



## Überlebenszeit- und Rezidivanalysen

Dr. Christoph Meisner

# Gliederung

1. Ergebnisqualität in der Onkologie: u.a. Analyse der kumulierten Inzidenz von Ereignissen im Zeitverlauf
2. Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion, Überlebenszeitfunktion, Hazard Funktion
3. Schätzung von Überlebenszeitfunktion und Inferenzstatistik: Kaplan-Meier-Schätzer, Log-rank Test, Cox Modell
4. Beispiel
5. Diskussion: Varianten und Grenzen

# Ergebnisqualität in der Onkologie: Inzidenz von Ereignissen im zeitlichen Verlauf

## 1. Überlebenszeit:

- Startzeitpunkt festlegen: Zeitpunkt der Diagnose (Zeitpunkt Operation, Zeitpunkt Ende der Therapie)
- Endezeitpunkt festlegen: Todestag
- Variante: Krankheitsspezifische Überlebenszeit

## 2. Rückfallsfreie Zeit (Krankheitsfreie Zeit):

- Startzeitpunkt festlegen
- Endeereignis: Rückfall = Lokalrezidiv, Lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase ; Problem: Validierung der Diagnose
- Endezeitpunkt: Tag der Diagnose (frühestmöglicher Tag)
- Varianten:
  - Rezidivfreie Zeit
  - Metastasenfreie Zeit

# Rechtszensierung

- Zur Berechnung der Überlebenszeit muss ein Startzeitpunkt festgelegt werden.
- Für manche Patienten kann der exakte Startzeitpunkt unbekannt sein.
- Man weiß aber, dass der Startzeitpunkt vor einem bekannten Zeitpunkt liegt, d.h. die Überlebenszeit ist dann größer als der mit dem bekannten Zeitpunkt berechnete Wert.
- Diese Phänomene trifft in der Onkologie zwar zu, wird aber selten berücksichtigt.

# Linkszensierung

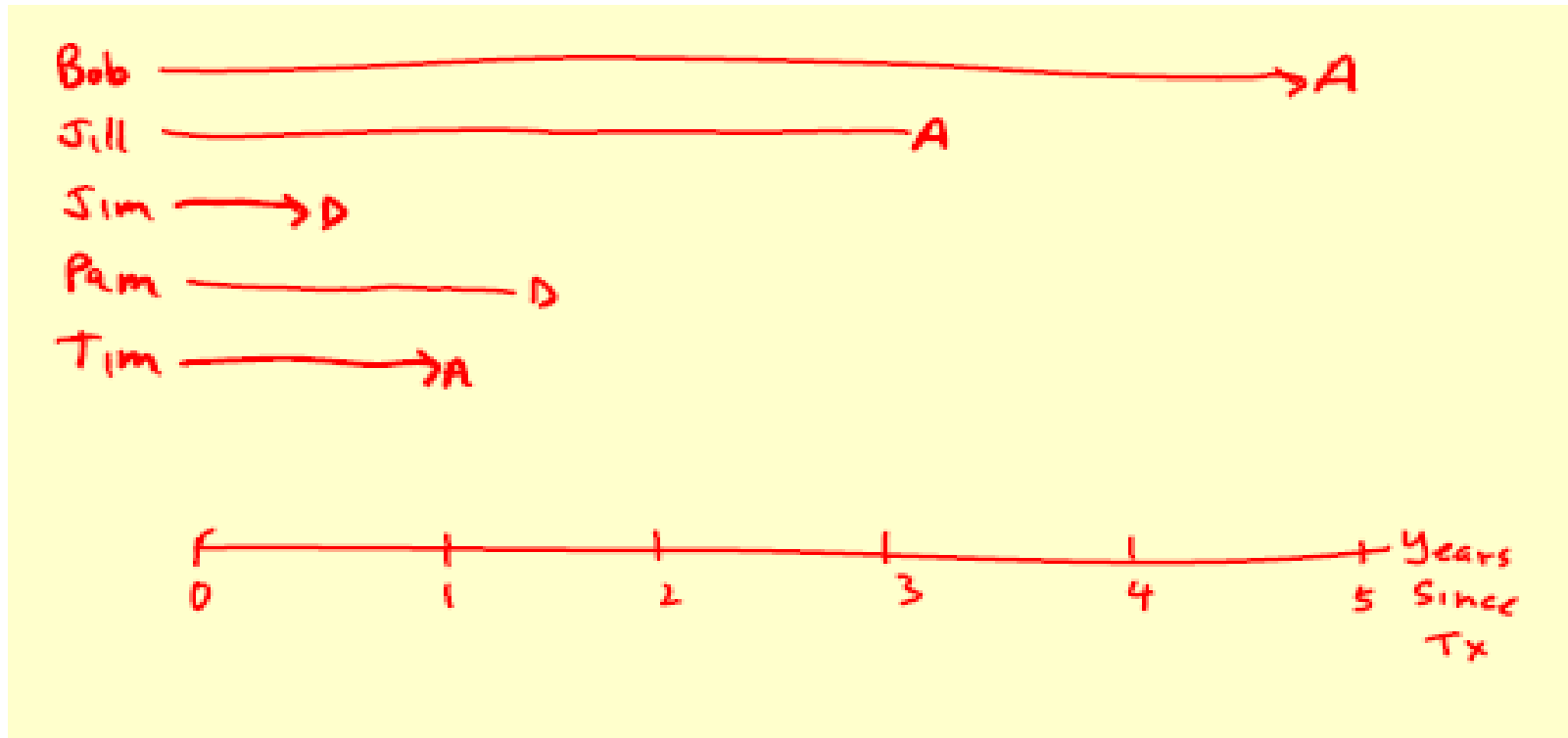
- Zur Berechnung der Überlebenszeit muss ein Endezeitpunkt festgelegt werden.
- Für Patienten, bei denen das Zielereignis eingetreten ist, ist die Festlegung des Endezeitpunktes kein Problem.
- Für Patienten, bei denen das Zielereignis zum Zeitpunkt der Auswertung der Daten nicht eingetreten ist weiß man aber, dass der Endezeitpunkt nach einem bekannten Zeitpunkt liegt, d.h. die Überlebenszeit ist dann größer als der mit dem bekannten Zeitpunkt berechnete Wert.
- Diese Phänomen muss in der statistischen Berechnung berücksichtigt werden.

# Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion, Überlebenszeitfunktion, Hazard Funktion

No Mathematics today

Aber: Alle Überlebenszeitanalyse basiert auf der Analyse dieser Funktionen.

# Typische Daten



Magder 2011

# Überlebenszeitanalyse: Welche Parameter sind interessant?

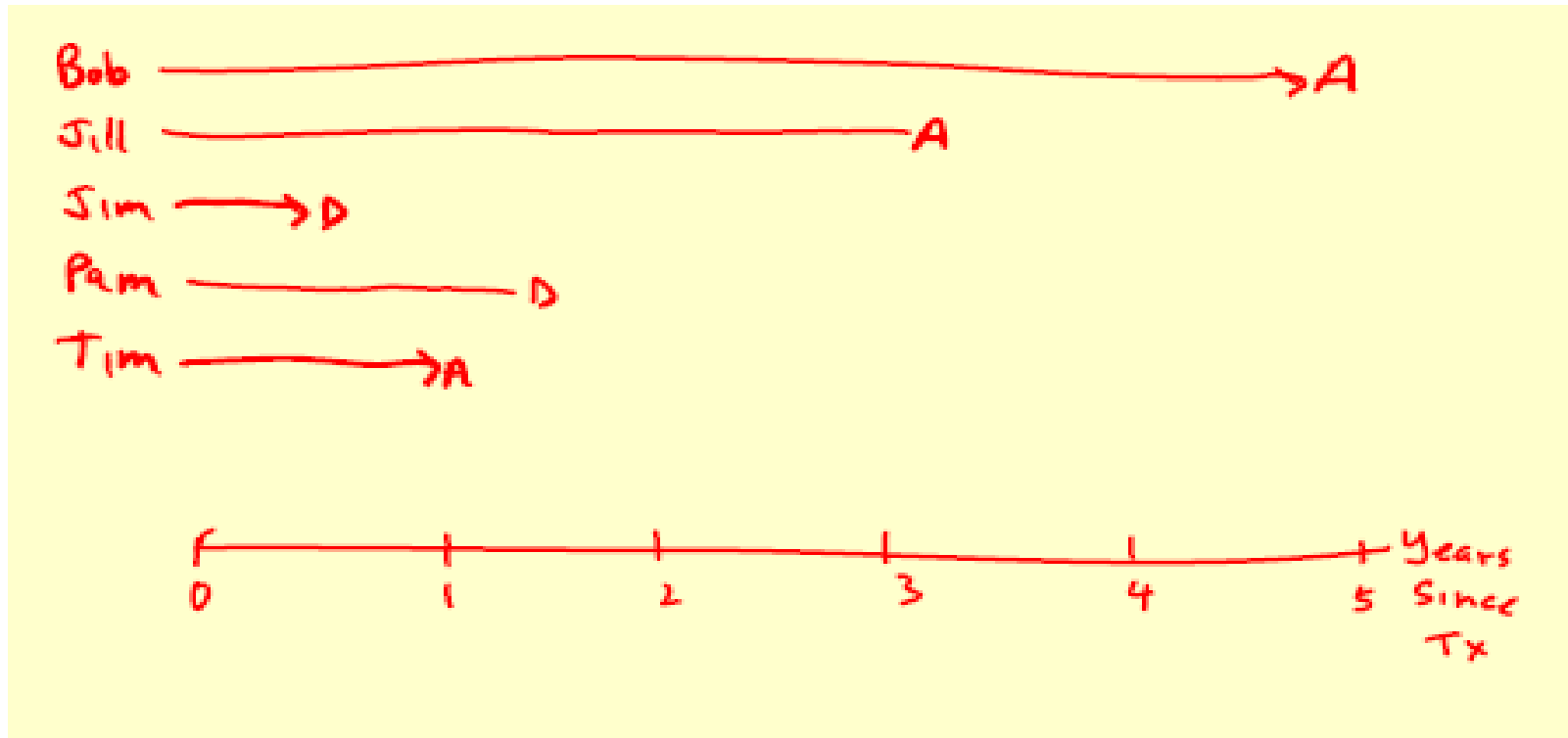
- Die Inzidenz von Ereignissen im Zeitverlauf ist mathematisch gesehen ein stochastischer Prozess, der durch bestimmte Parameter charakterisiert wird, z.B.
  - Als Rate (z.B. Inzidenzrate)
  - Als relative Rate in zwei oder mehreren Gruppen (z.B. Relatives Risiko, Hazard Ratio)
  - Als Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Ereignisses in einer bestimmten Zeitperiode (z.B. 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit)
  - Als mittlere oder mediane Zeit bis zu einem Ereignis



# Überlebenszeitanalyse: Statistische Verfahren

- Die Schätzung und die inferenzstatistische Analyse der Parameter ist komplex und nicht möglich mit (einfachen) Standardmethoden (wie z.B. t-Tests, Chi-Quadrat-Test etc.).
- Die speziellen dafür entwickelten Methoden sind die Methoden der Überlebenszeitanalyse.

# Typische Daten



Magder 2011

# „Trick“ der Schätzung von Überlebenszeitfunktionen

1. Auf der Basis aller zu einem beliebigen Zeitpunkt beobachteten Patienten („Patienten unter Risiko“) kann eine Hazard Funktion geschätzt werden.
2. Aus der Hazard Funktion können dann alle anderen Überlebensfunktionen und Parameter geschätzt werden.

Voraussetzung: Die Prognose der zu einem Zeitpunkt zensierten Patienten ist die gleiche wie die Prognose, der zu diesem Zeitpunkt nicht zensierten Patienten, d.h. die Zensierung ist unabhängig bezüglich der Überlebenszeit.

=> Diese Theorie ist Grundlage für die Kaplan-Meier-Schätzer und den Log-rank Test zum Vergleich von zwei Überlebenszeitfunktionen

# Proportional Hazards Model: Funktion aus Zeit und Prädiktor

Hierbei besteht die Annahme, dass

$$h(t \mid \text{Prädiktor nicht vorhanden}) = h_0(t)$$

$$h(t \mid \text{Prädiktor vorhanden}) = h_0(t) HR$$

wobei  $HR$  = „Harzard Ratio“ und  $0 < HR < \infty$

# Multivariable Proportional Hazards Model

Hierbei besteht die Annahme, dass

$$h(t) = h_0(t) (HR_m)(HR_r)(HR_s) \dots$$

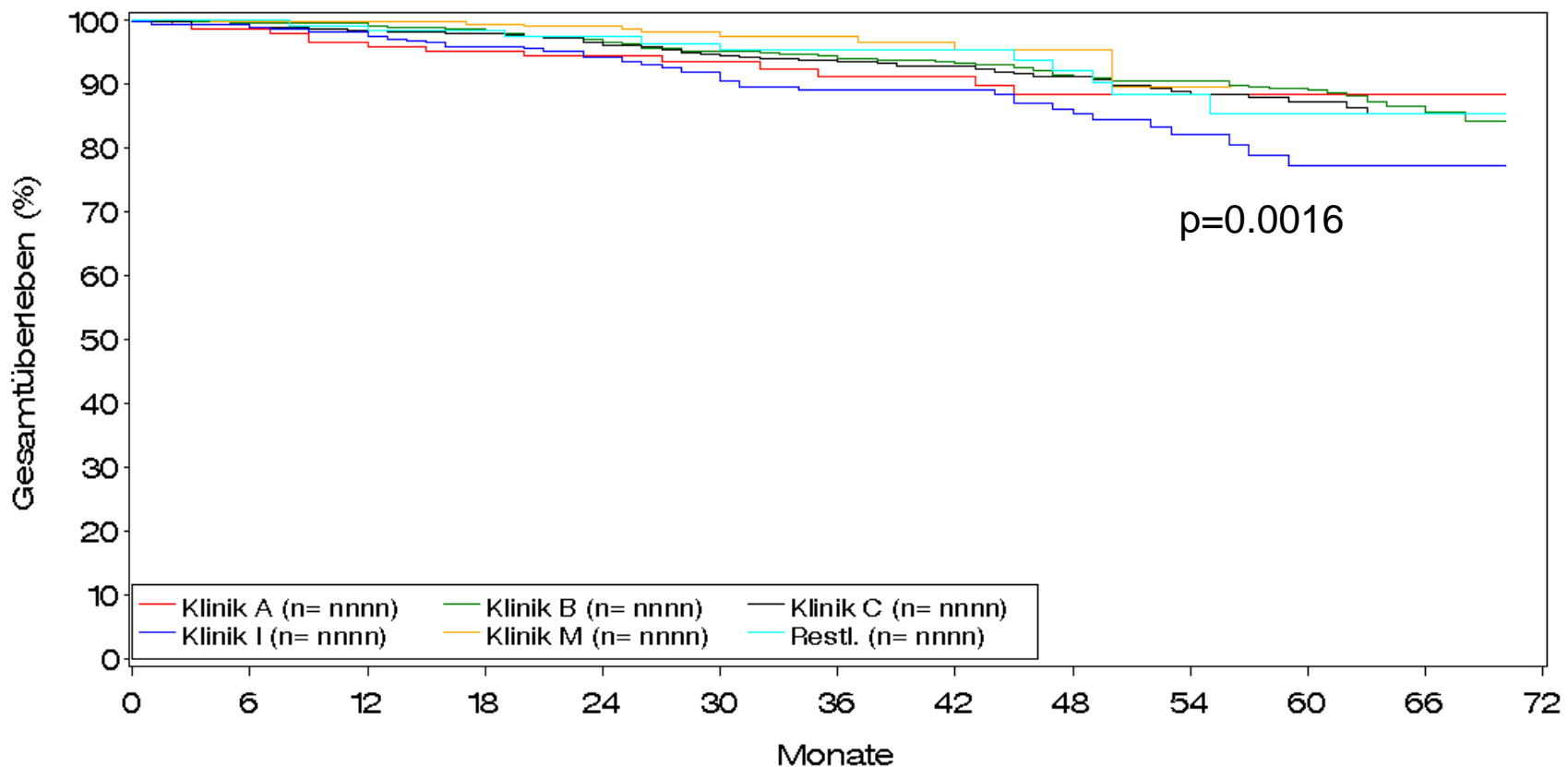
⇒ Das Multivariable Proportional Hazards Model wird in der Epidemiologie verwendet, wenn man Strukturungleichheiten (rechnerisch) ausgleichen will.

⇒ Risikoausgleich

# Beispiel: Benchmarking OSP Stuttgart: Klinikvergleich (Kaplan-Meier-Schätzer und Log-rank Test)

Kaplan — Meier — Schätzer für die Überlebenswahrscheinlichkeit

Patienten der Optimalen Population mit Mamma — Karzinom



# Beispiel: Benchmarking OSP Stuttgart: Klinikvergleich (Cox-Regression zum Gesamtüberleben, n=3148)

		p-Wert	Hazard-Ratio (95% KI)
<b>Klinik</b>	<b>Klinik 1</b>	0.5902	1.18 (0.64 – 2.17)
	<b>Klinik 2</b>		1
	<b>Klinik 3</b>	0.4150	1.14 (0.83 – 1.57)
	<b>Klinik 4</b>	0.0064	1.85 (1.19 – 2.88)
	<b>Klinik 5</b>	0.4966	0.73 (0.30 – 1.81)
	<b>Klinken 6-10</b>	0.7853	0.90 (0.43 – 1.88)
<b>Kohorte</b>	<b>kontinuierlich (1 – 21)</b>	0.3916	1.01 (0.98 - 1.05)

adjustiert für:

Alter, T-Klassifikation, N-Klassifikation, Grading, Hormonrezeptorstatus

# Beispiel: Benchmarking OSP Stuttgart: Klinikvergleich (Cox-Regression zum Gesamtüberleben, n=2479)

		p-Wert	Hazard-Ratio (95% KI)
<b>Klinik</b>	<b>Klinik A</b>	0.8217	1.09 (9,59 - 2,39)
	<b>Klinik B</b>		1
	<b>Klinik C</b>	0.6115	1.12 (0.73 - 1.70)
	<b>Klinik I</b>	0.0002	2.78 (1.62 - 4.77)
	<b>Klinik M</b>	0.4211	0.75 (0.37 - 1.52)
	<b>Klinken D, F, L, N</b>	0.5324	0.69 (0.21 - 2.24)
<b>OP-Methode</b>	<b>BET</b>		1
	<b>MT ohne Aufbau</b>	0.7633	0.94 (0.60 - 1.45)
	<b>MT mit Aufbau</b>	0.8833	0.92 (0.27 - 3.07)
<b>Strahlentherapie abweichend von Leitlinien</b>		0.0012	2.07 (1.33 - 3.22)
<b>Chemo-/Hormontherapie abweichend von Leitlinien</b>		0.0316	1.49 (1.04 - 2.13)
<b>Kohorte</b>	<b>kontinuierlich (1 - 6)</b>	0.2611	1.09 (0.94 - 1.26)

adjustiert für:

Alter, T-Klassifikation, N-Klassifikation, Grading, Hormonrezeptorstatus, Histologie



# Varianten

z.B.:

- Zeitlich veränderbare Prädiktoren
- Konkurrierende Risiken
- Relative Überlebensfunktionen

# Grenzen?

- Es gelten weitere Voraussetzungen (Co-Linearität, Proportional Hazards Annahme, Begrenzung bei Zahl der einzubeziehenden Prädiktoren (mindestens 10 Ereignisse pro Prädiktor)
- Selektionsbias (Vollzähligkeit)
- Heterogenität der Patientenkollektive: weitere Faktoren?
  - Komorbidität
  - Re-Operation
  - Qualität der Behandlung (Prozeß)
  - ???

# Kontakt

Dr. Christoph Meisner

Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen  
Silcherstraße 5

Tel. 07071 / 298 5072

email: [christoph.meisner@med.uni-tuebingen.de](mailto:christoph.meisner@med.uni-tuebingen.de)

Literatur beim Autor



UNIVERSITÄTS  
KLINIKUM  
TÜBINGEN

Universitätsklinikum Tübingen

**Kompetenz  
mit Herz**

[www.uniklinikum-tuebingen.de](http://www.uniklinikum-tuebingen.de)

**Vielen Dank  
für Ihre Aufmerksamkeit!**

