

# Von der Entdeckung der Cholera zur Vorhersage von Tumorrezidiven –

Mehr als nur beobachten: Moderne Auswertungsverfahren in der Krebsregisterforschung

*Dr. med. Vinzenz Völkel*

*Klinik für Innere Medizin, Caritas Krankenhaus St. Josef, Regensburg*

*Zentrum für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der*

*Universität Regensburg*

- Target trial emulation
- Risk prediction

## Goldstandard zum Vergleich zweier Therapieformen: **Double-blinded RCT**

**Randomisierung unrealistisch/  
ethisch nicht vertretbar**

Bsp: Exposition gegenüber Schadstoffen,  
Überprüfung der Wirksamkeit von  
Screeningverfahren



(...)

**RCTs zu zeitaufwändig**

Bsp. Corona-Pandemie

**RCT zu aufwändig/ teuer:**

Bsp. Überprüfung der Übertragbarkeit  
bereits durchgeführter RCTs

## Target Trial Emulation

**Strukturierung einer Observationsstudie analog zu den Prinzipien eines (hypothetischen) RCTs**



**Nutzung existierender Datenpools**

z.B. Krebsregister

### **Key-Elemente:**

- Einschlusskriterien
- Intervention
- Gruppenzuteilung
- Follow-up
- Outcome
- Statistische Analyse/ Bias

## Bsp: Hernán et al.: Postmenopausale Hormontherapie und das Risiko für Brustkrebs



American Journal of Epidemiology

© The Author 2016. Published by Oxford University Press on behalf of the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

Vol. 183, No. 8

DOI: 10.1093/aje/kwv254

Advance Access publication:

March 18, 2016

### Practice of Epidemiology

### Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available

**Miguel A. Hernán\* and James M. Robins**

\* Correspondence to Dr. Miguel A. Hernán, Department of Epidemiology, 677 Huntington Avenue, Boston, MA 02115 (e-mail: miguel\_hernan@post.harvard.edu).

*Initially submitted December 9, 2014; accepted for publication September 8, 2015.*

## **Bsp: Hernán et al.: Postmenopausale Hormontherapie und das Risiko für Brustkrebs**

Frage: Gibt es einen Effekt postmenopausaler kombinierter Östrogen/Progesteron Therapie auf das 5-Jahres Risiko für Brustkrebs?

## Bsp: Hernán et al.: Postmenopausale Hormontherapie und das Risiko für Brustkrebs

Einschlusskriterien: Postmenopausale Frauen, die bisher keine Tumorerkrankung diagnostiziert haben, und mind. 2 Jahre vor Studienbeginn keine Hormonpräparate eingenommen haben

Erforderliche Informationen:

- Menopausenstatus (für Brustkrebspatientinnen z.T. in Krebsregistern erfasst)
- Bisherige Tumordiagnosen (i.d.R. in Krebsregistern dokumentiert)
- Medikamenteneinnahme (i.d.R. nicht in Krebsregistern dokumentiert)
- Lokale Tumorfreiheit zu Beginn des Beobachtungszeitraums (Datum und Ergebnis der letzten Mammographie dokumentiert?)

-> **Linkage mit anderen Datenquellen, z.B: KK-Daten nötig**

## Bsp: Hernán et al.: Postmenopausale Hormontherapie und das Risiko für Brustkrebs

**Intervention:** Beginn einer Östrogen/Progesteron-Therapie

**Kontrolle:** Keine Hormontherapie

-> **Patienten mit einer anderen Form einer Hormontherapie (z.B. Östrogen-Monotherapie) können nicht eingeschlossen werden**

Erforderliche Informationen:

- Medikamenteneinnahme

-> **Vergleich zu Placebo logischerweise nicht emulierbar**



## Bsp: Hernán et al.: Postmenopausale Hormontherapie und das Risiko für Brustkrebs

**Intervention:** Beginn einer Östrogen/Progesteron-Therapie

**Kontrolle:** Keine Hormontherapie

-> **Zuteilung zur Interventions- und Kontrollgruppe nicht zufällig**

- Nicht relevant, wenn das Interesse auf der Analyse von “real world conditions“ besteht.
- Ansonsten: Adjustment for confounding: Stratifizierung, Regressionsanalyse, Propensity-Matching  
-> nur möglich, wenn ausreichend Informationen vorhanden
- Alternativ/ zusätzlich: Plausibilitätsprüfung:  
-> Testung alternativer Outcomes ohne erwarteten Kausalzusammenhang (z.B. Pneumonie, cerebrale Tumoren)  
-> parallele „reversed strategy“: z.B. Patientinnen mit laufender Hormontherapie, die diese beenden oder fortsetzen

## Bsp: Hernán et al.: Postmenopausale Hormontherapie und das Risiko für Brustkrebs

-> **Zusätzliches Problem: Wechsel der Gruppenzuteilung während der Beobachtungszeit:**

- Intention-to-treat
- per-protocol
- Ausschluss der „Wechsler“
- Gesonderte Analyse der „Wechsler“

## Bsp: Hernán et al.: Postmenopausale Hormontherapie und das Risiko für Brustkrebs

**Outcome: Brustkrebsdiagnose innerhalb von 5 Jahren nach Beginn des Beobachtungszeitraums**

- > in Krebsregistern gut dokumentierte Information
- > für tumorfreie Patientinnen jedoch Linkage m. KK-Daten nötig

**Problem: Follow-up**

- **Keine dokumentierter Arztkontakt => Keine Diagnose**
  - > für Überlebenszeitanalysen Abgleich mit Meldeämtern
  - > für andere Outcomes ggf. Informationen über geeignete Arztkontakte via Daten-Linkage
  - > letztlich Ermessensspielraum
- **Statistische Methode der Wahl: Zensierung (vgl. Kaplan-Meier Analysen)**

## Bsp: Hernán et al.: Postmenopausale Hormontherapie und das Risiko für Brustkrebs

### Time Zero?

- **Wenn die Einschlusskriterien das erste Mal erfüllt werden**
- **Immer wenn die Einschlusskriterien erfüllt werden:**

Bsp. Eine Frau ohne Hormontherapie erfüllt die Einschlusskriterien zu multiplen Zeitpunkten (z.B. 51, 52, 53, ...), bekommt aber erst mit 62 eine Tumordiagnose  
-> Erfordert multiple nested trials, in die dasselbe Individuum mit unterschiedlichen Startzeitpunkten und follow-up Perioden eingeht



## Bsp: Laparoskopie fürs Rektumkarzinom

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

### A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer

H. Jaap Bonjer, M.D., Ph.D., Charlotte L. Deijen, M.D., Gabor A. Abis, M.D.,  
Miguel A. Cuesta, M.D., Ph.D., Martijn H.G.M. van der Pas, M.D.,  
Elly S.M. de Lange-de Klerk, M.D., Ph.D., Antonio M. Lacy, M.D., Ph.D.,  
Willem A. Bemelman, M.D., Ph.D., John Andersson, M.D.,  
Eva Angenete, M.D., Ph.D., Jacob Rosenberg, M.D., Ph.D., Alois Fuerst, M.D., Ph.D.,  
and Eva Haglind, M.D., Ph.D., for the COLOR II Study Group\*

## Bsp: Laparoskopie fürs Rektumkarzinom

### Inclusion Criteria:

solitary rectal cancer observed at colonoscopy or on barium X-ray

no evidence of distant metastases

distal border of the tumor within 15 cm of the anal verge at rigid rectoscopy or under linea conjugata at lateral barium enema radiography

suitable for elective surgical resection

informed consent

### Exclusion Criteria:

T1 tumors treated by local excision

T4 tumors

patients under 18 years of age

signs of acute intestinal obstruction

more than one colorectal tumor

Familial Adenomatosis Polyposis, Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer

active crohn's or active ulcerative colitis

scheduled need for other synchronous colon surgery

preoperative indication of invasion of adjacent organs, immobile at palpation or CT showing invasion

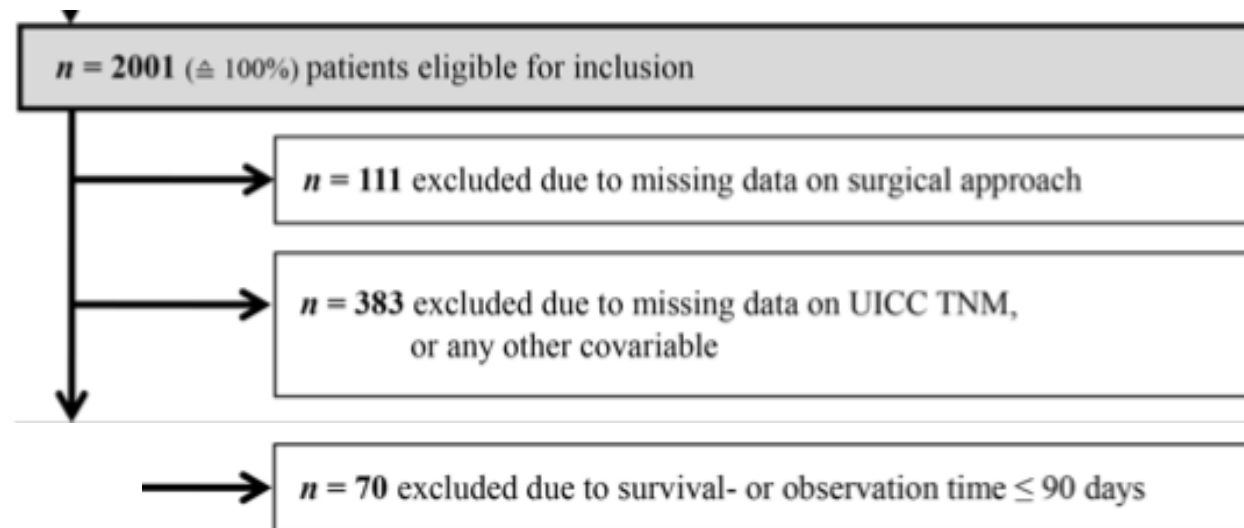
preoperative evidence of metastases (at least chest X-ray and liver ultrasound)

other malignancies in medical history except adequately treated basocellular carcinoma of the skin or in situ carcinoma of the cervix uteri

absolute contraindications to general anesthesia or prolonged pneumoperitoneum (ASA class > III)

pregnancy

## Bsp: Laparoskopie fürs Rektumkarzinom



*„Sensitivity analysis shows that excluded open patients have worse survival rates than excluded laparoscopy patients“*

*„adjustment for age, previous carcinomas, synchronous carcinomas, location, grading, TNM stage, hospital classification, resection group, preoperative treatment, and postoperative therapy“*

## Bsp: Laparoskopie fürs Rektumkarzinom

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer

H. Jaap Bonjer, M.D., Ph.D., Charlotte L. Deijen, M.D., Gabor A. Abis, M.D., Miguel A. Cuesta, M.D., Ph.D., Martijn H.G.M. van der Pas, M.D., Elly S.M. de Lange-de Klerk, M.D., Ph.D., Antonio M. Lacy, M.D., Ph.D., Willem A. Bemelman, M.D., Ph.D., John Andersson, M.D., Eva Angenete, M.D., Ph.D., Jacob Rosenberg, M.D., Ph.D., Alois Fuerst, M.D., Ph.D., and Eva Haglind, M.D., Ph.D., for the COLOR II Study Group\*

### Randomisierte COLOR II Studie:

ca. 1100 selektierte Studienpatient\*innen an ausgewählten Zentren.  
3y-OAS: 86.7% vs. 83.6%

Surgical Endoscopy  
<https://doi.org/10.1007/s00464-018-6148-6>



### Long-term oncologic outcomes after laparoscopic versus open rectal cancer resection: a high-quality population-based analysis in a Southern German district

Teresa Draeger<sup>1</sup> · Vinzenz Völkel<sup>1</sup> · Michael Gerken<sup>2</sup> · Monika Klinkhammer-Schalke<sup>2</sup> · Alois Fürst<sup>3</sup>

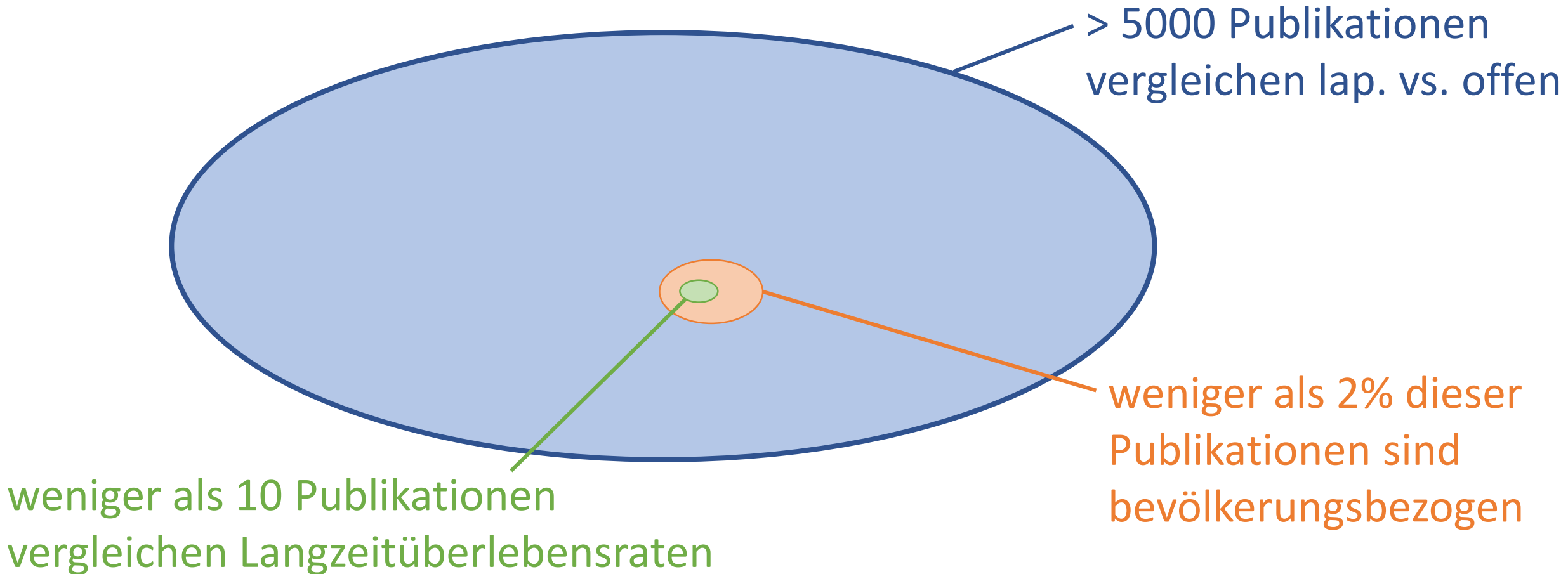
Received: 17 December 2017 / Accepted: 21 March 2018  
© The Author(s) 2018

### Registerstudie TUZ Oberpfalz:

ca. 1500 Patient\*innen aus einem bevölkerungsbezogenen klinischen Krebsregister.  
3y-OAS: 88.2% vs. 83.5%



# Publikationen zu kolorektaler Karzinom-Chirurgie: Lap. vs. offen




Breast Cancer Research and Treatment

<https://doi.org/10.1007/s10549-021-06335-z>

EPIDEMIOLOGY

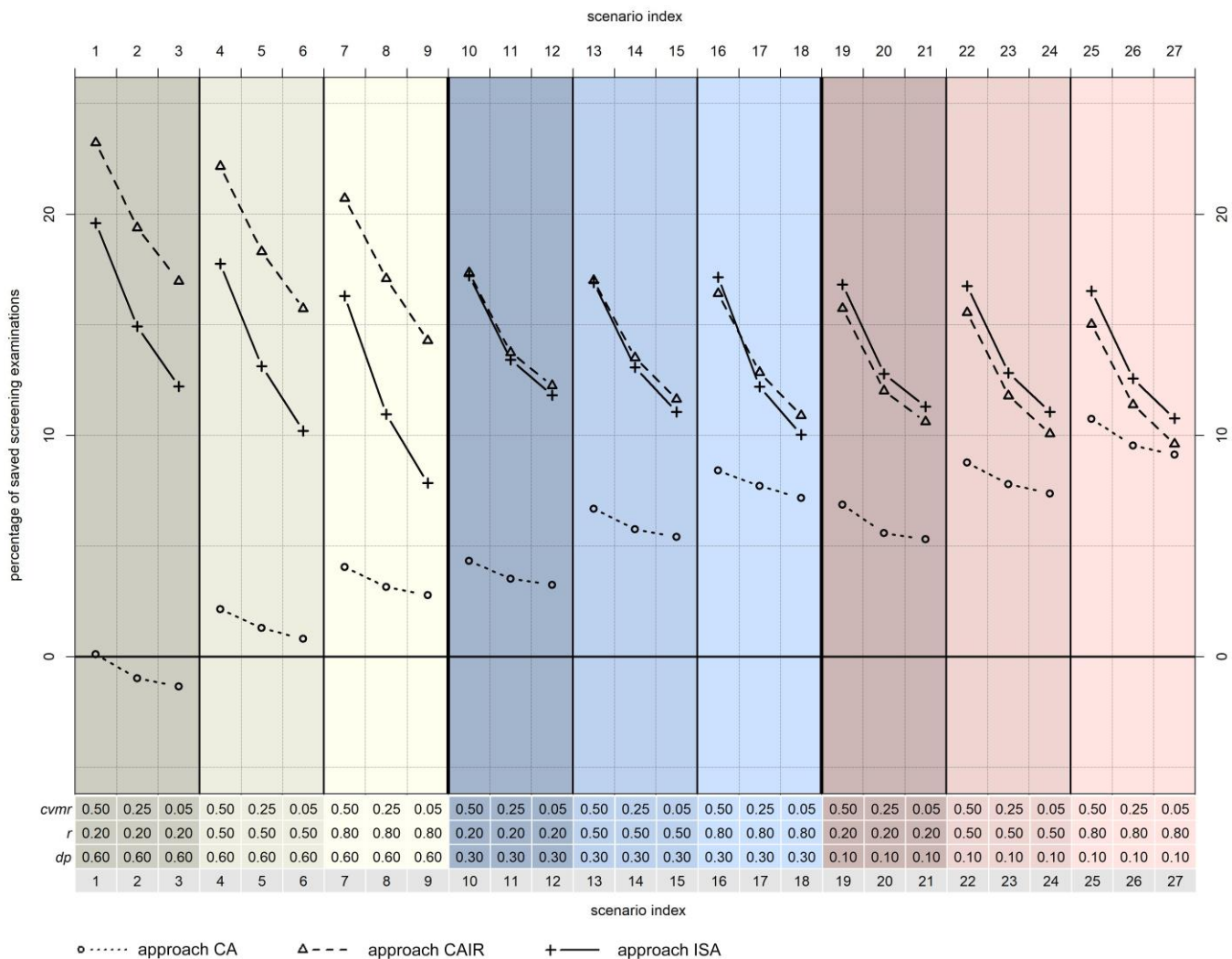


# Improved risk estimation of locoregional recurrence, secondary contralateral tumors and distant metastases in early breast cancer: the INFLUENCE 2.0 model

Vinzenz Völkel<sup>1</sup> · Tom A. Hueting<sup>2,3</sup> · Teresa Draeger<sup>1</sup> · Marissa C. van Maaren<sup>3,4</sup> · Linda de Munck<sup>4</sup> · Luc J. A. Strobbe<sup>5</sup> · Gabe S. Sonke<sup>6</sup> · Marjanka K. Schmidt<sup>7</sup> · Marjan van Hezewijk<sup>8</sup> · Catharina G. M. Groothuis-Oudshoorn<sup>3</sup> · Sabine Siesling<sup>3,4</sup> 

Received: 22 March 2021 / Accepted: 14 July 2021

© The Author(s) 2021



Erhebliches Einsparpotenzial durch risikoadaptiertes Screening

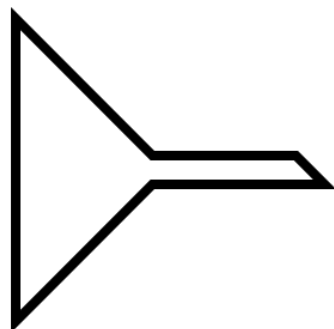
# Niederländisches Krebsregister

- gegründet 1989
- heute drittgrößtes Krebsregister weltweit
- Landesweit, umfasst alle 17 Mio Einwohner und 90 Krankenhäuser der NL
- Alle Tumorarten, alle Altersgruppen
- Internationale Kodierregeln
- Verwaltet vom IKNL (Integraal kankercentrum Nederland)



**Table 1** Patient characteristics

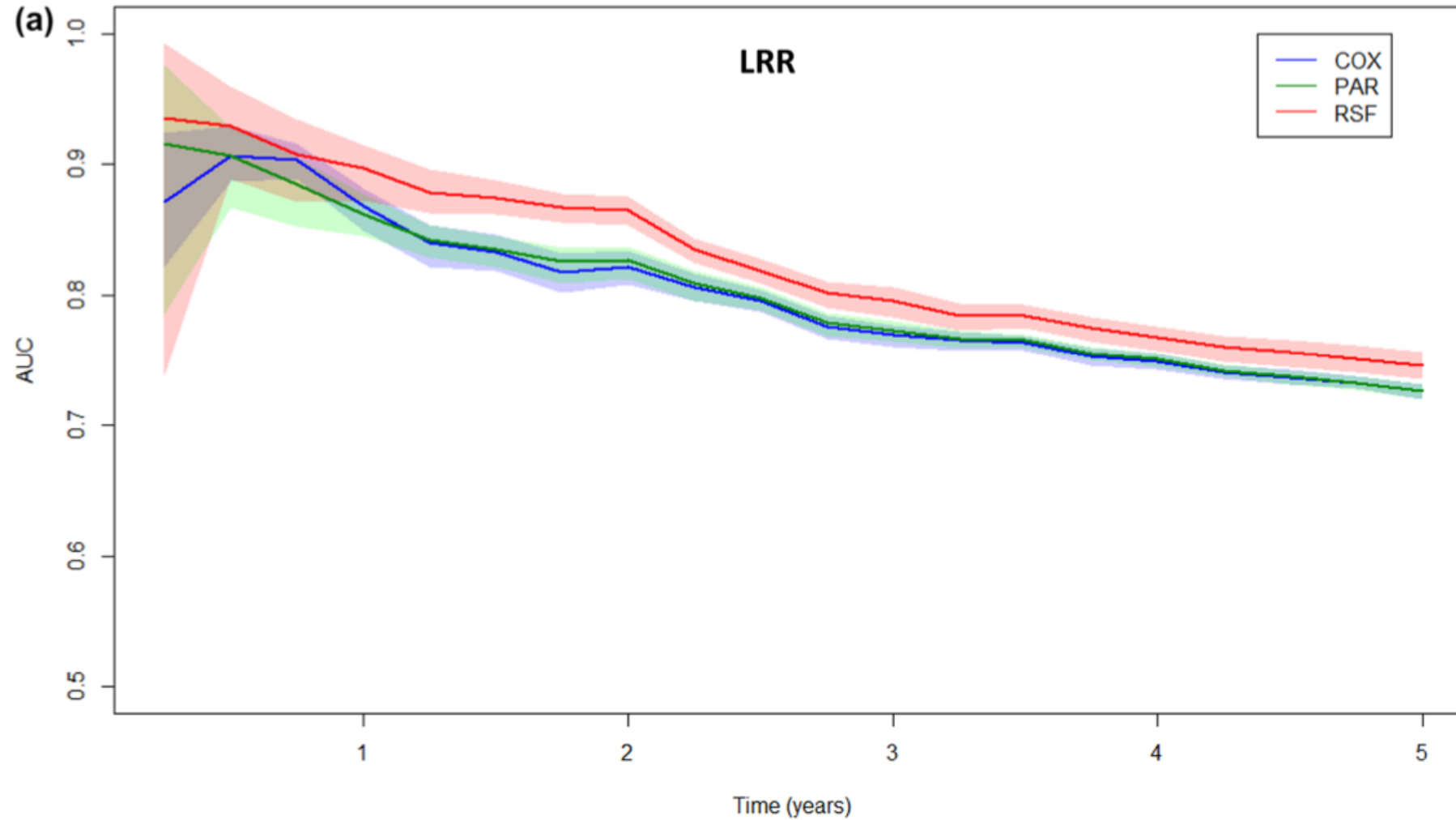
Variable	<i>N</i> (%) total = 13,494
<b>Inclusion year</b>	
Inclusion year = 2007	5508 (41.1%)
Inclusion year = 2008	5621 (41.7%)
Inclusion year = 2012	2365 (17.5%)
<b>Age-group</b>	
50–59	3091 (22.9%)
60–69	3635 (26.9%)
70–79	3531 (26.2%)
≥ 80	3237 (24.0%)
<b>Grading</b>	
1	3409 (25.3%)
2	6047 (44.8%)
3	4038 (29.9%)
<b>pT</b>	
pT1	8692 (64.4%)
pT2	4514 (33.5%)
pT3	288 (2.1%)
<b>pN</b>	
pN0	8782 (65.1%)
pN1	3493 (25.9%)
pN2	790 (5.9%)
pN3	429 (3.2%)
<b>Multifocality</b>	
No	11,425 (84.7%)
Yes	2069 (15.3%)
<b>Surgery</b>	
Breast-conserving surgery	7942 (58.9%)
Mastectomy	5552 (41.1%)
<b>Chemotherapy</b>	
No	8366 (62%)
Yes	5128 (38%)
<b>Radiotherapy</b>	
No	4403 (32.6%)
Yes	9091 (67.4%)
<b>Hormonal therapy</b>	
HR + & no therapy	6560 (48.6%)
HR + & therapy	4881 (36.2%)
HR–	2053 (15.2%)
<b>Targeted therapy</b>	
HER2 + & no therapy	678 (5.0%)
HER2 + & therapy	1015 (7.5%)
HER2–	11,801 (87.5%)
<b>First event</b>	
LRR	385 (2.8%)
SP	411 (3.0%)
DM	848 (6.3%)
None	11,839 (87.7%)



Individuelles Rezidivrisiko

11.839 Patient\*innen

*N* number of patients, *pT* pathological tumor stage, *pN* pathological nodal stage, *LRR* Locoregional Recurrence, *SP* Secondary Primary, *DM* Distant metastasis



## **INFLUENCE 2.0: Risk of Locoregional recurrence, secondary contralateral tumors and distant metastasis in breast cancer**

<https://evidencio.com/models/show/2238>