

© С. М. Волков, 1999
УДК 616.006.-052;313.13

С. М. Волков

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОЦЕНКИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ПРИ АКТУАРИАЛЬНЫХ РАСЧЕТАХ ПО ТАБЛИЦАМ ДОЖИТИЯ

НИИ клинической онкологии

Показатель 5-летней (*i*-летней) выживаемости — основной критерий оценки эффективности лечения онкологических больных, как правило, определяется по фактическим данным, то есть основывается на результатах, отдаленных от даты проведения расчетов в прошлое на 5 лет и более. Поэтому исчисляемый показатель не учитывает изменений, произошедших в лечебном процессе за 5-летний срок, и может недостаточно точно отражать реальность. Рассчитать 5-летнюю выживаемость с учетом всех имеющихся данных позволяют актуарialные расчеты, когда продолжительность жизни определяется по таблицам дожития, то есть с учетом вероятностного дожития до 5-летнего срока выбывших больных, а также наблюдаемых, но еще не доживших до 5 лет [3, 7, 11]. К сожалению, эти методы не получили распространения в России. Представляется, что внедрение расчетов с учетом дожития сдерживается их методическими неточностями, которые приводят к искажению (в основном завышению) показателей продолжительности жизни. Это обусловило недоверие к результатам актуарialных расчетов [12]. Возникшая дискуссия [8, 10, 12], как и прежние аналитические публикации [2, 9, 13, 14], кроме констатации несовершенства традиционных актуарialных методик, к сожалению, не предложили путей их совершенствования.

В связи с этим целью данной работы стало повышение точности (надежности) актуарialных расчетов. Задачи работы предусматривают сопоставление результатов традиционных вычислений и предложенного усовершенствования, оценку его применения при различных выборках.

Материалы и методы. Статистические материалы для актуарialных расчетов взяты из работ [1, 7, 8]. Расчеты выполнены по предложенной методике [1], а также традиционными методами построения таблиц дожития [3, 7, 11] для сопоставления результатов.

Применение предложенной методики показано на примере из 25 наблюдений (табл. 1). Число наблюдений для актуарialного расчета в анализируемом примере может быть записано как: 3/9/25. Это означает, что 3 человека пережили контрольный 5-летний срок, 9 — вероятно, доживут до этого срока (среди них трое выбывших из наблюдения и шестеро наблюдаемых, но не доживших до 5 лет на день окончания исследования), а также общее число наблюдений — 25.

В предложенной методике показатель *i*-летней продолжительности жизни определен как отношение суммы переживших *i*-летний срок (*S_i*) и числа выбывших и наблюдаемых (*u + w*) как, вероятно, доживущих до этого срока, умноженного на вероятность такого *i*-летнего дожития, к числу наблюдений исследования (*L total*). [«Выбывшие» и «наблюдаемые» (*u + w*) формируют число наблюдений с вероятностными сведениями о продолжительности жизни, иногда также называемое «censored survival data».]

Начальные значения годовых (кумулятивных) показателей выживаемости (*P₁*, *P₂*, ... *P_i*), а также вероятностей дожития до окончания временных интервалов [*p*(0—1), *p*(1—2) ... *p*(*i*—*i*+1)] определяются по имеющимся фактическим данным, а последующие интервальные показатели выживаемости уточняются при проведении итеративных вычислений в системе двух уравнений:

S.M. Volkov

IMPROVED ACTUARIAL SURVIVAL ESTIMATES USING A MODIFIED LIFE-TABLE METHOD

Institute of Clinical Oncology

The 5-year (*i*-year) survival, the principal criterion of cancer treatment efficacy, is as a rule determined by actual data, i.e. by results dated 5 or more years back from the date of calculation. The calculated rate fails to take into account the changes occurring in the treatment process during the 5-year period and therefore to reflect the real situation. Actuarial survival estimation is a useful approach involving determination of life span by life-tables, i.e. providing allowance for cases lost to follow-up (untraced) or withdrawn alive [3,7,11]. Unfortunately these methods are not very popular in Russia due to lack of accuracy which leads to distortion (mainly overestimation) of life span. Consequently, confidence in the life-table method has waned: "Actuarial survival estimates, can we trust them?" [12]. Unfortunately the discussion in the literature [8,10,12] as well as previous publications [2,9,13,14] failed to improve accuracy of this approach.

The purpose of this study was to increase precision (reliability) of the actuarial estimates. The study involved comparison of conventional calculation techniques and the proposed method as to efficacy in different groups of patients.

Materials and Methods. Statistical data for actuarial estimates were taken from [1,7,8]. Calculations made by the proposed method [1] were compared with those by conventional life-table techniques [3,7,11].

Consider a sample of 25 cases to illustrate the proposed method (table 1). The condensed data format for 5-year actuarial survival estimates in this example is 3/9/25 which means that 3 patients survived 5 years, 9 patients with probabilistic life span may have survived 5 years as they were lost to follow-up (3) or were withdrawn alive (6) and a total of 25 patients were entered into the study.

The proposed modification defines the *i*-year cumulative survival rate as the ratio of the sum of the *i*-year survivors (*S_i*) plus the number of those who may survive till the end of the *i*th year (untraced and withdrawn alive; *u+w*) multiplied by the probability of such survival, and the number of cases at the start of the study (*L total*). (The untraced and the withdrawn alive (*u+w*) make up a group of cases with expected probabilistic life span data, sometimes referred to as "censored survival data").

Initial survival rates (*P₁*, *P₂*, ..., *P_i*) and survival rates for intervals analyzed [*p*(0—1), *p*(1—2), ..., *p*(*i*—*i*+1)] may be determined from available actual data while survival rates at subsequent intervals are verified by iterations for a system of two equations:

$$P_i = [S_{vi} + \sum_{j=1}^i (u+w)_j \Pi p_k] / L \text{ (total)};$$

$$p_i = P_i / \Pi p_k,$$

where *P* is the cumulative *i*-year survival and *p_i* is the survival at individual intervals, *S_v* is the number of survivors, *u+w* is the sum of patients untraced and withdrawn alive, *L(total)* is the total number of patients entered in the study.

The 1-year survival is determined as

$$P_1 = S_{v1} + [u+w(0-1) \cdot p(0-1)] / L(\text{total})$$

$$p(0-1) = P_1 / P_0,$$

Таблица 1

Table 1

Представление данных для актуаральных расчетов в статистическом примере и по материалам клинических онкологических исследований [1, 7, 8]
Data used in actuarial survival estimation (a statistical case and clinical findings [1, 7, 8])

Годы жизни	Данные для актуаральных расчетов (обозначения по S. Cutler, F. Ederer [7])															
	Статистический пример, гипотетические данные 1970—1990 гг. на 31.12.90 (дата окончания срока исследования)				С. М. Волков [1]. Результаты операций по поводу рака легкого в 1960—1975 гг. Дата окончания срока исследования 31.12.75				S. Cutler, F. Ederer [7]. Данные о выживаемости больных «локализованным» раком почки в течение 1946—1951 гг., прослеженных до 31.12.51				T. R. DeMeester и соавт. [8]. Результаты резекций при кардиоэзофагеальном раке, выполненных в 1980—1986 гг. Дата окончания срока исследования 31.12.86			
	L	d	u	w	L	d	u	w	L	d	u	w	L	d	u	w
0—1	25	8	1	2	190	62	1	9	126	47	4	15	13	3	0	1
1—2	14	2	1	1	118	35	0	6	60	5	6	11	9	1	0	3
2—3	10	1	1	1	77	16	0	3	38	2	0	15	5	1	0	0
3—4	7	0	0	1	58	10	1	2	21	2	2	7	4	0	0	0
4—5	6	2	0	1	45	5	0	7	10	0	0	6	4	0	0	3
5—6	3				33				4				1			
Years of life	L	d	u	w	L	d	u	w	L	d	u	w	L	d	u	w
	Statistical case, hypothetical data of 1970-1990, study closing date Dec.31, 1990				S.M.Volkov [1]. Results of surgery for lung carcinoma during 1960-1975. Study closing date 31.12.75				S.Cutler-F.Ederer [7]. Survival data for patients with localized kidney cancer, study term 1946-1951, patients followed till Dec.31, 1951				T.R.DeMeester et al. [8]. Analysis of resections of the lower esophagus and cardia performed during 1980-1986. Study closing date Dec.31, 1986			
	Follow-up and life-span data (definitions from S.Cutler-F.Ederer [7])															

$$P_i = [Sv_i + \sum_{j=1}^i (u + w)_j p_{jk}] / L(\text{total});$$

$$p_i = P_i / P_{pk},$$

где P — кумулятивный, а p — интервальный показатель выживаемости. Sv — число выживших, $u + w$ — число выбывших и наблюдаемых, но еще не доживших до окончания анализируемого интервала, $L(\text{total})$ — общее число включенных в исследование.

Так, показатель 1-летней выживаемости определяется следующим образом:

$$P_1 = Sv_1 + [u + w(0-1) \cdot p(0-1)] / L(\text{total})$$

$$p(0-1) = P_1 / P_0.$$

При этом вероятность дожития до окончания интервала 0—1 определяется отношением P_1 / P_0 ; естественно, при $P_0 = 1$. Вычисления можно начать при значении $p(0-1) = 1$, то есть допуская возможность дожития до конца анализируемого интервала всех выбывших и наблюдаемых больных. При этом: $P_1 = (14+3)/25 = 0.68$. Однако полученное значение P_1 пересчитывается в ходе последующих (итеративных) вычислений, при которых вместо начального

where evidently $P_0=1$. The calculations may be started with $p(0-1)=1$, which assumes that the entire $(u+w)$ group will survive the first year. Thus, $P_1 = (14+3)/25 = 0.68$. Substituting this calculated value for the initial $p(0-1)$ yields $P_1 = 14 + (3 \cdot 0.68)/25 = 0.642$. Repeating this procedure gives $P_1 = [14 + (3 \cdot 0.642)]/25 = 0.637$; and then $(P_1 = [14 + (3 \cdot 0.637)]/25 = 0.636)$. Since further iterations do not change the P_1 value [$P_1 = 14 + (3 \cdot 0.636)/25 = 0.636$], P_1 is determined as 0.636.

The survival rates for subsequent intervals are determined similarly. Standard formulae can be used to calculate the mean error.

Calculation of P_2 by the first modification of the method is made as follows:

$$P_2 = \frac{Sv_2 + [u + w(0-1) p(0-1) p(1-2)] + [u + w(1-2) p(1-2)]}{L \text{ total}};$$

$$p(1-2) = \frac{P_2}{P_1}$$

$$P_2 = 10 + [(3 \cdot 0.636 \cdot 0.857) + (2 \cdot 0.857)]/25 = 0.534;$$

$$p(1-2) = 0.534/0.636 = 0.840$$

$$P_2 = 10 + [(3 \cdot 0.636 \cdot 0.840) + (2 \cdot 0.840)]/25 = 0.531;$$

$$p(1-2) = 0.531/0.636 = 0.835$$

$$P_2 = 0.531 \text{ since}$$

значения вероятности дожития до конца интервала $p(0-1) = 1$ используется его новое значение: $p(0-1) = P1/P0 = 0,68$. Таким образом: $P1 = [14 + (3 \cdot 0,68)]/25 = 0,642$. Продолжение итераций приводит к дальнейшему уточнению (уменьшению) показателей выживаемости. $P1 = [14 + (3 \cdot 0,642)]/25 = 0,637$. При очередном перерасчете ($P1 = [14 + (3 \cdot 0,637)]/25 = 0,636$) значение $P1$ не изменяет дальнейших результатов вычислений. Поэтому $P1 = 0,636$ (или 63,6%) соответствует уточненному показателю выживаемости первого анализируемого года.

Показатели выживаемости последующих лет определяются аналогично. Средняя ошибка рассчитывается по стандартным формулам.

Вычисление $P2$ показано в следующем расчете:

$$P2 = \frac{Sv2 + [u + w(0-1) p(0-1) p(1-2)] + [u + w(1-2) p(1-2)]}{L \text{ total (общее число наблюдений исследования)}};$$

$$p(1-2) = \frac{P2}{P1}$$

$$P2 = 10 + [(3 \cdot 0,636 \cdot 0,857) + (2 \cdot 0,857)]/25 = 0,534;$$

$$p(1-2) = 0,534/0,636 = 0,840$$

$$P2 = 10 + [(3 \cdot 0,636 \cdot 0,840) + (2 \cdot 0,840)]/25 = 0,531;$$

$$p(1-2) = 0,531/0,636 = 0,835$$

$$P2 = 0,531; \text{ так как:}$$

$$P2 = 10 + [(3 \cdot 0,636 \cdot 0,835) + (2 \cdot 0,835)]/25 = 0,531;$$

$$p(1-2) = 0,531/0,636 = 0,835.$$

Следует отметить, что возможен иной вариант расчетов, при котором вначале не принимается во внимание вероятность дожития до окончания анализируемого временного интервала выбывших и наблюдаемых больных (при этом $p(0-1) = 0$; тогда: $P1 = 14/25 = 0,560$). Однако проведение итераций приводит к возрастанию показателя выживаемости до $P1 = 0,636$ (или 63,6%). Первый вариант расчетов более надежен, особенно при малом числе наблюдений.

Как известно, структура выборки в значительной мере влияет на проведение и результаты актуаральных расчетов. Поэтому предложенная методика апробирована на материалах работ [1, 7, 8] (см. табл. 1) в группах с выраженными различиями по числу наблюдений, соотношению фактических и вероятностных данных о выживаемости, а также по прослеженности больных до контрольного 5-летнего срока.

Так, в работе С. М. Волкова [1] анализируемая группа (33/29/190) характеризуется значительной (33; 17,4%) прослеженностью до 5-летнего срока, сравнительно небольшой (29; 15,2%) долей вероятностных данных, достаточным числом наблюдений. Напротив, в работе Т. R. DeMeester и соавт. [8] группа наблюдений малочисленна (1/7/13), ее отличает недостаточная (1; 7,7%) прослеженность и значительная (7; 53,8%) доля вероятностных данных. Наконец, в работе S. Cutler, F. Ederer [7] рассмотрена выборка, представляющая наибольший интерес для проведения актуаральных расчетов, поскольку в ней представлено достаточное число наблюдений (4/66/126) при небольшой (4; 3,2%) прослеженности до контрольного срока и значительной (66; 52,4%) доле вероятностных данных.

Результаты. Показатели 1—5-летней выживаемости для статистического примера и данные работ [1, 7, 8], рассчитанные в соответствии с предложенной методикой, а также традиционными методами, представлены в табл. 2*. Результаты актуаральных

$$P2 = 10 + [(3 \cdot 0,636 \cdot 0,835) + (2 \cdot 0,835)]/25 = 0,531;$$

$$p(1-2) = 0,531/0,636 = 0,835.$$

Интересно, что survival rate $P1$ may also be defined as the ratio of the number of survivors (Sv) to the number of patients at the start of the study (L total), the lost and the withdrawn alive being formally excluded from the calculation, i.e. $p(0-1) = 0$ and then $P1 = 14/25 = 0,560$. Nevertheless, the contribution of the ($u+w$) group into the survival rate is taken into consideration with subsequent iterations which increases the $P1$ value to 0.636 (or 63.8%). The first approach is however more reliable especially for small groups of cases.

As known, sample composition is of much importance both for procedure and results of actuarial calculations. Therefore the proposed method was used to analyze published data [1,7,8] (see table 1) for groups with marked differences in sample size, proportion of cases with censored information and proportion of 5-year survivors.

In the previous study [1] we analyzed a sufficiently big group (33/29/190) with a substantial percentage (33; 17.4%) of patients traced up to 5 years and a comparatively small percentage (29; 15.2%) having censored survival information. In contrast, an extremely small number of cases (1/7/13) was analyzed in [8] with a minimal proportion (1; 7.7%) of 5-year survivors and a large (7; 53.8%) proportion of cases with censored data. S. Cutler and F. Ederer [7] presented a standard series for actuarial survival calculations. The group they studied was sufficiently large (4/66/126), had a small proportion (4; 3.2%) of 5-year survivors and a significant proportion (66; 52.4%) of cases with censored survival information.

Results. Comparison of the 1 to 5 year survival rates calculated by the modified and conventional life-table methods is shown in table 2*. The actuarial estimates are also assessed for reliability by specific criteria.

These criteria may be derived from survival rate calculations basing on life-tables as proposed by A.B. Hill [5] which sum up actual survival rates throughout the study. In addition the survival rates calculated on the assumption that the lost and the withdrawn alive (censored) either all survived (maximum) or all died (minimum) may be used as control. The mean of the maximum and minimum values may also be used to evaluate actuarial calculation reliability.

Besides, the actuarial survival rates may be compared if possible with actual data by the end of the 5-year follow-up as well as with the published data.

The reliability assessment (see table 2) demonstrated that the Merkov method [3] demonstrated an underestimation trend while the Cutler-Ederer [7] and the Kaplan-Meier [11] tended to overestimate the survival. The proposed modification provided results that were higher than the Merkov underestimates but lower than the Cutler-Ederer and the Kaplan-Meier overestimates. This is evidence of better reliability of the proposed method.

Of much importance is assessment of the proposed actuarial modification and routine calculations [3,7,11] with respect to sample size, proportion of censored cases and proportion of cases traced throughout the control (5-year) term. There was no considerable difference between actuarial survival rates calculated by data from [1,8] with respect to method used, however, statistical analysis of the hypothetical case and data from [7] resulted in somewhat different values, though the difference failed to reach statistical significance.

The following considerations may account for similar survival estimates determined by data from [1,8] irrespective of method applied. On the one hand, the group of patients undergoing surgery for lung carcinoma (33/29/190) was large enough, had a small proportion of cases with censored information and a substantial number of 5-year survivors.

* Следует отметить, что метод E. L. Kaplan, P. Meier [11] (Product — Limit (PL) — Estimate) известен в нескольких авторских модификациях, различаемых по срокам временных интервалов (моментов) либо по применению «скорректированного» (Adjusted — Observed [$\lambda/2$] PL — Estimate) показателя при учете данных о выбывших и наблюдаемых больных. (По определению E. L. Kaplan, P. Meier: $\lambda = u + w$.) Результаты расчетов по этим модификациям приведены в табл. 2. Сопоставления показателей выживаемости актуаральных методов выполнены с «актуаральным тождеством» метода E. L. Kaplan, P. Meier («Actuarial Approximation of PL — Estimate»).

*. It should be noted that there are several modifications of the E. Kaplan-P. Meier (Product-Limit (PL) - Estimate) method [11]. They differ by length of intervals analyzed (moments) or by the use of the 'adjusted-observed' [$\lambda/2$] criterion ($\lambda = u + w$, by Kaplan-Meier definition). Results obtained with these modifications are presented in table 2, though PL-Estimate Actuarial Approximation data are used for comparison.

Таблица 2

Table 2

Показатели 5-летней выживаемости с учетом дожития, рассчитанные традиционными актуарialными методами и в соответствии с предложенной модификацией по материалам статистического примера и клинических онкологических исследований [1, 7, 8]
 Five-year actuarial survival rates calculated by conventional and the proposed life-table methods basing on a statistical case and clinical findings [1, 7, 8]

Методы актуарialных расчетов	Показатели 5-летней выживаемости с учетом дожития, %			
	Статистический пример из 3/9/25 наблюдений	С. М. Волков [1]; 33/29/190 наблюдений	S. Cutler, F. Ederer [7]; 4/66/126 наблюдений	T. R. DeMeester и соавт. [8]; 1/7/13 наблюдений
Метод А. М. Меркова [3] A.M.Merkov's method	24,1 ± 11,9	20,6 ± 3,3	36,1 ± 5,7	48,5 ± 15,4
Метод S. Cutler, F. Ederer [7] S.Cutler-F-Ederer's method [7]	31,9 ± 12,5	26,1 ± 3,5	44,2 ± 6,0	52,7 ± 16,2
Метод E. L. Kaplan, P. Meier [11], в трех авторских модификациях: E.Kaplan-P.Meier's method [11]:				
1. PL — Estimate' Actuarial Approximation	35,0 ± 12,3	27,6 ± 3,6	49,3 ± 5,5	54,7 ± 16,1
2. Adjusted — Observed [λ/2] PL — Estimate	33,1 ± 12,2	26,4 ± 3,4	44,3 ± 5,0	52,9 ± 15,6
3. Product — Limit (PL) — Estimate	31,6 ± 12,0			
Модификация актуарialного метода [1]: (расчеты на основе фактических данных с учетом вероятности дожития до 5 лет наблюдаемых и выбывших больных) The proposed actuarial modification [1]: (calculations based on actual data taking into account 5-year survival of patients lost to follow-up and withdrawn alive)	27,9 ± 9,2	25,1 ± 3,2	37,5 ± 4,3	50,2 ± 14,4
Сумма данных о продолжительности жизни по A. B. Hill [5] The sum of available survival rates according to A.B.Hill [5]	21,4 ± 11,4	—	44,4 ± 17,5	—
Минимальные и максимальные показатели, возможные в случае смерти или дожития всех наблюдаемых и выбывших больных Minimal and maximal rates, assuming all the lost and the withdrawn died or survived	12,0—48,0%	17,4—32,6	3,2—55,6	7,7—61,5
Средний показатель выживаемости между минимальным и максимальным значением Expected mean survival rates calculated as the average of the minimal and maximal rates	30,0	25,0	29,4	34,6
Показатель 5-летней выживаемости, рассчитанный по фактическим данным, через 5 лет после окончания исследования 5-year survival rates based on factual data obtained at 5 years after the closing date of the study	— —	50/190 26,3 ± 3,2	Данные неизвестны Data unknown	Данные неизвестны Data unknown
Actuarial or life-table methods	Statistical 3/9/25 cases	S.M.Volkov [1]; 33/29/190 cases	S.Cutler-F.Ederer [7]; 4/66/126 cases	T.R.DeMeester et al. [8]; 1/7/13 cases
	Data used to calculate 5-year actuarial survival (%)			

расчетов дополнены критериями оценки их надежности в плане соответствия истинным, фактическим данным.

Таковыми критериями могут быть показатели, исчисленные по таблицам дожития, предложенным А. В. Hill [5], в которых, как известно, суммируются фактические сведения о выживаемости за весь срок исследования. Кроме того, в качестве контроля могут быть приняты и возможные показатели продолжительности жизни — наибольшие, определяемые в случае дожития до контрольного срока всей группы наблюдаемых и выбывших, а также наименьшие, возможные в случае, если бы никто из наблюдаемых и выбывших не дожил до контрольного срока. Очевидно, что

This rendered the calculations to be close to the actual rates. For instance, in the example from [1] the 5-year actuarial survival was 24.5 to 27.6%, i.e. within the assumed limits of 17.4–32.6% (mean 25%). The actual survival was 50/190 (26.3±3.2%) which added to reliability of the actuarial calculations (see table 2). Of note, the life-table calculations in the given group of patients were in agreement with statistical data for lung cancer in the eighties when one of four patients undergoing radical surgery for lung cancer survived 5 years and was considered cured [4]. On the other hand, choice of actuarial method made little difference for groups consisting of few patients, having a substantial proportion of cases with only censored information available and a small proportion

средние величины наибольших и наименьших показателей выживаемости являются еще одним критерием для оценки надежности актуариальных расчетов.

Кроме того, актуариальные показатели выживаемости могут быть сопоставлены, при наличии такой возможности, с фактическими данными, полученными в анализируемой группе спустя 5-летний срок, а также с данными литературы.

Оценка результатов, представленная в табл. 2, выявила тенденцию к их занижению при расчетах по А. М. Меркову [3] и, напротив, к завышению при расчетах по S. Cutler, F. Ederer [7] и E. L. Kaplan, P. Meier [11]. При этом предложенное усовершенствование актуариального метода обеспечило получение результатов, которые оказались выше заниженных показателей по А. М. Меркову, но ниже завышенных показателей по S. Cutler, F. Ederer и E. L. Kaplan, P. Meier. Это, бесспорно, свидетельствует в пользу более высокой надежности предложенной методики.

Особое значение имеет оценка результатов предложенного усовершенствования актуариального метода и традиционных расчетов [3, 7, 11] при различной структуре выборки, то есть в зависимости от числа наблюдений, соотношения фактических и вероятностных («censored») данных о продолжительности жизни, а также от прослеженности больных до контрольного (5-летнего) срока. Как оказалось, показатели выживаемости практически не отличались при актуариальных расчетах по материалам ряда работ [1, 8], но при обработке статистического примера и данных публикаций [7] отмечены существенные различия, хотя и не достигшие статистической достоверности.

Отсутствие различий результатов актуариальных методов при обработке материалов [1, 8] объясняется тем, что, с одной стороны, при удовлетворительной прослеженности, сравнительно небольшой доле вероятностных данных и при достаточном числе наблюдений (33/29/190 оперированных больных раком легкого) актуариальные расчеты оказались приближенными к вычислениям по фактическим данным. Поэтому в работе С. М. Волкова [1] 5-летняя актуариальная выживаемость составила 24,5—27,6%, то есть оставалась в пределах возможных значений 17,4—32,6% и при среднем значении 25%. Как оказалось, показатель 5-летней выживаемости по фактическим данным составил 50/190 (26,3 ± 3,2%) и подтвердил результаты актуариальных расчетов (см. табл. 2). Следует отметить, что вычисления по таблицам дожития в данной выборке согласуются со статистикой выживаемости при раке легкого в 80-х годах, когда один из четырех радикально оперированных переживал 5-летний срок и мог считаться излеченным [4]. С другой стороны, при небольшой прослеженности, значительной доле вероятностных данных, но малом числе наблюдений выбор актуариального метода также не оказал влияния на результаты, поскольку такая структура выборки не позволяет выявить различия, обусловленные методикой учета выживших и наблюдаемых больных в таблицах дожития, прежде всего из-за малого числа наблюдений. Примером может служить работа Т. R. DeMeester и соавт. [8], в которой проанализирована группа из 1/7/13 оперированных по поводу кардиоэзофагеального рака. Актуариальные показатели 5-летней выживаемости, исчисленные по вероятностным данным о возможном дожитии у 7 (53,8%) из 13 больных данной группы, составили 48,5—54,7%. (Кроме того, эти результаты представляются явно завышенными, принимая во внимание возможные показатели 7,7—61,5% при среднем значении 34,6%. Завышение полученных результатов в данной выборке косвенно подтверждает их сопоставление с данными статистики: 5-летняя выживаемость при хирургическом лечении больных кардиоэзофагеальным раком в 80-х годах соответствовала 30% [15].)

Различия в результатах актуариальных методов проявились прежде всего при значительной доле вероятностных данных и достаточном числе наблюдений. Примером может быть выборка S. Cutler, F. Ederer [7], в которой группа из 4/66/126 больных «локализованным» раком почки (данные 1946—1951 гг.) характеризуется минимальной (4; 3,2%) прослеженностью, существенной (66; 52,4%) долей вероятностных данных, достаточным числом наблюдений.

of survivors. For instance, a group of 1/7/13 patients undergoing surgery for cancer of the esophagus and cardia was analyzed in [8]. Actuarial calculation basing on censored data for 7 (53.8%) of the total of 13 patients gave a 5-year survival 48.5–54.7% (which in addition was an apparent underestimation since possible survival range was 7.7 to 61.5%, mean 34.6%). This overestimation was confirmed by formal statistics: the 5-year survival after surgery for cancer of esophagus and cardia in the nineties was 30% [15]).

Differences in actuarial results became apparent only in groups with a sufficient proportion of censored information and a large total number of patients. A good example is presented in [7] which analyzes a group of 4/66/126 patients with localized kidney carcinoma (data of 1946–1951). This group had a minimal number of survivors (4, 3.2%), a considerable (66, 52.4%) censored information proportion and a sufficient total number of cases.

The calculated 5-year survival was 36.1% to 49.3% and fell within the possible limits 3.2–55.6%, mean 29.4%. Unfortunately we failed to find criteria for comparison of the actuarial and factual data in the literature since the 5-year survival in renal carcinoma at that time ranged within 25 to 48% [6].

The differences in actuarial calculations mentioned in [7] as well as discovered in the statistical case demonstrate that the most reliable method should be used under the above-mentioned conditions, i.e. a possible survival range 36.0% to 52.4%, any (greater than 3.2%) percentage of 5-year survivors and a sufficient sample size.

The conclusion may be made that the proposed modification provides a better reliability of calculations for most actuarial populations as compared with the conventional methods since it is associated with a lower risk of under- or overestimation of results.

Discussion. Analysis of actuarial principles for censored data management may provide explanation of the differences in the calculated rates and prove advantages of the proposed modification.

As known calculations in [3,7] besides the number of patients at the start of the interval (L) involve an 'effective' (calculated) sample size (L'), and survival rates at individual intervals are calculated in relation to this number. On determining L' (see below) calculation of death rate $q=d/L'$ and survival (as the difference between the unit and the death rate) $p=1-q$ is made. The cumulative i -year survival P is the product of the rates at individual intervals $P=p_1 \cdot p_2 \cdot \dots \cdot p_N$.

A.M.Merkov [3] defines the effective number of patients L' as the mean of the initial and final numbers of the patients: $L' = \{L + [L - (d + u + w)]\} / 2$. It should be noted that the use of mean values may lead to underestimation and calculations by this method in groups with increased lethality become impossible if the number of deaths is higher than the effective number of patients. Evidently, if $d > L'$, calculation of p or q is impracticable.

S.Cutler-F.Ederer [7] define L' as the difference between the number of cases at the start of the interval and the half-sum of the untraced and withdrawn alive during the interval, i.e. $L' = L - (u + w) / 2$. In other words, half of the lost to follow-up and of the withdrawn alive are excluded from calculations and the other half is taken for the effective sample size. It is assumed therefore that 1/2 of the lost and the withdrawn alive survive till the end of the interval. It is this assumption that accounts for the above-mentioned overestimation trend.

Calculations according to Kaplan-Meier method [11] involve the number of cases at the start and at the end of the interval [$L(i)$ and $L(i+1)$]. Survival at individual intervals is determined by formula $p = L(i+1)/L(i)$ and the cumulative survival as the product of survival rates at individual intervals or moments, i.e. $P = p_1 \cdot p_2 \cdot \dots \cdot p_N$. The number of patients at the end of the interval is the initial number of cases minus the number of deaths, i.e. $L(i+1) = L(i) - d$, where $d = d$. In other words, it is assumed that all the lost and the withdrawn alive survive the interval. This assumption evidently leads to a still greater overestimation than the Cutler-Ederer hypothesis [7] of the 50% survival of the lost to follow-up and the withdrawn alive.

As the proposed modification is based on the use of actual data only, and the survival probability is calculated by an accurate statistical procedure

При этом показатель 5-летней выживаемости составил от 36,1 до 49,3%, оставаясь в пределах возможных значений 3,2—55,6% (при среднем 29,4%). Сопоставление с данными литературы не позволило оценить соответствие актуариального показателя фактическим данным: при опухолях почки 5-летняя выживаемость по статистике тех лет составляла от 25 до 48% [6].

Вместе с тем отмеченные различия результатов актуариальных расчетов в указанной выше работе [7], а также в статистическом примере обуславливают необходимость определения наиболее надежной методики при подобных выборках, а именно при 36,0—52,4% вероятностных данных (у каждого третьего — второго больного) и прослеженности до 5-летнего срока в любом (от 3,2%) числе наблюдений, а также при достаточном объеме выборки.

Можно утверждать, что применение предложенной методики в подобных выборках, характерных для вычислений в таблицах дожития, более предпочтительно по сравнению с традиционными методами, поскольку сопряжено с наименьшим риском завышения или занижения результатов.

Обсуждение. Объяснение различий полученных результатов, так же как и преимуществ предлагаемой модификации, возможно прежде всего при анализе методических принципов актуариальных расчетов.

Как известно, расчеты [3, 7] предполагают в дополнение к числу наблюдений L -временного интервала определение «действительного» (или расчетного) числа наблюдений L' , по отношению к которому проводится определение показателя выживаемости на анализируемом интервале. После определения L' (см. ниже) вычисляется показатель смертности (или показатель летальности) q : $q=d/L'$, а затем величина, соответствующая разности целого и смертности (летальности) — показатель выживаемости p : $p=1-q$. Кумулятивный (i -летний) показатель выживаемости P соответствует произведению интервальных показателей: $P = p_1 \cdot p_2 \cdot \dots \cdot p_N$.

При расчетах по А. М. Меркову [3], «действительное число наблюдений» (L') определяется средней величиной между числом больных в начале и в конце анализируемого интервала: $L' = \{L + [L - (d + u + w)]\}/2$. Следует отметить, что использование средних показателей сопряжено с занижением результатов, а применение этой методики в группах, характеризующихся значительной летальностью, может оказаться невозможным из-за превышения числа летальных исходов над «действительным числом наблюдений». Очевидно, что в случае, если $d > L'$, определение показателей q и p невыполнимо.

По S. Cutler, F. Ederer [7], показатель (L') определяется разностью между числом наблюдений в начале анализируемого интервала и полусуммой выбывших и не доживших до его окончания: $L' = L - (u + w)/2$. Иными словами, половина от числа выбывших и наблюдаемых исключается, а остальная часть приравнивается к «действительному числу наблюдений», по отношению к которому проводятся дальнейшие расчеты. Таким образом, метод фактически предполагает дожитие до конца временного интервала 1/2 от числа выбывших и наблюдаемых больных. Именно это предположение определяет отмеченную выше тенденцию к завышению результатов вычислений.

При расчетах по Е. Л. Каплан, Р. Меер [11] определяется число наблюдений в начале и в конце временного интервала [$L(i)$ и $L(i+1)$]. Очевидно, что показатель выживаемости в анализируемых временных отрезках определяется соотношением: $p = L(i+1)/L(i)$, а кумулятивный показатель выживаемости соответствует произведению интервальных (или «моментных») показателей: $P = p_1 \cdot p_2 \cdot \dots \cdot p_N$. Однако число наблюдений в конце анализируемого отрезка соответствуетначальному числу наблюдений за вычетом умерших: $L(i+1) = L(i) - \sigma$, где $\sigma = d$. Иными словами, метод предполагает дожитие до конца временного отрезка всех наблюдаемых и выбывших. Очевидно, что такое предположение приводит к еще большему завышению результатов расчетов, чем гипотеза S. Cutler, F. Ederer [7] о дожитии 1/2 от числа выбывших и наблюдаемых больных.

the conclusion may be made that this method has a better grounded rationale as compared to conventional calculations involving mean numbers of patients [3] and survival of a half [7] or all [11] the patients lost to follow-up or withdrawn alive. This method may be recommended for clinical study.

Acknowledgment. The author gratefully acknowledges the constructive and friendly criticism of this paper by professor V.V. Dvoirin (1928–1997) and wishes he had expressed his gratitude before.

Поскольку расчеты по предлагаемой методике основаны только на фактических данных, а вероятность дожития рассчитывается и уточняется в процессе корректной статистической процедуры, можно утверждать, что методическая основа разработанных вычислений превосходит обоснования традиционных методик — положение об использовании в расчетах среднего числа наблюдений [3] или постулаты о дожитии до конца анализируемого срока либо 1/2 от числа наблюдаемых и выбывших [7], либо всех этих больных [11]. Это обосновывает целесообразность применения предлагаемой модификации в клинических исследованиях.

Работа над статьей сопровождалась конструктивной и благожелательной критикой проф. В. В. Двойрина (1928–1997). Автор сожалеет, что не успел выразить ему благодарность.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Волков С. М. // М.Р.Ж. — 1985. — Т. 6, № 1. — С. 124. (Рукопись деп. во ВНИИММТИ № Д-8585).
2. Двойрин В. В. // Вопр. онкол. — 1982. — Т. 28, № 12. — С. 29–37.
3. Давыдов М. И., Волков С. М., Полоцкий Б. Е. и др. // Медицина и здравоохранение. — 1989. — № 3. — С. 2–12.
4. Мерков А. М. // Вопр. онкол. — 1958. — Т. 4, № 4. — С. 488–493.
5. Хилл А. Б. Основы медицинской статистики / Под ред. А. М. Меркова: Пер. с англ. — М., 1958.
6. Bottiger L. E. // Cancer. — 1970. — Vol. 26, N 4. — P. 780–787.
7. Cutler S., Ederer F. // J. chron. Dis. — 1958. — N 8. — P. 699–712.
8. DeMeester T. R., Zaninoto G., Johansson K. // J. thorac. cardio-vasc. Surg. — 1988. — Vol. 95. — P. 42–54.
9. Jacquillat Ch. et al. // Nouv. Presse Med. — 1981. — Vol. 10, N 18. — P. 1459–1460.
10. Hess K. R. // J. thorac. cardiovasc. Surg. — 1991. — Vol. 102, N 3. — P. 456–459.
11. Kaplan E. L., Meier P. // J. Am. Stat. Assoc. — 1958. — Vol. 53, N 282. — P. 457–481.
12. Mengoli L. // J. thorac. cardiovasc. Surg. — 1990. — Vol. 100, N 3. — P. 455–458.
13. Peto R., Pike M. C., Armitage P. et al. // Brit. J. Cancer. — 1977 — Vol. 35, N 1. — P. 12–39.
14. Rodary C. // Bull. Cancer (Paris). — 1979. — Vol. 66, N 5. — P. 575–580.
15. Trapesnikov N. N. // Semin. Surg. Oncol. — 1992. — Vol. 8, N 1. — P. 2–3.

Поступила 25.03.98 / Submitted 25.03.98