

## Überlebenszeit (Kaplan-Meier-Methode und Cox-Regression)

### Ziel der Praktikumseinheit:

In der vierten Praktikumseinheit geht es um Methoden zur Analyse des Zusammenhangs zwischen einer einzelnen oder mehreren (kategorialen oder stetigen) Einflussgrößen und einer zensierten Zielgröße (z.B. Überlebenszeit). Der Zusammenhang soll sowohl quantitativ in Form geeigneter Kenngrößen als auch qualitativ in Form statistischer Tests untersucht werden. Folgende Methoden kommen zur Anwendung:

- Kaplan-Meier-Schätzung, inkl.
  - Schätzung von Überlebensraten mit Standardfehler,
  - Schätzung der medianen Überlebenszeit mit Konfidenzintervall,
  - Grafische Darstellung (Kaplan-Meier-Plot)
- Log-Rank-Test
- Cox-Regression

### Studienbeschreibung:

Die Daten für diese Aufgabe stammen von pädiatrischen Hochrisiko-Patienten mit einem Neuroblastom (NB) aus den Studien NB90 und NB97<sup>1,2</sup>. Die Studien NB90 und NB97 sind die Vorgängerstudien der gegenwärtig laufenden Therapieoptimierungsstudie NB2004 der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) für die Behandlung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom. An der Studie NB2004 sind zahlreiche Kinderkliniken und Behandlungseinrichtungen in ganz Deutschland beteiligt.

Neuroblastome sind bösartige solide Tumoren, die aus entarteten unreifen Zellen des sympathischen Nervensystems entstehen. Als embryonale Tumoren kommen Neuroblastome vor allem im frühen Kindesalter vor. Der Großteil der Patienten ist jünger als sechs Jahre alt. Am häufigsten sind Neugeborene und Säuglinge im ersten Lebensjahr betroffen. Aber auch bei älteren Kindern, Jugendlichen und im Einzelfall sogar bei Erwachsenen kann ein Neuroblastom vorkommen.

---

<sup>1</sup> Berthold F, Hero B, Kremens B, Handgretinger R, Henze G, Schilling FH, Schrappe M, Simon T, Spix C. Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age. Cancer Lett. 2003; 18 (197(1-2)): 11-17.

<sup>2</sup> Simon T, Hero B, Benz-Bohm G, von Schweinitz D, Berthold F. Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients: Results of the GPOH NB97 trial. Pediatr Blood Cancer. 2008; 50(5): 965-969.

In den beiden Studien NB90 und NB97 wurden u. a. folgende potentiellen Einflussgrößen erhoben:

**Datenbeschreibung:**

Variablenname	Bedeutung und Kodierung
ID	Nummer zur Identifikation der Patienten
PROTOKOLL	Studienname: NB90 = 1 NB97 = 2
STADIUM	Stadium nach INSS: <i>Stadium 1 = 1</i> <i>Stadium 4S = 2 (günstiges Stadium trotz Metastasen, nur bei Säuglingen)</i> <i>Stadium 2, 2a oder 2b = 3</i> <i>Stadium 3 = 4</i> <i>Stadium 4 = 5</i>
NMYC	NMYC-Status <i>Nicht NMYC-amplifiziert = 1</i> <i>NMYC-amplifiziert = 2</i>
LDH	Laktatdehydrogenase (LDH) <i>Normal = 1</i> <i>Pathologisch = 2</i>
ALTER	Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)
STATUS	Status Lebt ohne Event / Loss to Follow-up = 1 Verstorben = 2 Lebt mit Rezidiv / Progress = 3 Lebt mit Zweitmalignom = 4
REMDAU	Ereignisfreie Überlebenszeit, d.h. Zeit von Diagnose bis zum ersten Ereignis / letzter Information in Jahren
UEBDAU	Gesamtüberlebenszeit, d.h. Zeit von Diagnose bis zum Tod / letzter Information in Jahren

Es gibt zwei (konfirmatorische) Hauptfragestellungen:

1. Inwieweit ist der Marker NMYC prognostisch für das Gesamtüberleben?
2. Inwieweit ist die LDH prognostisch für das Gesamtüberleben?

Das Gesamtniveau (multiples Signifikanzniveau) für beide Hauptfragestellungen beträgt 5%.

Zusätzlich soll im Rahmen einer explorativen multivariablen Analyse der simultane Einfluss folgender Variablen auf das Gesamtüberleben untersucht werden: NMYC, LDH, STADIUM, ALTER und PROTOKOLL.

1. Welches Skalenniveau haben die folgenden Variablen?

a) UEBDAU \_\_\_\_\_

b) ALTER \_\_\_\_\_

c) LDH \_\_\_\_\_

2. Mit welchem statistischen Test kann man untersuchen, ob NMYC prognostisch für das Gesamtüberleben (UEBDAU) ist?

- ☐ Unverbundener T-Test
- ☐ Mann-Whitney-U-Test
- ☐ Log-Rank-Test
- ☐  $\chi^2$ -Unabhängigkeitstest
- ☐ Verbundener T-Test

3. Untersuchen Sie das Gesamtüberleben (UEBDAU) der Patienten in Abhängigkeit des NMYC-Status (NMYC). Erzeugen Sie mit Hilfe von SPSS die entsprechende Grafik und die Überlebenstabelle. Berechnen Sie den p-Wert mit dem für die gegebene Fragestellung geeigneten, unter 2. ausgewählten Test.

a) Kaplan-Meier-Plot:

b) Geben Sie die mediane Überlebenszeit und die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (mit Standardfehler) in Abhängigkeit des NMYC-Status an, sowie den p-Wert des Tests der zugehörigen Nullhypothese.

	Mediane Überlebenszeit (in Jahren)	3-Jahres-Überlebens- wahrscheinlichkeit mit Standardfehler
NMYC amplifiziert		
NMYC nicht amplifiziert		

p-Wert	
--------	--

c) Um den Zusammenhang zwischen dem NMYC-Status und dem Gesamtüberleben zu klären, wurde ein Log-Rank-Test zum multiplen Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde nach dem Bonferroni-Verfahren adjustiert. Der p-Wert des Log-Rank-Tests ist  $< 0.001$ . Welche Testentscheidung ergibt sich aus dem p-Wert?

- ☐ Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem NMYC-Status und dem Gesamtüberleben, da für den p-Wert gilt:  $p \leq 5 \%$ .
- ☐ Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem NMYC-Status und dem Gesamtüberleben, da für den p-Wert gilt:  $p \leq 2,5 \%$ .
- ☐ Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem NMYC-Status und dem Gesamtüberleben.

Bemerkung: In der zweiten Hauptfragestellung ergibt sich für den LDH-Wert im Log-Rank-Test ein vergleichbares Resultat wie in der ersten Hauptfragestellung bzgl. NMYC.

d) Formulieren Sie die Sachaussage, die sich im Aufgabenteil c) für NMYC ergibt.

---

---

---

---

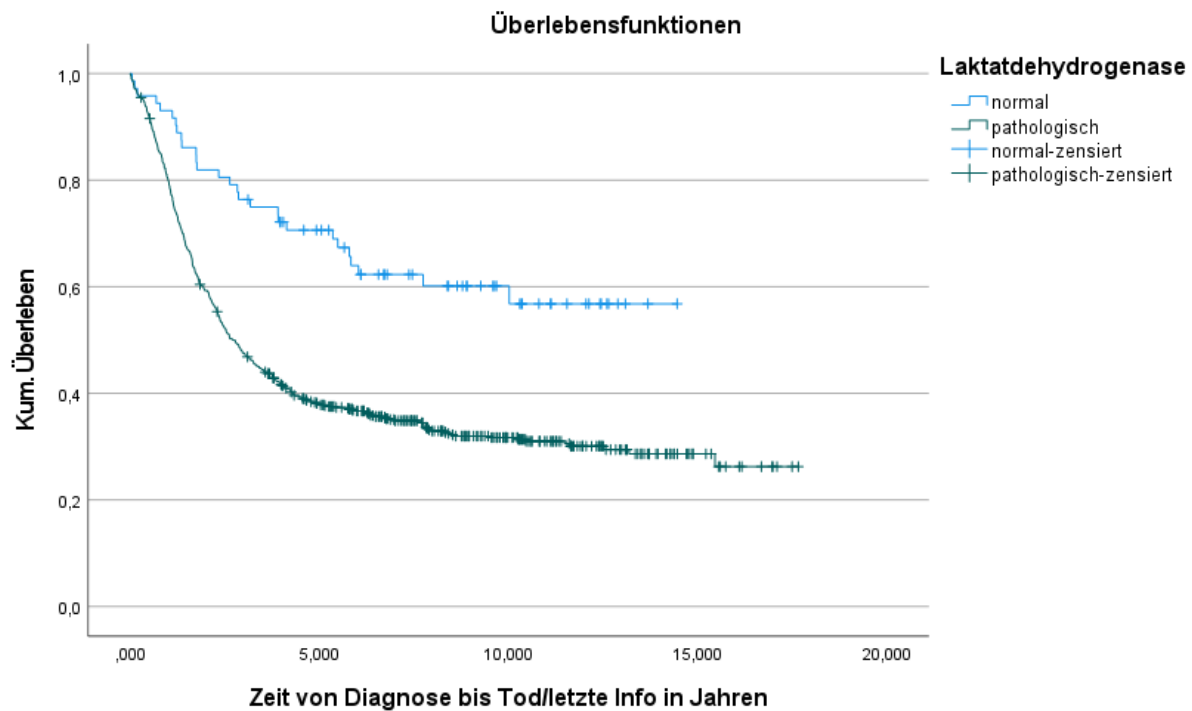
---

---

---

4. a) Erstellen Sie nach dem LDH-Status (LDH) getrennte Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtüberlebenszeit (UEBDAU).

Zeichnen Sie in die untenstehende SPSS-Graphik geeignete Hilfslinien für die medianen Überlebenszeiten und die 3-Jahres-Überlebensraten ein.



4. b) Welche der folgenden Aussagen sind richtig?

- ☐ Die 3-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit pathologischer LDH liegt zwischen 60 % und 70 %.
- ☐ Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit pathologischer LDH ist viel besser als für Patienten mit normaler LDH.
- ☐ In der Patientengruppe mit pathologischer LDH überlebten weniger als 50 % länger als 5 Jahre nach Diagnosestellung.
- ☐ Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit normaler LDH ist kürzer als 3 Jahre.
- ☐ Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit normaler LDH ist länger als für Patienten mit pathologischer LDH.

5. Wie kann man zusätzlich zur konfirmatorischen Hauptfragestellung **explorativ** als Nebenfragestellung untersuchen, ob der NMYC-Status (NMYC) auch bei gleichzeitiger Berücksichtigung des Behandlungskonzeptes der Studie (PROTOKOLL), des Alters der Patienten (ALTER), des Stadiums (STADIUM) und der LDH (LDH) einen Einfluss auf das Überleben (UEBDAU) hat?

- ☐ Lineare Regression
- ☐ Logistische Regression
- ☐ Cox-Regression

6. a) Führen Sie das ausgewählte Verfahren mit SPSS durch. Achten Sie dabei darauf, dass für folgende kategoriale Variablen die Referenzkategorie wie folgt gewählt wird:

Variablenname	Referenzkategorie
NMYC	<i>NMYC-amplifiziert</i>
PROTOKOLL	<i>NB97</i>
ALTER	-----
STADIUM	<i>Stadium 4</i>
LDH	<i>Pathologisch</i>

Nachdem Sie die Analyse durchgeführt haben, tragen Sie die Hazard Ratios und die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle in die nachfolgende Tabelle ein. Für kategoriale Variablen ist das Hazard Ratio jeweils auf die Referenzkategorie zu beziehen:

Variablenname	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall
NMYC: nicht-amplifiziert vs. amplifiziert		
PROTOKOLL: NB90 versus NB97		
ALTER: x Jahre versus (x-1) Jahre		
ALTER: x Jahre versus (x-5) Jahre		Dieses Feld nicht ausfüllen
STADIUM: Stadium 3 versus Stadium 4		
LDH: normal vs. pathologisch		

6. b) Welches Protokoll ist nach den gewonnenen Resultaten augenscheinlich das bessere Protokoll? Diskutieren Sie das Resultat im Hinblick auf Unterschiede in der Diagnostik zwischen den Jahren 1990 und 1997.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

7. a) Welche Aussagen treffen für die Neuroblastom-Patienten auf Basis der Cox-Regression als explorative Nebenfragestellung zu?

- ☐ Es zeigt sich **kein** Einfluss des Stadiums auf das Überleben.
- ☐ Neuroblastome ohne NMYC-Amplifikation haben eine signifikant günstigere Prognose als Neuroblastome mit NMYC-Amplifikation.
- ☐ Neuroblastome ohne NMYC-Amplifikation haben eine günstigere Prognose als Neuroblastome mit NMYC-Amplifikation.
- ☐ Mit zunehmendem Alter steigt das geschätzte Sterberisiko.
- ☐ Patienten, die gemäß NB97 behandelt wurden, weisen ein längeres Gesamtüberleben auf als Patienten, die gemäß NB90 behandelt wurden.

7. b) Fassen Sie die Ergebnisse der Cox-Regression zusammen.

---

---

---

---

---

---

---

---