

Workshop II 2021 Auswertung und Methodik (online) am 22.04.2021

Methoden der Überlebenszeitanalyse in retrospektiven Kohorten

Michael Gerken

Beispiele für Untersuchungen des therapieabhängigen Überlebens in retrospektiven Kohorten:

- **Langzeit-Outcome nach adjuvanter Chemotherapie bei Patienten mit Kolonkarzinom UICC II T4**
- **Vergleich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens nach laparoskopischer und offener Lymphknoten-dissektion bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom**



Chemotherapie bei Patienten mit Kolonkarzinom UICC II T4

Hintergrund und Fragestellung:

8.1.5. UICC-Stadium II mit Risikofaktoren

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Im Stadium II sollte in ausgewählten Risikosituationen (T4, [*] Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden.	
Level of Evidence 3b **	Quellen: [704, 879, 890] ***	
	Starker Konsens	

© Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom | Version 2.1 | Januar 2019

* T4: Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum

** LoE 3b: Aussagen einer einzelnen Fall-Kontroll-Studie

*** Studien zum Einfluss der Anzahl untersuchter Lymphknoten

Chemotherapie bei Patienten mit Kolonkarzinom UICC II T4

Methoden:

- retrospektive bevölkerungsbasierte multizentrische Kohortenstudie
- Einfluss von adjuvanter Chemotherapie auf Gesamt- und rezidivfreies Überleben bei Patienten mit UICC Stadium II T4N0M0 Tumoren
- Basierend auf einem anonymisierten landesweiten ADT-Datensatz aus 31 klinischen Krebsregistern.
- 6651 Patienten mit Diagnose eines T4-Tumors des Dickdarms in den Jahren 2000 - 2016, von denen 6131 für eine Überlebensanalyse geeignet waren.
- Matched-Pair-Analyse in einer Untergruppe von 3986 Patienten (nearest neighbour- Propensity Score Matching-Analyse (PSM) 1:1 mit caliper 0,2).
- Kaplan-Meier und multivariable Cox-Regressions-Analysen mit Adjustierung für Einflussfaktoren

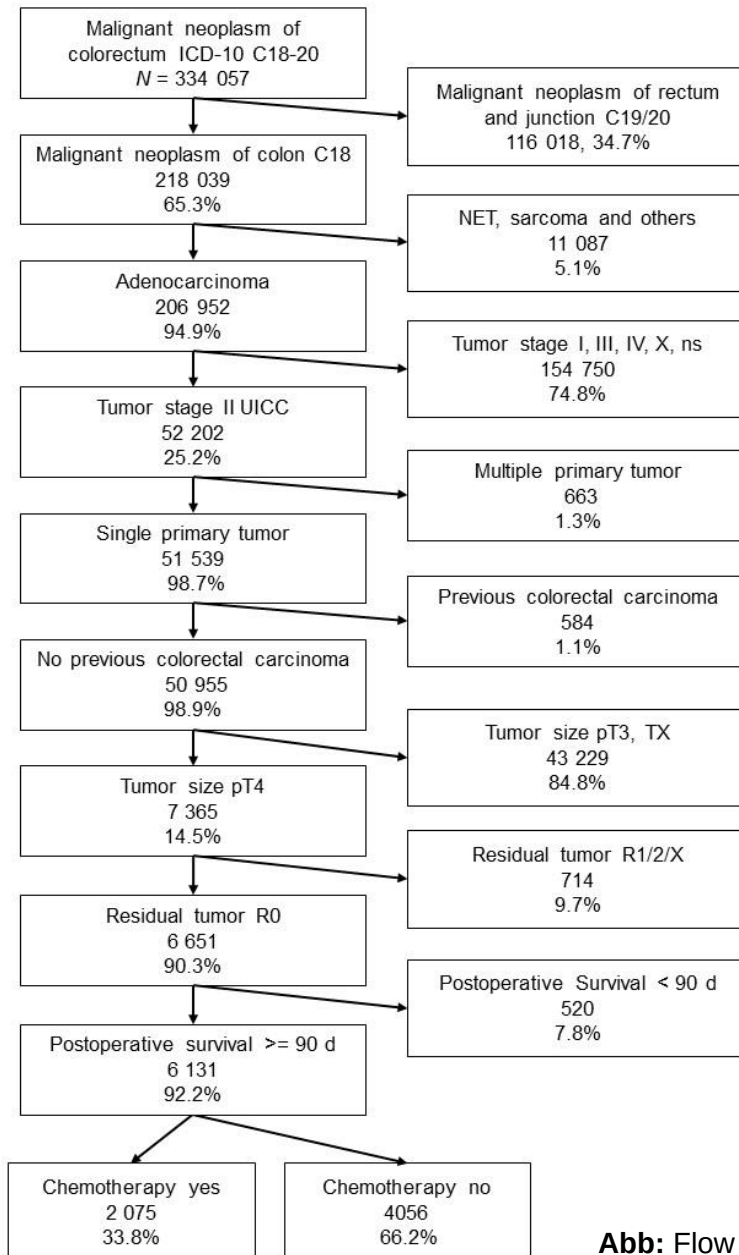


Abb: Flow chart mit Ein- und Ausschlusskriterien.

Check: ☒

Definition des Auswertekollektivs

möglichst nahe an Indikationsgruppe:

- nur Adenokarzinome
- keine Mehrfachtumore
- keine vorherigen Kolonkarzinome
- nur R0-operierte Patienten (Def. Adjuvanz, Rezidive nur nach R0- Situation!)
- Ausschluss von postoperativ verstorbenen Patienten (Adjuvanz nicht möglich!)

Check: ☒

Definition der Therapie

Problem:

„Therapie nein“ vs „Therapie keine Angabe“
Erster Ansatz: alle begonnenen Therapien

		Chemotherapy						Chi ² <i>p</i> -value
		+CTX		-CTX		Total		
		<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Sex	Male	1114	53.7%	1827	45.0%	2941	48.0%	<0.001
	Female	961	46.3%	2229	55.0%	3190	52.0%	
Age at diagnosis (years)	0–49	251	12.1%	145	3.6%	396	6.5%	<0.001
	50–59	335	16.1%	293	7.2%	628	10.2%	
	60–69	744	35.9%	792	19.5%	1536	25.1%	
	70–79	633	30.5%	1474	36.3%	2107	34.4%	
	80+	112	5.4%	1352	33.3%	1464	23.9%	
Tumor localization ICDO-3	C18.0 caecum	322	15.5%	695	17.1%	1017	16.6%	<0.001
	C18.1 appendix	71	3.4%	103	2.5%	174	2.8%	
	C18.2 c. ascendens	313	15.1%	637	15.7%	950	15.5%	
	C18.3 flexura dextra	88	4.2%	227	5.6%	315	5.1%	
	C18.4 c. transversum	182	8.8%	426	10.5%	608	9.9%	
	C18.5 flexura sinistra	95	4.6%	165	4.1%	260	4.2%	
	C18.6 c. descendens	100	4.8%	216	5.3%	316	5.2%	
	C18.7 c. sigmoideum	784	37.8%	1304	32.1%	2088	34.1%	
	C18.8 colon overlap.	21	1.0%	51	1.3%	72	1.2%	
	C18.9 colon not specif.	99	4.8%	232	5.7%	331	5.4%	
Grade	1/2	1374	66.2%	2767	68.2%	4141	67.5%	0.208
	3/4	614	29.6%	1113	27.4%	1727	28.2%	
	x/kA	87	4.2%	176	4.3%	263	4.3%	
Number of lymph nodes removed	LN >0–<12	111	5.3%	264	6.5%	375	6.1%	0.009
	LN >=12–<24	942	45.4%	1849	45.6%	2791	45.5%	
	LN >= 24	639	30.8%	1111	27.4%	1750	28.5%	
	LN not specified	383	18.5%	832	20.5%	1215	19.8%	
	Total	2075	100.0%	4056	100.0%	6131	100.0%	

Check: ☒

Definition und Verteilung der Einflussfaktoren

Prüfung auf:

- Unabhängigkeit
- Einfluss auf Überleben
- Einfluss auf zu untersuchende Variable (Therapie)

Tabelle: Patienten- und Tumoreigenschaften nach adjuvanter Chemotherapie (CTX) in vollständiger Kohorte (N = 6131).

Theoretischer Hintergrund

Risikoadjustierung

- Randomisierte klinische Studie RCT:
 - gleichmäßige Verteilung aller bekannten und unbekannten Patientenmerkmale auf Therapie- und Kontrollgruppe
 - kausale Aussagen über Therapieeffekte möglich.
- Nichtrandomisierte Studien: Therapiezuweisung nicht randomisiert
 - Systematische Unterschiede bezüglich bekannter und unbekannter Patientenmerkmale zwischen Therapie- und Kontrollgruppe.
 - Mögliche Unterschiede im Outcome sind daher nicht notwendigerweise durch unterschiedliche Behandlung bedingt.
- Standardverfahren zur Risikoadjustierung, zur Berücksichtigung dieser Unterschiede:
 - Design (nicht Auswertung!): Propensity-Score-Matching
 - Auswertung: Multivariable Cox-Regression.

Untersuchung des gleichzeitigen Einflusses von mehreren Variablen auf die Überlebenszeit
Voraussetzung: konstante Hazard Ratio über die Zeit - Cox Proportional Hazard Model

Theoretischer Hintergrund

Propensity Score Matching

- Propensity Score (PS) = Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient eine Therapie erhält („Propensity“ ~ Neigung, Tendenz, Bereitschaft)
- In RCT mit Matching 1:1 ist $p = 0,5$
- In nichtrandomisierter Studie p =unbekannt, hängt von dessen Merkmalen ab
- In erstem Schritt Schätzung von PS aus den vorliegenden Daten
- Logistisches Regressionsmodell mit Therapie als abhängige Variable und Patientenmerkmale als unabhängige Variablen.
- Schätzung des Propensity Score für jeden einzelnen Patienten
- Schätzung unbekannter oder nicht gemessener Faktoren sind natürlich nicht berücksichtigt
- verschiedene Methoden der Zuordnung: PS-Matching (zB next neighbour), IPTW („inverse probability of treatment weighting“), Stratifizierung ua mit vollständiger oder nicht vollständiger Nutzung des Kollektivs

		Chemotherapy						Chi²
		+CTX		-CTX		Total		
		N	%	N	%	N	%	
Sex	Male	1072	53.8%	1054	52.9%	2126	53.3%	.568
	Female	921	46.2%	939	47.1%	1860	46.7%	
Age at diagnosis (years)	0–49	225	11.3%	144	7.2%	369	9.3%	<.001
	50–59	332	16.7%	293	14.7%	625	15.7%	
	60–69	691	34.7%	786	39.4%	1477	37.1%	
	70–79	633	31.8%	658	33.0%	1291	32.4%	
	80+	112	5.6%	112	5.6%	224	5.6%	
Tumor localization	C18.0 caecum	296	14.9%	328	16.5%	624	15.7%	.027
ICDO-3	C18.1 appendix	68	3.4%	71	3.6%	139	3.5%	
	C18.2 c. ascendens	305	15.3%	269	13.5%	574	14.4%	
	C18.3 flexura dextra	86	4.3%	100	5.0%	186	4.7%	
	C18.4 c. transversum	175	8.8%	196	9.8%	371	9.3%	
	C18.5 flexura sinistra	93	4.7%	94	4.7%	187	4.7%	
	C18.6 c. descendens	88	4.4%	115	5.8%	203	5.1%	
	C18.7 c. sigmoideum	776	38.9%	686	34.4%	1462	36.7%	
	C18.8 colon overlap.	19	1.0%	27	1.4%	46	1.2%	
	C18.9 colon not specif.	87	4.4%	107	5.4%	194	4.9%	
Grade	1/2	1306	65.5%	1367	68.6%	2673	67.1%	.028
	3/4	606	30.4%	532	26.7%	1138	28.5%	
	x/kA	81	4.1%	94	4.7%	175	4.4%	
Number of lymph nodes removed	LN >0–<12	100	5.0%	120	6.0%	220	5.5%	.010
	LN >= 12–<24	931	46.7%	864	43.4%	1795	45.0%	
	LN >= 24	616	30.9%	592	29.7%	1208	30.3%	
	LN not specified	346	17.4%	417	20.9%	763	19.1%	
	Total	1993	100.0%	1993	100.0%	3986	100.0%	

Check: ☒

Einflussfaktoren für
Therapiewahl und Überleben

hier: Geschlecht, Alter,
Lokalisation, Grading, Anzahl
untersuchter Lymphknoten

Check: ☒

Risikoadjustierung

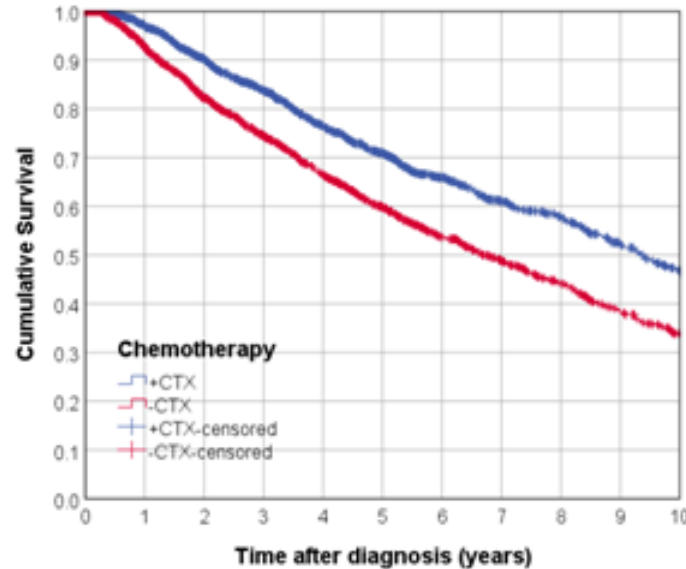
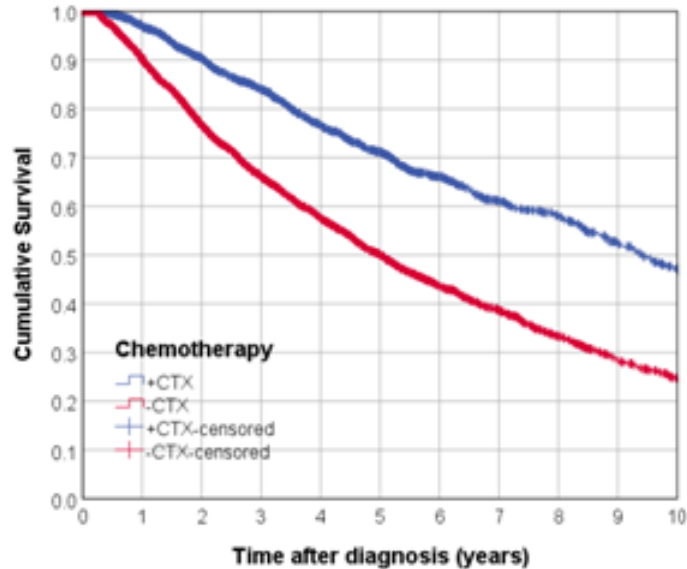
- Design: Matched-Pair-Analyse
- Auswertung: multivariable Cox-Regressions-Analyse

Tabelle: Patienten- und Tumoreigenschaften nach adjuvanter Chemotherapie (CTX) in Matched-Pair-Kohorte (N = 3986).

Complete cohort

Matched-pair cohort

A Overall survival



Check: ☒ univariable Analysen (Kaplan-Meier, univariable Cox-Regression)

C Recurrence-free survival

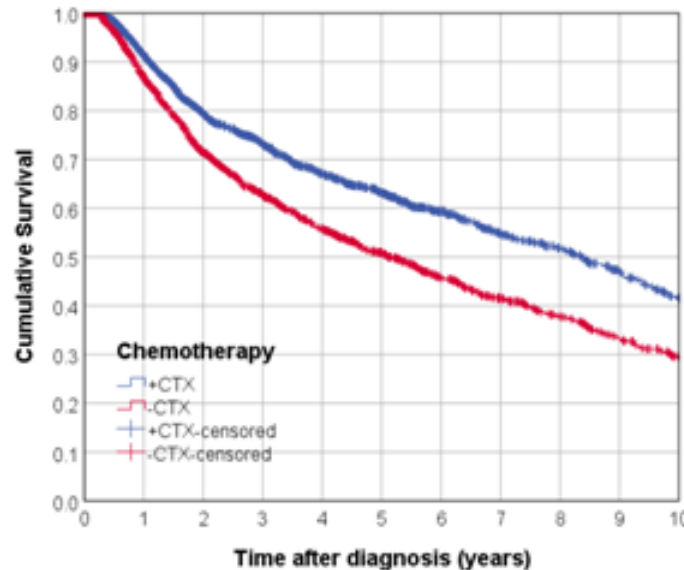
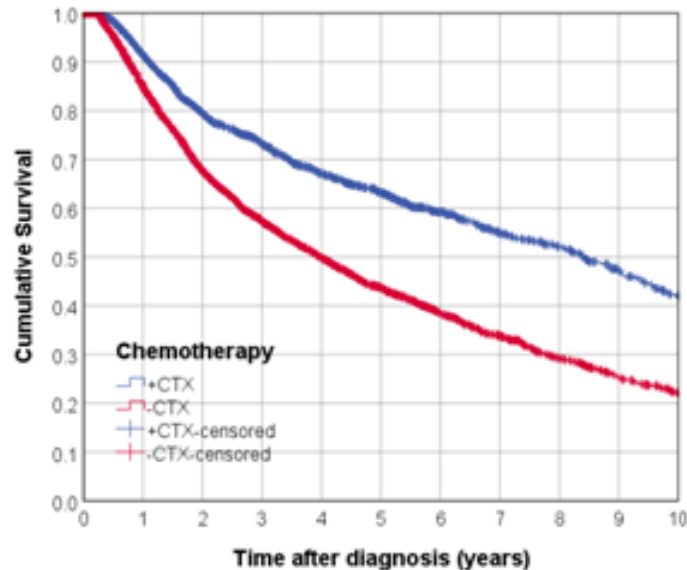


Abb. : Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich von (A) Gesamtüberleben und (C) rezidivfreiem Überleben von mit Chemotherapie (CTX) behandelten (blau) und nicht behandelten Patienten (rot) in vollständiger Kohorte (links) und Matched-Pair-Kohorte (rechts)

Tabelle: Kaplan-Meier-Schätzungen zum Vergleich des Gesamtüberlebens, der kumulativen Rezidivrate und des rezidivfreien Überlebens von mit Chemotherapie behandelten Patienten (CTX) im Vergleich zu nicht behandelten Patienten in vollständiger Kohorte und Matched-Pair-Kohorte. Zusammenfassung der medianen Überlebenszeiten, 5-Jahres-Raten und p-Werte, abgeleitet aus dem Logrank-Test.

Cohort	Chemotherapy	Median (years)	5-year rate (%)	p-value logrank
Complete cohort	Overall survival			
	+CTX	9.4	71.1	<0.001
	-CTX	5.0	50.0	
	Cumulative recurrence rate			
	+CTX	-	23.3	0.016
	-CTX	-	26.5	
	Recurrence-free survival			
	+CTX	8.4	63.2	<0.001
	-CTX	4.0	43.7	
Matched-pair cohort	Overall survival			
	+CTX	9.4	70.9	<0.001
	-CTX	6.7	59.8	
	Cumulative recurrence rate			
	+CTX	-	23.2	0.003
	-CTX	-	28.0	
	Recurrence-free survival			
	+CTX	8.4	63.1	<0.001
	-CTX	5.2	50.8	

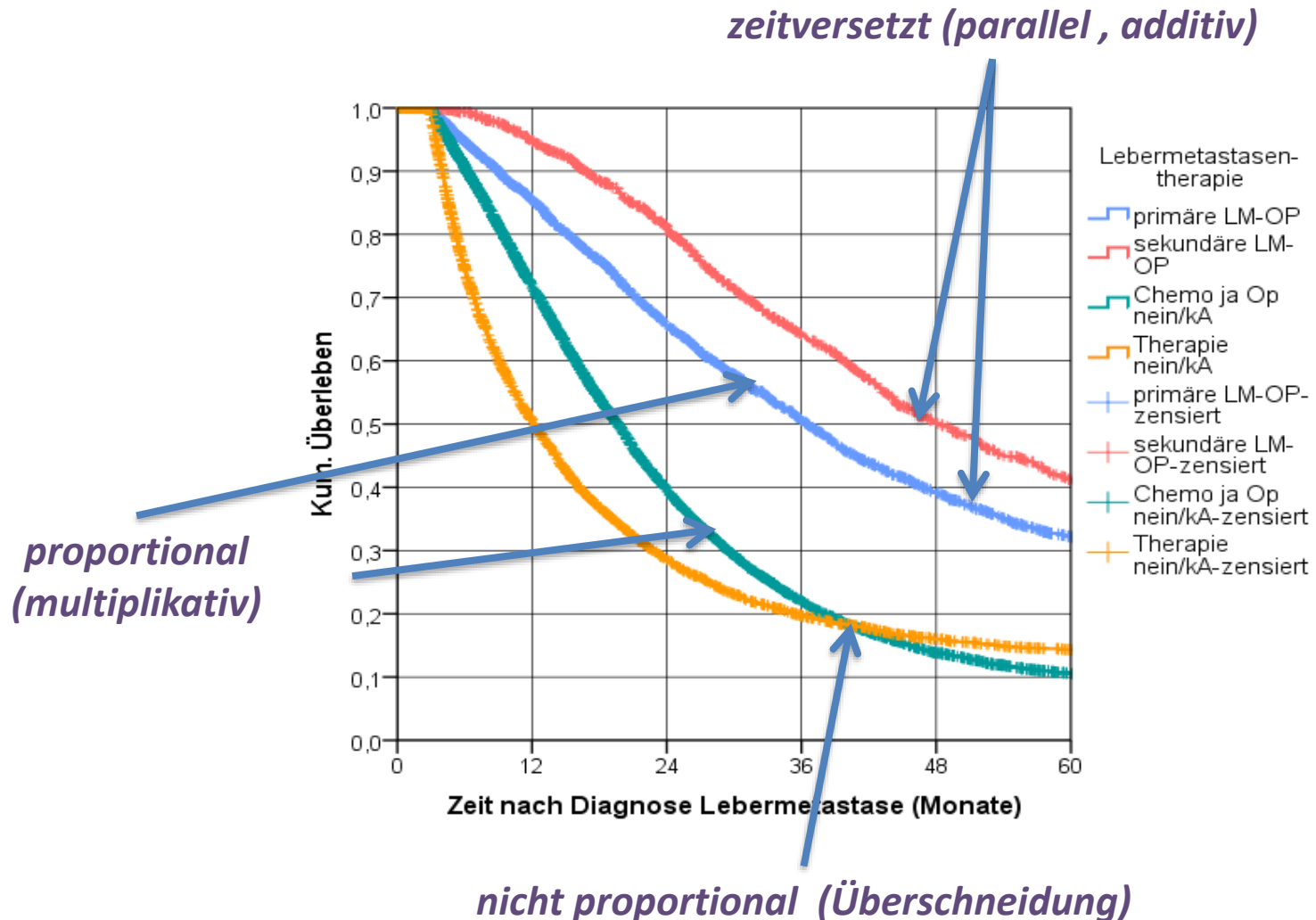
Multivariable Cox-Regressionsanalyse (Cox-Proportional-Hazard-Model)

Check ☒ vor Anwendung der multivariablen Analyse über univariable Analysen (Kaplan-Meier, univariable Cox-Regression):

- ☒ Voraussetzung für Proportional Hazard Model
(=multiplikativer Effekt in der Hazardfunktion ist über die Zeit konstant.
Prüfung der Proportionality assumption mit Test über Interaktion mit zeitabhängiger Variablen, Residuenvergleich)
- ☒ Einfluss auf Variablen und Effekt
(Confounding vs Effektmodifikation, Interaktion, Kurvenvergleich in Subgruppen!)
- ☒ Auswahl der Einflussfaktoren für multivariable Analyse
(cut-off z.B. $p=0.100$ in univariabler Analyse, backward oder forward stepwise selection?)

Voraussetzung für Proportional Hazard Model :

Beispiel: Gesamtüberleben nach Lebermetastasentherapie



Einfluss auf Variablen und Effekt (Confounding vs Effektmodifikation)

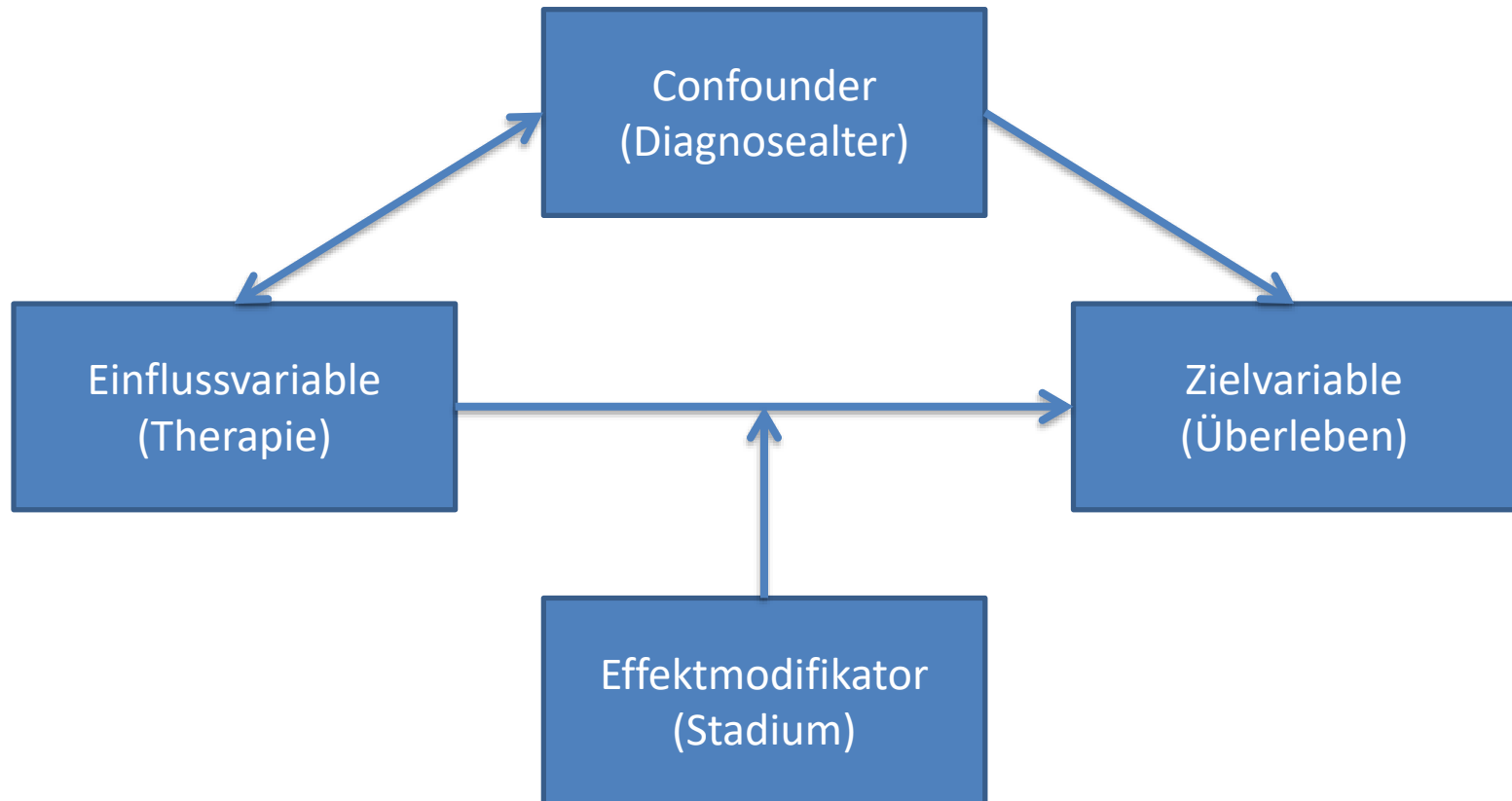


Tabelle: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der adjuvanten Chemotherapie (CTX), den Patienten- und Tumoreigenschaften bei Patienten der vollständigen Kohorte.

		<i>p</i> -value	Hazard ratio	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Chemotherapy	-CTX		1.000		
	+CTX	<0.001	0.711	0.643	0.785
Sex	Male		1.000		
	Female	<0.001	0.854	0.787	0.927
Age at diagnosis	0–49		1.000		
	50–59	0.160	1.220	0.924	1.610
	60–69	<0.001	1.640	1.291	2.083
	70–79	<0.001	2.422	1.914	3.064
	80+	<0.001	4.736	3.721	6.027
Tumor localization ICDO-3	C18.0 caecum		1.000		
	C18.1 appendix	0.008	0.651	0.474	0.893
	C18.2 c. ascendens	0.030	0.855	0.742	0.985
	C18.3 flexura dextra	0.337	1.095	0.910	1.319
	C18.4 c. transversum	0.051	0.852	0.726	1.001
	C18.5 flexura sinistra	0.002	0.687	0.540	0.875
	C18.6 c. descendens	0.733	0.966	0.791	1.179
	C18.7 c. sigmoideum	0.311	0.940	0.834	1.060
	C18.8 colon overlap.	0.847	0.966	0.677	1.378
	C18.9 colon not specified	0.394	0.922	0.764	1.112
Grade	1/2		1.000		
	3/4	0.027	1.106	1.012	1.210
	x/kA	<0.001	1.448	1.197	1.751
Number of lymph nodes removed	LN >0–<12		1.000		
	LN >=12–<24	0.001	0.782	0.676	0.904
	LN >= 24	<0.001	0.644	0.550	0.755
	LN not specified	0.053	0.855	0.730	1.002

Tabelle: Hazard Ratios (HR) für das Gesamtüberleben, die kumulative Rezidivrate und das rezidivfreie Überleben für adjuvante Chemotherapie CTX im Vergleich zu keiner CTX, geschätzt aus unvariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen in der vollständigen Kohorte und in der Matched-Pair-Kohorte.

Outcome	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
	<i>p</i>	HR	Lower 95%-CI	Upper 95%-CI	<i>p</i>	HR	Lower 95%-CI	Upper 95%-CI
Complete cohort								
Overall survival	<0.001	0.496	0.452	0.544	<0.001	0.711	0.643	0.785
Cumulative recurrence rate	0.016	0.857	0.755	0.972	<0.001	0.780	0.681	0.893
Recurrence-free survival	<0.001	0.559	0.513	0.609	<0.001	0.715	0.652	0.785
Matched-pair cohort								
Overall survival	<0.001	0.675	0.605	0.753	<0.001	0.692	0.620	0.773
Cumulative recurrence rate	0.003	0.804	0.696	0.928	0.001	0.775	0.670	0.897
Recurrence-free survival	<0.001	0.692	0.626	0.765	<0.001	0.701	0.633	0.775

Check: ☒

Subgruppenanalysen

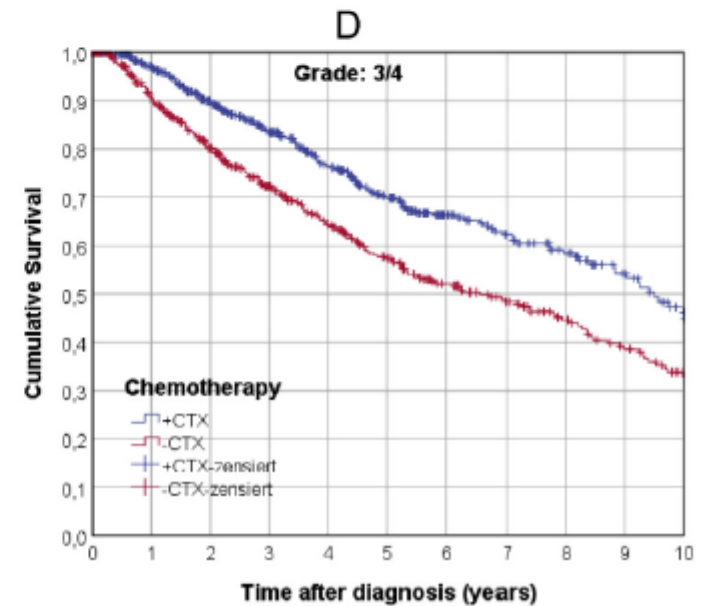
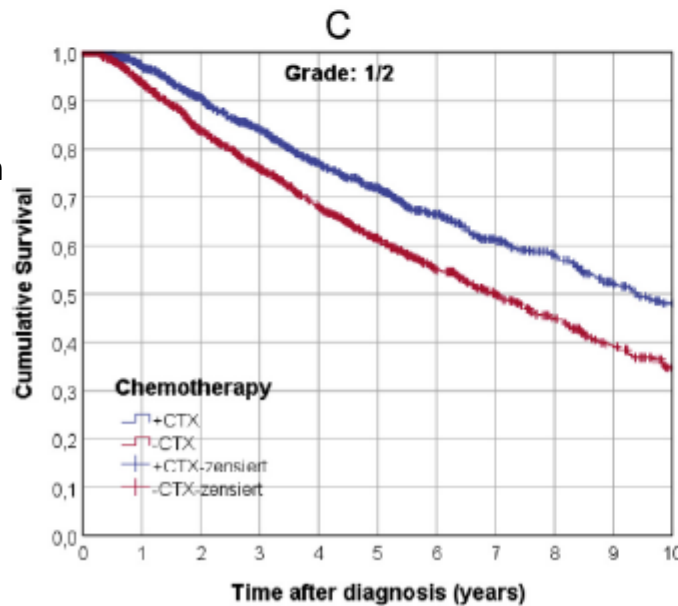
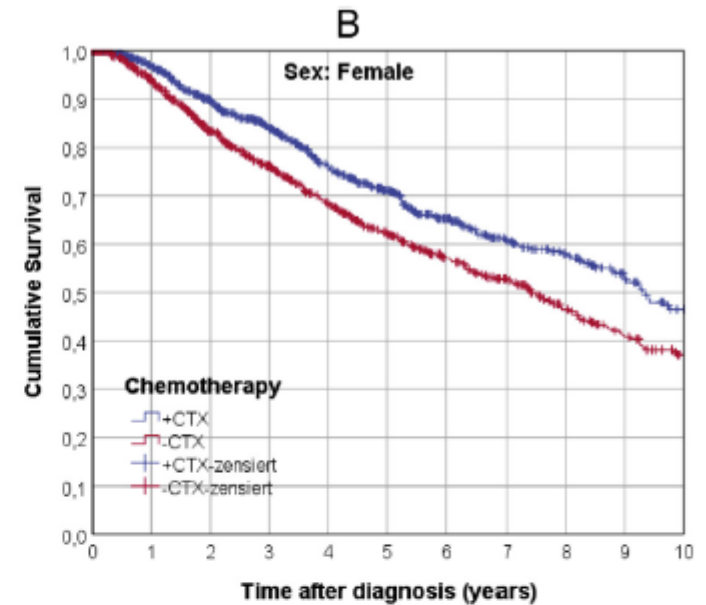
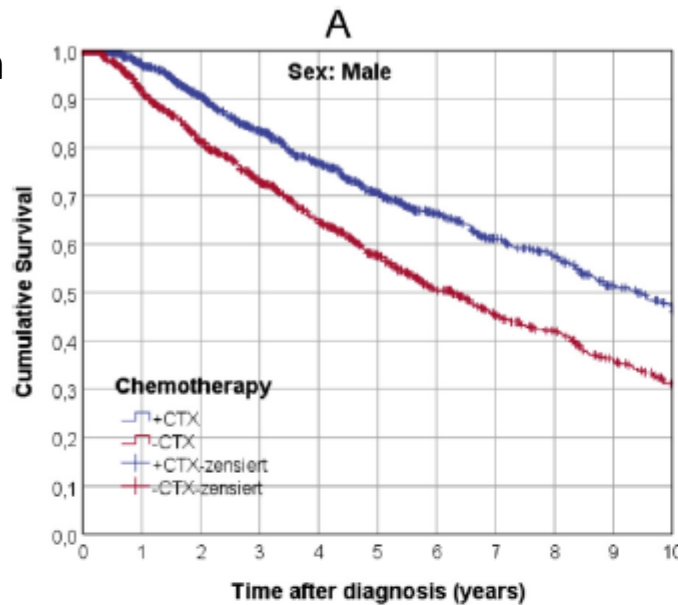


Abb: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens von Patienten der Matched-Pair-Kohorte in Subgruppen von

- (A) männlichen Patienten,
- (B) weiblichen Patienten,
- (C) Tumorgad G1 / G2 und
- (D) Tumorgad G3 / G4.

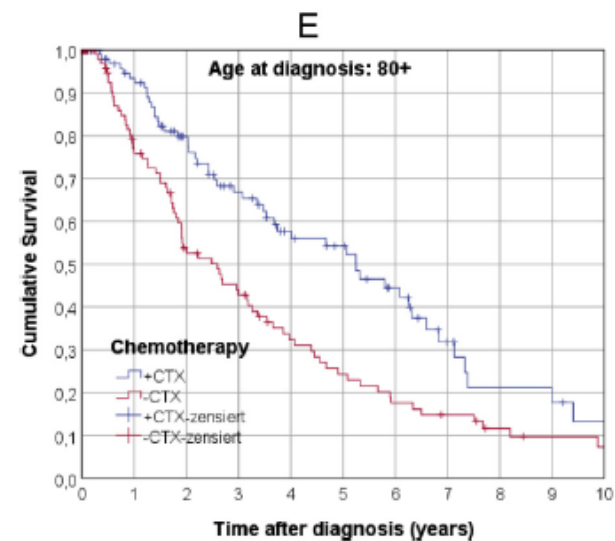
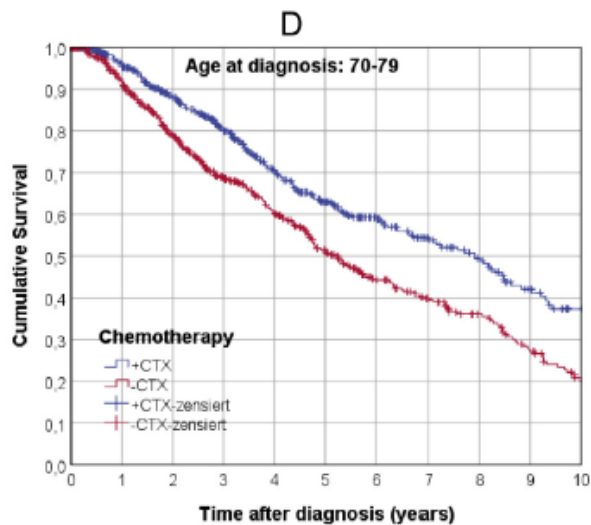
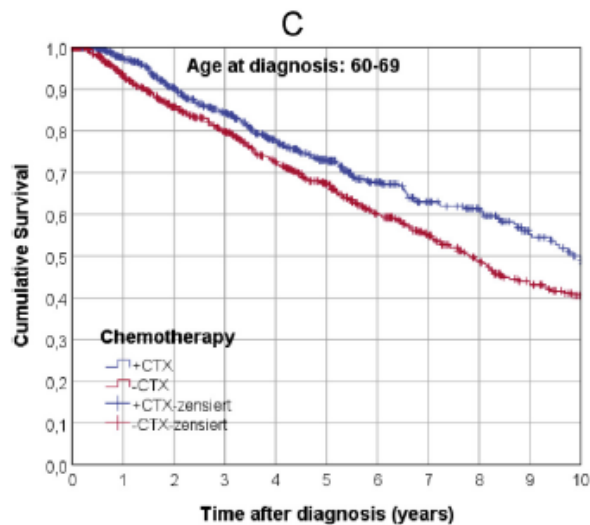
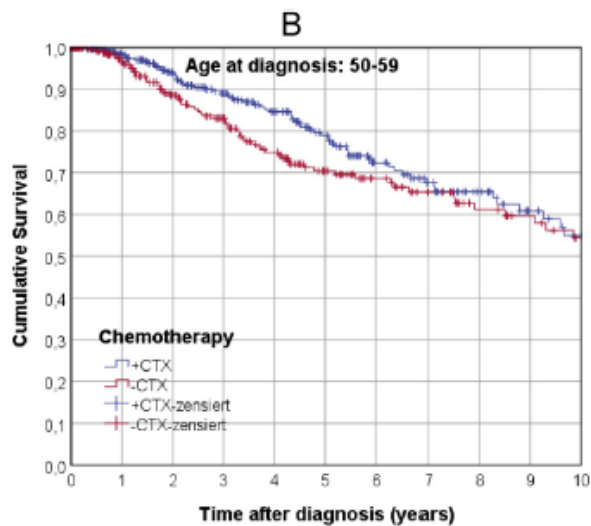
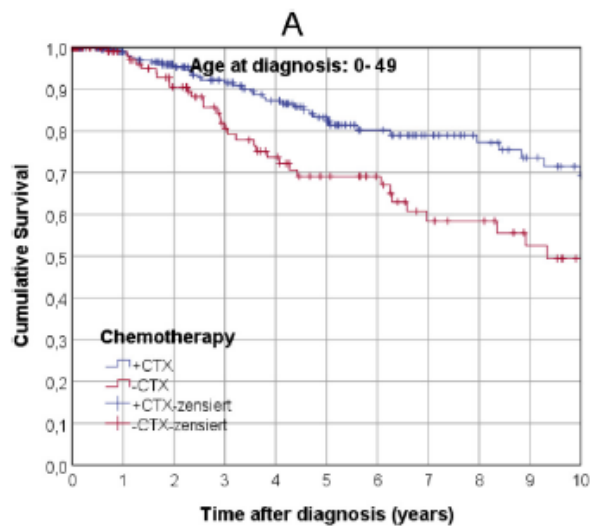


Abb: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens von Patienten der Matched-Pair-Kohorte in Subgruppen nach Diagnosealter.

Tabelle: Hazard Ratios (HR) für das Gesamtüberleben CTX vs. keine CTX, geschätzt aus univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen für Gesamt- und Subgruppen in der vollständigen Kohorte und in der Matched-Pair-Kohorte.

Category	Subgroup	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		<i>P</i>	HR	Lower 95% CI	Upper 95% CI	<i>p</i>	HR	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Complete cohort									
Total		<0.001	0.496	0.452	0.544	<0.001	0.711	0.643	0.785
Sex	Male	<0.001	0.507	0.445	0.577	<0.001	0.690	0.600	0.794
	Female	<0.001	0.487	0.426	0.557	<0.001	0.733	0.635	0.846
Age at diagnosis (years)	0–49	0.001	0.476	0.307	0.738	<0.001	0.423	0.265	0.675
	50–59	0.137	0.774	0.552	10.085	0.109	0.752	0.532	10.065
	60–69	0.008	0.783	0.654	0.937	0.010	0.787	0.656	0.944
	70–79	<0.001	0.711	0.609	0.830	<0.001	0.718	0.614	0.840
	80+	0.002	0.638	0.483	0.843	0.001	0.624	0.472	0.825
Grade	1/2	<0.001	0.508	0.453	0.570	<0.001	0.725	0.641	0.820
	3/4	<0.001	0.450	0.379	0.535	<0.001	0.648	0.535	0.783
	x/kA	0.034	0.647	0.433	0.968	0.578	0.880	0.560	10.382
Matched-pair cohort									
Total		<0.001	0.675	0.605	0.753	<0.001	0.692	0.620	0.773
Sex	Male	<0.001	0.621	0.536	0.721	<0.001	0.662	0.569	0.769
	Female	<0.001	0.743	0.631	0.873	<0.001	0.726	0.616	0.856
Age at diagnosis (years)	0–49	0.002	0.482	0.307	0.757	<0.001	0.416	0.256	0.677
	50–59	0.150	0.780	0.555	10.094	0.134	0.766	0.541	10.086
	60–69	0.007	0.773	0.642	0.930	0.009	0.777	0.643	0.938
	70–79	<0.001	0.675	0.566	0.805	<0.001	0.669	0.560	0.799
	80+	0.001	0.536	0.376	0.765	<0.001	0.493	0.337	0.721
Grade	I/II	<0.001	0.700	0.612	0.801	<0.001	0.713	0.622	0.817
	III/IV	<0.001	0.622	0.508	0.760	<0.001	0.630	0.513	0.775
	x/kA	0.148	0.699	0.431	10.135	0.040	0.534	0.294	0.971

Schlussfolgerung: Die große retrospektive Kohortenstudie zeigte einen signifikanten Vorteil der adjuvanten Chemotherapie für Patienten mit Dickdarmkrebs im Stadium II T4 in Bezug auf das Gesamtüberleben, die Rezidivrate und das rezidivfreie Überleben im Gesamtkollektiv und in einer 1:1 gematchten Kohorte. Unter Berücksichtigung der Limitationen dieser retrospektiven Untersuchung kann eine adjuvante Chemotherapie empfohlen werden.

Benefit of adjuvant chemotherapy in high-risk colon cancer - A 17-year population-based analysis of 6131 patients with UICC stage II T4N0M0 colon cancer

Andreas Teufel¹, Michael Gerken², Alois Fürst³, Matthias Ebert¹, Ina Hohenthanner⁴, Monika Klinkhammer-Schalke^{2,5}

Eur J Cancer 2020 Sep;137:148-160. doi: 10.1016/j.ejca.2020.06.036.

¹ Department of Medicine II, Division of Hepatology, Division of Clinical Bioinformatics, University Medical Center Mannheim, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany

² Regensburg Tumor Center, Institute for Quality Assurance and Health Services Research at the University of Regensburg, Regensburg, Germany

³ Colorectal Cancer Center, Caritas Hospital St. Josef, Regensburg, Germany

⁴ Stuttgart Medical Center, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Stuttgart, Germany

⁵ Association of German Tumor Centers ADT, Berlin, Germany

Checkliste - Zusammenfassung:

- ☑ Definition des Auswertekollektivs
- ☑ Definition der Therapie
- ☑ Definition der Einflussfaktoren
- ☑ Einflussfaktoren für Therapiewahl und Überleben
- ☑ Design (nicht Auswertung!): Matched-pair-Design, Propensity-Score-Methode
- ☑ Auswertung: univariable Analysen (Kaplan-Meier, univariable Cox-Regression)
- ☑ Auswertung: multivariable Cox-Regression
 - ☑ Voraussetzung für Proportional Hazard Model (Residuenvergleich, Test über Interaktion mit zeitabhängiger Variablen)
 - ☑ Einfluss auf Effekt (Confounding vs Effektmodifikation, Interaktion, Kurvenvergleich in Subgruppen!)
 - ☑ Auswahl der Einflussfaktoren für multivariable Analyse (cut-off z.B. $p=0.100$, stepwise selection?)
- ☑ Darstellung der Limitationen und Vorteile retrospektiver Untersuchungen

Vergleich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens nach laparoskopischer und offener Lymphknotendisektion bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom

Papathemelis T, Oppermann H, Grafl S, Gerken M, Pauer A, Scharl S, Scharl A, Inwald E, Ignatov A, Ortmann O, Klinkhammer-Schalke M, Hein A, Beckmann MW, Lux MP (2020).

Long-term outcome of patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer after pelvic and paraaortic lymph node dissection: a comparison of laparoscopic vs. open procedure.
J Cancer Res Clin Oncol. 2020 Apr;146(4):961-969

1 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum St. Marien Amberg, Amberg, Germany

2 Tumor Center, Institute for Quality Management and Health Services Research, University of Regensburg, Regensburg, Germany

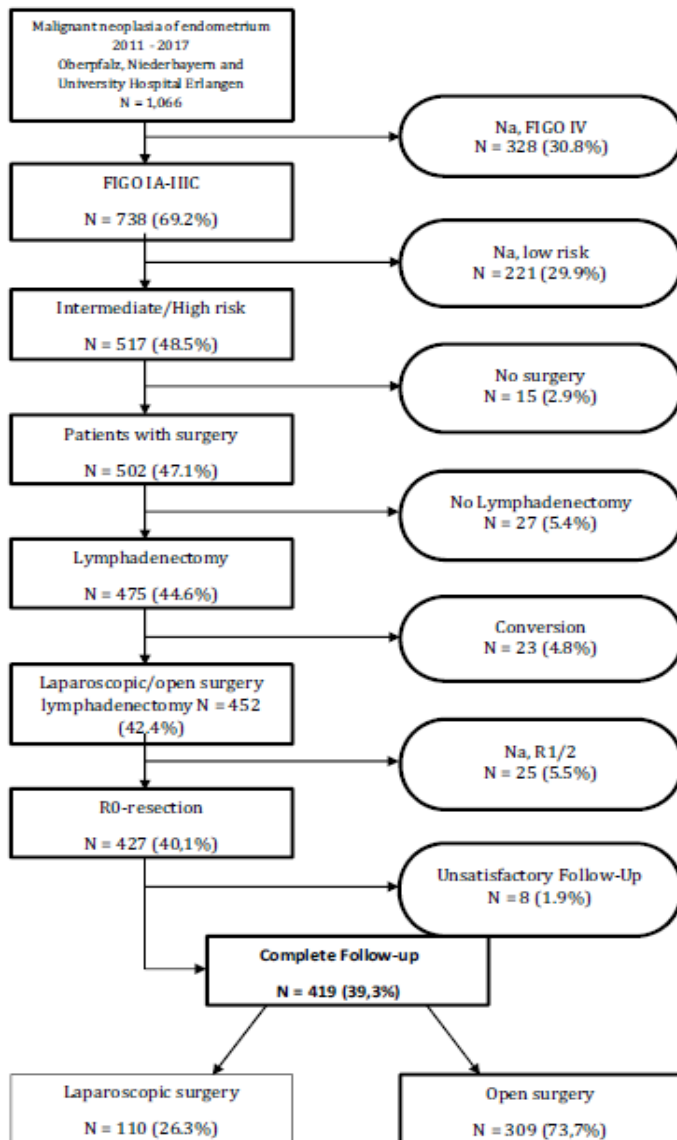
3 Frauenklinik, Universitätsklinikum Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, Germany

4 Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, Medizinisches Versorgungszentrum am Klinikum Rosenheim, Germany

5 Department of Gynecology and Obstetrics, University Medical Center, Regensburg, Regensburg, Germany

6 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Vincenz-Krankenhaus Paderborn, Paderborn, Germany

Methoden



Studiendesign: populationsbasierte, retrospektive Kohortenstudie an Patientinnen mit Diagnose eines Endometriumkarzinoms von 2011 bis 2017

Daten: klinisches Krebsregister am Regensburger Tumorzentrum und am Universitätsklinikum Erlangen

Einschlusskriterien: 419 Patienten mit intermediate (IA + G3 / 4 oder IB + G1 / 2 Typ1) oder high risk (jedes andere II, III oder G3/4) Endometriumkarzinom, die eine Lymphadenektomie mit laparoskopischem (N = 110) oder offenem (N = 309) Zugang hatten (ohne Konversionen, mit R0-Resektion)

Endpunkte: Gesamtüberleben, Rezidivraten, rezidivfreies Überleben nach chirurgischem Zugang

Statistische Analyse: Kaplan-Meier-Methode, uni- und multivariable Cox-Regression, zusätzliche Matched-Pair-Analyse (357 Patienten, nearest neighbour 1: 3 Propensity Score Matching PSM, caliper 0,2). Risikoadjustierung für Alter, Komorbidität, Stadium und weitere histopathologische Faktoren

Flow-chart mit Ein- und Ausschlusskriterien

Ergebnisse

Tabelle: Patienteneigenschaften nach Operationszugang in der Gesamtkohorte

	Surgery approach						χ^2
	Laparoscopic		Open surgery		Total		<i>p</i>
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Age at diagnosis							
< 65	47	42.7	116	37.5	163	38.9	0.338
65+	63	57.3	193	62.5	256	61.1	
Charlson-Comorbidity-Index							
0	76	69.1	228	73.8	304	72.6	0.343
1+	34	30.9	81	26.2	115	27.4	
FIGO stage							
I	80	72.7	191	61.8	271	64.7	0.075
II	17	15.5	54	17.5	71	16.9	
III	13	11.8	64	20.7	77	18.4	
Nodal status							
N0	98	89.1	251	81.2	349	83.3	0.163
N1	10	9.1	47	15.2	57	13.6	
NX/na	2	1.8	11	3.6	13	3.1	
Histologic type/grading							
G1/G2 and type 1	69	62.7	137	44.3	206	49.2	0.001
G3/G4 or type 2	41	37.3	172	55.7	213	50.8	
Risk group							
Intermediate risk	67	60.9	150	48.5	217	51.8	0.026
High risk	43	39.1	159	51.5	202	48.2	
Lymph vessel invasion							
L0	86	78.2	228	73.8	314	74.9	0.619
L1	21	19.1	73	23.6	94	22.4	
LX/na	3	2.7	8	2.6	11	2.6	
Vein invasion							
V0	98	89.1	275	89.0	373	89.0	0.802
V1	8	7.3	26	8.4	34	8.1	
VX/na	4	3.6	8	2.6	12	2.9	
Primary therapy							
Surgery +Rad+CTX	17	15.5	54	17.5	71	16.9	0.761
Surgery +Rad	62	56.4	158	51.1	220	52.5	
Surgery +CTX	5	4.5	12	3.9	17	4.1	
Surgery only	26	23.6	85	27.5	111	26.5	
Total	110	100.0	309	100.0	419	100.0	

Tabelle: Patienteneigenschaften
nach Operationszugang in der
Matched-Pair-Kohorte

	Surgery approach						χ^2
	Laparoscopic		Open surgery		Total		<i>p</i>
	<i>N</i>	(%)	<i>N</i>	(%)	<i>N</i>	(%)	
Age at diagnosis							
< 65	45	42.1	103	41.2	148	41.5	0.880
65+	62	57.9	147	58.8	209	58.5	
Charlson-Comorbidity-Index							
0	75	70.1	190	76.0	265	74.2	0.242
1+	32	29.9	60	24.0	92	25.8	
FIGO stage							
I	77	72.0	170	68.0	247	69.2	0.632
II	17	15.9	40	16.0	57	16.0	
III	13	12.1	40	16.0	53	14.8	
Nodal status							
N0	95	88.8	211	84.4	306	85.7	0.535
N1	10	9.3	31	12.4	41	11.5	
NX/na	2	1.9	8	3.2	10	2.8	
Histologic type/grading							
G1/G2 and Type 1	66	61.7	130	52.0	196	54.9	0.092
G3/4 or Type 2	41	38.3	120	48.0	161	45.1	
Risk group							
Intermediate risk	64	59.8	137	54.8	201	56.3	0.382
High risk	43	40.2	113	45.2	156	43.7	
Lymph vessel invasion							
L0	83	77.6	192	76.8	275	77.0	0.949
L1	21	19.6	52	20.8	73	20.4	
LX/na	3	2.8	6	2.4	9	2.5	
Vein invasion							
V0	96	89.7	226	90.4	322	90.2	0.970
V1	8	7.5	18	7.2	26	7.3	
VX/na	3	2.8	6	2.4	9	2.5	
Primary therapy							
Surgery + Rad + CTX	16	15.0	44	17.6	60	16.8	0.940
Surgery + Rad	61	57.0	140	56.0	201	56.3	
Surgery + CTX	5	4.7	11	4.4	16	4.5	
Surgery	25	23.4	55	22.0	80	22.4	
Total	107	100.0	250	100.0	357	100.0	

Ergebnisse

Gesamtüberleben: Benefit für laparoskopisch gegenüber offen Lymphadenektomie sowohl bei univariabler ($p = 0,002$; PSM: $p = 0,016$) als auch bei multivariabler Analyse (HR 0,435; 95% CI 0,217-0,871; $p = 0,019$; PSM: HR 0,362; 95% CI 0,174-0,757; $p = 0,007$).

Kumulative Rezidivraten: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen.

Rezidivfreies Überleben: Eine univariable Analyse ergab einen signifikanten Vorteil für die Laparoskopie ($p = 0,003$; PSM: $p = 0,029$). Eine multivariable Analyse konnte diesen Befund nicht bestätigen ($p = 0,108$; PSM: $p = 0,118$).

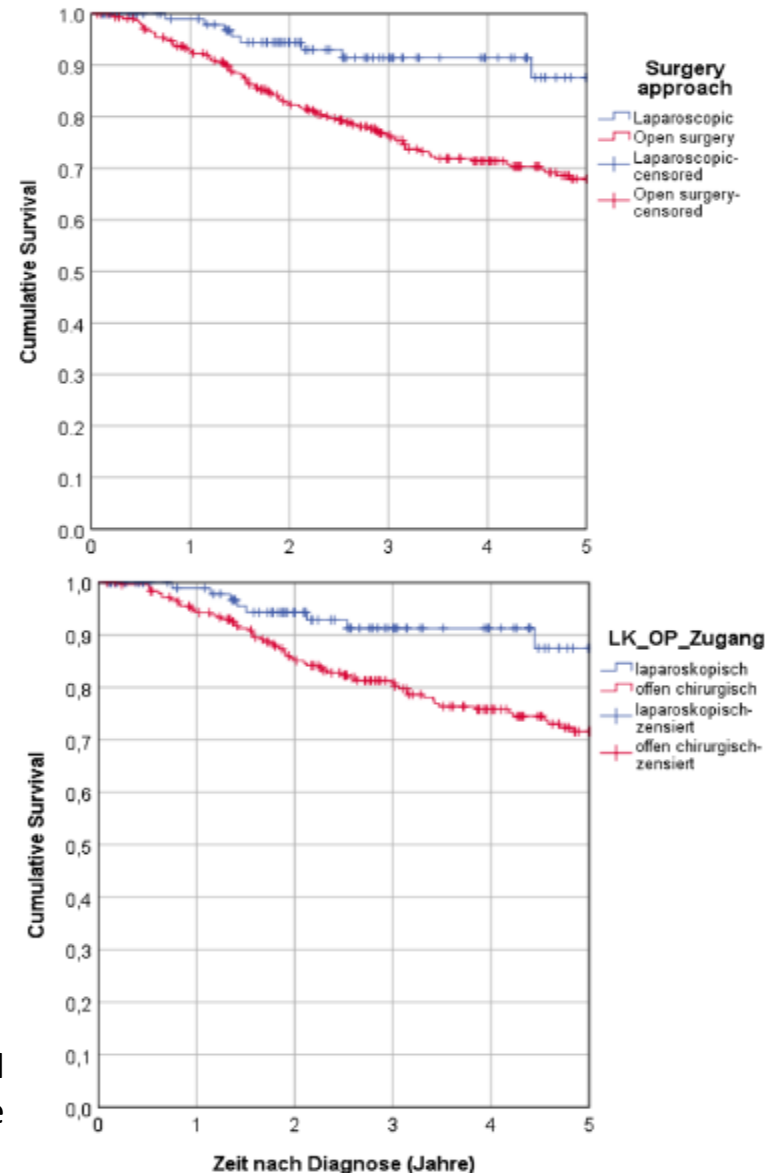


Abb: Gesamtüberleben in Gesamt- und Matched-pair-Kohorte

Diskussion

- Ein Nachteil ist die mögliche Verzerrung in retrospektiven Studien durch unbalancierte Vergleichsgruppen, insbesondere bei der Untersuchung des behandlungsabhängigen Überlebens.
- Diesem Bias wurde mit multivariablen Regressionsmethoden und einer zusätzlichen Matched-Pair-Analyse so gut wie möglich entgegengewirkt.
- In der Risikoadjustierung wurde die Komorbidität mit berücksichtigt.

Fazit

- Unsere Studie liefert Hinweise darauf, dass die laparoskopische Lymphadenektomie im Hinblick auf die onkologische Sicherheit bei der Behandlung von Endometriumkarzinom nicht schlechter abschneidet als eine offene Operation.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!