.0	0.82596	0.37135	0.42261	0.04005	0.42261	0.04005	0.42261	0.41675
4~	280	21	1	279.5	0.92487	0.34345	0.40563	0.04085	0.40563	0.04085	0.40562	0.39664
5~	258	17	0	258.0	0.93411	0.32082	0.39360	0.04172	0.39360	0.04172	0.39357	0.38162
6~	241	21	0	241.0	0.91286	0.29287	0.37384	0.04233	0.37384	0.04233	0.37379	0.35926
7~	220	17	0	220.0	0.92273	0.27024	0.35964	0.04307	0.35964	0.04307	0.35957	0.34222
8~	203	13	0	203.0	0.93596	0.25293	0.35152	0.04403	0.35152	0.04403	0.35143	0.33088
9~	190	10	0	190.0	0.94737	0.23962	0.34826	0.04522	0.34826	0.04522	0.34814	0.32459
10~	180	8	4	178.0	0.95506	0.22885	0.34843	0.04664	0.34843	0.04664	0.34826	0.32152
11~	168	7	48	144.0	0.95139	0.21772	0.34782	0.04837	0.34779	0.04836	0.34761	0.31805
12~	113	4	14	106.0	0.96226	0.20951	0.35155	0.05072	0.35151	0.05072	0.35156	0.31844
13~	95	2	40	75.0	0.97333	0.20392	0.36007	0.05375	0.35996	0.05373	0.36016	0.32292
14~	53	3	26	40.0	0.92500	0.18863	0.35099	0.06118	0.35080	0.06115	0.35121	0.31204

注: L: 期初观察病例数; D: 期间死亡病例数; W: 期间终检病例数; L': 校正人数; S: 期间观察生存率; OSR: 累积观察生存率; RSR₁, RSR₂: Hakulinen 氏估计值; E1R: Ederer I 估计值; E2R: Ederer II 估计值; SE: 标准误; I: 随访区间

表 2 某地 1972~1976 年男性鼻咽癌随访资料的相对生存率分析

I	L	D	W	L'	S	OSR	RSR ₁	2SERSR ₁	RSR ₂	2SERSR ₂	E1R	E2R
0~	660	171	0	660.0	0.74091	0.74091	0.75030	0.03454	0.75030	0.03454	0.75030	0.75030
1~	489	111	0	489.0	0.77301	0.57273	0.58791	0.03953	0.58791	0.03953	0.58791	0.58684
2~	378	76	2	377.0	0.79841	0.45727	0.47625	0.04041	0.47625	0.04041	0.47624	0.47435
3~	300	44	0	300.0	0.85333	0.39020	0.41267	0.04021	0.41267	0.04021	0.41265	0.41023
4~	256	24	0	256.0	0.90625	0.35362	0.38006	0.04006	0.38006	0.04006	0.38002	0.37656
5~	232	34	0	232.0	0.85345	0.30180	0.32989	0.03913	0.32989	0.03913	0.32984	0.32564
6~	198	14	0	198.0	0.92929	0.28046	0.31200	0.03898	0.31200	0.03898	0.31194	0.30657
7~	184	17	0	184.0	0.90761	0.25455	0.28849	0.03851	0.28849	0.03851	0.28842	0.28200
8~	167	10	0	167.0	0.94012	0.23930	0.27654	0.03846	0.27654	0.03846	0.27646	0.26872
9~	157	6	0	157.0	0.96178	0.23016	0.27145	0.03873	0.27145	0.03873	0.27135	0.26205
10~	151	13	5	148.5	0.91246	0.21001	0.25314	0.03834	0.25314	0.03834	0.25304	0.24270
11~	133	8	29	118.5	0.93249	0.19583	0.24146	0.03847	0.24146	0.03847	0.24145	0.22974
12~	96	3	8	92.0	0.96739	0.18945	0.23910	0.03918	0.23909	0.03918	0.23931	0.22523
13~	85	2	31	69.5	0.97122	0.18400	0.23788	0.04020	0.23787	0.04020	0.23848	0.22169
14~	52	1	33	35.5	0.97183	0.17881	0.23723	0.04232	0.23720	0.04231	0.23813	0.21881

注: 同表 1

从表 1 结果来看, 至随访第 10 年后开始出现终检病例。比较 RSR₁(RSR₂) 与 E1R, 我们可以看出, 13~ 年、14~ 年、15~ 年相对生存率已经有了变化, 虽然变化很小, 但仍然可看出一些变化趋势, 即 E1R > RSR₁(RSR₂)。如果继续随访观察下去, 结果可能会更清楚。而 1~ 年至 12~ 年相对生存率, 由于不存在终检病例, 三种方法的估计值几乎相等。从表 2 也可以看出同样的结果。这种偏性是因为终检病例发生在各个亚组不同所造成的。从年龄组分析的寿命表中可以看出终检发生在各个亚组的分布情况不同。比较表 1 的 RSR₁(RSR₂) 与 E2R, 发现两者差距

比表 2 中的 RSR₁(RSR₂) 与 E2R 的差距要明显。如果把 RSR₁(RSR₂) 作为相对生存率的无偏估计, 则表 1 中的 E2R 估计值的偏性比表 2 中的 E2R 估计值要大。这是因为表 1 膀胱癌病人的平均年龄(62.84 岁)比表 2 鼻咽癌病人平均年龄(50.74 岁)大得多的缘故。如果两种癌症病人都按年龄分组, 估计亚组的相对生存率, 显然膀胱癌病人各年龄组的相对生存率相差较大, 表现为表 1 中的 E2R 估计值的偏性较大。尽管用 Ederer I 及 II 方法去估计研究人群的相对生存率是有偏估计, 但对 10 年以内的随访资料分析, 三种统计分析方法均是可取的。

(参考文献备索)