

# Die Beobachtungsdauer in der Onkologie: Ergebnisse verschiedener Methoden in Entitäten mit unterschiedlicher Lebenserwartung

Natalie Wetzel  
iOMEDICO  
Ellen-Gottlieb-Str. 19  
79106 Freiburg  
natalie.wetzel@iomedico.com

Renate Scheiner-Sparna  
iOMEDICO  
Ellen-Gottlieb-Str. 19  
79106 Freiburg  
renate.scheiner-sparna@iomedico.com

## Zusammenfassung

Die Berechnung der Beobachtungsdauer wird im Rahmen von onkologischen klinischen Studien und Registern häufig gefordert, um die Qualität der Studienergebnisse, vor allem dem Gesamtüberleben, besser einschätzen zu können. Die Berechnung der Beobachtungsdauer ist mit unterschiedlichen Methoden möglich, die sich in ihrer inhaltlichen Aussage unterscheiden. Die fünf bekanntesten Methoden werden im Folgenden vorgestellt und deren Unterschiede an den Daten aus Tumorregistern zum Pankreaskarzinom, kolorektalen Karzinom und indolenten Lymphom verdeutlicht.

**Schlüsselwörter:** Beobachtungsdauer, Follow-up, Gesamtüberleben, indolentes Lymphom, Kaplan-Meier, klinische Studien, kolorektales Karzinom, Known Function Time, Observation Time, Onkologie, Pankreaskarzinom, Real-World Data, Reverse Kaplan-Meier, Time to Censoring, Time to End of Study, Time-to-event, Tumorregister

## 1 Einleitung

In der Medizin, insbesondere der Onkologie, werden in klinischen Studien häufig Analysen zeitabhängiger Parameter eingesetzt, z.B. das Gesamtüberleben. Häufig wird die Angabe der Beobachtungsdauer als Information zur Einschätzung der Qualität von Analyseergebnissen des Gesamtüberlebens gefordert. Begründet wird dies damit, dass die Ergebnisse einer Überlebenszeitanalyse in großem Maß vom Zeitrahmen abhängen, innerhalb welchem die Studie durchgeführt wurde, und diese Information in die Interpretation der Ergebnisse einfließen muss. Der Zeitrahmen von onkologischen klinischen Studien sollte mindestens so lang sein, dass die Anzahl an Events ausreichend groß ist und die Daten bereits so aussagekräftig, dass die Ergebnisse der Kaplan-Meier Schätzung interpretiert werden können [1]. Bei onkologischen Erkrankungen mit einer schlechteren Prognose wie z.B. dem Pankreaskarzinom kommt es zu mehr Events (Todesfällen) in kürzerer Zeit, wodurch der Zeitrahmen von Studien kürzer gewählt werden kann, als bei onkologischen Erkrankungen mit einer besseren Prognose, wie z.B. dem kolorektalen Karzinom oder dem indolenten Lymphom.

Besonders wichtig ist die Dauer des Follow-ups vor allem für die Interpretation von Interimsanalysen, in welchen der Zeitrahmen vom Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der Analyse noch zu kurz sein könnte, und das Ergebnis der Überlebenszeitfunktion daher noch nicht interpretierbar ist. Auch beim Vergleich des Überlebens in Studien mit zwei Behandlungsarmen kann die Dauer des Follow-ups hilfreich sein: die Zensuren sollten in beiden Armen gleichmäßig verteilt sein, um die Daten tatsächlich vergleichen zu können.

Reviews zur Häufigkeit und Art der Angabe der Beobachtungsdauer in klinischen Studien mit Endpunkt Gesamtüberleben ergaben, dass nur etwa die Hälfte der Publikationen überhaupt eine Angabe zur Follow-up Zeit enthielten, und nur ein Teil davon, mit welcher Methode diese berechnet wurde [2, 3].

## 2 Methoden zur Berechnung des Follow-up

### 2.1 Übersicht verschiedener Methoden

- |   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. Observation Time                           | $T\text{-OBS} = T2 - T1$  |
| 2. Time to Censoring (für lebende Patienten): | $T\text{-CENS} = T2 - T1$ |
| 3. Time to End of Study                       | $T\text{-END} = T3 - T1$  |
| 4. Known Function Time                        |                           |
| Für lebende Patienten:                        | $KFT = T2 - T1$           |
| Für verstorbene Patienten:                    | $KFT = T3 - T1$           |
| 5. Reverse Kaplan Meier Schätzer              |                           |

$T1$  = Rekrutierungsdatum

$T2$  = Datum des letzten dokumentierten Patientenkontakts

$T3$  = Datum des Studienendes oder Datum des Datenstands der Interimsanalyse

Die „wahre“ Beobachtungsdauer ist schwierig abzubilden, was auf der Problematik beruht, dass verstorbene Patienten potentiell länger, nämlich bis zum Studienende, hätten nachbeobachtet werden können. Mit diesem Sachverhalt gehen die hier vorgestellten Methoden unterschiedlich um, sie unterscheiden sich daher in ihren Limitationen und der inhaltlichen Aussage sowie deren Interpretation.

### 2.2 Methode 1: Observation Time ( $T\text{-OBS} = T2 - T1$ )

Die Observation Time ( $T\text{-OBS}$ ) wird aus den Daten aller Patienten ermittelt (Einschlussdatum bis Datum des letzten Patientenkontakts). Bei dieser Methode wird nicht berücksichtigt, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Analyse noch leben oder verstorben sind. Dadurch wird das potentielle Follow-up mit steigender Ausfallrate wegen Tod und Loss-to-follow-up zunehmend unterschätzt.

### 2.3 Methode 2: Time to Censoring ( $T\text{-CENS} = T2$ (überlebende Patienten) $- T1$ )

Die Time to Censoring ( $T\text{-CENS}$ ) berücksichtigt nur Patienten, die nicht verstorben sind, was zu systematischem Unterschätzen der Follow-up Zeit führt. Der Grund dafür

ist, dass Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit und somit häufiger kürzere Follow-up Zeiten erreichen, während das Erreichen längerer Follow Up-Zeiten wegen der steigenden Anzahl an zuvor aufgetretenen Todesfällen mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit verbunden ist.

#### **2.4 Methode 3: Time to End of Study (T-END = T3 – T1)**

Die Time to End of Study (T-END) überschätzt die tatsächliche Follow-up Zeit substantiell, da die kürzeren Zeiten von verstorbenen Patienten und bei Fällen von Loss-to-follow-up nicht berücksichtigt werden.

#### **2.5 Methode 4: Known Function Time (KFT = T2 (überlebende Pat.) – T1 bzw. KFT = T3 (verstorbene Pat.) – T1)**

Die Known Function Time (KFT) ist ein Hybrid aus den Methoden 2 und 3: bei lebenden Patienten wird die Differenz zwischen letztem Patientenkontakt und Einschlussdatum berechnet, bei verstorbenen Patienten zwischen Zeitpunkt der Analyse bzw. Studienende und Einschlussdatum. Auch mit dieser Methode wird das potentielle Follow-up tendentiell überschätzt, und zwar zunehmend, je höherer der Anteil verstorbener Patienten ist.

#### **2.6 Methode 5: Reverse Kaplan-Meier Schätzer**

Der Reverse Kaplan-Meier Schätzer ist die populärste Methode. Berechnet wird auf die gleiche Weise wie beim Kaplan-Meier Schätzer für das Überleben, aber die Bedeutung für den Eventstatus ist umgekehrt: der Tod stellt bei der Berechnung des Gesamtüberlebens ein Event dar und eine Zensur bei der Berechnung der Follow-up Zeit. Entsprechend gilt ein nicht verstorbener Patient, der bei der Überlebenszeitanalyse zensiert wurde, bei der Berechnung des Follow-ups als Event. Der Reverse Kaplan-Meier Schätzer gibt Veränderungen der Qualität des Follow-ups mit steigender Nachbeobachtungszeit von Patienten am besten wieder.

Wie sich der Einsatz unterschiedlicher Methoden zur Berechnung sowie die Prognose der onkologischen Erkrankung auf das Ergebnis der Beobachtungsdauer auswirkt, wird hier anhand von Daten gezeigt, die aus den Tumorregistern von iOMEDICO zum Pankreas- und Kolonkarzinom sowie dem indolenten Lymphom stammen. Alle Patienten wurden zu Beginn ihrer ersten palliativen Behandlung eingeschlossen, die Datenerhebung erfolgte prospektiv. Die Tumorregister haben innerhalb von bis zu 14 Jahren jeweils bis zu 7000 Patienten rekrutiert und nachbeobachtet. Zur besseren Vergleichbarkeit der hier dargestellten Ergebnisse wurden die Daten aus den einzelnen Tumorregistern so ausgewählt, dass jeweils ein zweijähriges Rekrutierungsintervall zu Grunde gelegt wurde, und die Patienten über mehrere Jahre nachbeobachtet werden konnten.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Pankreaskarzinom

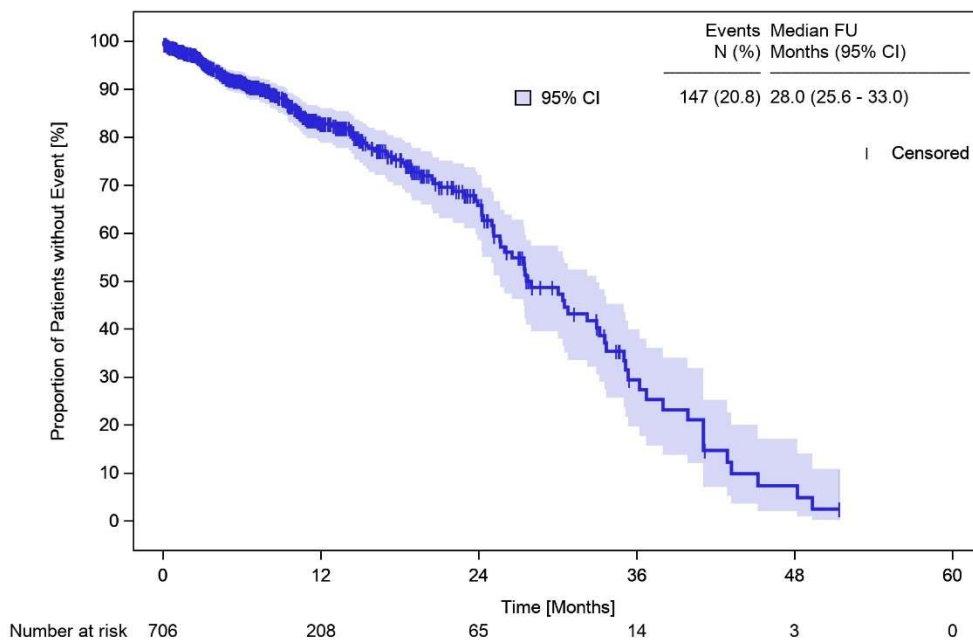
Patienten mit Pankreaskarzinom haben insgesamt eine schlechte Prognose (Tabelle 1). Das mediane Gesamtüberleben (OS) liegt zu Ende des zweijährigen Rekrutierungszeitraums (Datenstand 2016) bei 8,8 Monaten (95% Konfidenzintervall (CI): 8,0 – 9,6), der Anteil an Events liegt zu diesem Zeitpunkt bei 47%. Mit steigender Anzahl an Events liegt das OS zum Zeitpunkt der Interimsanalyse 2019, bei der alle Patienten mindestens 36 Monate potentiell nachbeobachtet worden sein konnten, und der Anteil an Events auf 79% angestiegen ist, bei 9,2 Monaten (Abbildung 2). Das mit dem Reverse Kaplan-Meier Schätzer berechnete mediane Follow-up Zeit liegt zu diesem Zeitpunkt bei 28,0 Monaten (95% CI: 25,6 – 33,0, Abbildung 2), während sie mit der Observation Time (T-OBS) und Time to Censoring (T-CENS) berechnet bei 8,0 bzw. 10,1 Monaten liegt. Die Time to End of Study (T-END) und die Known Function Time (KFT) liegen bei 49,3 bzw. 46,4 Monaten (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Patienten mit Pankreaskarzinom (rekrutiert 2014 – 2016)

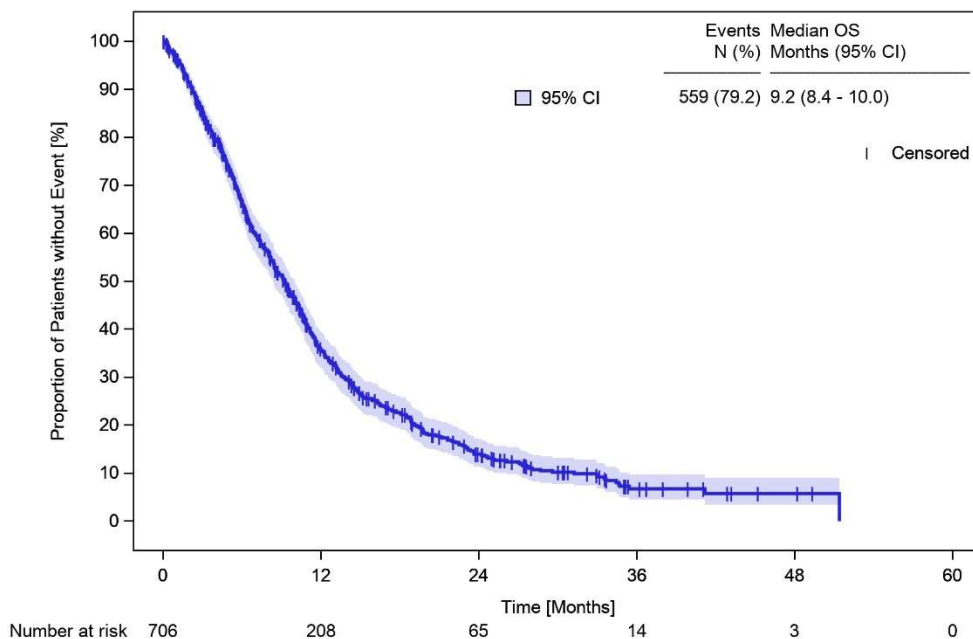
Datenstand	N	Zensuren	Events	T-OBS	T-CENS	T-END	KFT	RevKM	OS
2016	706	378 (53.5%)	328 (46.5%)	4.92	3.95	13.39	9.88	8.6 (7.6 - 9.9)	8.8 (8.0 - 9.6)
2018	706	160 (22.6%)	546 (77.4%)	7.93	10.13	37.24	34.47	25.7 (24.2 - 28.8)	9.2 (8.4 - 10.0)
2019	706	147 (20.8%)	559 (79.2%)	8.03	10.13	49.33	46.43	28.0 (25.6 - 33.0)	9.2 (8.4 - 10.0)

##### 3.1.1 Ergebnisse der Interimsanalyse 2019

In diese Analyse gehen die Daten von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom aus dem Tumorregister Pankreaskarzinom ein, die von 2014 bis 2016 zu Beginn ihrer palliativen Erstlinienbehandlung eingeschlossen und mindestens 3 Jahre nachbeobachtet wurden.



**Abbildung 1:** Follow-up von Pat. mit Pankreaskarzinom (Reverse Kaplan-Meier Plot)



**Abbildung 2:** Gesamtüberleben von Pat. mit Pankreaskarzinom (Kaplan-Meier Plot)

### 3.2 Kolorektales Karzinom

Patienten mit kolorektalem Karzinom haben zum Ende des zweijährigen Rekrutierungszeitraums 2016 ein Gesamtüberleben von 18,7 Monaten (95% CI: 15,6 – 21,7, Abbildung 4). Mit einem Anteil an Events von 21,9 % sind die Daten zu diesem Zeitpunkt noch nicht interpretierbar. Die mit den unterschiedlichen Methoden bestimmten Ergebnisse zur medianen Beobachtungsdauer unterscheiden sich im Vergleich zu den späteren

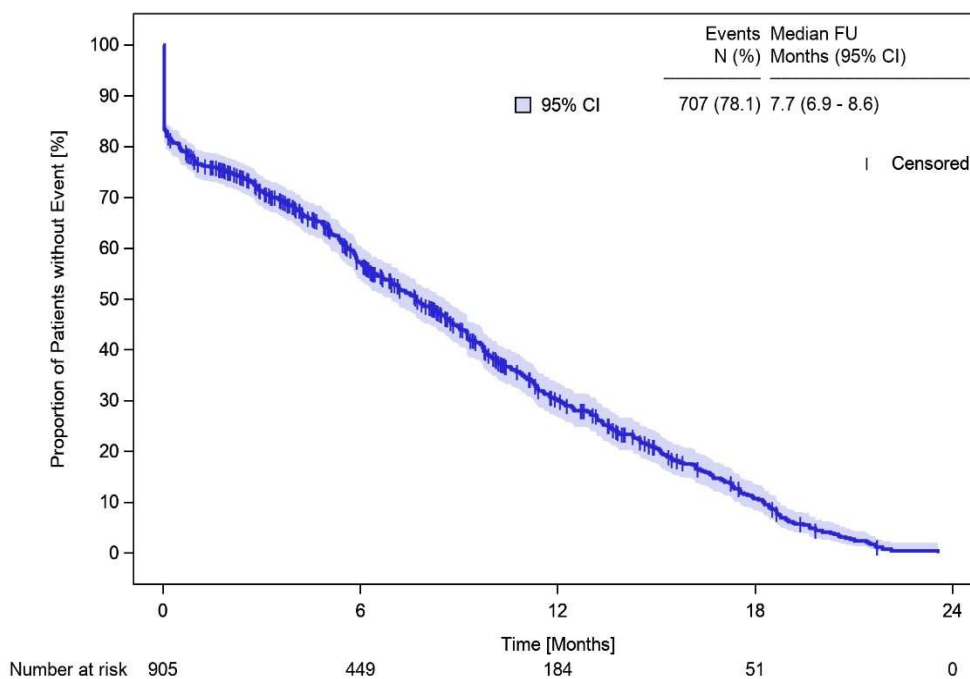
Analysezeitpunkten noch vergleichsweise wenig (Minimum T-OBS mit 5,9, Maximum T-END mit 12,7 Monate). In der Darstellung des Follow-up als Reverse Kaplan-Meier-Plot (Abbildung 3) fällt eine Anhäufung an frühen Events auf, welche darauf hindeuten, dass diese Patienten seit Einschluss nicht mehr dokumentiert wurden. Hier erweist sich die grafische Darstellung des Reverse Kaplan-Meier Plots als hilfreich, da diese Datenpunkte im Kaplan-Meier Plot zum Gesamtüberleben, wo sie als frühe Zensuren eingehenden, nicht in diesem Maße auffallen. Bei der Analyse mit Datenstand 2019, in der alle Patienten potentiell mindestens 36 Monaten nachbeobachtet werden konnten, ist diese Anhäufung an frühen Events bei der Darstellung des Follow-ups nicht mehr vorhanden (Abbildung 5). Die mediane Beobachtungsdauer liegt zu diesem Zeitpunkt zwischen 16,7 (T-OBS) und 48,8 Monaten (T-END, Tabelle 2). Das mediane Follow-up berechnet mit dem Reverse Kaplan-Meier Schätzer liegt bei 36,1 Monaten (95% CI: 35,5 – 36,7), das mediane Gesamtüberleben bei 22,2 Monaten (95% CI: 20,8 – 24,2, 61,8% Events).

**Tabelle 2:** Patienten mit kolorektalem Karzinom (rekrutiert 2014 - 2016)

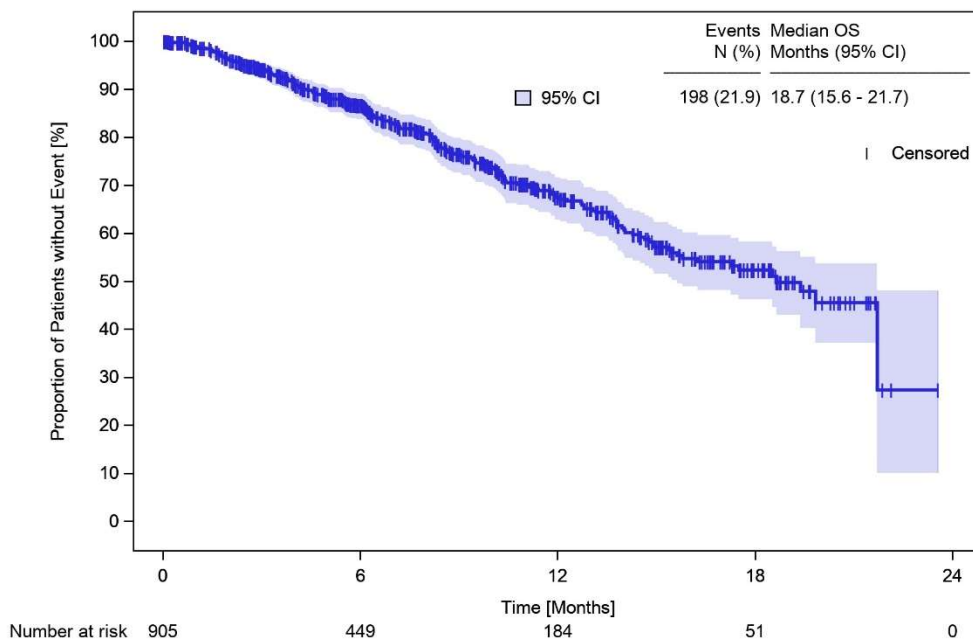
Datenstand	N	Zensuren	Events	T-OBS	T-CENS	T-END	KFT	RevKM	OS
2016	905	707 (78.1%)	198 (21.9%)	5.89	5.79	12.73	8.19	7.7 (6.9 - 8.6)	18.7 (15.6 - 21.7)
2018	905	405 (44.8%)	500 (55.2%)	16.18	22.01	36.74	32.37	27.9 (26.3 - 29.0)	22.1 (20.8 - 24.0)
2019	905	346 (38.2%)	559 (61.8%)	16.71	26.20	48.75	43.95	36.1 (35.5 - 36.7)	22.2 (20.8 - 24.2)

### 3.2.1 Ergebnisse der Interimsanalyse 2016

In diese Analyse gehen die Daten von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom aus dem Tumorregister Kolonkarzinom ein, die von 2014 bis 2016 zu Beginn ihrer palliativen Erstlinienbehandlung eingeschlossen wurden.



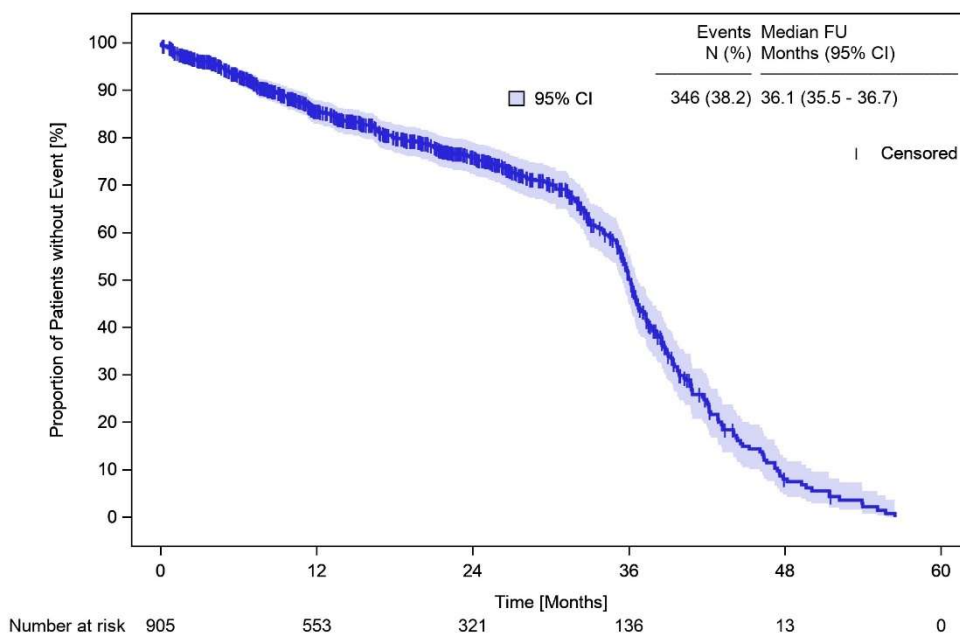
**Abbildung 3:** Follow-up von Pat. mit kolorekt. Karzinom (Reverse Kaplan-Meier Plot)



**Abbildung 4:** Gesamtüberleben von Pat. mit kolorekt. Karzinom (Kaplan-Meier Plot)

### 3.2.2 Ergebnisse der Interimsanalyse 2019

In diese Analyse gehen die Daten von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom aus dem Tumorregister Kolonkarzinom ein, die von 2014 bis 2016 zu Beginn ihrer palliativen Erstlinienbehandlung eingeschlossen und mindestens 3 Jahre nachbeobachtet wurden.



**Abbildung 5:** Follow-up von Pat. mit kolorekt. Karzinom (Reverse Kaplan-Meier Plot)

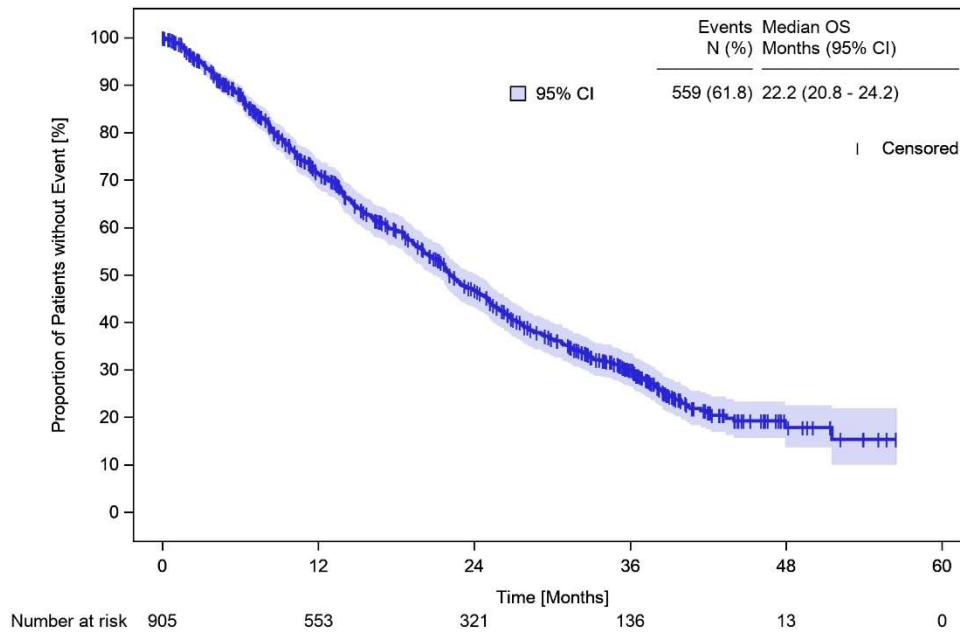


Abbildung 6: Gesamtüberleben von Pat. mit kolorekt. Karzinom (Kaplan-Meier Plot)

### 3.3 Indolentes Lymphom

Die Prognose bei Patienten mit indolentem Lymphom ist trotz der palliativen Situation, in der die Patienten in das Register eingeschlossen wurden, sehr gut. Selbst bei der Analyse in 2019, als alle Patienten potentiell 7 Jahre beobachtet worden sein konnten, liegen so wenige Events vor, dass der Median des Gesamtüberlebens nicht erreicht wird (Tabelle 3, Abbildung 8). Außerdem fällt auf, dass bei den Patienten mit dieser guten Prognose das mit dem Reverse Kaplan-Meier Schätzer ermittelte mediane Follow-up sich nur wenig von den mit der Observation Time und Time to Censoring berechneten Angaben für die mediane Follow-up Zeit unterscheidet (Tabelle 3).

Tabelle 3: Patienten mit indolentem Lymphom (rekrutiert 2010 – 2012)

Datenstand	N	Zensuren	Events	T-OBS	T-CENS	T-END	KFT	RevKM	OS
2012	437	421 (96.3%)	16 ( 3.7%)	6.68	6.68	13.29	6.91	6.8 (6.3 - 7.3)	NA
2015	437	377 (86.3%)	60 (13.7%)	35.36	37.17	49.31	38.72	37.8 (36.0 - 38.7)	NA
2019	437	350 (80.1%)	87 (19.9%)	60.23	60.89	97.34	62.34	61.1 (60.6 - 61.5)	NA

#### 3.3.1 Ergebnisse der Interimsanalyse 2015

In diese Analyse gehen die Daten von Patienten mit indolentem Lymphom aus dem Tumorregister Non-Hodgkin Lymphom ein, die von 2010 bis 2012 zu Beginn ihrer palliativen Erstlinienbehandlung eingeschlossen und mindestens 3 Jahre nachbeobachtet wurden.



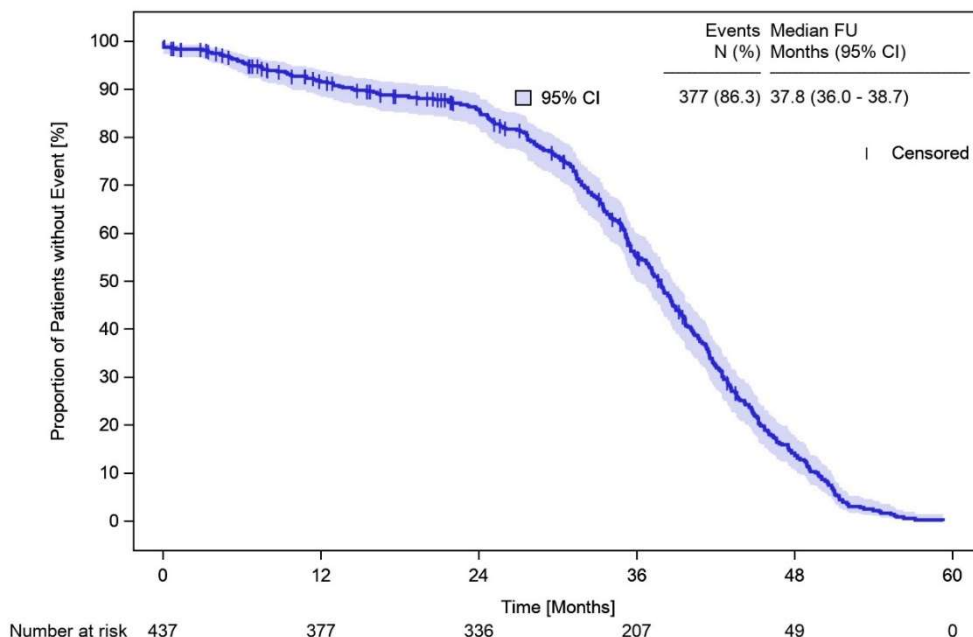


Abbildung 7: Follow-up von Pat. mit indolentem Lymphom (Rev. Kaplan-Meier Plot)

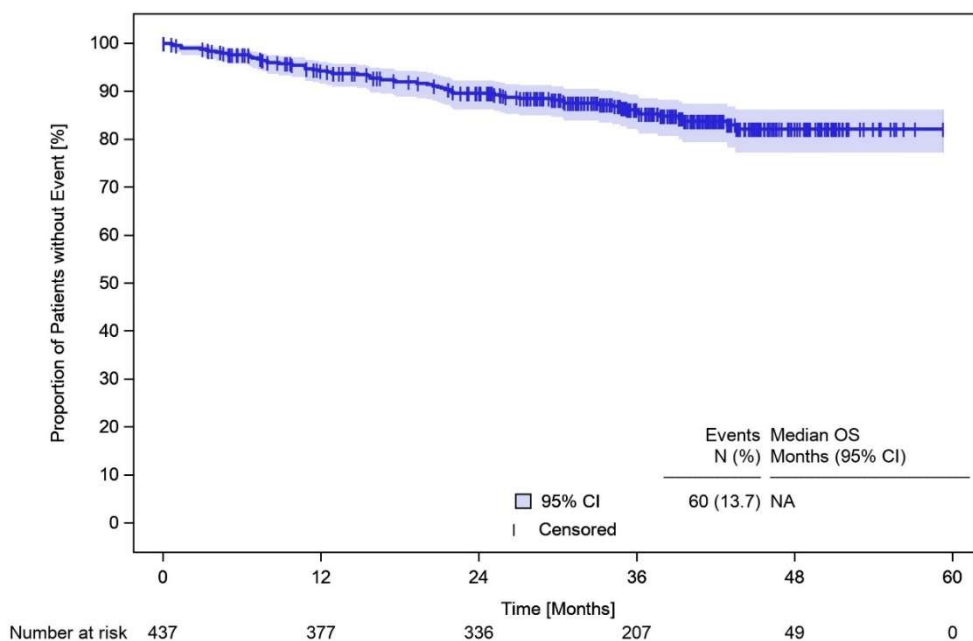


Abbildung 8: Gesamtüberleben v. Pat. mit indolentem Lymphom (Kaplan-Meier Plot)

## 4 Schlussfolgerung

Die berechnete Beobachtungsdauer ist stark davon abhängig, welche Methode verwendet wird. Der Kaplan-Meier Plot für das Gesamtüberleben wird von vielen Faktoren beeinflusst, so dass keine Methode allein zur Bestimmung der Follow-up Zeit geeignet ist, anhand der die Qualität von Analysen zum Gesamtüberleben bewertet werden kann [4].

Die Informationen, wegen denen die Angabe der Follow-up Zeit gewünscht wird, sind bereits im Kaplan-Meier Plot des Gesamtüberlebens enthalten, sofern die Anzahl der Events und die der Patients at Risk angegeben werden: ob bereits genügend Events vorliegen, wie Events und Zensuren verteilt sind, und ob somit das Zeitfenster groß genug ist, um die Ergebnisse interpretieren zu können.

Soll die Follow-up Zeit angegeben werden, so ist wichtig, dass die verwendete Methode klar definiert ist. Der Reverse Kaplan-Meier Schätzer ist im Vergleich zu den weiteren vorgestellten Methoden zur Berechnung der Follow-up Zeit das beste Maß, da sowohl bei lebenden als auch verstorbenen Patienten das letzte vorliegende Datum (letzter Patientenkontakt bzw. Todesdatum) in die Berechnung einbezogen wird und die Beobachtungsdauer weniger stark unter- oder überschätzt wird. Je nach Prognose der Erkrankung und Zeitpunkt der Analyse kann aber auch die Angabe von mit mehreren Methoden berechneten Ergebnissen zur Beobachtungsdauer, einschließlich ihrer jeweiligen Limitationen, sinnvoll sein.

## **Literatur**

- [1] Altman DG, De Stavola BL, Love SB, Stepniowska KA, 1995. Review of survival analyses published in cancer journals. *Br J Cancer*;72(2):511-8.
- [2] Schemper M, Smith T L, 1996. A Note on quantifying Follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*. 1996; 17:343-346.
- [3] Betensky R A, 2015. Measures of Follow-up in Time-to-Event Studies: Why provide them and what should they be? *Clin Trials*; 12(4): 403-408.
- [4] Shuster JJ, 1991. Median follow-up in clinical trials. *Clin Oncol*; 9(1):191-2.

## **Abkürzungen**

CI – Konfidenzintervall | FU – Follow-up | KFT – Known Function Time | OS – Gesamtüberleben | RevKM – Reverse Kaplan Meier Schätzer | T-CENS – Time to Censoring | T-END – Time to End of Study | T-OBS – Observation Time.