

# Interpretation stratifizierter Überlebenszeitanalysen unter Berücksichtigung der verbleibenden Lebenserwartung

Benjamin Mayer  
Silvia Sander

Institut für Epidemiologie  
und Medizinische Biometrie,  
Universität Ulm  
Schwabstr. 13  
89075 Ulm  
benjamin.mayer@uni-ulm.de  
silvia.sander@uni-ulm.de

Marko Kornmann

Klinik für Allgemein- und  
Viszeralchirurgie,  
Universitätsklinikum Ulm  
Albert-Einstein-Allee 23  
89081 Ulm  
marko.kornmann@uniklinik-ulm.de

## Zusammenfassung

FOGT1 war eine randomisierte Phase III Studie zur adjuvanten chemotherapeutischen Therapie bei rezidierbarem Kolonkarzinom (1992-1999). Die dreiarmlige Studie untersuchte den Effekt der Modulatoren Folinsäure (Arm B) bzw. Interferon  $\alpha$ -2a (Arm C) im Vergleich zur Standardbehandlung 5-Fluoruracil (Arm A). Im Rahmen einer ungeplanten Auswertung der nachbeobachteten Patienten erfolgte eine stratifizierte Überlebenszeitanalyse nach Therapie und Alter der Patienten ( $< 70$  Jahre vs.  $\geq 70$  Jahre). Das überraschende Resultat waren nahezu gleich große 5-Jahres-Überlebensraten (71.9% vs. 70.8%) für Patienten im favorisierten Arm B beim Vergleich der beiden Alterskollektive, obwohl sich die Patienten bezüglich ihrer restlichen medianen Lebenserwartung deutlich unterschieden (23.6 Jahre vs. 13.1 Jahre).

Zur Klärung der Frage, ob ältere Patienten von Therapie B besonders profitieren, wurde für alle Patienten ( $n=855$ ) der Quotient aus Überlebenszeit und noch verbleibender Lebenserwartung (QSL) berechnet, welcher anschließend mit deskriptiven und teststatistischen Methoden ausgewertet wurde. Zudem erfolgte die Berechnung eines multiplen Cox-Modells mit PROC PHREG, in dem speziell die Interaktion von Alters- und Therapiegruppe mittels dem CONTRAST Statement geschätzt wurde.

Das Cox-Modell unterstützte die implizite Beobachtung, dass insbesondere ältere Patienten des Kollektivs von Behandlung B profitieren, wobei sowohl die verbleibende Lebenserwartung, als auch das UICC-Stadium signifikante Adjustierungsvariablen waren. Die Variable QSL konnte mit zu diskutierenden Einschränkungen verwendet werden, um den in der stratifizierten Überlebenszeitanalyse implizit beobachteten, positiven Zusammenhang von Therapie B und höheren Lebensalters anschaulich zu quantifizieren. Das CONTRAST Statement in PROC PHREG ermöglichte zudem eine spezifische Schätzung der interessierenden Hazard Ratios für die Paarvergleiche, welche ebenfalls den Therapieeffekt in Älteren deutlich machten.

**Schlüsselwörter:** Adjuvante Chemotherapie, Kolonkarzinom, Contrast-Statement, PROC PHREG

## 1 Einleitung

FOGT1 war eine randomisierte Phase III Studie zur adjuvanten chemotherapeutischen Therapie bei rezidierbarem Kolonkarzinom (1992-1999) der FOGT Studiengruppe am Ulmer Universitätsklinikum [1]. Die dreiarmlige Studie untersuchte den Effekt der Modulatoren Folinsäure (Arm B) bzw. Interferon  $\alpha$ -2a (Arm C) im Vergleich zur damaligen Standardbehandlung mit 5-Fluoruracil (FU) + Levamisol (Arm A). Als Hauptresultat der Studie zeigte sich, dass die Modulation mit Folinsäure (FA) einen deutlichen, positiven Effekt auf das Überleben der Patienten hatte im Vergleich zur Standardbehandlung.

Insbesondere die Ulmer Patienten konnten im Rahmen des routinemäßigen Follow-Up teilweise bis jetzt nachbeobachtet werden hinsichtlich der wichtigsten klinischen Parameter, wie z.B. Overall Survival. Im Rahmen einer nicht geplanten Auswertung der nachbeobachteten Patienten erfolgte eine stratifizierte Überlebenszeitanalyse nach Therapie und Alter der Patienten ( $< 70$  Jahre vs.  $\geq 70$  Jahre). Hierbei wurde der Cut-off von 70 Jahren aus klinischen Gesichtspunkten gewählt. Gerade der Umstand, dass die FOGT1-Studie auch ältere Patienten eingeschlossen hat, stellt insofern ein wertvolles Informationsplus für die Ergebnisinterpretation dar, weil das Subkollektiv älterer Patienten oftmals nicht Teil entsprechender Studien ist. Überraschenderweise führte diese Zwischenanalyse zu der Erkenntnis, dass die in der Subgruppe 5-FU+FA behandelten (favorisierter Arm B) Patienten nahezu gleich große 5-Jahres-Überlebensraten hatten in den Subgruppen der jüngere und älteren Patienten ( $< 70$  Jahre: 71.9%,  $\geq 70$  Jahre: 70.8%), obwohl sich die beiden Patientenkollektive hinsichtlich ihrer restlichen medianen Lebenserwartung (23.6 Jahre vs. 13.1 Jahre) deutlich unterschieden. Eine denkbare Interpretation dieses Resultates könnte sein, dass besonders ältere Menschen von der favorisierten Behandlung profitieren.

Aufgrund des bereits oben genannten Umstandes, dass ältere Patienten in den allermeisten Studien nicht berücksichtigt bzw. eingeschlossen werden, kann diese Vermutung nur schwer durch vergleichbare Studien überprüft werden. Aus diesem Grund sollte mittels entsprechender Analysemethoden überprüft werden, ob sich die auf Basis des oben beschriebenen Resultats generierte Vermutung bestätigen lässt.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studie und Patienten

Die randomisierte Phase III Studie FOGT1 geht auf eine Studie der „Forschungsgruppe Onkologie Gastrointestinaler Tumoren“ zurück. Insgesamt wurden 855 Patienten mit rezidierbarem Kolonkarzinom der UICC-Stadien IIb und III in die dreiarmlige Studie eingeschlossen, in deren Rahmen die damalige Standardbehandlung 5-Fluoruracil + Levamisol (5-FU) verglichen wurde mit den Modulatoren Folinsäure (FA) und Interferon alpha (INFalpha). Ursprünglich war der Follow-up auf 5 Jahre angelegt, eine darüber hinaus gehende Nachbeobachtung erfolgte auf freiwilliger Basis.

## 2.2 Statistische Methoden

Der primäre Endpunkt für die Analysen war Overall Survival (OS), wobei der Beginn der Chemotherapie als Startzeitpunkt für die Überlebenszeitanalyse betrachtet wurde. Zur deskriptiven Analyse der Überlebensdaten wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet und Überlebensraten mit zugehörigen 95% Konfidenzintervallen berechnet. Um den Effekt des Alters der Patienten bzw. der damit assoziierten verbleibenden Lebenserwartung auf OS näher zu untersuchen, wurde separat für die drei Behandlungsgruppen jeweils der Quotient aus beobachteter Überlebenszeit und verbleibender Lebenserwartung (QSL) berechnet. Die entsprechenden Daten für die verbleibende Lebenserwartung wurden bezogen vom Statistischen Bundesamt. QSL-Werte größer als 1 weisen darauf hin, dass ein Patient länger als erwartet überlebt hat, während ein QSL-Wert kleiner 1 anzeigt, dass ein Patient kürzer als erwartet überlebt hat. Dem entsprechend führt ein Vergleich der Behandlungsgruppen bezüglich QSL zu dem Schluss, dass diejenige Gruppe am meisten von einer Therapie profitiert hat, die im Durchschnitt den höchsten QSL-Wert aufweist. Die Variable QSL wurde deskriptiv über Median und Spannweite analysiert und mittels Kruskal-Wallis-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test verglichen. Des Weiteren erfolgte eine Korrelationsanalyse von QSL und Alter der Patienten über den Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten. Alternativ wurde ein multiples Cox-Regressionsmodell gerechnet, in dem speziell der Einfluss der Behandlungsgruppe und der Altersklasse (<70 Jahre vs.  $\geq 70$  Jahre) untersucht wurde unter Berücksichtigung der Adjustierungsvariablen verbleibende Lebenserwartung und UICC-Stadium. Alle Ergebnisse wurden im Sinne einer explorativen Analyse interpretiert mit einem Signifikanzniveau von 5%. Die Statistik-Software SAS in der Version 9.3 wurde verwendet, um die Analysen durchzuführen. Von besonderer Relevanz waren hierbei die Prozeduren PROC MEANS, PROC CORR, PROC LIFETEST und PROC PHREG, wobei in der letzteren insbesondere auf das CONTRAST-Statement zurückgegriffen wurde.

## 3 Ergebnisse

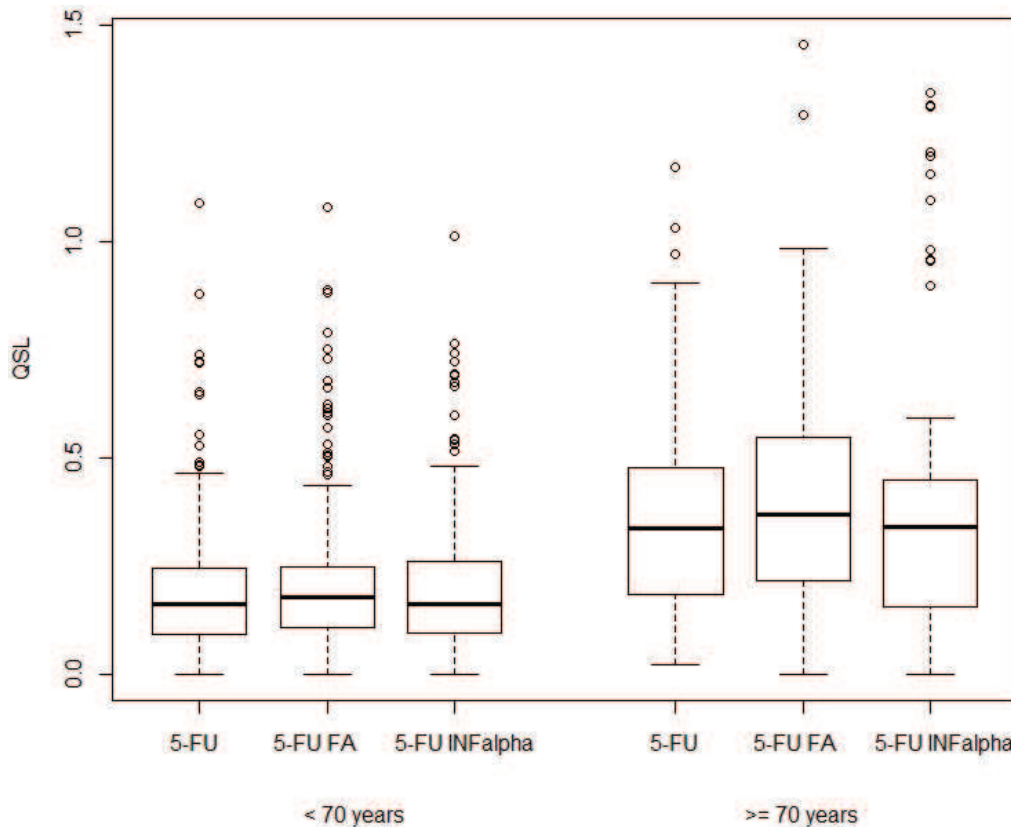
Das mediane Alter der 5-FU-Patienten (n=282), 5-FU+FA-Patienten (n=295) und 5-FU+INFalpha-Patienten (n=278) war 62 (28-85), 62 (22-83) bzw. 64 (22-82) Jahre (Tabelle 1). Das mediane Follow-Up für alle Patienten der Studie betrug 4.9 Jahre mit einer Spannweite von 0.0 bis 18.6 Jahren.

**Tabelle 1:** Kollektivbeschreibung nach Alter und Geschlecht.

	Treatment									Age		
	5-FU			+FA			+INF $\alpha$			<70	$\geq 70$	Total
	<70	$\geq 70$	Total	<70	$\geq 70$	Total	<70	$\geq 70$	Total	<70	$\geq 70$	Total
Number	223	59	282	219	76	295	211	67	278	653	202	855
Age (years)												
Median	59	73	62	59	73	62	61	73	64	60	73	63
Range	28-70	70-85	28-85	22-70	70-83	22-83	22-70	70-82	22-82	22-70	70-85	22-85
Gender												
Male	111	27	138	108	25	133	106	31	137	325	83	408
Female	112	32	144	111	51	162	105	36	141	328	119	447

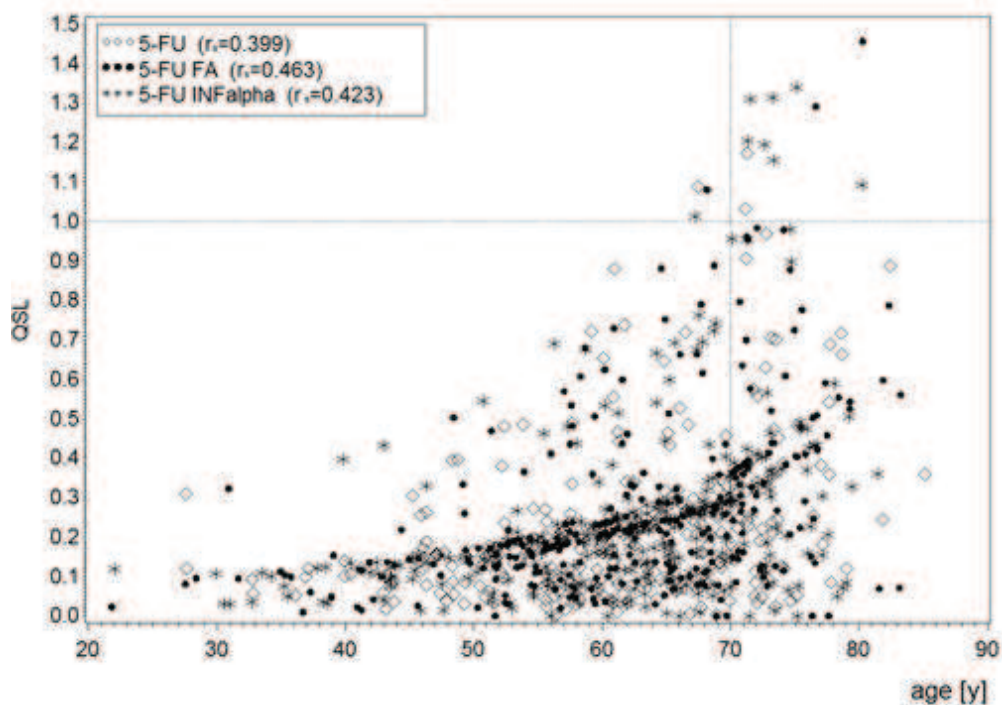
Eine stratifizierte Analyse der Variable nach QSL nach Altersklasse und Behandlung zeigte mediane QSL-Werte von 0.338 (0.024-1.327), 0.371 (0-1.456) und 0.343 (0-

1.361) für das ältere Subkollektiv ( $\geq 70$  Jahre) unter Behandlung mit 5-FU, 5-FU+FA und 5-FU+INFalpha (Abbildung 1). Der maximale QSL-Wert wurde in der Subgruppe älterer 5-FU+FA-Patienten erreicht, jedoch war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht bedeutend ( $p=0.488$ ). Die medianen QSL-Werte in der Subgruppe jüngerer Patienten ( $<70$  Jahre) waren 0.164 (0-1.088), 0.178 (0-1.070) und 0.164 (0-1.014) in den 5-FU, 5-FU+FA und 5-FU+INFalpha-Behandlungsgruppen ( $p=0.596$ ). Erwartungsgemäß konnten höhere QSL-Werte im älteren Subkollektiv beobachtet werden im Vergleich zu jüngeren Patienten ( $p<0.001$ ).



**Abbildung 1:** Deskriptive Beschreibung der QSL-Werte getrennt nach Altersklasse und Behandlungsgruppe

Die Hypothese, dass insbesondere das ältere Kollektiv von einer Behandlung mit 5-FU+FA profitiert, wurde zusätzlich durch eine Korrelationsanalyse untersucht. Der Zusammenhang zwischen QSL und Alter wurde getrennt für die Behandlungsgruppen grafisch dargestellt (Abbildung 2). Generell bestätigte diese Analyse die deskriptiven Erkenntnisse dahingehend, dass die Korrelation für 5-FU+FA am stärksten war ( $r=0.463$ ) im Vergleich mit den anderen Subgruppen (5-FU:  $r=0.399$ , 5-FU+INFalpha:  $r=0.423$ ).



**Abbildung 2:** Korrelation der QSL-Werte mit Patientenalter getrennt nach Altersklasse und Behandlungsgruppe

Die 8-Jahres-Überlebensraten in den Behandlungsgruppen 5-FU, 5-FU+FA und 5-FU+INFalpha betragen 52.6% (95% CI: 44.6-59.9), 65.4% (57.6-72.1) und 56.7 (49.3-63.4). Die Kaplan-Meier-Kurven für OS sind in Abbildung 3 dargestellt.

Ein multiples Cox-Regressionsmodell für OS zeigte einen signifikanten Behandlungseffekt ( $p=0.007$ ) nach Adjustierung für Altersklasse, verbleibender Lebenserwartung und UICC-Stadium. Im Speziellen hatten ältere 5-FU+FA-Patienten ein um den Faktor 1.5 reduziertes Risiko für ein Event im Vergleich zu 5-FU-Patienten (Hazard Ratio (HR)=0.657, 95% CI: 0.495-0.870,  $p=0.004$ ). Jüngere 5-FU+FA-Patienten zeigten ebenfalls diesen Effekt (HR=0.571, 95% CI: 0.374-0.873,  $p=0.010$ ). Die Ergebnisse sind im Wesentlichen auf das in der PROC PHREG verwendete CONTRAST-Statement zurückzuführen. Bei der Definition der einzelnen Kontraste war zu berücksichtigen, welche Art der Parameterreferenzierung im CLASS-Statement festgelegt wurde.

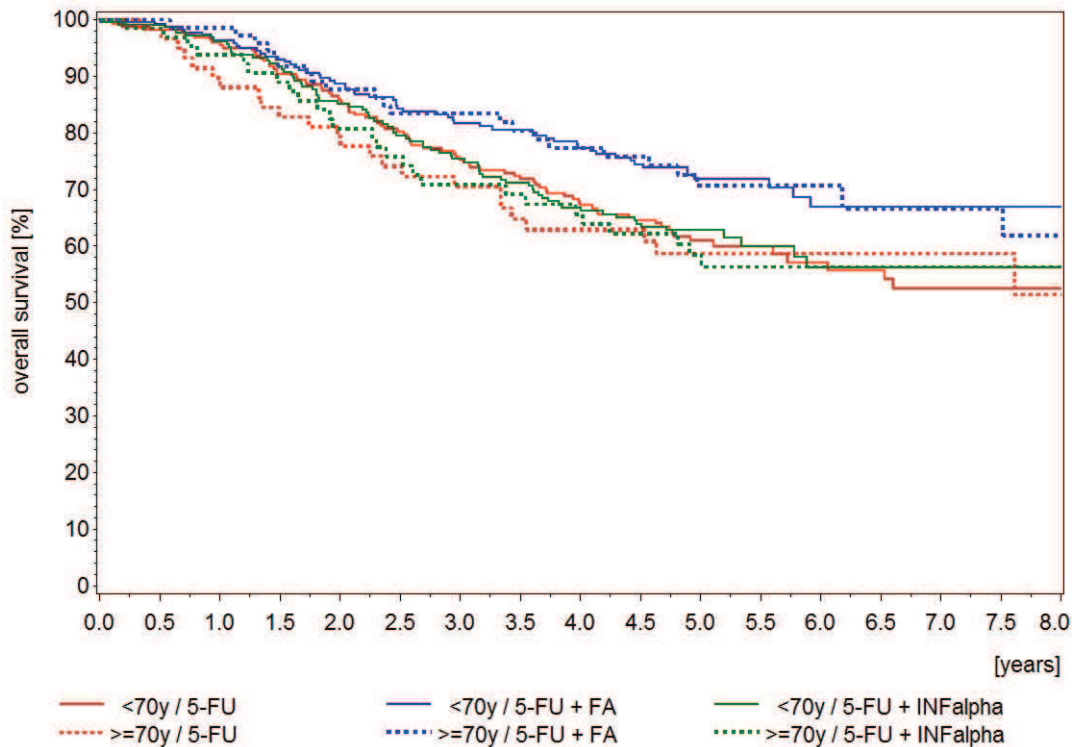


Abbildung 3: Overall Survival nach 8 Jahren

Über die `param=ref`-Option und den dadurch angezeigten Class Level Information-Tabellen kann die Definition der Kontraste relativ intuitiv realisiert werden, indem der interessierende Kontrast über eine Subtraktion der zugrunde liegenden Design-Variablen definiert wird.

```
PROC PHREG data=fogt1_neu;
  CLASS randarm(ref='1') age_group(ref='2')
    uicc_neu(ref='2') / param=ref order=internal;
  MODEL ulz_os*stat_neu(0)=randarm age_group
    Sterbetafel_restljahre uicc_neu /tief=Efron;
  /* Contrasts among therapies */
  CONTRAST '1vs2 age_group=younger'
    randarm -1 0 age_group=1 / estimate=exp e;
  CONTRAST '2vs3 age_group=younger'
    randarm 1 -1 age_group=1 / estimate=exp e;
  CONTRAST '1vs3 age_group=younger'
    randarm 0 -1 age_group=1 / estimate=exp e;
  CONTRAST '1vs2 age_group=older'
    randarm -1 0 age_group=1 / estimate=exp e;
  CONTRAST '2vs3 age_group= older'
    randarm 1 -1 age_group=1 / estimate=exp e;
  CONTRAST '1vs3 age_group= older'
    randarm 0 -1 age_group=1 / estimate=exp e;
  /* Contrasts among age groups */
```

```

CONTRAST `Young vs old therapy=1`
          randarm 0 0 age_group=1 / estimate=exp e;
CONTRAST `Young vs old therapy=2`
          randarm 1 0 age_group=1 / estimate=exp e;
CONTRAST `Young vs old therapy=3`
          randarm 0 1 age_group=1 / estimate=exp e;

run;

```

Alle resultierenden Schätzungen für das HR und die zugehörigen 95% Konfidenzintervalle aufgrund der in Abbildung 3 dargestellten Kontraste sind nochmals in Abbildung 4 dargestellt.

	Comparison	Hazard Ratio (HR) <sup>†</sup>	95% CI		p
Age < 70 years	5-FU plus FA vs. 5-FU	0.571	0.374	0.873	0.010
	5-FU plus FA vs. 5-FU plus INF $\alpha$	0.788	0.506	1.216	0.283
	5-FU plus INF $\alpha$ vs. 5-FU	1.200	0.791	1.820	0.392
Age $\geq$ 70 years	5-FU plus FA vs. 5-FU	0.657	0.495	0.870	0.004
	5-FU plus FA vs. 5-FU plus INF $\alpha$	0.685	0.515	0.912	0.009
	5-FU plus INF $\alpha$ vs. 5-FU	1.044	0.801	1.361	0.752
5-FU	Patients <70 vs. $\geq$ 70 years	1.149	0.832	1.589	0.399
5-FU plus FA	Patients <70 vs. $\geq$ 70 years	0.755	0.488	1.166	0.205
5-FU plus INF $\alpha$	Patients <70 vs. $\geq$ 70 years	1.101	0.723	1.677	0.653

**Abbildung 4:** Ergebnisse der multiplen Cox-Regression

## 4 Ergebnisse

Insgesamt konnte die Hypothese, dass insbesondere die älteren Patienten von einer Behandlung mit 5-FU+FA profitieren, nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse des Cox-Modells zeigten, dass der Behandlungseffekt (5-FU+FA vs. 5-FU) im Subkollektiv der jüngeren Patienten sogar noch stärker war. Zudem wird dies auch durch eine nicht signifikante Wechselwirkung von Therapiegruppe und Altersklasse in einem alternativen Cox-Modell schlechterer Güte bestätigt. Auch konnten die QSL-basierten Analysen die Hypothese nicht eindeutig belegen. Es wurden zwar Tendenzen aufgezeigt (höchster Korrelationskoeffizient zwischen QSL und Alter, sowie maximale QSL-Werte unter 5-FU+FA-Behandlung), jedoch unterliegen diese Erkenntnisse gewissen Limitationen. Generell muss die Aussagekraft des Parameters QSL eingeschränkt werden aufgrund der Tatsache, dass durch zensierte Beobachtungen und dem relativ kurzen Beobachtungszeitraum insbesondere die QSL-Werte des jüngeren Subkollektivs tendenziell unterschätzt werden.

Jedoch bot der Einsatz des CONTRAST-Statements in der PROC PHREG Prozedur in SAS eine komfortable Möglichkeit, die Subgruppenanalysen von spezifischem Interesse einfach und übersichtlich umzusetzen. Es wurde anhand der Ergebnisse nochmals klar

aufgezeigt, in welchem Maße die betreffenden Patienten von einer FA-Modulation der ursprünglichen Standardbehandlung profitieren und dass auch ältere Patienten diesen Effekt erfahren.

## **Literatur**

- [1] Link KH, Kornmann M, Staib L, Redenbacher M, Kron M, Beger HG. Increase of survival benefit in advanced resectable colon cancer by extent of adjuvant treatment. *Annals of Surgery* 2005, 242(2): 178-187
- [2] Martus P, Birkenhake S, Sauer R. Die Alterskorrektur von Überlebenswahrscheinlichkeiten in onkologischen Studien. *Strahlentherapie und Onkologie* 1998, 174(1): 1-6
- [3] Mayer B, Sander S, Paschke S, Henne-Bruns D, Link K-H, Kornmann M. Stratified survival analysis after adjuvant chemotherapy of colon cancer reveals a benefit for older patients. Under review at *Clinical Colorectal Cancer*
- [4] Savarese PT, Paletta MJ. An overview of the CLASS, CONTRAST, and HAZARDRATIO statements in the SAS 9.2 PHREG procedure. *SAS Global Forum 2010*, Paper 253-2010
- [5] Statistisches Bundesamt. Berechnung von Periodensterbetafeln. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2011