

Überlebensstatistik mit GTDS

Bei Organzentren wird immer wieder die Angabe des OAS (Overall Survival) und des DFS (Disease Free Survival) gefordert. GTDS berechnet diese Angaben in der Regel mit der Kaplan-Meier-Methode.

Die Kaplan-Meier-Methode ist zunächst einfach ein Rechenverfahren, das zu bestimmten Zeitpunkten berechnet, wie hoch die Überlebenswahrscheinlichkeit ist, Details siehe

<http://de.wikipedia.org/wiki/Kaplan-Meier-Sch%C3%A4tzer>

Dabei ist „Überleben“ nicht ganz wörtlich zu nehmen, denn es geht hier nicht nur um Tod oder Leben, sondern auch um das rezidivfreie Überleben, also wie lange es dauert, bis die Tumorerkrankung wieder auftritt.

Der Grundgedanke des Rechenverfahrens ist, dass Zielereignisse auftreten, zu denen die Überlebenswahrscheinlichkeit erneut berechnet (genauer gesagt geschätzt) wird.

Diese Zielereignisse sind beim OAS der Tod, beim DFS irgendeine Art von Rezidiv oder das Auftreten eines Zweitumors oder das Eintreten des Todes. GTDS bietet auch noch das allgemein rezidivfreie, das lokalrezidivfreie und das metastasenfreie Überleben an. Dort sind die Zielereignisse irgendeine Art Rezidiv, ein lokoregionäres Rezidiv oder das Auftreten einer Metastase.

Wie beschrieben, wird bei Eintreten eines Zielereignisses die Überlebenswahrscheinlichkeit neu berechnet. An dieser Stelle fließen in die Berechnung auch die Fälle ein, die noch unter Beobachtung stehen. Beispiel

Patient A stirbt 7 Monate nach Diagnose

Patient B lebt nach 19 Monaten noch, man weiß aber nicht, ob er aktuell noch lebt

Patient C stirbt 12 Monate nach Diagnose

Patient D lebt nach 5 Monaten noch, man weiß aber nicht, ob er aktuell noch lebt

Zum Zeitpunkt, an dem Patient A stirbt, sind Patient A, B und C unter Beobachtung. Von D weiß man zu diesem Zeitpunkt nichts. Solche Fälle nennt man zensiert*. Die Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt 7 Monate ist also $2/3=66,7\%$ (2 der 3 Patienten leben weiter). Hätte man D 9 Monate nachbeobachtet, wäre sie $3/4=75\%$ gewesen.

Daraus wird unmittelbar deutlich, wie wichtig es ist, alle Patienten möglichst lange nachzubeobachten.

* Der Gebrauch des Begriffs „zensiert“ ist in diesem Dokument nicht immer ganz korrekt. Eigentlich sind alle Beobachtungen, bei denen kein Zielereignis eintritt, zensiert, genauer rechts-zensiert. Qualitätsmindernd für die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt sind aber vor allem die Fälle, deren Beobachtungszeit kürzer ist, als bis zu diesem Zeitpunkt, und diese werden daher gesondert hervorgehoben.

Was bedeutet nachbeobachten?

Zu jedem Ereignis gibt es ein Nicht-Ereignis, das ebenso sorgfältig registriert werden muss:

Art der Auswertung	Ereignis	GTDS-Maske	Nicht-Ereignis	GTDS-Maske
OAS	Tod	Abschluss => Sterbedatum	Patient lebt	Verlauf Untersuchungsdatum, ggf. ohne Tumorbezug, u.U. auch Aufenthalte oder Therapieinformationen
Lokalrezidivfreies Überleben	Lokalrezidiv	Verlauf Rezidiv in Primärtumor oder Lymphknoten (genauer gesagt: alles außer „Kein Tumor“ oder unbekannt/leer)	Patient ist in Primärtumor und Lymphknoten tumorfrei	Verlauf In Gesamtbeurteilung eine Art von Tumorfreiheit oder kein Tumor in Primärtumor und Lymphknoten
Metastasenrezidivfreies Überleben	Metastasierung (bei vorheriger Metastasenfreiheit)	Verlauf „Neue Metastasen“	Patient hat zur Zeit keine Metastasen	Verlauf In Gesamtbeurteilung eine Art von Tumorfreiheit oder „Keine Fernmetastasen“
Rezidivfreies Überleben	Lokalrezidiv oder Metastasierung	Verlauf einer der Einträge in den zwei vorgenannten Kategorien	Keinerlei Anzeichen von Tumor-erkrankung	Verlauf In Gesamtbeurteilung eine Art von Tumorfreiheit oder „Kein“ in allen drei Kategorien
Ereignisfreies Überleben	Wie rezidivfrei, aber zusätzlich auch Tod und Zweitumor	Verlauf Irgendein Rezidiveintrag oder neue Diagnose mit späterem Datum oder Abschluss mit Tod (und ggf. Eintrag von tumorbezogenem Tod oder nicht), bei mehreren Tu. ggf. mit Zurodnung zum korrekten Tumor	Keinerlei Anzeichen von Tumor-erkrankung, nicht gestorben und keine weitere, spätere Tumordiagnose	Verlauf In Gesamtbeurteilung eine Art von Tumorfreiheit oder „Kein“ in allen drei Kategorien und kein Sterbedatum eingetragen und keine spätere Diagnose

Umsetzung in GTDS

OAS

OAS wird aus den Daten der Auswertungstabelle berechnet, und zwar aus einem wählbaren Punkt für den Beginn (Diagnosedatum Therapiebeginn, Datum erste Metastase) und dem Sterbedatum (Zielereignis) oder dem Datum der letzten Information (Nicht-Zielereignis) (Spalte LETZTE_INFO_DATUM bzw. LINF_DAT in den meisten Auswertungstabellen).

Hinweis: Dabei macht es nichts aus, wenn gleichzeitig zum vorhandenen Sterbedatum ein späteres Datum der letzten Information existiert, z.B. weil eine Autopsie vorgenommen wurde, denn das Datum ist dann nicht relevant)

Rezidivfreies Überleben und DFS

Die übrigen Überlebenszeiten können grundsätzlich mehrfach berechnet werden, z.B. wenn ein Rezidiv erfolgreich behandelt wird. In machen Fragestellungen können unter diesem Aspekt auch tumorfreie Zeiten addiert werden. Beim DFS wird allerdings nur das erste Intervall berechnet, da es eine „Freiheit“ nach den Ereignissen Zweitumor und Tod nicht gibt. Häufig ist auch sonst nur das erste Intervall bis zum Eintreten des jeweiligen Zielereignisses gefragt.

In der Tabelle „AUSWERTUNG_INTERVALL“ werden die unterschiedlichen Intervallarten eingetragen und im zweiten Schritt für die Berechnung des Überlebens verwendet.

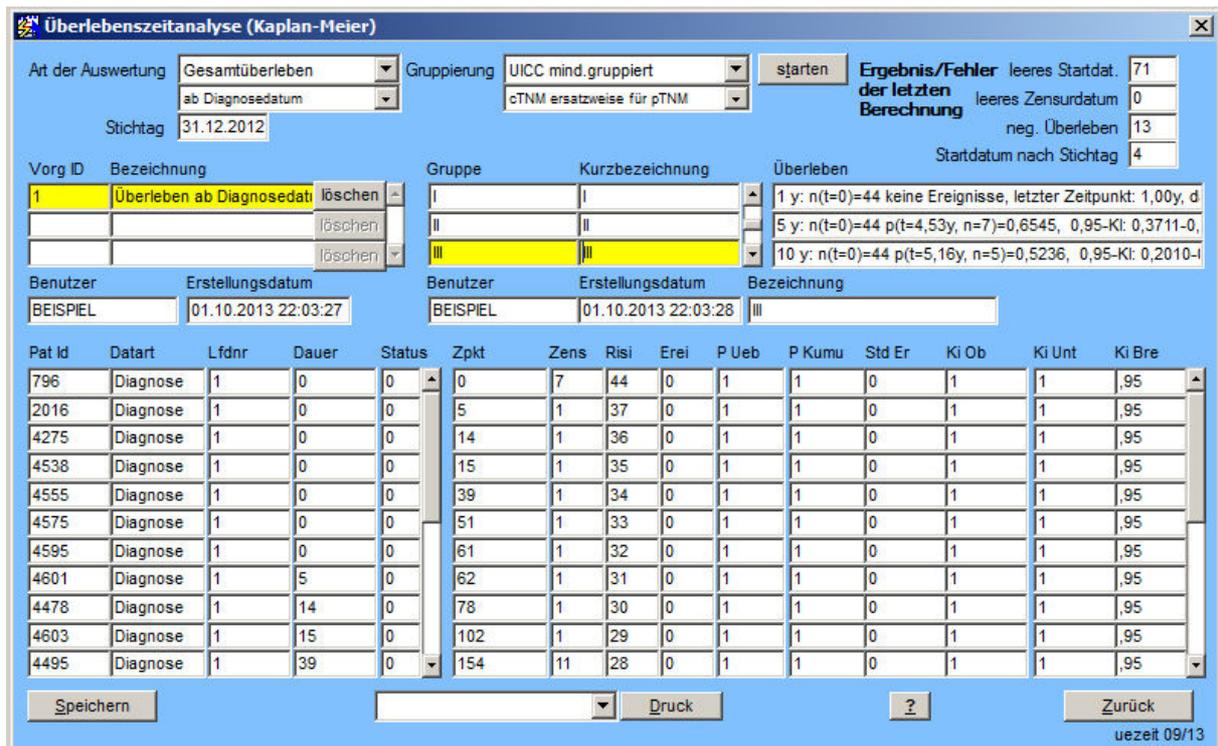
Vorg_ID	Pat ID	Tu. Typ	Kennung	Beginn	Datenart	Lfd.	Ende	Datenart	LfdNr.	Zusatz Inf.	Länge	
0	3535	1	ereignisfr	tORKKnn	02.05.2010	Verlauf	1	15.01.2011	Verlauf	3	1	258
0	3535	1	lokalrezid	tORKK	02.05.2010	Verlauf	1	15.01.2011	Verlauf	3	1	258
0	3535	1	lokalrezid	fOKKK	02.02.2011	Verlauf	2	02.04.2011	Verlauf	4	2	59
0	3535	1	metastas	fOKKK	02.05.2010	Verlauf	1	02.04.2011	Verlauf	4	1	335
0	3535	1	rezidivfre	tORKK	02.05.2010	Verlauf	1	15.01.2011	Verlauf	3	1	258
0	3535	1	rezidivfre	fOKKK	02.02.2011	Verlauf	2	02.04.2011	Verlauf	4	2	59

Man sieht, daß am 15.1.11 ein Lokalrezidiv eingetreten ist, das am 2.2.11 erfolgreich therapiert wurde. Daher gibt es ein Intervall *ereignisfrei* (DFS), das mit dem *lokalrezidivfreien* und dem allgemein *rezidivfreien* Intervall zusammenfällt. Wegen der erfolgreichen Behandlung gibt es von den beiden letztgenannten ein weiteres Intervall.

Bei der Berechnung einer Überlebensstatistik wird das Ende-Datum dem Zielereignis zugeordnet, wenn in der Spalte Kennung an erster Position ein „t“ (wie Tumor) steht, und dem Nicht-Zielereignis, wenn dort ein „f“ (wie „tumorFrei“) steht. Die übrigen Angaben in Kennung geben Auskunft zu den Inhalten von „Gesamtbeurteilung“ - „Primärtumor“ - „Lymphknoten“ - „Metastasen“ - Tod (j/n) - Zweitumor (j/n) zum Ende des Intervalls. Daraus kann man also die Begründung lesen, warum ein Intervall beendet wurde.

Hinweis: Auch bei der Angabe von Tumorresten wird ein Intervall beendet, da dies ja auf ein Rezidiv hindeutet

Bei allen Auswertungen werden Rohdaten an das Paket „UEZEIT“ übergeben, das dann die weitere Verarbeitung vornimmt. Einen Blick auf diese Daten zeigt folgende Maske



Links sind die einzelnen Fälle mit den jeweiligen Überlebensdauern und dem Status (1=Zielereignis eingetreten, 0=Zielereignis nicht eingetreten) zu sehen, rechts die daraus berechneten Wahrscheinlichkeiten sowie Angaben zum sogenannten Konfidenzintervall, d.h. wie genau die Schätzung für die jeweilige Wahrscheinlichkeit ist. Man sieht, daß die Wahrscheinlichkeiten nur bei Eintreten von Ereignissen neu berechnet werden.

Wichtig: Da zu einem Zeitpunkt mehrere Ereignisse auftreten können (oder Zielereignisse nicht beobachtet werden), ist hier keine Patienten- oder Fallzuordnung mehr möglich.

Bedeutung des Stichtags

Der Stichtag gibt an, bis zu welchem Tag das verfügbare Follow-up vollständig eingearbeitet ist. D.h. ob ein Zielereignis eingetreten ist oder nicht wird zu diesem Tag festgelegt. Patienten, die beispielsweise nach dem Stichtag versterben, gehen in die Auswertung als lebende Patienten mit der Überlebenszeit bis zum Stichtag ein. Damit wird vermieden, dass die Auswertung in ihren Ergebnissen zuverlässiger und weniger instabil ist, da sich, wie oben gezeigt wurde, ein mangelhaftes Follow-up eventuell negativ auswirkt. Wäre der Stichtag immer tagesaktuell, würden die Daten mit jedem Tag veralten.

Bedeutung der Fehler-/Ergebnismeldungen

Ergebnis/Fehler der letzten Berechnung	leeres Startdat.	71
	leeres Zensurdatum	0
	neg. Überleben	13
	Startdatum nach Stichtag	4

Bei zeitlich plausibler Dokumentation sollten hier keine Fälle angezeigt werden. Leeres Startdatum hieße beispielsweise leeres Diagnosedatum. Auch ein Startdatum nach dem Stichtag sollte durch die Art der Filterung an die Überlebensstatistik normalerweise vermieden werden.

Datensätze mit negativen Überlebenszeiten findet man im linken unteren Block.

Pat Id	Datart	Lfdnr	Dauer	Status
555	Diagnose	7	-3528	1
44	Diagnose	2	-3412	1
555	Diagnose	2	-1461	1
555	Diagnose	3	-1178	1
240	Diagnose	1	-1109	1
56	Diagnose	22	-596	1
434	Diagnose	4	-263	1

Handhabung negativer Überlebenszeiten im DFS

Unter Umständen kann es vorkommen, dass ein Zweitumor auftritt, bevor ein Ersttumor als tumorfrei registriert wird. In diesem Fall kommt es beim DFS (zunächst) zu negativen Überlebenszeiten ohne dass eine Verletzung der Datumshierarchie aufgetreten ist. Seit Juli 2013 wurde das Programm entsprechend geändert, dass die gemessene Überlebenszeit in diesem Fall auf 0 Tage gesetzt wird und der Ende-Status auf 0 (Zielereignis nicht eingetreten). Das führt faktisch mehr oder weniger zu einem Ausschluss solcher Fälle aus der Berechnung. Sollte es erwünscht sein, dass der Ende-Status auf 1 (Zielereignis eingetreten) bleibt, ist der GTDS-Parameter AUSW.INTERVALL_FLAGS mit NEGZEITZWEIT_EREIGNIS zu belegen.

Anforderungen an die Auswertung

Ein „OAS“, „DFS“ oder sonst wie geartetes Überleben gibt es in der pauschalen Formulierung nicht, da ja die Statistik aus einer zeitlichen Reihenfolge von Werten besteht. Grundsätzlich gibt es zwei Wege, diese Situation zu handhaben.

- 1) Grafische Darstellung der Werte als „Kaplan-Meier-Kurve“ - kann in der gezeigten Maske über „Druck“ gestartet werden
- 2) Die (geschätzte) Überlebenswahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt (1, 5, 10 Jahre nach Diagnose beispielsweise). Dies sind dann meist einzelne Prozentwerte - ist für diese Beispiel in der Maske oben rechts zu sehen.

Zu 2) Für die Überlebenswahrscheinlichkeit an bestimmten Punkten wird nicht nur der Wert angezeigt, sondern eine ganze Reihe von Parametern, die helfen, die Qualität der Aussage zu bewerten. Diese Ausgabe erscheint auch in den meisten Organzentrumsauswertungen und soll nachfolgend erläutert werden.

Beispiel

5 y: $n(t=0)=90$ $p(t=4,28y, n=22)=0,8465$, 0,95-KI: 0,7258-0,9672, letzter Zeitpunkt: 4,93y, danach unter Risiko: 16, Anzahl Zensierte: 67, Anzahl Ereignisse: 7, Prozent Zensierte: 74,44

5 y / 5 j	Es handelt sich um ein 5-Jahresüberleben
$n(t=0)=90$	90 Fälle sind in die Auswertung eingeflossen Das „n“ am Anfang ($t=0$) war 90
$p(t=4,28y, n=22)=0,8465$	Der Schätzer für die Überlebenswahrscheinlichkeit ist 84,65 % Dies errechnet sich aus dem letzten Eintreten von einem oder mehreren Zielereignisse vor der Grenze 5 Jahre (in diesem Fall 4,28 Jahre). Zu diesem Zeitpunkt standen nur noch 22 Fälle unter Beobachtung (68 sind vorher durch Zensierung oder Eintreten des Zielereignisses herausgefallen)
0,95-KI: 0,7258-0,9672	Das 95%-Konfidenzintervall (in dem zu 95% Wahrscheinlichkeit der wahre Wert liegt) des Schätzers ist zwischen 75,28% und 96,72% (also nicht sehr genau!)
danach unter Risiko: 16	Nach dem Zeitpunkt 5 Jahre sind nur noch 16 Fälle unter Beobachtung
Anzahl Zensierte: 67	67 Fälle sind vor dem Zeitpunkt 5 Jahre zensiert worden
Anzahl Ereignisse: 7	Bis zum Zeitpunkt 5 Jahre sind 7 Ereignisse aufgetreten
Prozent Zensierte: 74,44	= $67 / 90$ (Anzahl der vor diesem Zeitpunkt Zensierter durch Anzahl am Anfang) *
(Zur Kontrolle)	$67+7+16=90$

* Ein großer Anteil vor einem Zeitpunkt Zensierter ist nicht a priori beunruhigend. So ist ein Patient aus dem Jahr 2010 in 2011 beim 5-Jahresüberleben zwangsläufig vorher zensiert, sofern kein entsprechendes Ereignis eingetreten ist. Werden allerdings nur Patienten aus 2005 analysiert, haben die auch alle die Chance gehabt, so lange beobachtet zu werden und ein hoher Anteil vor dem Zeitpunkt Zensierter deutet dann auf ein Problem beim Follow-up hin.

Bemerkung: Unter Umständen kommt die Ausschrift „Keine Ereignisse“. Das heißt, daß bis zum Zeitpunkt (z.B. 5 Jahre) kein Zielereignis aufgetreten, die Kurve also nicht berechnet worden ist. Wenn eine Zahl gefordert ist, können 100% eingetragen werden.

Besonderheiten und Einstellungen

Berechnung der Intervalle

Die passiert im Rahmen einer Nachbearbeitung des Auswertungslauf 0 oder ggf. bei Start einer Organzentrumsauswertung. Geplant ist hier eine bessere Kontrollierbarkeit, damit die ggf. länger dauernde Füllung nicht unnötig häufig erfolgt.

Wertung der Ereignisse Zweittumor und Tod

Es gibt keine allgemeingültige Definition, wie DFS zu berechnen ist. Man könnte argumentieren, daß Tumorerkrankungen, bei denen eine Interaktion bzgl. Entstehung und Beeinflussung der Überlebenszeit mit dem Ersttumor unwahrscheinlich ist (z.B. frühe Formen von Hauttumoren), und daß solche Erkrankungen nicht als Zweittumor zu werten sind. Eine entsprechende Konfigurationsmöglichkeit ist aber derzeit nicht vorgesehen und müsste wohl auch von der Art des Ersttumors abhängig gemacht werden.

Beim Ereignis Tod wird bisweilen argumentiert, hier würde nur tumorbezogener Tod zählen. Der Tumorbezug des Todes ist aber häufig datenmäßig schwer zu bekommen, was nicht zuletzt auch mit Mängeln in der Todesbescheinigung zusammenhängen kann. Umgekehrt ist es, wenn die Datenlage ausreichend ist, sinnvoll, beispielsweise ein Rezidiv explizit zu dokumentieren. GTDS trifft daher die Unterscheidung standardmäßig nicht. Seit Sommer 2011 gibt es jedoch den GTDS-Parameter AUSW.INTERVALL_FLAGS, der es ermöglicht eine entsprechende Wertung vorzunehmen.

Anmerkung: Es kann normal sein, daß entgegen der Erwartung das DFS besser ist als das OAS. Im DFS werden implizit nur Fälle berücksichtigt, die tumorfrei geworden sind; im OAS ist das nicht notwendigerweise der Fall. Daher handelt es sich hier nicht ohne weiteres um gleiche Gruppen.

Kaplan-Meier-Kurven

Damit in der „Überlebenszeit“-Maske die korrekten Berichte zur Erzeugung der Kurven zur Verfügung stehen, müssen folgende Bericht in den Dynamischen Modulen konfiguriert sein:

aktiv	Ord.	Kennung	Version	Bezeichnung	Änd.Dat.
<input checked="" type="checkbox"/>		UEB		Kaplan-Meier (mit Interv./mit Zens	22.11.2007
<input checked="" type="checkbox"/>		UEB		Kaplan-Meier (ohne Interv./mit Ze	22.11.2007
<input checked="" type="checkbox"/>		UEB		Kaplan-Meier (ohne Interv./ohne	22.11.2007
<input checked="" type="checkbox"/>		UEB		Kaplan-Meier (mit Interv./ohne Ze	22.11.2007
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					

Details für Kaplan-Meier (mit Interv./mit Zensur)

Programm	Dateiname	Dokdatei	
R	R\survival.r	uezeit_mm_mk	Satz einles. (r)

Parameter: R\uezeit_marks_mit_intervall E
Weitere Parameter: \$druckverzeichnis E
Überg.-Mod.:

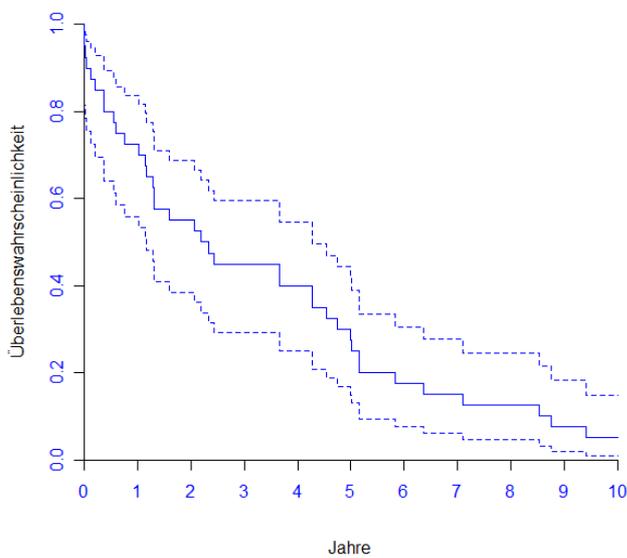
Zentral gepflegtes und parametrisiertes Modul **eigene Kopie**
 aktiviert
ID: 272 spez. Berecht. verwenden **Berechtig.**

Beschreibung
Dokumentation: _____ E
Anzeige: _____ E

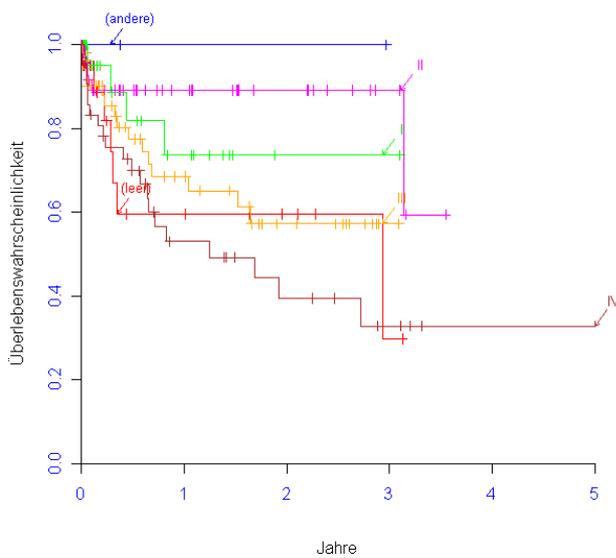
Bezug **Passende Datenart**
 Patientenbezug uezeit
 Abteilung Arzt Register

Die vier unterschiedlichen Einstellungen beruhen auf den Kombinationsmöglichkeiten von

mit / ohne Intervall	Die Konfidenzintervalle werden mit eingezeichnet. Konfidenzintervalle können die Lesbarkeit erschweren, wenn es sich um zu viele gleichzeitig dargestellte Gruppen handelt. Sofern keine Gruppen gebildet werden, wird das Konfidenzintervall unabhängig vom Bericht immer angezeigt
mit / ohne Zensierung	Die Zensierungszeiten werden als sogenannte Ticks mit eingezeichnet.



Grafik (ohne Gruppe) mit Konfidenzintervallen



Grafik mit Gruppen und sog. Ticks

Tipps für Organkrebszentren

Oft wird gefordert, dass Kurven für einzelne Zentren vorgelegt werden soll. Die Herstellung der Primärfallbedingungen in der Maske "Auswertung ansehen" ist jedoch häufig komplex. Hier kann man sich mit folgendem Vorgehen behelfen.

1. Aufruf der Maske Auswertungen (Zentren)

Auswerten	Parameter	Wert	Beschreibung (Hinweise für mögliche V...
Parameter kontrollieren	Beginn	01.01.2006	gültiges Datum im Format tt.mm.jjjj
Auswahl Zentrum	Ende	31.12.2013	gültiges Datum im Format tt.mm.jjjj

Nach Auswahl der Auswertung und Einstellung der korrekten Parameter wird der Zeitraum so gewählt, dass auch ältere Jahrgänge als das Auditjahr mit erfasst werden, z.B. alles seit Beginn des Organkrebszentrums.

Wichtig ist die Auswahl "laut Filterdatei". Die bedingt, dass genau die Datensätze gewählt werden, die auch sonst berücksichtigt werden.

Über das obere Ansehen gelangt man nach der **korrekten** Reihenfolge in die Auswertungsmaske.

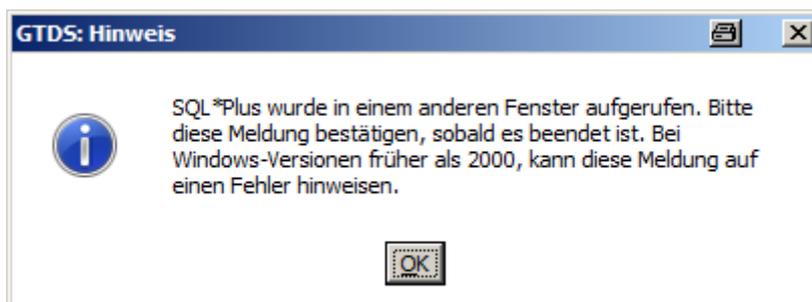
Zuerst öffnet sich ein SQL*Plus-Fenster, in dem beispielsweise folgendes steht:

```
neu 6: AND a.Pat_ID IS NOT NULL
alt 7: AND a.Zaehldat BETWEEN &beginn AND &ende
neu 7: AND a.Zaehldat BETWEEN to_date(:beginn) AND to_date(:ende)
alt 8: AND &filter_histo AND substr(a.hist, 5, 1) = '3'
neu 8: AND 1=1 /* kein Filter */ AND substr(a.hist, 5, 1) = '3'
```

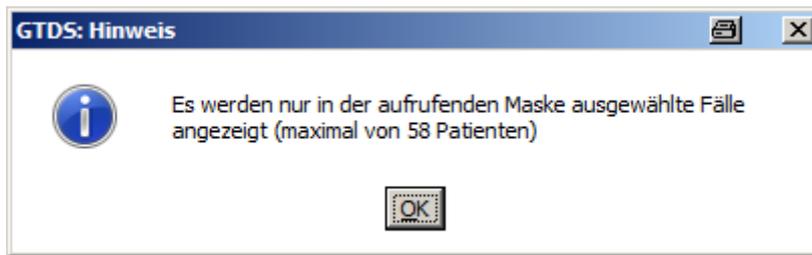
59 Zeilen wurden erstellt.

Diese Anzeige dient zur Kontrolle, bitte mit RETURN bestätigen (SQL*Plus wird verlassen)

Diese Meldung muss zuerst bestätigt werden, bevor nach Schließen dieses Fensters folgende Meldung bestätigt wird:

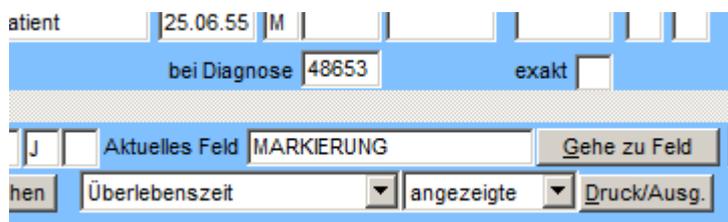


Danach wird die Auswertungsmaske gestartet und es muss eine Meldung folgender Art erscheinen:



(ansonsten ist etwas nicht korrekt gelaufen)

2) Starten der Überlebenszeitberechnung für die angezeigten Fälle



Der Rest erfolgt wie oben beschrieben.

Änderungen

August 2011: Bei der Berechnung des DFS wurden Zweitumoren und Tod bislang nur berücksichtigt, wenn sie vor Ende eines rezidivfreien Intervalls eingetreten waren (bei Tod ist das nicht unbedingt falsch, denn eine Autopsie wird ja in einer Sonderform eines Verlaufs dokumentiert). Dadurch sind eine Reihe von Ereignissen weggefallen. Da diese Daten dann eher als zensierte Daten eingegangen sind, ist nicht ohne weiteres vorhersagbar, in welche Richtung sich ein Fehler entwickelt hat. Bei gutem Follow-up ist der Fehler eher als gering zu erwarten, weil das zum Tode führende Rezidiv vor dem Tod registriert wird. Bei der Behebung des Programmfehlers wurde die Möglichkeit der Parametrisierung der Wertung des Ereignisses Tod eingerichtet. Außerdem enden alle Intervalle grundsätzlich spätestens mit dem Tod (konnte vorher auch ein Autopsiedatum sein).

Juli 2013: Behebung negativer Überlebenszeiten durch Zweitumor vor Tumorfreiheit bzgl. Ersttumor (siehe entsprechenden Textabschnitt).