



GEKID

Gesellschaft der  
Spezialonkologen Krebsregister  
in Deutschland e.V.



ADT  
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorenregister e.V.

## Auf dem Weg zur integrativen Krebsregistrierung

20. Informationstagung  
Tumordokumentation der klinischen  
und epidemiologischen Krebsregister

10. – 12. April 2013  
in Lübeck

### Ankündigung

organisiert durch  
Medisart

# Überlebensraten als Instrument der Qualitätssicherung in Organzentren

Annelore Altendorf-Hofmann

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie

Universitätsklinikum Jena

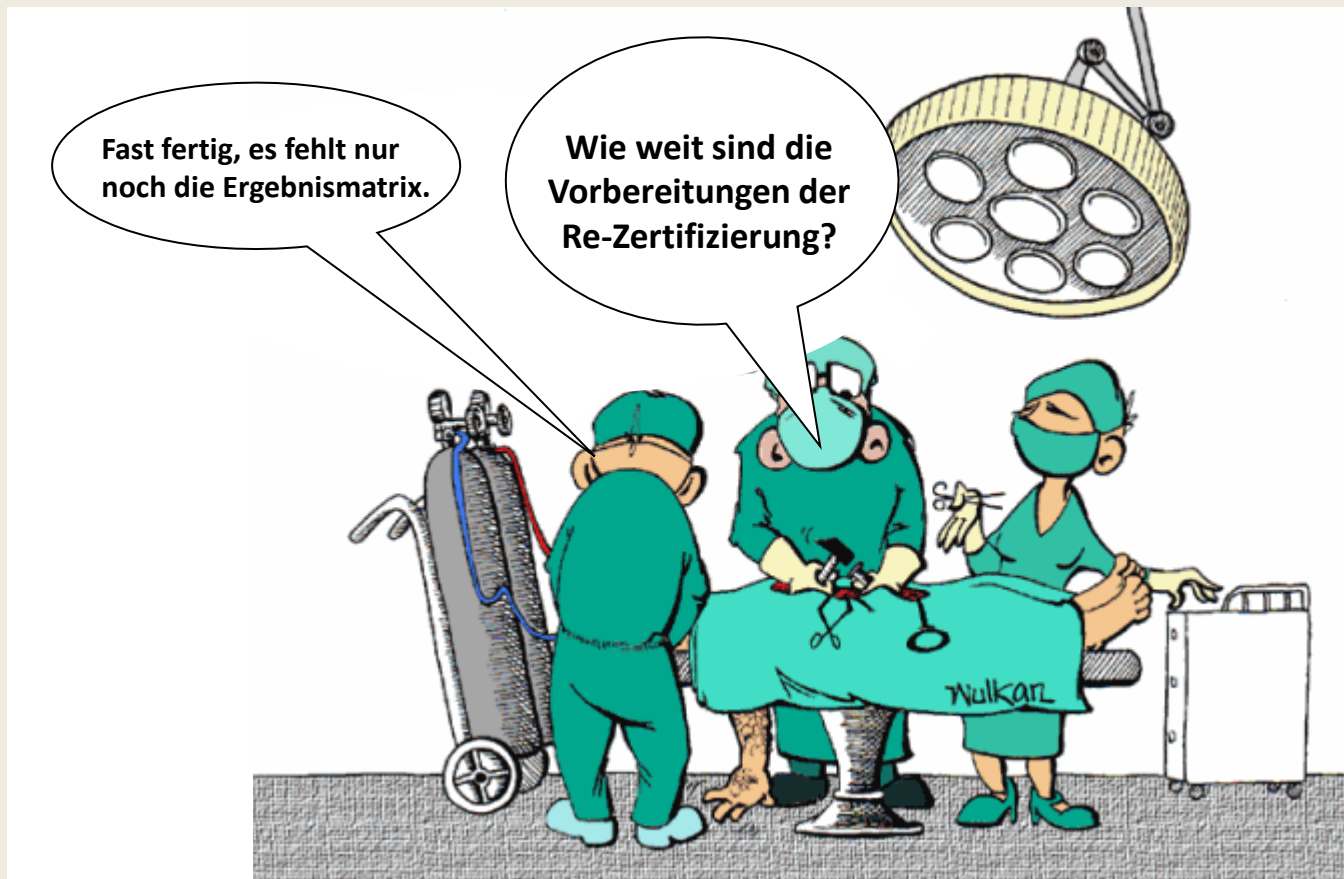
[Annelore.altendorf-hofmann@gmx.de](mailto:Annelore.altendorf-hofmann@gmx.de)

A photograph of a dense forest. The trees are tall and thin, with green foliage. The ground is covered in a thick layer of brown, fallen leaves. The lighting is soft, suggesting a slightly overcast day or a shaded area within the forest.

*Es war einmal....*



## Der auslösende Dialog





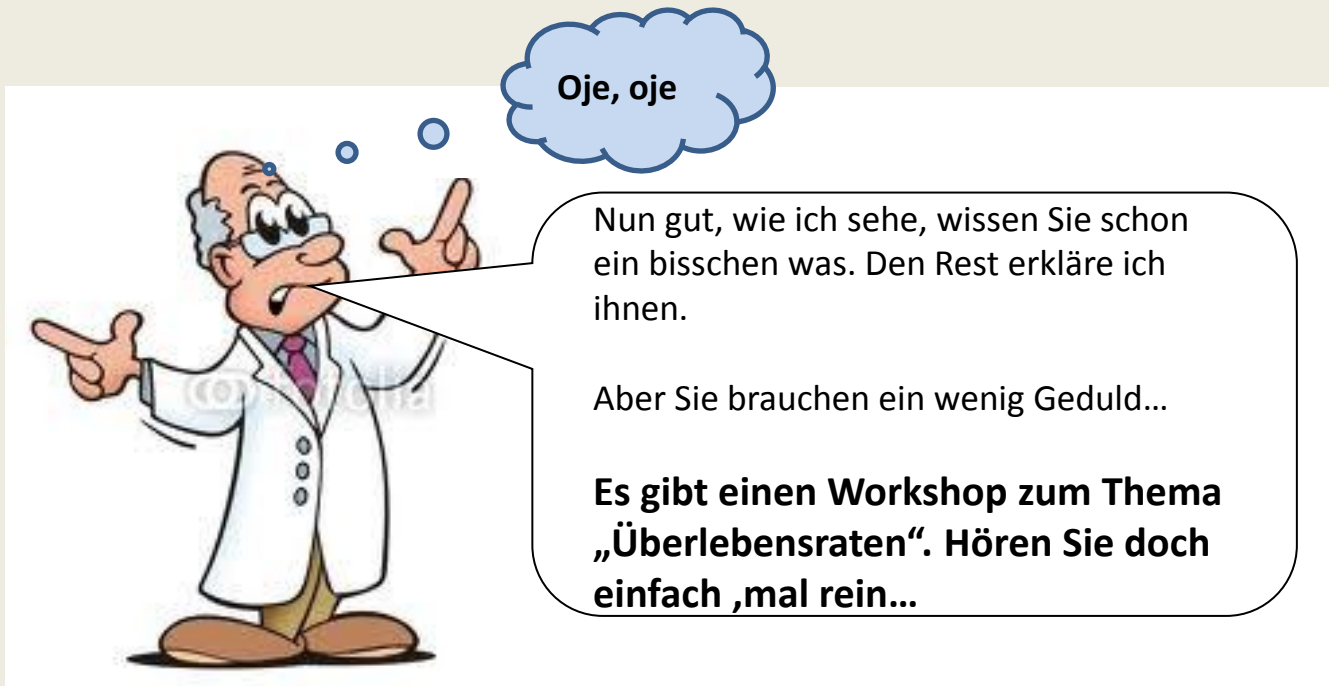
Können Sie mir wieder helfen?  
Ich soll da was rechnen, DFS nach Kaplan Meier.  
Also  
1. ist mir nicht klar, was ein Pfarrer mit Onkologie zu tun hat, aber sei's drum.  
2. Bitte zeigen Sie mir, wie dieser Kaplan gerechnet hat.

### Kaplan

Im deutschen Sprachraum wird damit meist ein Pfarrvikar bezeichnet, der in den ersten Jahren nach seiner Priesterweihe einem Pfarrer unterstellt ist und noch keine Alleinverantwortung für eine Pfarrei trägt.

Oje, oje





## *Das Lernziel*

Sie müssen lernen, wie man vorhersagt, wie viel % einer bestimmten Gruppe von Patienten nach einer bestimmten Zeitdauer ein bestimmtes Ereignis erfahren haben.

Solch ein Ereignis ist in der Onkologie häufig

- Tod
- Diagnose eines Lokal-Rezidivs
- Diagnose einer Fernmetastase
- Progression unter palliativer Therapie

# Hier die Themen

- **Welche Methoden zur Berechnung von Überlebensraten gibt es?**
- **Was muss ich bei der Berechnung von Überlebensraten beachten?**
- **Welche Typen von Überlebensraten gibt es?**
- **Welche Tools sind zur Berechnung von Überlebensraten geeignet?**
- **Was sind die Kenngrößen einer Überlebenskurve?**
- **Wie kann man Überlebenskurven vergleichen?**
- **Was mache ich mit konkurrierenden Risiken**



# Hier die Themen

- **Welche Methoden zur Berechnung von Überlebensraten gibt es?**
- **Was muss ich bei der Berechnung von Überlebensraten beachten?**
- **Welche Typen von Überlebensraten gibt es?**
- **Welche Tools sind zur Berechnung von Überlebensraten geeignet?**
- **Was sind die Kenngrößen einer Überlebenskurve?**
- **Wie kann man Überlebenskurven vergleichen?**
- **Was mache ich mit konkurrierenden Risiken?**



**Wie viele Personen aus einer Gruppe von Menschen nach 5 oder 10 Jahren noch leben werden, lässt sich nur schwer vorhersagen.**

**Verschiedene Methoden hierzu sind bekannt**

Die älteste Methode

~~Masse~~



Die einfachste und sicherste Methode

Arithmetik  
Oder  
„Wait and see“

Die heute von allen verwendete Methode

Kaplan-Meier

NONPARAMETRIC ESTIMATION FROM INCOMPLETE OBSERVATIONS\*

E. L. KAPLAN  
*University of California Radiation Laboratory*  
AND  
PAUL MEIER  
*University of Chicago*

In lifetesting, medical follow-up, and other fields the observation of the time of occurrence of the event of interest (called a *death*) may be prevented for some of the items of the sample by the previous occurrence of some other event (called a *loss*). Losses may be either accidental or controlled, the latter resulting from a decision to terminate certain observations. In either case it is usually assumed in this paper that the lifetime (age at death) is independent of the potential loss time; in practice this assumption deserves careful scrutiny. Despite the resulting incompleteness of the data, it is desired to estimate the proportion  $P(t)$  of items in the population whose lifetimes would exceed  $t$  (in the absence of such losses), without making any assumption about the form of the function  $P(t)$ . The observation for each item of a suitable initial event, marking the beginning of its lifetime, is presupposed.

For random samples of size  $N$  the product-limit (PL) estimate can be defined as follows: List and label the  $N$  observed lifetimes (whether to death or loss) in order of increasing magnitude, so that one has  $0 \leq t'_1 \leq t'_2 \leq \dots \leq t'_r$ . Then  $\hat{P}(t) = \prod_{i=1}^r [(N-r)/(N-r+1)]$ , where  $r$  assumes those values for which  $t'_i \leq t$  and for which  $t'_i$  measures the time to death. This estimate is the distribution, unrestricted as to form, which maximizes the likelihood of the observations.

Die nicht mehr zeitgemäße Methode

~~Cutler-Ederer~~

Die einfachste und sicherste Methode  
*Arithmetik – die „direkte Methode“*

Aufgabe:

Wir sollen die Überlebensrate von 120 Patienten berechnen, deren Krankheit 2007-2011 diagnostiziert wurde.

Lösung:

Wir warten bis Anfang 2017, dann sind alle Patienten 5 Jahre beobachtet.

Wir stellen fest, wie viele noch am Leben sind, Ergebnis: 90 leben noch.

Dann ist die 5-Jahres-Überlebensrate:

$$90/120 = 75\%$$

Klingt einfach und idiotensicher...



Ein wesentliches Problem gibt es auch hier...



# Hier die Themen

- Welche Methoden zur Berechnung von Überlebensraten gibt es?
- Was muss ich bei der Berechnung von Überlebensraten beachten?
- Welche Typen von Überlebensraten gibt es?
- Welche Tools sind zur Berechnung von Überlebensraten geeignet?
- Was sind die Kenngrößen einer Überlebenskurve?
- Wie kann man Überlebenskurven vergleichen?
- Was mache ich mit konkurrierenden Risiken?

# Was muss ich bei der Berechnung von Überlebensraten beachten?

- **Follow-up-Quote**
- **Anzahl der Patienten insgesamt**
- **Beginn der Beobachtung, „Zählzeitpunkt“**
- **Ende der Beobachtung, Definition des Zielereignisses**



Neue Aufgabe:

Wir sollen die Überlebensrate von 228 Patientinnen mit Brustkrebs berechnen, deren Krankheit im 2007- 2011 diagnostiziert wurde.

Lösung:

Wir warten bis Anfang 2017, dann sind alle Patienten 5 Jahre beobachtet.

**Aber:**

Wir finden 2017 folgendes heraus: 144 Patienten leben noch  
48 Patienten sind verstorben  
von weiteren 36 Patientinnen ist der Verlauf nicht bekannt.

**Unsere Follow-up-Rate ist**  $192/228 = 84\%$ , also mehr als ausreichend (nach Meinung von OnkoZert)

Nun können wir folgendes tun:

- a) **Wir lassen die 36 Patientinnen, von denen wir nicht wissen, ob sie gestorben sind, weg.**  
Dann ist die 5-Jahres-Überlebensrate  $144/192 = 75\%$
- b) **Wir nehmen an, die 36 Patientinnen, von denen wir nichts wissen, sind gestorben.**  
Dann ist die 5-Jahres-Überlebensrate  $144/228 = 63\%$
- c) **Wir nehmen an, die 36 Patientinnen, von denen wir nichts wissen, leben noch.**  
Dann ist die 5-Jahres-Überlebensrate  $180/228 = 79\%$

**Ergebnis:**

**Die 5- Jahres-Überlebensrate**

**liegt zwischen 63% und 79%,.**



**Was ist mit den 75%?**

Kann ich die, von denen ich nichts herauskriege, nicht einfach weglassen?

Können Sie  
- möglicherweise.

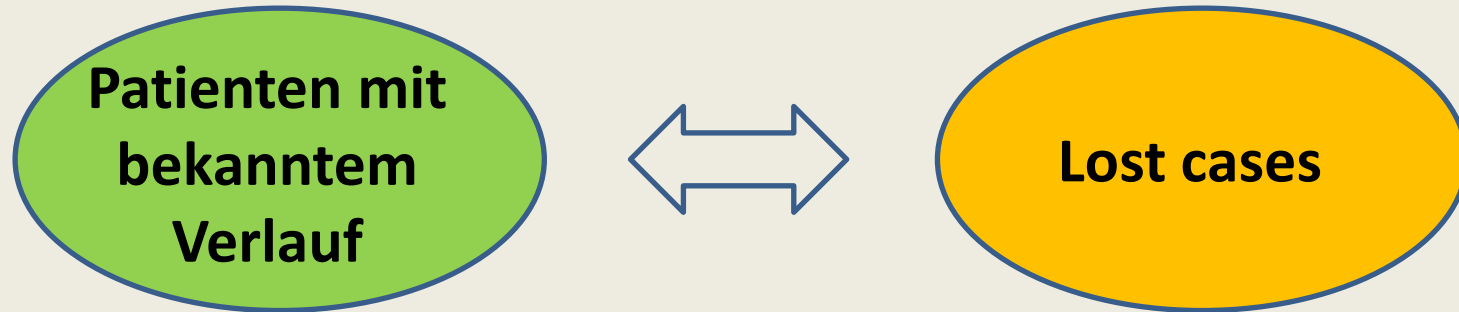


Häufig ist es so, dass die Patienten nicht zufällig verlorengelassen. Wenn sie **nicht zufällig** verlorengelassen, können Sie die „Verlorenen“ **nicht** weglassen .

**Vergleichen Sie die verfügbaren Informationen**



Prüfen Sie die verfügbaren Informationen auf Unterschiede



Nationalität?

Alter?

Tumorstadium?

Schwere, lebensbedrohliche

Begleiterkrankungen?

# Hier die Themen

- Welche Methoden zur Berechnung von Überlebensraten gibt es?
- Was muss ich bei der Berechnung von Überlebensraten beachten?
- Welche Typen von Überlebensraten gibt es?
- Welche Tools sind zur Berechnung von Überlebensraten geeignet?
- Was sind die Kenngrößen einer Überlebenskurve?
- Wie kann man Überlebenskurven vergleichen?
- Was mache ich mit konkurrierenden Risiken?

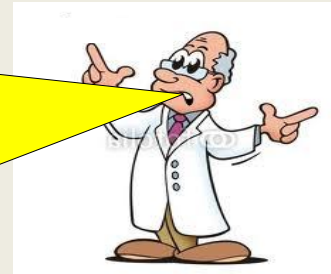


Wenn ich Unterschiede finde, kann ich nur sagen, die Ü'rate liegt zwischen 63% und 79% !?!

Woher kommt denn das?  
Warum die große Differenz?

Merken Sie sich:  
Die wichtigste Formel der Medizinstatistik lautet:  
**Garbage in - Garbage out.**

Wenn Sie nur dieses immer beherzigen, haben Sie heute schon viel gelernt.



„Akademischer“ ausgedrückt:

Es ist nicht verboten, Überlebensraten mit 80%, 70%, 60% (Pankreas ab 2014!!!) oder gar 50% follow-up (Hautkrebszentrum!) zu rechnen, aber **das Ergebnis ist sinnlos – und zwar unabhängig davon, welche statistische Methode verwendet wird.**

**Setzen Sie Himmel und Hölle in Bewegung um 95% follow-up zur erreichen – mindestens 90% sollten es aber in jedem Fall sein, bevor Sie anfangen zu rechnen.**

Weil dies zu wissen, sehr wichtig ist, zeige ich Ihnen noch ein Beispiel:

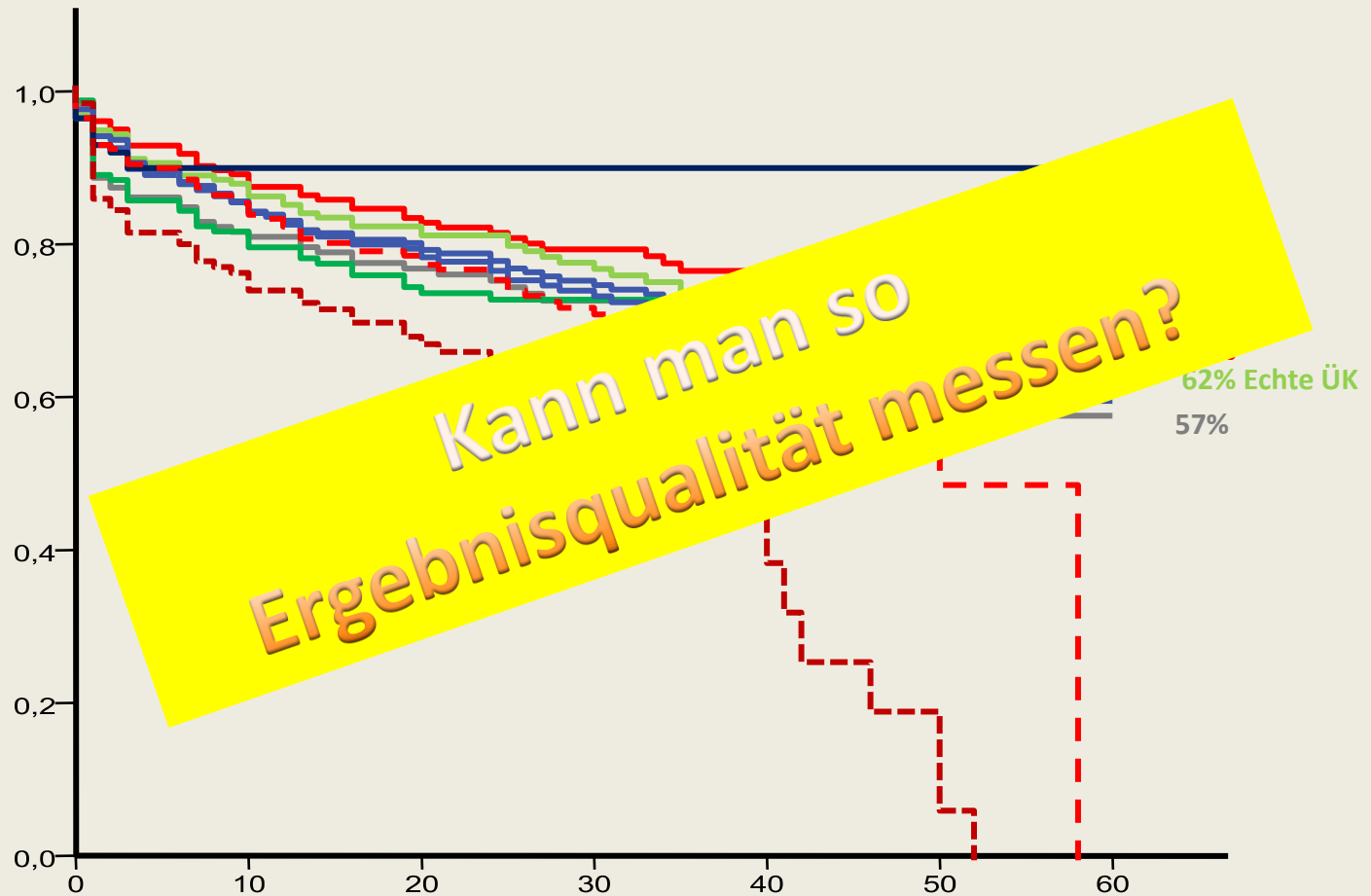
## Der Effekt eines lückenhaften follow-up (auch bei hoher Fallzahl, n=260)

Mit echten Überlebensdaten von 260 Patienten mit kolorektalem Karzinom wurde eine Überlebenskurve berechnet.

Dann wurden durch einen Zufallsgenerator jeweils 20% der Verläufe nach 1 Monat zensiert, was 20% lost cases simuliert.

Dies ist für die Rezertifizierung von Darmkrebszentren zulässig.

# Der Effekt eines lückenhaften follow-up (auch bei hoher Fallzahl, n=260)



# Was muss ich bei der Berechnung von Überlebensraten beachten?

## ✓ Follow-up-Quote

- Anzahl der Patienten insgesamt
- Beginn der Beobachtung, „Zählzeitpunkt“
- Ende der Beobachtung, Definition des Zielereignisses

# Was muss ich bei der Berechnung von Überlebensraten beachten?

## ✓ Follow-up-Quote\*

- Anzahl der Patienten insgesamt
- Beginn der Beobachtung, „Zählzeitpunkt“
- Ende der Beobachtung, Definition des Zielereignisses

\* Plenum III:

### **Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Datenschutz?**

V. Gump

Tumorzentrum Comprehensive Cancer Center Freiburg CCCF



Ja, beispielsweise in der Matrix zur Rezertifizierung

Wird die direkte Methode heute noch benutzt?



**Indikatoren zur Ergebnisqualität Kopf-Hals-Tumoren**  
 eb\_KHT-B1\_(24.10.2012)

Kalenderjahr		Erstdiagnostizierte MHK in 2011				
		Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4	gesamt
DFS	Zähler					
	Nenner					
	%					
OAS	Zähler					
	Nenner					
	%					



# Indikatoren zur Ergebnisqualität neurologische Tumoren

## eb\_NOT-B1\_(24.10.2012)

Kalenderjahr		Diagnostizierte Primärfälle 2011				
		Glioblastom WHO Grad 4	Astrozytom WHO Grad 3	Oligo-dendrogliale Tm WHO Grad 3	Astrozytom WHO Grad 2	Oligo-dendrogliale Tm WHO Grad 2
DFS	Zähler					
	Nenner					
	%					
OAS	Zähler					
	Nenner					
	%					

# Hier die Themen

- **Welche Methoden zur Berechnung von Überlebensraten gibt es?**
- **Was muss ich bei der Berechnung von Überlebensraten beachten?**
- **Welche Typen von Überlebensraten gibt es?**
- **Welche Tools sind zur Berechnung von Überlebensraten geeignet?**
- **Was sind die Kenngrößen einer Überlebenskurve?**
- **Wie kann man Überlebenskurven vergleichen?**
- **Was mache ich mit konkurrierenden Risiken?**

# Kaplan-Meier

## Die heute von allen verwendete Methode

### NONPARAMETRIC ESTIMATION FROM INCOMPLETE OBSERVATIONS\*

E. L. KAPLAN

*University of California Radiation Laboratory*

AND

PAUL MEIER

*University of Chicago*

Warum?

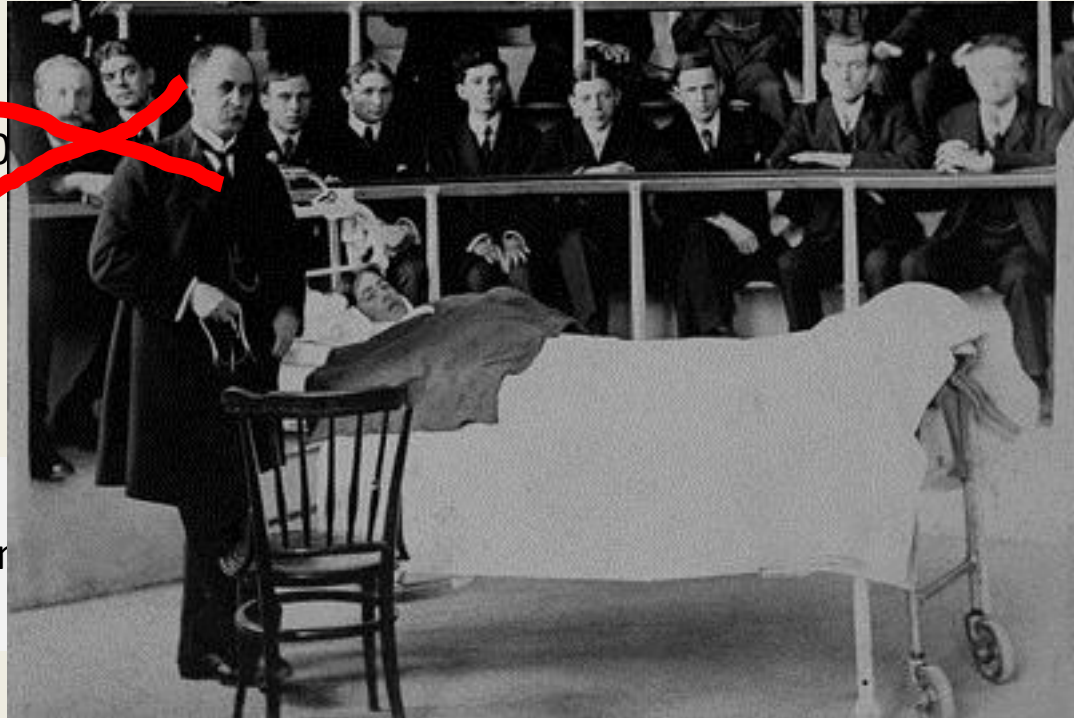
AMERICAN STATISTICAL ASSOCIATION JOURNAL, June 1958

Aufgabe (bekannt):

Wir sollen die Überlebensrate von 228 Patientinnen mit Brustkrebs berechnen, deren Krankheit im 2007- 2011 diagnostiziert wurde.

Lösung 1 (bekannt):

Wir warten bis Anfang 20



Lösung 2:

Wir begnügen uns mit einer  
(art of probability)

stheorie

**Medicine is a science of uncertainty and an art of probability.**

**Sir William Osler, 1904**

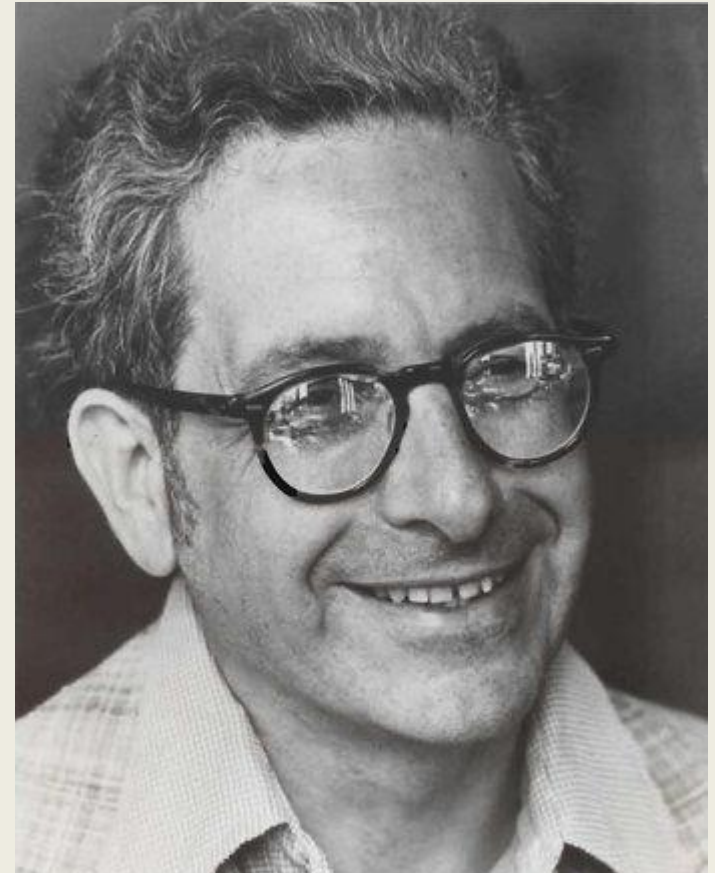
Die richtige Vorgehensweise wurde

erstmals 1958 von

**Edward L. Kaplan**

(Strahlentherapeut an der Universität von

Californien, † 2006) und



**Machen wir  
einen Ausflug  
in die**

**Wahrscheinlichkeitstheorie**

PAUL MEIER

Die Anfänge der Wahrscheinlichkeitstheorie stammen aus dem Glücksspiel.

Fragen des würfelnden Chevaliers DeMéré (1610-1685) führten 1654 zu einer Korrespondenz zwischen Pascal (1623-1662) und Fermat (1601-1665). Eine der Fragen lautete ungefähr: *"Was ist wahrscheinlicher: mit einem Würfel bei vier Würfungen wenigstens einmal Sechs zu bekommen oder mit zwei Würfeln bei 24 Würfungen wenigstens zweimal Sechs zu bekommen?"*.



Das erste Buch über Wahrscheinlichkeitsrechnung wurde im Jahr 1657 geschrieben durch Christiaan Huygens (1629-1695):  
"*De ratiociniis in ludo aleae*" (Über Berechnungen beim Würfelspiel).



# Übungsaufgabe 1



**Er ist sicher kein Mathematiker**

Wo ist sein Denkfehler?



# Der Rechengang von Paul Meier

1. Wir berechnen die Zeitdauer der tatsächlichen Beobachtung für alle Patienten, beispielsweise die Zeitdifferenz zwischen Diagnosedatum und Tod/letzter Information in Monaten und sortieren sie nach Größe [Monate]
2. Wir nummerieren die Zeilen von 1 bis ...
3. Wir schreiben daneben, ob das Ereignis nach dieser Zeitdauer eingetreten war oder nicht, beispielsweise Rezidiv/Fernmetastase oder kein Rezidiv/Fernmetastase [Scheidet aus, weil]
4. Wir berechnen jeweils die Anzahl der Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch unter Beobachtung stand [Pat unter Risiko]
5. Wir zählen die Ereignisse [Anz Ereignisse]
6. Wir tragen alles in eine Tabelle ein

Zeilennr	Monate	Scheidet aus, weil	Pat unter Risiko	Anz Ereignisse	P (ohne Rezidiv)
1	2	kein Rez./FM	192	0	
2	6	Rez/FM	191	1	
3	6	kein Rez./FM	190	1	
4	10	Rez/FM	189	2	
5	14	Rez/FM	188	3	
6	16	kein Rez./FM	187	3	
7	17	Rez/FM	186	4	
8	18	Rez/FM	185	5	
9	19	Rez/FM	184	6	
10	20	Rez/FM	183	7	
11	20	kein Rez./FM	182	7	
12	23	kein Rez./FM	181	7	
13	25	kein Rez./FM	180	7	
14	27	Rez/FM	179	8	
15	29	Rez/FM	178	9	
16	33	kein Rez./FM	177	9	
17	34	Rez/FM	176	10	
18	37	Rez/FM	175	11	
19	40	kein Rez./FM	174	11	
20	43	Rez/FM	173	12	
21	44	Rez/FM	172	13	
22	45	kein Rez./FM	171	13	
23	49	Rez/FM	170	14	
24	50	Rez/FM	169	15	
25	50	kein Rez./FM	168	15	
26	51	kein Rez./FM	167	15	
27	52	Rez/FM	166	16	
28	53	kein Rez./FM	165	16	
29	56	Rez/FM	164	17	
30	57	kein Rez./FM	163	17	
31	59	kein Rez./FM	<b>162</b>	<b>17</b>	
32	62	Rez/FM	161	18	

<b>Zeilennr [i]</b>	<b>Monate</b>	<b>Scheidet aus, weil</b>	<b>Pat unter Risiko</b>	<b>Anz Ereignisse</b>	<b>p (ohne Rezidiv)</b>
1	2	kein Rez./FM	192	0	1
2	6	Rez/FM	191	1	
3	6	kein Rez./FM	190	1	
4	10	Rez/FM	189	2	
5	14	Rez/FM	188	3	
6	16	kein Rez./FM	187	3	
7	17	Rez/FM	186	4	
8	18	Rez/FM	185	5	
9	19	Rez/FM	184	6	
10	20	Rez/FM	183	7	

Am Anfang sind alle Patientinnen rezidivfrei, also  $p(\text{ohne Rezidiv})[1] = 1$

$p(\text{ohne Rezidiv})[i] = p(\text{ohne Rezidiv})[i-1] * \text{Pat unter Risiko}[i] / \text{Pat unter Risiko}[i-1]$

Also z.B:  $p(\text{ohne Rezidiv})[2] = 1 * 191 / 192 = 0,995$

Diese Rechnung wiederholen wir für alle Zeilen, **in denen ein Ereignis steht.**

**Wenn kein Ereignis eintritt ist  $p(\text{ohne Rezidiv})[i] = p(\text{ohne Rezidiv})[i-1]$**

<b>Zeilennr [i]</b>	<b>Monate</b>	<b>Scheidet aus, weil</b>	<b>Pat unter Risiko</b>	<b>Anz Ereignisse</b>	<b>p (ohne Rezidiv)</b>
1	2	kein Rez./FM	192	0	1,000
2	6	Rez/FM	191	1	0,995
3	6	kein Rez./FM	190	1	
4	10	Rez/FM	189	2	0,990
5	14	Rez/FM	188	3	0,984
6	16	kein Rez./FM	187	3	
7	17	Rez/FM	186	4	0,979
8	18	Rez/FM	185	5	0,974
9	19	Rez/FM	184	6	0,969
10	20	Rez/FM	183	7	0,963

$$p(\text{ohne Rezidiv})[2] = 1,000 * 191 / 192 = 0,995$$

$$p(\text{ohne Rezidiv})[4] = 0,995 * 189 / 190 = 0,990$$

.

.

$$p(\text{ohne Rezidiv})[9] = 0,974 * 184 / 185 = 0,969$$

$$p(\text{ohne Rezidiv})[10] = 0,969 * 183 / 184 = 0,963$$

Zeilennr	Monate	Scheidet aus, weil	Pat unter Risiko	Anz Ereignisse	P (ohne Rezidiv)
1	2	kein Rez./FM	192	0	
2	6	Rez/FM	191	1	0,995
3	6	kein Rez./FM	190	1	.
4	10	Rez/FM	189	2	0,99
5	14	Rez/FM	188	3	0,984
6	16	kein Rez./FM	187	3	.
7	17	Rez/FM	186	4	0,979
8	18	Rez/FM	185	5	0,974
9	19	Rez/FM	184	6	0,969
10	20	Rez/FM	183	7	0,963
11	20	kein Rez./FM	182	7	.
12	23	kein Rez./FM	181	7	.
13	25	kein Rez./FM	180	7	.
14	27	Rez/FM	179	8	0,958
15	29	Rez/FM	178	9	0,953
16	33	kein Rez./FM	177	9	.
17	34	Rez/FM	176	10	0,947
18	37	Rez/FM	175	11	0,942
19	40	kein Rez./FM	174	11	.
20	43	Rez/FM	173	12	0,936
21	44	Rez/FM	172	13	0,931
22	45	kein Rez./FM	171	13	.
23	49	Rez/FM	170	14	0,926
24	50	Rez/FM	169	15	0,92
25	50	kein Rez./FM	168	15	.
26	51	kein Rez./FM	167	15	.
27	52	Rez/FM	166	16	0,915
28	53	kein Rez./FM	165	16	.
29	56	Rez/FM	164	17	0,909
30	57	kein Rez./FM	163	17	.
31	59	kein Rez./FM	<b>162</b>	<b>17</b>	.
32	62	Rez/FM	161	18	0,903

Zeilenrnr	Monate	Scheidet aus, weil	Pat unter Risiko	Anz Ereignisse	p (ohne Rezidiv)
1	2	kein Rez./FM	192	0	
2	6	Rez/FM	191	1	0,995
3	6	kein Rez./FM	190	1	.
4	10	Rez/FM	189	2	0,99
5	14	Rez/FM	188	3	0,984
6	16	kein Rez./FM	187	3	.
7	17	Rez/FM	186	4	.
.					
.					
.					
.					
27	52	Rez/FM	162	16	0,915
28	53	kein Rez./FM	162	16	.
29	56	Rez/FM	161	17	0,909
30	57	kein Rez./FM	163	17	.
31		kein Rez./FM	<b>162</b>	<b>17</b>	.
		Rez/FM	161	18	0,903

**Wie vertrauenswürdig ist unser Ergebnis?**

**Unser Ergebnis: p (ohne Rezidiv)[nach 5 Jahren / 60Monaten] = 90,9%**

# Blicken wir in die Zukunft:



**Wir nehmen an, dass bis 2017 nichts mehr passiert, d.h. alle sind mindestens 5 Jahre beobachtet und es ist kein Rezidiv-Ereignis dazugekommen. Dann sieht unsere Tabelle im Jahre 2017 so aus:**



**Moment!**

Monat	Scheidet aus,	Pat unter	Anz Ereignisse	p (ohne Rezidiv)
			0	
			1	0,995
10	Rez/FM	190	2	0,990
14	Rez/FM	189	3	0,984
17	Rez/FM	188	4	0,979
18	Rez/FM	187	5	0,974
19	Rez/FM	186	6	0,969
20	Rez/FM	185	7	0,964
27	Rez/FM	184	8	0,958
29	Rez/FM	183	9	0,953
34	Rez/FM	182	10	0,948
37	Rez/FM	181	11	0,943
43	Rez/FM	180	12	0,938
44	Rez/FM	179	13	0,932
49	Rez/FM	178	14	0,927
50	Rez/FM	177	15	0,922
52	Rez/FM	176	16	0,917
56	Rez/FM	175	17	0,911
60		<b>175</b>	<b>17</b>	

© www.123rf.com



# Übungsaufgabe 2



© www.123rf.com

Im Jahre 2017 gibt es keinen Grund mehr, den komplizierten Algorithmus von Paul Meier anzuwenden, jetzt können wir die Rate doch ganz einfach berechnen:

Anzahl der Pat. ohne Rezidiv / alle Pat.,  
also  $175/192 = 91,1\%$

**Welchen Unterschied erwarten Sie 2017 im Ergebnis in Abhängigkeit von der Art der Berechnung. Begründen Sie ihre Antwort (max. 2 Sätze)**

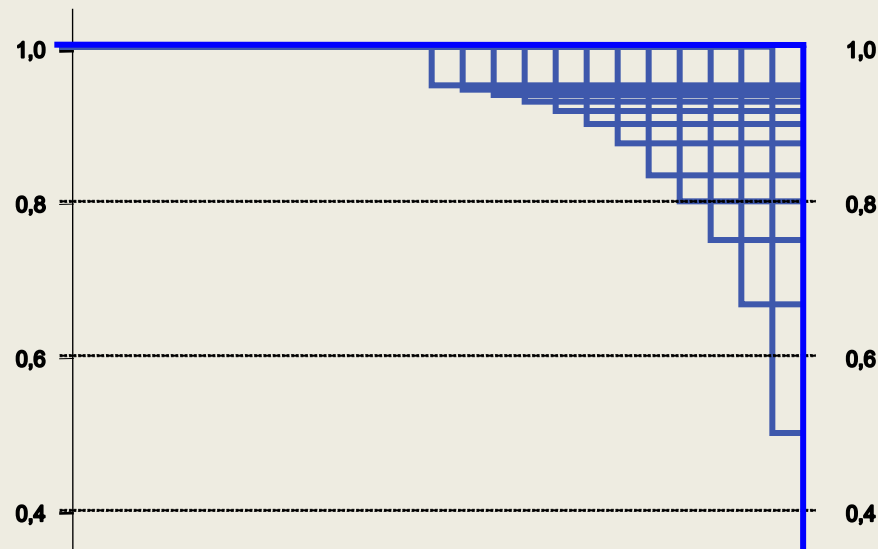
# Was muss ich bei der Berechnung von Überlebensraten beachten?

- **Follow-up-Quote**
- **Anzahl der Patienten insgesamt**
- **Beginn der Beobachtung, „Zählzeitpunkt“**
- **Ende der Beobachtung, Definition des Zielereignisses**

# Der Effekt der Zensurierung

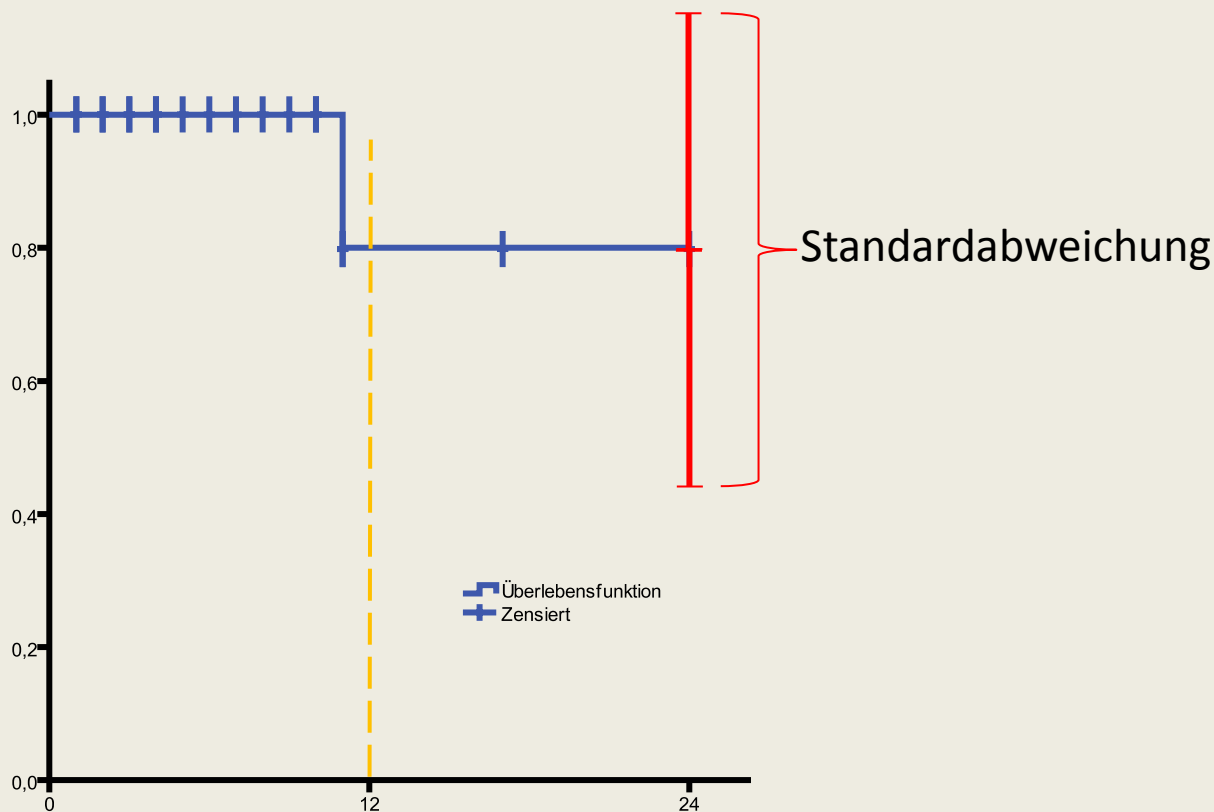
(auch bei gutem follow-up)

**Beispiel :**      **1 Todesfall bei 20 Patienten,  
die unterschiedlich lange beobachtet wurden**



**Überlebensrate:  
0% oder 50% – 95 %,  
Abhängig vom Todeszeitpunkt eines  
Patienten!**

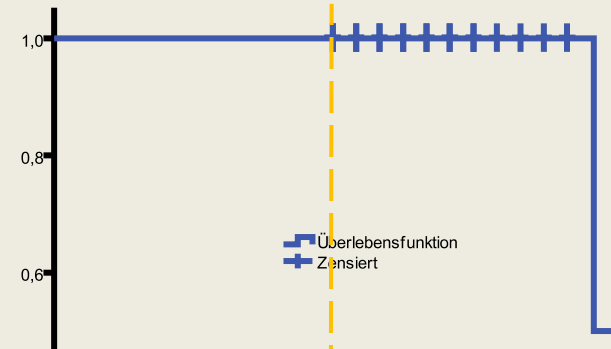
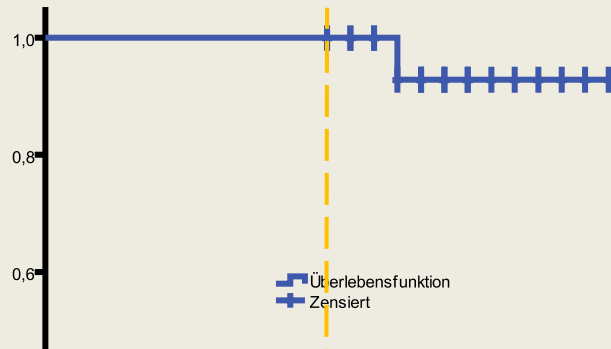
# Was soll man tun?



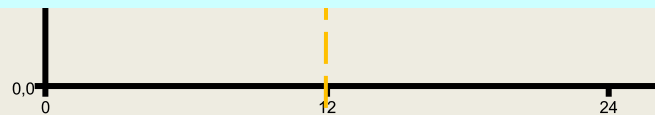
Die Grafik zeigt ein schlechtes follow-up, hier muss man mit dem Rechnen und Interpretieren warten, bis mehr Informationen eingeholt sind.

Die (einfache!) Standardabweichung zeigt dies besonders deutlich.

# Was soll man tun?



Alle Patienten sind mindestens 12 Monate beobachtet → wir geben die 1-Jahres-Überlebensrate an, sie ist auch bei der kleiner Anzahl und gutem follow-up realistisch.



Richtig wäre auch die Formulierung:  
„In den ersten 2 Jahren nach Startzeitpunkt sind bislang 1 Patient / 2 Patienten der 20 betrachteten Patienten verstorben.“

# Faustregel:

**Bei weniger als 20 Patienten als Ausgangsgruppe sollten alle Rechenergebnisse mit großer Skepsis, und Zurückhaltung interpretiert werden.**

**Kommt ein zweifelhaftes follow-up hinzu, sollte man die Finger davon lassen.**

# Empfehlung:

**Wann immer es möglich ist –**

**bei den Tabellen zur Re-Zertifizierung ist es unmöglich –**

**solte bei kleinen Fallzahlen die**

**Standardabweichung angegeben werden.**

In der Matrix Hautkrebszentrum wird das Problem mit kleinen Fallzahl indirekt angesprochen:

Für OAS sind keine Plausibilitätsabfragen hinterlegt, dies liegt daran, dass die einzelnen Kollektive der Kohortenjahre in der Regel zu wenige Patienten umfassen

# Was muss ich bei der Berechnung von Überlebensraten beachten?

- **Follow-up-Quote**
- **Anzahl der Patienten insgesamt**
- **Beginn der Beobachtung, „Zählzeitpunkt“**
- **Ende der Beobachtung, Definition des Zielereignisses**



# Häufig gewählte Start-Zeitpunkte für Überlebensraten

- **Datum der Erstdiagnose**
- **Datum der histologischen Sicherung**
- **Datum des Beginns der Ersttherapie**
- **Datum der ersten Tumorfreiheit (R0-Resektion)**
- **Datum des ersten Rezidivs**
- **Datum des Beginns der palliativen Chemotherapie**

# Start-Zeitpunkte für Überlebensraten

werden auf der „Matrix“ nirgends explizit angegeben

Organzentrum	Startzeitpunkt
Brust	?
Darm	?
Gynäkologisch	?
Lunge	?
Pankreas	?
Prostata	?
Haut	?

Die Spaltenbeschriftung „Jahr der Erstdiagnose“ legt allerdings nahe, das Diagnosedatum für die Überlebensratenberechnung zu wählen.

# Start-Zeitpunkte für Überlebensraten

werden auf der „Matrix“ nirgends explizit angegeben

Die Spaltenbeschriftung „Jahr der Erstdiagnose“ legt allerdings nahe, das Diagnosedatum für die Überlebensratenberechnung zu wählen.

Aber:

Zum Diagnosedatum ist selbstverständlich kein Patient tumorfrei.

Insofern stellt sich die Frage, ob dies ein geeigneter Startpunkt für die Berechnung von DFS ist.

# Zählzeitpunkt für Kennzahlenbogen

Organzentrum	Zählzeitpunkt
Brust	Zeitpunkt für die Erstdiagnose
Darm	Endoskopisch : nicht operativ Operativ
Gynäkologie	
Lunge	
Pankreas	
Prostata	
Haut	
Kopf -Hals	
Neuroonkolog	

**Details hierzu siehe auch:**  
**Plenum V**  
**Qualitätsmanagement durch Organkrebszentren:**  
**Problemfall Primärfall**  
 F. Papendorf  
 Tumorzentrum, Medizinische Hochschule, Hannover

Wenn der Zählzeitpunkt für Kennzahlenbogen nicht mit dem Startpunkt der Überlebensraten identisch ist, dann werden die Überlebensraten für andere Patienten berechnet als im Kennzahlenbogen des Vorjahres angegeben. Dies betrifft insbesondere Patienten mit Magen- oder Rektumkarzinom (häufig neoadjuvante Ther.), aber auch Patienten mit LTX (lange Wartezeit auf ein Organ).

### Beispiel:

Rektumkarzinom → Histo → neoadjuvante Th. → anteriore Resektion  
 Nov. 2010                      Dez 2010    Dez 2010 – Jan 2011                      Feb 2011

HCC → Diagnose → TACE → TACE → RFA → LTX+Histo  
 Nov. 2010                      Dez 2010    Feb 2011                      Aug 2011                      Jan 2012

# Was muss ich bei der Berechnung von Überlebensraten beachten?

- **Follow-up-Quote**
- **Anzahl der Patienten insgesamt**
- **Beginn der Beobachtung, „Zählzeitpunkt“**
- **Ende der Beobachtung, Definition des Zielereignisses**

# Hier die Themen

- **Welche Methoden zur Berechnung von Überlebensraten gibt es?**
- **Was muss ich bei der Berechnung von Überlebensraten beachten?**
- **Welche Typen von Überlebensraten gibt es?**
- **Welche Tools sind zur Berechnung von Überlebensraten geeignet?**
- **Was sind die Kenngrößen einer Überlebenskurve?**
- **Wie kann man Überlebenskurven vergleichen?**
- **Was mache ich mit konkurrierenden Risiken?**

# Verlangte Indikatoren zur Ergebnisqualität

Lt. Matrix bzw. Erhebungsbogen

	OAS	DFS	PDS*	LR-Rate	LR-FS**	MFS**	POS#
Brust	✓	✓	✓	✓		✓	
Darm	✓	✓	✓		✓	✓	
Gynäkologisch	✓	✓					✓
Lunge	✓	✓	✓		✓		
Pankreas	✓	✓					
Prostata	✓	✓					
Haut	✓	✓					
Kopf -Hals	✓	✓					
Neuroonkologie	✓	✓					

\*Überleben ab Progression, \*\* Lokalrezidivfreies Überleben,  
 \*\*\*metastasenfreies Überleben, # progressionsfreie Zeit (POS)



# Ausflug in die medizinische Terminologie

Abkürzung	deutsch	englisch	
OAS	Beobachtetes Überleben	Observed survival Overall survival	
DSS	Krankheitsspezifisches Überleben	Disease specific survival	<b>relativ survival</b>
DFS	Rezidivfreies Überleben	Disease-free survival	
POS	Progressionsfreie Zeit	(Median) survival without Progression	
PDS	Überleben ab Tumorrückfall	(Cumulative) survival after progression	
LR-Rate	Lokal-Rezidiv-Rate	(Cumulative) incidence of local recurrence	
LR-FS	Lokalrezidivfreies Überleben	(Cumulative) survival without locoregional recurrence	
MFS	Metastasenfreies Überleben	(Cumulative) survival without distant metastases	

# Observed survival ↔ Relative survival

## Vorteil

## Nachteil

### Observed survival

hartes Datum  
zu  $\cong$  100% erhältlich

vernachlässigt  
konkurrierende Risiken

### Disease specific survival

schließt andere Todes-  
ursachen aus. Korrigiert  
konkurr. Risiken tumorspezifisch

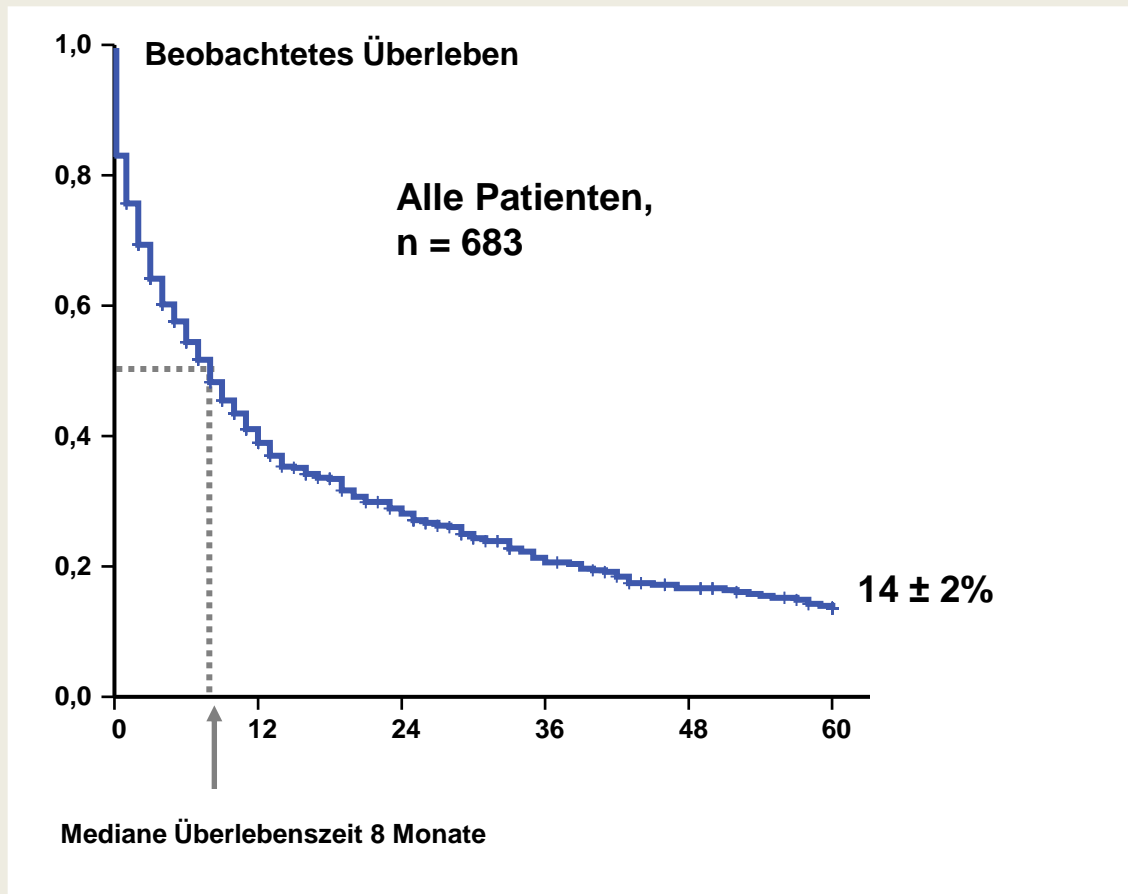
TU nur bei Kenntnis der  
Leichenschauscheine  
vollständig erhebbar.  
Qualität der LSS !?!

### Disease free survival

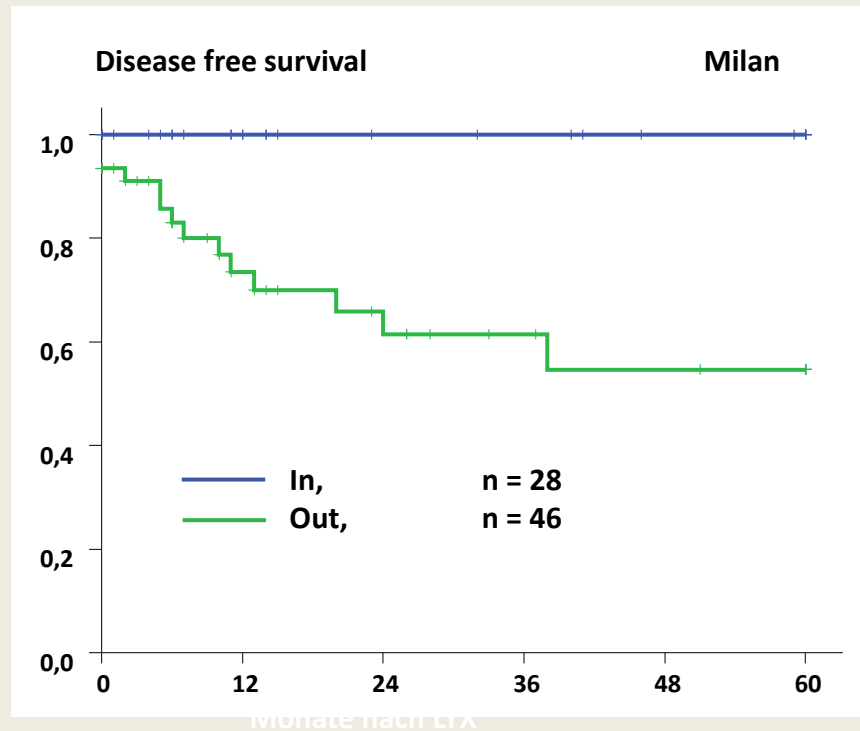
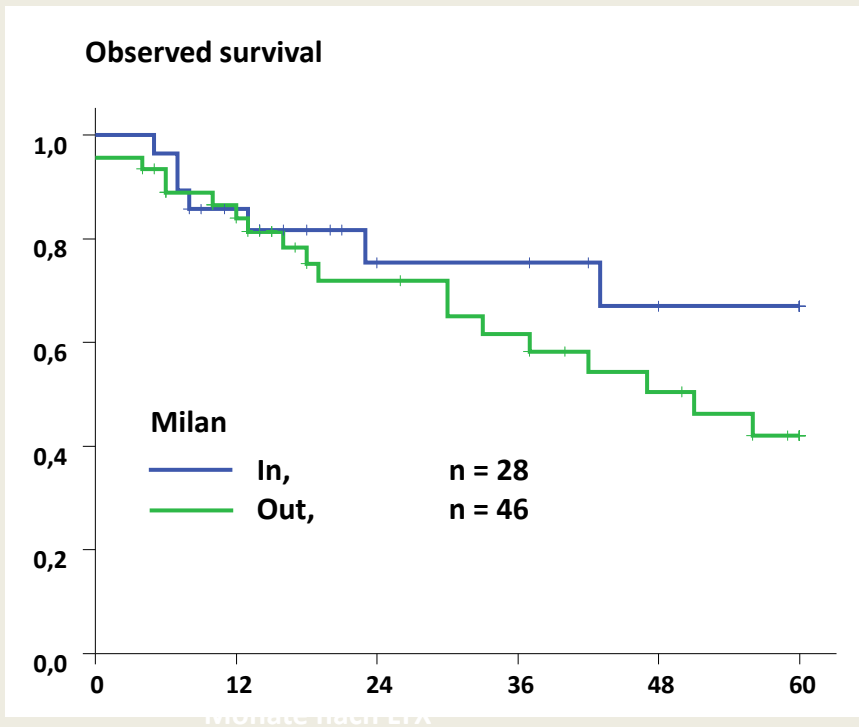
zeigt Rezidivzeitpunkt  
und –art, läßt fast immer  
die Todesursache genau  
bestimmen.

verlangt kontinuierlichen  
Kontakt mit  
nachbehandelnden  
Ärzten

# Beispiel: Leberzellkrebs

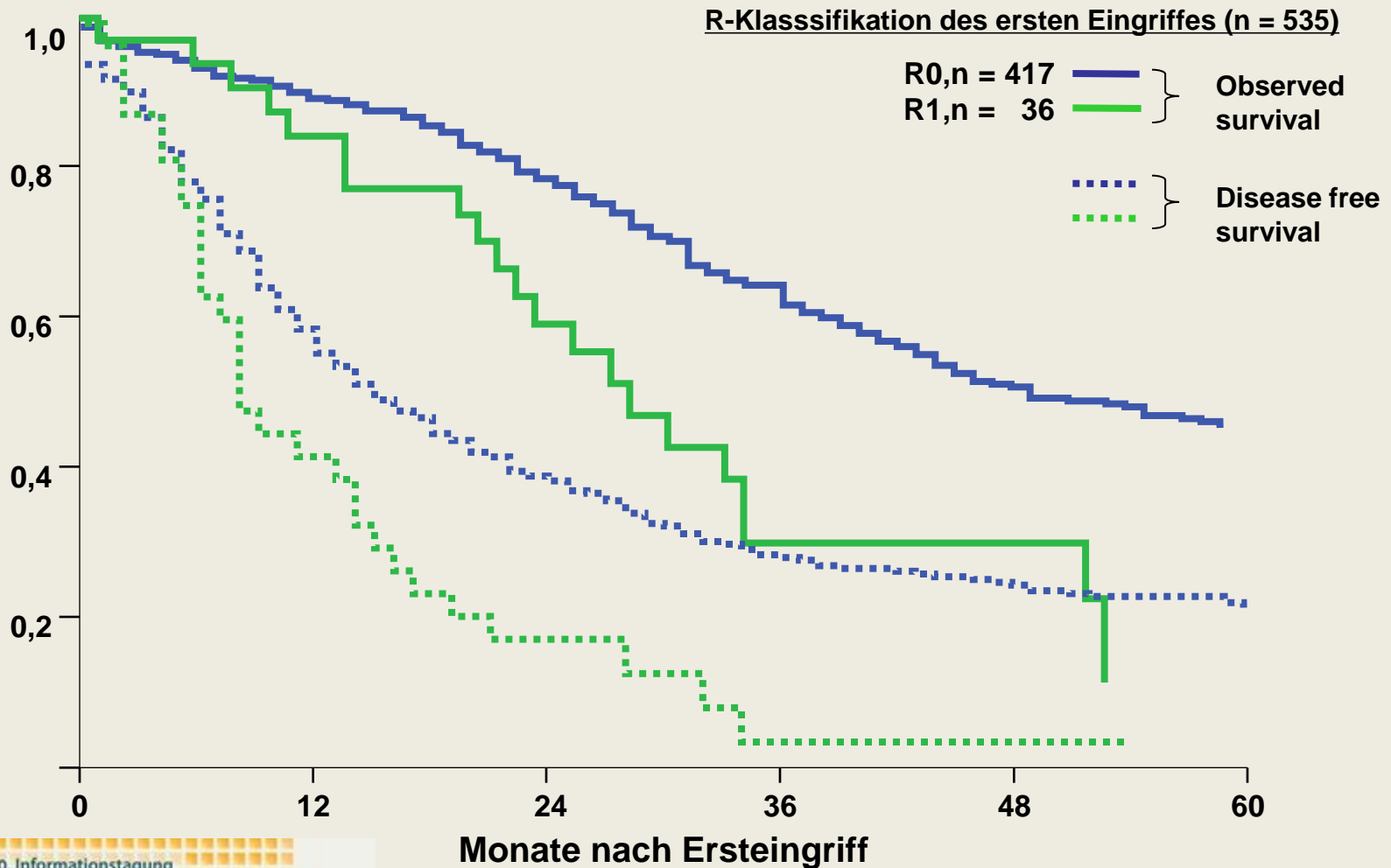


# Leberzellkarzinom: Therapie

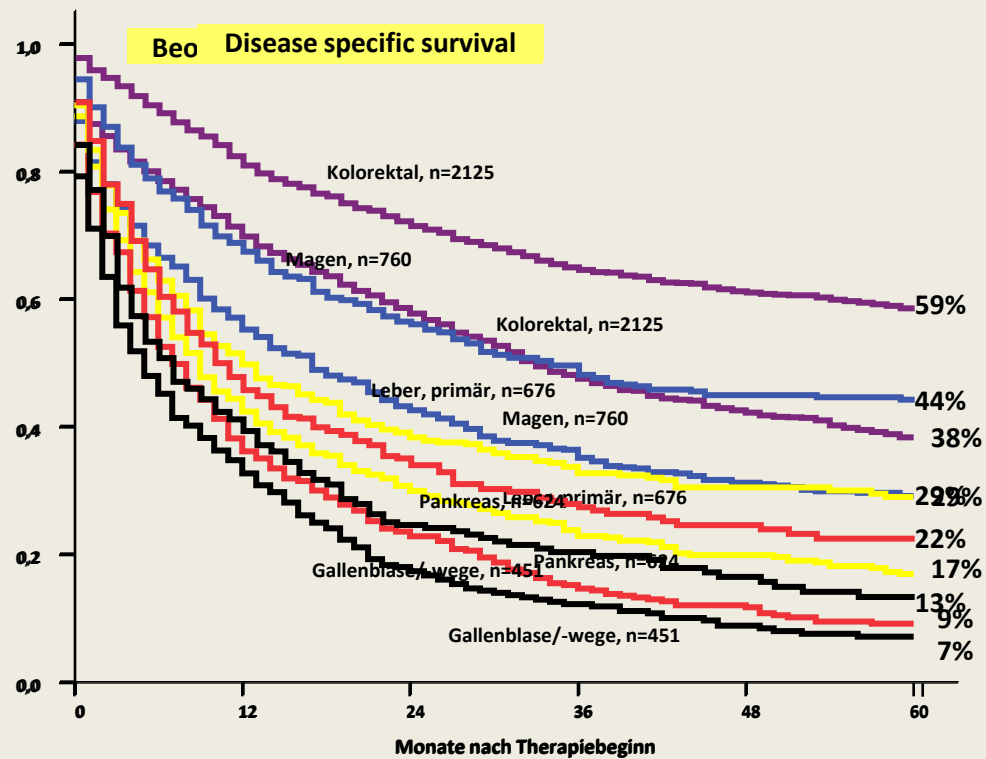


Beispiel:

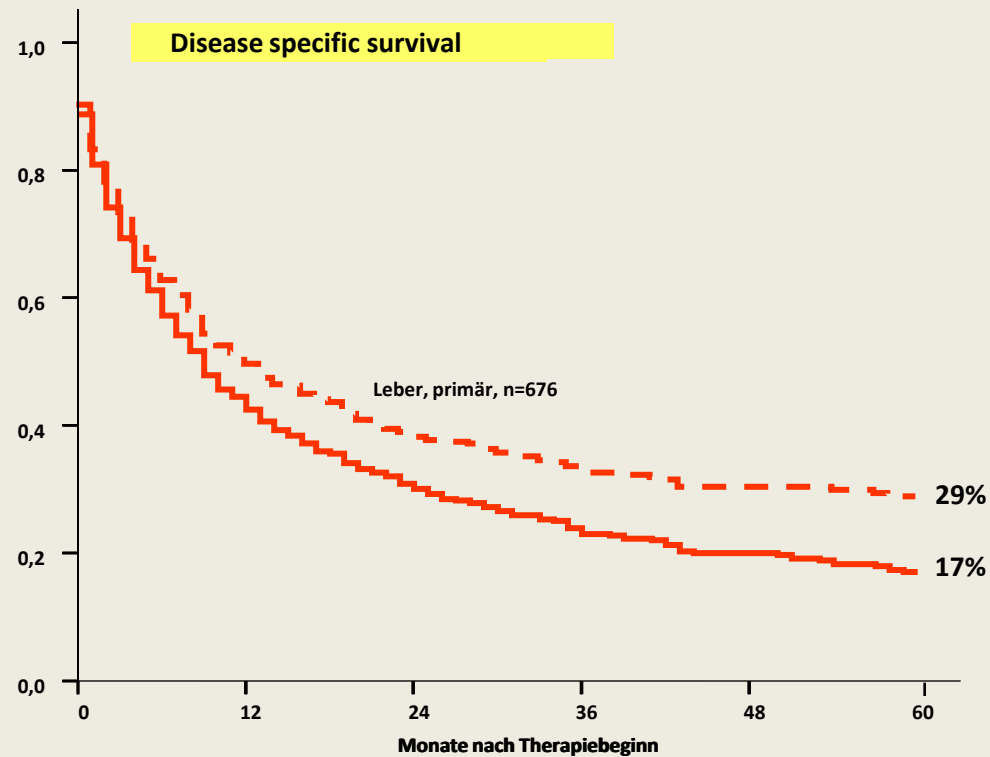
# Therapie von kolorektalen Lebermetastasen



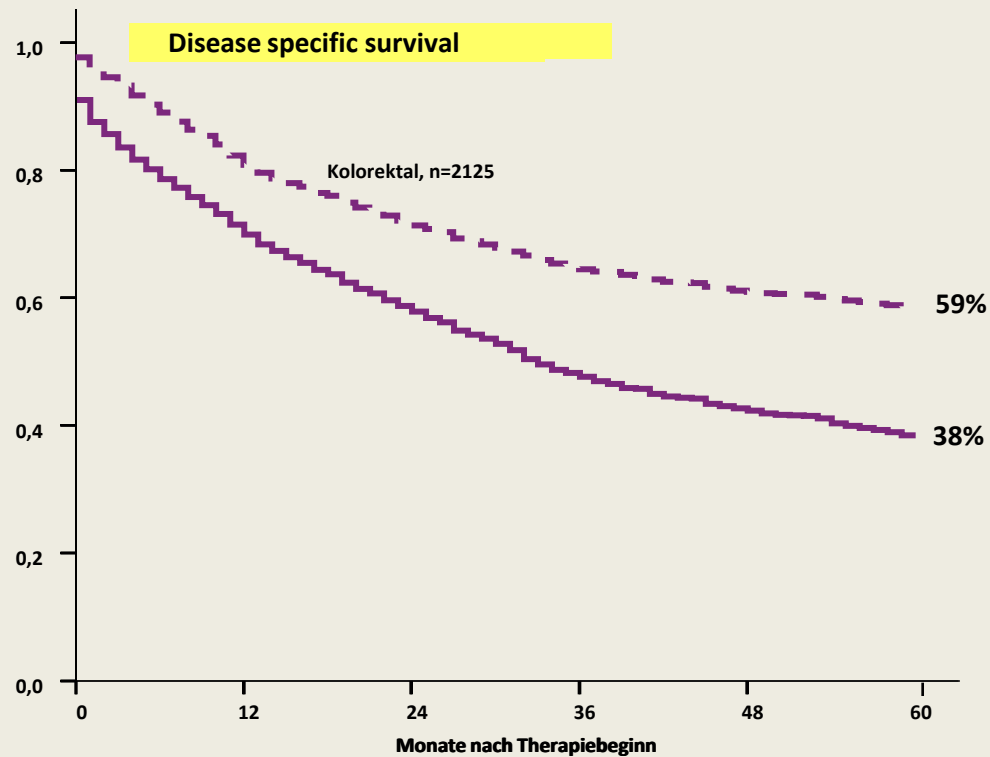
# Beispiel: Gastrointestinale Karzinome, Jena, 1996 - 2008



# Beispiel: Leberkarzinome, Jena, 1996 - 2008

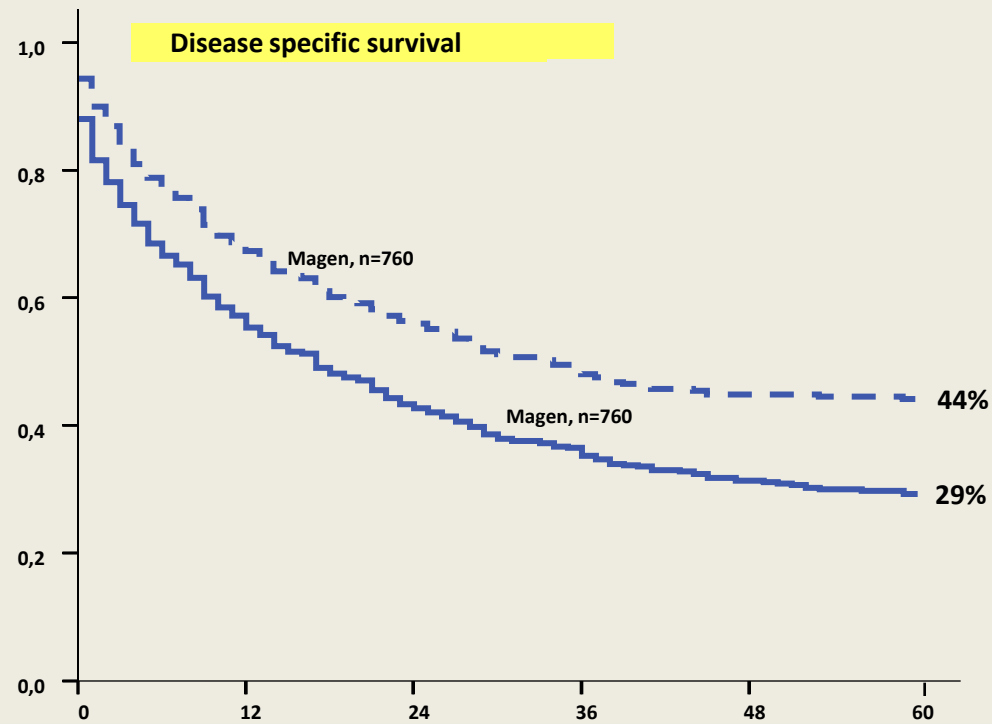


# Beispiel: Kolorektale Karzinome, Jena, 1996 - 2008





# Beispiel: Magenkarzinome, Jena, 1996 - 2008



# Welche Merkmale werden benötigt?

Abkürzung	Start-Datum	Ziel-Datum
OAS	Beliebig, aber für alle gleich <sup>*)</sup>	Tod, unabhängig von der Ursache
DSS	<sup>*)</sup> kann mit oder ohne „Tod durch Therapiekomplication“ berechnet werden, dies sollte explizit angegeben werden sinnvolle Bedingung: tumorfrei!	
DFS		
POS	Meist: Beginn pall. Therapie	Progression, situationsabhängig definiert, z.B. Zunahme Metastasenvolumen um x%
PDS	Tumorrückfall	Tod, unabhängig von der Ursache
LR-Rate LR-FS	Beliebig, aber für alle gleich sinnvolle Bedingung: lokal tumorfrei!	Erstes Lokalrezidiv
MFS	Beliebig, aber für alle gleich sinnvolle Bedingung: metastasenfrei!	Erste Metastase

Abkürzung	Start-Datum	Ziel-Datum, darunter Zensierungsdatum
OAS	Beliebig, aber für alle gleich*)	Tod, unabhängig von der Ursache Letzte lebende Beobachtung
DSS	Beliebig, aber für alle gleich	Tod am untersuchten Tumor Sämtliche anderen Todesfälle bzw. letzte lebende Beobachtung
DFS	Beliebig, aber für alle gleich sinnvolle Bedingung: tumorfrei!	a) Tod oder Tumorrückfall Letzte lebende Beobachtung b) Nur Tumorrückfall Letzte Beobachtung ohne Tumor
POS	Beginn palliative Therapie	Zunahme Metastasierung
PDS	Tumorrückfall	Tod, unabhängig von der Ursache Letzte lebende Beobachtung
LR-Rate LR-FS	Beliebig, aber für alle gleich sinnvolle Bedingung: lokal tumorfrei!	Erstes Lokalrezidiv Letzte Beobachtung ohne Lokalrezidiv
MFS	Beliebig, aber für alle gleich sinnvolle Bedingung: metastasenfrei!	Erste Metastase Letzte Beobachtung ohne Fernmetastasen

# Aufbau der Datentabelle

Start-Datum	minus	Ende-Datum	gibt	1. Feld	2. Feld
z.B Diagnose	-	Tod Letzte Beobachtung lebend	=	Mon_OAS	Ja nein
z.B Diagnose	-	Tod am unters. Tumor And. Tod bzw. letzte Beob lebend	=	Mon_DSS	Ja nein
z.B R0- Resektion	-	Tu-Rückf Letzte Beobachtung ohne Tu	=	Mon_DFS a)	Ja nein
z.B R0- Resektion	-	Tu-Rückf bzw. Tod Letzte Beob lebend ohne Tu	=	Mon_DFS b)	Ja nein
Tumor- rückfall	-	Tod Letzte Beobachtung lebend	=	Mon_PDS	Ja nein
Therapie- Beginn	-	Progression Letzte Beob ohne Progression		Mon_POS	Ja nein
z.B R0- Resektion	-	Erstes Lokalrezidiv Letzte Beob ohne Lokalrezidiv	=	Mon_LFS	Ja nein
z.B R0- Resektion	-	Erste Fernmetastase Letzte Beob ohne Fernmetastasen	=	Mon_MFS	Ja nein

## Beispiel: Lokal Rezidiv, Datum und Lokalrezidivfreies Überleben

**Moment!**

ID	Datum RO- ktion	Datum LR	Mon_ _LFS	LR ?	LK_OAS	Mon_ OAS	Datum Tod
52-0165	03.01.1991			nein	11.11.2009	225	
52-0166	04.01.1991			nein	21.07.1992	17	21.07.1992
52-0164	04.02.1991			nein	20.07.1992	17	20.07.1992
52-0165	06.02.1991			nein	07.02.1991	0	07.02.1991
52-0166	07.02.1991	30.09.1992	19	ja	31.12.1992	22	31.12.1992
52-0167	19.02.1991			nein	11.03.2000	108	11.03.2000
52-0168	19.02.1991	26.06.1991	4	ja	10.01.1992	10	10.01.1992
52-0169	20.02.1991			nein	12.09.2005	174	
52-0170	21.02.1991	01.06.1992	15	ja	26.02.1993	24	26.02.1993
52-0171	26.02.1991			nein	23.04.1995	49	23.04.1995

## Beispiel: Lokal-Rezidiv-Rate und lokalrezidiv-freies Überleben

ID	Datum R0-Resektion	Datum LR	Mon_LFS	LR ?	LK_OAS	Mon_OAS	Datum Tod
52-0162	23.01.1991			nein	11.11.2009	225	
52-0163	24.01.1991			nein	21.07.1992	17	21.07.1992
52-0164	04.02.1991			nein	20.07.1992	17	20.07.1992
52-0165	06.02.1991			nein	07.02.1991	0	07.02.1991
52-0166	07.02.1991	30.09.1992	19	ja	31.12.1992	22	31.12.1992
52-0167	19.02.1991			nein	11.03.2000	108	11.03.2000
52-0168							01.1992
52-0169							
52-0170							02.1993
52-0171							04.1995

Dieser Patient hatte keine Chance, ein Lokalrezidiv zu bekommen, denn er ist postoperativ verstorben, d.h. wir müssen unsere Gruppe einschränken auf

- R0-Resezierte
- Nachbeobachtungsdauer > 3 Monate

## Beispiel: Lokal-Rezidiv-Rate und lokalrezidiv-freies Überleben

ID	Datum R0-Resektion	Datum LR	Mon_LFS	LR ?	LK_OAS	Mon_OAS	Datum Tod
52-0162	23.01.1991			← nein	11.11.2009	225	
52-0163	24.01.1991			← nein	21.07.1992	17	21.07.1992
52-0164	04.02.1991			← nein	20.07.1992	17	20.07.1992
52-0165	06.02.1991			nein	07.02.1991	0	07.02.1991
52-0166	07.02.1991	30.09.1992	19	ja	31.12.1992	22	31.12.1992
52-0167	19.02.1991			← nein	11.03.2000	108	11.03.2000
52-0168	19.02.1991	26.06.1991	4	ja	10.01.1992	10	10.01.1992
52-0169	20.02.1991			← nein	12.09.2005	174	
52-0170	21.02.1991	01.06.1992	15	ja	26.02.1993	24	26.02.1993
52-0171	26.02.1991			← nein	23.04.1995	49	23.04.1995

# Hier die Themen

- **Welche Methoden zur Berechnung von Überlebensraten gibt es?**
- **Was muss ich bei der Berechnung von Überlebensraten beachten?**
- **Welche Typen von Überlebensraten gibt es?**
- **Welche Tools sind zur Berechnung von Überlebensraten geeignet?**
- **Was sind die Kenngrößen einer Überlebenskurve?**
- **Wie kann man Überlebenskurven vergleichen?**
- **Was mache ich mit konkurrierenden Risiken?**



# Software zur Berechnung von Überlebensraten nach Kaplan-Meier

Programm	Vorteil	Nachteil
Tabellenkalkulation	Ubiquitär verfügbar, bis auf Microsoft office kostenlos	Wird leicht unübersichtlich, aber für Könner O.K.
Spezielle Software für Tumorzentren/ Organzentren (z.B. GTDS)	„All in one“ Datenbankstruktur	gelegentlich „black box“ Grafiken nicht immer gut Teilweise teuer
SPSS	Ebenfalls nahezu ubiquitär Leicht zu lernen	Lizenzpflichtig
SAS	Kann viel mehr „Statistik (als für Organzentren gebraucht wird)	Lizenzpflichtig Längere Einarbeitung Eher für Informatiker geeignet
R	kostenlos Kann praktisch alles	Verlangt Programmierkenntnisse

# Beispiel : R

### Anleitung:

# Diese Datei mit einem R-Editor oder schlicht mit dem Text-Editor öffnen (Word macht blöde Zeilenumbrüche).

# Vor erstem Gebrauch durchzuführen:

# 1. R installieren:

# [www.cran.r-project.org](http://www.cran.r-project.org) --> "Download R for Windows" --> "base" --> "Download R 2.15.3 for Windows", dann Ausführen der Datei.

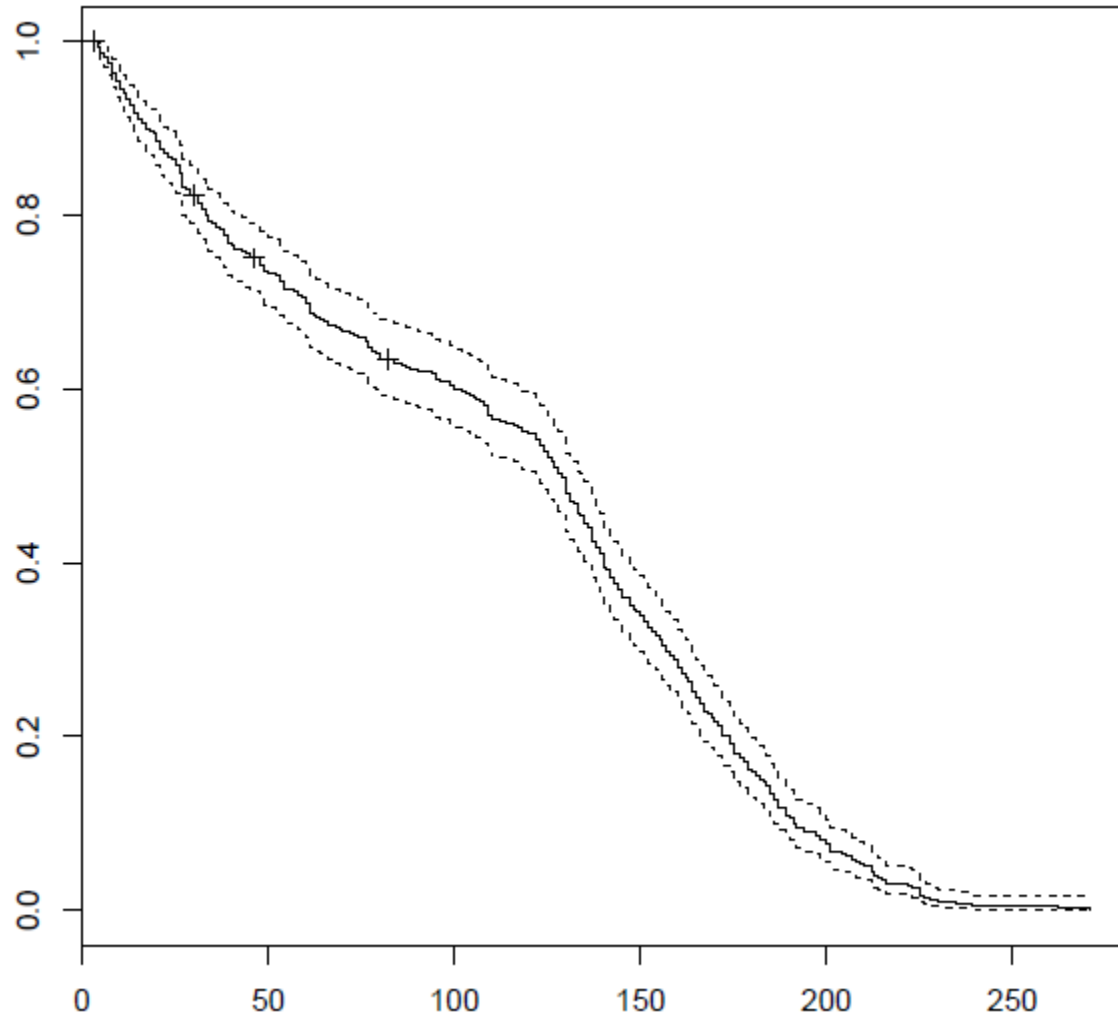
# 2. Paket "survival" installieren:

# R öffnen --> In die Kommandozeile eingeben:  
`install.packages("survival", dependencies = TRUE)`

# Bei aktueller Auswertung durchzuführen:

## Für Interessierte: Anleitung kopieren in der Pause

# Beispiel R: Überlebenskurve



## Beispiel: Lokal-Rezidiv-Rate und lokalrezidiv-freies Überleben

ID	Datum R0-Resektion	Datum LR	Mon_LFS	LR ?	LK_OAS	Mon_OAS	Datum Tod
52-0162	23.01.1991			← nein	11.11.2009	225	
52-0163	24.01.1991			← nein	21.07.1992	17	21.07.1992
52-0164	04.02.1991			← nein	20.07.1992	17	20.07.1992
<del>52-0165</del>	<del>06.02.1991</del>			<del>nein</del>	<del>07.02.1991</del>	<del>0</del>	<del>07.02.1991</del>
52-0166	07.02.1991	30.09.1992	19	ja	31.12.1992	22	31.12.1992
52-0167	19.02.1991			← nein	11.03.2000	108	11.03.2000
52-0168	19.02.1991	26.06.1991	4	ja	10.01.1992	10	10.01.1992
52-0169	20.02.1991			← nein	12.09.2005	174	
52-0170	21.02.1991	01.06.1992	15	ja	26.02.1993	24	26.02.1993
52-0171	26.02.1991			← nein	23.04.1995	49	23.04.1995

# Vorgehen in EXCEL

Tabellenblatt kopieren

Filter setzen

Monate <4 filtern, Angezeigte Fälle löschen, R-Klass filtern, Angezeigte Fälle löschen

Monate nach leeren Feldern filtern, in leere Felder beob. Überleben kopieren

fertig

```
USE ALL.
```

```
COMPUTE filter_$=(R_Klass = 0 & Mon > 3).
```

```
VARIABLE LABELS filter_$ 'R_Klass = 0 & Mon > 3 (FILTER)'.  
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
```

```
FORMATS filter_$ (f1.0).
```

```
FILTER BY filter_$.
```

```
EXECUTE.
```

SPSS-Syntax

```
DO IF (MISSING(Mon_LokalRezidiv)).
```

```
RECODE Mon (ELSE=Copy) INTO Mon_Lokalrezidiv.
```

```
END IF.
```

```
EXECUTE.
```

# Fälle auswählen

\*130216\_Darmzentrum\_update.sav [DatenSet1] - IBM SPSS Statistics Daten-Editor

Datei Bearbeiten Ansicht **Daten** Transformieren Analysieren Direktmarketing Diagramme Extras Fenster Hilfe

3599 : TITEL

	Primarlast	Primarlast1	var	va
3591				
3592				
3593				
3594				
3595				
3596				
3597				
3598				
3599				
3600				
3601				
3602				
3603				
3604				
3605				
3606				
3607				
3608				
3609				

- Variableneigenschaften definieren...
- Messniveau für unbekannte Elemente festlegen...
- Dateneigenschaften kopieren...
- Neues benutzerdefiniertes Attribut...
- Datum definieren...
- Mehrfachantworten-Sets definieren...
- Validierung
- Doppelte Fälle ermitteln...
- Ungewöhnliche Fälle identifizieren...
- Fälle sortieren...
- Variablen sortieren...
- Transponieren...
- Dateien zusammenfügen
- Umstrukturieren...
- Aggregieren...
- Orthogonales Design
- Datenblatt kopieren
- Datei aufteilen...
- Fälle auswählen...**
- Fälle gewichten...

**Fälle auswählen**

Auswählen

- Alle Fälle
- Falls Bedingung zutrifft
  - Falls...
- Zufallsstichprobe
  - Stichprobe...
- Nach Zeit- oder Fallbereich
  - Bereich...
- Filtervariable verwenden:
  -

Ausgabe

- Nicht ausgewählte Fälle filtern
- Ausgewählte Fälle in neues Datenblatt kopieren
  - Datenblatt-Name:
- Nicht ausgewählte Fälle löschen

Aktueller Status: Fälle filtern anhand der Werte von filter\_\$

OK Einfügen Zurücksetzen Abbrechen Hilfe

# Werte kopieren

The screenshot shows the IBM SPSS Statistics interface. The main window title is '\*130216\_Darmzentrum\_update.sav [DatenSet1] - IBM SPSS Statistics Daten-Editor'. The menu bar includes 'Datei', 'Bearbeiten', 'Ansicht', 'Daten', 'Transformieren', 'Analysieren', 'Direktmarketing', 'Diagramme', 'Extras', 'Fenster', and 'Hilfe'. The 'Transformieren' menu is open, showing options such as 'Variable berechnen...', 'Werte in Fällen zählen...', 'Werte verschieben...', 'Umkodieren in dieselben Variablen...', 'Umkodieren in andere Variablen...' (highlighted), 'Automatisch umkodieren...', 'Visuelles Klassieren...', 'Optimales Klassieren...', 'Daten für Modellierung vorbereiten', 'Rangfolge bilden...', 'Assistent für Datum und Uhrzeit...', 'Zeitreihen erstellen...', 'Fehlende Werte ersetzen...', 'Zufallszahlengeneratoren...', and 'Offene Transformationen ausführen Strg+G'. The background shows a data grid with columns 'Primarv\_ost', 'Primarv\_ost1', and several 'var' columns. Rows are numbered from 3588 to 3608. A dialog box titled 'Umkodieren in andere Variablen' is open in the foreground. It has a list of variables on the left, including 'Reg-Nu [RE...', 'Mon\_LokalR...', 'LR\_im\_Verlauf', 'Datum\_LR', 'Stichtg', 'Ther\_LR', 'LK', 'TodDat', 'LK\_fuer\_LR', 'MTS\_im\_Verl...', 'Mon\_MTS\_fr...', 'Diff\_PT\_MTS...', and 'Datum\_MTS...'. The 'Numerische Var. -> Ausgabevar.' section shows 'Mon --> ?'. The 'Ausgabevariable' section has 'Name:' set to 'Mon\_Lokal-Rezidiv' and an empty 'Beschriftung:' field. There is an 'Ändern' button. At the bottom, there are buttons for 'OK', 'Einfügen', 'Zurücksetzen', 'Abbrechen', and 'Hilfe'.

# Werte kopieren

**Umkodieren in andere Variablen: Alte und neue Werte**

**Alter Wert**

Wert:

Systemdefiniert fehlend

System- oder benutzerdefinierte fehlende Werte

Bereich:

bis

Bereich, KLEINSTER bis Wert:

Bereich, Wert bis GRÖSSTER:

Alle anderen Werte

**Neuer Wert**

Wert:

Systemdefiniert fehlend

Alte Werte kopieren

Alt --> Neu:

ELSE --> Copy

Hinzufügen

Ändern

Entfernen

Ausgabe der Variablen als Strings Breite: 8

Num. Strings in Zahlen umwandeln ('5' -> 5)

Weiter Abbrechen Hilfe



# Werte kopieren

**Umkodieren in andere Variablen**

Numerische Var. -> Ausgabevar.:

Mon --> ?

**Umkodieren in andere Variablen: Falls Bedingung erfüllt ist**

Alle Fälle einschließen  
 Fall einschließen, wenn Bedingung erfüllt ist:

Funktionsgruppe:

- Datumserstellung
- Datumsextraktion
- Quantilfunktionen
- Verschiedene
- Fehlende Werte**
- Wahrscheinlichkeitsdichten
- Zufallszahlen

Funktionen und Sondervariablen:

- \$Sysmis
- Missing**
- Nmiss
- Nvalid
- Sysmis
- Value

MISSING(variable). Logisch. Ergibt 1 oder "wahr", wenn die Variable einen system- oder benutzerdefiniert fehlenden Wert aufweist. Das Argument muss einem Variablennamen in der Arbeitsdatei entsprechen.

# Werte kopieren

The screenshot shows the 'Umkodieren in andere Variablen' (Recode into Different Variables) dialog box in IBM SPSS Statistics 20. The dialog is titled 'Umkodieren in andere Variablen' and has a close button (X) in the top right corner. It is divided into several sections:

- Numerische Var. -> Ausgabevar.:** A list box containing 'Mon --> ?'.
- Ausgabevariable:** A section with two text input fields: 'Name:' containing 'Mon\_LokalRezidiv' and 'Beschriftung:' which is empty. Below these fields is an 'Ändern' (Change) button, which is highlighted by a red arrow pointing from the right.
- Alte und neue Werte...:** A section with a 'Falls...' button and a text input field containing 'MISSING(Mon\_LokalRezidiv)'. A red arrow points from below to the 'Falls...' button.
- Buttons:** At the bottom of the dialog are five buttons: 'OK', 'Einfügen', 'Zurücksetzen', 'Abbrechen', and 'Hilfe'. A red arrow points from below to the 'OK' button.

An error message dialog box is overlaid on top of the main dialog. It has a title bar 'IBM SPSS Statistics 20' and a close button (X). The message reads: 'Dieser Variablenname existiert bereits.' (This variable name already exists.) Below the message is an 'OK' button.

## Beispiel: Lokal-Rezidiv-Rate und Lokalrezidivfreies Überleben

ID	Datum R0-Resektion	Datum LR	Mon_LFS	LR ?	LK_OAS	Mon_OAS	Datum Tod
52-0162	23.01.1991		225	nein	11.11.2009	225	
52-0163	24.01.1991		17	nein	21.07.1992	17	21.07.1992
52-0164	04.02.1991		17	nein	20.07.1992	17	20.07.1992
52-0165	06.02.1991			nein	07.02.1991	0	07.02.1991
52-0166	07.02.1991	30.09.1992	19	ja	31.12.1992	22	31.12.1992
52-0167	19.02.1991		108	nein	11.03.2000	108	11.03.2000
52-0168	19.02.1991	26.06.1991	4	ja	10.01.1992	10	10.01.1992
52-0169	20.02.1991		174	nein	12.09.2005	174	
52-0170	21.02.1991	01.06.1992	15	ja	26.02.1993	24	26.02.1993
52-0171	26.02.1991		49	nein	23.04.1995	49	23.04.1995

# Passender SPSS-Befehl

The screenshot shows the IBM SPSS Statistics interface with the following components:

- Title Bar:** \*130216\_Darmzentrum\_update.sav [DatenSet1] - IBM SPSS Statistics Daten-Editor
- Menu Bar:** Datei, Bearbeiten, Ansicht, Daten, Transformieren, **Analysieren**, Direktmarketing, Diagramme, Extras, Fenster, Hilfe
- Toolbar:** Includes icons for file operations (Save, Print, Copy, Paste) and analysis tools.
- Data Editor:** A table with columns 'Org. entf.' and 'Primärest'. Rows are numbered from 3591 to 3607.
- Analysis Menu:** A dropdown menu is open under 'Analysieren', listing various statistical methods. The 'Überleben' (Survival) option is highlighted in yellow.
- Survival Sub-menu:** A secondary dropdown menu is open under 'Überleben', listing survival analysis techniques: Sterbetafeln..., Kaplan-Meier..., Cox-Regression..., and Cox mit zeitabhängigen Kovariaten...

# Passender SPSS-Befehl



# Passender SPSS-Befehl

The image shows two overlapping SPSS dialog boxes. The main dialog is titled "Kaplan-Meier" and has the following fields: "Zeit:" with "Mon\_LokalRezidiv", "Status:" with "LR\_im\_Verlauf(2)", "Ereignis benennen...", "Faktor:", "Schichten", and "Fallbeschriftung:". A yellow box labeled "Zeitspanne" has an arrow pointing to the "Zeit:" field. A yellow box labeled "Ereignis" has an arrow pointing to the "Ereignis benennen..." button. The second dialog is titled "Kaplan-Meier: Ereignis für S..." and has "Wert(e) für eingetretenes Ereignis" with "Einzelner Wert:" set to "2". A yellow box labeled "Ja ist mit 2 codiert" has an arrow pointing to the "2" in the "Einzelner Wert:" field.

# Passender SPSS-Befehl

```
KM Mon_LokalRezidiv  
/STATUS=LR_im_Verlauf(2)  
/PRINT TABLE MEAN  
/PLOT SURVIVAL.
```

Zeitspanne

Ereignis

Ja ist mit 2 codiert

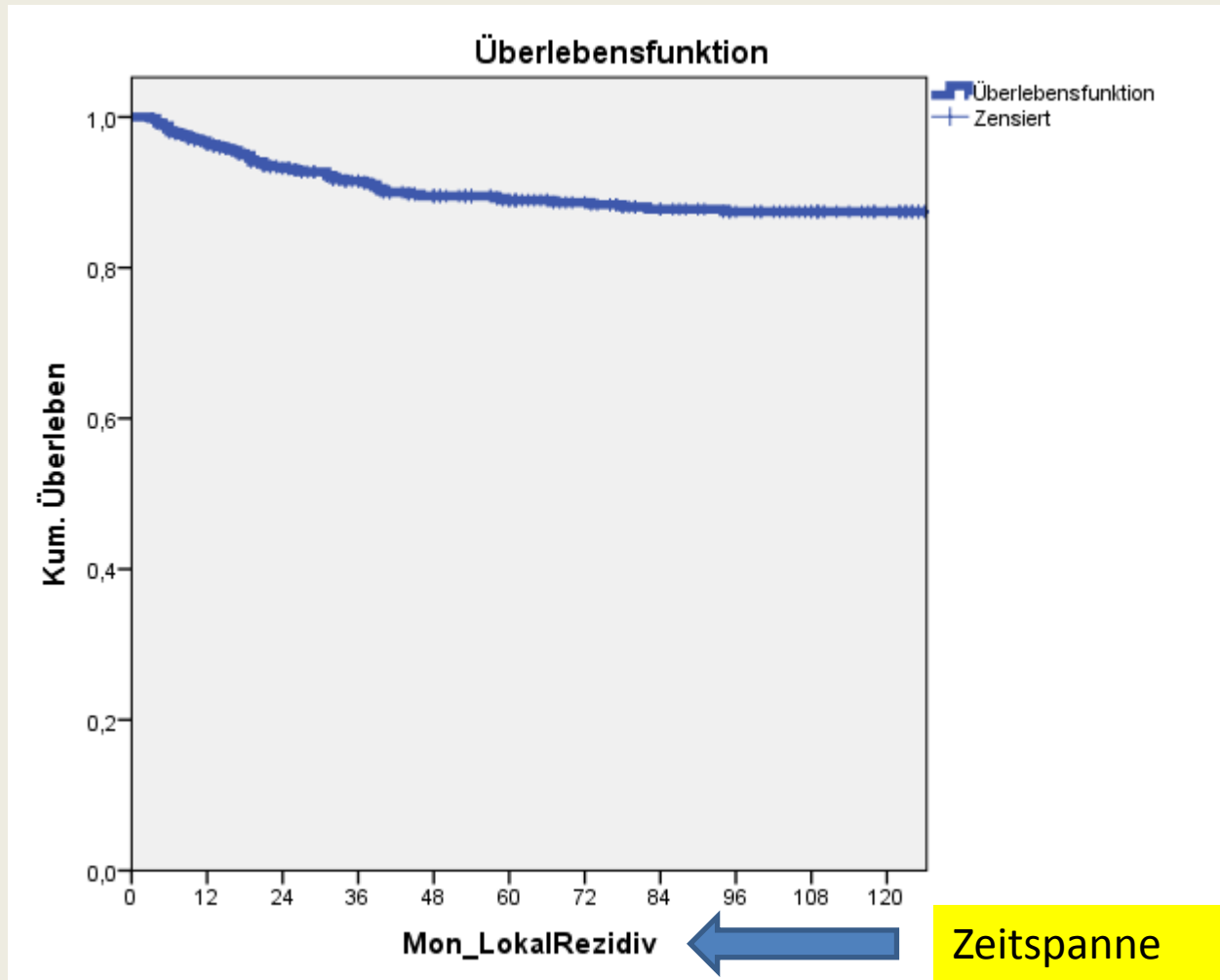
## Ergebnis I Lokalrezidivfreies Überleben LR-FS

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
514	55	459	89,3%

Dies ist nicht die Überlebensrate!, sondern der Anteil von Patienten, die das Zielereignis noch nicht erreicht haben

# Ergebnis II Lokalrezidivfreies Überleben LR-FS





# Ergebnis III Lokal-Rezidiv-Rate

## Passender SPSS-Befehl

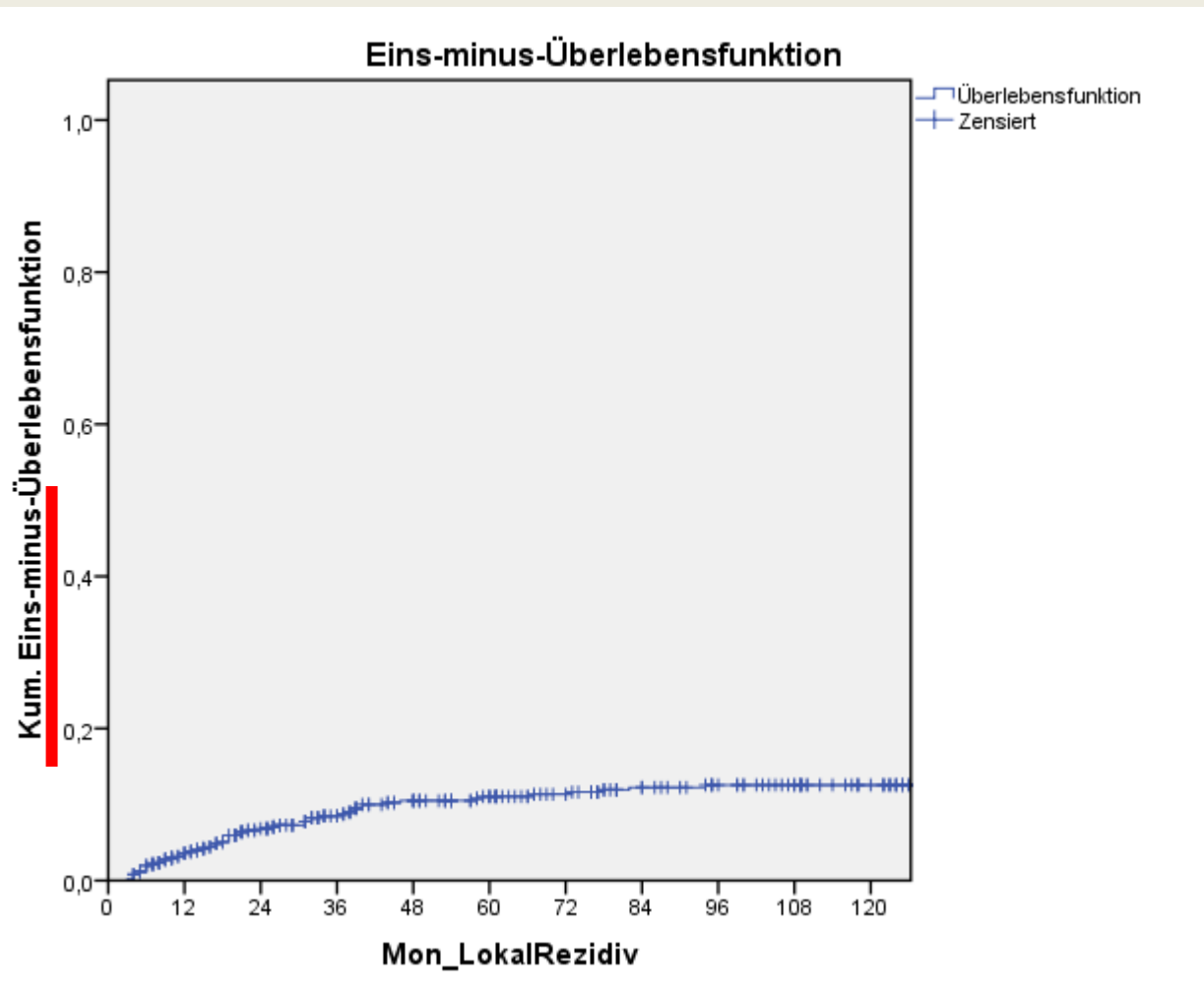
```
KM Mon_LokalRezidiv  
/STATUS=LR_im_Verlauf(2)  
/PRINT TABLE MEAN  
/PLOT OMS.
```

OMS = „One minus survival“

The image shows two overlapping SPSS dialog boxes. The main window is titled 'Kaplan-Meier' and contains the following fields: 'Zeit:' with 'Mon\_LokalRezidiv', 'Status:' with 'LR\_im\_Verlauf(2)', and 'Ereignis definieren...'. The 'Kaplan-Meier: Optionen' window is open on the right, showing the 'Diagramme' section where 'Eins minus Überleben' is selected and highlighted with a blue arrow. Other options include 'Überlebenstabelle', 'Mittelwert und Median der Überlebenszeit', 'Quartile', 'Überleben', 'Hazard', and 'Log-Überleben'. Buttons for 'Weiter', 'Abbrechen', and 'Hilfe' are visible at the bottom of the options window.

# Ergebnis III Lokal-Rezidiv-Rate

## LR-Rate

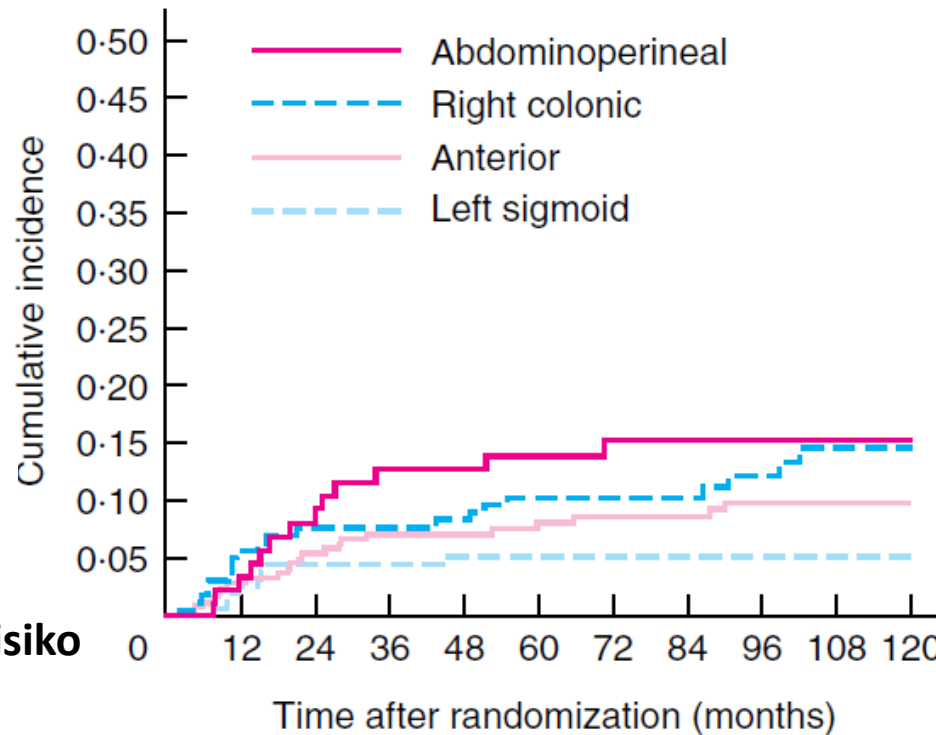


# Verlangte Indikatoren zur Ergebnisqualität

Zu jeder Kaplan-Meier Kurve gehört auch eine Tabelle mit den Patientenzahlen und den Überlebensdaten.

# Ergebnisqualität für Organzentren

**Fig. 3** Cumulative incidence of local recurrence for all patients by resection type

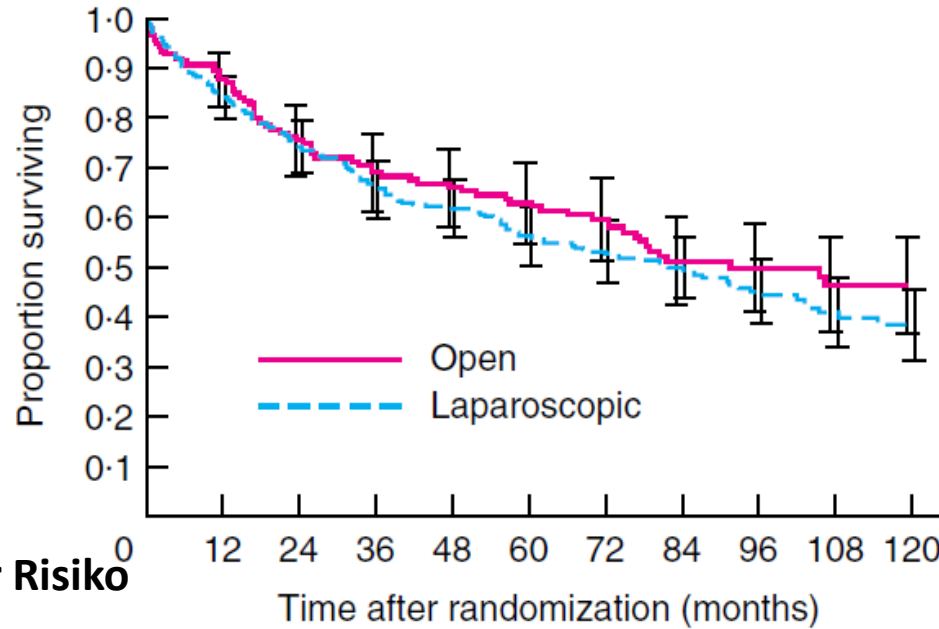


© 2012 British Journal of Surgery Society Ltd  
Published by John Wiley & Sons Ltd

## Patienten unter Risiko

No. at risk

Abdominoperineal	87	74	59	51	44	41	32	26	11	8	5
Right colonic	157	132	116	103	95	85	75	61	41	30	19
Anterior	239	211	192	177	161	136	106	91	54	37	19
Left sigmoid	158	136	125	116	108	99	78	60	37	18	8



**Patienten unter Risiko**

**No. at risk**

Open	140	122	105	95	87	83	67	50	40	23	14
Laparoscopic	273	228	201	176	160	143	123	99	59	40	21

**a** Colonic cancer

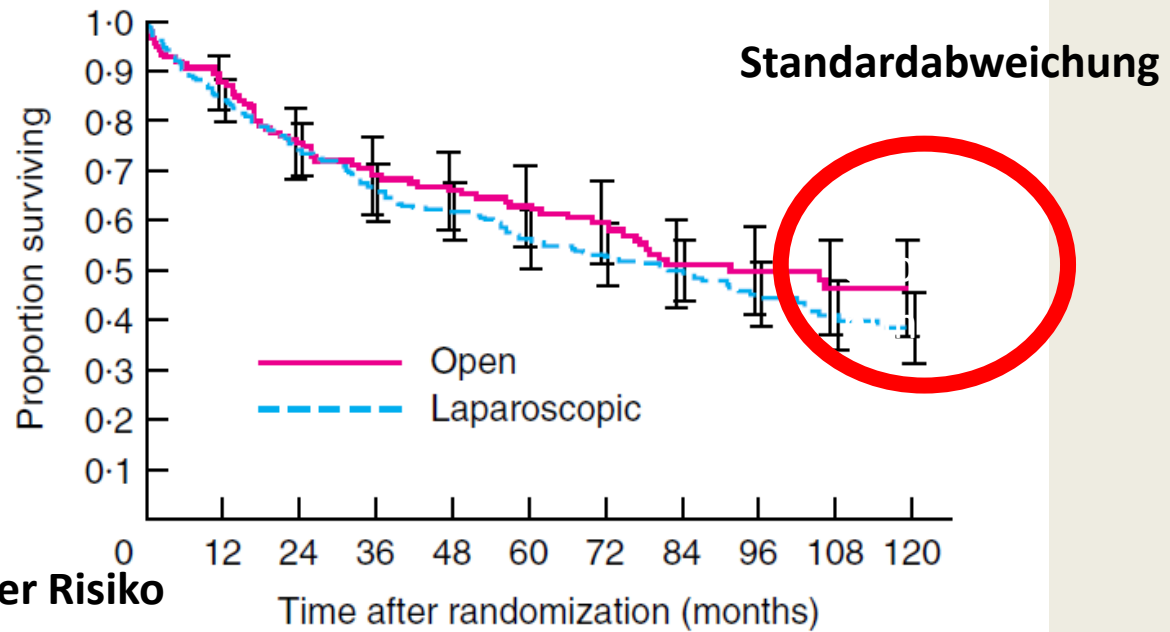
**Fig. 2** Overall survival by randomized procedure for **a** colonic and **b** rectal cancer. Error bars represent 95 per cent confidence intervals

# Hier die Themen

- Welche Methoden zur Berechnung von Überlebensraten gibt es?
- Was muss ich bei der Berechnung von Überlebensraten beachten?
- Welche Typen von Überlebensraten gibt es?
- Welche Tools sind zur Berechnung von Überlebensraten geeignet?
- Was sind die Kenngrößen einer Überlebenskurve?
- Wie kann man Überlebenskurven vergleichen?
- Was mache ich mit konkurrierenden Risiken?

# Kenngroößen einer Überlebenskurve

deutsch	englisch
Patienten unter Risiko	Patients at risk
Überlebensrate	Survival rate
Mediane Überlebenszeit	Median survival
Standardabweichung Standardfehler	Standard Error
Patienten, die tatsächlich x Jahre überlebt haben = Patienten unter Risiko am Ende der Beobachtung (Kurve)	Actual x year survivors
Mediane Nachbeobachtungszeit Spannbreite	Median follow up time Range



Patienten unter Risiko

No. at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Open	140	122	105	95	87	83	67	50	40	21	14
Laparoscopic	273	228	201	176	160	143	123	99	59	40	21

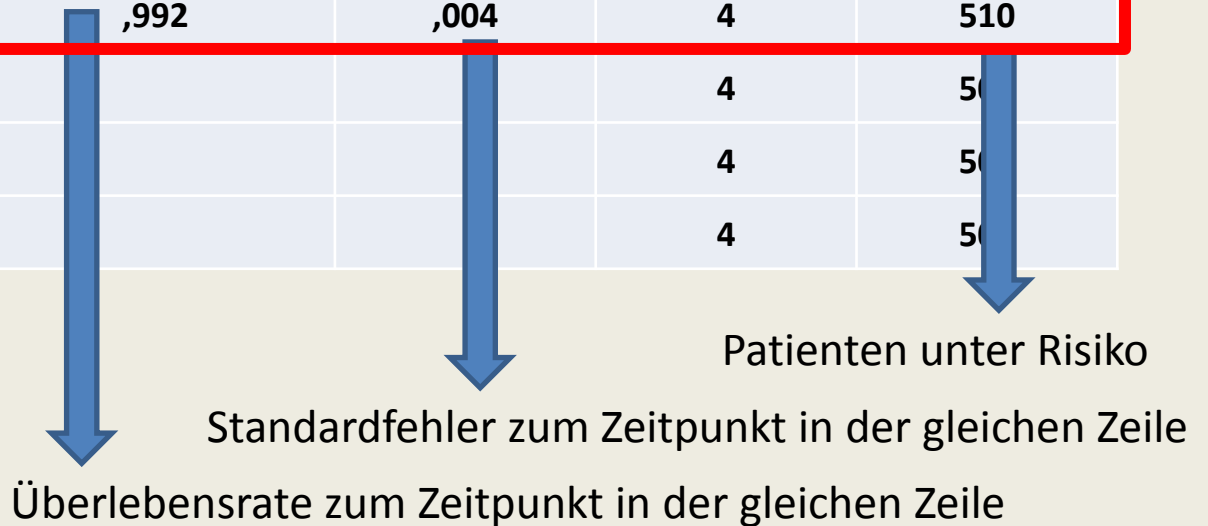
**a** Colonic cancer

**Fig. 2** Overall survival by randomized procedure for **a** colonic and **b** rectal cancer. Error bars represent 95 per cent confidence intervals

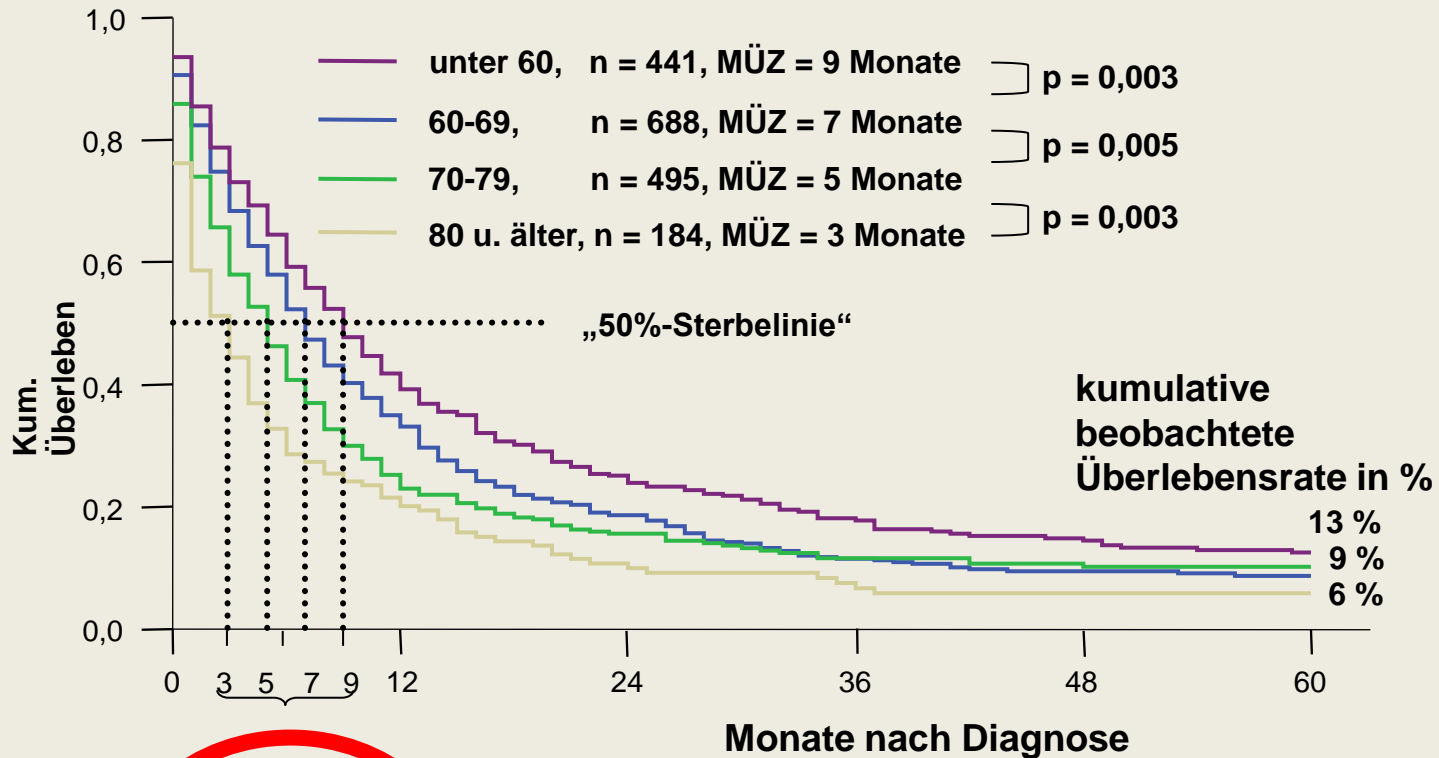


# Kenngrößen einer Überlebenskurve

Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
		Schätzer	Standardfehler		
3,000	ja	,998	,002	1	513
4,000	ja			2	512
4,000	ja			3	511
4,000	ja	,992	,004	4	510
4,000	nein			4	509
4,000	nein			4	508
4,000	nein			4	507



# Kenngrößen einer Überlebenskurve



**MÜZ =  
Mediane  
Überlebenszeit  
in Monaten**

Warum nehmen wir nicht den Mittelwert?



Zeit: Mon\_LokalRezidiv  
Status: LR\_im\_Verlauf(2)  
Ereignis definieren...  
Faktor:  
Schichten:  
Fallbeschriftung:

Buttons: Faktor\_vergleichen..., Speichern..., Optionen..., OK, Einfügen, Zurücksetzen, Abbrechen, Hilfe

Kaplan-Meier: Optionen

Statistiken

- Überlebenstabellen
- Mittelwert und Median der Überlebenszeit
- Quartile

Diagramme

- Überleben
- Eins minus Überleben
- Hazard
- Log-Überleben

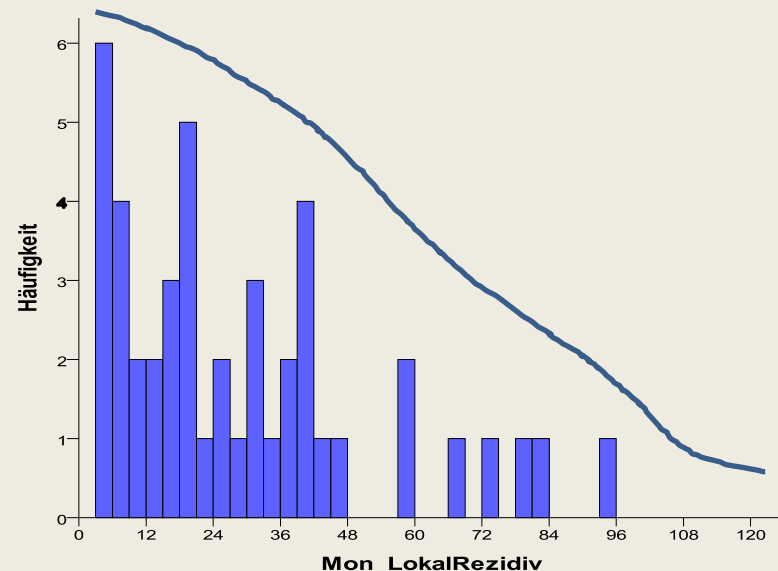
Buttons: Weiter, Abbrechen, Hilfe

# Warum Mediane – nicht Mittelwerte?

Der Median ist erlaubt eine sinnvolle Angabe über eine Verteilung, ohne dass man ihre Form kennt. Es gilt in jedem Fall: Die Hälfte der Werte ist größer, die andere Hälfte kleiner.

Der Mittelwert beschreibt die Kurve nur dann sinnvoll, wenn die Verteilung eine symmetrische Form hat. Dass er in diesem Beispiel wenig Sinn macht, zeigt z.B. die Standardabweichung.

Kurvenparameter	
Anzahl	45
Median	21
Minimum	3
Maximum	94
Mittelwert	28,93
Std.-Abw.	23,198



# Noch ein Beispiel zum Median

Nehmen wir an, die Lokalrezidive seien nach  
3,3,3,6,6,6,7,8,9,10 und 100 Monaten aufgetreten, ein  
realistisches Beispiel.

Dann ist der Mittelwert :

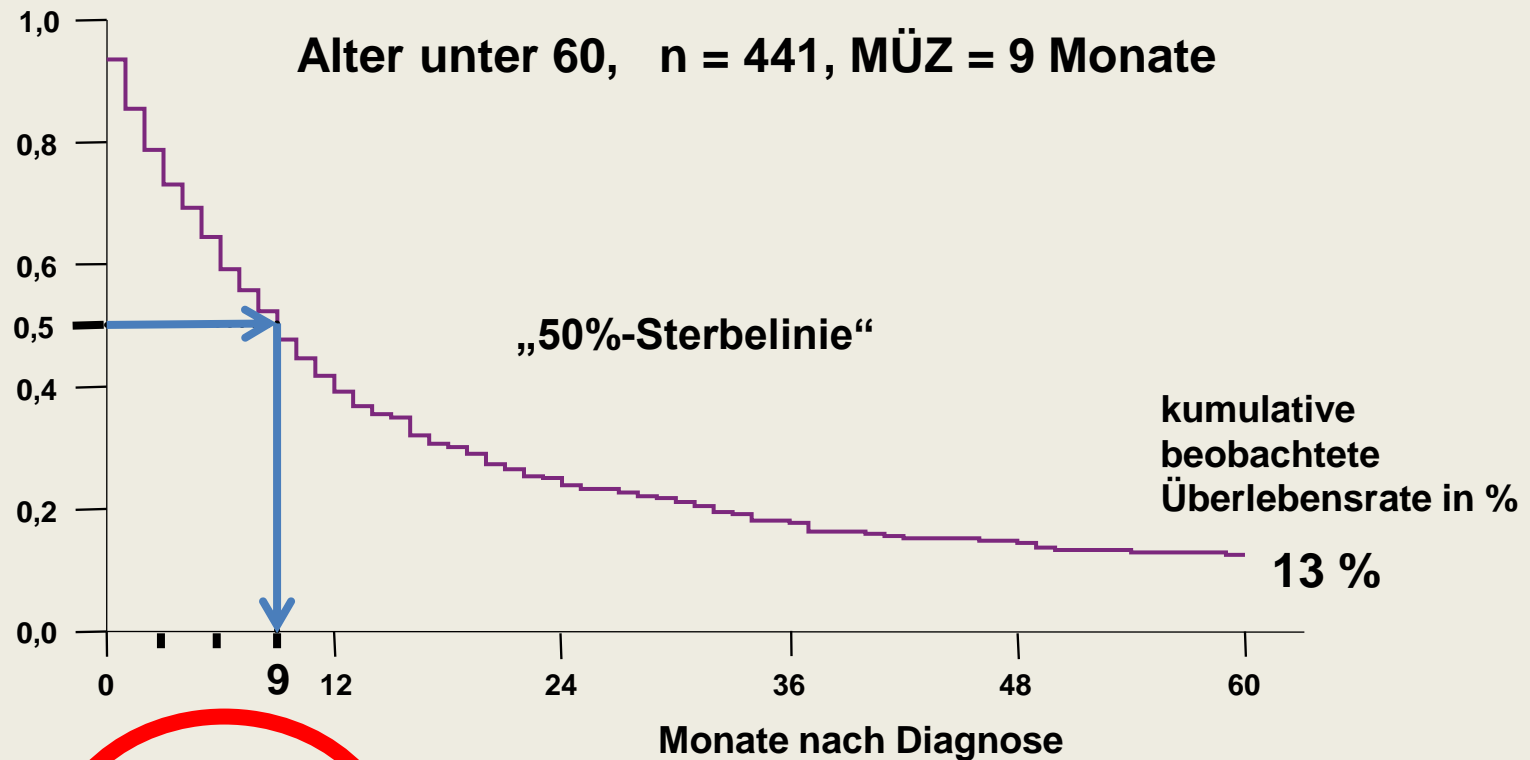
$$3+3+3+6+6+6+7+8+9+10+100/11 = 14,6$$

Dann ist der Median: 3,3,3,6,6    6,    7,8,9,10,100



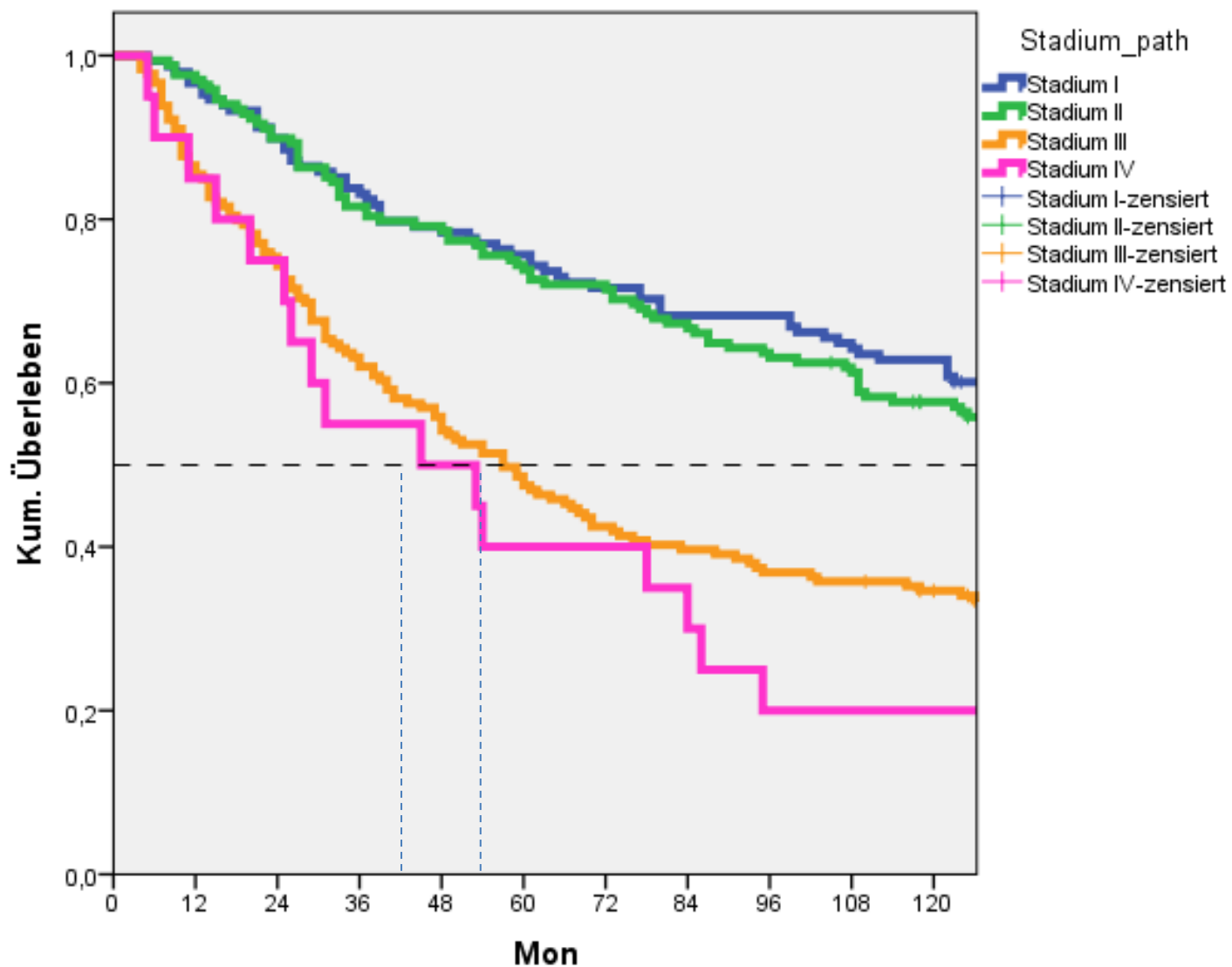
# Mediane Überlebenszeit

Ist nur definiert, wenn  $\geq 50\%$  der Patienten das Zielereignis erreicht haben



**MÜZ =  
Mediane  
Überlebenszeit  
in Monaten**

## Überlebensfunktionen



## Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

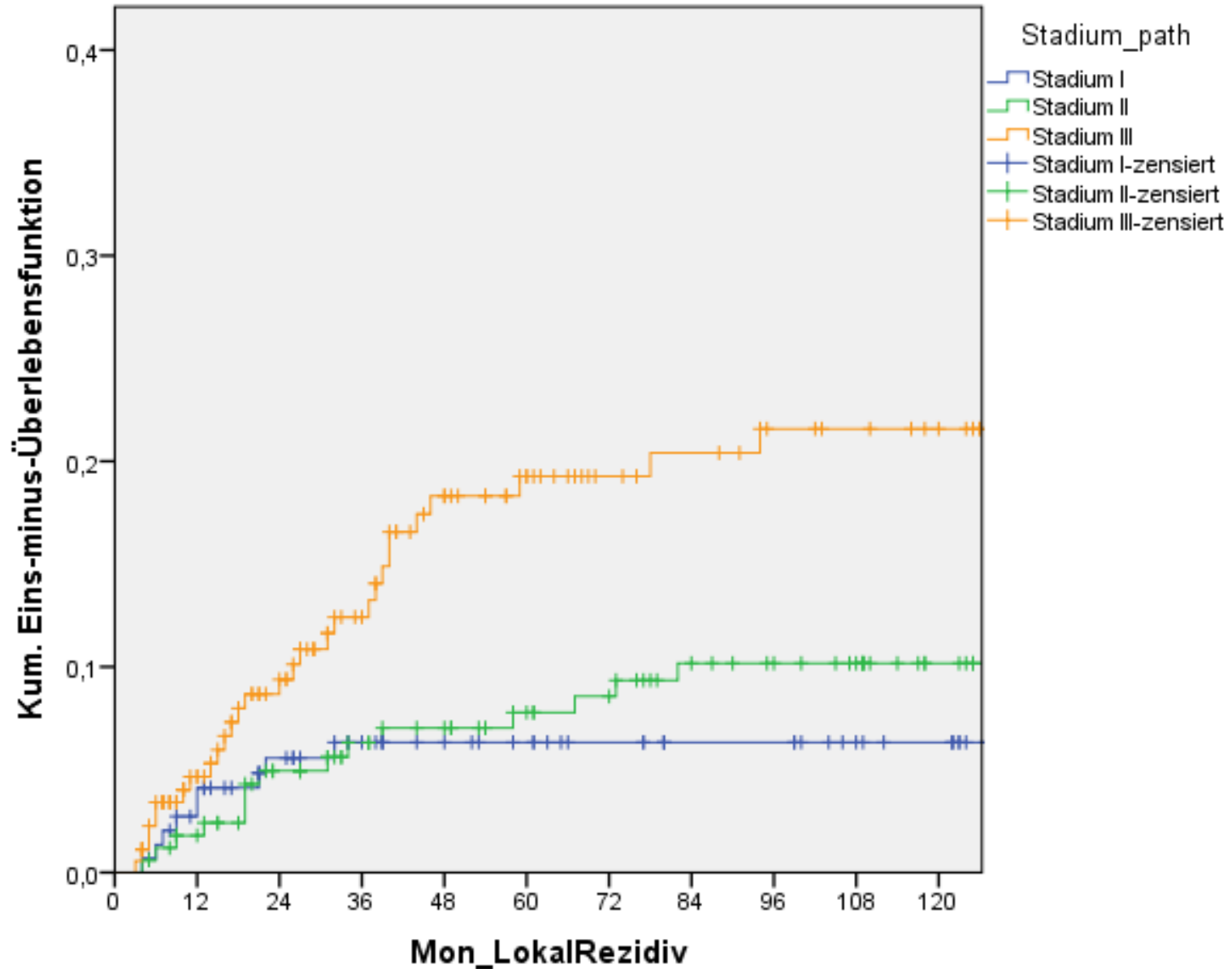
	Median			
Stadium_path	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Stadium I	166,000	17,313	132,066	199,934
Stadium II	159,000	14,268	131,035	186,965
Stadium III	57,000	6,689	43,889	70,111
Stadium IV	45,000	24,597	0,000	93,210
Gesamt	116,000	10,813	94,807	137,193

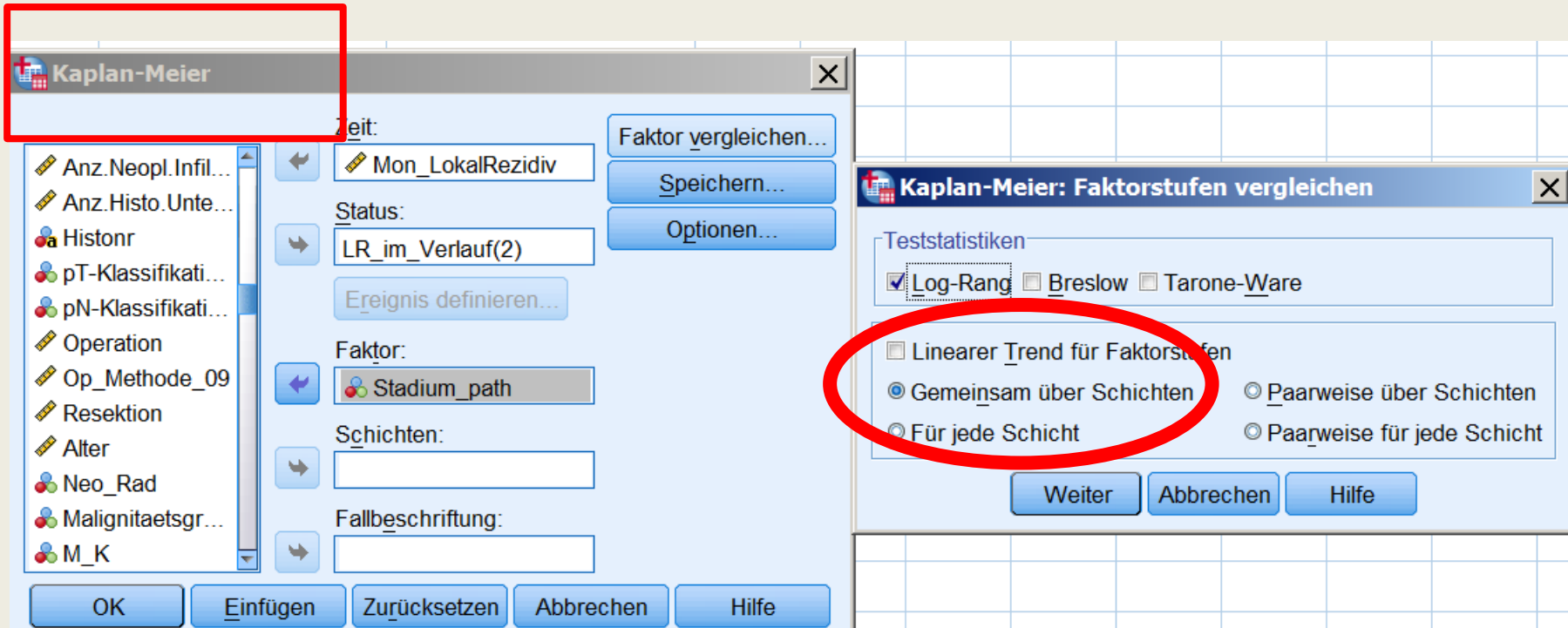


# Hier die Themen

- **Welche Methoden zur Berechnung von Überlebensraten gibt es?**
- **Was muss ich bei der Berechnung von Überlebensraten beachten?**
- **Welche Typen von Überlebensraten gibt es?**
- **Welche Tools sind zur Berechnung von Überlebensraten geeignet?**
- **Was sind die Kenngrößen einer Überlebenskurve?**
- **Wie kann man Überlebenskurven vergleichen?**
- **Was mache ich mit konkurrierenden Risiken?**

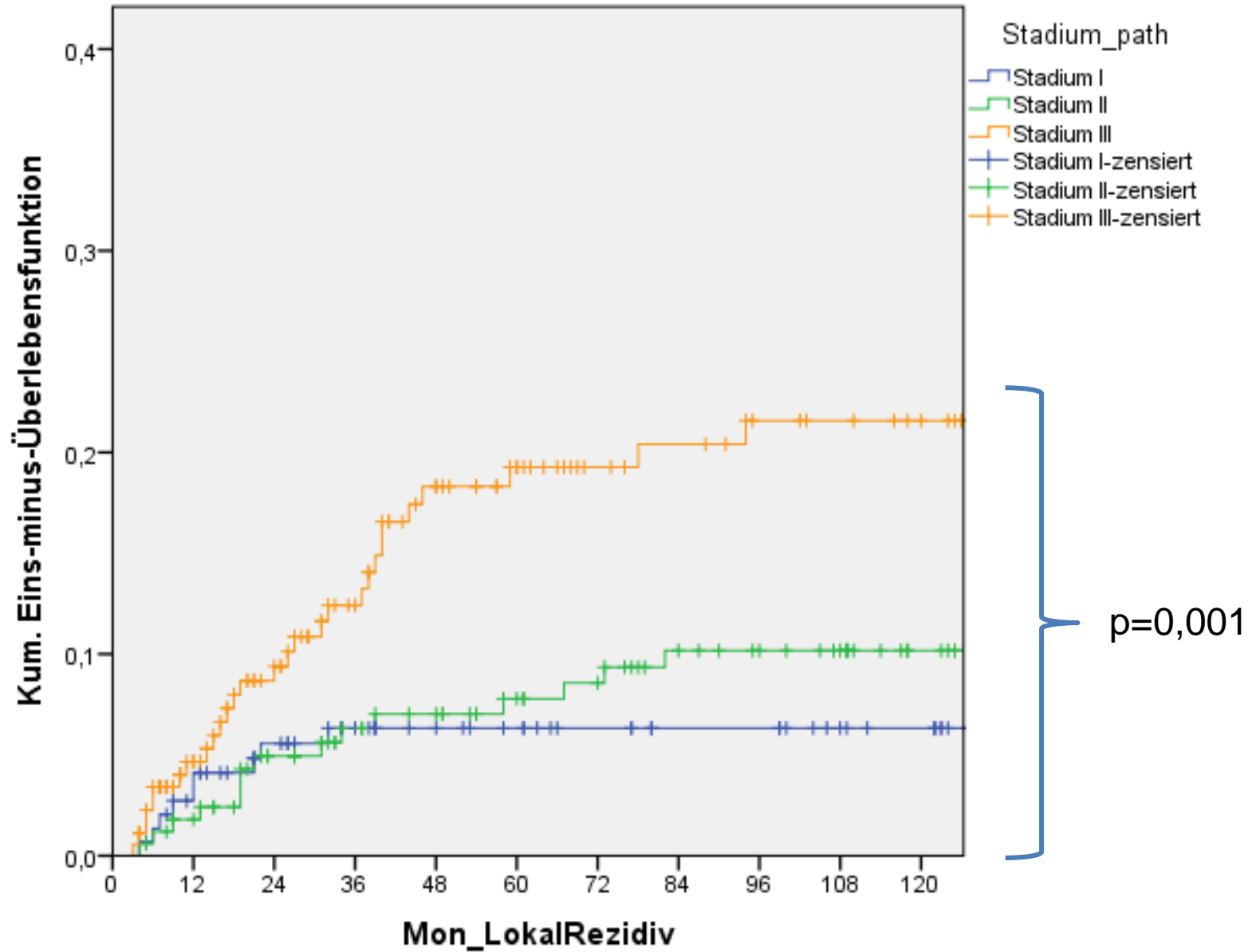
## Eins-minus-Überlebensfunktionen





Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
<b>Log Rank (Mantel-Cox)</b>	13,923	2	,001
<b>Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Stadium_path.</b>			

# Eins-minus-Überlebensfunktionen



**Kaplan-Meier**

Zeit:  Faktor\_vergleichen...  
 Status:  Speichern...  
 Ereignis definieren...  
 Faktor:  Optionen...  
 Schichten:    
 Fallbeschriftung:

OK Einfügen Zurücksetzen Abbrechen Hilfe

**Kaplan-Meier: Faktorstufen vergleichen**

Teststatistiken  
 Log-Rang  Breslow  Tarone-Ware

Linearer Trend für Faktorstufen  
 Gemeinsam über Schichten  **Paarweise über Schichten**  
 Für jede Schicht  Paarweise für jede Schicht

Weiter Abbrechen Hilfe

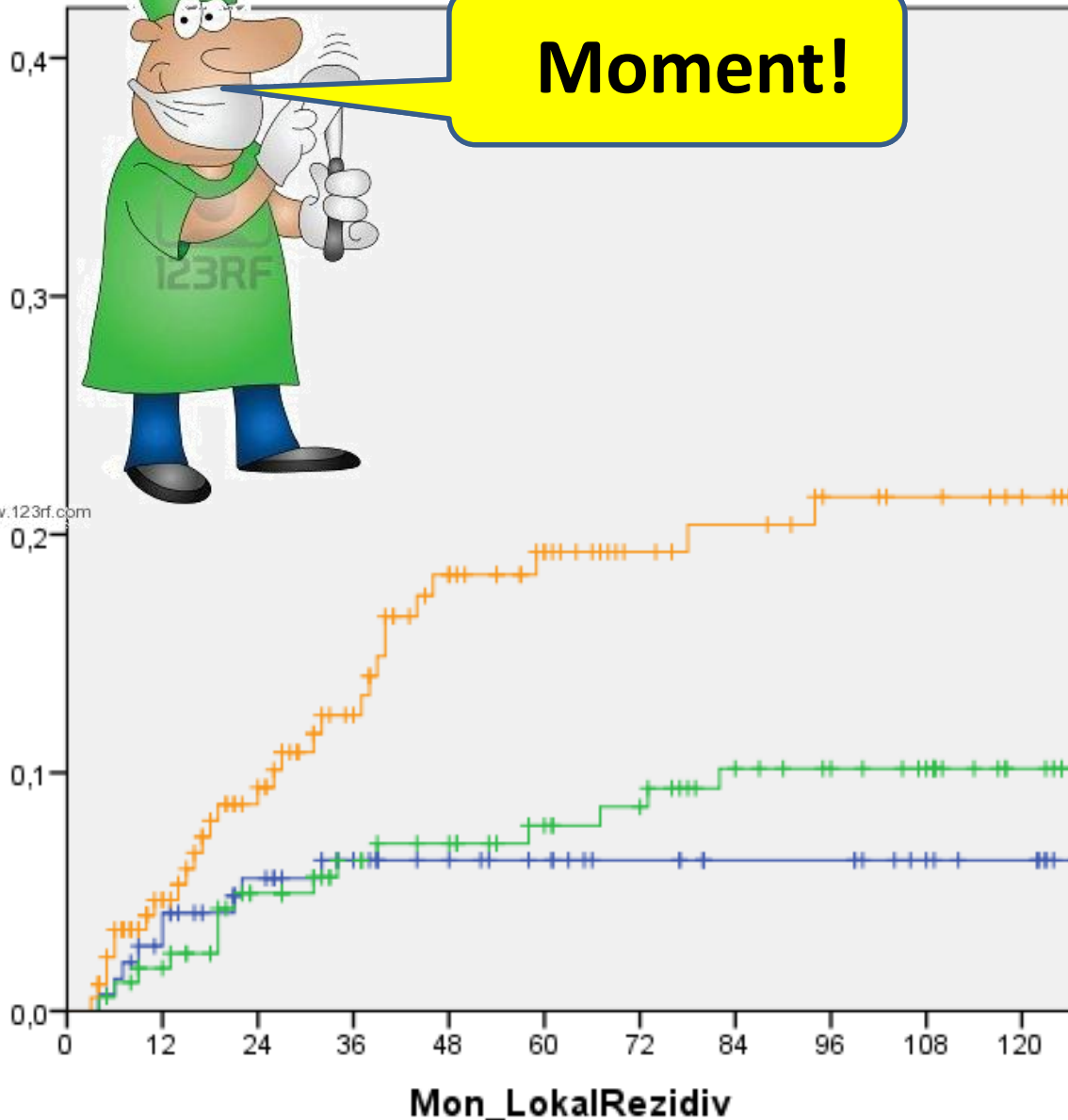
Paarweise Vergleiche						
Stadium_path	Stadium I		Stadium II		Stadium III	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Stadium I			,842	,359	10,689	,001
Stadium II	,842	,359			7,188	,007
Stadium III	10,689	,001	7,188	,007		

# Eins-minus-Überlebensfunktionen

Kum. Eins-minus-Überlebensfunktion

**Moment!**

- Stadium I
- Stadium II
- Stadium III
- Stadium I-zensiert
- Stadium II-zensiert
- Stadium III-zensiert



$p=0,001$

$p=0,007$

n.s.  
 $p=0,359$



© www.123rf.com

**Sie werfen ja Äpfel und Birnen in einen Korb!**

**Die Lokalrezidivrate für ein Rektumkarzinom ist doch ganz anders als für ein Kolonkarzinom.**

**Wahrscheinlich ist sogar die Lokalisation wichtiger als das pathologische Tumorstadium**

Stimmt !  
Lassen Sie mich ein wenig ausholen und dann verschiedene Lösungsmöglichkeiten aufzeigen.



# Hier die Themen

- **Welche Methoden zur Berechnung von Überlebensraten gibt es?**
- **Was muss ich bei der Berechnung von Überlebensraten beachten?**
- **Welche Typen von Überlebensraten gibt es?**
- **Welche Tools sind zur Berechnung von Überlebensraten geeignet?**
- **Was sind die Kenngrößen einer Überlebenskurve?**
- **Wie kann man Überlebenskurven vergleichen?**
- **Was mache ich mit konkurrierenden Risiken?**



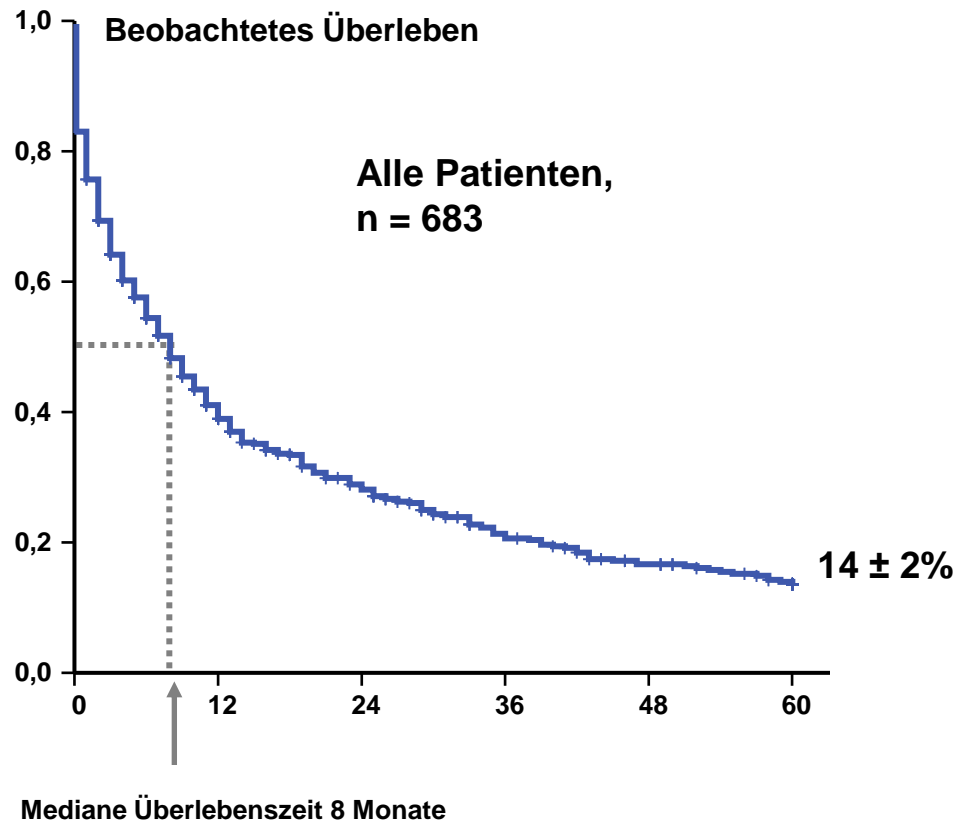
# Vorbemerkung

Was ein konkurrierendes Risiko ist, hängt vom Kontext ab.

Beispiele:

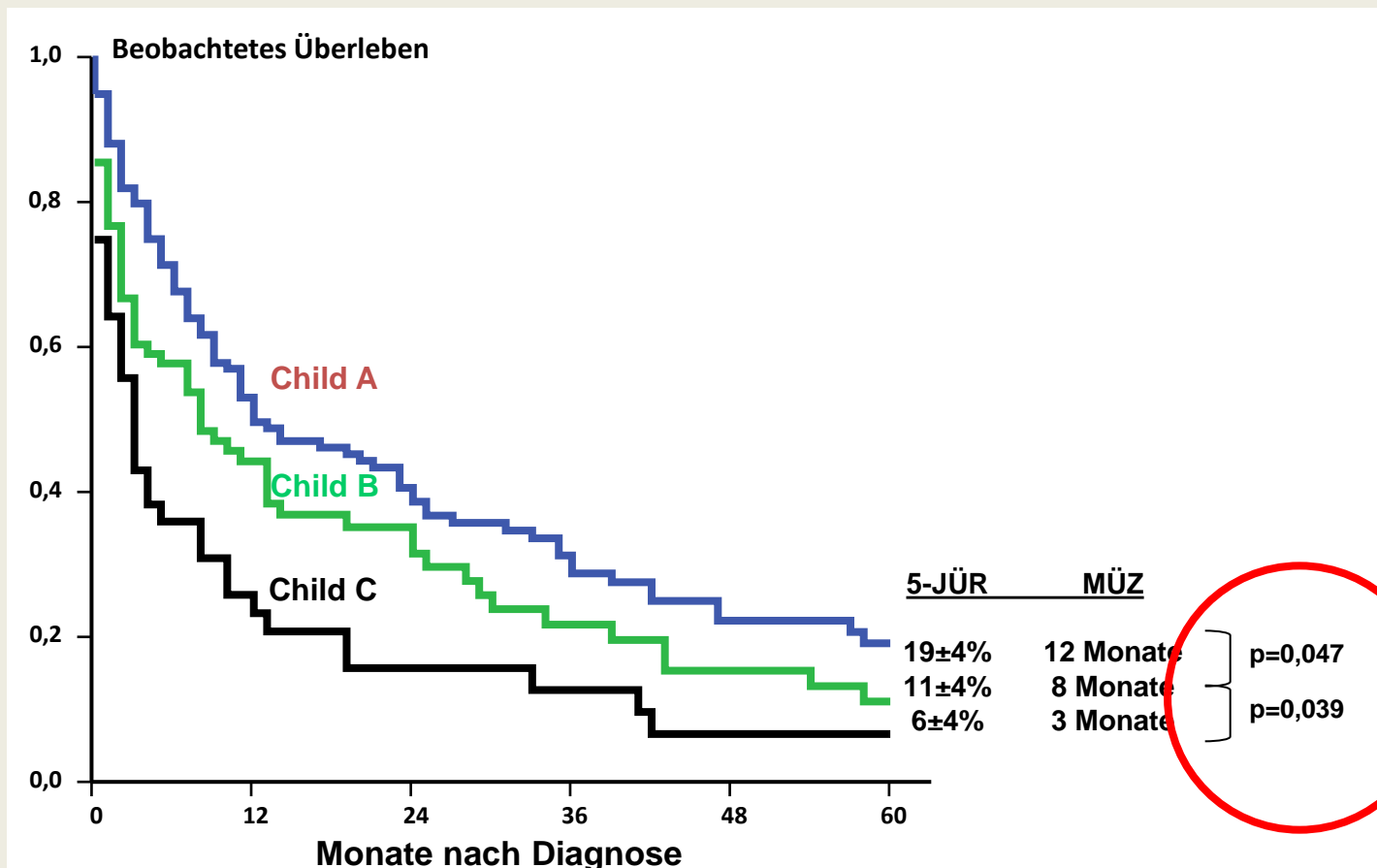
- Sterben an Begleiterkrankungen ist ein konkurrierendes Risiko zum Sterben an der untersuchten Krebserkrankung, stört also das beobachtete Überleben.
- Die Lokalisation des Tumors ist ein konkurrierendes Risiko zum pTNM-Stadium beim Entstehen eines Lokalrezidivs, stört also die stadien-abhängige Lokalrezidiv-Rate.

# Beispiel: Leberzellkrebs



Beispiel:

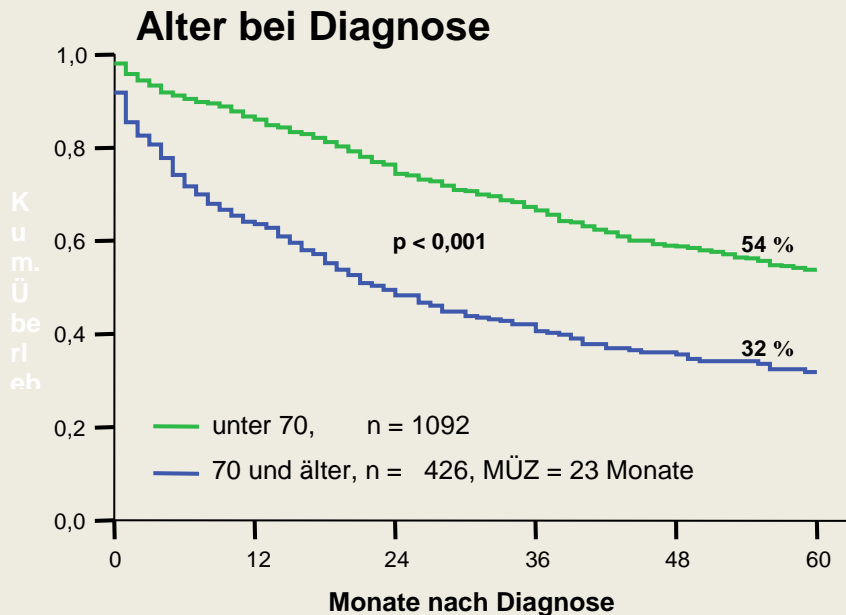
# Leberzirrhose als konkurrierendes Risiko bei Leberzellkrebs



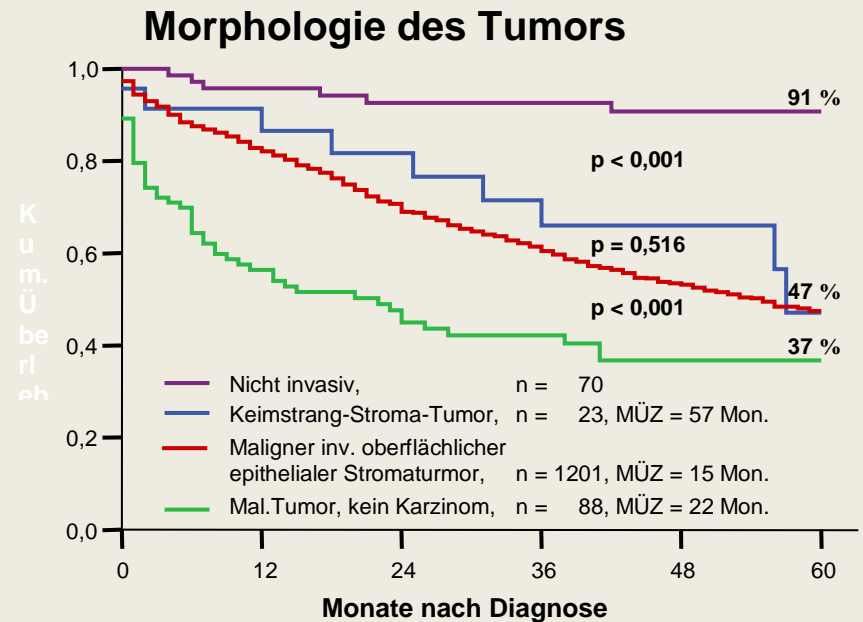
Beispiel:

# Alter und Morphologie als konkurrierende Risiken beim Ovarialkarzinom

## Ovar



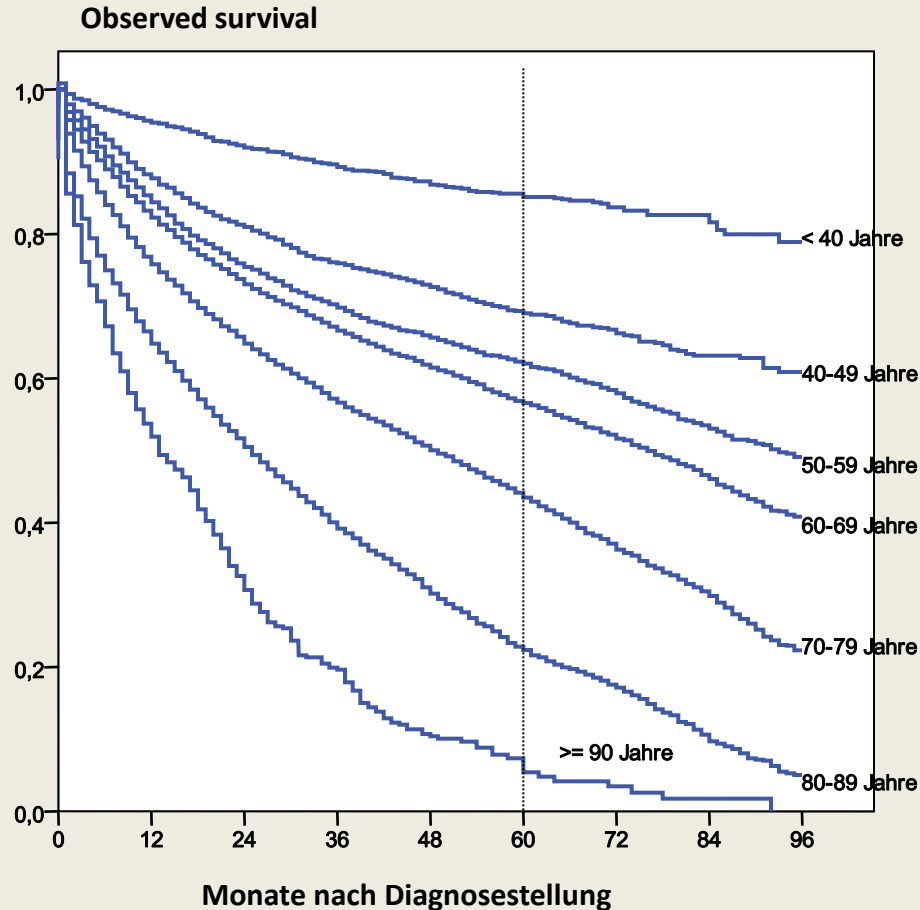
Beobachtetes Überleben aller Patientinnen nach Alter bei Diagnose



Beobachtetes Überleben aller Patientinnen nach Histologie [1]

Beispiel:

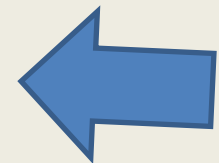
# Alter als konkurrierendes Risiko



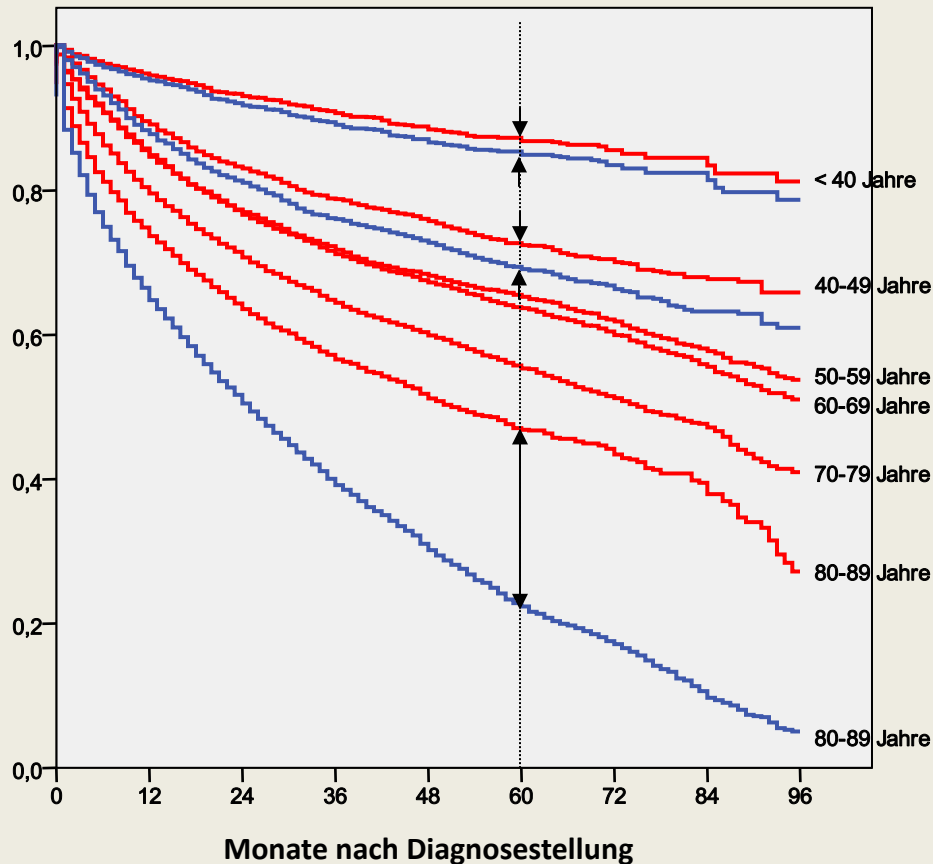
Alter	Gesamtzahl
< 40 Jahre	2299
40-49 Jahre	3667
50-59 Jahre	6716
60-69 Jahre	12391
70-79 Jahre	12415
80-89 Jahre	5743
>= 90 Jahre	446
<b>Gesamt</b>	<b>43677</b>

# Todesursachenstatistik

Verstorben am Tumor?		Häufigkeit	Prozent
	nein	3953	9,1
	ja	13041	29,9
	lebt	25524	58,4
	<b>Gesamt</b>	<b>42518</b>	<b>97,3</b>
	keine Angabe	1159	2,7
<b>Gesamt</b>		<b>43677</b>	<b>100,0</b>



# Beispiel: Alter als konkurrierendes Risiko



Alter	Gesamtzahl
< 40 Jahre	2270
40-49 Jahre	3585
50-59 Jahre	6563
60-69 Jahre	12103
70-79 Jahre	12037
80-89 Jahre	5539
>= 90 Jahre	421
<b>Gesamt</b>	<b>42518</b>

— OAS  
— DSS

# Mögliche Abhilfe

- Wir ändern unser Zielkriterium so ab, dass das konkurrierende Risiko keine Rolle mehr spielt  
(im Beispiel: Tod jeder Ursache → Tod am untersuchten Tumor)

**Evtl. brauchen wir Daten, die wir nicht haben**

- Wir führen eine multivariate Analyse durch  
→ andere Vorlesung

**Evtl. brauchen wir Kenntnisse, die wir nicht haben**

- Wir stratifizieren nach dem konkurrierenden Risiko, d.h. wir bilden innerhalb unserer Daten Schichten mit vergleichbarem Risiko und berechnen das Überleben für jede einzelne Schicht.

**Evtl. reicht unsere Fallzahl für eine Stratifizierung nicht aus**

- Wir beschreiben die konkurrierenden Risiken
  - 50% unserer Patienten waren älter als 80 Jahre, 75% hatten erhebliche Komorbidität, 15% kamen im Ileus, 20% pT4,....



# Passender SPSS-Befehl zur Stratifizierung

The image shows the SPSS 'Kaplan-Meier: Faktorstufen vergleichen' dialog box. The main window has a red box around the 'Kaplan-Meier' title bar. The 'Teststatistiken' section has a red box around the 'Log-Rang' checkbox. The 'Schichten:' field contains 'Top\_bi' and is also boxed in red. The 'Paarweise für jede Schicht' radio button is selected and boxed in red. The 'Zeit:' field contains 'Mon', 'Status:' contains 'LR\_im', and 'Faktor:' contains 'Sta...'. The 'Weiter', 'Abbrechen', and 'Hilfe' buttons are visible at the bottom of the dialog box.

**Kaplan-Meier**

Reg-Nu [REG...]  
Stichtg  
Datum\_LR  
LK  
Mon  
TodDat  
LK\_fuer\_LR  
MTS\_im\_Verlauf  
Mon\_MTS\_frei...  
Diff\_PT\_MTS\_1  
Datum\_MTS\_i...  
K

Zeit: Mon

Status: LR\_im

Ereignis

Faktor: Sta...

**Teststatistiken**

Log-Rang  Breslow  Tarone-Ware

Linearer Trend für Faktorstufen

Gemeinsam über Schichten  Paarweise über Schichten

Für jede Schicht  Paarweise für jede Schicht

Schichten: Top\_bi

Falbeschriftung:

Weiter Abbrechen Hilfe

OK Einfügen Zurücksetzen Abbrechen Hilfe

# Ergebnis I

## Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Lokalisation		Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
Kolon	Stadium I	56	0	56	100,0%
	Stadium II	106	6	100	94,3%
	Stadium III	105	9	96	91,4%
	Gesamt	267	15	252	94,4%
Rektum	Stadium I	92	9	83	90,2%
	Stadium II	62	9	53	85,5%
	Stadium III	74	21	53	71,6%
	Gesamt	228	39	189	82,9%

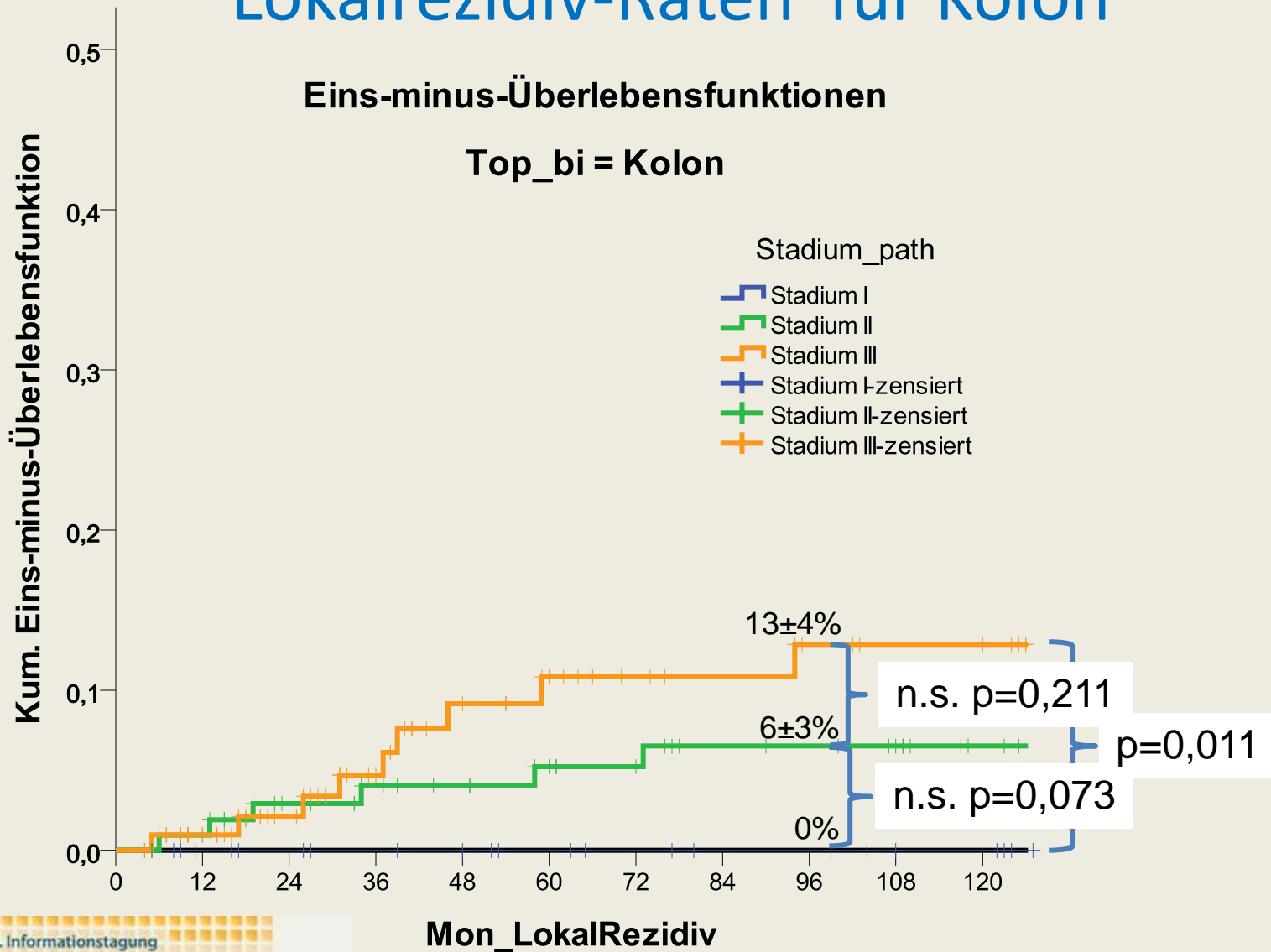
# Ergebnis II

## Paarweise Vergleiche

		Stadium I	Stadium II
Lokalisation		Sig.	Sig.
Kolon	Stadium I		
	Stadium II	0,073	
	Stadium III	0,011	0,211
Rektum	Stadium I		
	Stadium II	0,391	
	Stadium III	0,001	0,016

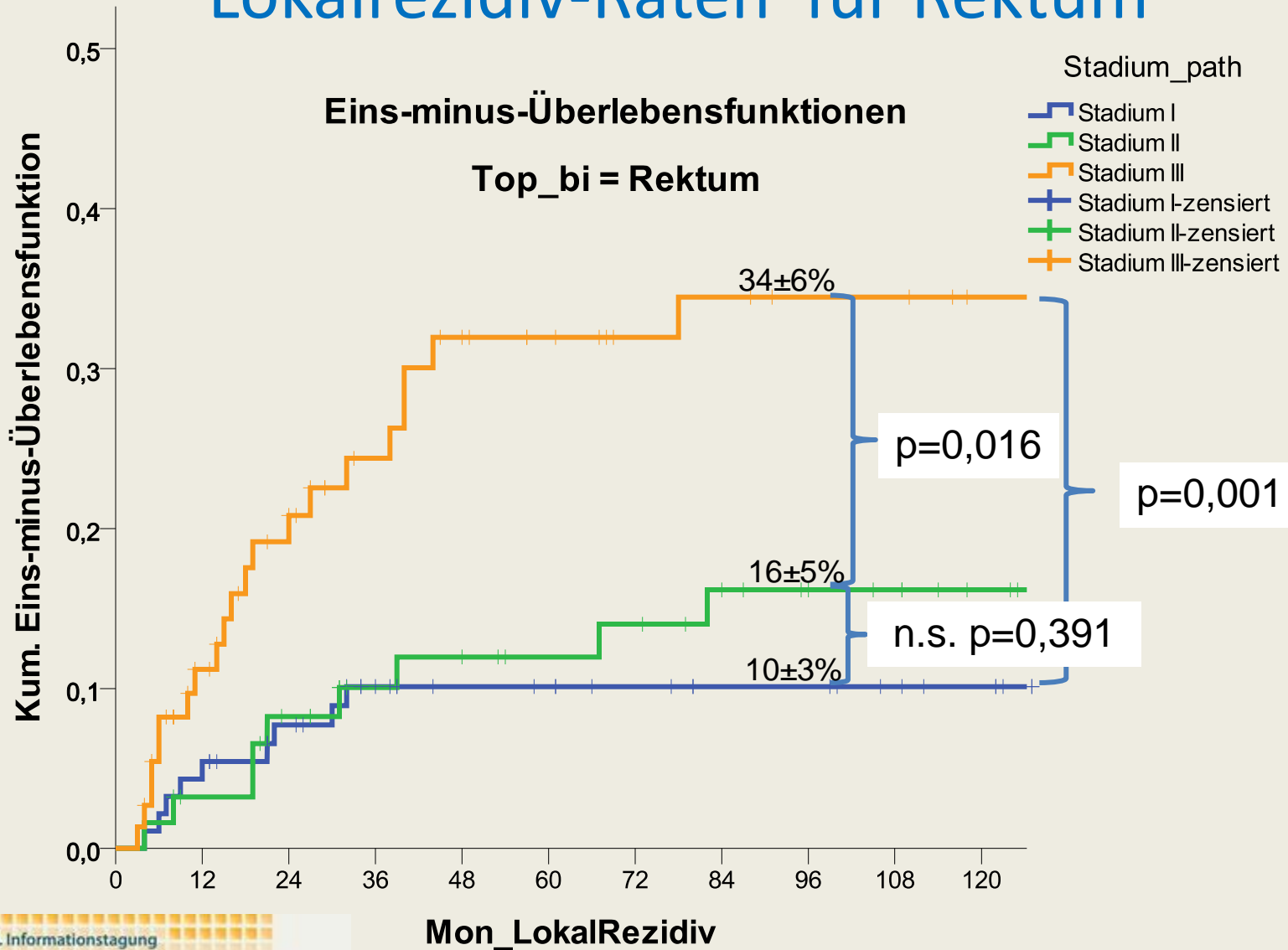
# Ergebnis III

## Lokalrezidiv-Raten für Kolon



# Ergebnis IV

## Lokalrezidiv-Raten für Rektum



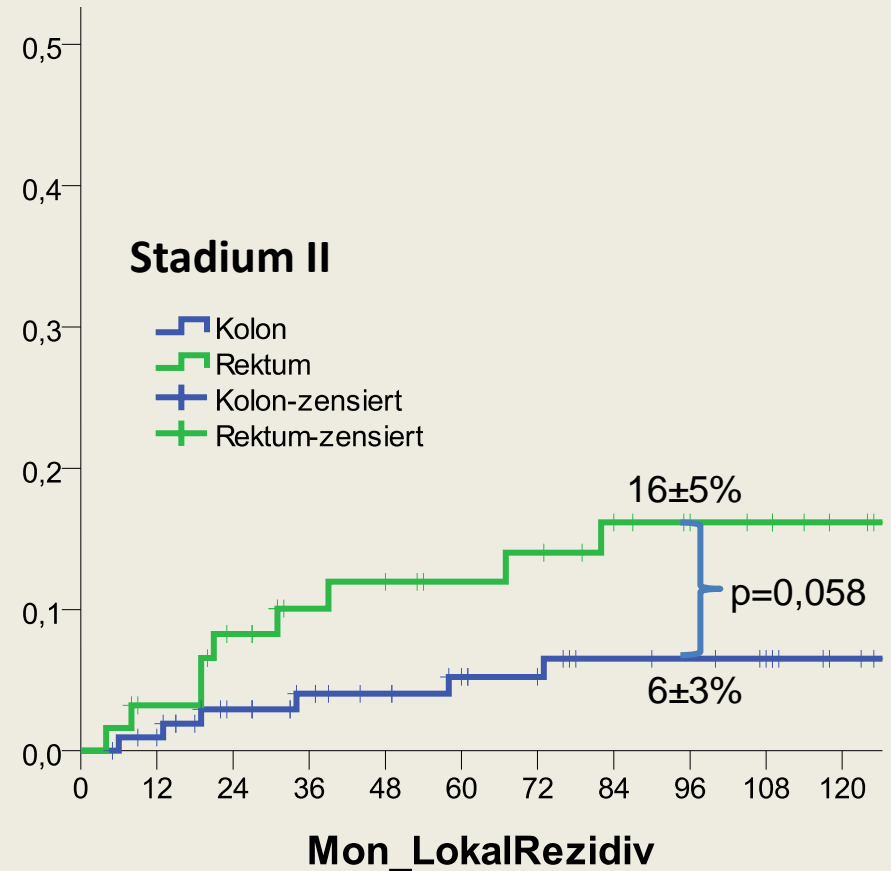
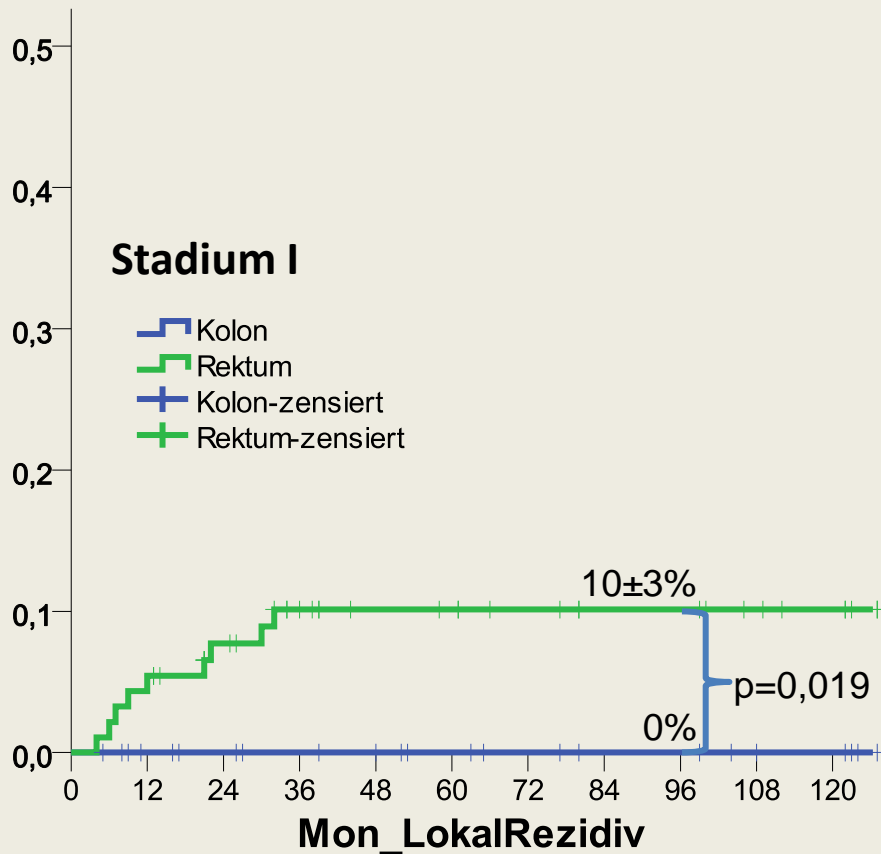
# Gegenprobe

## Paarweise Vergleiche innerhalb gleicher Stadien

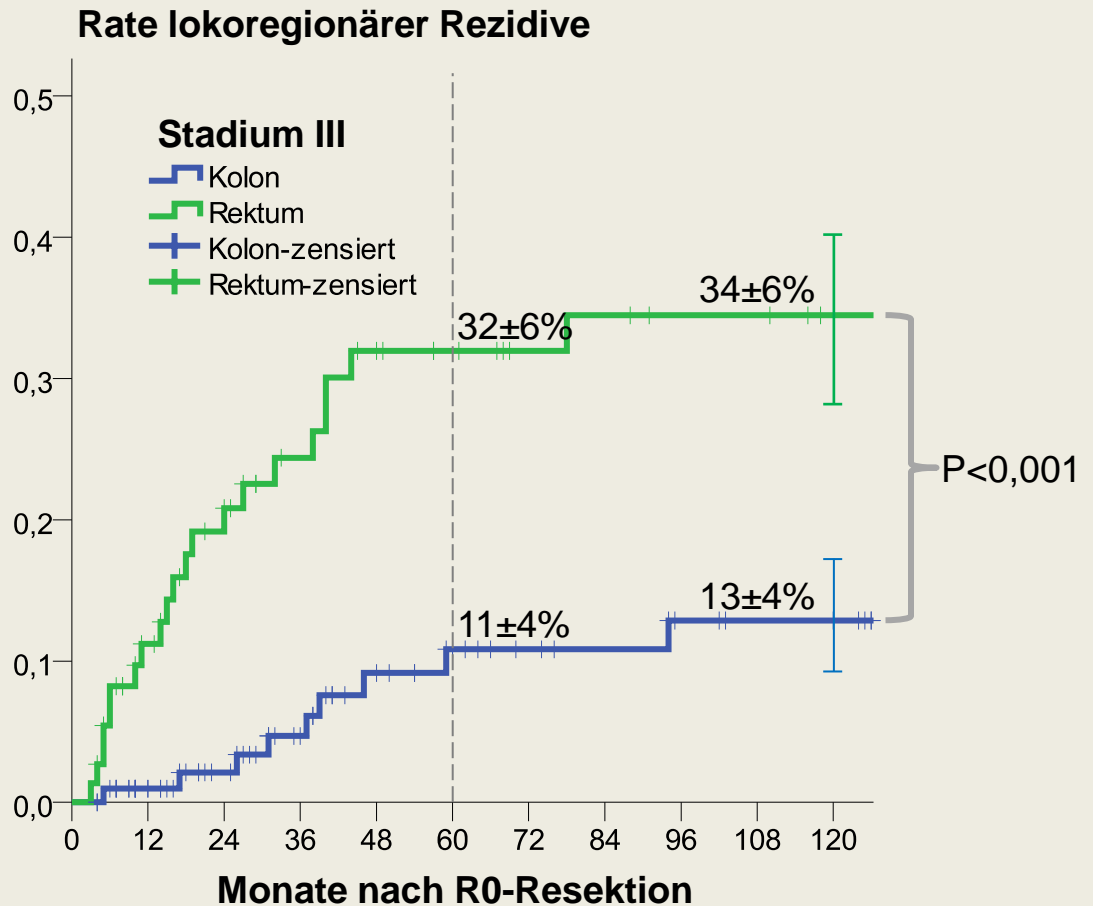
	Stadium I	Kolon
		Sig.
Stadium I	Kolon	
	Rektum	,019
Stadium II	Kolon	
	Rektum	,058
Stadium III	Kolon	
	Rektum	,000

# Lokalrezidiv-Raten Stadium I- II

## Eins-minus-Überlebensfunktionen



# Lokalrezidiv-Raten Stadium III




Patienten	Kolon	104	50	38
	Rektum	74	31	21



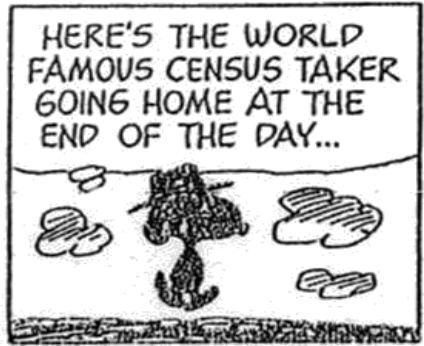
*Dies ist das Ende des  
Unterrichts, aber  
noch nicht ganz das  
Ende der Geschichte.*

## Am nächsten Morgen im Operationsaal



A photograph of a sunset over the ocean. The sun is low on the horizon, creating a bright, shimmering path of light across the water. The sky is filled with soft, colorful clouds in shades of orange, pink, and purple.

*... und wenn sie nicht  
gestorben sind ....*



**Danke  
für Ihre  
Geduld**