

Die Tücken der Survival-Analyse bei zensierten Daten

Jan C. Schuller

SAKK, Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung, Abteilung für Statistik, Bern

Einleitung

In der klinischen Onkologie ist die Survival-Analyse nach Kaplan-Meier (1958) ein regelmässig benötigtes statistisches Instrument, wenn z.B. gemessen werden soll, ob Patienten, die mit einer neuen Therapie behandelt werden, länger leben als Patienten mit Standardtherapie. Manchmal kommt es bei der Survival-Analyse jedoch zu Missverständnissen: Betrachten wir einen hypothetischen Datensatz von $N = 16$ Tumorpatienten. Nach einem Jahr seien 12 Patienten verstorben und 4 lebten noch. Das Einjahresüberleben ist also 25%.

Oft stehen jedoch nicht sämtliche Informationen zur Verfügung: Im gleichen Patientenkollektiv seien nach einem Jahr 6 Patienten gestorben, 4 lebten noch, und 6 Patienten seien nach weniger als einem Jahr zuletzt lebend gesehen worden. Bei diesen 6 ist also nicht bekannt, ob sie nach einem Jahr noch leben. Wie hoch ist das Einjahresüberleben in diesem Beispiel? Sicher liegt die Quote zwischen 25% (wenn alle 6 inzwischen verstorben sind) und 62,5% (wenn alle 6 noch leben).

Die Todeszeitpunkte dieser 6 Patienten kennt man nicht. Aber man weiss, dass sie nach dem letzten Besuch liegen müssen (möglicherweise in der Zukunft). Der Kaplan-Meier-Schätzer, das Standardverfahren für die Survival-Analyse, berücksichtigt diese wertvolle Information, ohne eine Verzerrung (Bias) einzuführen. Die Zeitdauer bis zum letzten Besuch bezeichnet man in diesem Fall als zensierte Dauer¹.

Der Zeitpunkt des Ereignisses findet *nach* dem letzten Besuch statt, weshalb man diese Daten auch als *rechts zensiert* bezeichnet, dies im Gegensatz zu links zensierten Beobachtungen, bei denen das Ereignis zu einem unbekanntem Zeitpunkt in der Vergangenheit bereits eingetreten ist (z.B. in der Gerichtsmedizin). Tritt das Ereignis unbeobachtet zwischen zwei bekannten Zeitpunkten auf, so spricht man von Intervall-zensierten Daten (z.B., wenn der Zeitpunkt eines Rückfalls unbeobachtet irgendwann zwischen zwei Arztbesuchen liegt). Die Unterscheidung zwischen zensierten und nichtzensierten Daten sowie deren Nutzung ist von zentraler Bedeutung für die Survival-Analyse, weil zur Schätzung der Überlebenszeit auch die zensierten Daten herangezogen werden.

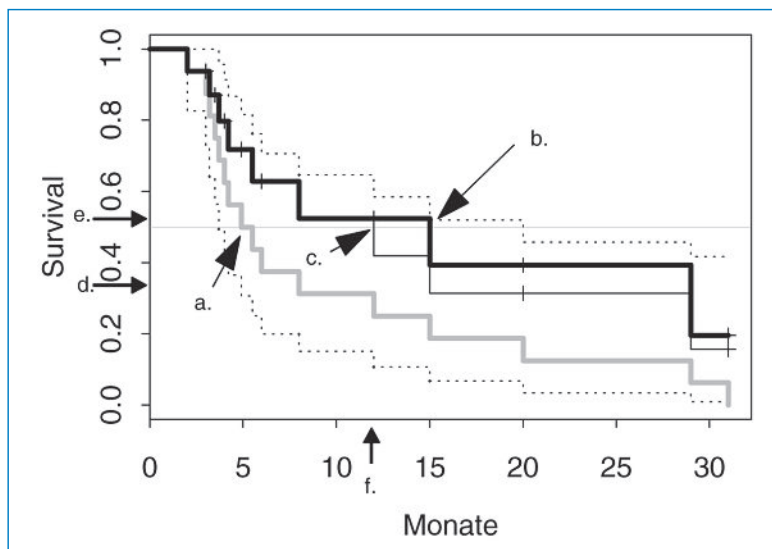



Abbildung 1

Die Survival-Kurven der Beispiele, ohne (Beispiel 1: grau) und mit (Beispiel 2: schwarz) zensierten Beobachtungen. Die zensierten Beobachtungen von Beispiel 2 sind durch kurze senkrechte Striche auf der Kurve gekennzeichnet. Für Beispiel 1 beträgt das mediane Überleben 5,2 Monate (a). Für Beispiel 2 ist es 15 Monate (b). Wenn ein einziger Patient (hier der zwölfte aus Beispiel 2 mit dem letzten Besuch nach 12 Monaten) in Wahrheit nicht zensiert war, also nach 12 Monaten überleben des Kollektivs um 3 Monate (c), und die Survival-Kurve verläuft dann wie die dünne schwarze Linie ab 12 Monaten. Die punktierten Linien geben das 95%-Konfidenzintervall für Beispiel 1 an. Für das Einjahresüberleben liest man die Kurven bei 12 Monaten (f) ab (25% für Beispiel 1 [d] und 52% für Beispiel 2 [e]). Die mediane Überlebenszeit liest man dort ab, wo die Kurven die Horizontale bei 50% schneiden (horizontale Linie bei Survival = 0,5).

¹ Die andere Bedeutung des Wortes «zensiert», wie z.B. in «Pressezensur», kommt daher, dass der römische *Censor* nicht nur für die Volkszählung und Vermögensschätzung zuständig war, sondern praktischerweise gleichzeitig über die Einhaltung der guten Sitten wachte.

Beispiele

Beispiel 1: Die Überlebenszeiten von 16 Patienten seien: 2, 3, 3.2, 3.5, 3.7, 4, 4.2, 4.9, 5.5, 6, 8, 12, 15, 20, 29 und 31 Monate. Die Survival-Kurve dieser Patienten ist in Abbildung 1  grau eingezeichnet.

Beispiel 2: Nehmen wir nun an, die Zeiten von Beispiel 1 gäben für einige Patienten den Todeszeitpunkt an (fettgedruckt) und für einige Patienten den Zeitpunkt des letzten Besuchs. Dann sieht die Datenreihe folgendermassen aus: **2, 3, 3.2, 3.5, 3.7, 4, 4.2, 4.9, 5.5, 6, 8, 12, 15, 20, 29** und 31 Monate. Die Survival-Kurve dieses Datensatzes ist in Abbildung 1 schwarz. Die mediane Überlebenszeit wird also aufgrund der zensierten Daten länger eingeschätzt.

Vorsicht mit der Heilungsrate (*cure rate*)

Bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung verlaufen die Survival-Kurven am Anfang oft sehr steil abwärts und flachen dann ab. Manche sind nun versucht, eine Heilungsrate (*cure rate*) zu schätzen, ausgehend von der Überlegung, dass die Kurve im Laufe der Zeit immer flacher verläuft und irgendwann gar nicht mehr abfallen würde, also keine Patienten mehr sterben. Dieser Gedanke ist zwar korrekt, aber nur, wenn keine zensierten Daten vorhanden sind. Ansonsten besteht die Gefahr, einen Fehlschluss zu ziehen. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn sich die zensierten Daten gegen Ende der Beobachtungszeit häufen, wie es in der Praxis häufig der Fall ist. Die Survival-Kurve macht nämlich nur dann einen Knick nach unten, wenn ein Ereignis stattfindet, nicht aber bei zensierten Beobachtungen. Viele zensierte Daten gegen Ende der Beobachtungszeit täuschen also ein Abflachen der Kurve vor.

Wenn die Survival-Kurve vor Erreichen der 50%-Horizontalen abflacht und parallel zu ihr verläuft, sind zensierte Beobachtungen ganz besonders problematisch, weil das Auftreten eines einzigen Events sehr grossen Einfluss auf das berechnete mediane Überleben hat (Abb. 1).

Fazit

Die Interpretation von Survival-Daten ist umso unzuverlässiger, je höher der Anteil an zensierten Beobachtungen ist. Je nach Datenlage kann es zu einer groben Fehleinschätzung der medianen Überlebenszeit kommen, speziell dann, wenn eine geringe Patientenzahl betrachtet wird. Bei geringen Stichprobenanzahlen, wie sie z.B. bei Phase-II-Studien auftreten, kann die Hinzunahme oder das Weglassen eines einzigen Patienten die mediane Überlebenszeit um Monate verschieben. Besondere Vorsicht ist bei der Schätzung einer Heilungsrate aufgrund der Survival-Kurve geboten, wenn zensierte Daten vorliegen, besonders wenn diese gegen Ende der Beobachtungszeit auftreten. Auch sollten Konfidenzintervalle angegeben sein, die Aufschluss darüber geben, in welchem Bereich sich das wahre Überleben mit hoher Wahrscheinlichkeit bewegt. Survival-Kurven, bei denen weder die zensierten Beobachtungen gekennzeichnet sind noch Konfidenzintervalle angegeben sind, sollte man mit Vorbehalt betrachten.

Verdankung

Ich danke den Herren M. Mayer und B. Seifert für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenz:

Dr. Jan C. Schuller
Senior Biostatistician
EORTC
(European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
Avenue E. Mounierlaan, 83/11
1200 Bruxelles, Belgique – Belgie
janschuller@gmx.ch

Literatur

– Kaplan EL, Meier, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. Journal of the American Statistical Association. 1958;53:457–81.