Empfehlungen zur Analyse von Überlebensraten in Krebsregistern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 2

1. Mitglieder der UAG 3

2. Auftrag 3

3. Zielsetzung 3

4. Sitzungsmodalitäten 4

5. Einleitung 4

6. Material und Methoden 5

6.1 Notwendige Ausgangsdaten und deren Qualität für Überlebensdaten unabhängig von der letztendlich gewählten Methode zur Überlebenszeitanalyse 5

6.2 Überlebenszeitanalyse-Methode(n) 8

6.3 Parameter OAS / DFS 9

6.4 Bewertung 11

7. Tumorspezifische Stratifizierung 12

Quellenverzeichnis 13

Anhang 14

Abkürzungsverzeichnis

DFS	Disease Free Survival
EQ	Ergebnisqualität
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und registergesetz
OS	Overall Survival
OAS	Overall Survival
PFS	Progressionsfreies Überleben
PPS	Überleben ab Progression
RS	Relatives Überleben
TTP	Zeit bis Progression
UAG	Unter-AG Überlebenszeitanalyse

UAG Überlebenszeitanalyse des KoQK

Stand nach Abschluss der 2. Delphikonsensusrunde durch Telefonkonferenz am 30.6.2015

1. Mitglieder der UAG

Leitung

Für die ADT:	Dr. Udo Altmann	Justus-Liebig-Universität Gießen
Für GEKID:	Dr. Alice Nennecke	Hamburgisches Krebsregister
Für die DKG	Sebastian Dieng	OnkoZert GmbH, Neu-Ulm

Prof. Dr. Stefan-Rolf Benz	Klinikum Sindelfingen Böblingen
Prof. Dr. Nikolaus Becker	NCT-Register Heidelberg
Dr. Michael Gerken	Tumorzentrum Regensburg
Prof. Dr. Jörg Haier	Zentrum für Krebsmedizin Universitätsklinikum Münster
Bernd Holleczek	Epidemiologisches Krebsregister Saarland
Dr. Stefan Hentschel	Hamburgisches Krebsregister
Prof. Dr. Ferdinand Hofstädter	Universität Regensburg
PD Dr. Klinkhammer-Schalke	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)
Isabel Liepe	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)
Dr. Christoph Meisner	Universitätsklinikum Tübingen
Dr. Simone Wesselmann	Deutsche Krebsgesellschaft

2. Auftrag

Die Unter-AG (im folgenden UAG) ist auf Vorschlag des gemeinsamen Workshops von DKG, ADT und KoQK „Herausforderungen für zertifizierte Organkrebszentren und Klinische Krebsregister, Kennzahlenbögen und Rückmeldung der Ergebnisqualität“ vom 22.11.2012 entstanden, nachdem in den Diskussionen die sehr unterschiedliche Handhabung zur Berechnung von OAS und DFS deutlich wurden. Die Aktivitäten der UAG wurden vom Lenkungsausschuss des KoQK am 10.06.2013 in Berlin begrüßt (TOP 10a2).

3. Zielsetzung

Für die Umsetzung des Krebsfrüherkennungs- und registergesetz (KFRG), die Zertifizierung von Zentren der onkologischen Versorgung und die Unterstützung der klinischen und translationalen Krebsforschung ist die bundesweit einheitliche Erfassung und Berechnung der Ergebnisqualitätsparameter von hoher Relevanz: Aufgabe der UAG ist es, auf der Grundlage des verfügbaren einschlägigen nationalen und internationalen Schrifttums Empfehlungen für eine einheitliche Vorgehensweise bei der Durchführung von Überlebenszeitanalysen zu erarbeiten. Da mit Überlebenszeitdarstellungen ganz unterschiedliche Ziele verfolgt werden können und davon auch die Art der Auswertung abhängt, wurde zunächst die Fragestellung eingeengt auf die Darstellung von Ergebnisqualität (EQ). Um den Anforderungen der Zertifizierung unter den Bedingungen des neuen KFRG zu genügen, war kurzfristig ein praktikables, nachvollziehbares und vergleichbares Regelwerk erforderlich. Langfristig sind ggf. tumorspezifische und statistisch komplexere Verfahren zu definieren.

4. Sitzungsmodalitäten

Die UAG ist im Jahr 2013 insgesamt dreimal in Berlin zusammengetreten. Das vorliegende Dokument wurde im Umlaufverfahren konsentiert.

5. Einleitung

Im Anforderungsbereich 3 der Kriterien zur Förderung klinischer Krebsregister des GKV-Spitzenverbandes vom 20.12.2013 werden einheitliche Verfahren zur Rückmeldung der Auswertungsergebnisse an die Leistungserbringer genannt[1]. In den Anmerkungen zum Kriterium 3.03 („Art der aggregierten Auswertungen an die Leistungserbringer“) wird beschrieben, zur Darstellung welcher Überlebenskurven das nach § 65c SGB V benannte flächendeckende klinische Krebsregister ab 2017 in der Lage sein muss, nämlich zum Gesamtüberleben (OS / OAS), relativem Überleben (RS), progressionsfreiem Überleben (PFS) oder Disease Free Survival (DFS), Zeit bis Progression (TTP), Überleben ab Progression (PPS). Ähnliche Anforderungen werden bereits jetzt im Rahmen der Zertifizierung („Kennzahlen und Matrix“) an die Onkologischen Zentren, Onkologischen Spitzenzentren und Organkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft gestellt[2].

Aus beiden Anforderungsbereichen ergibt sich, dass es normative Berechnungsregeln geben muss, die in der UAG entwickelt werden sollten. Während dies im Rahmen der UAG für das Gesamt- und relative Überleben etabliert werden konnte, wurde die Validität einer Berechnung der anderen Parameter, insbesondere der Berechnung des PFS und DFS, in der Arbeitsgruppe kontrovers diskutiert.

Sollen in Zukunft flächendeckend Überlebenskurven als Ergebnisqualitätsparameter in Betracht gezogen werden, zielt dies auf die bessere methodische Vergleichbarkeit und somit höhere Transparenz der errechneten Ergebnisse ab. Für einen Vergleich der EQ-Parameter sind weitere Faktoren wie Tumorstatus, Alter bei Diagnose, Geschlecht, Selektion, Diagnoseanlass, relevante invasive Krebsvorerkrankungen usw. auf Individualebene notwendig, um die Ergebnisse zur vergleichenden Bewertung zu verwenden.

Ebenso hat sich die UAG darauf verständigt, in diesem Papier nur DFS und OAS zu diskutieren. Es stellt Verfahren zur Berechnung des „Overall Survival“ [OAS] und des „Disease Free Survival“ [DFS] unter Vermeidung typischer Fehler[3] theoretisch dar. In Kapitel 6 werden die allgemeinen Verfahren vorgestellt, im Kapitel 7 wird auf organspezifische Besonderheiten eingegangen. Kapitel 7 ist modulartig aufgebaut und stellt die Besonderheiten für Brust (C50) und Darm (C18-C20) dar.

[1] GKV-Spitzenverband (2013)
[2] vgl. Deutsche Krebsgesellschaft und Deutsche Krebshilfe (2012)
[3] Zwiener, Isabella, Maria Blettner und Gerhard Hommel (2011)

6. Material und Methoden

6.1 Notwendige Ausgangsdaten und deren Qualität für Überlebensdaten unabhängig von der letztendlich gewählten Methode zur Überlebenszeitanalyse

Überlebenszeitanalysen auf der Basis von Krebsregisterdaten benötigen Festlegungen auf die Definition von Erkrankungsfällen, Start- und Endzeitpunkten, unter letzteren die sog. Zielereignisse.

Falldefinition

Als Fall wird entsprechend 65c Absatz 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V jede Neuerkrankung an Krebs oder einem Frühstadium gewertet (Primärtumor). Generell sind für die Identifizierung des Primärtumors die Ausprägungen für Morphologie (Histologie) und Topographie (Lokalisation) nach ICD-O-3 ausschlaggebend. Rezidive oder Metastasen eines bestehenden Tumors gelten ebenso wenig als Primärtumor wie die kontinuierliche Ausbreitung in ein anderes Organ. Wenn in einem Organ mehrere Neubildungen auftreten, ist zu prüfen, ob es sich um Mehrfachtumoren oder um eine einzige Krebserkrankung handelt, denn das Vorliegen von mehreren, voneinander unabhängigen bösartigen Neubildungen erzeugt eine größere Grundgesamtheit von Fällen, die in die Überlebenszeitanalysen einzuschließen sind. Die Arbeitsgruppe hat sich hinsichtlich dessen, was als Fall zählt darauf verständigt, die IACR-IARC-Definition[4] anzuwenden (siehe Anhang). Im Grundsatz hängt dabei die Anerkennung zweier oder mehrerer bösartiger Neubildungen von der dort definierten Unterschiedlichkeit der Topographie und der Histologie ab, während weder Diagnosezeitpunkte noch das Auftreten in beiden Teilen paariger Organe dafür ausreichen. Eine nähere Beschreibung und Hinweise zum praktischen Vorgehen in deutscher Sprache befindet sich im Manual der epidemiologischen Krebsregistrierung[5].

Praktisch bedeutet das beispielsweise, dass von mehreren gleichartigen Tumoren in einem Organ möglicherweise nur der Erste als Fall zählt. Auch wenn diese Regeln nicht immer der klinischen Sichtweise entsprechen, so sichern sie dennoch die nationale und internationale Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Es sei auch an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Regeln für Inzidenz- und Überlebenszeitberichterstattung nicht vorgeben, wie Tumoren registriert werden. Letzteres wird laut dieser Regeln differenzierter empfohlen.

Startzeitpunkt

Als Startzeitpunkt wurde das Diagnosedatum als robustestes Datum definiert. Zuvor wurden drei mögliche Startzeitpunkte zur Berechnung von Überlebenskurven diskutiert. Von vorne herein ausgeschlossen wurde das Datum der Randomisierung, da dies nur bei Studienpatienten vorliegt. Das Datum der 1. Intervention wurde ebenfalls von einer Mehrheit der UAG abgelehnt. Da es in der Praxis Schwierigkeiten geben kann, den Zeitpunkt der Tumorfreiheit in allen Fällen außerhalb von Studien zuverlässig und vergleichbar zu ermitteln, wurde auch für die Berechnung des DFS das Diagnosedatum als Startzeitpunkt festgelegt.

Für die Definition des Diagnosedatums gibt es leicht unterschiedliche Regelungen (IACR, ENCR[6] und GEKID) zur Zählweise. Diese Unterschiede wirken sich in der Praxis lediglich marginal aus.

---

[4] IACR/IARC (2004)
[5] Meyer, Martin, Joachim Kieschke und Martin Radespiel-Tröger (2008)
[6] European Network of Cancer Registries (1997)

Endzeitpunkt

Das Datum des Endpunktes wird bei Überlebenszeitanalysen in Bezug auf jeden Erkrankungsfall entweder durch ein vor dem Ende der Beobachtungszeit auftretendes **Zielereignis** oder durch das für diese Analyse allgemein festgelegte Beobachtungsende (Cut off) definiert. Zeitlich nach dem Beobachtungsende liegende Ereignisse werden nicht berücksichtigt, da es sonst zu Verzerrungen bei den Berechnungen kommt.

Bei der Berechnung des Gesamtüberlebens (OAS) stellen ausschließlich Sterbefälle, unabhängig von der Todesursache, Zielereignisse dar. Sofern der Sterbefall oder eine Zensierung durch Wegzug aus der Region o.ä. nicht eingetreten ist, zählt als Beobachtungsende das letzte Datum, zu dem für alle übrigen einbezogenen Patienten sicher der Vitalstatus „lebend" dokumentiert wurde. Dies wird in der Regel durch den jährlichen Abgleich des klinischen Krebsregisters mit dem Einwohnermelderegister erreicht Die vollständige Erhebung des Vitalstatus von flächendeckenden klinischen Krebsregistern ist als Förderkriterium[7] spätestens ab 01.01.2018 nachzuweisen, und soll dann als Datenquelle bevorzugt genutzt werden.

Da es zum krankheitsfreien Überleben (DFS) keine allgemeingültige einheitliche Definition von **Zielereignissen** gibt, beziehen wir uns auf die Übersichtsarbeit von Punt et al.[8] und die dort vorgeschlagene Festlegung von Zielereignissen, die in der nachfolgenden Tabelle einschließlich der Umsetzung in den onkologischen Basisdatensatz nach ADT/GEKID dargestellt ist. Für die Bestimmung des **Beobachtungsendes** beim DFS gibt es aktuell zwei Varianten:

1. Im Rahmen der Zertifizierung wird von den Organ- und Onkologischen Zentren die systematische Abfrage des Nichtereignisses (aktives Follow-up auch in Bezug auf: Patient lebt und ist tumorfrei) von den Zentren gefordert. Häufigkeit und Intensität der aktiven Nachsorge sind nicht einheitlich über alle Zentren geregelt, und können so die Datenlage zum Überleben beeinflussen und verzerren.

2. Bei Etablierung von flächendeckenden Klinischen Krebsregistern nach § 65c SGB V in Verbindung mit der Meldepflicht von Rezidiven und Metastasierungen sowie neuerlicher Primärtumoren (also Zweittumoren in Bezug auf den Primärtumor) kann seitens der Zentren auf ein aktives Follow-Up verzichtet werden. Die Zielereignisse werden ohne aktive Nachsorge gemeldet und bei dem Abgleich mit den Krebsregisterdaten (passives Follow-up) im Zentrum bekannt, bei Erkrankungsfällen ohne Zielereignis wird von Tumorfreiheit ausgegangen. Das **Beobachtungsende** (Zensierung) stellt dann ein jährlicher von dem zuständigen klinischen Krebsregister festgelegter Stichtag (Cut off) dar, bis zu dem kein Zielereignis gemeldet wurde. Dieser Stichtag begrenzt den Zeitraum, für den das Follow-up hinsichtlich gemeldeter Primärtumoren, Zielereignisse, Daten der amtlichen Mortalitätsstatistik und der Meldebehörden im Register vollständig ist, er liegt in der Regel mindestens 24 Monate zurück.

Für die Bestimmung des DFS im Rahmen des KFRG sind zum jetzigen Zeitpunkt beide Varianten zur Bestimmung des Endpunktes zulässig unter der Voraussetzung, dass die angewandte Methodik (aktives oder passives Follow-up) und der Stichtag angegeben werden. Grundsätzlich sollte das Follow-up-Verfahren

[7] GKV-Spitzenverband (2013), Kriterium 2.09
[8] Punt CJ et al (2007)

während des Nachbeobachtungszeitraums gleich bleiben. Im Rahmen der DKG-zertifizierten Organ- und Onkologischen Zentren wird eine aktive Abfrage des Tumorstatus gefordert. Die unterschiedlichen Methoden bedürfen einer Evaluierung, um das Ausmaß des unterschiedlichen Effektes zu beurteilen.

Definition von Endzeitpunkten nach Punt et. al (2007)			**Überlebensparameter**	
			DFS	**OAS**
	Einheitlicher Onkologischer Basisdatensatz [9]	**Abweichungen / Ergänzungen Unter-AG (Protokolle)**		
Locoregional recurrence --- ---	Tumorstatus Primärtumor: R = Lokalrezidiv		E	I
	Tumorstatus regionäre Lymphknoten R = Neu aufgetretenes regionäres Lymphknotenrezidiv	Für die Überlebenszeitberechnung zählt nur das erste lokoregionäre Rezidiv nach vorheriger Tumorfreiheit	E	I
Distant metastases	Tumorstatus Fernmetastasen R = Neu aufgetretene Fernmetastase(n) bzw. Metastasierung	Fernmetastasierung (= jegliche Fernmetastasierung) Für die Überlebenszeitberechnung zählt nur die erste Metastasierung nach vorheriger Tumorfreiheit	E	I
Second primary, same cancer	zeitlich nachfolgende Primärdiagnose im Register gemäß den IARC/IACR-Regeln bei Gleichzeitigkeit liegt kein Ereignis bzw. Endzeitpunkt durch zweiten Primärtumor vor	ausgenommen hiervon sind Basaliome (=Basalzellneoplasien, C44, ICD-O-3 809-811 Histologie)	E	I
Second primary, other cancer			E	I
Non-cancer-related death	Tod tumorbedingt N = Nein		E	E
---	Tod tumorbedingt U = Unbekannt		E	E
Death from (same) cancer	Tod tumorbedingt J = Ja		E	E
Death from other cancer	---		E	E
Treatment-related death	---		E	E
Loss to follow-up	---		Z	Z

E	Ereignis
I	Ignorieren
Z	Zensierung

<u>Datenqualität</u>

Eine gleichbleibende und gute Qualität der Ausgangsdaten ist grundlegend für die Aussagekraft von Überlebenszeitanalysen. Die Vollzähligkeit der eingeschlossenen Neuerkrankungen verhindert Selektionseffekte. Die Vollständigkeit der Daten, etwa der Stadienangaben ermöglicht korrekte Zuordnungen zu verschiedenen Untergruppen. Ein unvollständiges Follow-up verzerrt die Aussagen zum Überleben, indem beispielsweise nicht erfasste Sterbefälle zu einer Überschätzung führen. Ebenso führt die versäumte Meldung von Rezidiven oder deren fehlerhafte Zuordnung zu scheinbar längerem, also „besserem“ krankheitsfreien Überleben,

[9] Bundesministerium für Gesundheit (2014)

während eine hochfrequente und diagnostisch aufwändige Nachsorge die Zeitspanne des DFS systematisch verkürzen kann. Wenn anstelle eines systematischen Vitalstatus-Follow-Ups über Einwohnermeldeämter und Todesbescheinigungen Nachsorgedaten genutzt werden, so hängt die ermittelte Ergebnisqualität v. a. von der Häufigkeit der Nachsorgetermine und der diagnostischen Mittel ab.

Follow-Up-Quote

Die Berechnung der Follow-Up-Quote sollte in dieser Gestalt erfolgen:

Regel	Beispiel (Auswertung im Jahr 2014, letztes Kalenderjahr mit vollständigem Follow-up 2011)
Nenner: Fälle, welche bis zum Ende desjenigen Kalenderjahres diagnostiziert wurden, für welches beim Zentrum eine systematische Erhebung des Follow-up's (durch aktive Recherche im Zentrum oder durch passives Follow-up durch ein Krebsregister) erfolgt ist.	Es werden nur Fälle mit Diagnosen bis 31.12.2011 (Ende Follow-up: 31.12.2011) berücksichtigt
Zähler: Für OAS: Fälle, für die ein Sterbedatum oder Vitalstatusinformationen vorhanden sind Für DFS: Fälle, für die ein Ereignisdatum von (Lokal-, Lymphknoten-Rezidiv, Metastase, unspezifische Progression, Tod oder Zweittumor) oder eine Vitalstatusinformation (entweder Verlaufsmeldung bei aktivem Follow-up oder die Information, dass kein Ereignis bis zum vorgegebenen Datum des Ende des Follow-ups durch das Krebsregister dokumentiert ist), vorliegen	Es werden nur die Informationen bis 31.12.2011 berücksichtigt.

6.2 Überlebenszeitanalyse-Methode(n)

Die für die Berechnung von OAS und DFS zu verwendenden statistische Methoden ergeben sich aus den Zielen der Auswertung. Hier ist zwischen testenden (strukturprüfenden) und deskriptiven (strukturentdeckenden) Zielsetzungen zu unterscheiden. Ist es das Ziel, Ergebnisqualität zwischen Einrichtungen der onkologischen Versorgung mit hinreichender statistischer Sicherheit zu vergleichen (strukturprüfend), oder innerhalb einer Einrichtung über die Jahre hinweg zu vergleichen, muss die Auswertungsmethode natürlich die Vergleichbarkeit der Ergebnisse auch sicherstellen. Ergebnisqualität wird allerdings von einer ganzen Reihe unterschiedlicher Faktoren beeinflusst. Dazu gehört als geläufigste Größe das Tumorstadium, das einrichtungsabhängig unterschiedlich sein kann, aber Alter bei Diagnose und Geschlecht können eine vergleichbar wichtige Rolle spielen, da auch Alters- und Geschlechtsverteilung in den Einrichtungen je nach Klientel unterschiedlich sein können. Eine Berücksichtigung von Therapieeffekten impliziert die Einbeziehung therapierelevanter Größen (z.B. beim Mammakarzinom Typ der primären OP, Grading, Hormonrezeptorstatus etc.). Angemessene statistische Verfahren sind daher multivariable Regressionsverfahren bei denen bekannte relevante Faktoren gleichzeitig in die Auswertung einbezogen bzw. als mögliche Kovariable (oder besser Kovariate) in der Auswertung kontrolliert werden können.

Werden diese Verfahren zum Vergleich zwischen verschiedenen Einrichtungen verwendet, dann müssen die Daten der beteiligten Einrichtungen auf Basis von individuellen Patientendaten gepoolt und multivariat ausgewertet werden. Ein Vergleich, der nur auf dem unkritischen Vergleich aggregierter Daten (z.B. zwei Überlebenskurven aus unterschiedlichen Einrichtungen) beruht, ist für strukturprüfende Zielsetzungen wenig sinnvoll, kann aber durchaus für strukturentdeckende Zielsetzungen genutzt werden.
Der im Zusammenhang mit Überlebenszeitanalysen im klinischen Alltag bekannte Kaplan-Meier-Schätzer berücksichtigt keine Kovariablen. Es handelt sich dabei um einen rein deskriptiven Ansatz, zum Schätzen der Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Patienten ein bestimmtes Ereignis (hier: Tod oder. Rezidiv) innerhalb eines Zeitintervalls nicht eintritt. Dementsprechend stellt er weder die Vergleichbarkeit von Einrichtungen untereinander noch intern innerhalb einer Einrichtung sicher.
Seine Verwendung in randomisierten klinischen Studien ist weniger problematisch, weil dort bekannte Störfaktoren bei der Randomisierung kontrolliert werden (z.B. Blockrandomisierung nach Geschlecht, Alter, Studienzentrum) und daher in der Auswertung nicht noch einmal dafür adjustiert werden müssen. In der strukturprüfenden Qualitätssicherung ist seine Verwendung jedoch streng genommen aus den genannten Gründen unzulässig.

6.3 Parameter OAS / DFS

Gesamtüberleben (Overall Survival, OAS od. OS)

Das Gesamtüberleben bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, zu bestimmten Zeitpunkten nach der Diagnose einer Krebserkrankung noch zu leben. In der Regel wird das OAS als Prozentsatz (Rate) der beispielsweise nach 5 Jahren überlebenden Patienten angegeben. Es wird v.a. in klinischen Studien genutzt, um Therapiewirkungen zu beurteilen, und liefert den behandelnden Ärzten Anhaltspunkte für die Prognose.
Der Nachteil des beobachteten Gesamtüberlebens liegt wie oben beschrieben darin, dass Kovariablen unberücksichtigt bleiben. So beeinflusst etwa die Verteilung von Stadien, Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen etc. das Gesamtüberleben, und ist daher entweder rechnerisch oder bei der Interpretation zu berücksichtigen. Einen einfachen, jedoch nur bei ausreichend großen Fallzahlen sinnvollen Ansatz stellt das Stratifizieren nach diesen Merkmalen dar.
Außerdem gehen bei dem OAS nichtkrebsbedingte Todesursachen in die Berechnung ein und erschweren den Vergleich von Gruppen mit unterschiedlicher allgemeiner Mortalität. Eine Möglichkeit dafür bietet das sogenannte relative Überleben als Schätzer des krebsspezifischen Überlebens unabhängig von der Kenntnis der Todesursachen. Dabei wird ein Quotient aus dem beobachteten Gesamtüberleben und dem von Sterbetafeln der Bezugsbevölkerung abgeleiteten erwarteten Überleben einer nach Alter, Geschlecht, Kalenderjahr und Wohnregion entsprechenden Bevölkerungskohorte gebildet und zur Adjustierung herangezogen.

Bei behandlungsbezogenen Fragestellungen wird empfohlen, das OAS weiterhin nach Kaplan-Meier zu berechnen. Zu allen berichteten Kaplan-Meier-Schätzern sollte das ermittelte, zugehörige Konfidenzintervall angegeben werden. Bevölkerungsbezogene Aussagen insbesondere zur krankheitsspezifischen Prognose sollten das OAS als relatives Überleben angeben.

Krankheitsfreies Überleben (Disease-free survival, DFS)

DFS kann Therapieeffekte früher als OAS und teilweise auch besser abbilden. Die Eckdaten zu dessen Berechnung sind im Kontext klinischer Studien üblicherweise der Zeitpunkt der Tumorfreiheit als Anfangspunkt und die Wiederkehr des Tumors (Lokalrezidiv) oder das Auftreten von Metastasen (Fernmetastasen oder in regionären Lymphknoten) oder von Zweittumoren sowie in allen übrigen Fällen der Tod des Patienten als Endpunkt. Das DFS wird häufig in klinischen Studien zum Vergleich von Therapieergebnissen verwendet, und in diesem Kontext lassen sich die genannten Daten auch einigermaßen gut erfassen. Als Anfangspunkt wird hier meistens der Zeitpunkt der Randomisierung verwendet, und der Endpunkt kann im Rahmen protokollgerechter Verlaufsuntersuchungen, d.h. Verlaufsuntersuchungen in klar definierten Zeitintervallen mit jeweils klar definierten diagnostischen Maßnahmen, die durchgeführt werden, für die Studienarme gleicher Weise erfasst werden. DFS ist nicht generell ein geeignetes Maß bzw. ein geeigneter Surrogatparameter zur Quantifizierung von Therapieeffekten. Seine Verwendung ist im Einzelfall zu begründen.

In flächendeckenden klinischen Krebsregistern und Organzentren gestaltet sich die Datenerhebung zur korrekten Schätzung des DFS schwieriger als in Therapiestudien. In der klinischen Versorgung gibt es keinen Zeitpunkt der Randomisierung, und der Endpunkt kann einer beträchtlichen Variabilität unterliegen, je nach dem, wann die betreffenden Patienten Nachsorgetermine wahrnehmen, welche Untersuchungen durchgeführt werden, oder wie Ergebnisdaten für die jeweiligen Tumordokumentationen zur Verfügung stehen. Schlechte Qualität bei der Bestimmung des Endpunktes (ungenügende Diagnostik, durch die ein Rezidiv erst verspätet erkannt wird; lückenhafte Datenlage, durch die ein Rezidiv gar nicht erst dokumentiert wird) können sich daher in ein höheres DFS umsetzen und machen diesen Parameter als Qualitätsparameter höchst problematisch. Unter diesen Gesichtspunkten und insbesondere um eine flächendeckende Vergleichbarkeit zu erreichen, ist dem OAS als dem verlässlicheren Parameter mit den vergleichsweise härteren Daten „Zeitpunkt der Erstdiagnose“ als Anfangspunkt und „Todesdatum“ als Endpunkt den Vorzug zu geben. Zur Festlegung der Eckdaten für DFS aus den klinischen Krebsregistern zur Verfügung stehenden Daten gibt es zurzeit auch kein allgemein angewendetes Verfahren. Die UAG sieht daher diesbezüglich Forschungsbedarf.

Bis dahin schlägt die UAG vor, den Diagnosezeitpunkt als Substitut für den Zeitpunkt der Randomisierung in den klinischen Studien zu verwenden. Er ist ein vergleichsweise hartes Datum und liegt in aller Regel zeitlich eng beim Zeitpunkt der Randomisierung in klinischen Studien, die ja meistens bei Beginn der Therapie erfolgt, und die ihrerseits wiederum kurz nach Diagnosestellung erfolgen sollte. Für den Endpunkt sind dementsprechend die zur Verfügung stehenden Daten zu dem jeweils zeitlich als erstes aufgetretenen Zielereignisses gemäß Tabelle „Definition von Endzeitpunkten nach Punt et. al“ zu verwenden.

Außerdem ist zu beachten, dass das DFS nur für Patienten bestimmt wird, für die der Status „tumorfrei“ nach der primären Therapie erreicht wird.

Dies ist in der Regel der Fall, wenn bei N0 und M0 ein lokaler Residualtumor R0 bei der Resektion des Primärtumors erreicht wird, d.h. der gesamte Residualtumor R0 lautet.

Aber auch Fälle mit Lymphknotenbefall oder Fernmetastasen können nach adäquaten operativen Verfahren oder adjuvanten Therapien als tumorfrei gelten. Im Fall von nicht lokal R0 können Nachbehandlungen Tumorfreiheit erreichen. Diese Situationen drücken sich im ADT-GEKID-Satz durch die Angabe einer "Vollremission" in der Gesamtbeurteilung oder durch die Kombination "Kein Tumor nachweisbar" + "Kein Lymphknotenbefall nachweisbar" + "Keine Fernmetastasen nachweisbar" aus.

6.4 Bewertung

Mit dem vorgelegten Papier werden frühzeitig während der Umsetzung des KFRG Grundlagen für ein standardisiertes Vorgehen bei der Ermittlung des Überlebens von Krebspatientinnen und -patienten geschaffen. Damit kann unter den in Deutschland aktuell gegebenen Bedingungen eine erste methodische Vergleichbarkeit von Ergebnisparametern in der onkologischen Versorgung hergestellt werden. Auch ohne statistische Absicherung wird damit ein Weg aufgezeigt, den Wünschen der Patienten nach bestmöglicher Behandlung einerseits und dem Bestreben klinisch-onkologischer Einrichtungen nach Sicherung und Verbesserung ihrer Versorgungsqualität andererseits nachzukommen. Gleichwohl ist es erforderlich, diese Grundlagen weiterzuentwickeln um klinisch und statistisch befriedigendere Lösungen zu erreichen.

7. Tumorspezifische Stratifizierung

Folgende Stratifizierungen werden hinsichtlich der Auswertung für Organkrebszentren und ggf. deren Vergleich mit Nicht-Zentrumsdaten empfohlen:

Darmkrebs

Definition des prätherapeutischen UICC-Stadiums

- Operierte Patienten (nicht neoadjuvant vorbehandelt): pT/pN c/pM
- Operierte Patienten (neoadjuvant vorbehandelt) und nicht operierte Patienten: cTNM
- für das Stadium UICC IV bei kolorektalem Karzinom ist M1 unabhängig von der Nachweisform, p oder c, und der Informationen zu T und N, ausreichend.

Brustkrebs

Definition des prätherapeutischen T- und N-Status:

Operierte Patienten (nicht neoadjuvant vorbehandelt): pT / pN
Operierte Patienten (neoadjuvant vorbehandelt) und nicht operierte Patienten: cT / cN

Überlebenskurven für

- Tis (ohne N+ und ohne M1)
- T1 (ohne N+ und ohne M1)
- T2 (ohne N+ und ohne M1)
- T3 (ohne N+ und ohne M1)
- T4 (ohne N+ und ohne M1)
- N+ (beliebiges T, ohne M1)
- Tx (ohne N+ und ohne. M1)
- M1 (ohne Tx)

Quellenverzeichnis

Bundesministerium für Gesundheit (2014), Bekanntmachung - Aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID); als Download verfügbar unter https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexservlet?page.navid=official_starttoofficial_view_publication&session.sessionid=f252f599f6b8b9525e82190659045813&fts_search_list.selected=0904c1ceaaa0db22&&fts_search_list.destHistoryId=15183&fundstelle=BAnz_AT_28.04.2014_B2 (Letzter Zugriff: 06.06.2014)

Deutsche Krebsgesellschaft und Deutsche Krebshilfe (2012), Nationales Zertifizierungsprogramm Krebs. Erhebungsbogen für Onkologische Spitzenzentren und Onkologische Zentren, Berlin, S. 57, als Download verfügbar unter http://www.krebsgesellschaft.de/wub_zertifizierte_zentren_uebersicht.html (Letzter Zugriff: 06.06.2014)

European Network of Cancer Registries (1997), Empfehlungen zur Verschlüsselung des Inzidenzzeitpunkts als Download verfügbar unter http://encr.eu/images/docs/recommendations/incidger.pdf (Zugriff: 06.06.2014)

GKV-Spitzenverband (2013), Kriterien zur Förderung klinischer Krebsregister des GKV-Spitzenverbandes vom 20.12.2013 gemäß §65c SGB V (KFRG), S. 20 (als Download verfügbar unter http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/publikationen/2013-12-20-Foerderkriterien_des_GKV-SV_fuer_klinische_Krebsregister_gem__KFRG_Kriterienkatalog.pdf

IACR/IARC (2004), International Rules for multiple primary cancers (ICD-O Third Edition), Lyon http://www.iacr.com.fr/MPrules_july2004.pdf

Meyer, Martin, Joachim Kieschke und Martin Radespiel-Tröger (2008), Zählung von Mehrfachtumoren, in: Hentschel, Stefan und Alexander Katalinic (Hrsg.), Das Manual der epidemiologischen Krebsregistrierung, München

Punt CJ et al: Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review oft he literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. J Natl Cancer Inst 2007; 99:998-1003.

Zwiener, Isabella, Maria Blettner und Gerhard Hommel (2011), Überlebenszeitanalyse. Deutsches Ärzteblatt, Jg. 108, Heft 10, S. 163- 169

Anhang

International Rules for multiple primary cancers (ICD-O Third Edition)

MULTIPLE PRIMARY NEOPLASMS

Cancer registries use different rules for defining multiple primaries when registering cancer cases. The rules given here are for reporting data on cancer incidence and survival, so that cancer risk and outcome are comparable between different populations. For collection, it is recommended that registries collect and register more detailed data and some suggestions are given in the Recommendations for Recording which follow. Such cases should be collapsed to conform to the international rules for analysis.

RULES FOR REPORTING INCIDENCE AND SURVIVAL

1. The recognition of the existence of two or more primary cancers does not depend on time.

2. A primary cancer is one that originates in a primary site or tissue and is not an extension, nor a recurrence, nor a metastasis.

3. Only one tumour shall be recognised as arising in an organ or pair of organs or tissue. Some groups of codes are considered to be a single organ for the purposes of defining multiple tumours. These topography code groups are shown in Table 1.

Multifocal tumours – that is, discrete masses apparently not in continuity with other primary cancers originating in the same primary site or tissue, for example bladder – are counted as a single cancer.

4. Rule 3 does not apply in two circumstances:

4.1 Systemic (or multicentric) cancers potentially involving many different organs are only counted in any individual. These are Kaposi sarcoma (group 15 in Table 2) and tumours of the haematopoietic system (groups 8-14 in Table 2).

4.2 Neoplasms of different morphology should be regarded as multiple cancers (even if they are diagnosed simultaneously in the same site). If the morphological diagnoses fall into one category in Table 2, and arise in the same primary site, they are considered to be the same morphology for the purpose of counting multiple primaries. If the morphological diagnoses fall into two or more of the categories in Table 2, even if they concern the same site, the morphology is considered to be different, and two or more cases should be counted.

Single tumours containing several different histologies which fall into one histological group in Table 2 are registered as a single case, using the numerically highest ICD-O morphology code.

If, however, one morphology is not specific (groups (5), (14) and (17)) and a specific morphology is available, the case should be reported with the specific histology and the non-specific diagnosis should be ignored.

Table 1. *Groups of topography codes considered a single site in the definition of multiple cancers*

ICD-O-2/3 site code	***Label***	***If diagnosed at different times, code first diagnosis If diagnosed at the same time use codes given below***
C01	*Base of tongue*	
C02	*Other and unspecified parts of tongue*	*C02.9*
C00	*Lip*	
C03	*Gum*	
C04	*Floor of mouth*	
C05	*Palate*	
C06	*Other and unspecified parts of the mouth*	*C06.9*
C09	*Tonsil*	
C10	*Oropharynx*	
C12	*Pyriform sinus*	
C13	*Hypopharynx*	
C14	*Other and ill-defined sites in sip, oral cavity and pharynx*	*C14.0*
C19	*Rectosigmoid junction*	*C20*
C20	*Rectum*	*C20.9*
C23	*Gallbladder*	
C24	*Other and unspecified parts of biliary tract*	*C24.9*
C33	*Trachea*	
C34	*Bronchus and lung*	*C34.9*
C40	*Bones, joints and articular cartilage of limbs*	
C41	*Bones, joints and articular cartilage of other and un-specified sites*	*C41.9*
C65	*Renal pelvis*	
C66	*Ureter*	
C67	*Bladder*	
C68	*Other and unspecified urinary organs*	*C68.9*

Table 2. Groups of malignant neoplasms considered to be histologically ‘different’ for the purpose of defining multiple tumours (adapted from Berg JW. Morphologic classification of human cancer. In: Schottenfeld D & Fraumeni JF Jr. Cancer Epidemiology and Prevention, 2nd edition, Chapter 3 of Section 1: Basic Concepts. Oxford, New York, Oxford University Press, pp. 28-44)

Group	*ICD-O morphology code*
Carcinomas	
1. Squamous and transitional cell carcinoma	*8051-8084, 8120-8131*
2. Basal cell carcinomas	*8090-8110*
3. Adenocarcinomas	*8140-8149, 8160-8162, 8190-8221, 8260-8337, 8350-8551, 8570-8576, 8940-8941*
4. Other specific carcinomas	*8030-8046, 8150-8157, 8170-8180, 8230-8255, 8340-8347, 8560-8562, 8580-8671*
(5) Unspecified carcinomas (NOS)	*8010-8015, 8020-8022, 8050*
6. Sarcomas and soft tissue tumours	*8680-8713, 8800-8921, 8990-8991, 9040- 9044, 9120-9125, 9130-9136, 9141-9252, 9370-9373, 9540-9582*
7. Mesothelioma	*9050-9055*
Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues	
8. Myeloid	*9840, 9861-9931, 9945-9946, 9950, 9961-9964, 9980-9987*
9. B-cell neoplasms	*9670-9699, 9728, 9731-9734, 9761- 9767, 9769, 9823-9826, 9833, 9836, 9940*
10. T-cell and NK-cell neoplasms	*9700-9719, 9729, 9768, 9827-9831, 9834, 9837, 9948*
11. Hodgkin lymphoma	9650-9667
12. Mast-cell Tumours	9740-9742
13. Histiocytes and Accessory Lymphoid cells	9750-9758
(14) Unspecified types	9590-9591, 9596, 9727, 9760, 9800-9801, 9805, 9820, 9832, 9835, 9860, 9960, 9970, 9975, 9989
15. Kaposi sarcoma	9140
16. Other specified types of cancer	8720-8790, 8930-8936, 8950-8983, 9000-9030, 9060-9110, 9260-9365, 9380-9539
(17.) Unspecified types of cancer	8000-8005

RECOMMENDATIONS FOR RECORDING

1. Two tumours of different laterality, but of the same morphology, diagnosed in paired organs (e.g. breast) should be registered separately unless stated to have originated from a single primary.

Exceptions to this rule are:
a) Tumours of the ovary (of the same morphology)
b) Wilm's tumour (nephroblastoma) of the kidney.
c) Retinoblastoma

which should be recorded as a single bilateral registration when they occur on both sides.
Reminder: tumours in paired organs of completely different histology should be registered separately.

2. Cancers which occur in any 4th character subcategory of colon (C18) and skin (C44) should be registered as multiple primary cancers.