



Relative Überlebenszeitanalyse bei Lungenkrebspatienten im südlichen Sachsen-Anhalt



imebi

O. Kuß, A. Gohr, T. Blankenburg, J. Haerting

Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Magdeburger Str. 27, 06097 Halle/Saale

Einleitung

Relative Überlebenszeitanalyse:

- **Prinzip:** Standardisierung des Überlebens der Registerpatienten an der Allgemeinbevölkerung durch Vergleich von beobachtetem und erwartetem Überleben
- **Interpretation:** Man erhält Aussagen über eine hypothetische Population, in der der Tumor die einzige Todesursache ist, ohne auf die Information über tatsächliche Todesursachen angewiesen zu sein, da letztere nur schwer valide zu erheben sind.

Daneben:

- Vergleich von verschiedenen Registern wird erleichtert.
- "Heilung" (im statistischen Sinne) kann beschrieben werden.
- Zusätzliche Komplikation: Zur Berechnung des erwarteten Überlebens werden Populationsdaten benötigt, die Registerpatienten müssen dieser Population entstammen.

Regressionsmodelle für die Relative Überlebenszeit

Im Wesentlichen existieren drei Regressionsmodelle für die Relative Überlebenszeit:

Gemeinsames Prinzip: Additive Hazard Regression

$$\lambda_{obs} = \lambda_{pop} + \lambda_{excess} \quad (1)$$

- mit λ_{obs} : Beobachteter Hazard
 λ_{pop} : Populationshazard (aus der amtlichen Bevölkerungsstatistik)
 $\lambda_{excess} = \exp(X\beta)$: Exzess-Hazard, Funktion der Kovariablen

vergleiche Cox-Modell:

$$\lambda_{obs} = \lambda_0 \exp(X\beta)$$

Multiplikatives Modell, Baseline-Hazard λ_0 wird nicht geschätzt.

Modell 1: Hakulinen/Tenkanen, 1987:

1. Gruppiere Patienten in K Strata, die durch Kreuzklassifikation aller Kovariablen definiert sind und unterteile die Beobachtungszeit in I Intervalle
2. Annahme: Im i -ten Zeitintervall im k -ten Stratum ist die Anzahl der Todesfälle binomialverteilt mit Sterbewahrscheinlichkeit $1 - p_{ki}$
3. Modellgleichung:

$$\ln\left(-\ln\frac{p_{ki}}{p_{ki}^*}\right) = X\beta$$

mit p_{ki}^* =erwartete Sterbewahrscheinlichkeit.

⇒ Generalisiertes lineares Modell mit Anzahl der Überlebenden im ki -ten Intervall/Stratum als Zielgröße, binomialen Fehler und komplementärer LogLog-Linkfunktion. **Allerdings:** Linkfunktion für alle Strata und Intervalle unterschiedlich!!! (Software, die das erlaubt, wird benötigt)

Modell 2: Estève et al., 1990:

Maximum-Likelihood Ansatz, der die Parameter in Gleichung (1) auf der Basis der Individualdaten schätzt. Nachteil: Zeitabhängige Kovariablen können nicht modelliert werden.

Modell 3: Weller et al., 1999:

1. Analog zu Hakulinen/Tenkanen
2. Annahme: Relatives Überleben im i -ten Zeitintervall im k -ten Stratum folgt einer Weibull-Verteilung
3. Modellgleichung:
$$\frac{1}{\delta} \left[\ln\left(-\ln\frac{p_{ki}}{p_{ki}^*}\right) - \ln(a_i^\delta - a_{i-1}^\delta) \right] = X\beta$$

mit a_i, a_{i+1} =Grenzen des i -ten Zeitintervalls.

⇒ Generalisiertes lineares Modell ähnlich dem im Hakulinen/Tenkanen-Modell, jedoch mit noch komplizierterer Link-Funktion, daneben zusätzliche Schätzung (Profile Likelihood) von δ nötig.

Software

- **SURV2/SURV3** (Voutilainen et al., 1998)
DOS-Programm, entwickelt im Finnischen Krebsregister, berechnet "nur" erwartete Sterbewahrscheinlichkeiten für Hakulinen- und Weller-Modell, eigentliche Regression in SAS, GLIM oder S-Plus
- **RELSURV** (Hédelin, 1997)
DOS-Programm, berechnet das Estève-Modell

Ergebnisse für die HALLUCA-Studie

- HALLUCA (=Hallesche Lungen-Carcinom-Studie): Versorgungsepidemiologische Studie in Zusammenarbeit mit dem klinischen Tumorregister, dabei standardisierte Erfassung aller Lungenkrebspatienten in der Region Halle zwischen 4/1996 und 9/1999 (Follow-Up bis 9/2000)
- N=1549, 1252 Todesfälle, 297 Zensierungen, medianes Überleben: 9.2 Monate
- Populationsdaten vom Statistischen Landesamt Sachsen-Anhalt, 2 Intervalle (1995 - 1997, 1998 - 2000), getrennt nach Geschlecht und Alter
- Kovariablen in den Regressionsmodellen wurden a priori festgelegt und dichotomisiert.

Vergleich der verschiedenen Regressionsmodelle

(EHR: Excess Hazard Ratio)	Hakulinen EHR[95%-KI]	Estève EHR[95%-KI]	Weller EHR[95%-KI]	Cox HR[95%-KI]	Deskription	
Geschlecht (Ref.: Männl.)	0.89 [0.77, 1.03]	0.89 [0.77, 1.04]	0.88 [0.75, 1.04]	0.88 [0.77, 1.02]	80.6 % Männlich	
Alter (Ref.: < 65 Jahre)	1.14 [1.01, 1.28]	1.14 [1.01, 1.28]	1.17 [1.03, 1.33]	1.19 [1.06, 1.33]	48.7 % < 65 Jahre	
Histologischer Typ (Ref.: SCLC)	0.89 [0.77, 1.01]	0.88 [0.76, 1.02]	0.85 [0.74, 0.99]	0.88 [0.77, 1.01]	23.6 % SCLC	
Leistungszustand (Ref.: 0 - 2)	3 - 4 Fehlend	1.54 [1.22, 1.94] 1.15 [1.01, 1.31]	1.85 [1.48, 2.31] 1.19 [1.04, 1.35]	1.78 [1.39, 2.28] 1.19 [1.03, 1.36]	1.79 [1.44, 2.22] 1.17 [1.04, 1.32]	7.2 % 3 - 4 42.1 % Fehlend
Tumorstadium (Ref.: Stadium I)	II IIIa IIIb IV Fehlend	1.76 [1.22, 2.54] 1.98 [1.48, 2.65] 2.77 [2.12, 3.63] 4.18 [3.25, 5.36] 1.77 [1.34, 2.33]	1.81 [1.15, 2.83] 2.05 [1.44, 2.91] 2.90 [2.05, 4.10] 4.38 [3.18, 6.03] 1.85 [1.32, 2.59]	1.88 [1.26, 2.82] 2.16 [1.57, 2.97] 3.26 [2.43, 4.37] 5.16 [3.94, 6.78] 1.86 [1.38, 2.53]	1.68 [1.20, 2.35] 1.87 [1.44, 2.44] 2.62 [2.05, 3.34] 3.98 [3.12, 4.90] 1.70 [1.32, 2.18]	4.9 % II 12.1 % IIIa 17.6 % IIIb 37.4 % IV 17.1 % Fehlend

Diskussion

Es wurden keine relevanten Unterschiede zwischen Risikofaktoren für rohes und relatives Überleben gefunden. Ein möglicher Grund dafür ist, dass die mittlere Überlebenszeit beim Lungenkrebs zu kurz ist, als dass Unterschiede zwischen rohem und relativem Überleben sichtbar werden könnten.

Software zur Berechnung der beschriebenen Modelle existiert, deren Handhabung ist aber mit einem zusätzlichen Aufwand verbunden.

Literatur

- Estève J, Benhamou E, Croasdale M, Raymond L. Relative survival and the estimation of net survival: Elements for further discussion. *Statistics in Medicine*, 9:529-538, 1990.
- Hakulinen T, Tenkanen L. Regression analysis of relative survival rates. *Applied Statistics*, 36:309-317, 1987.
- Hédelin G. RELSURV 2.0 a program for relative survival analysis. Department of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, Louis Pasteur University, Strasbourg, France, 1997.
- Voutilainen ET, Dickman PW, Hakulinen T. SURV2: Relative Survival Analysis Program (software manual), Helsinki: Finnish Cancer Registry, 1998.
- Weller EA, Feuer EJ, Frey CM, Wesley MN. Parametric relative survival regression using generalized linear models with application to Hodgkin's lymphoma, *Applied Statistics*, 48:79-89, 1999.