

倾向指数法在 HCC 治疗方式疗效对比中应用*

安洪庆, 石福艳, 王素珍, 吕军城, 孔雨佳

摘要:目的 利用倾向指数法匹配混杂因素,对动脉化疗栓塞术(TACE)和动脉化疗栓塞术结合三维适形放射治疗术(TACE+3DCRT)2种治疗方式治疗原发性肝癌(HCC)的疗效和预后进行对比分析,探讨倾向指数法在平衡混杂因素中的应用。方法 山东省肿瘤医院获得 HCC 患者 681 例,其中 TACE 组患者 339 例,TACE+3DCRT 组患者 342 例;采用 logistic 回归模型计算 HCC 患者的倾向指数,然后按照倾向指数进行组间卡钳匹配,对匹配前后的数据进行生存分析。结果 倾向指数法进行匹配后,年龄、Child-Pugh 分级、有无门静脉癌栓、HBsAg 阳性等协变量达到了均衡;TACE 组和 TACE+3DCRT 组的 1 年生存率分别为 65.4%、79.7%,2 年生存率分别为 47.4%、60.9%,3 年生存率分别为 28.7%、36.7%,中位生存期分别为 1.672、2.681 年;log-rank 检验结果显示 2 组生存曲线间差异有统计学意义($P=0.006$)。结论 TACE+3DCRT 治疗方法对 HCC 的治疗效果优于单纯 TACE 治疗;倾向指数法能有效降低组间的混杂偏倚,从而对 HCC 治疗方式的预后疗效做出正确评价。

关键词:倾向指数;原发性肝癌(HCC);疗效;生存分析

中图分类号:R 735.7 文献标志码:A 文章编号:1001-0580(2013)11-1607-03 DOI:10.11847/zgggws2013-29-11-14

Application of propensity score method in evaluation on therapeutic effect of primary hepatocellular carcinoma

AN Hong-qing, SHI Fu-yan, WANG Su-zhen, et al (Mathematics Department, Public Health School, Weifang Medical College, Weifang, Shandong Province 261053, China)

Abstract: Objective To analyze therapeutic effects of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with or without three dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) in hepatocellular carcinoma (HCC) patients based on balancing the covariates with propensity score method, and to explore the application of propensity score method. **Methods** A total of 681 HCC patients treated by TACE (339 cases) or TACE + 3DCRT (342 cases) were collected from Shandong Tumor Hospital. The propensity score was calculated by logistic regression model and caliper matching was carried out according to the propensity score. And then the matched data were subjected to survival analysis. **Results** After propensity score matching, age, Child-Pugh grade, vein tumor thrombus, and status of hepatitis B virus surface antigen were balanced. The one-, two-, and three-year survival rate of TACE and TACE + 3DCRT were 65.4% and 79.7%, 47.4% and 60.9%, 28.7% and 36.7% and the median survival time of TACE and TACE + 3DCRT were 1.672 and 2.681 year, respectively. Log-rank test showed significant differences in the survival rates between the two groups ($P=0.006$). **Conclusion** The therapeutic effect of TACE plus 3DCRT is superior to that of TACE. Propensity score method could effectively reduce the confounding bias and make more accurate evaluation on therapeutic effect in HCC patients.

Key words: propensity score; hepatocellular carcinoma; curative effect; survival analysis

原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的消化系统恶性肿瘤之一,发病人数占全球人数的一半以上,严重威胁居民群众的健康及生命安全^[1-3]。目前,HCC 的治疗方式有手术治疗、经导管动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 以及 TACE 结合三维适形放射治疗术 (three dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT) 等多种方式,客观对比及评价各种治疗方式的疗效一直是研究的重点问题。本研究以 2004—2011 年山东省肿瘤医院收治的单纯采用 TACE 治疗和 TACE+3DCRT 治疗的 HCC 患者为

基础,利用倾向指数匹配法^[4-6]平衡组间混杂因素,对 2 种治疗方式的疗效进行对比分析,从而找到一种消除偏倚、客观评价治疗方式优劣的方法。

1 资料与方法

1.1 资料来源 所有数据来自 2004—2011 年山东省肿瘤医院收治的 681 例 HCC 患者(主要以早中期 HCC 患者为主),其中 TACE 组患者 339 例,TACE+3DCRT 组患者 342 例。

1.2 研究指标 分析指标有性别(1=男,0=女)、年龄(岁)、有无假包膜(1=有,2=无)、Child-Pugh

* 基金项目:国家自然科学基金(81141112);山东省自然科学基金(ZR2009CM117)

作者单位:潍坊医学院公共卫生学院数学教研室,山东 潍坊 261053

作者简介:安洪庆(1978-),男,山东潍坊人,讲师,硕士,研究方向:临床试验设计方法及信息处理。

通讯作者:王素珍,E-mail:wangsz@wfmc.edu.cn

数字出版日期:2013-9-12 15:53

数字出版网址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20130912.1553.013.html>

分级(1 = A 级, 2 = B 级)、有无门静脉癌栓(1 = 有, 0 = 无)、乙肝表面抗原(HBsAg)阳性(1 = 是, 0 = 否)、甲胎蛋白含量($\mu\text{g/L}$)、谷氨酰转肽酶含量(U/L)、治疗方式、生存时间。其中, 生存时间在山东省肿瘤医院随访科的配合下获得, 随访时间为 5 年。

1.3 统计分析 将调查数据录入 Excel 2003 以及 SPSS 17.0 数据库, 录入过程采用双人双份录入的方式, 严格进行质量控制。形成规范的数据集后再利用倾向指数法^[7-8]对组间协变量进行匹配处理。其基本步骤如下: (1) 以分组变量为因变量, 协变量为自变量, 通过 logistic 模型计算每个 HCC 患者的倾向指数; (2) 以倾向指数为依据, 进行组间卡钳匹配; (3) 检验组间匹配效果; (4) 对匹配后的数据进行生存分析。匹配程序由 SAS 9.2 软件完成, 匹配完成后, 由 SPSS 17.0 软件完成匹配后数据的生存分析。

2 结果

2.1 基本情况 倾向指数匹配前 TACE 组和

TACE + 3DCRT 组 HCC 患者分别为 339、342 例; 平均年龄分别为(52.97 ± 9.695)、(55.32 ± 11.154)岁, 差异有统计学意义($P = 0.004$); 甲胎蛋白含量分别为(729.03 ± 2188.706)、(746.56 ± 6614.634) $\mu\text{g/L}$, 谷氨酰转肽酶含量分别为(157.18 ± 179.642)、(152.961 ± 81.630)U/L, 差异均无统计学($P > 0.05$)。倾向指数匹配后 TACE 组与 TACE + 3DCRT 组 HCC 患者各为 188 例, 匹配成功率为 55.22%; 平均年龄分别为(53.4 ± 39.403)、(52.6 ± 79.764)岁, 差异无统计学意义($P = 0.442$); 甲胎蛋白含量分别为(591.11 ± 1575.90)、(1005.65 ± 8910.86) $\mu\text{g/L}$, 谷氨酰转肽酶含量分别为(152.56 ± 173.31)、(150.78 ± 168.93)U/L, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 倾向指数匹配前后协变量分布(表 1) 倾向指数匹配前, 协变量 Child-Pugh 分级、有无门静脉癌栓、HBsAg 阳性在组间分布均不平衡($P < 0.05$); 倾向指数匹配后, 协变量 Child-Pugh 分级、有无门静脉癌栓、HBsAg 阳性在组间分布均达到均衡($P > 0.05$)。

表 1 倾向指数匹配前后协变量分布

协变量	匹配前				P 值	匹配后				P 值
	TACE 组		TACE + 3DCRT 组			TACE 组		TACE + 3DCRT 组		
	例数	百分比(%)	例数	百分比(%)		例数	百分比(%)	例数	百分比(%)	
性别										
男性	287	84.7	279	81.6	0.283	156	83.0	154	81.9	0.786
女性	52	15.3	63	18.4		32	17.0	34	18.1	
有无假包膜										
有	311	91.7	304	88.9	0.209	176	93.6	171	91.0	0.334
无	28	8.3	38	11.1		12	6.4	17	9.0	
Child-Pugh 分级										
A 级	175	51.6	214	62.6	0.004	103	54.8	106	56.4	0.756
B 级	164	48.4	128	37.4		85	45.2	82	43.6	
有无门静脉癌栓										
有	38	11.2	21	6.1	0.019	16	8.5	12	6.4	0.432
无	301	88.8	321	93.9		172	91.5	176	93.6	
HBsAg										
阳性	225	66.4	199	58.2	0.028	128	68.1	128	68.1	1.000
阴性	114	33.6	143	41.8		60	31.9	60	31.9	

注: 匹配卡钳值取 2 组倾向指数标准差的 20%。

2.3 倾向指数匹配后 2 组 HCC 患者生存指标比较(表 2、图 1) 倾向指数匹配后, TACE 组与 TACE + 3DCRT 组 HCC 患者的中位生存期分别为 1.672、2.681 年, 1 年生存率分别为 65.4%、79.7%, 2 年生存率分别为 47.4%、60.9%, 3 年生存率分别为 28.7%、36.7%。Log-rank 检验结果显示 2 组生存曲线间差别有统计学意义($P = 0.006$), 表明在对 HCC 的临床实际治疗中, TACE + 3DCRT 方式的疗效优于 TACE 方式。

表 2 倾向指数匹配后 2 组 HCC 患者生存指标比较

生存指标	匹配后	
	TACE 组	TACE + 3DCRT 组
中位生存期(年)	1.672	2.681
95% CI(年)	1.030 ~ 2.313	2.361 ~ 3.361
1 年生存率(%)	65.4	79.7
2 年生存率(%)	47.4	60.9
3 年生存率(%)	28.7	36.7

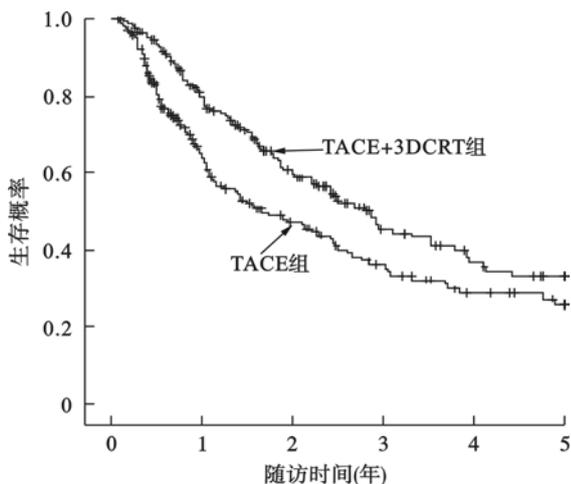


图 1 匹配后 2 组 HCC 患者生存曲线

2.4 倾向指数匹配前后 2 组 HCC 患者生存时间与治疗方式 Cox 回归分析 倾向指数匹配前 TACE 组与 TACE + 3DCRT 组 HCC 患者的生存时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 倾向指数匹配后 TACE 组与 TACE + 3DCRT 组 HCC 患者的生存时间差异有统计学意义 ($P = 0.006$), 风险比为 0.677, 表明采用 TACE + 3DCRT 治疗方式的患者死亡风险降至 TACE 治疗方式的 67.7%。

3 讨论

本研究主要是通过比较 2 个不同治疗组间 HCC 患者生存时间的差异来评价不同治疗方式疗效的优劣。因为所收集资料来自观测性临床数据, 治疗方案的选择往往带有个人的意愿或倾向。同时又受到当前研究条件以及医学伦理等多种因素的限制, 从而使获得的数据缺少真正严格的随机化^[9-10]。此时, 不同治疗组间就不可避免的存在着混杂因素, 导致对治疗方式疗效的评价变得复杂起来。因此, 若要对不同治疗方式疗效做出正确的评价, 首要的就是要控制组间偏倚、均衡掉混杂因素, 倾向指数法就是解决此类问题的一种常见的有效方法^[11-12]。倾向指数法通过均衡暴露组和对照组间的协变量分布来完成组间偏倚的控制, 在处理非随机化数据方面具有不可替代的地位。本研究表明, 倾向指数法在均衡组间协变量的不平衡方面不失为一种应用广泛的好方法^[13], 能较好均衡临床观测数据中的混杂因素, 有利于对治疗方式疗效做出合理评价。在倾向指数法的应用中, 卡钳值的选择直接关系到匹配成功的对数。卡钳值太大, 精确度降低; 卡钳值太小, 虽然精确度有所提高, 但由于匹配成功的对数太少, 同样会对评价结果的正确性产生影响。研究表明, 当卡钳值取 2 组倾向指数标准差的 20% 时, 可以减少 98% ~ 99% 的偏倚, 是最合适

的卡钳值^[14], 本研究正是据此取值计算的。在 HCC 的临床治疗中, TACE 和 TACE + 3DCRT 均是常见的治疗方式, 但如何选择合适的治疗方式、取得最大疗效, 对于延长患者寿命具有重要意义。本研究结果显示, TACE + 3DCRT 组的生存率高于 TACE 组, 表明在对 HCC 的临床实际治疗中, TACE + 3DCRT 方式的疗效优于 TACE 方式。相关资料亦显示, TACE + 3DCRT 的联合治疗模式已经逐渐成为癌症治疗的标准治疗模式^[15-16], 这必将给 HCC 患者带来新的希望。

参考文献

- [1] 高姗, 杨万水, 张薇, 等. 原发性肝癌全人群生存率的分析和比较[J]. 肿瘤, 2010, 30(12): 1027 - 1032.
- [2] 孙政, 李纲, 刘宁, 等. 徐州市铜山区肝癌影响因素的病例对照研究[J]. 中国公共卫生管理, 2012, 28(1): 13 - 14.
- [3] 王芬芬, 崔莲花, 宋扬, 等. 青岛市原发性肝癌影响因素病例对照研究[J]. 中国公共卫生, 2011, 27(11): 1420 - 1422.
- [4] 王素珍, 孟维静, 安洪庆, 等. 基于倾向指数匹配法的肝癌病人疗效评价[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(9): 1234 - 1237.
- [5] 王素珍, 孟维静, 安洪庆, 等. 倾向指数平衡组间混杂因素后的原发性肝癌疗效评价[J]. 第二军医大学学报, 2012, 33(10): 1090 - 1094.
- [6] 王素珍, 孟维静, 王小礼, 等. 基于倾向指数匹配法的肝癌患者生存分析[J]. 中国卫生统计, 2012, 29(5): 680 - 682.
- [7] 王永吉, 蔡宏伟, 夏结来, 等. 倾向指数第一讲 倾向指数的基本概念和研究步骤[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(3): 99 - 100.
- [8] Linden A, Adams JL. Combining the regression discontinuity design and propensity score-based weighting to improve causal inference in program evaluation[J]. J Eval Clin Pract, 2012, 18: 317 - 325.
- [9] 郑亮, 夏结来, 王素珍, 等. 非随机化临床试验中倾向指数的应用[J]. 现代预防医学, 2009, 36(15): 2805 - 2809.
- [10] Hong S, Youn YN, Yi G, et al. Long term results of ST-segment elevation myocardial infarction versus non-ST-segment elevation myocardial infarction after off-pump coronary artery bypass grafting: propensity score matching analysis[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(2): 153 - 159.
- [11] Oh KH, Hwang YH, Cho JH, et al. Outcome of early initiation of peritoneal dialysis in patients with end-stage renal failure[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(2): 170 - 176.
- [12] Wisnivesky JP, Halm EA, Bonomi M, et al. Postoperative radiotherapy for elderly patients with stage III lung cancer[J]. Cancer, 2012, 117(13): 265 - 285.
- [13] Apolone G, Deandrea S, Montanari M, et al. Evaluation of the comparative analgesic effectiveness of transdermal and oral opioids in cancer patients: a propensity score analysis[J]. Eur J Pain, 2012, 16(2): 229 - 238.
- [14] 王永吉, 蔡宏伟, 夏结来, 等. 倾向指数第二讲 倾向指数常用研究方法[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(5): 584 - 585.
- [15] Kamada K, Kitamoto M, Aikata H, et al. Combination of transcatheter arterial chemoembolization using cisplatin-lipiodol suspension and percutaneous ethanol injection for treatment of advanced small hepatocellular carcinoma[J]. Am J Surg, 2002, 184(3): 284 - 290.
- [16] 庞丹梅, 邓燕明, 卫光宇. 局部晚期鼻咽癌同步放疗单药与联合方案的疗效对比[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(1): 76 - 78.