

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie

Prognostische Wertigkeit des Hämoglobins bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom

Andreas Breibeck

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. K. Ulm

2. Univ.-Prof. Dr. B. Schmalfeldt

Die Dissertation wurde am 09.12.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.09.2011 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	III
Graphikverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1. Einleitung.....	1
1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren des Mammakarzinoms	1
1.2. Prognose und Prognosefaktoren des metastasierten Mammakarzinoms	2
1.3. Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.....	3
1.3.1. Überblick	3
1.3.2. Epirubicin.....	5
1.3.3. Paclitaxel	5
1.3.4. Capecitabin	6
1.4. aktuelle Diskussion über EPO-Einsatz in der Krebstherapie.....	7
2. Fragestellung.....	10
3. Patienten und Methoden	12
3.1. Patientenkollektiv.....	12
3.1.1. Studiendesign.....	12
3.1.2. Einschlusskriterien	13
3.1.3. Ausschlusskriterien	14
3.2. Evaluierung von Chemotherapie Nebenwirkungen.....	15
3.3. Statistische Methoden	17
4. Ergebnisse.....	18
4.1. Patientencharakteristika	18
4.1.1. Altersverteilung.....	18
4.1.2. ECOG-Status	19
4.1.3. Hormonrezeptorstatus.....	20
4.1.4. Her2-Score	20
4.1.5. Metastasenanzahl	21
4.1.6. Hämoglobinausgangswert.....	22
4.2. Chemotherapie Nebenwirkungen.....	23
4.3. Ergebnisse der explorativen Subgruppenanalyse	27
4.3.1. Kaplan-Meier-Überlebensanalyse	27
4.3.1.1. Subgruppenanalyse im Gesamtkollektiv.....	28
4.3.1.1.1. Progressionsfreie Überlebenszeit.....	28
4.3.1.1.2. Überlebenszeit.....	30
4.3.1.1.3. Zeit bis zur Progression	31

4.3.1.2. Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Therapieregime	32
4.3.1.2.1. Progressionsfreie Überlebenszeit	32
4.3.1.2.2. Überlebenszeit	32
4.3.1.2.3. Zeit bis zur Progression	34
4.3.2. univariable Cox-Regressions-Überlebensanalyse	34
4.3.2.1. Progressionsfreie Überlebenszeit	35
4.3.2.2. Überlebenszeit	36
4.3.2.3. Zeit bis zur Progression	37
4.3.3. multivariable Cox-Regressions-Überlebensanalyse	37
4.3.3.1. Progressionsfreie Überlebenszeit	38
4.3.3.2. Überlebenszeit	38
4.3.3.3. Zeit bis zur Progression	39
4.4. Hämoglobinwert	41
4.4.1. Untersuchung des Hämoglobin-Wertes im Behandlungsverlauf	41
4.4.2. Hb-Wert und Patientenprognose	43
5. Diskussion	47
5.1. Prognosefaktoren	47
5.1.1. Her2-Score	47
5.1.2. Hormonrezeptorstatus	51
5.1.3. Alter	53
5.2. Chemotherapie Nebenwirkungen	55
5.3. Hämoglobin	57
6. Zusammenfassung	60
7. Literaturverzeichnis	VII
8. Anhang	XIX
8.1. Tabellen: Subgruppenanalyse im Gesamtkollektiv	XIX
8.1.1. Tabelle: Progressionsfreie Überlebenszeit	XIX
8.1.2. Tabelle: Überlebenszeit	XX
8.1.3. Tabelle: Zeit bis zur Progression	XXI
8.2. Tabellen: Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Therapieregime	XXII
8.2.1. Tabelle: Progressionsfreie Überlebenszeit	XXII
8.2.2. Tabelle: Überlebenszeit	XXIV
8.2.3. Tabelle: Zeit bis zur Progression	XXVI
8.3. Multiple Testproblematik	XXVIII
8.4. Allgemeinzustand nach ECOG	XXX

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Untersuchungen vor, während und nach der Studie.....	13
Tabelle 2:	CTC-Grade der in der Studie evaluierten Nebenwirkungen	16
Tabelle 3:	p-Werte für ausgewählte Chemotherapienebenwirkungen.....	23
Tabelle 4:	Hazard Ratios: Her2-Score (progressionsfreie Überlebenszeit).....	35
Tabelle 5:	Hazard Ratio: Östrogenrezeptor (progressionsfreie Überlebenszeit).....	35
Tabelle 6:	Hazard Ratios: Her2-Score (Überlebenszeit)	36
Tabelle 7:	Hazard Ratio: Östrogenrezeptor (Überlebenszeit).....	36
Tabelle 8:	Hazard Ratio: Progesteronrezeptor (Überlebenszeit).....	36
Tabelle 9:	Hazard Ratios: Her2-Score (Zeit bis zur Progression).....	37
Tabelle 10:	multivariable Cox-Regressionsanalyse (progressionsfreie Überlebenszeit).....	38
Tabelle 11:	multivariable Cox-Regressionsanalyse (Überlebenszeit)	38
Tabelle 12:	multivariable Cox-Regressionsanalyse (Zeit bis zur Progression).....	40
Tabelle 13:	polynomiale Approximation der Hb-Verläufe in Abhängigkeit der Zeit.....	42
Tabelle 14:	Ausprägungen des Her2-Scores in der Immunhistochemie	47
Tabelle 15:	Zusammenhang von Progesteronrezeptor und Her2-Score	52
Tabelle 16:	Zusammenhang von Östrogenrezeptor und Her2-Score.....	53
Tabelle 17:	Subgruppenanalyse im Gesamtkollektiv: progressionsfreie Überlebenszeit ...	XIX
Tabelle 18:	Subgruppenanalyse im Gesamtkollektiv: Überlebenszeit.....	XX
Tabelle 19:	Subgruppenanalyse im Gesamtkollektiv: Zeit bis zur Progression	XXI
Tabelle 20:	Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Therapieregime: progressionsfreie Überlebenszeit	XXII
Tabelle 21:	Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Therapieregime: Überlebenszeit	XXIV
Tabelle 22:	Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Therapieregime: Zeit bis zur Progression	XXVI
Tabelle 23:	Allgemeinzustand nach ECOG	XXX

Graphikverzeichnis

Graphik 1: Altersverteilung des Gesamtkollektivs	18
Graphik 2: Altersverteilung in den Therapieregimen	19
Graphik 3: ECOG-Status in den Therapieregimen	19
Graphik 4 und Graphik 5: Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus nach Therapiearmen ..	20
Graphik 6: Her2-Score-Verteilung in den Therapieregimen	20
Graphik 7: Metastasenanzahl in den Therapieregimen.....	21
Graphik 8: Hämoglobinausgangswert in den Therapieregimen	22
Graphik 9: CTC-Grade der aufgetretenen Nebenwirkungen	24
Graphik 10: CTC-Grade der Nebenwirkung Hand-Fuß-Syndrom	25
Graphik 11: CTC-Grade der Nebenwirkung Übelkeit	25
Graphik 12: CTC-Grade der Nebenwirkung Erbrechen.....	26
Graphik 13: CTC-Grade der Nebenwirkung Diarrhoe	26
Graphik 14: PFS in Abhängigkeit des Östrogenrezeptorstatus	28
Graphik 15: PFS in Abhängigkeit des Her2-Scores	29
Graphik 16 und Graphik 17: PFS in Abhängigkeit des Her2-Scores nach Therapiearmen....	29
Graphik 18: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Her2-Scores	30
Graphik 19 und Graphik 20: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus	31
Graphik 21: Zeit bis zur Progression in Abhängigkeit des Her2-Scores	31
Graphik 22: Progressionsfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit des vierten Altersquartils (Alter > 64) unter Berücksichtigung der Therapieregime	32
Graphik 23: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Her2-Scores 2 unter Berücksichtigung der Therapieregime.....	33
Graphik 24: Überlebenszeit in Abhängigkeit des zweiten Altersquartils (50<Alter<=58) unter Berücksichtigung der Therapieregime	33
Graphik 25: Hämoglobinwerte im Behandlungsverlauf nach Therapiearmen	41
Graphik 26: Martingalresiduenplot für den Zusammenhang von Hb-Wert zu Beginn Zyklus 1 und Überleben	44
Graphik 27: Martingalresiduenplot für den Zusammenhang von Hb-Wert zu Beginn Zyklus 1 und Zeit bis zur Progression.....	44
Graphik 28: Martingalresiduenplot für den Zusammenhang von Hb-Wert zu Beginn Zyklus 1 und Progressionsfreie Überlebenszeit.....	45

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie
ANC	Absolute Neutrophile Count = Absolute Neutrophilenzahl
ALT	Alanin-Aminotransferase
AZ	Allgemeinzustand
BMI	Body-Mass-Index
BRCA 1/2	Breast Cancer Gen ½
CA	Karzinom
CTC	Common Toxicity Criteria
DNA	Desoxyribonukleinsäure (bzw. deoxyribonucleic acid)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPO	Erythropoetin
ER	Östrogen Rezeptor
ESAs	Erythropoiesis-Stimulating Agents
EKG	Elektrokardiografie
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb / HB	Hämoglobin
Her2 / HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor Nr.2 (entspricht Her-2/neu)
HR	Hazard Ratio
IHC	Immunhistochemie
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LDH	Lactatdehydrogenase
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCH	Mittleres Korpuskuläres Hämoglobin
MCV	Mittleres Korpuskuläres Volumen

NCI	National Cancer Institute
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progressionsfreie Überlebenszeit
PR	Progesteron Rezeptor
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ÜL	Überlebenszeit
vs.	versus
ZNS	Zentrales Nervensystem
1-Jahr	Anteil der Patientinnen, der 1 Jahr ereignisfrei blieb
2-Jahre	Anteil der Patientinnen, der 2 Jahre ereignisfrei blieb

1. Einleitung

Das Mammakarzinom ist die weltweit häufigste bösartige Krebserkrankung bei Frauen. Aufgrund der damit verbundenen epidemiologischen Bedeutung steht diese Erkrankung im Zentrum des Interesses zahlreicher Studien. Dazu zählt auch die AGO-Mamma-3-Studie, deren Daten Grundlage dieser Arbeit sind. Sie wird im Kapitel „Patienten und Methoden“ ausführlich erläutert.

1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren des Mammakarzinoms

In Deutschland beträgt für Frauen das mittlere Lebenszeitrisiko für Brustkrebs ca. 9,2%. Demnach erkrankt durchschnittlich jede 11. Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs [69]. Männer sind sehr viel seltener betroffen (nur ca. 1% aller Mammakarzinome). Das Robert-Koch-Institut geht momentan von jährlich 58.000 Neuerkrankungsfällen in Deutschland aus – dies entspricht einem Brustkrebsanteil an allen weiblichen Krebserkrankungen von 29% [24]. Auch hinsichtlich der Krebstodesursachen ist das Mammakarzinom in Deutschland führend. Für das Jahr 2009 wird von 17066 brustkrebsbedingten Todesfällen berichtet [77]. Im Gegensatz zur Inzidenz, die seit 1970 kontinuierlich ansteigt, ist die Mortalitätsrate von Brustkrebs seit den 90er Jahren in Deutschland wieder rückläufig. Ursächlich bzw. miterklärend für die sinkenden Sterblichkeits- bzw. steigenden Neuerkrankungsraten sind unter anderem ein vollständigeres Erfassungssystem, Screening-Untersuchungen (Mammographie) und damit verbunden eine bessere Früherkennung sowie ein deutlicher Fortschritt bei den zur Verfügung stehenden Therapien. Ein wesentlicher Teil des Anstiegs der Neuerkrankungsraten erklärt sich aus der Abhängigkeit zwischen Neuerkrankungswahrscheinlichkeit und zunehmendem Lebensalter sowie dem gleichzeitigen Anstieg der allgemeinen Lebenserwartung. Als wichtigste Risikofaktoren für Brustkrebs gelten: zunehmendes Lebensalter, genetische Prädisposition (5-10% Mutationen in BRCA1- und BRCA2-Gen), Mastopathie Grad III sowie hormonelle Einflüsse [29]. Hierbei ist insbesondere die Länge der Östrogeneinwirkung auf die Brustdrüse von entscheidender Bedeutung. Diese korreliert positiv mit einer frühen Menarche, späten Menopause, Nulliparität sowie Hormonersatztherapien [29]. 2002 musste die weltweit größte Studie zur Hormonersatztherapie in der Postmenopause abgebrochen werden, da eine signifikant höhere Brustkrebsinzidenz (Hazard Ratio: 1.26, 95%KI: 1.00-1.59) im Östrogen-Gestagen-Arm im Vergleich zur Placebogruppe auftrat [63].

1.2. Prognose und Prognosefaktoren des metastasierten Mammakarzinoms

Frauen, die an Brustkrebs leiden, sterben in der Regel an der Generalisation ihrer Erkrankung (Stichwort Systemerkrankung) und nur selten am eigentlichen Primärtumor. Dabei kann eine hämatogene Metastasierung gleichzeitig mit oder nach der lymphogenen Metastasierung erfolgen. Man findet abhängig vom Hormonrezeptorstatus folgende Muster [82]:

- *Knochenmetastasen*: sie sind am häufigsten (70%) und treten bevorzugt im Becken, Wirbelkörper und der Schädelkalotte auf. Die Primärtumore sind meist östrogenrezeptorpositiv.
- *Weichteilm metastasen*: bevorzugte Lokalisationen sind Lunge (60%), Leber (50%) und das Gehirn. Die entsprechenden Primärtumore sind meist östrogenrezeptornegativ.

Trotz des Vorliegens vereinzelter Daten über Langzeitüberlebende bei Vorhandensein von Fernmetastasen wird das metastasierte Mammakarzinom nach wie vor als unheilbar angesehen. Das mediane Überleben ist von der Lokalisation der Metastasierung abhängig und beträgt maximal 2-3 Jahre [21]. Daher besteht das Primärziel im metastasierten Stadium im Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit und einer guten Lebensqualität bei bestmöglicher Tumorreduktion.

Viele Studien befassen sich momentan mit dem Vergleich verschiedener Chemotherapieregime bezüglich Ansprechraten, Nebenwirkungsprofilen und Lebensverlängerung, um neue wirksame Zytostatika(-kombinationen) für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms zu finden.

Vor Therapiebeginn muss von Fall zu Fall immer auch das unterschiedliche Wirkspektrum verschiedener Therapieformen für die jeweilige Patientin bedacht werden. Im klinischen Alltag ist es deshalb wichtig, Brustkrebspatientinnen verschiedenen Prognosegruppen zuzuweisen. Eine günstige Prognose (d.h. längere erwartete Gesamtüberlebenszeit) im metastasierten Stadium liegt vor bei [33]:

- langes krankheitsfreies Intervall (> 2 Jahre)
- begrenzte Metastasenanzahl mit Beschränkung auf Knochen und Weichteile
- Fehlen einer Metastasierung in lebenswichtige Organe
- geringe Progressionsgeschwindigkeit
- positiver Hormonrezeptorstatus

Letzterer liegt bei etwa zwei Drittel aller Mammakarzinompatientinnen vor. Dabei stimulieren über entsprechende Rezeptoren insbesondere Östrogen und Progesteron das Tumorstadium.

Vom Östrogenrezeptor sind bisher 2 Isoformen bekannt (ER α und ER β). Die genaue Bedeutung der beiden Rezeptor-Isoformen für die Entstehung des Mammakarzinoms ist noch nicht vollständig verstanden. Es hat sich allerdings gezeigt, dass in gesundem Gewebe vor allem ER β , in Tumorgewebe dagegen in erster Linie ER α exprimiert wird. Daher scheint pathoge-

netisch überwiegend ER α Bedeutung zu haben, während ER β eine wahrscheinlich protektive Rolle zukommt. Diese These wurde durch eine Studie untermauert, die eine positive Assoziation von ER α -Expression und einer schlechten Prognose belegt [79]. Neben den oben genannten Prognosefaktoren sind folgende Punkte wichtig zur Erarbeitung einer möglichst maßgeschneiderten Therapie:

- Allgemeinzustand
- Beschwerdebild
- Menopausenstatus
- vorausgegangene Therapien (adjuvant / palliativ)
- Her2-Status

Her2 wird in der Literatur oft auch als Her-2/neu bezeichnet und ist ein membranständiger Wachstumsfaktor-Rezeptor. Die Stimulation von Her-2/neu aktiviert eine Tyrosinkinase, die letztendlich zur Zellvermehrung und Zelldifferenzierung führt. Her-2/neu lässt sich in etwa 20-30% aller Mammakarzinome nachweisen und geht häufig mit einem aggressiveren Erkrankungsverlauf sowie einer Herunterregulierung des Hormonrezeptorstatus einher [42]. Allerdings steht der negativen prognostischen Bedeutung dieses Faktors eine hohe Effektivität und gute Verträglichkeit bei der Behandlung mit dem Antikörper Trastuzumab gegenüber.

1.3. Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

1.3.1. Überblick

Bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms steht die systemische Therapie im Vordergrund [21]. Lokale Therapiestrategien wie Bestrahlung und Operation sind vom Beschwerdebild, dem Metastasierungsmuster sowie dem Allgemeinzustand der Patientin abhängig und werden im Folgenden nicht weiter erläutert.

Hormontherapie. Sie weist eine geringe Toxizität bei relativ langsamem Therapieansprechen auf. Daher ist die Hormontherapie erste Wahl für Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Karzinomen und langsamem Tumorprogress sowie bei Vorhandensein anderer günstiger Prognosefaktoren (siehe 1.2.). Bei prämenopausalen Frauen besteht der erste endokrine Behandlungsschritt in der Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga / Operation / Radiatio) in Kombination mit Tamoxifen (Antiöstrogen). Postmenopausale Patientinnen werden initial mit einem Aromatasehemmer therapiert.

Immuntherapie. Im Jahr 2000 wurde der humanisierte Antikörper Trastuzumab für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms mit positivem HER-2/neu-Status zugelassen. Der Einsatz des Antikörpers ist möglich als Erstlinientherapie in Kombination mit Paclitaxel sowie als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen.

Trastuzumab sollte möglichst frühzeitig eingesetzt und auch bei Tumorprogress fortgeführt werden. Eine von *Slamon et al.* durchgeführte Studie zeigte die Wirksamkeit der zusätzlichen Antikörpergabe bei Her2-neu positiven metastasierten Mammakarzinomen gegenüber alleiniger Chemotherapie. Das mediane Gesamtüberleben (25.1 vs. 20.3 Monate; $p = 0.01$) sowie die mediane Zeit bis zur Progression (7.4 vs. 4.6 Monate; $p < 0.001$) waren durch die zusätzliche Trastuzumabtherapie im Vergleich zur Standardchemotherapie signifikant verlängert [74].

Chemotherapie. Charakteristisch ist für sie eine im Vergleich zur Hormontherapie (aufgrund unspezifischer Zellabtötung) höhere Toxizität bei schnellerem Tumorsprechen. Sie ist primäre Therapieoption bei raschem Tumorprogress, Vorliegen starker Beschwerden (aufgrund viszeraler Metastasierung) und negativem Hormonrezeptorstatus. In der firstline-Therapie gelten Anthrazykline (z.B. Epirubicin) und Taxane (z.B. Paclitaxel) zu den wirksamsten und am besten erforschten Substanzen in der Therapie des metastasierten Mammakarzioms [30]. Trotz der Vielzahl definierter Regime gibt es keine allgemein gültigen Chemotherapieabläufe oder festgelegte Sequenzen einzelner Therapieschritte. Vielmehr muss sich die Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms an der adjuvanten Vorbehandlung und an den individuellen Bedürfnissen und Möglichkeiten der Patientin orientieren [33].

Auch die Frage, ob eine Mono- oder Polychemotherapie für das metastasierte Mammakarzinom geeigneter ist, muss im Einzelfall entschieden werden.

Eine Monotherapie weist im Vergleich zur Polychemotherapie eine geringere Toxizität und damit mehr Lebensqualität auf – allerdings ist im Allgemeinen auch die Wirksamkeit geringer. Zusammenfassend ergibt sich für die Monotherapie ein günstigerer therapeutischer Index (bestehend aus Wirkung, Toxizität, Lebensqualität) und es gelten folgende Indikationen:

- langsame Progression
- Unwirksamkeit einer endokrinen Therapie (z.B. Hormonrezeptornegativität, Progression)

Polychemotherapien sind indiziert bei einem hohen Remissionsdruck (schnelle Progression). Die höhere Remissionsrate geht allerdings nur mit einem geringen Überlebensvorteil von ca. 5% im Zweijahresüberleben einher [20].

Im Folgenden werden die drei Chemotherapeutika Epirubicin, Paclitaxel und Capecitabin vorgestellt. Sie bilden die beiden zum Vergleich stehenden Therapieregime in der AGO-Mamma-3-Studie (Epirubicin/Paclitaxel vs. Capecitabin/Paclitaxel).

1.3.2. Epirubicin

Epirubicin gehört zur Gruppe der Anthrazykline, die der Substanzgruppe der Glykosid-antibiotika zuzuordnen sind. Anthrazykline werden aus verschiedenen Arten der Bakterien-gattung *Streptomyces* gewonnen. Epirubicin wirkt durch Bindung zwischen zwei DNA-Basenpaaren („Interkalation“) phasenspezifisch in der S-Phase des Zellzyklus. Es kommt zur Induktion von DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüchen, Bildung von freien Sauerstoffradikalen und Hemmung der Topoisomerase II [14].

Das 1980 eingeführte Epirubicin zeigt in der Monotherapie unvorbehandelter Patientinnen eine vergleichbare Wirksamkeit gegen Brustkrebs wie das ältere Anthrazyklin Doxorubicin [34].

Als gefährliche und häufige Nebenwirkung von Epirubicin gilt die Herzinsuffizienz („Kardiotoxizität“)[40]. Allerdings zeigt das 1980 eingeführte Epirubicin eine geringer ausgeprägte Kardiotoxizität und Hämatotoxizität (Anämie, Leukopenie, Neutropenie) als Doxorubicin. Als äquitoxische Dosen ergaben sich in einer Studie für die Kardiotoxizität 1:(1.7-2.0) und für die Hämatotoxizität 1:1.2 zugunsten des Epirubicins [38]. Somit dürfen in der Chemotherapie aufgrund der potentiellen Zerstörung von Herzmuskelzellen eine kumulative Höchstdosis von 500 mg/m² für Doxorubicin und 1000 mg/m² für Epirubicin nicht überschritten werden.

Weitere mögliche Nebenwirkungen von Anthrazyklinen sind Alopezie, Stomatitis, Übelkeit und Erbrechen sowie Hypersensitivitätsreaktionen.

1.3.3. Paclitaxel

Paclitaxel gehört zur Gruppe der Taxane. Es wird als Naturstoff halbsynthetisch aus der Rin-de der pazifischen Eibe hergestellt. Taxane wirken als Spindelgifte durch Hemmung der Mi-tose. Sie stabilisieren den Aufbau der Mikrotubuli und hemmen dadurch die Ausbildung des Spindelapparates. Somit verharrt die Zelle in ihrer Teilungsphase und geht schließlich zugrunde. Paclitaxel ist zugelassen für das metastasierte Mamma- und Ovarialkarzinom.

Häufige Nebenwirkungen sind Hypersensitivitätsreaktionen, Ödembildungen sowie die Kno-chenmarksdepression („Hämatotoxizität“) [40]. Letztere kann durch wöchentliche (80-100 mg/m²) Applikation im Vergleich zur dreiwöchentlichen Gabe (175 mg/m²) gemindert werden. Darüber hinaus liefert eine Studie von *Perez EA, Vogel CL, Irwin DH et al.* Hinweise, dass eine wöchentliche Gabe zu einer höheren Effektivität führt [57].

In der primären Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms mit Paclitaxel wurden in Studien Remissionsraten zwischen 25% und 48% erreicht [55,75].

Beim Vergleich der beiden Taxane Docetaxel vs. Paclitaxel deuten einige Daten daraufhin, dass Docetaxel eine erhöhte Wirksamkeit besitzt [36].

1.3.4. Capecitabin

Das Fluoropyrimidin Capecitabin wird erst in den Zellen durch das Enzym Thymidinphosphorylase in aktives 5-Fluorouracil (5-FU) umgewandelt. Aufgrund der höheren Expression der Thymidinphosphorylase in Tumorzellen wird es bevorzugt in diesen aktiviert. Somit werden gesunde Zellen geschont. 5-Fluorouracil ist ein Pyrimidinantagonist und wird aufgrund seiner Strukturähnlichkeit in Nucleinsäuren eingebaut, was in mehreren Schritten schließlich in den Zelltod mündet.

Capecitabin ist für das metastasierte Mammakarzinom als Monotherapie zugelassen, wenn eine vorangegangene Therapie mit Anthrazyklinen und Taxanen versagt hat. Dabei wurden Remissionsraten von 20-28% beobachtet [22]. Eine weitere Indikation für Capecitabin in Kombination mit Docetaxel besteht nach Versagen einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie. In einer Studie erreichte diese Chemotherapiekombination eine Remissionsrate von 42% (vs. 30% bei alleiniger Docetaxel-Therapie) [43]. Allerdings litten 20% der Patienten an febriler Neutropenie. Ergebnisse von Phase-II-Studien, welche die Kombination Capecitabin/Paclitaxel prüften, gingen dagegen mit einem wesentlich geringeren Anteil an febrilen Neutropenien (< 5%) einher [3, 46].

Die zielgenaue Wirkung in Tumorzellen macht Capecitabin besonders gut verträglich. Chemotherapie Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Alopezie treten unter Capecitabin deutlich seltener auf. Häufig kommt das Hand-Fuß-Syndrom vor, das sich durch Dosisanpassungen aber gut in den Griff bekommen lässt.

Neben der hohen Wirksamkeit und den geringen Nebenwirkungen ist für die Betroffenen besonders die orale Applikation von Vorteil, weil sie mit mehr Lebensqualität verbunden ist [39, 40].

1.4. aktuelle Diskussion über EPO-Einsatz in der Krebstherapie

Eine der häufigsten Begleiterkrankungen von Krebs ist Blutarmut. Sie tritt am häufigsten bei gynäkologischen Tumoren auf (ca. 80%). Eine einzelne Anämieursache ist wegen der meist multifaktoriellen Entstehung bei Tumorpatienten nur schwer zu eruieren. Sie kann u.a. durch die Therapie mit Zellgiften (Chemotherapie) verursacht werden, Folge eines Mangels an körpereigenem Erythropoetin (EPO) sein oder in Zusammenhang mit dem eigentlichen Grundleiden stehen (Unterdrückung der Hämatopoese durch verschiedene Tumorbotenstoffe / Schädigung des Knochenmarks durch Tumorausssaat). Die Anämie kann klinisch relevant sein, indem sie die Lebensqualität und den Allgemeinzustand (z.B. Müdigkeit, Erschöpfung) negativ beeinflusst.

Eine effektive Behandlung der Blutarmut bei Krebspatienten ist mit den sogenannten **ESAs** (erythropoiesis-stimulating agents) möglich, welche die Erythropoese stimulieren und seit einigen Jahren in zunehmendem Umfang eingesetzt werden. Gleichzeitig geriet die Transfusion von Erythrozyten-Konzentraten zunehmend in den Hintergrund, obwohl sie in der Regel nur ein geringes Risiko für den Patienten darstellt.

Der klinisch relevante Nutzen von ESAs bei anämischen Krebspatienten wurde in den letzten Jahren durch Ergebnisse verschiedener klinischer Studien in Frage gestellt.

Eine im Februar 2008 im *Journal of the American Medical Association* (JAMA) veröffentlichte Metaanalyse verschiedener onkologischer Studien zeigte für anämische Krebspatienten, die mit ESAs behandelt wurden, gegenüber der Placebo-Gruppe folgende Ergebnisse [4]:

- ein signifikant **erhöhtes Sterblichkeitsrisiko** (Hazard Ratio: 1.10, 95%KI: 1.01-1.20, 13611 Patienten aus 51 Studien) im Gesamtkollektiv
- in der Subgruppenanalyse (2089 Patienten aus 6 Studien) ein erhöhtes, jedoch statistisch nicht signifikantes Sterblichkeitsrisiko (Hazard Ratio: 1.29, 95%KI: 1.00-1.67) bei tumorbedingten anämischen Krebspatienten
- in der Subgruppenanalyse ein nicht signifikant erhöhtes Sterblichkeitsrisiko (Hazard Ratio: 1.09, 95%KI: 0.99-1.19) bei chemotherapiebedingten anämischen Krebspatienten
- ein signifikant **erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien** (Relatives Risiko: 1.57, 95%KI: 1.31-1.87, 8172 Patienten aus 38 Studien)

Es ist noch nicht vollständig bekannt und Gegenstand aktueller Forschung, wie ESAs das Überleben von Krebspatienten beeinflussen. Als Ursache für den erhöhten Tumorprogress unter Gabe von ESAs vermutet man derzeit eine Wachstumsstimulation der Krebszellen.

ESAs sind Wachstumsfaktoren, die primär im Knochenmark die Synthese von Erythrozyten stimulieren. Erythropoetinrezeptoren können aber auch auf der Oberfläche mancher Tumore nachgewiesen werden [31]. Wenn Erythropoetin an seinen Rezeptor auf der Oberfläche der Tumorzelle bindet, wird diese über eine JAK-STAT-Signaltransduktion dazu stimuliert, sich zu vermehren und Apoptose zu unterdrücken [32, 80].

Die Metaanalyse aus dem *Journal of the American Medical Association* umfasst die Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2006 (beinhaltet nahezu alle relevanten Studien zwischen Januar 1985 und April 2005) und wurde durch entsprechende Studien seit dem Jahr 2005 erweitert. Ihre Aussagekraft muss allerdings u.a. aufgrund folgender Punkte kritisch bewertet werden:

- Gabe verschiedener ESAs in den Studien (8878 Patienten in 40 Studien wurden mit Epoetin alfa oder beta behandelt, 4733 Patienten in 11 Studien wurden mit Darbe-poetin behandelt)
- unterschiedliche Definition der Zielgröße „venöse Thromboembolie“ in den Studien
- Fehlen des Zugangs zu den Originaldaten vieler Studien (welche Hämoglobinwerte wurden durch ESAs angestrebt/erzielt? Welches Krankheitsstadium hatte der jeweilige Studienarm?)
- Definition von Gesamtüberleben, Tumorprogress und venöse Thromboembolie in vielen Studien nicht als primäre Zielgröße

Trotz oben genannter Diskrepanzen gibt die Metaanalyse Grund zur Annahme, dass der Einsatz von ESAs bei anämischen Krebspatienten mit einem nicht unerheblichen Risiko behaftet sein könnte und damit eine erneute Nutzen/Risikobewertung für die onkologische Indikation notwendig ist.

Insbesondere bei angestrebten **Hämoglobinwerten > 12 g/dl** und der **prophylaktischen** Anwendung von ESAs scheint besondere Vorsicht geboten [37]. Die placebokontrollierte BEST-(Breast Cancer Epoetin Survival Trial)-Studie bei nicht anämischen Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom zeigte, dass die Gabe von Epoetin Alfa (angestrebte Hämoglobinwerte zwischen **12 – 14 g/dl**) zur Prophylaxe einer Chemotherapie-assoziierten Anämie mit einer signifikant verkürzten Gesamtüberlebenszeit (Einhjahresüberleben: 70% vs. 76%; HR 1.37, 95%KI: 1.07-1.75; p = 0.012), einer erhöhten Mortalität (8.7% vs. 3.4%) sowie vermehrt auftretenden thromboembolischen Ereignissen (1.1% vs. 0.2%) assoziiert ist [19]. Den genannten Studien entsprechend reagierten das deutsche *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)* sowie die amerikanische Arzneimittelbehörde *FDA (Food and Drug Administration)* und änderten Mitte 2008 die Zulassung für alle Erythropoese-stimulierenden Arzneimitteln wie folgt [12, 50]:

- die Anwendung von ESAs soll ausschließlich bei Patienten mit **symptomatischer** Anämie im Zusammenhang mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen erfolgen
- die niedrigste ESA-Dosis ist so zu wählen, dass die Hämoglobinkonzentration in einem Bereich zwischen **10 und 12 g/dL** liegt

Weiterhin sollen die Produktinformationen aller ESAs um folgenden Zusatz erweitert werden [8]:

*„In Abhängigkeit von der klinischen Situation sollte die Behandlung mit **Bluttransfusionen bei Krebspatienten mit Chemotherapie assoziierter Anämie bevorzugt** werden. Einer Entscheidung zur Gabe von rekombinantem Erythropoetin sollte eine Nutzen-Schaden Bewertung unter Einbeziehung des Patienten vorausgehen, welche die spezifische klinische Situation berücksichtigt. Die Nutzen-Schaden Abwägung sollte die folgenden Faktoren einschließen: Art und Stadium des Tumors, Schwere der Anämie, die Erkrankungsprognose, das Umfeld, in dem der Patient behandelt wird sowie die Behandlungspräferenz des Patienten.“*

Entsprechende Vorbehalte gegenüber einer unkritischen Verordnung von ESAs drückten die Autoren in einem Artikel der *American Association of Cancer Research* (erschieden im Juni 2008) wie folgt aus [37]:

“No completed or ongoing randomized, controlled trial has addressed safety issues of ESAs in patients with chemotherapy-associated anemia using currently approved dosing regimens in an epidermal tumor type. Additional studies are needed to better characterize these risks.”

2. Fragestellung

Viele Mammakarzinompatientinnen werden im Rahmen einer adjuvanten Therapie mit Anthrazyklinen behandelt. Wenn die firstline-Therapie versagt oder die Erkrankung bereits zu weit fortgeschritten ist, kann es zur Tumoraussaat in verschiedene Organsysteme (siehe 1.2.) kommen und damit eine palliative Situation eintreten („metastasiertes Mammakarzinom“). Somit werden secondline-Therapieempfehlungen immer wichtiger, welche auch bei mit Anthrazyklinen vorbehandelten Frauen eine ausreichende Wirksamkeit zeigen. Für diese Patientengruppe erwies sich bereits in der AGO-Studie „Mamma-1“ (Epirubicin/Paclitaxel vs. Epirubicin/Cyclophosphamid) die Kombination Epirubicin/Paclitaxel als wirksamer (geringere Progression) und besser verträglich und wurde somit in der AGO-Mamma-3-Studie (Epirubicin/Paclitaxel vs. Capecitabin/Paclitaxel) als Standardtherapie eingesetzt.

Die unter 1.3.3. und 1.3.4. angesprochenen Ergebnisse bisheriger Studien über Capecitabin und Paclitaxel machten beide Chemotherapeutika zu einer interessanten Kombination und damit zum Prüfarm in der AGO-Mamma-3-Studie, welche Basis dieser Arbeit ist. Primäres Studienzielkriterium der prospektiven, randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie war der Nachweis von Nichtunterlegenheit hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenszeit. Eine Nichtunterlegenheit von Capecitabin/Paclitaxel konnte letztendlich jedoch nicht nachgewiesen werden [44]. Die sekundäre Zielgröße der Studie bestand im Gesamtüberleben der Patientinnen beider Therapieregime.

Basierend auf den Daten der AGO-Mamma-3-Studie ist es Ziel dieser Arbeit, Patientensubgruppen zu identifizieren, für die sich (zunächst) unabhängig vom Studienarm ein Vorteil (bzw. Nachteil) bezüglich des Therapieerfolges ergibt (**prognostische Faktoren**). Darüber hinaus wird nach **prädiktiven Faktoren** geforscht, die einen Therapieerfolg in Abhängigkeit vom jeweiligen Therapieregime begünstigen. Der Therapieerfolg wird dabei an folgenden Zielkriterien gemessen als:

- *Überlebenszeit* (Zeit in Monaten vom Tag der Randomisation bis zum Tag des Todes jedweder Ursache)
- *progressionsfreie Überlebenszeit* (Zeit in Monaten vom Tag der Randomisation bis zum Tag des Auftretens irgendeines der folgenden Ereignisse: Diagnose einer Progression der Erkrankung, Diagnose eines Zweitmalignoms, Tod jedweder Ursache)
- *Zeit bis zur Progression* (Zeit in Monaten vom Tag der Randomisation bis zur Diagnose einer Progression der Erkrankung oder eines Zweitmalignoms)

Aufgrund der aktuellen Diskussion (siehe 1.4.) über ESAs wird besonderes Augenmerk auf eine mögliche Assoziation zwischen dem **Hämoglobin**-Wert und den drei interessierenden Zielgrößen gelegt. Dabei ist vor allem ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Hb-Ausgangswert (vor Chemotherapiebeginn) mit der Patientenprognose von Interesse.

Schließlich soll die Frage geklärt werden, welche der beiden Chemotherapieregime hinsichtlich verschiedener **Nebenwirkungen** verträglicher ist.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

3.1.1. Studiendesign

An der **AGO Mamma-3** Studie mit dem Titel „*Multizentrische, prospektive, randomisierte Phase-III-Studie in der firstline Therapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom zum Vergleich von: Paclitaxel/Epirubicin vs. Capecitabin/Paclitaxel*“ nahmen insgesamt 340 Patientinnen teil. Die Studienteilnehmerinnen wurden mittels Randomisierung in zwei Gruppen mit jeweils 170 Patientinnen aufgeteilt und erhielten die zum Vergleich stehenden Therapieregime. Die Patientinnen konnten eine oder mehrere Therapien im adjuvanten und/oder palliativen Stadium erhalten haben. Wenn eine Patientin eine primäre und/oder adjuvante Anthrazyklin- und/oder Taxanhaltige Chemotherapie erhalten hatte, musste diese 12 Monate zurückliegen. Die Randomisierung wurde nach Studienzentren sowie nach dem Status der Vorbehandlung (Anthrazyklin-haltige Chemotherapie „ja“ oder „nein“) stratifiziert.

Der Behandlungsplan für beide Therapieregime stellte sich wie folgt dar:

Arm A:

Epirubicin: 60 mg/m² KOF, 1-h-Infusion d1, q21d – max. 6mal

Paclitaxel: 175 mg/m² KOF, 3-h-Infusion d1, q21d – max. 6mal

Arm B:

Capecitabin: 1000 mg/m² KOF, 2 mal täglich d1-14, q21d – max. 6mal

Paclitaxel: 175 mg/m² KOF, 3-h-Infusion d1, q21d – max. 6mal

Die reguläre Studiendauer (Gesamtdauer: 4 Jahre, Rekrutierungsphase 2 Jahre) für die Patientinnen gliederte sich in die Therapiezeit mit maximal 6 Behandlungszyklen und einer variablen Nachbeobachtungszeit. Die Nachbeobachtung wurde solange bei allen Patientinnen durchgeführt, bis die letzte randomisierte Patientin die **Mindestbeobachtungszeit** von **zwei Jahren** erreicht hat.

In der Behandlungsphase wurden folgende Parameter ermittelt:

- wöchentlich: kleines Blutbild (Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH, Thrombozyten, Retikulozyten)
- vor jedem Zyklus: kleines Blutbild, körperliche Untersuchung, Allgemeinzustand (AZ) nach ECOG, klinische Chemie (ALT, alkalische Phosphatase, LDH, Kreatinin, Gesamtbilirubin), Toxizitäten nach NCI, EORTC-Lebensqualitätsbogen
- nach 3 Zyklen: Tumorbeurteilung nach RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

Die Nachbeobachtungszeit begann mit der Gabe der letzten Studienmedikation. Die Patientinnen wurden während der ersten beiden Jahre Nachbeobachtungszeit *vierteljährlich*, danach in *halbjährlichen* Abständen untersucht. Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Studienbegleitenden Untersuchungen:

Untersuchungen	vor Registrierung	vor jedem Zyklus	wöchentlich	Abschluss	Follow up
Einverständniserklärung	X				
Anamnese	X				
körperliche Untersuchung	X	X		X	X
AZ nach ECOG	X	X		X	X
Lebensqualitätsbogen		X		X	
Toxizität nach NCI		X		X	
Blutbild	X	X	X	X	X
Differentialblutbild	X			X	
Klinische Chemie	X	X		X	X
Schwangerschaftstest	X				
EKG	X				
Ermittlung der LVEF	X	(X) ¹		(X) ¹	(X) ¹
Tumordiagnostik	X	X		X	X

Tabelle 1: Untersuchungen vor, während und nach der Studie

¹: Ermittlung der LVEF alle 2 Zyklen nur im Therapieregime A (Epirubicin/Paclitaxel) falls kumulative Epirubicin-Dosis > 600 mg/m² KOF

Für die Studie galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

3.1.2. Einschlusskriterien

- Frauen im Alter zwischen 18 und 75 Jahre
- Nachgewiesene Metastasierung eines histologisch gesicherten Mammakarzinoms
- Vorhandensein einer messbaren Läsion
- Allgemeinzustand < 2 nach ECOG
- Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten
- Linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) im Normbereich des jeweiligen Klinikstandards
- Ausreichende hämatologische, renale und hepatische Funktion, definiert als:

absolute Neutrophilenzahl	> 1,5 * 10 ⁹ / l
Thrombozyten	> 100 * 10 ⁹ / l
Gesamtbilirubin	< 1,25 * oberer Normwert
Serumkreatinin	< 1,25 * oberer Normwert

Kreatinin-Clearance > 60 ml / min
GPT < 3 * oberer Normwert

- Vorhandensein eines negativen Schwangerschaftstests und einer effektiven Kontrazeption bei gebärfähigen Frauen
- Patientenaufklärung mit der schriftlichen Einwilligung der Patientin muss vor Beginn jeglicher studienbedingter Maßnahme vorliegen

3.1.3. Ausschlusskriterien

- Sekundäre Karzinome, ausgenommen ein kurativ behandeltes Basaliom der Haut oder CA in situ der Zervix
- Ausschließlich Knochenmetastasen
- Anzeichen für klinisch manifeste ZNS-Metastasen
- Bereits vorhandene periphere Neuropathie > Grad I nach NCI
- Bekannte Hypersensitivität gegenüber den eingesetzten Medikamenten oder deren Inhaltsstoffen
- Eine Chemotherapie in der primären und/oder adjuvanten Situation, welche noch nicht 12 Monate zurückliegt
- Eine Chemotherapie in der primären und/oder adjuvanten Situation, bei welcher die Gesamtdosen von Epirubicin 500 mg/m², Doxorubicin 300 mg/m², Mitoxantron 80 mg/m², Docetaxel 600 mg/m² erreicht wurden
- Eine Hochdosis-Chemotherapie mit peripherer Stammzelltransplantation
- Eine Chemotherapie in der palliativen Situation
- Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, eine dekompensierte Herzinsuffizienz oder andere schwere, kardiovaskuläre Beschwerden wie Überleitungsstörungen Grad II oder III oder Herzrhythmusstörungen > LOWN II
- Nicht kontrollierbare Infektionen oder nicht kontrollierbare Hyperkalzämie
- Schwangerschaft, Stillzeit
- psychische Erkrankungen, Suchtformen oder sonstige Erkrankungen, welche die Fähigkeit der Patientin zur Einverständniserklärung oder zur Teilnahme an der Studie einschränken
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Teilnahme an anderen klinischen Studien in den vorausgegangenen 4 Wochen
- jede andere Erkrankung oder Therapie, die nach Ansicht des Prüfarztes ein Risiko für die Patientin darstellt oder sich nicht mit den Studienzielen vereinbaren lässt

3.2. Evaluierung von Chemotherapienebenwirkungen

Sekundäres Ziel der AGO Mamma-3-Studie war die Verträglichkeit der Chemotherapie gemessen anhand der relativen Häufigkeiten und Schweregrade der allgemeinen Toxizitätskriterien (CTC Version 2.0 Stand 30. April 1999). Sie wurden vor jedem Behandlungszyklus gemäß den Kriterien des National Cancer Institutes (NCI) erhoben. Vereinfachend zusammengefasst drückt ein zunehmender CTC-Grad eine größere Ausprägung der jeweiligen Nebenwirkung aus.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die CTC-Grade der in der Studie evaluierten Nebenwirkungen:

CTC-Grad	0	1	2	3	4
Übelkeit	keine	Nahrungsaufnahme möglich	orale Nahrungsaufnahme signifikant reduziert	keine signifikante Nahrungsaufnahme; i.v. Flüssigkeiten erforderlich	-
Erbrechen	kein	1 Episode innerhalb von 24 Stunden mehr als vor der Behandlung	2-5 Episoden innerhalb von 24 Stunden mehr als vor der Behandlung	mindestens 6 Episoden innerhalb von 24 Stunden mehr als vor der Behandlung	parenterale Ernährung erforderlich; oder physiologische Konsequenzen, die Intensivpflege erforderlich machen; hämodynamischer Kollaps
Hand-Fuss-Syndrom	kein	Hautveränderungen oder Dermatitis ohne Schmerzen (z. B. Erythma, Schälen der Haut)	Hautveränderungen mit Schmerzen, nicht funktionsbeeinträchtigend	Hautveränderungen mit Schmerzen, funktionsbeeinträchtigend	-
Diarrhoe	keine	Erhöhung um < 4 Stuhlgänge/Tag im Vergleich zu vor der Behandlung	Erhöhung um 4-6 Stuhlgänge, oder nächtlicher Stuhlgang	Erhöhung um mindestens 7 Stuhlgänge/Tag oder Inkontinenz oder parenterale Unterstützung wegen Dehydratation erforderlich	Physiologische Konsequenzen, die Intensivpflege erforderlich machen oder hämodynamischer Kollaps
Stomatitis (Mund-Rachenschleimhautentzündung)	keine	schmerzlose Ulzera, Erythema oder leicht wund Stellen ohne Läsionen	schmerzhafte Erythema, Ödeme oder Ulzera, Essen oder Schlucken jedoch möglich	schmerzhafte Erythema, Ödeme oder Ulzera, die i.v. Hydratation erforderlich machen	schwere Ulzerationen oder parenterale oder enterale Unterstützung der Nahrungsaufnahme erforderlich oder prophylaktische Intubation
Febrile Neutropenie (ANC < 1,0 x 10 ⁹ /L, Fieber > 38,5° C)	keine	-	-	vorhanden	lebensbedrohliche Sepsis (z.B. septischer Schock)
Infektion ohne Neutropenie	keine	geringgradig, keine aktive Behandlung	mittelgradige, lokalisierte Infektion, lokale oder orale Behandlung erforderlich	schwerwiegende, systemische Infektion, i.v. antibiotische oder antifungizide Behandlung oder Krankenhausaufenthalt erforderlich	lebensbedrohliche Sepsis (z. B. septischer Schock)

CTC-Grad	0	1	2	3	4
Motorische Neurotoxizität	keine	Subjektive Schwäche; klinisch o.B.	objektive Schwäche ohne signifikante Funktionseinbußen	objektive Schwäche, Funktionseinbußen	Paralyse
Sensible Neurotoxizität	keine	Milde Parästhesien, Verlust der tiefen Sehnenreflexe, Kribbeln	geringer oder mäßiger objekt. Verlust, mäßiggradige Parästhesien	schwerer objekt. sensibler Verlust oder Parästhesien mit Funktionseinbußen	Permanenter Verlust der sensorischen Fähigkeiten mit Funktionseinschränkungen
Arthralgie	keine	leichte, nicht funktionsbeeinträchtigende Schmerzen	mittelgradige Schmerzen: Schmerzen oder Analgetika, die funktionsbeeinträchtigend, aber nicht beeinträchtigend für alltägliche Aktivitäten sind	starke Schmerzen: Schmerzen oder Analgetika, welche die täglichen Verrichtungen stark beeinträchtigen	behindert
Myalgie	keine	leichte, nicht funktionsbeeinträchtigende Schmerzen	mittelgradige Schmerzen: Schmerzen oder Analgetika, die funktionsbeeinträchtigend, aber nicht beeinträchtigend für alltägliche Aktivitäten sind	starke Schmerzen: Schmerzen oder Analgetika, welche die täglichen Verrichtungen stark beeinträchtigen	behindert
Fatigue	kein	gegenüber Baseline erhöhte Müdigkeit, die jedoch die normale Aktivität nicht verändert	mittelgradig (z. B. Verringerung des Leistungsstatus um ECOG-Stufe) oder Schwierigkeiten bei der Durchführung einiger Aktivitäten	schwerwiegend (z. B. Verringerung des Leistungsstatus um mindestens 2 ECOG-Stufen) oder Verlust der Fähigkeit zur Durchführung einiger Aktivitäten	bettlägerig oder behindert
Alopezie	normal	geringgradiger Haarausfall	deutlicher Haarausfall	-	-

Tabelle 2: CTC-Grade der in der Studie evaluierten Nebenwirkungen

3.3. Statistische Methoden

Die Datenauswertung wurde mit der Statistiksoftware SPSS für Windows Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) vorgenommen. Als deskriptive Statistiken für quantitative Merkmale wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Quantilswerte sowie Spannweiten (Minimum und Maximum) angegeben. Für kategoriale Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten (in %) berichtet.

Mit Hilfe des Chi-Quadrat Testes wurde eruiert, ob zwischen den im Rahmen der Therapie auftretenden Nebenwirkungen und den beiden Chemotherapieregimen eine signifikante Assoziation besteht. Wenn die Voraussetzung für den Chi-Quadrat-Test (erwartete Häufigkeit in höchstens 20% der Zellen kleiner 5) nicht erfüllt war, wurde der exakte Test nach Fisher angewendet.

Die Analyse von Überlebens- bzw. Ereigniszeiten erfolgte mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode sowie unter Einsatz von Cox-Regressionsmodellen. Im Zuge dieser Analysen wurden mediane Ereigniszeiten sowie Schätzungen von Risikoverhältnissen (Hazard Ratios) mit 95% Konfidenzintervallen (KI) angegeben. Explorative Gruppenvergleiche hinsichtlich der Ereigniszeitverteilungen wurden mit dem log-Rang Test vorgenommen. Alle statistischen Analysen erfolgten zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%.

Aufgrund des explorativen Charakters der vorliegenden Arbeit und der daraus resultierenden Vielzahl an Untersuchungen (Subgruppenanalysen), konnte der Problematik des „multiplen Testens“ (siehe ausführliche Erläuterungen im Anhang: Multiple Testproblematik) nicht effizient Rechnung getragen werden, da eine Korrektur des Signifikanzniveaus für alle vorgenommenen Tests zu stark konservativen Ergebnissen führen würde. Die statistischen Testergebnisse müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden und besitzen vorrangig hypothesengenerierenden Charakter. Dementsprechend sollten die resultierenden p-Werte primär als statistisches Abstandsmaß aufgefasst werden und nicht in ihrer ursprünglichen konzeptionellen Definition als Entscheidungsinstrument (Verwerfung einer spezifischen Nullhypothese: ja/nein) interpretiert werden.

Dieses Vorgehen entspricht einem Kompromiss zwischen statistisch methodischer Notwendigkeit und klinisch bedeutsamer Entropie, welcher von *Saville* [67] als „praktikable Lösung des multiplen Testproblems“ bezeichnet wurde. *Saville* schlägt vor, keine Korrekturen für multiples Testen vorzunehmen, sondern vielmehr alle Ergebnisse und vorgenommenen Tests vollständig zu berichten und auf die multiple Testproblematik hinzuweisen. Dem Leser wird somit die Möglichkeit gegeben, im Zuge der Interpretation der Resultate selbst eine informelle Adjustierung des Signifikanzniveaus vorzunehmen.

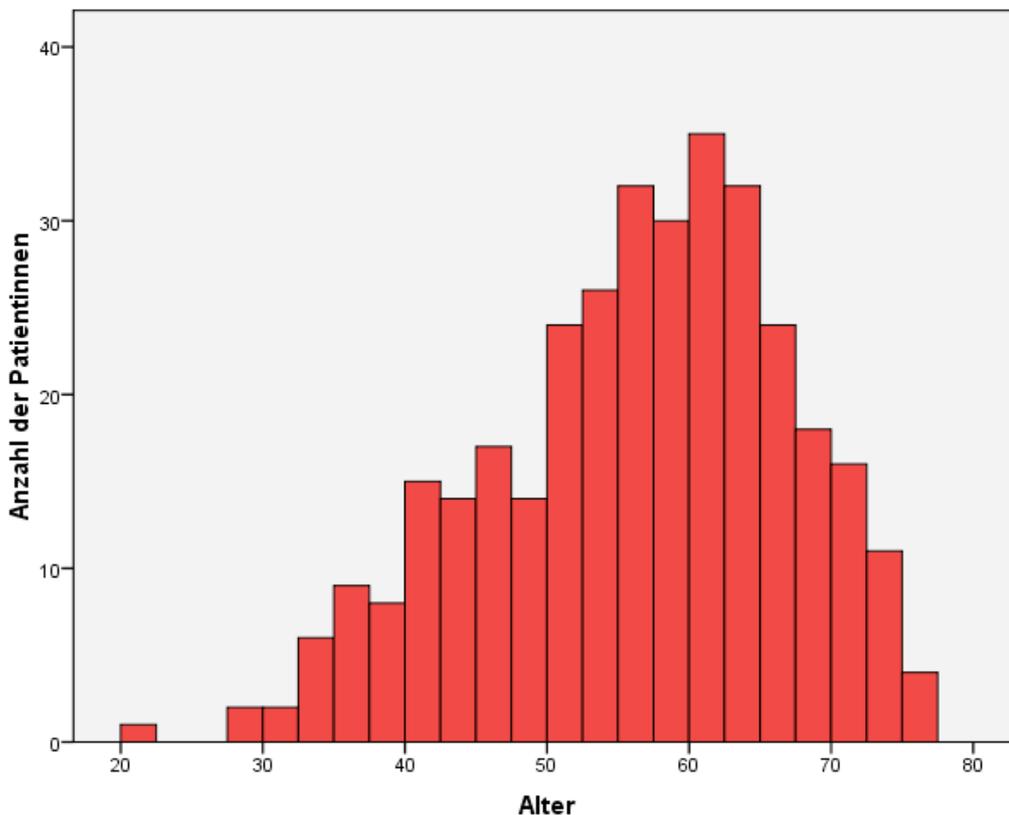
4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

Wie im Gliederungspunkt Studiendesign (3.1.1.) bereits beschrieben wurde, sind von den insgesamt 340 eingeschlossenen Patientinnen 170 Frauen in Arm A (Paclitaxel/Epirubicin) und 170 Frauen in den Arm B (Capecitabin/Paclitaxel) randomisiert.

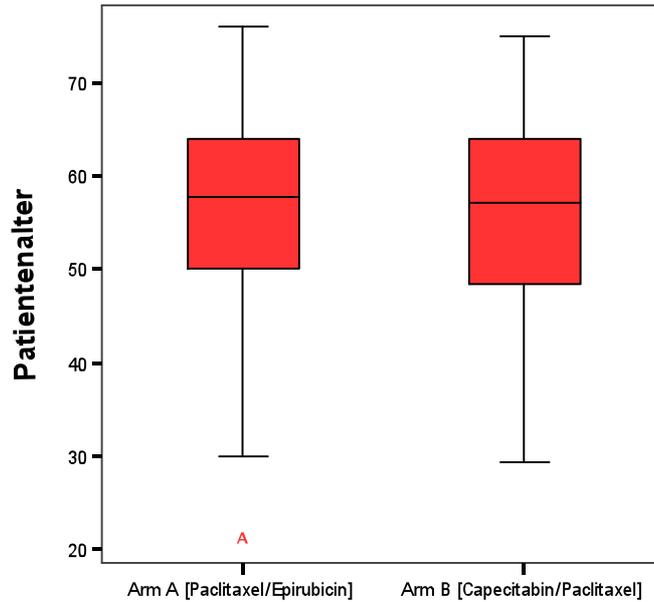
4.1.1. Altersverteilung

Der Altersmittelwert des Gesamtkollektivs beträgt 56 Jahre. Die jüngste Patientin war 21, die älteste 76 Jahre alt. Einen Überblick über die Altersverteilung im Gesamtkollektiv liefert das nachfolgende Histogramm:



Graphik 1: Altersverteilung des Gesamtkollektivs

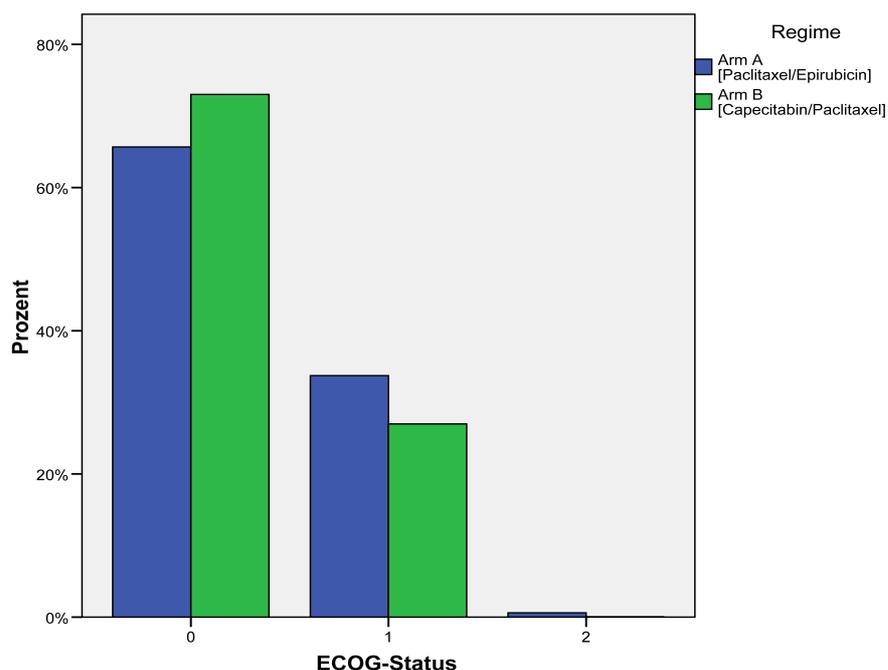
Der Altersmittelwert im Arm A beträgt 57 Jahre, im Arm B 56 Jahre. Auch bezüglich des Altersmedians sowie des ersten und dritten Quartils (Graphik 2) sind beide Studienarme vergleichbar. Die jüngste Patientin in Arm A war 21 Jahre alt, die älteste 76 Jahre (Spannweite: 55 Jahre). Demgegenüber stehen im Regime B 29 Jahre für die jüngste sowie 75 Jahre für die älteste Studienteilnehmerin (Spannweite: 46 Jahre).



Graphik 2: Altersverteilung in den Therapieregimen

4.1.2. ECOG-Status

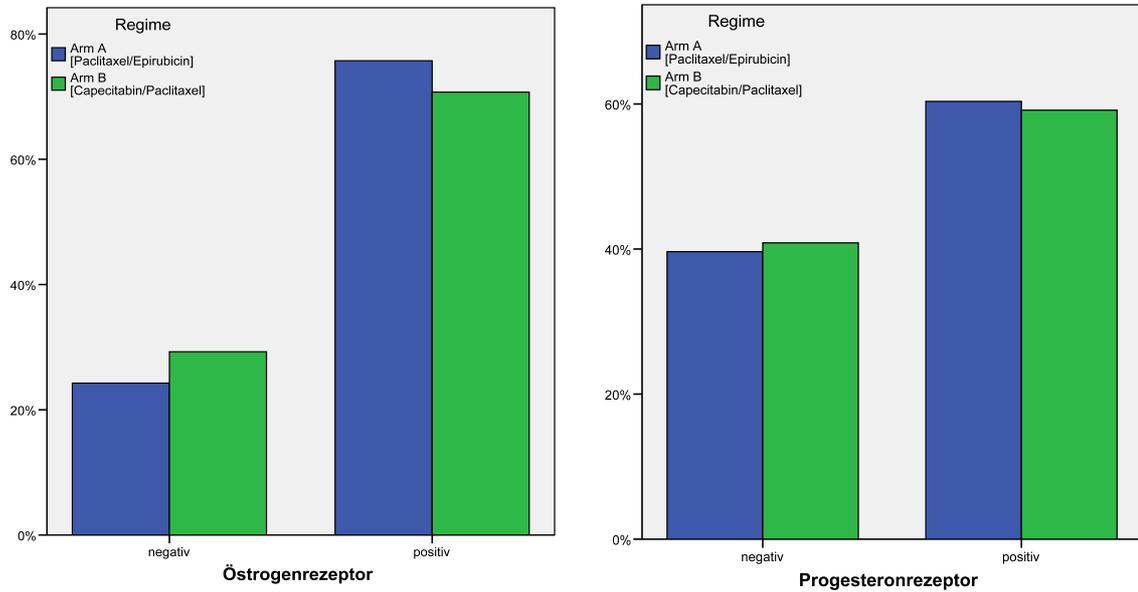
Die Patientinnen haben in beiden Regimen einen vergleichbaren Allgemeinzustand nach ECOG (siehe auch Anhang): 109 (65,7%) Patientinnen im Arm A und 119 (73,0%) Arm-B-Patientinnen erreichten den ECOG Wert 0. Dies entspricht einer normalen uneingeschränkten Aktivität wie vor der Erkrankung. Des Weiteren gaben 56 (33,7%) Patientinnen im Regime A und 44 (27,0%) Patientinnen im Regime B eine Einschränkung bei körperlicher Anstrengung an (ECOG 1). Nur eine (0,6%) Studienteilnehmerin im Arm A erreichte den ECOG-Score 2 (gefhähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig).



Graphik 3: ECOG-Status in den Therapieregimen

4.1.3. Hormonrezeptorstatus

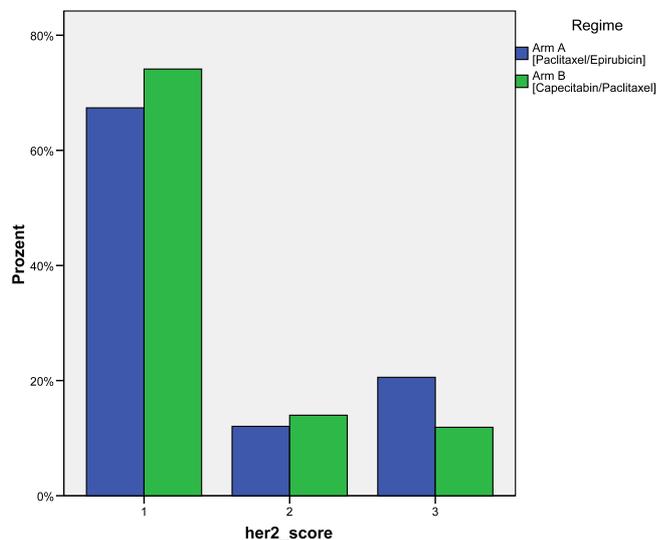
In Regime A wiesen 128 (75,7%) Patientinnen einen positiven Östrogenrezeptor und 102 (60,4%) der Krebspatientinnen einen positiven Progesteronrezeptor-Status auf. In Regime B ließen sich in 70,7% (116 Patientinnen) Östrogenrezeptoren sowie in 59,1% (97 Patientinnen) Progesteronrezeptoren nachweisen.



Graphik 4 und Graphik 5: Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus nach Therapiearmen

4.1.4. Her2-Score

In Regime A hatten 67,4% (95 Patientinnen) einen Her-2/neu-Score von 1, 12,1% (17 Patientinnen) einen Score von 2 sowie 20,6% (29 Patientinnen) den Wert 3. Relativ ähnlich verhielt sich die Her2-Score-Verteilung im Arm B: 74,1% (106 Patientinnen) mit Score 1, 14,0% (20 Patientinnen) mit Score 2 und 11,9% (17 Patientinnen) mit Her2-Score 3.

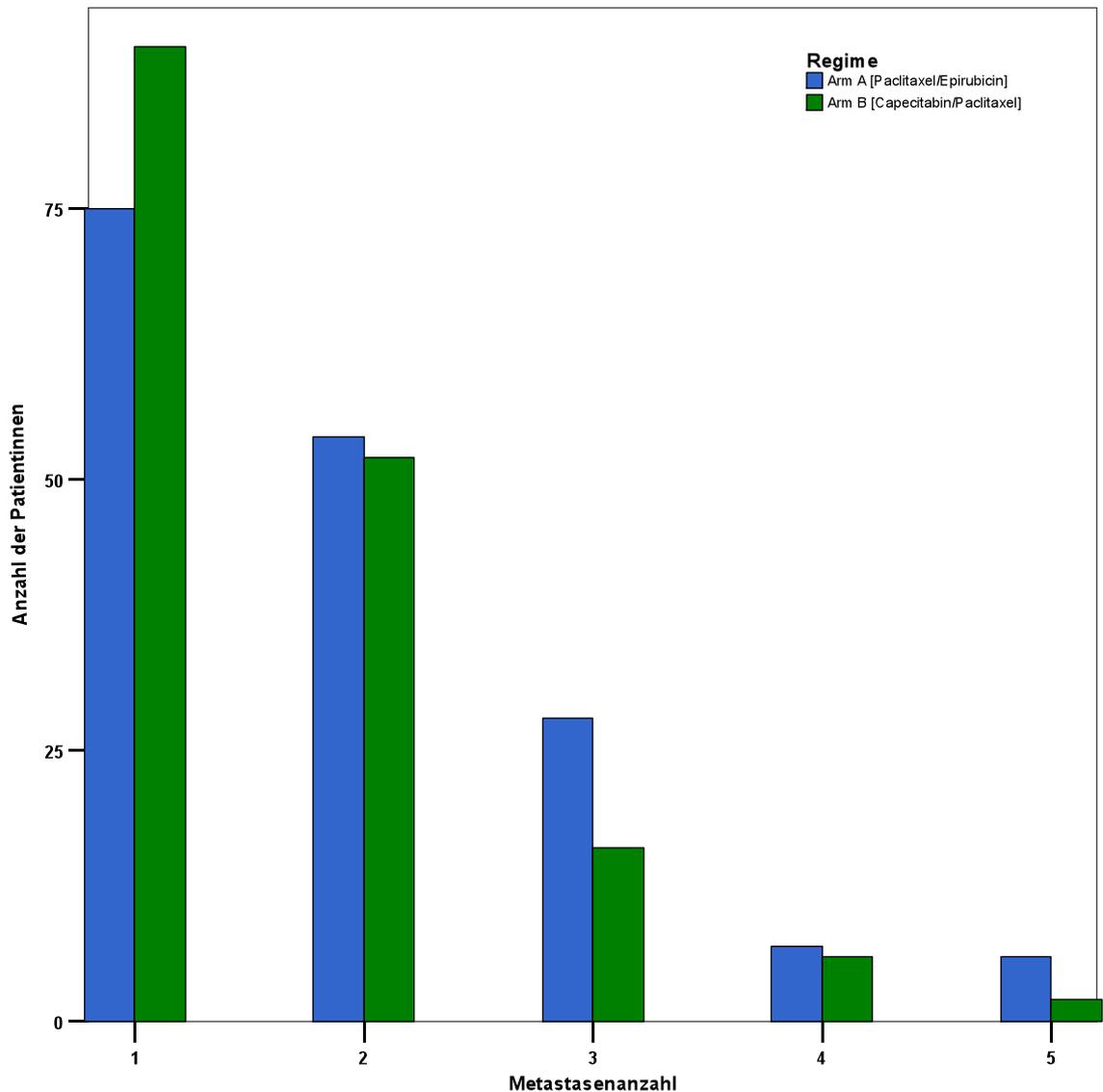


Graphik 6: Her2-Score-Verteilung in den Therapiearmen

Dabei entspricht der Wert 1 einem negativen HerceptTest und damit einem fehlenden Nachweis des Onkoproteins Her2/neu. Die Werte 2 bzw. 3 stehen dagegen für einen schwach positiven bzw. positiven Test (vergleiche 5.1.1.).

4.1.5. Metastasenanzahl

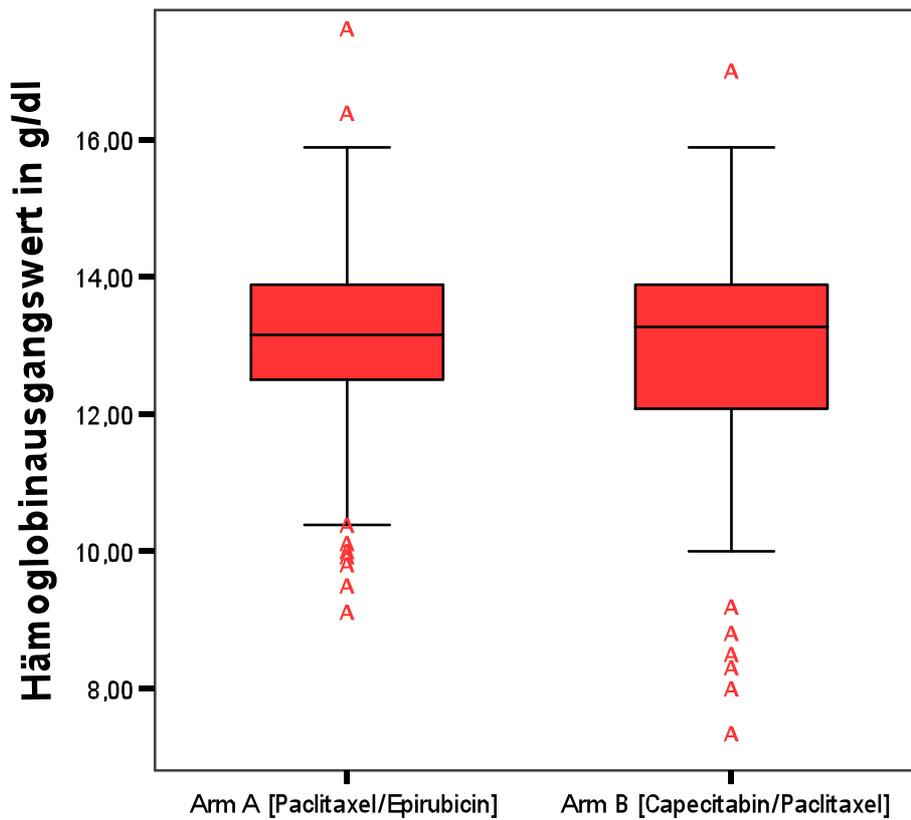
Nach den Einschlusskriterien gemäß Studienprotokoll handelte es sich bei dem betrachteten Kollektiv ausschließlich um Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. In beiden Therapieregimen wiesen die Studienteilnehmerinnen zu Beginn Metastasenhäufigkeiten zwischen 1 und 5 auf. Dabei hatte der größte Teil der Studienteilnehmerinnen nur eine Metastase: in Arm A 75 (44,1 %) Patientinnen, in Arm B 90 (54,2%). Mit Ausnahme der Metastasenanzahl 1 und 3 (Arm A 75 (44,1%) / 28 (16,5%) vs. 90 (54,2%) / 16 (9,6%) Patientinnen in Arm B) sind die weiteren Ausprägungen dieses Parameters in beiden Studienarmen relativ ähnlich verteilt, was folgendes Balkendiagramm zeigt.



Graphik 7: Metastasenanzahl in den Therapieregimen

4.1.6. Hämoglobinausgangswert

Der Median des Hämoglobinwertes vor Beginn der Chemotherapie lag im Regime A bei 13,15 g/dl und im Regime B bei 13,30 g/dl. Als Maximalwerte für den Ausgangshämoglobinwert ergaben sich im Arm A 17,50 g/dl versus 16,90 g/dl in Arm B. Das Minimum bildete im Regime A eine Patientin mit einem Hämoglobinwert von 9,00 g/dl, in Regime B mit 7,25 g/dl. Die vergleichsweise geringsten Hämoglobinausgangswerte konnten, wie der nachfolgenden Abbildung zu entnehmen ist, für Behandlungsarm B festgestellt werden.



Graphik 8: Hämoglobinausgangswert in den Therapieregimen

4.2. Chemotherapienebenwirkungen

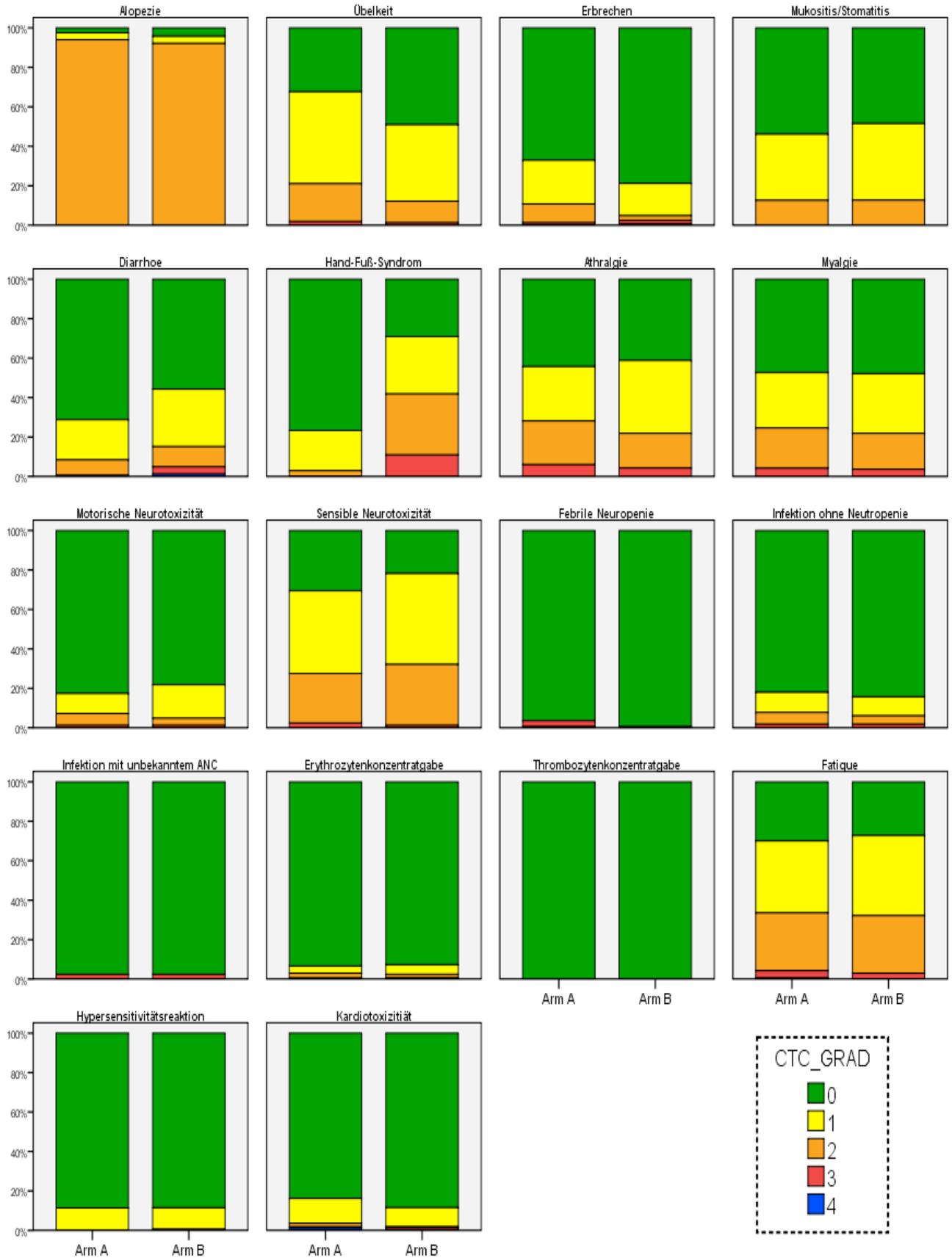
Die Nebenwirkungen der beiden zum Vergleich stehenden Chemotherapiekombinationen wurden anhand der allgemeinen Toxizitätskriterien (CTC) beurteilt (vergleiche auch 3.2.). Folgende Tabelle zeigt die p-Werte der statistischen Auswertung hinsichtlich eines möglichen überzufällig unterschiedlichen Auftretens einer Nebenwirkung in den beiden Chemotherapien.

Nebenwirkung	p-Wert
Alopezie	0,68
Übelkeit	0,009
Erbrechen	0,011
Mukositis/Stomatitis	0,57
Diarrhoe	0,014
Hand-Fuß-Syndrom	<0,001
Arthralgien	0,28
Myalgien	0,94
Motorische Neurotoxizität	0,27
Sensible Neurotoxizität	0,22
Febrile Neutropenie	0,17
Infektion ohne Neutropenie	0,93
Infektion mit unbekanntem ANC	>0,99
Gabe von Erythrozytenkonzentrat	0,90
Fatigue	0,89
Hypersensitivitätskriterium	0,93
kardiovaskulär	0,46

Tabelle 3: p-Werte für ausgewählte Chemotherapienebenwirkungen

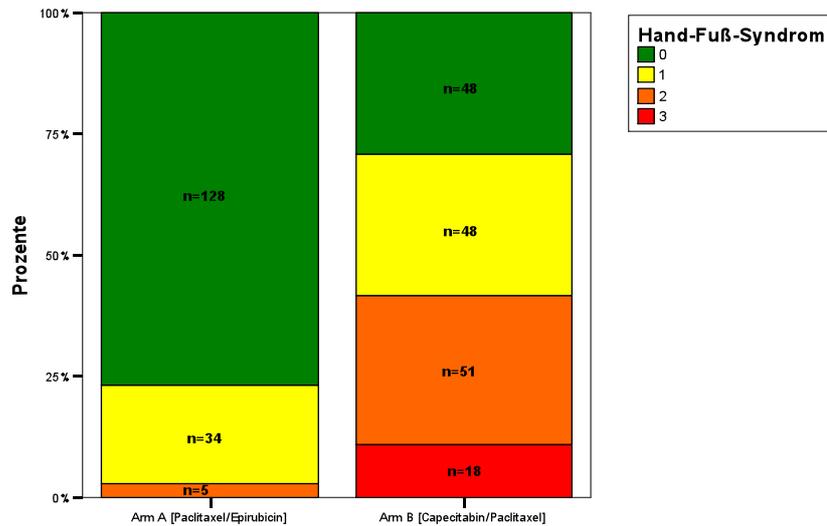
Für die Nebenwirkungen **Übelkeit**, **Erbrechen**, **Diarrhoe** sowie **Hand-Fuß-Syndrom** konnten auf dem 5%-Niveau signifikante Assoziationen hinsichtlich des Therapieregimes festgestellt werden. Die Ereigniszahlen unterscheiden sich also in den beiden Regimen überzufällig. In den nachfolgenden Balkendiagrammen sind für jede evaluierte Nebenwirkung die in den beiden Therapieregimen aufgetretenen Toxizitätswerte (CTC-Grade) prozentual dargestellt.

4. Ergebnisse



Graphik 9: CTC-Grade der aufgetretenen Nebenwirkungen

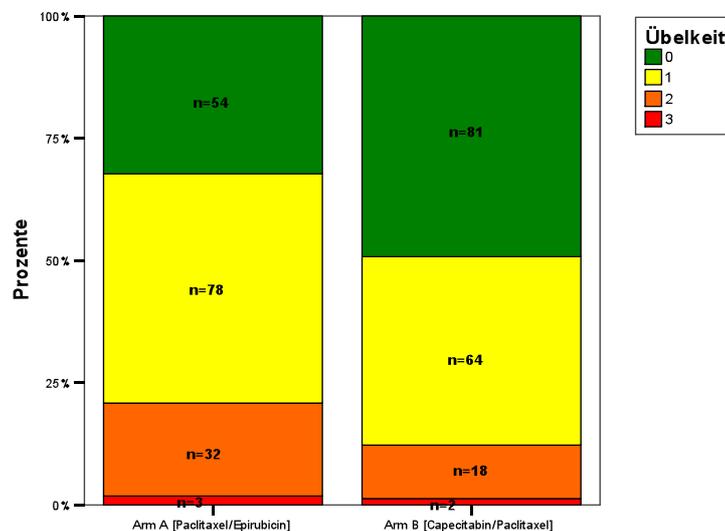
Die beiden Therapieregime unterschieden sich insbesondere hinsichtlich des Auftretens des **Hand-Fuß-Syndroms**. Während 128 (76,6%) Patientinnen im Arm A vom Hand-Fuß-Syndrom verschont blieben (CTC-Grad 0), hatten in Arm B nur 48 (29,1%) Patientinnen kein Hand-Fuß-Syndrom zu verzeichnen. Im Arm B wurde für 48 (29,1%) Studienteilnehmerinnen der Grad 1, für 51 (30,9%) der Grad 2 und für 18 (10,9%) Frauen der Grad 3 angegeben. Im Arm A erreichten nur 34 (20,4%) Frauen den CTC-Grad 1 und 5 (3,0%) Patientinnen den CTC-Grad 2.



Graphik 10: CTC-Grade der Nebenwirkung Hand-Fuß-Syndrom

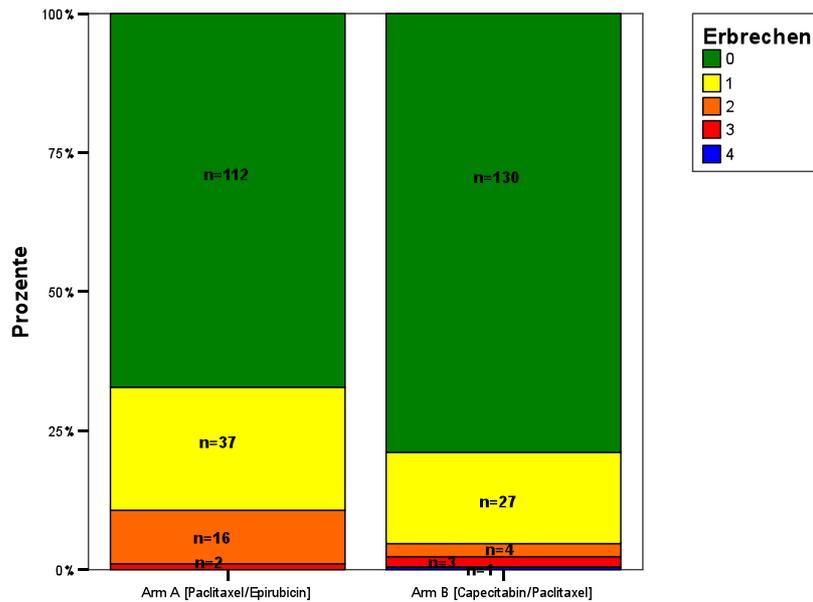
Hinsichtlich **Übelkeit** und **Erbrechen** erwies sich das Therapieregime **A** als signifikant schlechter.

54 Patientinnen (**32,3%**) im Arm A zeigten keine Übelkeit (CTC-Grad 0). Demgegenüber stehen 81 Patientinnen (**49,1%**) im Arm B. Weiterhin ergab sich für Arm A: 78 Patientinnen (46,7%) mit CTC-Grad 1, 32 Patientinnen (19,2%) mit CTC-Grad 2 und 3 Patientinnen (1,8%) mit CTC-Grad 3. Im Arm B waren es 64 Patientinnen (38,8%) mit CTC-Grad 1, 18 Patientinnen (10,9%) mit CTC-Grad 2 sowie 2 Patientinnen (1,2%) mit CTC-Grad 3.



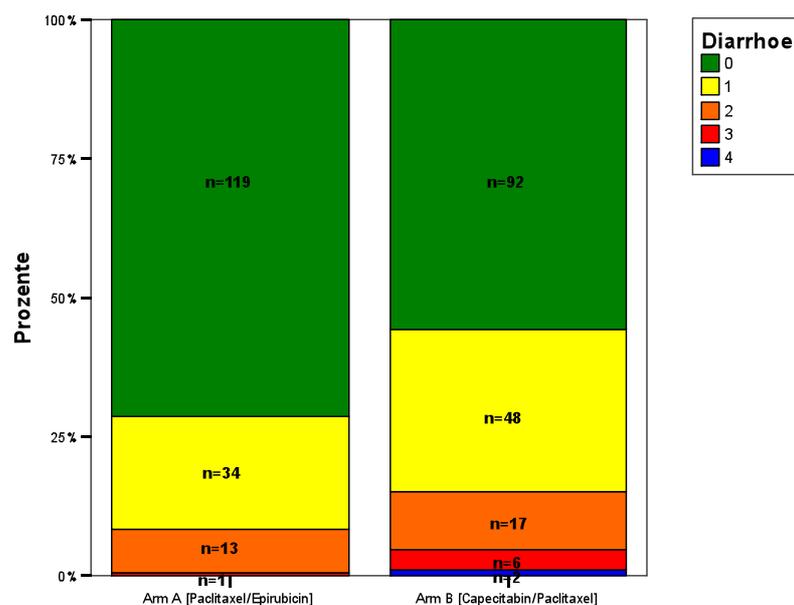
Graphik 11: CTC-Grade der Nebenwirkung Übelkeit

Auch bezüglich der Nebenwirkung Erbrechen ist das Regime A schlechter einzuordnen: 112 Patientinnen (67,1%) mit CTC-Grad 0, 37 Patientinnen (22,2%) mit CTC-Grad 1, 16 Patientinnen (9,6%) mit CTC-Grad 2 und 2 Patientinnen (1,2%) mit CTC-Grad 3. Für das Therapier regime B ergaben sich folgende Werte: 130 Patientinnen (78,8%) mit CTC-Grad 0, 27 Patientinnen (16,4%) mit CTC-Grad 1, 4 Patientinnen (2,4%) mit CTC-Grad 2, 3 Patientinnen (1,8%) mit CTC-Grad 3 und eine Patientin mit CTC-Grad 4 (0,6%). Damit litten im Regime B fast 12% (78,8% vs. 67,1%) weniger Frauen an Erbrechen als im Therapier regime A.



Graphik 12: CTC-Grade der Nebenwirkung Erbrechen

Hinsichtlich der Nebenwirkung **Diarrhoe** wies das Therapier regime **B** das schlechtere Nebenwirkungsprofil auf, wie das nachfolgende Diagramm veranschaulicht:



Graphik 13: CTC-Grade der Nebenwirkung Diarrhoe

Arm A: 119 Patientinnen (**72,1%**) mit CTC-Grad 0, 34 Patientinnen (20,4%) mit CTC-Grad 1, 13 Patientinnen (7,8%) mit CTC-Grad 2 und 1 Patientin (0,6%) mit CTC-Grad 3.

Arm B: 92 Patientinnen (**55,8%**) mit CTC-Grad 0, 48 Patientinnen (29,1%) mit CTC-Grad 1, 17 Patientinnen (10,3%) mit CTC-Grad 2, 6 Patientinnen (3,6%) mit CTC-Grad 3 und 2 Patientinnen mit CTC-Grad 4 (1,2%). Besonders bezüglich des CTC-Grades 0 (d.h. keine Diarrhoe) sind Arm A-Patientinnen im Vorteil (72,1% vs. 55,8%).

4.3. Ergebnisse der explorativen Subgruppenanalyse

Wie bereits unter dem Gliederungspunkt „Fragestellung“ erwähnt konzentrierte sich die statistische Auswertung auf die drei Zielgrößen:

- **Überlebenszeit**
- **Zeit bis zur Progression**
- **Progressionsfreie Überlebenszeit**

4.3.1. Kaplan-Meier-Überlebensanalyse

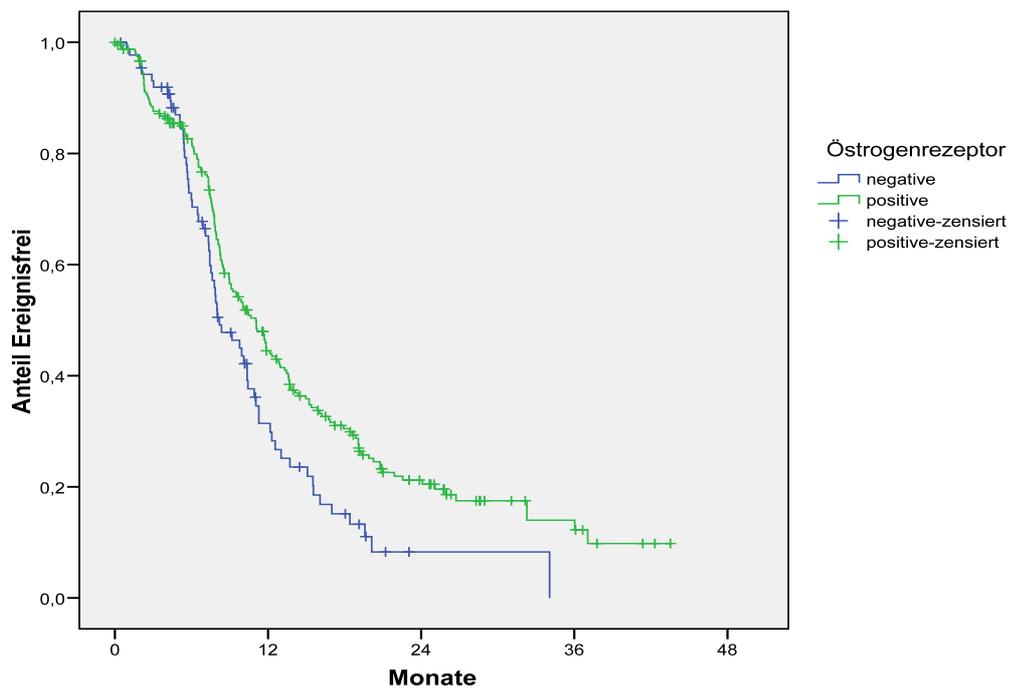
Für jede der betrachteten Zielgrößen wurde zunächst für die interessierenden Parameter Her2-Score, Östrogenrezeptorstatus, Progesteronrezeptorstatus, Alter, BMI, Menopausenalter und Metastasenanzahl eruiert, ob sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) bezüglich der Ereignisrisiken Progression und/oder Tod ergibt, ohne nach der angewandten Therapie zu unterscheiden (Subgruppenanalysen im Gesamtkollektiv). Anschließend wurde nach Parameterwerten gesucht, für die sich statistisch signifikante Unterschiede innerhalb der beiden Therapien ergeben (Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Therapieregime). Die statistische Prüfung auf Unterschiedlichkeit der Ereigniszeitverteilungen in den Subgruppen erfolgte mittels log-Rang-Test zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%.

Zusammenfassend ergaben die explorativen Auswertungen, dass die Parameter **Her2-Score**, **Östrogenrezeptorstatus**, **Progesteronrezeptorstatus** und **Alter** in potentiellem Zusammenhang mit dem Auftreten kritischer Ereignisse stehen bzw. mit dem Erfolg der Therapie assoziiert sind. Nachfolgend sind die Auswertungen dargestellt, für welche sich statistisch relevante Zusammenhänge ergaben. Die Ergebnisse ohne statistische Signifikanz sind in tabellarischer Form im Anhang zu finden (vergleiche 8.1. und 8.2.).

4.3.1.1. Subgruppenanalyse im Gesamtkollektiv

4.3.1.1.1. Progressionsfreie Überlebenszeit

Wie der Tabelle 17 (vergleiche 8.1.1.) zu entnehmen ist, ergab sich für die 2 Ausprägungen des Parameters **Östrogenrezeptor** ein signifikanter Unterschied in der progressionsfreien Überlebenszeit. Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptor hatten mit 11,0 Monaten medianer progressionsfreier Überlebenszeit ein Plus von ca. 2,8 Monaten gegenüber Studienteilnehmerinnen mit negativem Rezeptor (mediane progressionsfreie Überlebenszeit: 8,2 Monate, $p = 0,007$).

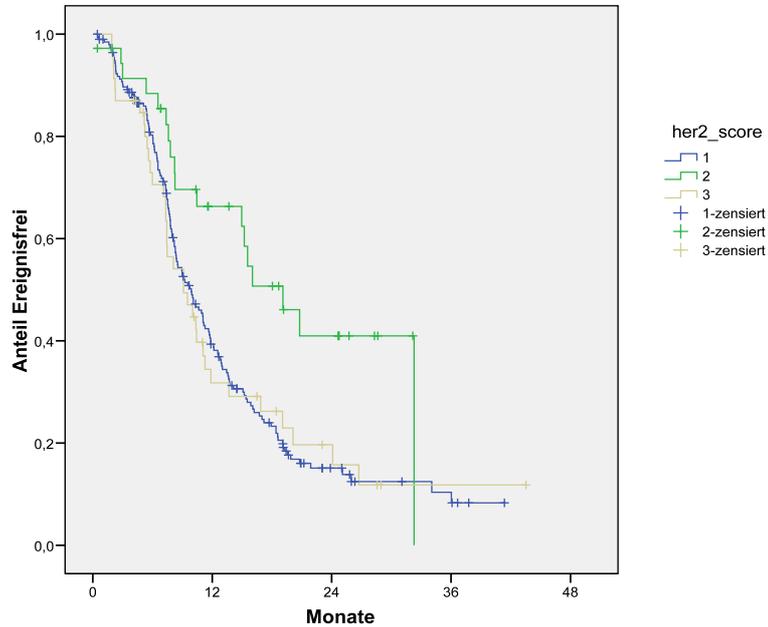


Graphik 14: PFS in Abhängigkeit des Östrogenrezeptorstatus

Korrespondierend zur medianen progressionsfreien Überlebenszeit verhielt sich das Ein- und Zweijahresüberleben: Nach einem Jahr lebten noch 44,5% der Patientinnen mit positivem Rezeptor gegenüber 31,4 % mit negativem Östrogenrezeptor. Nach zwei Jahren ergab sich ein Unterschied von 21,2% für positive Östrogenrezeptoren vs. 8,3% bei negativem Rezeptorstatus.

Auch für den **Her2-Score** besteht eine statistisch signifikante Assoziation bzgl. der progressionsfreien Überlebenszeit ($p = 0,012$). Patientinnen mit Her2-Score 2 wiesen mit 19,1 Monaten medianer progressionsfreier Überlebenszeit einen Vorteil gegenüber Patientinnen mit Her2-Score 1 bzw. 3 (mediane progressionsfreie Überlebenszeit: 9,9 bzw. 9,1 Monate) auf. Entsprechend zeigte sich die Situation im Ein- und Zweijahresüberleben. Während nach einem Jahr noch 66,3% der Patientinnen mit Her2-Score 2 ohne Ereignis blieben, galt dies im Falle von Her2-Score 1 bzw. 3 nur für 39,4% bzw. 31,8% der Patientinnen. Das gleiche Bild

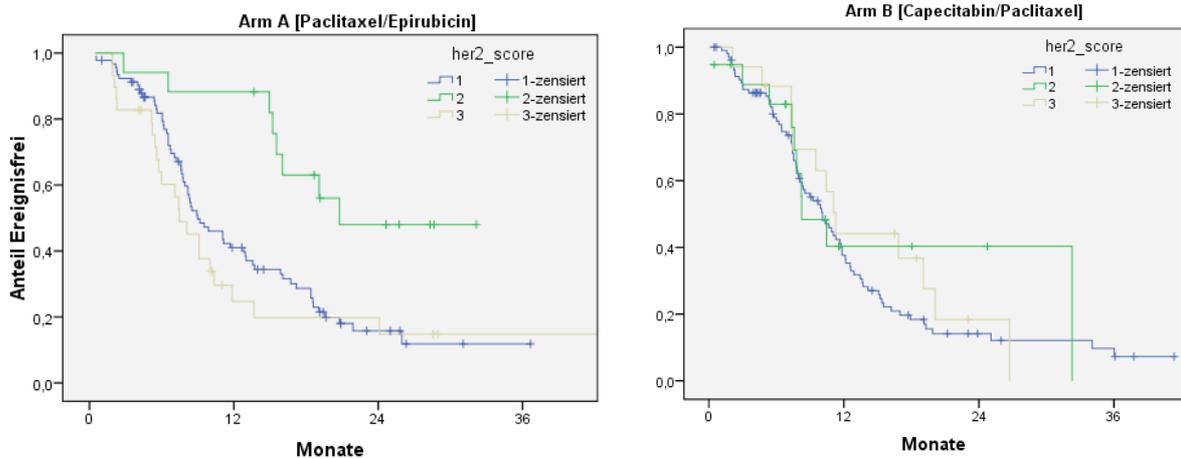
ergibt sich bei Betrachtung des Zweijahresüberlebens: 41,0% der Patientinnen mit Her2-Score 2 blieben nach zwei Jahren ereignisfrei. Bei Patientinnen mit Her2-Score 1 bzw. 3 waren es nur 15,1% bzw. 19,7%. Insgesamt konnte ein sehr ähnlicher Ereignisverlauf bei Patientinnen mit Her2-Score 1 und 3 festgestellt werden.



Graphik 15: PFS in Abhängigkeit des Her2-Scores

Aufteilung des Her-2-neu-Scores nach Therapiearmen

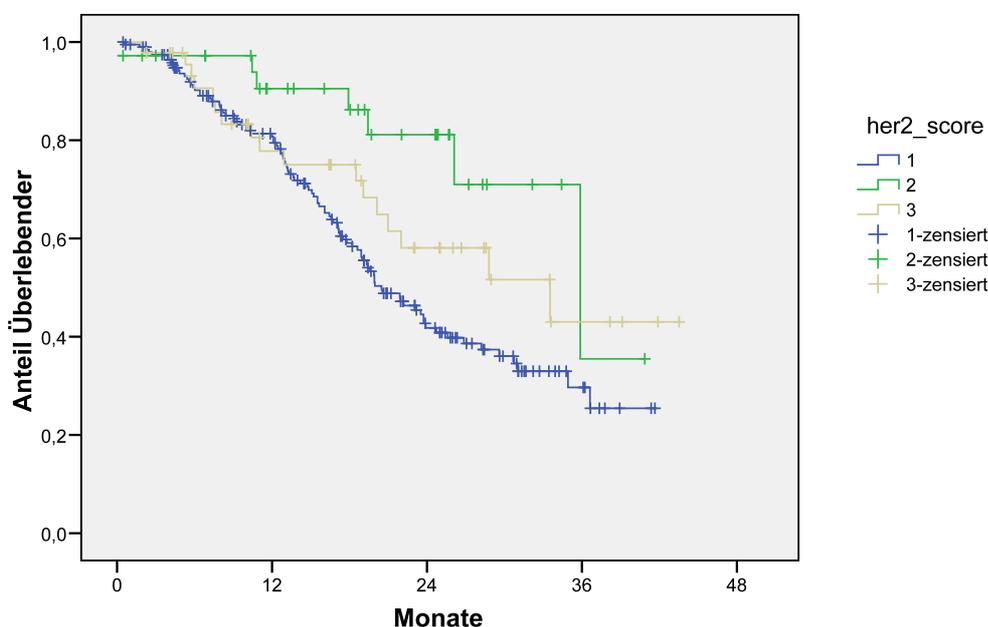
Um mögliche Interaktionen zwischen Behandlung, Her2-Score und dessen prognostischem Potential hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens zu untersuchen, wurden weiterführend Kaplan-Meier Kurven stratifiziert nach Behandlungsregime dargestellt. Der im Gesamtkollektiv ersichtliche Risikounterschied zwischen Patientinnen mit Her2-Score 2 vs. 1/3 konnte dabei nur im Arm A ($p = 0,004$) wieder gefunden werden.



Graphik 16 und Graphik 17: PFS in Abhängigkeit des Her2-Scores nach Therapiearmen

4.3.1.1.2. Überlebenszeit

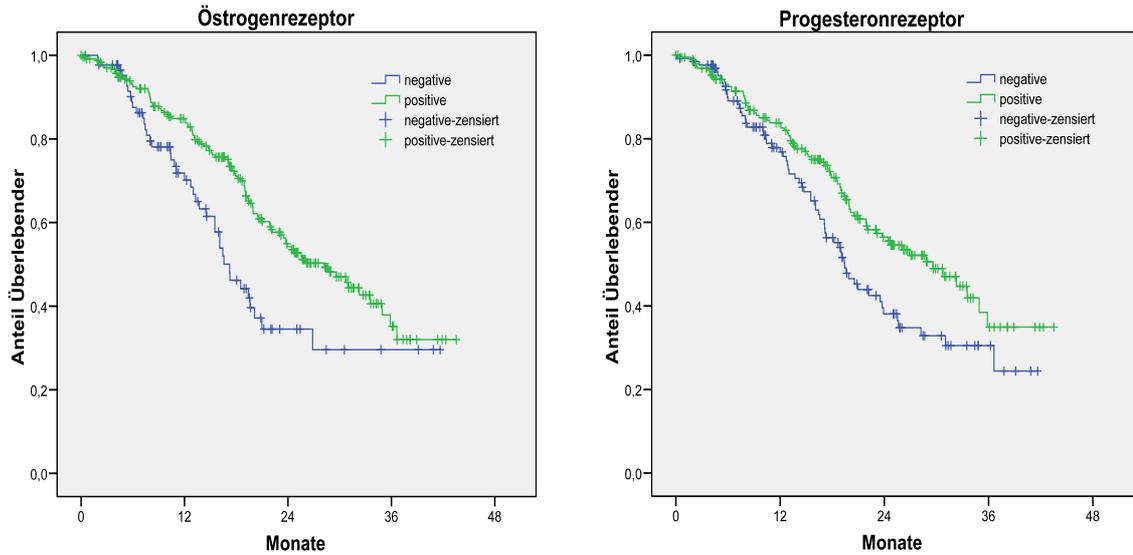
Mit Hilfe der Überlebensanalyse ließen sich drei Parameter identifizieren, für deren Ausprägungen statistisch signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit bestanden. Beim **Her2-Score** ergab sich ein p-Wert von 0,006. Dabei wiesen Her2-Score 2 Patientinnen mit 35,9 Monaten im Vergleich zu den anderen Ausprägungen (20,5 Monate bei Her2-Score 1 und 33,5 Monate bei Her2-Score 3) das bessere mediane Überleben auf. Der Überlebensvorteil von Her2-Score 2 Patientinnen wird auch bei Betrachtung des Ein- bzw. Zweijahresüberlebens deutlich: geschätzte **86,2% bzw. 71,0%** der Patientinnen mit Her2-Score 2 überlebten ein bzw. 2 Jahre nach Therapiebeginn. Dem stehen **80,7% bzw. 40,8%** bei Patientinnen mit Her2-Score 1 und **75,0% bzw. 51,6%** bei Patientinnen mit Her2-Score 3 gegenüber.



Graphik 18: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Her2-Scores

Auch der **Hormonrezeptorstatus** war in diesem Kollektiv mit dem Überleben assoziiert. Mammakarzinom-Patientinnen mit **Östrogenrezeptor** hatten eine 11 Monate längere mediane Überlebenszeit als solche ohne Östrogenrezeptor ($p = 0,003$).

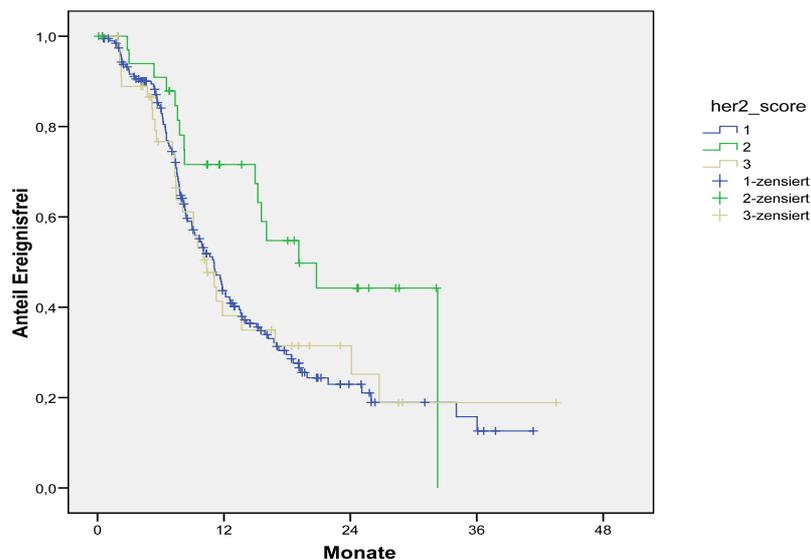
Ähnlich zeigte sich ein Überlebensvorteil, wenn sich auf den Tumorzellen ein **Progesteronrezeptor** nachweisen lies ($p = 0,013$). Die mediane Überlebenszeit bei positivem Progesteronrezeptor war mit 29,6 Monaten 10 Monate länger als ohne diesen Rezeptor (19,4 Monate mediane Überlebenszeit).



Graphik 19 und Graphik 20: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus

4.3.1.1.3. Zeit bis zur Progression

Auch in Bezug auf das progressionsfreie Beobachtungsintervall konnte der Parameter **Her2-Score** in der vorliegenden Studie als möglicher Prognosefaktor ermittelt werden. Allerdings verfehlt der p-Wert mit 0,051 das Signifikanzniveau 5%. Ein Blick auf das mediane progressionsfreie Überleben für den Her2-Score 2 (19,1 Monate) im Vergleich zu dem der anderen Ausprägungen (11,0 Monate bei Her2-Score 1 und 10,4 Monate bei Her2-Score 3) lässt erkennen, dass im vorliegenden Kollektiv Her2-Score-2-Patientinnen einen Vorteil (ca. 7 Monate) bezüglich des progressionsfreien Überlebens aufwiesen.



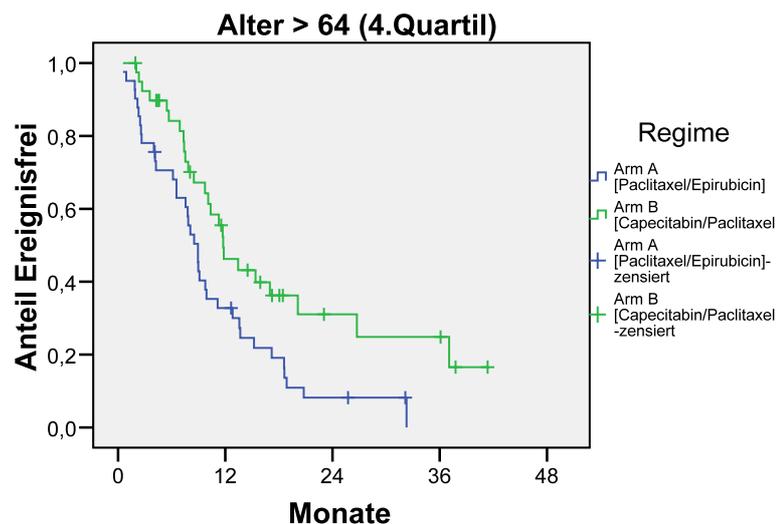
Graphik 21: Zeit bis zur Progression in Abhängigkeit des Her2-Scores

4.3.1.2. Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Therapieregime

4.3.1.2.1. Progressionsfreie Überlebenszeit

Um Patientensubgruppen zu ermitteln, in denen womöglich unterschiedliche Therapieeffekte zu beobachten sind, wurden u.a. altersstratifizierte Analysen der primären Endpunkte vorgenommen. Um Subgruppen mit adäquaten Fallzahlen zu definieren, wurden als Gruppierungsschranken die Altersquartilwerte verwendet.

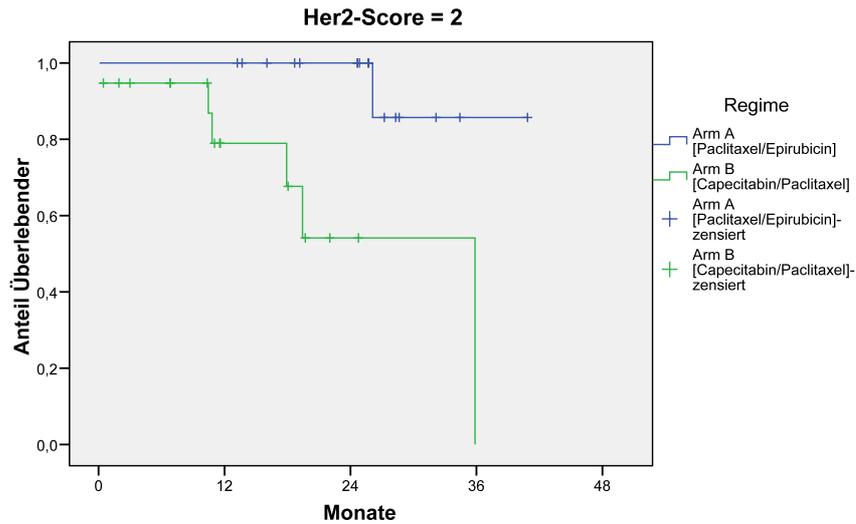
Ein Blick auf Tabelle 20 (siehe 8.2.1.) zeigt, dass für das letzte Altersquartil (**Alter > 64 Jahre**) ein signifikanter Unterschied ($p = 0,011$) bezüglich der progressionsfreien Überlebenszeit zwischen Regime A und Regime B besteht. Demnach wiesen vergleichsweise ältere Patientinnen aus Arm B mit 11,8 Monaten eine ca. 3 Monate längere mediane progressionsfreie Überlebenszeit auf als solche aus Arm A (8,9 Monate). Korrespondierend zeigte sich für Studienteilnehmerinnen aus Arm B ein entsprechender Vorteil im Ein- (46,3% vs. 32,8%) und Zweijahresüberleben (31,1% vs. 8,2%).



Graphik 22: Progressionsfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit des vierten Altersquartils (Alter > 64) unter Berücksichtigung der Therapieregime

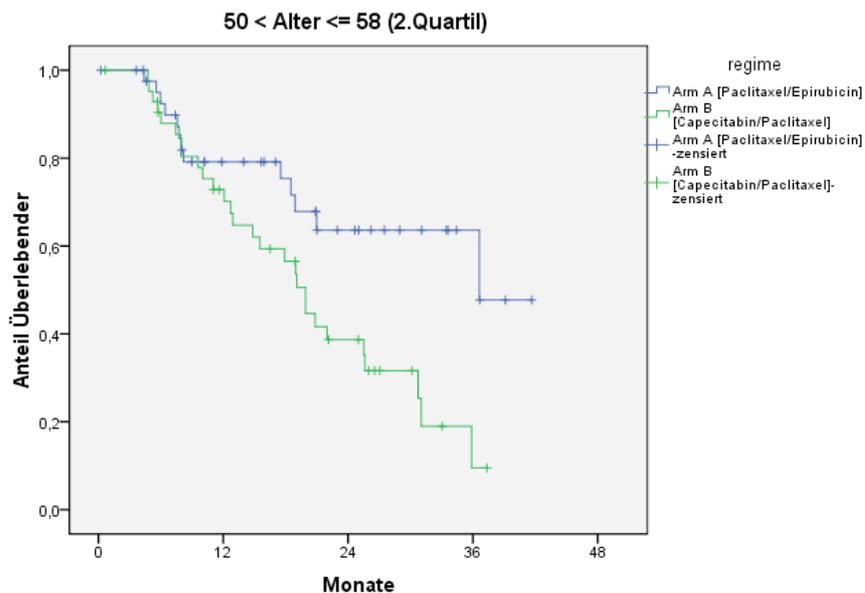
4.3.1.2.2. Überlebenszeit

In den nach Ausprägungen des Her2-Scores stratifizierten Analysen konnten statistisch relevante Therapieunterschiede bzgl. des Überlebens im Subkollektiv der **Her2-Score 2 (n=36)** Patientinnen gefunden werden. Hierbei zeigte sich für Arm A (n=17) Patientinnen ein Überlebensvorteil: die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht, Einjahresüberleben: 100% (vs. 67,7% in Arm B), Zweijahresüberleben: 85,7% (vs. 0% in Arm B).



Graphik 23: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Her2-Scores 2 unter Berücksichtigung der Therapieregime

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte zudem für Patientinnen im zweiten Altersquartil ($50 < \text{Alter} \leq 58$) ein signifikanter Unterschied ($p = 0,011$) zwischen Regime A und Regime B festgestellt werden. Patientinnen im Arm A hatten mit 36,6 Monaten eine ca. 17 Monate längere mediane Überlebenszeit als Frauen im Arm B (19,9 Monate). Während sich das Einjahresüberleben (79,1% vs. 72,8%) in beiden Armen als relativ ähnlich erwies, zeigte sich nach 24 Monaten eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit in Arm A als in Arm B (63,6% vs. 38,7%).



Graphik 24: Überlebenszeit in Abhängigkeit des zweiten Altersquartils ($50 < \text{Alter} \leq 58$) unter Berücksichtigung der Therapieregime

4.3.1.2.3. Zeit bis zur Progression

Im Rahmen der vorgenommenen Ereignisanalysen konnten keine Subgruppen identifiziert werden, in denen zum 5%-Niveau statistisch signifikante Therapieunterschiede bezüglich der Zielgröße Zeit bis zur Progression vorlagen.

Korrespondierend zur Zielgröße progressionsfreie Überlebenszeit ließ sich aber für das letzte Altersquartil (**Alter > 64 Jahre**) zumindest ein tendenzieller Unterschied zwischen den Therapieregimen bezüglich der Zeit bis zur Progression feststellen (p-Wert = 0.059). Über 64 jährige Patientinnen aus Arm B zeigten mit 11,8 Monaten eine ca. 3 Monate längere mediane Zeit bis zur Progression als Frauen aus Arm A (9,0 Monate). In gleicher Weise verhielt sich die Situation für das Ein-(49,8% vs. 36,6%) und Zweijahresüberleben (39,0% vs. 14,7%), wo Patientinnen im Arm B im Vorteil waren.

Andererseits ergab sich für die Auswertung des Parameters **Altersmedian** für Patientinnen jünger als 57,5 Jahre (**Alter <= 57,5**) für Therapiearm A (13,6 vs. 9,2 Monate mediane Zeit bis zur Progression, 1-Jahresüberleben: 50,6% vs. 37,1%, 2-Jahresüberleben: 33,7% vs. 16,1%) ein Vorteil, der allerdings zum 5% Signifikanzniveau statistisch nicht signifikant (p = 0,051) war.

4.3.2. univariable Cox-Regressions-Überlebensanalyse

Die Cox-Regression erlaubt im Unterschied zur Kaplan-Meier-Überlebensanalyse nicht nur eine univariable Beschreibung der Risikoverläufe innerhalb von Patientengruppen, sondern es können simultan Risikoverhältnisse (Hazard Ratios) bzgl. der Merkmalsausprägungen mehrerer interessierender potentieller Einflussgrößen geschätzt werden.

Über die Schätzgleichung des Cox-Modells, der so genannten Likelihood-Funktion, kann für mehrkategoriale Merkmale ein Gesamtsignifikanzwert ermittelt werden. Darüber hinaus liefert es die Information, zwischen welchen **Ausprägungen** eines Parameters statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des Ereignisrisikos bestehen. Weiter können über die geschätzten Standardfehler der Regressionskoeffizienten Konfidenzintervalle berechnet werden, welche den zu erwartenden Wertebereich des tatsächlich zugrunde liegenden Risiko-Verhältnisses zum gewählten Vertrauensgrad angeben. Ist z.B. der kritische Wert von 1 in einem 95% Konfidenzintervall enthalten, muss mit 95%iger Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass (womöglich im Gegensatz zum beobachteten Effekt) das tatsächlich zu Grunde liegende Risikoverhältnis auch 1 betragen kann – dass also wahrscheinlich in der

Grundgesamtheit gar kein Risikounterschied besteht, obwohl dieser in der Stichprobe beobachtet wurde.

Nachfolgend sind zunächst die Ergebnisse der univariablen Cox-Regressionsanalysen (nur ein Parameter als Einflussgröße berücksichtigt) dargestellt, bei denen sich signifikante Abhängigkeiten zwischen einzelnen Merkmalen und den betrachteten Ereignisrisiken herausstellten. Sämtliche Auswertungen wurden zunächst unabhängig von der Therapie vorgenommen.

4.3.2.1. Progressionsfreie Überlebenszeit

Her2-Score	p-Wert	Hazard Ratio	Konfidenzintervall
gesamt	0,015		
2 vs 1		0,49	0,30 ; 0,80
3 vs 1		1,02	0,71 ; 1,48

Tabelle 4: Hazard Ratios: Her2-Score (progressionsfreie Überlebenszeit)

Patientinnen mit **Her2-Score 2** wiesen gegenüber Frauen mit Her2-Score 1 ein ca. halb so hohes Risiko (HR: 0.49) für das Eintreten eines der Ereignisse (Tumorprogress, Zweitmalignom, Tod) auf. Bezug nehmend auf das geschätzte Konfidenzintervall muss davon ausgegangen werden, dass mit 95%iger Wahrscheinlichkeit die zu erwartende absolute Risikoreduktion auch nur ca. 20% (obere Grenze KI: 0.80), andererseits aber bis zu 70% (untere Grenze KI: 0.30) betragen kann. Die Eins ist nicht im Konfidenzintervall enthalten, so dass von einem statistisch signifikanten Unterschied gesprochen werden kann. Das Risiko bezüglich der progressionsfreien Überlebenszeit von Tumoren, die beim Hercept-Test den Wert 1 oder 3 erreichen, ist mit einem geschätzten Hazard Ratio von 1,02 in etwa gleich.

Östrogenrezeptor	p-Wert	Hazard Ratio	Konfidenzintervall
positiv vs negativ	0,007	0,67	0,50 ; 0,90

Tabelle 5: Hazard Ratio: Östrogenrezeptor (progressionsfreie Überlebenszeit)

Patientinnen mit positivem **Östrogenrezeptorstatus** hatten gegenüber Frauen, bei denen sich auf der Tumoroberfläche kein Östrogenrezeptor befand, ein ca. 30% signifikant geringeres Ereignisrisiko. Das 95% Konfidenzintervall für das geschätzte Hazard Ratio gibt an, dass mit 95%iger Wahrscheinlichkeit von einem Risikounterschied von bis zu 50% ausgegangen werden kann, mindestens jedoch von einem Unterschied von 10% ($p = 0.007$).

4.3.1.2. Überlebenszeit

Bei der Überlebenszeitanalyse mit Hilfe der Cox Regression ließen sich drei Parameter mit signifikant unterschiedlichem Risiko der jeweiligen Ausprägungen identifizieren: **Her2-Score**, **Östrogenrezeptor** und **Progesteronrezeptor**.

Her2-Score	p-Wert	Hazard Ratio	Konfidenzintervall
gesamt	0,009		
2 vs 1		0,34	0,16 ; 0,73
3 vs 1		0,66	0,39 ; 1,10

Tabelle 6: Hazard Ratios: Her2-Score (Überlebenszeit)

Für den Faktor Her2-Score konnten statistisch signifikante Unterschiede bzgl. des Sterberisikos zwischen den Merkmalsausprägungen ermittelt werden (gesamt-p = 0,009). Demnach hatten Patientinnen mit den Her2-Scores 2 und 3 ein niedrigeres Sterblichkeitsrisiko als Patientinnen mit Her2-Score 1. Allerdings war nur das Risiko von 2 gegenüber 1 signifikant (1 liegt außerhalb des Konfidenzintervalls) um mehr als 60% verringert (Hazard Ratio: 0,34).

Östrogenrezeptor	p-Wert	Hazard Ratio	Konfidenzintervall
positiv vs. negativ	0,003	0,57	0,40 ; 0,83

Tabelle 7: Hazard Ratio: Östrogenrezeptor (Überlebenszeit)

Studienteilnehmerinnen mit Östrogenrezeptor auf der Tumorfläche hatten gegenüber Patientinnen ohne Östrogenrezeptor ein signifikant ($p = 0,003$) geringeres Risiko zu sterben (Hazard Ratio: 0,57).

Progesteronrezeptor	p-Wert	Hazard Ratio	Konfidenzintervall
positiv vs. negativ	0,014	0,66	0,47 ; 0,92

Tabelle 8: Hazard Ratio: Progesteronrezeptor (Überlebenszeit)

Eine signifikante Risikoverringering bezüglich der Überlebenszeit durch Rezeptornachweis ergab sich auch bei Betrachtung des Progesteronrezeptors. Frauen mit Progesteronrezeptor im Mammakarzinom wiesen ein signifikant ($p = 0,014$) niedrigeres Sterblichkeitsrisiko gegenüber Patientinnen ohne Progesteronrezeptor (Hazard Ratio: 0,66) auf.

4.3.2.3. Zeit bis zur Progression

Her2-Score	p-Wert	Hazard Ratio	Konfidenzintervall
gesamt	0,057		
2 vs 1		0,53	0,31 ; 0,90
3 vs 1		0,99	0,66 ; 1,50

Tabelle 9: Hazard Ratios: Her2-Score (Zeit bis zur Progression)

Für die Zeit bis zur Progression ließ sich nur der **Her2-Score** als ein möglicherweise prognostischer Parameter ausmachen. Patientinnen mit Her2-Score 2 hatten ein ca. halb so hohes Risiko für einen Tumorprogress als Patientinnen mit Her2-Score 1. Mit einem Hazard-Ratio von 0,99 zeigte sich nahezu kein Risikounterschied zwischen Patienten mit Her2-Ausprägung 1 und 3.

4.3.3. multivariable Cox-Regressions-Überlebensanalyse

Die bisherigen statistischen Auswertungen basierten auf der Annahme, dass alle Parameter voneinander vollkommen unabhängig sind und demnach auch unabhängig von einander zur Erklärung der betrachteten Ereignisrisiken beitragen. Im Rahmen einer so genannten multivariablen Cox-Regressionsanalyse sollte nun geprüft werden, inwiefern die in den univariablen Analysen eruierten signifikanten Einflussgrößen tatsächlich unabhängige Erklärungsvariablen darstellen. Um aus einer großen Auswahl potentieller Einflussgrößen die von einander unabhängigen Merkmale zu destillieren, können im Rahmen der Cox-Regression (analog zu anderen Regressionsmodellen) verschiedene Modellwahl-Prozeduren verwendet werden. Beim verwendeten **Rückwärts-LR-Ansatz** (wobei LR für engl.: „likelihood-ratio“ steht) wird vom so genannten saturierten Modell ausgegangen (d.h. es werden zunächst alle potentiellen Einflussgrößen im Modellansatz berücksichtigt). Über die likelihood-Ratio-Statistik werden dann sukzessive jene Parameter entfernt, welche im jeweiligen multivariablen Modell den schlechtesten Erklärungsgehalt (hohe p-Werte) besitzen. Die Prozedur wird so lange fortgeführt bis die zuletzt enthaltenen Parameter eine vorgegebene Signifikanzgrenze nicht überschreiten.

Es wurde für die progressionsfreie Überlebenszeit, die Überlebenszeit sowie die Zeit bis zur Progression ein Rückwärts-LR-Modell mit folgenden Parametern erstellt: **Regime, Her2-Score, Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, Metastasenstatus (>3 vs ≤ 3), Alter, BMI und Hämoglobinausgangswert**. Für die im letzten Schritt verbliebenen Parameter wurde noch ein Abschlussmodell (Einschlussmodell) berechnet, um zu gewährleisten, dass Fälle, die bei der Modellwahl aufgrund fehlender Werte in letztendlich nicht-relevanten Variablen ausgeschlossen wurden, doch noch berücksichtigt werden.

4.3.3.1. Progressionsfreie Überlebenszeit

multivariables Rückwärts-LR-Modell (Cox-Regression)

Im **letzten** Schritt übrig gebliebene Parameter:

	p-Wert	Hazard Ratio	Konfidenzintervall
her2_score gesamt	0,025		
her2_score 2 vs 1	0,008	0,51	0,31 ; 0,84
her2_score 3 vs 1	0,905	1,02	0,707 ; 1,48
er = positiv vs negativ	0,060	0,74	0,54 ; 1,01

Abschlussmodell

	p-Wert	Hazard Ratio	Konfidenzintervall
her2_score gesamt	0,024		
her2_score 2 vs 1	0,007	0,51	0,310 ; 0,832
her2_score 3 vs 1	0,926	1,02	0,703 ; 1,472

Tabelle 10: multivariable Cox-Regressionsanalyse (progressionsfreie Überlebenszeit)

Im Abschlussmodell konnte für **er** (Östrogenrezeptorstatus) der kritische Signifikanzwert nicht erreicht werden. Im multivariablen Ansatz ergaben sich schwächere Effektschätzungen für den Östrogenrezeptor-Status. Nach Berücksichtigung des Her2-Scores konnte kein wesentlicher Anteil von zusätzlichen Sterbeereignissen durch die Aufnahme des Östrogenrezeptors erklärt werden. Der Östrogenrezeptor stellt damit zumindest in diesem Studienkollektiv keinen unabhängigen Prognosefaktor hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenszeit dar.

4.3.3.2. Überlebenszeit

multivariables Rückwärts-LR-Modell (Cox-Regression)

Im **letzten** Schritt übrig gebliebene Parameter:

	p-Wert	Hazard Ratio	Konfidenzintervall
her2_score gesamt	0,010		
her2_score 2 vs 1	0,008	0,35	0,163 ; 0,759
her2_score 3 vs 1	0,087	0,64	0,379 ; 1,068
er = positiv vs negativ	0,003	0,55	0,370 ; 0,814

Abschlussmodell

	p-Wert	Hazard Ratio	Konfidenzintervall
her2_score gesamt	0,009		
her2_score 2 vs 1	0,007	0,35	0,16 ; 0,75
her2_score 3 vs 1	0,082	0,63	0,38 ; 1,06
er = positiv vs negativ	0,003	0,56	0,38 ; 0,823

Tabelle 11: multivariable Cox-Regressionsanalyse (Überlebenszeit)

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnten sowohl der Her2-Score als auch der er-Status als signifikante unabhängige Prognosefaktoren bestätigt werden. Im Vergleich zu den Ergebnissen der univariablen Analysen ergaben sich vergleichbare Effektschätzungen.

4.3.3.3. Zeit bis zur Progression

multivariables Rückwärts-LR-Modell (Cox-Regression)

Nachfolgend sind die Ergebnisse der schrittweisen Variablenselektion im Cox-Ansatz für die Zielgröße Zeit bis zur Progression dargestellt.

		Signifikanz	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall für HR	
				Untere	Obere
Schritt 1	her2_score	0,069			
	her2_score(1)	0,026	0,545	0,320	0,928
	her2_score(2)	0,787	1,060	0,697	1,611
	er	0,839	0,955	0,611	1,493
	pr	0,801	0,952	0,649	1,396
	Metastasenstatus	0,381	0,754	0,401	1,418
	age	0,454	0,994	0,979	1,010
	BMI	0,306	1,020	0,982	1,060
	hämoglobin_dl	0,252	0,938	0,840	1,047
	regime	0,355	1,160	0,846	1,591
Schritt 2	her2_score	0,063			
	her2_score(1)	0,024	0,542	0,319	0,921
	her2_score(2)	0,775	1,063	0,700	1,614
	pr	0,672	0,932	0,674	1,290
	Metastasenstatus	0,363	0,748	0,399	1,399
	age	0,412	0,994	0,979	1,009
	BMI	0,306	1,020	0,982	1,060
	hämoglobin_dl	0,252	0,938	0,840	1,047
	regime	0,343	1,164	0,851	1,594
Schritt 3	her2_score	0,062			
	her2_score(1)	0,023	0,540	0,318	0,917
	her2_score(2)	0,801	1,055	0,696	1,601
	Metastasenstatus	0,352	0,743	0,397	1,389
	age	0,386	0,993	0,979	1,008
	BMI	0,336	1,019	0,981	1,058

	hämoglobin_dl	0,259	0,939	0,842	1,048
	regime	0,348	1,162	0,849	1,590
Schritt 4	her2_score	0,067			
	her2_score(1)	0,024	0,544	0,320	0,923
	her2_score(2)	0,837	1,045	0,689	1,583
	Metastasenstatus	0,385	0,758	0,406	1,416
	BMI	0,460	1,014	0,977	1,052
	hämoglobin_dl	0,272	0,941	0,844	1,049
	regime	0,387	1,148	0,840	1,569
Schritt 5	her2_score	0,071			
	her2_score(1)	0,025	0,545	0,321	0,925
	her2_score(2)	0,895	1,028	0,680	1,556
	Metastasenstatus	0,394	0,762	0,408	1,424
	hämoglobin_dl	0,303	0,945	0,848	1,053
	regime	0,415	1,138	0,834	1,554
Schritt 6	her2_score	0,057			
	her2_score(1)	0,019	0,532	0,315	0,901
	her2_score(2)	0,922	1,021	0,675	1,544
	Metastasenstatus	0,399	0,764	0,409	1,428
	hämoglobin_dl	0,287	0,943	0,846	1,051
Schritt 7	her2_score	0,068			
	her2_score(1)	0,022	0,542	0,321	0,917
	her2_score(2)	0,982	1,005	0,665	1,518
	hämoglobin_dl	0,345	0,950	0,855	1,056
Schritt 8	her2_score	0,060			
	her2_score(1)	0,019	0,534	0,317	0,903
	her2_score(2)	0,988	0,997	0,660	1,506

Tabelle 12: multivariable Cox-Regressionsanalyse (Zeit bis zur Progression)

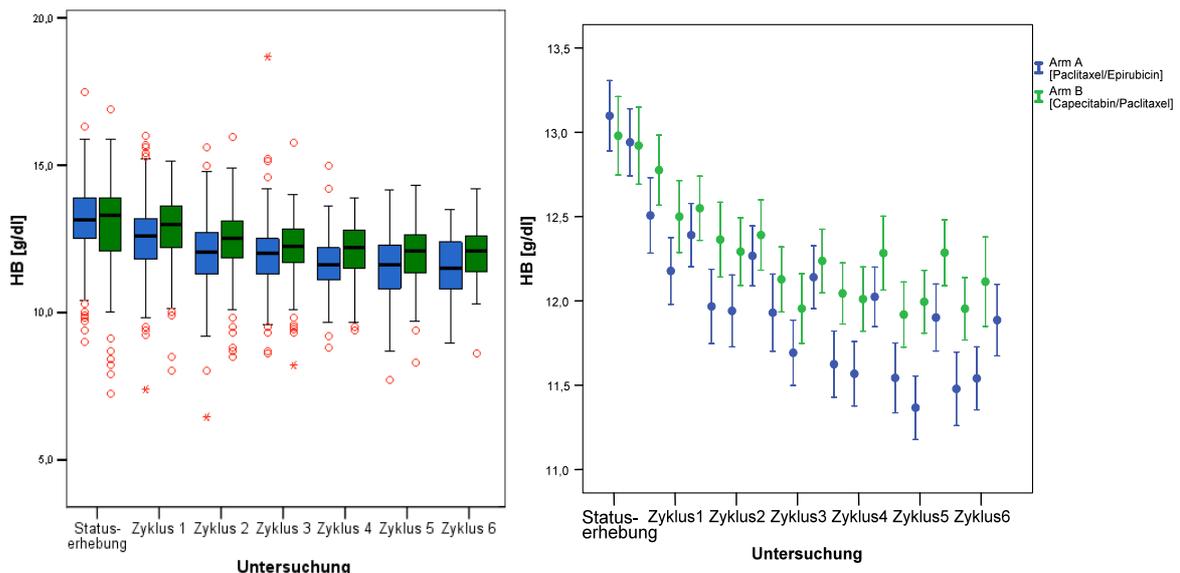
In der multivariablen Regressionsanalyse konnten keine signifikanten Erklärungsfaktoren hinsichtlich des Progressrisikos gefunden werden. Der tendenziell stärkste Einfluss war für den Parameter Her2-Score zu beobachten, jedoch erreichten die geschätzten Effektgrößen keine statistische Signifikanz.

4.4. Hämoglobinwert

4.4.1. Untersuchung des Hämoglobin-Wertes im Behandlungsverlauf

Die Blutarmut ist bei Krebspatienten ein häufiges Phänomen, welches nicht selten auf mehrere Ursachen zurückzuführen ist (siehe auch 1.4.). Im klinisch-onkologischen Behandlungsetting steht oftmals die Verabreichung bestimmter Chemotherapeutika in Zusammenhang mit einem Abfall der Hämoglobin-Werte. In vielen Fällen entfalten Zellgifte ihre Wirkung nämlich nicht nur in Tumorzellen, sondern unspezifisch auch in anderen sich (schnell) teilenden Zelltypen. In diesem Fall ist besonders häufig das Knochenmark mit seinen teilungsaktiven Zellen der Erythropoese betroffen.

Um eine chemotherapiebedingte Anämie effektiv zu behandeln, können folgende Medikamente eingesetzt werden, die im Fachjargon auch als **ESAs** (erythropoiesis-stimulating agents) bezeichnet werden: *Epoetin alfa* (Erypo), *Epoetin beta* (NeoRecormon), *Darbepoetin alfa* (Aranesp).



Graphik 25: Hämoglobinwerte im Behandlungsverlauf nach Therapiearmen

linke Abbildung: Boxplots (Quartilwerte) der Hb-Gesamtverteilung

rechte Abbildung: Mittelwerte der Hb-Messungen mit 95% Konfidenzintervallen

Wie aus Graphik 25 ersichtlich wird, konnte in beiden Behandlungsarmen ein Abfall der Hb-Werte über den Behandlungsverlauf beobachtet werden. Die mittleren Hb-Werte bei Status-erhebung betragen $13,2 \pm 1,3$ g/dl in Arm A und $12,9 \pm 1,5$ g/dl in Arm B.

In einer Varianzanalyse für wiederholte Messungen (2-Wege ANOVA) wurde untersucht, ob zum einen der beobachtete Abfall der Hb-Werte in den Gruppen, sowie die ersichtlichen Unterschiede im Hb-Niveau zwischen den Behandlungsarmen im Therapieverlauf als statistisch

signifikant zu erachten sind. Des Weiteren wurde über eine Gruppen-Zeit Interaktion geprüft, ob der Abfall der Hb-Werte in den Gruppen nachweislich unterschiedlich stark ausgefallen ist. Da die Zeitdauer zwischen Statuserhebung und Beginn des ersten Zyklus im Patientenkollektiv sehr variabel ausgefallen ist (Median: 7 Tage, Maximum: 29 Tage), wurden alle nachfolgenden Berechnungen beginnend mit Hb-Werten zu Beginn von Zyklus 1 vorgenommen.

Der Test auf den zeitlichen Innersubjekt-Effekt *Zyklus (Zeit)* auf den Hb-Wert ergab einen signifikanten p-Wert von $< 0,001$. Um die Stärke des Abfalls innerhalb der Gruppen angemessen quantifizieren zu können, wurden im Rahmen der Varianzanalyse Polynome bis zur Ordnung 10 an die Daten angepasst. Die Höhe der jeweils resultierenden F-Statistik gibt dabei Aufschluss darüber, welches Modell die beste Anpassung liefert. Die höchsten F-Werte ergaben sich dabei für das Modell mit linearer und quadratischer Änderung der Hb-Werte in Abhängigkeit einer fortschreitenden Zyklenzahl (siehe nachfolgende Tabelle). Da die F-Statistiken nur geringfügig unterschiedlich zwischen diesen beiden Modellvarianten ausfiel, wurde das einfacher zu interpretierende lineare Modell zur Beschreibung der Hb-Wertänderung herangezogen.

Maß: Hb

Quelle	Zeit	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	Linear	57,508	1	57,508	19,782	,000	,305
	Quadratisch	26,582	1	26,582	21,980	,000	,328
	Kubisch	,117	1	,117	,269	,607	,006
	Ordnung 4	5,668	1	5,668	11,841	,001	,208
	Ordnung 5	,035	1	,035	,131	,719	,003
	Ordnung 6	3,445	1	3,445	11,202	,002	,199
	Ordnung 7	,276	1	,276	1,359	,250	,029
	Ordnung 8	,072	1	,072	,209	,650	,005
	Ordnung 9	,407	1	,407	,958	,333	,021
	Ordnung 10	,386	1	,386	1,885	,177	,040

Tabelle 13: polynomiale Approximation der Hb-Verläufe in Abhängigkeit der Zeit

Die linearen Regressionsanalysen innerhalb der Behandlungsgruppen ergaben einen mittleren Abfall des Hb-Wertes je Zyklus von $0.10 \text{ g/dl} \pm 0,02 \text{ g/dl}$ ($p < 0,001$) in Arm A und eine etwas geringere Reduktion je Zyklus von $0.04 \text{ g/dl} \pm 0,02 \text{ g/dl}$ ($p < 0,001$) in Arm B. Dieser Unterschied hinsichtlich des Hb-Wert-Abfalls war mit einem p-Wert von 0.02 im Modell mit Interaktion statistisch signifikant.

Korrespondierend dazu konnte zwischen den Gruppen ein signifikanter mittlerer Niveau-Unterschied der Hb-Werte im Behandlungsverlauf von $0.42 \text{ g/dl} \pm 0.12 \text{ g/dl}$ (höhere Werte Arm B) festgestellt werden.

4.4.2. Hb-Wert und Patientenprognose

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Hb-Ausgangswert mit der Patientenprognose (Überleben, Zeit bis Progression und Progressionsfreies Überleben) zu untersuchen, wurden Cox-Regressionsmodelle für die interessierenden Ereignisdaten berechnet. Da es sich bei dem Hb-Wert um eine stetige Einflussgröße handelt, musste zunächst untersucht werden, ob von einem monotonen (z.B. linearen) Zusammenhang zwischen Hb-Niveau und Ereignisrisiko ausgegangen werden kann oder nicht.

Sowohl die datengesteuerte (z.B. durch Quantilwerte) als auch klinisch begründete Wahl von cut-off-Werten ist aus statistischer Sicht zu vermeiden [65, 10, 18]. Der hierdurch entstehende Informationsverlust führt zu einer Verringerung der Teststärke, so dass womöglich klinisch relevante Zusammenhänge unentdeckt bleiben.

Ziel der nachfolgenden Untersuchungen war es deshalb, falls vorhanden, die funktionale Abhängigkeit der Ereignisrisiken vom Hb-Wert zu quantifizieren, zu illustrieren und letztendlich zu bewerten. Für die Illustration von Zusammenhängen stetiger Einflussgrößen und Ereignisrisiken können sogenannte **Martingal-Residuen** herangezogen werden.

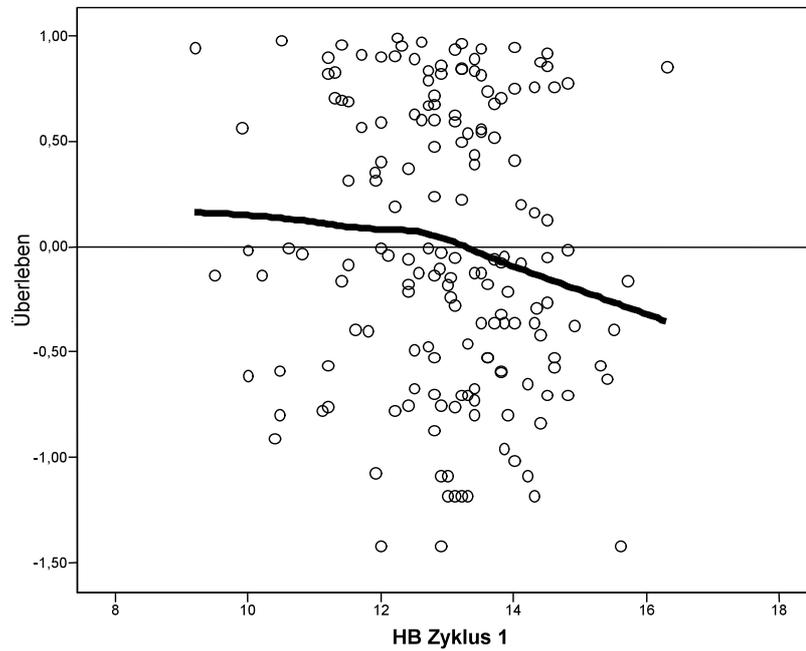
Bezeichne Y mit Ausprägungen 0 oder 1 die Statusvariable eines interessierenden Ereignisses (z.B. Tod: nein (0) / ja (1)), welches an jedem Individuum gemessen werden kann. Dann wird das Martingalresiduum M_i für einen Patienten i mit Ereignis- oder Zensierungszeit t_i und Status Y_i wie folgt berechnet:

$$M_i = Y_i - [\text{kumulative Hazardrate } (t_i)]$$

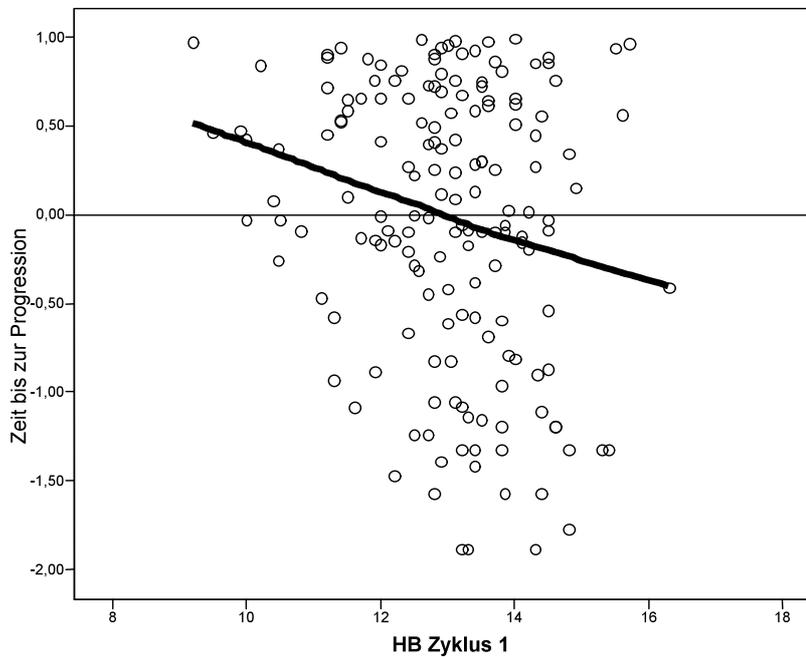
Die kumulative Hazardrate zum Ereignis- bzw. Zensierungszeitpunkt t wird dabei über ein Cox-PH-Modell berechnet. Trägt man die resultierenden Martingalresiduen gegen einen quantitativen Parameter auf, der noch nicht im Cox-Modell berücksichtigt wurde, kann die funktionale Gestalt des zusätzlichen Erklärungsgehaltes dieses Faktors illustriert werden (für eine detaillierte Beschreibung dieser Methode sei z.B. auf *Fleming und Harrington* [18] verwiesen).

Nachfolgend sind die Ergebnisse, sogenannte *Martingalresiduenplots* für die Ereignisrisiken Tod, Progress, Progress- oder Tod und dem Parameter Hämoglobin zu Beginn des Zyklus 1 dargestellt. Um einen möglichen Therapieeffekt hinsichtlich des Ereignisrisikos zu berück-

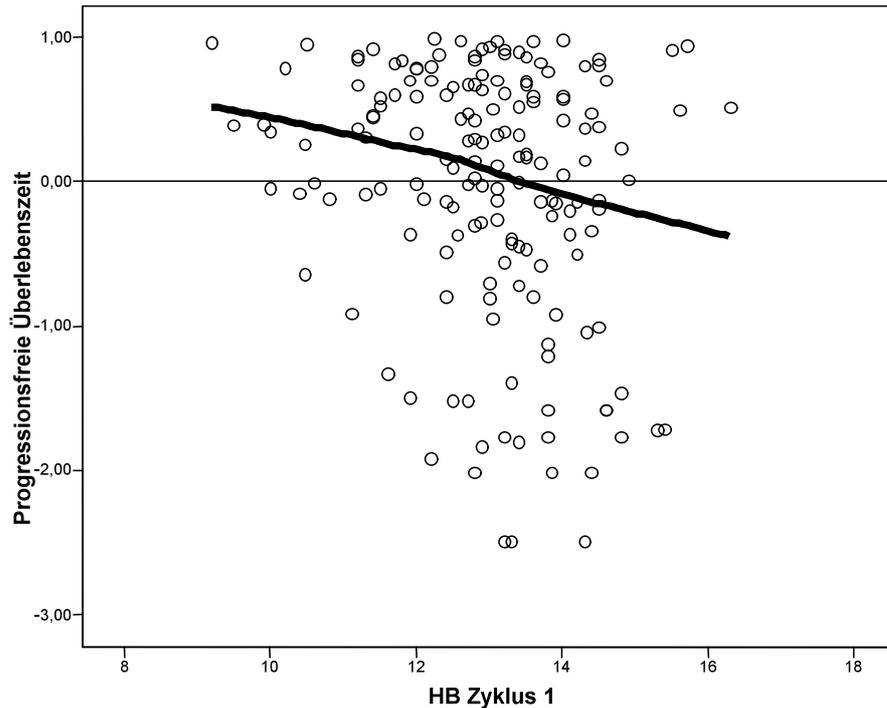
sichtigen, wurde für die Berechnung der kumulativen Hazardrate für die Martingalresiduen ein Cox-Modell mit Einflussfaktor *Behandlung* herangezogen.



Graphik 26: Martingalresiduenplot für den Zusammenhang von Hb-Wert zu Beginn Zyklus 1 und Überleben



Graphik 27: Martingalresiduenplot für den Zusammenhang von Hb-Wert zu Beginn Zyklus 1 und Zeit bis zur Progression



Graphik 28: Martingalresiduenplot für den Zusammenhang von Hb-Wert zu Beginn Zyklus 1 und Progressionsfreie Überlebenszeit

Die Abbildungen können allgemein wie folgt interpretiert werden: Die jeweils eingezeichnete horizontale Null-Linie entspricht dem funktionalen Zusammenhang wie er sich abzeichnen würde, wenn die untersuchte stetige Variable (Hb-Wert zu Beginn Zyklus 1) keinen zusätzlichen¹ Erklärungsgehalt bzgl. des Ereignisrisikos besitzen würde. Weicht die Glättungsfunktion (schwarze dickere Linie) wesentlich von dieser Horizontalen ab, muss von Unterschieden im Ereignisrisiko in Abhängigkeit vom Hb-Wert ausgegangen werden.

Für alle drei interessierenden Ereignisrisiken ergaben sich nahezu lineare Glättungsfunktionen mit negativem Anstieg. Das Vorzeichen und das Ausmaß des Anstieges kann dabei direkt als Maß für die Richtung und die Stärke des Zusammenhangs betrachtet werden. Es zeigte sich also für alle drei Zielgrößen ein nahezu gleichmäßig abnehmendes Risiko mit steigenden Hb-Werten zum Zyklus 1.

Um den ersichtlichen linearen Einfluss des Hb-Wertes konkret quantifizieren zu können und auch auf statistische Signifikanz zu prüfen, wurde jeweils ein Cox-Modell mit den Einflussfaktoren Therapie und Hb-Wert Zyklus 1 berechnet. Die Ergebnisse dieser Analysen sind im Folgenden dargestellt:

¹ neben der bereits im Cox-Modell eingeschossenen Variable Therapie

Gesamtüberleben

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzinterv. für HR	
							Untere	Obere
regime	-,158	,233	,458	1	,498	,854	,541	1,349
hb	-,145	,092	2,490	1	,115	,865	,722	1,036

Test auf Interaktion: Hb x Therapie p = 0.65

Zeit bis Progression

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzinterv. für HR	
							Untere	Obere
regime	-,091	,207	,194	1	,660	,913	,609	1,369
hb	-,226	,081	7,801	1	,005	,798	,681	,935

Test auf Interaktion: Hb x Therapie p = 0.97

Progressionsfreies Überleben (PFS)

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzinterv. für HR	
							Untere	Obere
regime	-,102	,183	,310	1	,577	,903	,630	1,293
hb	-,215	,073	8,695	1	,003	,807	,699	,931

Test auf Interaktion: Hb x Therapie p = 0.70

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte zwar eine Risikoreduktion von ca. 13% (HR: 0.87) je Anstieg des Hb-Wertes zum Zyklus 1 um eine Einheit geschätzt werden, diese Assoziation war jedoch mit einem p-Wert von 0.12 statistisch nicht signifikant.

In Bezug auf die Zeit bis zur Progression bzw. dem progressionsfreien Überleben konnte allerdings eine ca. 20%ige Risikoreduktion (HR: 0.80) je Anstieg des Hb-Wertes um eine Einheit festgestellt werden (p = 0.005 / p = 0.003). Sowohl die Therapieeffekte als auch mögliche Wechselwirkungen zwischen Therapie und Hb-Einfluss (Interaktionen) waren mit p-Werten >0,49 statistisch nicht signifikant.

Die im verwendeten Cox-Modell implizierte Annahme proportionaler Risiken (*proportional hazard*-Annahme) wurde durch die Analyse der resultierenden Schoenfeldresiduen geprüft. Hierbei konnten weder für die Therapie, noch für den Hb-Wert signifikante Verletzungen der *ph*-Annahme festgestellt werden.

5. Diskussion

5.1. Prognosefaktoren

5.1.1. Her2-Score

Bei der **Subgruppenanalyse im Gesamtkollektiv** ergab sich für die *progressionsfreie Überlebenszeit* (4.3.1.1.1.), *Überlebenszeit* (4.3.1.1.2.) sowie *Zeit bis zur Progression* (4.3.1.1.3.) eine statistisch signifikante Assoziation mit Vorteil für Her2-Score-2-Patientinnen gegenüber Frauen mit Her2-Score 1 bzw. 3.

Bereits unter 1.2. wurde der Her2-Status als Prognosefaktor für das metastasierte Mamma-karzinom aufgeführt. Dabei wird in der Fachliteratur zwischen Her2/neu-positiven und Her2/neu-negativen Tumoren unterschieden. Als Her2/neu-positiv wird der Brustkrebs dann bezeichnet, wenn im zugehörigen Brustgewebe eine Her2-Überexpression bzw. Her2-Genamplifikation nachgewiesen werden kann. V.a. auf letztere wird in den meisten Facharti-keln Bezug genommen. Dies könnte damit zusammenhängen, dass der Nachweis einer Am-plifikation das Geschehen in den Tumorzellen auf Genebene und nicht wie bei Bestimmung des Expressionsmusters auf Proteinebene widerspiegelt. Normale Zellen besitzen zwei Ko-pien des Her2-Protoonkogens und exprimieren nur physiologische Mengen des wachstums-regulierenden Her2-Rezeptors. Dagegen ist in Brustkrebszellen bei Vorliegen einer Her2-Überexpression häufig eine vielfache Kopienanzahl („Amplifikation“) des zugehörigen Gens nachweisbar.

Der Her2-Status wurde laut Studienprotokoll zunächst durch **immunhistochemische Fä-rbung** ermittelt. Bei diesem „Rastertest“ erfolgt der Nachweis des Her2-Rezeptorproteins durch Bindung eines Antikörpers und nachfolgender Farbreaktion. Zur Beurteilung der Her2-Färbung wird der Score der Firma DakoCytomation herangezogen.

Score	Wertung	Färbemuster
0	Negativ	Keine erkennbare Färbung oder erkennbare Membranfärbung in <10% der Tumorzellen
1+	Negativ	Schwache Membranfärbung in >10% der Tumorzellen, nur Teile der Membran sind gefärbt
2+	schwach positiv (geringe Her2-Überexpression)	Schwache bis mäßige komplette Membranfärbung in >10% der Tumorzellen
3+	stark positiv (starke Her2-Überexpression)	Mäßige bis starke komplette Membranfärbung in >10% der Tumorzellen

Tabelle 14: Ausprägungen des Her2-Scores in der Immunhistochemie

Die Scores 0-3+ sind in der Immunhistochemie (IHC) ein Maß dafür, wie viele Her2-Rezeptorproteine angefärbt und damit in den zugehörigen Tumorzellen exprimiert werden. Laut Fachliteratur sind die Scores 0 und 1+ bezüglich einer Her2-Amplifikation als negativ zu werten. Dagegen wird ein stark positiver immunhistochemischer Test (Score 3+) bezüglich einer Her2-Genamplifikation als positiv angesehen und erfordert ebenfalls keine zusätzliche Bestätigung [49].

Bei einem schwach positiven immunhistochemischen Test (Score 2+) besteht laut Studienprotokoll (und allgemeiner Empfehlung) immer die Indikation zum direkten Nachweis einer möglichen Her2-Genamplifikation mit der **Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)**. Dennoch sind die Angaben zum Her2-Status in der Literatur nicht einheitlich. In den meisten Fällen wird er durch eine Genamplifikation definiert. Es finden sich aber auch Quellen, in denen „nur“ das Expressionsmuster zur Festlegung des Her2-Status herangezogen wird [59]. Dabei wird allerdings nicht angegeben, welche Scores einem positiven Her2-Status entsprechen (3+ vs. 2+ und 3+).

In den vorliegenden Daten ist das Ergebnis der FISH nicht vermerkt und für den Parameter Her2-Score nur die Ausprägungen 1,2,3 angegeben. Für den grenzwertigen Her2-Score 2 kann also retrospektiv nicht geklärt werden, ob eine Amplifikation des Her2-Protoonkogens vorlag oder nicht. Deshalb wurden wegen der unvollständigen Datenlage die Scores 2 (schwach positiv) und 3 (stark positiv) gesondert betrachtet.

Aufgrund der Bedeutung von Her2/neu als Wachstumsfaktorrezeptor in der Tumorzelle war zu erwarten, dass die interessierenden Zielgrößen (progressionsfreie Überlebenszeit, Überlebenszeit, Zeit bis zur Progression) mit dem Her2-Score negativ korrelieren. In der Fachliteratur gibt es viele Hinweise dafür, dass bei Überexpression bzw. Amplifikation von Her2/neu das (progressionsfreie) Überleben signifikant verkürzt wird [1, 5, 41, 73, 78].

Die im Rahmen dieser Arbeit vorgenommenen Auswertungen zeigen ein davon abweichendes Ergebnis:

- ein Benefit von Her2-Score-2-Patientinnen (geringe Her2-Überexpression) gegenüber Her2-Score 1 (keine Her2-Überexpression) sowie Her2-Score-3-Patientinnen (starke Her2-Überexpression)
- relativ ähnliche Verläufe der Score 1 und 3 Ereigniskurven

Ein Grund für das überraschende Ergebnis könnte darin bestehen, dass Her2 kein vollständig unabhängiger Faktor ist (Topoisomerase-II α -Amplifikation als prädiktiver Faktor für eine anthrazyklinhaltige Therapie, siehe unten) sowie in der zufälligen Behandlung der Patientin-

nen im Arm A oder B. Aufgrund der Vielzahl vorgenommener Tests (multiples Testproblem, siehe Anhang) kann letztendlich auch ein Fehler 1. Art (irrtümliche, zufällige „Entdeckung“ eines in der Grundgesamtheit nicht vorhandenen Effektes) nicht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Da wie oben erwähnt bei einem Her2-Score 2 (in der IHC) vom Expressionsmuster nicht auf eine Genamplifikation geschlossen werden kann, bezüglich des Her2-Status im allgemeinen aber nur zwischen positiv und negativ unterschieden wird, wurden schließlich die Her2-Scores 1-3 zu folgenden vier Subgruppen zusammengefasst:

- positiv = Her2-Score 3 vs. negativ = Her2-Score 1 + 2
- positiv = Her2-Score 2 + 3 vs. negativ = Her2-Score 1

Allerdings zeigte sich in keiner der Gruppen für die (progressionsfreie) Überlebenszeit und die Zeit bis zur Progression ein wie in der Literatur beschriebener statistisch signifikanter Unterschied.

In der **Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Therapieregime** wurde für den Her2-Score **2** ein statistisch signifikanter Vorteil in der *Überlebenszeit* für Patientinnen im anthrazyklinhaltigen **Regime A** (Epirubicin/Paclitaxel) gezeigt. Dieses Ergebnis ist (teilweise) im Einklang mit einer 2006 im *New England Journal of Medicine* veröffentlichten Studie [59]. Darin wurde gezeigt, dass Brustkrebspatientinnen, die eine **Amplifikation** von Her2/neu aufweisen, bei Anwendung einer adjuvanten **Anthrazyklin-basierten Chemotherapie** (Epirubicin, Cyclophosphamid, Fluoruracil) gegenüber einer Anthrazyklin-freien Chemotherapie (Methotrexat, Cyclophosphamid, Fluoruracil) ein **besseres Überleben** (Hazard Ratio: 0.65; $p = 0.06$) **und progressionsfreies Überleben** (Hazard Ratio: 0.52; $p = 0.003$) zeigen. Ebenso verhielte es sich laut den Autoren für eine Her2-Überexpression.

Im Gegensatz zum Ergebnis dieser Studie konnten *Pegram et al.* sowie *Konecny et al.* bei der Untersuchung von Brustkrebszelllinien kein besseres Ansprechen von Anthrazyklinen bei HER-2/neu-Überexpression nachweisen [42, 56]. Daher wurde vermutet, dass eine bessere Ansprechrate bei HER-2/neu-positiven Tumoren in Zusammenhang mit einem anderen Prognosefaktor stehen könnte. Dieser wird seit einiger Zeit im Enzym Topoisomerase-II α gesehen, dessen Gen in unmittelbarer Nachbarschaft zum Her2/neu Gen auf dem Chromosom 17 liegt [11, 13, 47, 54]. Anthrazykline sind Hemmstoffe der Topoisomerase-II α . Dies könnte auch das Zusammenspiel von Her2/-neu, Anthrazyklinen und der Topoisomerase-II α erklären.

Tanner et al. zeigten 2006, dass für ein gutes Ansprechen auf Anthrazykline eine Koamplifikation von HER-2/neu und Topoisomerase II α von zentraler Bedeutung ist [68]. Gemäß dem gegenwärtigen Stand der Forschung profitieren also Brustkrebspatientinnen mit einer **Ko-**

amplifikation von **HER-2/neu** und **Topoisomerase II α** von einer anthrazyklinhaltigen Therapie gegenüber einer anthrazyklinfreien-Chemotherapie. Für den Her2-Score **3** (entspricht einer Her2-Genamplifikation) konnte der in der Literatur beschriebene Überlebensvorteil durch eine Anthrazyklinhaltige Chemotherapie nicht bestätigt werden. Dafür könnte die möglicherweise fehlende Amplifikation der Topoisomerase-II α (wurde in der AGO-Mamma-3-Studie nicht bestimmt) ursächlich sein.

Ein anderer Erklärungsansatz ergibt sich aus einer bereits in Studien nachgewiesenen Diskrepanz im Her2-Status zwischen Primärtumor und den Fernmetastasen. Es gibt bisher nur wenige Quellen, die den Her2-Status vom Primärtumor und den dazugehörigen Fernmetastasen verglichen haben. Der Grund dafür dürfte im Wesentlichen darin liegen, dass im metastasierten Stadium die chirurgische Intervention nicht zur Standardtherapie gehört (vergleiche 1.3.). Deshalb werden die meisten Prognosefaktoren (Her2-Status, Hormonrezeptorstatus, etc.) in der Regel im Primärtumor (und nicht in den Fernmetastasen) bestimmt.

Von den wenigen vorhandenen Studien zu diesem Thema zeigten immerhin drei einen Unterschied im Her2-Status im Primärtumor und den korrespondierenden Metastasen [17, 23, 45]. In diesen Studien kam es bei den Brustkrebspatientinnen mit diskordantem Expressionsmuster teils zu einer erhöhten, teils zu einer verminderten Genexpression bzw. Amplifikation in den Fernmetastasen.

Die in den Studien beobachtete Abweichung zwischen Primärtumor und den Fernmetastasen könnte erklären, warum Tumore mit positivem Her2-Status nicht immer auf eine Immuntherapie mit Trastuzumab ansprechen. Weiterhin könnte sich daraus für einige Patientinnen eine Prognoseveränderung ergeben, so dass beim metastasierten Mammakarzinom ein Rezeptornachweis in den Metastasen angestrebt werden sollte.

Andererseits zeigte eine Studie von *Bramwell et al.*, dass sich der Her2-Status im Laufe der Erkrankung verändern kann und sich darin prognostische Information verbirgt [7]. Um dieser Tumoreigenschaft gerecht zu werden, kann mittels ELISA die extrazelluläre Her2-Rezeptor-Domäne als Prognosefaktor für das metastasierte Mammakarzinom im Serum bestimmt werden.

Gemäß den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen sollte der Her2-Status als Prognosefaktor also nicht nur initial in einer einmaligen Brustbiopsie erhoben werden, sondern als zeitlich abhängige Größe über den extrazellulären Her2-Rezeptorteil kontinuierlich während des Krankheitsverlaufs (im Serum) bestimmt werden. Darüber hinaus sollten bei der Statuserhe-

bung wegen möglicher unterschiedlicher Her2-Expression bzw. Amplifikation sowohl der Primärtumor als auch die Fernmetastasen berücksichtigt werden.

5.1.2. Hormonrezeptorstatus

In der **Subgruppenanalyse des Gesamtkollektivs** stand der Hormonrezeptorstatus in Zusammenhang mit dem Auftreten kritischer Ereignisse. Dies gilt für den **Östrogenrezeptorstatus** hinsichtlich der *progressionsfreien Überlebenszeit* (4.3.1.1.1) und *Überlebenszeit* (4.3.1.1.2). Der **Progesteronrezeptorstatus** hat prognostischen Wert bezüglich der *Überlebenszeit* (4.3.1.1.2).

Bei beiden Rezeptortypen war ein **positiver Rezeptorstatus** mit einem **Vorteil** bezüglich der progressionsfreien Überlebenszeit und dem Gesamtüberleben assoziiert. In der univariablen Cox-Regressionsanalyse (4.3.2.) zeigte sich für die progressionsfreie Überlebenszeit (Hazard Ratio: 0,673; $p = 0,007$) bzw. das Gesamtüberleben (Hazard Ratio: 0,574; $p = 0,003$) ein rund 30% bzw. 40% signifikant geringeres Ereignisrisiko bei einem positiven Östrogenrezeptorstatus. Entsprechend wiesen Patientinnen mit positivem Progesteronrezeptorstatus ein ca. 30% geringeres Sterblichkeitsrisiko als Frauen ohne diesen Rezeptor auf (Hazard Ratio: 0,661; $p = 0,014$). Bereits andere Studien zeigten für Brustkrebspatientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil [61, 64].

Im multivariablen Ansatz (4.3.3.) traten im Vergleich zur univariablen Cox-Regressionsanalyse schwächere Effektschätzungen für den Östrogenrezeptor-Status auf. Nach Berücksichtigung des Her2-Scores konnte kein wesentlicher Anteil von zusätzlichen Sterbeereignissen durch die Aufnahme des Östrogenrezeptors erklärt werden. Der **Östrogenrezeptor** konnte damit hinsichtlich der **progressionsfreien Überlebenszeit nicht als potentiell unabhängiger Prognosefaktor eruiert werden**. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte der Östrogenrezeptorstatus allerdings als signifikant unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden. In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse konnte schließlich auch der Progesteronrezeptor nicht als unabhängiger Prognosefaktor bezüglich des Gesamtüberlebens verifiziert werden.

Die im multivariablen Ansatz gezeigte Interaktion zwischen dem Hormonrezeptor- und Her2-Status untermauert Ergebnisse verschiedener Studien, die zeigten

- eine geringere Ansprechrate auf eine Hormontherapie in hormonrezeptorpositiven Tumoren bei positivem Her2-Status im Vergleich zum negativen Her2-Status. Daraus ergibt sich eine partielle Resistenz gegen eine Hormontherapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren mit gleichzeitiger Her2-Überexpression [15, 51, 58, 60, 70]
- eine negative Korrelation der Her2-Expression mit dem Östrogenrezeptorstatus. [9, 83]. Diese ist zurückzuführen auf gegenseitige Beeinflussung des Her2- und Östrogenrezeptorgens auf Promotorebene [52].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich wie bei *Slamon et al.* in rund 30% der Karzinome eine Überexpression des Her2-Rezeptors (Her2-Score 2 und 3) feststellen ließ [72, 74]. Aufgrund mangelnder Dokumentation (Fehlen der Ergebnisse der FISH-Analyse) und möglicher Interaktion mit anderen Faktoren ließen sich bisherige Beobachtungen nicht bestätigen, wonach solche Mammakarzinome durch hohe Aggressivität mit frühzeitiger Metastasierung und somit verringertem Gesamtüberleben gekennzeichnet sind [62, 74].

Weiterhin gab die multivariable Cox-Regressionsanalyse Hinweise darauf, dass der Hormonrezeptorstatus als ein potentieller Prognosefaktor in gewisser Beziehung zum Her2-Status steht.

Der in der Cox-Analyse gezeigte potentielle Zusammenhang wurde durch Kreuztabellen bestätigt, die sich aus den Ausprägungen des Her2-Scores und der Hormonrezeptoren wie folgt zusammensetzen:

		Progesteronrezeptor			
		negativ	positiv	Gesamt	
Her2-Score	1	Anzahl	87	113	200
		% der Gesamtzahl	43,5%	56,5%	100,0%
	2	Anzahl	14	23	37
		% der Gesamtzahl	37,8%	62,2%	100,0%
	3	Anzahl	22	24	46
		% der Gesamtzahl	47,8%	52,2%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	123	160	283
		% der Gesamtzahl	43,5%	56,5%	100,0%

Tabelle 15: Zusammenhang von Progesteronrezeptor und Her2-Score

Für den Progesteronrezeptorstatus und die Ausprägungen des Her2-Scores ergab sich im Chi-Quadrat-Test kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,659$).

		Östrogenrezeptor			
		negativ	positiv	Gesamt	
Her2-Score	1	Anzahl	54	146	200
		% der Gesamtzahl	27,0%	73,0%	100,0%
	2	Anzahl	6	31	37
		% der Gesamtzahl	16,2%	83,8%	100,0%
	3	Anzahl	18	28	46
		% der Gesamtzahl	39,1%	60,9%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	78	205	283
		% der Gesamtzahl	27,6%	72,4%	100,0%

Tabelle 16: Zusammenhang von Östrogenrezeptor und Her2-Score

Beim Vergleich des Östrogenrezeptorstatus und der Her2-Score-Ausprägungen bestätigte sich die in der Literatur (siehe oben) beschriebene negative Korrelation (146 Frauen Her2-Score 1 und positiver Östrogenrezeptor, 31 Frauen Her2-Score 2 und positiver Östrogenrezeptor, 28 Frauen Her2-Score 3 und positiver Östrogenrezeptor). Der p-Wert verfehlte dabei im Chi-Quadrat-Test mit $p = 0,064$ das Signifikanzniveau 5%.

Aus Tabelle 16 ergibt sich auch ein weiterer Erklärungsansatz für den beobachteten Vorteil von Her2-Score-2 gegenüber Her2-Score-1 und Her2-Score-3-Patientinnen hinsichtlich der drei interessierenden Zielgrößen (progressionsfreie Überlebenszeit, Überlebenszeit und Zeit bis zur Progression). Frauen mit Her2-Score 2 wiesen häufiger einen positiven Östrogenrezeptor auf als Patientinnen mit Her2-Score 1 und 3 (83,8% vs. 73,0% und 60,9%), so dass sich der Benefit bei Her2-Score 2 aus dem unter 4.3.1.1. und 4.3.1.2. gezeigten Vorteil bei positivem Rezeptorstatus erklären könnte.

5.1.3. Alter

In der explorativen Auswertung konnte das Alter zwar nicht als therapieunabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden. Trotzdem fanden sich Subgruppen, in denen das Alter und der Therapieerfolg in signifikantem Zusammenhang standen. Die Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Therapieregime ergab für die Gruppe der > 64 jährigen Brustkrebspatientinnen (letztes Altersquartil des Gesamtkollektivs) eine signifikant längere *progressionsfreie Überlebenszeit* für **Arm B** (Capecitabin/Paclitaxel) Patientinnen (11,8 vs. 8,9 Monate, $p = 0,011$). Auch in einer 2007 veröffentlichten Studie erwies sich Capecitabin

als gut ansprechende Substanz in einem Kollektiv älterer (> 65 jähriger) Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs [35].

Dagegen führte die Kombination Epirubicin/Paclitaxel (**Arm A**) für Patientinnen im zweiten Altersquartil des Gesamtkollektivs [50 ; 58]Jahre zu einer signifikant längeren Überlebenszeit (Median: 36,6 vs. 19,9 Monate, $p = 0,011$). Eine Tendenz hinsichtlich eines Überlebensvorteils im Arm A zeigte sich auch im ersten Altersquartil (Gesamtüberleben: 28,8 vs. 23,9 Monate), dieser war jedoch zum 5% Niveau statistisch nicht signifikant. Dagegen profitierten hinsichtlich des Gesamtüberlebens tendenziell Frauen im dritten und vierten Altersquartil von der Kombination Capecitabin/Paclitaxel (Arm B).

Während sich Epirubicin als Paclitaxel-Partner primär für jüngere Patientinnen qualifiziert und prognostische Relevanz für das Gesamtüberleben hat, sollte Capecitabin/Paclitaxel eher bei älteren Brustkrebspatientinnen mit dem Ziel der Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (und des Gesamtüberlebens) angewandt werden.

5.2. Chemotherapienebenwirkungen

Die statistische Auswertung des Nebenwirkungsprofils ergab, dass beide Chemotherapieregime in der angewandten Dosierung (Epirubicin: 60 mg/m², Paclitaxel: 175 mg/m², Capecitabin: 2000 mg/m²) insgesamt ähnliche Toxizitäten aufweisen und gut verträglich sind. Die *febrile Neutropenie* als gefährliche Nebenwirkung von Chemotherapien kam in beiden Regimen selten vor und trat nur etwas häufiger in Arm A auf (3,6% in Arm A vs. 0,6% in Arm B). Auch das *kardiovaskuläre Nebenwirkungsprofil* zeigte im Arm A eine etwas höhere Toxizität (Arm A: 83,8% Grad 0, 16,2% Grad 1-4 vs. Arm B: 88,4% Grad 0, 11,6% Grad 1-3). Beide im Arm A häufiger aufgetretenen Nebenwirkungen dürften auf das Anthrazyklin Epirubicin zurückzuführen sein, das als besonders kardiotoxisch und hämatotoxisch gilt [40].

Ein ähnliches Bild mit ebenfalls etwas häufigerem Auftreten im Arm A zeigt sich für *Infektionen ohne Neutropenie* (Arm A: 82,0% Grad 0, 8,0% Grad 1-3 vs. Arm B: 84,2% Grad 0, 5,8% Grad 1-3). Die *Hypersensitivitätsreaktion* trat in beiden Studienarmen in etwa gleich häufig auf (Arm A: 11,4% vs. Arm B: 11,5%), allerdings fast ausschließlich als milde Form (Grad 1 definiert als vorübergehender Ausschlag). Lediglich eine Patientin im Gesamtkollektiv zeigte eine mäßige Hypersensitivitätsreaktion (Grad 2 definiert als Urtikaria u./o. asymptotische Bronchospasmen). Schwerwiegende Formen kamen nicht vor (Grad 3 und 4 definiert als Hypotension, die den Einsatz von blutdrucksteigernden Substanzen erfordert u./o. Angioödem u./o. Atemnot, die den Einsatz von Bronchodilatoren erfordert u./o. generalisierte Urtikaria). Die Hypersensitivitätsreaktion gilt als typische Nebenwirkung von Paclitaxel, wodurch sich die gleichmäßige Verteilung auf beide Subgruppen erklärt [40].

Ebenfalls traten unter den Arm A und Arm B Patientinnen nahezu gleich häufig die bekannten Paclitaxelnebenwirkungen *Athralgie und Myalgie, Alopezie, motorische und sensible Neurotoxizität* sowie gastrointestinale Beschwerden (*Mukositis und Stomatitis*) auf. Die prozentuale Verteilung ist der Übersicht auf Seite 24 zu entnehmen.

Nur selten wurden in beiden Studienarmen *Erythrozytenkonzentrate* verabreicht (ca. 7% der Patientinnen beider Regime).

Unter den erfassten Nebenwirkungen ergaben sich nur wenige statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich von Arm A und Arm B. Zum Signifikanzniveau 5% überzufällig häufig traten auf:

- **Übelkeit** und **Erbrechen** bei der Kombination *Epirubicin/Paclitaxel*
- **Diarrhoe** und das **Hand-Fuß-Syndrom** bei der Kombination *Paclitaxel/Capecitabin*

Das *Hand-Fuß-Syndrom* (auch als ppE = palmoplantare Erythrodyästhesie bekannt) ist durch ein Taubheitsgefühl, Dysästhesie/Parästhesie, Kribbeln, schmerzlose und schmerzhaftes Schwellungen, Erytheme, Abschuppungen, Blasenbildung und starke Schmerzen charakterisiert. In der Fachinformation zu **Capecitabin** (siehe Anhang des Studienprotokolls) ist es (wie auch die *Diarrhoe*) als sehr häufig auftretende Nebenwirkung aufgeführt. Im Einklang damit trat es im Capecitabinhaltigen Arm B bei 70,1% der Patientinnen auf und damit statistisch signifikant häufiger als im Arm A (23,4%). *Übelkeit und Erbrechen* sind in der Produktbeschreibung von **Epirubicin** (siehe Anhang des Studienprotokolls), **Paclitaxel** und **Capecitabin** als häufige Nebenwirkungen angegeben.

Zusammenfassend zeigten sich in der AGO-Mamma-3 Studie Nebenwirkungsprofile, die sich in ähnlicher Weise auch in den Produktinformationen der drei Chemotherapeutika finden. Beide zum Vergleich stehenden Regime sind relativ gut verträglich und scheinen hinsichtlich folgenschwerer Nebenwirkungen wie die febrile Neutropenie oder die Kardiotoxizität ausreichend tolerabel.

5.3. Hämoglobin

Über die Relevanz des Hämoglobin-Wertes als möglichen prognostischen Faktor hinsichtlich des Patientenansprechens im klinisch-onkologischen Behandlungssetting und des Überlebens gibt es einige Diskussionen in der Literatur und auch aktuelle Studien, die Hinweise auf entsprechende Assoziationen geben. Bei der Literaturrecherche fanden sich überwiegend Arbeiten, in denen die **prognostische Wertigkeit des Hb-Ausgangswertes** untersucht wurde. In diesen Studien erfolgte fast ausschließlich die Angabe sogenannter cut-off-Werte, die aber wegen des entstehenden Informationsverlustes mit einer Verringerung der Teststärke aus statistischer Sicht zu vermeiden sind [10, 18, 65]:

In einer von *Morganti et al.* [48] durchgeführten Studie mit Pankreaskarzinompatienten erwies sich der Hb-Ausgangswert vor Beginn der Radiochemotherapie (5-Fluorouracil) als statistisch signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben (10.3 Monate bei Hb-Ausgangswert >11,5 g/dl vs. 7.5 Monate bei Hb-Ausgangswert ≤ 11,5 g/dl, $p = 0,039$).

Srkies et al. [76] ermittelten den Hb-Ausgangswert in einer Studie mit Zervixkarzinompatientinnen als Prognosefaktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens (66.2 Monate bei Hb-Ausgangswert > 12 g/dl vs. 22.2 Monate bei Hb-Ausgangswert ≤ 12 g/dl, $p = 0.0001$). Allerdings bestand die Therapie in dieser Studie in einer Radiotherapie.

Einen weiteren Hinweis für die prognostische Aussagekraft des Hämoglobin-Wertes lieferten *Safra et al.* [66]. In einer von ihnen durchgeführten Arbeit mit Ovarialkarzinompatientinnen unter Therapie mit Doxorubicin wurde ebenfalls der Hb-Ausgangswert als statistisch signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ermittelt (cut-off-Wert: Hämoglobin < 11,7 g/dl vs. ≥ 11,7 g/dl, $p = 0,044$).

Eine weitere Studie zur Untersuchung der prognostischen Aussagekraft des Hb-Ausgangswertes führten *Grigiené et al.* [27] mit einem Kollektiv aus Zervixkarzinompatientinnen durch (Intervention: Bestrahlung). Hierbei erwies sich der Hb-Ausgangswert von 12 g/dl als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben (RR: 0.35, 95% KI: 0.18–0.67, $p = 0.001$).

Auch in einer Studie [16] mit Mammakarzinompatientinnen und adjuvanter Chemotherapie (Cyclophosphamide/Methotrexat/5-Fluorouracil) wiesen Frauen mit einem Hb-Wert < 12 g/dl ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für ein Tumorrezidiv gegenüber Patientinnen mit einem Hb-Wert ≥ 12 g/dl auf (RR: 2.96, 95% KI: 1.41-6.23, $p < 0.005$).

In einer retrospektiven Studie über Zervixkarzinompatientinnen zeigten *Winter et al.* [81], dass der Hb-Wert-Verlauf während der Behandlung mit einer Radiochemotherapie (Cisplatinhaltig) statistisch signifikante Vorhersagekraft auf die Zeit bis zur Progression hatte ($p < 0.0001$). In der multivariablen Analyse war der Hb-Ausgangswert in dieser Patientengruppe statistisch nicht signifikant.

Pathophysiologisch scheint die Entstehung hypoxischer Tumorareale durch unkontrolliertes, gesteigertes Zellwachstum und eine damit verbundene nicht ausreichende Gefäßversorgung grundlegende Bedeutung zu haben. Geringe Hämoglobinwerte dürften die Tumorphypoxie zusätzlich verstärken [26]. Die sinkende Prognose bei Sauerstoffmangel im Tumorgewebe kann unter anderem durch folgende Aspekte erklärt werden:

- Ausschüttung angiogenesefördernder Stoffe (z.B. VEGF) mit Zunahme der Tumoraggressivität sowie Erhöhung der genetischen Instabilität mit steigender Metastasierungstendenz [25]
- Verminderung der Zellteilungsrate und damit Resistenzentwicklung gegenüber Chemotherapeutika (Angriff primär auf sich schnell teilende Zellen) [2]

Ein anderer Erklärungsansatz für die Verschlechterung der Prognose bei geringen Hb-Ausgangswerten besagt, dass die Tumoranämie (und damit geringe Hb-Ausgangswerte) in ähnlicher Weise wie Gewichtsverlust oder der Patientenstatus mit der Tumoraggressivität korreliert [28].

Im Rahmen einer Studie von *Silver et al.* führte die gleichzeitige Gabe von Cisplatin und Erythropoetin gegenüber alleiniger Cisplatin-Applikation zu einer statistisch signifikant ($p < 0,05$) erhöhten Tumorregression [71]. Dieses Ergebnis könnte den Schluss nahe legen, in einer onkologischen Situation zur Gegensteuerung einer chemotherapiebedingten Anämie und in Folge dessen einer verbesserten Chemotherapieeffizienz prophylaktisch EPO zu verabreichen.

Eine im Februar 2008 im *Journal of the American Medical Association* (JAMA) veröffentlichte Metaanalyse gab allerdings Grund zur Annahme, dass die prophylaktische Gabe von ESAs (erythropoiesis-stimulating agents) gravierende Probleme nach sich ziehen könnte: erhöhtes Sterblichkeitsrisiko und erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien unter EPO-Gabe (vergleiche Kapitel 1.4).

Im Studienprotokoll der AGO-Mamma-3 Studie wurde nicht aufgeführt, ob ESAs zur Behandlung eines HB-Abfalls eingesetzt wurden. Daher konnten weder die mit EPO-Gabe assoziierten Risiken, noch der mögliche Benefit einer simultanen EPO- und Chemotherapie-

Verabreichung im Rahmen dieser Arbeit näher untersucht werden. Deshalb wurde in dieser Arbeit das Hauptaugenmerk auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem **Hb-Ausgangswert** mit der Patientenprognose gelegt.

Im Rahmen der statistischen Auswertung ergab sich für dieses Patientenkollektiv ein gleichmäßig (log-linear) abnehmendes Risiko mit steigenden Hb-Werten zum Zyklus 1 für alle drei Zielgrößen (Gesamtüberleben, Zeit bis Progression und Progressionsfreie Überlebenszeit). Im Cox-Modell konnte dieser Effekt für die Größen **Zeit bis zur Progression** sowie **progressionsfreie Überlebenszeit** als statistisch signifikant befunden werden (Hazard Ratio je Anstieg Hb um eine Einheit: 0.80, $p = 0.005$ / $p = 0.003$). Da in vielen Fällen verstorbene Brustkrebspatientinnen zuvor einen Tumorprogress aufwiesen, fielen die Ergebnisse für die beiden letztgenannten Zielgrößen relativ ähnlich aus. Hinsichtlich des **Gesamtüberlebens** konnte zwar eine Risikoreduktion von ca. 13% (HR: 0.87) je Anstieg des Hb-Wertes zum Zyklus 1 um eine Einheit geschätzt werden. Diese Assoziation war jedoch mit einem p-Wert von 0.12 statistisch nicht signifikant.

Bei der Untersuchung der Hämoglobin-Werte im Behandlungsverlauf (Kapitel 4.4.1) kann als Ergebnis festgehalten werden:

- ein statistisch signifikanter Abfall der Hb-Werte in den jeweiligen Behandlungsgruppen (p -Wert $< 0,001$)
- ein statistisch signifikanter ($p = 0.02$) Unterschied hinsichtlich des Hb-Wert-Abfalls je Zyklus ($0.10 \text{ g/dl} \pm 0,02 \text{ g/dl}$ in Arm A vs. $0.04 \text{ g/dl} \pm 0,02 \text{ g/dl}$ in Arm B)
- ein signifikanter mittlerer Niveau-Unterschied der Hb-Werte im Behandlungsverlauf von $0.42 \text{ g/dl} \pm 0.12 \text{ g/dl}$ (höhere Werte Arm B)

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den bereits angesprochenen Nebenwirkungen der angewandten Chemotherapeutika. Besonders das Anthrazyklin Epirubicin (Arm A) weist als gefährliche Nebenwirkung eine ausgeprägte Hämatotoxizität und damit verbunden einen Hb-Wert-Abfall (Anämie) auf (vergleiche Kapitel 1.3.2), wohingegen sich Capecitabin (Arm B) als relativ gut verträgliches Zellgift erwiesen hat.

6. Zusammenfassung

Der Brustkrebs ist das weltweit häufigste Karzinom der Frau und zeigt als solches im Laufe der Erkrankung die Tendenz zur Metastasierung. Vor und während der chemotherapeutischen Behandlung ist es für den Onkologen wichtig, anhand spezifischer Parameter den Therapieerfolg (gemessen als Überlebenszeit, Zeit bis zur Progression, progressionsfreie Überlebenszeit) abschätzen zu können (**prognostische Faktoren**) sowie die für die jeweilige Patientin geeignete Chemotherapie auszuwählen (**prädiktive Faktoren**).

Die Suche nach Therapierespondern wurde dabei an einem Patientenkollektiv der AGO-Mamma-3-Studie mit den zum Vergleich stehenden Studienarmen Epirubicin/Paclitaxel (Arm A) vs. Capecitabin/Paclitaxel (Arm B) durchgeführt. Des Weiteren war es Ziel dieser Arbeit, beide Chemotherapien bezüglich ihrer **Verträglichkeit** zu vergleichen und die **prognostische Wertigkeit des Hb-Ausgangswertes** zu untersuchen.

Im Rahmen der Subgruppenanalysen konnten der Her2-Status, Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie das Patientenalter als Prognosefaktoren für das metastasierte Mammakarzinom gefunden werden. Die statistische Untersuchung des **Her2-Status** führte teilweise zu Ergebnissen, die im Widerspruch zur Fachliteratur stehen. Sie wurden im Kapitel 5.1.1. ausführlich diskutiert.

In der Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Therapieregime ließ sich ein bereits im *New England Journal of Medicine* [59] gezeigter Überlebensvorteil im anthrazyklinhaltigen Arm A (Epirubicin/Paclitaxel) bestätigen. Für das gute Ansprechen auf Anthrazykline scheint allerdings eine Koamplifikation von HER-2/neu und Topoisomerase II α von zentraler Bedeutung zu sein [68].

Im Rahmen der statistischen Auswertung des **Hormonrezeptorstatus** war bei beiden Rezeptortypen ein positiver Rezeptorstatus mit einem Vorteil bezüglich der progressionsfreien Überlebenszeit und des Gesamtüberlebens assoziiert. Dieses Ergebnis bestätigt einige Studien, die einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Brustkrebspatientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus zeigten [61, 64]. Die multivariable Cox-Regressionsanalyse gab Hinweise darauf, dass der **Hormonrezeptorstatus** als ein potentieller Prognosefaktor in gewisser **Beziehung zum Her2-Status** steht und damit **nicht vollkommen unabhängig** ist.

Als prädiktiver Faktor konnte auch das **Patientenalter** ermittelt werden. Während sich die Kombination Epirubicin/Paclitaxel besonders für jüngere Patientinnen (erstes und zweites Altersquartil) qualifiziert und Relevanz für das Gesamtüberleben hat, sollte Capecitabin/Paclitaxel bei älteren Brustkrebspatientinnen (drittes und viertes Altersquartil) mit dem

Ziel der Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (und des Gesamtüberlebens) verabreicht werden.

Die in den Produktinformationen der drei Chemotherapeutika angegebenen **Nebenwirkungen** konnten im Rahmen dieser Arbeit bestätigt werden. Beide zum Vergleich stehenden Regime sind gut verträglich und scheinen hinsichtlich gravierender unerwünschter Arzneimittelwirkungen wie die febrile Neutropenie oder die Kardiotoxizität hinreichend verträglich. Unter den erfassten Nebenwirkungen ergaben sich beim Vergleich der beiden Chemotherapie-regime nur wenige statistisch signifikante Unterschiede. Zum Signifikanzniveau 5% überzufällig traten auf: **Übelkeit** und **Erbrechen** bei der Kombination *Epirubicin/Paclitaxel* sowie die **Diarrhoe** und das **Hand-Fuß-Syndrom** bei der Kombination *Paclitaxel/Capecitabin*.

Im letzten Teil der Arbeit wurden durch Anwendung verschiedener statistischer Methoden die **Hämoglobin**-Werte im Behandlungsverlauf sowie die prognostische Aussagekraft des Hb-Ausgangswertes untersucht. Sowohl der statistisch signifikante **mittlere Niveau-Unterschied** der Hb-Werte (höhere Werte Arm B) als auch die statistisch signifikanten unterschiedlichen **Hb-Wert-Abfälle** je Zyklus (größer in Arm A) in den beiden Behandlungsgruppen dürften in Zusammenhang mit dem Anthrazyklin Epirubicin stehen, das als potentiell hämatotoxisch gilt.

Zuletzt konnte für dieses Patientenkollektiv ein nahezu gleichmäßig **abnehmendes Risiko mit steigenden Hb-Werten** zum Zyklus 1 für alle drei Zielgrößen festgestellt werden, wobei im Cox-Modell nur für die Größen *Zeit bis zur Progression* sowie *progressionsfreie Überlebenszeit* (HR: 0.80, $p = 0.005$ / $p = 0.003$) statistisch signifikante Ergebnisse erzielt wurden.

Somit konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass zumindest in diesem Patientenkollektiv der **Hb-Ausgangswert einen potentiellen Prognosefaktor** für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom darstellt. Zur Etablierung des Hb-Ausgangswertes als Prognosefaktor in den klinisch-onkologischen Behandlungsalltag sollten auch aufgrund seiner einfachen Bestimmbarkeit (im Gegensatz zu anderen Prognosefaktoren) weitere Studien durchgeführt werden.

7. Literaturverzeichnis

- [1] **Abd El-Rehim, D.M.**, Pinder, S.E., Paish, C.E., Bell, J.A., Rampaul, R.S., Blamey, R.W., Robertson, J.F., Nicholson, R.I., Ellis, I.O.
Expression and co-expression of the members of the epidermal growth factor receptor (EGFR) family in invasive breast carcinoma.
Br J Cancer 91 (2004) 1532-1542
- [2] **Barrett-Lee, P.J.**, Bailey, N.P., O'Brien, M.E., Wager, E.
Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anaemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy.
Br J Cancer 82 (2000) 93-97
- [3] **Batista, N.**, Perez, M.G., Constenla, M.
Phase II Study of capecitabine in combination with paclitaxel in the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer.
Ann. Oncol. 11 (2000) Abstr. 130P.
- [4] **Bennett, C.L.**, Silver, S.M., Djulbegovic, B., Samaras, A.T., Blau, C.A., Gleason, K.J., Barnato, S.E., Elverman, K.M., Courtney, D.M., McKoy, J.M., Edwards, B.J., Tighe, C.C., Raisch, D.W., Yarnold, P.R., Dorr, D.A., Kuzel, T.M., Tallman, M.S., Trifilio, S.M., West, D.P., Lai, S.Y.
Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia.
JAMA 299 (2008) 914-924
- [5] **Birner, P.**, Oberhuber, G., Stani, J., Reithofer, C., Samonigg, H., Hausmaninger, H., Kubista, E., Kwasny, W., Kandioler-Eckersberger, D., Gnant, M., Jakesz, R.
Evaluation of the United States Food and Drug Administration-approved scoring and test system of HER-2 protein expression in breast cancer.
Clin Cancer Res 7 (2001) 1669-1675
- [6] **Bonferroni, C. E.**
Teoria statistica delle classi e calcolo delle probabilita.
Pubblicazioni del R Istituto Superiore di Scienze Economiche e Commerciali di Firenze 8 (1932) 3-62
- [7] **Bramwell, V.H.**, Doig, G.S., Tuck, A.B., Wilson, S.M., Tonkin, K.S., Tomiak, A., Perera, F., Vandenberg, T.A., Chambers, A.F.
Changes over time of extracellular domain of HER2 (ECD/HER2) serum levels have prognostic value in metastatic breast cancer.
Breast Cancer Res Treat. 114 (2008) 503-511

- [8] **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte** (2008)
http://www.bfarm.de/cIn_094/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2008/epo.html
Stand: 01.12.2010
- [9] **Carlomagno, C.**, Perrone, F., Gallo, C., De Laurentiis, M., Lauria, R., Morabito, A., Pettinato, G., Panico, L., D'Antonio, A., Bianco, A.R., De Placido, S.
c-erb B2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastases.
J Clin Oncol 14 (1996) 2702-2708
- [10] **Chen, H.**, Cohen, P., Chen, S.
Biased odds ratios from dichotomization of age.
Statistics in Medicine 26 (2007) 3487–3497
- [11] **De Laurentiis, M.**, Caputo, F., Massarelli, E., Forestieri, V., Vernaglia, A., Carlomagno, C.
HER2 expression and anthracycline effect: results from the Naples GUN 3 randomized trial.
Proc Am Soc Clin Oncol 20 (2001) A133
- [12] **Deutsches Krebsforschungszentrum** (2008)
<http://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-behandlung.php>
Stand: 01.12.2010
- [13] **Di Leo, A.**, Gancberg, D., Larsimont, D., Tanner, M., Jarvinen, T., Rouas, G., Dolci, S., Leroy, J.Y., Paesmans, M., Isola, J., Piccart, M.J.
HER-2 amplification and topoisomerase IIalpha gene aberrations as predictive markers in node-positive breast cancer patients randomly treated either with an anthracycline-based therapy or with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil.
Clin Cancer Res 8 (2002) 1107-1116
- [14] **Dingermann, T.**
Die Tumorzelle als Ziel für Wirkstoffe
In: „*Pharmazeutische Biologie*“, Dingermann, T., Hänsel, R., Zündorf, I. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2002, 434-435

- [15] **Dowsett, M.**
Overexpression of HER-2 as a resistance mechanism to hormonal therapy for breast cancer.
Endocr Relat Cancer 8 (2001) 191-195
- [16] **Dubsky, P.**, Sevela, P., Jakesz, R., Hausmaninger, H., Samonigg, H., Seifert, M., Denison, U., Mlineritsch, B., Steger, G., Kwasny, W., Stöger, H., Bartsch, R., Stierer, M., Taucher, S., Fridrik, M., Schippinger, W., Greil, R., Pötter, R., Gnant, M.
Anemia is a Significant Prognostic Factor in Local Relapse-Free Survival of Premenopausal Primary Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Cyclophosphamide/Methotrexate/5-Fluorouracil Chemotherapy.
Clinical Cancer Research 14 (2008) 2082-2087
- [17] **Edgerton, S.M.**, Moore, D., Merkel, D., Thor, A.D.
erbB-2 (HER-2) and breast cancer progression.
Appl Immunohistochem Mol Morphol 11 (2003) 214-221
- [18] **Fleming, T.R.**, Harrington, D.P.
Counting Processes and Survival Analysis
New York, Wiley 1991
- [19] **Food and Drug Administration** (2007)
erythropoiesis-stimulating agents (ESAs)
<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm129253.htm>
Stand: 01.12.2010
- [20] **Fossati, R.**, Gonfalonieri, C., Torri, V., Ghislandi, E., Penna, A., Pistotti, V., Tinazzi, A., Libarati, A.
Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women.
J Clin Oncol 16 (1998) 3439-3460
- [21] **Friedrich, M.**, Thomssen, C.
Zielsetzung, Therapie-Tailoring und Prädiktoren beim lokal fortgeschrittenen und metastasiertem Mammakarzinom
In: „*State of the Art, Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome*“, von Minckwitz, G. (Hrsg.), Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York, 2005, 150-157

- [22] **Fumoleau, P.**, Largillier, R., Clippe, C.
Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer.
Eur J Cancer 40 (2004) 536-542
- [23] **Gancberg, D.**, Di Leo, A., Cardoso, F., Rouas, G., Pedrocchi, M., Paesmans, M., Verhest, A., Bernard-Marty, C., Piccart, M.J., Larsimont, D.
Comparison of HER-2 status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites.
Ann Oncol 13 (2002) 1036-1043
- [24] **Gesundheitsberichterstattung des Robert-Koch-Institutes** (2010)
http://www.rki.de/cln_160/nn_203956/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/Lokalisationen/C50,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/C50.pdf
Stand: 01.12.2010
- [25] **Graeber, T.G.**, Osmanian, C., Jacks, T., Housman, D.E., Koch, C.J., Lowe, S.W., Giaccia, A.J.
Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours.
Nature 379 (1996) 88-91
- [26] **Grau, C.**, Overgaard, J.
Significance of hemoglobin concentration for treatment outcome.
In: *"Blood Perfusion and Microenvironment of human tumors"*, Brady, L.W., Heilmann, H.P., Baert, A.L. (Eds), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1998, fifth edition, 101-112
- [27] **Grigienė, R.**, Valuckas, K.P., Aleknavičius, E., Kurtinaitis, J., Letautienė, S.R.
The value of prognostic factors for uterine cervical cancer patients treated with irradiation alone.
BMC Cancer 7 (2007) 234
- [28] **Grogan, M.**, Thomas, G.M., Melamed, I., Wong, F.L., Pearcey, R.G., Joseph, P.K., Portelance, L., Crook, J., Jones, K.D.
The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix.
Cancer 86 (1999) 1528-1536

- [29] **Gruber, S.**
Mammakarzinom
In: „*Gynäkologie und Geburtshilfe*“
Gruber, S. (Hrsg.), Urban & Fischer-Verlag, München Jena, 2007, 2. Auflage, 64-65
- [30] **Harbeck, N.**
Chemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom
In: „*State of the Art, Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome*“, von Minckwitz, G. (Hrsg.), Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York, 2005, 177-184
- [31] **Hardee, M.E.**, Arcasoy, M.O., Blackwell, K.L., Kirkpatrick, J.P., Dewhirst, M.W.
Erythropoetin biology in cancer.
Clin. Cancer Res. 12 (2006) 332-339
- [32] **Hardee, M.E.**, Rabbani, Z.N., Arcasoy, M.O., Kirkpatrick, J.P., Vujaskovic, Z., Dewhirst, M.W., Blackwell, K.L.
Erythropoietin inhibits apoptosis in breast cancer cells via akt-dependent pathway without modulating in vivo chemosensitivity.
Mol Cancer Ther. 5 (2006) 356-361
- [33] **Heinemann, V.**, Abenhardt, W., Bastert, G.
Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms
In: „*Manual Mammakarzinome, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*“, Janni, W. (Hrsg.), Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York, 2007, 11. Auflage, 253-257
- [34] **Heinemann, V.**, Abenhardt, W., Bastert, G.
Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms
In: „*Manual Mammakarzinome, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*“, Janni, W. (Hrsg.), Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York, 2007, 11. Auflage, 260-268
- [35] **Hess, D.**, Koberle, D., Thurlimann, B., Pagani, O., Schonenberger, A., Mattmann, S., Rochlitz, C., Rauch, D., Schuller, J.C., Ballabeni, P., Ribbi, K.
Capecitabine and vinorelbine as first-line treatment in elderly patients (> or =65 years) with metastatic breast cancer. A phase II trial.
Oncology 73 (2007) 228-237

- [36] **Jones, S.**, Erban, J., Overmoyer, B., Budd, G.T., Hutchins, X.L., Lower, E., Laufmann, E., Laufmann, L., Sundaram, S., Urba, W., Olsen, S., Meyers, M.L., Ravdin, P.M.
Randomized trial comparing docetaxel and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer.
Breast Cancer Res Treat 82 (2003) 10
- [37] **Juneja, V.**, Keegan, P., Gootenberg, J.E., Rothmann, M.D., Shen, Y.L., Lee, K.Y., Weiss, K.D., Pazdur, R.
Continuing Reassessment of the Risks of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Cancer.
Clinical Cancer Research 14 (2008) 3242-3247
- [38] **Kaklamani, V.G.**, Gradishar, W.J.
Epirubicin versus doxorubicin: which is the anthracycline of choice for the treatment of breast cancer?
Clin Breast Cancer. 4 Suppl 1 (2003) 26-33
- [39] **Karger, S.** (2007)
PharmaNews zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms
<http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=ShowPDF&ArtikelNr=104890&Ausgabe=233247&ProduktNr=0&filename=104890.pdf>
Stand: 01.12.2010
- [40] **Karow, T.**, Lang-Roth, R.
Immunsuppressiva / Grundlagen Hämatologie und Onkologie
In: „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“
Köln, 2007, 15. Auflage, 864-866
- [41] **Klapper, L.N.**, Kirschbaum, M.H., Sela, M., Yarden, Y.
Biochemical and clinical implications of the ErbB/HER signaling network of growth factor receptors.
Adv Cancer Res 77 (2000) 25-79
- [42] **Konecny, G.**, Pauletti, G., Pegram, M., Untch, M., Dandekar, S., Aguilar, Z., Wilson, C., Rong, H.M., Bauerfeind, I., Felber, M., Wang, H.J., Beryt, M., Seshadri, R., Hepp, H., Slamon, D.J.
Quantitative association between Her-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer.
J Natl Cancer Inst 95 (2003) 142-153

- [43] **Leonard, R.**, Cervantes, G., Lui, W.
Survival update of a large phase III trial of capecitabine-docetaxel combination therapy vs. docetaxel monotherapy in patients with locally advanced or metastatic breast cancer.
Eur. J. Cancer 37 (2001) Abstr. 551
- [44] **Lueck, H.**, Minckwitz, G.V., Du Bois, A., Schrader, I., Huober, J., Heilmann, V., Beckmann, M., Stähle, A., Jackisch, C., Marth, C., Richter, B.
Epirubicin/paclitaxel (EP) vs. capecitabine/paclitaxel (XP) in first-line metastatic breast cancer (MBC): A prospective, randomized multicentre phase III study of the AGO breast cancer study group
Journal of Clinical Oncology 24 (ASCO 2006) Abstr. 517
- [45] **Meng, S.**, Tripathy, D., Shete, S., Ashfaq, R., Haley, B., Perkins, S., Beitsch, P., Khan, A., Euhus, D., Osborne, C., Frenkel, E., Hoover, S., Leitch, M., Clifford, E., Vitetta, E., Morrison, L., Herlyn, D., Terstappen, L.W., Fleming, T., Fehm, T., Tucker, T., Lane, N., Wang, J., Uhr, J.
HER-2 gene amplification can be acquired as breast cancer progresses.
Proc Natl Acad Sci 101 (2004) 9393-9398
- [46] **Meza, L.A.**, Amin, B., Horsey, M.
A phase II study of capecitabine in combination with paclitaxel as first or second line therapy in patients with metastatic breast cancer.
Proc Am Soc Clin Oncol. 20 (2001) Abstr. 2029
- [47] **Moliterni, A.**, Menare, S., Valagussa, P., Biganzoli, E., Boracchi, P., Balsari, A.
HER2 overexpression and doxorubicin in adjuvant chemotherapy for resectable breast cancer.
J Clin Oncol 21 (2003) 458-462
- [48] **Morganti, A.G.**, Forni, F., Macchia, G., Valentini, V., Smaniotto, D., Trodella, L., Calducci, M., Cellini, N.
Chemoradiation of unresectable pancreatic carcinoma: impact of pretreatment hemoglobin level on patterns of failure.
Strahlenther. Onkol. 179 (2003) 87-92
- [49] **Nährig, J.**, Högel, B., Marlow, S.
Pathologie des Mammakarzinoms
In: „*Manual Mammakarzinome, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*“, Janni, W. (Hrsg.), Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York, 2007, 11. Auflage, 67-76

- [50] **National Comprehensive Cancer Network (2008)**
Clinical Practise Guidelines in Oncology, Cancer-and Chemotherapy-induced Anemia
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf
Stand: 01.12.2010
- [51] **Newby, J.C.**, Johnston, S.R., Smith, I.E., Dowsett, M.
Expression of epidermal growth factor receptor and c-erbB2 during the development of tamoxifen resistance in human breast cancer.
Clin Cancer Res 3 (1997) 1643-1651
- [52] **Newman, S.P.**, Bates, N.P., Vernimmen, D., Parker, M.G., Hurst, H.C.
Cofactor competition between the ligand-bound oestrogen receptor and an intron 1 enhancer leads to oestrogen repression of ERBB2 expression in breast cancer.
Oncogene 9 (2000) 490-497
- [53] **O'Shaughnessy, J.**, Miles, D., Vukelja, S., Moiseyenko, V., Ayoub, J.P., Cervantes, G., Fumoleau, P., Jones, S., Lui, W.Y., Mauriac, L., Twelves, C., Van Hazel, G., Verma, S., Leonard, R.
Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III results.
J Clin Oncol 20 (2002) 2812-2823
- [54] **Paik, S.**, Bryant, J., Tan-Chiu, E., Yothers, G., Park, C., Wickerham, D.L., Wolmark, N.
HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15.
J Natl Cancer Inst 92 (2000) 1991-1998
- [55] **Paridaens, R.**, Bignazoli, L., Brunning, P., Klijn, J.G., Gamucci, T., Houston, S., Coleman, R., Schachter, J., Van Vreckem, A., Sylvester, R., Awada, A., Wildiers, J., Piccart, M.
Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross over.
J Clin Oncol 18 (2000) 724-733
- [56] **Pegram, M.D.**, Finn, R.S., Arzoo, K., Beryt, M., Pietras, R.J., Slamon, D.J.
The effect of HER-2/neu overexpression on chemotherapeutic drug sensitivity in human breast and ovarian cancer cells.
Oncogene 15 (1997) 537-547

- [57] **Perez, E.A.**, Vogel, C.L., Irwin, D.H., Kirshner, J.J., Patel, R.
Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer.
J Clin Oncol 19 (2001) 4216-4223
- [58] **Pritchard, K.I.**, Levine, M.N., Tu, D.
HER-2/neu overexpression and response to hormonal therapy in premenopausal woman in the adjuvant breast cancer setting: will it play in Peoria?
J Clin Oncol 21 (2003) 399-400
- [59] **Pritchard, K.I.**, Shepherd, L.E., O'Malley, F.P., Andrulis, I.L., Tu, D., Bramwell, V.H., Levine, M.N.
HER2 and Responsiveness of Breast Cancer to Adjuvant Chemotherapy
N Engl J Med 354 (2006) 2103-2111
- [60] **Rastelli, F.**, Crispino, S.
Factors predictive of response to hormone therapy in breast cancer.
Tumori 94 (2008) 370-383
- [61] **Ring, A.E.**, Smith, I.E., Ashley, S., Fulford, L.G., Lakhani, S.R.
Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer.
British Journal of Cancer 91 (2004) 2012-2017
- [62] **Ross, J.S.**, Fletcher, J.A.
The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy.
Stem Cells 16 (1998) 413-428
- [63] **Rossouw, J.E.**, Anderson, G.L., Prentice, R.L., LaCroix, A.Z., Kooperberg, C., Stefanick, M.L., Jackson, R.D., Beresford, S.A., Howard, B.V., Johnson, K.C., Kotchen, J.M., Ockene, J.
Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial.
JAMA 288 (2002) 321-333
- [64] **Rowlings, P.A.**, Williams, S.F., Antman, K.H., Fields, K.K., Fay, J.W., Reed, E., Pelz, C.J., Klein, J.P., Sobocinski, K.A., Kennedy, M.J., Freytes, C.O., McCarthy, P.L., Herzig, R.H., Stadtmauer, E.A., Lazarus, H.M., Pecora, A.L., Bitran, J.D., Wolff, S.N., Gale, R.P., Armitage, J.O., Vaughan, W.P., Spitzer, G., Horowitz, M.M.
Factors Correlated With Progression-Free Survival After High-Dose Chemotherapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Metastatic Breast Cancer.
JAMA 282 (1999) 1335-1343

- [65] **Royston, P.**, Altman, D.G., Sauerbrei, W.
Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea.
Statistics in Medicine 25 (2006) 127–141
- [66] **Safra, T.**, Groshen, S., Jeffers, S., Tsao-Wei, D.D., Zhou, L., Muderspach, L., Roman, L., Morrow, C.P., Burnett, A., Muggia, F.M.
Treatment of patients with ovarian carcinoma with pegylated liposomal doxorubicin: analysis of toxicities and predictors of outcome.
Cancer 91 (2001) 90-100
- [67] **Saville, D.J.**
Multiple Comparison Procedures: The Practical Solution.
The American Statistician 44 (1990) 174-180
- [68] **Scandinavian Breast Group Trial 9401**, Tanner, M., Isola, J., Wiklund, T., Erikstein, B., Kellokumpu-Lethinen, P., Malmström, P., Wilking, N., Nilsson, J., Bergh, J.
Topoisomerase II α Gene Amplifikation Predicts Favorable treatment Response to Tailored and Dose-Escalated Anthracycline-Based Adjuvant Chemotherapy in HER-2/neu-Amplified Breast Cancer.
J Clin Oncol 24 (2006) 2409-2411
- [69] **Schön, D.**, Bertz, J., Görsch, B.
Die Dachdokumentation Krebs.
Gesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 47 (2004) 429–436
- [70] **Shou, J.**, Massarweh, S., Osborne, C.K., Wakeling, A.E., Ali, S., Weiss, H., Schiff, R.
Mechanisms of tamoxifen resistance: Increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer.
J Natl Cancer Inst 96 (2004) 926-935
- [71] **Silver, D.F.**, Piver, M.S.
Effects of recombinant human erythropoietin on the antitumor effect of cisplatin in SCID mice bearing human ovarian cancer: a possible oxygen effect.
Gynecol Oncol 73 (1999) 280-284
- [72] **Slamon, D.**
Herceptin: increasing survival in metastatic breast cancer.
Eur J Oncol Nurs 4 (2000) 24-29
- [73] **Slamon, D.J.**, Clark, G.M., Wong, S.G., Levin, W.J., Ullrich, A., McGuire, W.L.
Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene.
Science 235 (1987) 177-182

- [74] **Slamon, D.J.**, Leyland-Jones, B., Shak S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., Fleming, T., Eiermann, W., Wolter, J., Pegram, M., Baselga, J., Norton, L.
Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2.
N Engl J Med 344 (2001) 783-792
- [75] **Sledge, G.W.**, Neuberg, D., Bernardo, P., Ingle, J.N., Martino, S., Rowinsky, E.K., Wood, W.C.
Phase III Trial of Doxorubicin, Paclitaxel, and the Combination of Doxorubicin and Paclitaxel as Front-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: An Intergroup Trial
J Clin Oncol 21 (2003) 588-592
- [76] **Srkies, K.**, Badzio, A., Jassem, J.
Clinical relevance of hemoglobin level in cervical cancer patients administered definitive radiotherapy.
Acta Oncologica 45 (2006) 695-701
- [77] **Statistisches Bundesamt Deutschland** (2009)
Sterbefälle weiblich 2009 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems:
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleWeiblich,templateId=renderPrint.psml>
Stand: 01.12.2010
- [78] **Suo, Z.**, Risberg, B., Kalsson, M.G., Willman, K., Tierens, A., Skovlund, E., Nesland, J.M.
EGFR family expression in breast carcinomas. c-erbB-2 and c-erbB-4 receptors have different effects on survival.
J Pathol 196 (2002) 17-25
- [79] **Suzuki, T.**, Miki, Y., Moriya, T., Shimada, N., Ishida, T., Hirakawa, H., Ohuchi, N., Sasano, H.
Estrogen-related receptor alpha in human breast carcinoma as a potent prognostic factor.
Cancer Research 64 (2004) 4670-4676
- [80] **Sytkowski, A.J.**
Does erythropoietin have a dark side? Epo signaling and cancer cells.
Sci STKE. Issue 395 (2007) pe38

- [81] **Winter, W.E.**, Maxwell, G.L., Tian, C., Sobel, E., Rose, G.S., Thomas, G., Carlson, J.W.
Association of hemoglobin level with survival in cervical carcinoma patients treated with concurrent cisplatin and radiotherapy: a Gynecologic Oncology Group Study.
Gynecol Oncol.94 (2004) 495-501
- [82] **Wittekind, Ch.**, Riede, U.-N.
Mammakarzinome
In: „*Allgemeine und spezielle Pathologie*“
Riede, U.-N., Schaefer, H.-E. (Hrsg.), Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 2001, 4. Auflage, 960-961
- [83] **Witton, C.J.**, Reeves, J.R., Going, J.J., Cooke, T.G., Bartlett, J.M.
Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer.
J Pathol 200 (2003) 290-297

8. Anhang**8.1. Tabellen: Subgruppenanalyse im Gesamtkollektiv****8.1.1. Tabelle: Progressionsfreie Überlebenszeit**

Variable	Fallzahl	Ereignisse	% der Ereignisse	p-Wert	Median	KI	1-Jahr	2-Jahre
Her2-Score	197	147	74,6	0,012	9,9	8,1 ; 11,7	0,394	0,151
1	36	18	50,0		19,1	13,2 ; 25,0	0,663	0,410
2	46	35	76,1		9,1	5,8 ; 12,4	0,318	0,197
3								
Östrogenrezeptor				0,007				
negativ	88	66	75,0		8,2	6,2 ; 10,2	0,314	0,083
positiv	240	171	71,3		11,0	9,3 ; 12,8	0,445	0,212
Progesteronrezeptor				0,148				
negativ	131	95	72,5		9,9	8,7 ; 11,1	0,351	0,137
positiv	197	142	72,1		10,5	8,1 ; 12,8	0,448	0,206
Altersquartile				0,996				
1: Alter <= 50	88	60	68,2		9,5	7,5 ; 11,6	0,416	0,194
2: 50 < Alter <= 58	86	64	74,4		8,3	5,9 ; 10,7	0,393	0,170
3: 58 < Alter <= 64	80	55	68,8		11,6	9,6 ; 13,6	0,452	0,186
4: 64 < Alter	81	62	76,5		9,9	7,6 ; 12,2	0,394	0,175
Alters-Median				0,546				
1: Alter <= 57,5	167	120	71,9		9,1	7,6 ; 10,6	0,386	0,171
2: Alter > 57,5	168	121	72,0		11,1	9,5 ; 12,6	0,439	0,192
BMI-Quartile				0,781				
1: BMI <= 22,9	82	58	70,7		8,4	6,7 ; 10,0	0,376	0,211
2: 22,9 < BMI <= 25,6	84	64	76,2		11,3	9,5 ; 13,0	0,472	0,174
3: 25,6 < BMI <= 28,9	84	59	70,2		10,1	6,9 ; 13,2	0,400	0,189
4: 28,9 < BMI	85	60	70,6		9,0	6,5 ; 11,4	0,396	0,171
BMI-Median				0,593				
1: BMI <= 25,6	166	122	73,5		10,4	8,9 ; 11,9	0,426	0,189
2: BMI > 25,6	169	119	70,4		9,8	7,7 ; 11,8	0,398	0,179
Menopausenalter				0,842				
0: Alter <= 50,5	94	65	69,1		9,5	7,4 ; 11,7	0,423	0,204
1: Alter > 50,5	241	176	73,0		10,4	8,7 ; 12,0	0,408	0,174
Metastasenanzahl				0,790				
pI (1-3 Metastasen)	311	223	71,7		10,0	8,6 ; 11,4	0,408	0,186
pII (>3 Metastasen)	24	18	75,0		10,4	2,5 ; 18,2	0,463	0,137

Tabelle 17: Subgruppenanalyse im Gesamtkollektiv: progressionsfreie Überlebenszeit

8.1.2. Tabelle: Überlebenszeit

Variable	Fallzahl	Ereignisse	% der Ereignisse	p-Wert	Median	KI	1-Jahr	2-Jahre
Her2-Score				0,006				
1	197	98	49,7		20,5	17,2 ; 23,8	0,807	0,408
2	36	7	19,4		35,9	22,0 ; 49,8	0,862	0,710
3	46	17	37,0		33,5	16,6 ; 50,5	0,750	0,516
Östrogenrezeptor				0,003				
negativ	88	41	46,6		17,2	14,4 ; 20,0	0,702	0,345
positiv	240	101	42,1		28,2	23,4 ; 33,1	0,849	0,542
Progesteronrezeptor				0,013				
negativ	131	64	48,9		19,4	17,0 ; 21,9	0,769	0,381
positiv	197	78	39,6		29,6	23,0 ; 36,2	0,838	0,565
Altersquartile				0,393				
1: Alter <= 50	88	29	33,0		26,9	\$ ²	0,891	0,557
2: 50 < Alter <= 58	86	41	47,7		22,0	12,1 ; 31,8	0,757	0,499
3: 58 < Alter <= 64	80	32	40,0		23,7	14,9 ; 32,6	0,806	0,488
4: 64 < Alter	81	42	51,9		20,5	15,6 ; 25,5	0,806	0,425
Alters-Median				0,359				
1: Alter <= 57,5	167	67	40,1		26,1	19,1 ; 33,1	0,822	0,533
2: Alter > 57,5	168	77	45,8		22,2	18,5 ; 25,9	0,808	0,456
BMI-Quartile				0,929				
1: BMI <= 22,9	82	37	45,1		21,9	18,3 ; 25,5	0,806	0,451
2: 22,9 < BMI <= 25,6	84	41	48,8		23,7	18,2 ; 29,3	0,823	0,468
3: 25,6 < BMI <= 28,9	84	32	38,1		35,9	14,9 ; 56,8	0,818	0,533
4: 28,9 < BMI	85	34	40,0		28,8	19,9 ; 37,7	0,813	0,517
BMI-Median				0,517				
1: BMI <= 25,6	166	78	47,0		23,1	19,4 ; 26,9	0,814	0,460
2: BMI > 25,6	169	66	39,1		28,8	20,7 ; 36,9	0,815	0,525
Menopausenalter				0,147				
0: Alter <= 50,5	94	32	34,0		28,8	19,5 ; 38,1	0,874	0,565
1: Alter > 50,5	241	112	46,5		22,2	18,4 ; 30,0	0,793	0,466
Metastasenanzahl				0,889				
pI (1-3 Metastasen)	311	134	43,1		23,7	19,9 ; 27,6	0,823	0,491
pII (>3 Metastasen)	24	10	41,7		31,0	14,2 ; 47,8	0,647	0,509

Tabelle 18: Subgruppenanalyse im Gesamtkollektiv: Überlebenszeit

² konnte nicht berechnet werden

8.1.3. Tabelle: Zeit bis zur Progression

Variable	Fallzahl	Ereignisse	% der Ereignisse	p-Wert	Median	KI	1-Jahr	2-Jahre
Her2-Score				0,051				
1	197	121	61,4		11,0	9,5 ; 12,6	0,437	0,230
2	36	16	44,4		19,1	12,2 ; 26,0	0,716	0,442
3	46	28	60,9		10,4	7,6 ; 13,1	0,381	0,315
Östrogenrezeptor				0,181				
negativ	88	49	55,7		10,1	7,5 ; 12,7	0,394	0,256
positiv	240	147	61,3		11,8	9,8 ; 13,8	0,480	0,264
Progesteronrezeptor				0,541				
negativ	131	75	57,3		11,0	10,0 ; 12,1	0,414	0,252
positiv	197	121	61,4		11,8	9,0 ; 14,5	0,483	0,259
Altersquartile				0,965				
1: Alter <= 50	88	51	58,0		9,9	7,3 ; 12,6	0,443	0,298
2: 50 < Alter <= 58	86	51	59,3		11,1	8,8 ; 13,3	0,475	0,245
3: 58 < Alter <= 64	80	49	61,3		11,9	10,4 ; 13,3	0,484	0,218
4: 64 < Alter	81	49	60,5		11,1	9,1 ; 13,1	0,435	0,260
Alters-Median				0,530				
1: Alter <= 57,5	167	101	60,5		10,4	8,2 ; 12,5	0,437	0,241
2: Alter > 57,5	168	99	58,9		11,8	10,4 ; 13,2	0,480	0,264
BMI-Quartile				0,815				
1: BMI <= 22,9	82	46	56,1		9,5	7,6 ; 11,5	0,421	0,297
2: 22,9 < BMI <= 25,6	84	53	63,1		12,6	9,9 ; 15,3	0,526	0,240
3: 25,6 < BMI <= 28,9	84	49	58,3		11,1	8,9 ; 13,2	0,440	0,281
4: 28,9 < BMI	85	52	61,2		10,7	7,4 ; 13,9	0,437	0,222
BMI-Median				0,511				
1: BMI <= 25,6	166	99	59,6		11,3	8,9 ; 13,6	0,477	0,262
2: BMI > 25,6	169	101	59,8		11,0	8,9 ; 13,2	0,438	0,249
Menopausenalter				0,841				
0: Alter <= 50,5	94	54	57,4		10,1	6,4 ; 13,8	0,464	0,303
1: Alter > 50,5	241	146	60,6		11,3	9,9 ; 12,6	0,456	0,236
Metastasenanzahl				0,967				
pI (1-3 Metastasen)	311	186	59,8		11,1	9,8 ; 12,3	0,450	0,257
pII (>3 Metastasen)	24	14	58,3		13,8	5,2 ; 22,4	0,586	0,208

Tabelle 19: Subgruppenanalyse im Gesamtkollektiv: Zeit bis zur Progression

8.2. Tabellen: Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Therapieregime**8.2.1. Tabelle: Progressionsfreie Überlebenszeit**

Variable	Fallzahl	Ereignisse	% der Ereignisse	p-Wert	Median	KI	1-Jahr	2-Jahre
Her2-Score								
1				0,573				
Arm A	92	67	72,8		9,0	6,5 ; 11,4	0,410	0,158
Arm B	105	80	76,2		10,1	8,2 ; 12,0	0,376	0,141
2				0,104				
Arm A	17	8	47,1		20,8	\$	0,882	0,480
Arm B	19	10	52,6		8,3	4,5 ; 12,0	0,403	0,403
3				0,324				
Arm A	29	22	75,9		7,5	5,5 ; 9,5	0,247	0,197
Arm B	17	13	76,5		11,3	9,6 ; 12,9	0,441	0,184
Östrogenrezeptor								
negativ				0,908				
Arm A	40	31	77,5		8,0	6,9 ; 9,1	0,321	\$
Arm B	48	35	72,9		9,9	7,1 ; 12,8	0,306	0,082
positiv				0,995				
Arm A	126	88	69,8		10,0	7,4 ; 12,6	0,450	0,225
Arm B	114	83	72,8		11,1	9,6 ; 12,6	0,438	0,197
Progesteronrezeptor								
negativ				0,361				
Arm A	66	47	71,2		9,8	8,0 ; 11,5	0,374	0,180
Arm B	65	48	73,8		10,1	7,9 ; 12,3	0,322	0,083
positiv				0,564				
Arm A	100	72	72,0		9,1	5,5 ; 12,7	0,445	0,201
Arm B	97	70	72,2		11,0	8,8 ; 13,3	0,449	0,211
Altersquartile								
1: Alter <= 50				0,454				
Arm A	42	29	69,0		11,7	5,5 ; 17,9	0,489	0,169
Arm B	46	31	67,4		9,2	7,3 ; 11,2	0,329	0,197
2: 50 < Alter <= 58				0,064				
Arm A	43	26	60,5		10,4	6,3 ; 14,4	0,448	0,310
Arm B	43	38	88,4		8,3	5,6 ; 10,9	0,343	0,059
3: 58 < Alter <= 64				0,837				
Arm A	41	28	68,3		11,1	6,7 ; 15,4	0,420	0,205
Arm B	39	27	69,2		11,8	9,4 ; 14,2	0,486	0,162
4: 64 < Alter				0,011				
Arm A	41	37	90,0		8,9	7,6 ; 10,3	0,328	0,082
Arm B	40	25	62,5		11,8	8,8 ; 14,7	0,463	0,311

Tabelle 20: Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Therapieregime: progressionsfreie Überlebenszeit (Teil I)

Variable	Fallzahl	Ereignisse	% der Ereignisse	p-Wert	Median	KI	1-Jahr	2-Jahre
Alters-Median								
1: Alter <= 57,5				0,099				
Arm A	80	53	66,3		10,4	5,7 ; 15,0	0,455	0,226
Arm B	87	67	77,0		8,4	6,9 ; 9,7	0,319	0,121
2: Alter > 57,5				0,147				
Arm A	87	67	77,0		9,1	7,3 ; 10,9	0,393	0,167
Arm B	81	54	66,7		11,8	10,0 ; 13,6	0,488	0,222
BMI-Quartile								
1: BMI <= 22,9				0,173				
Arm A	37	29	78,4		7,8	6,2 ; 9,4	0,255	0,182
Arm B	45	29	64,4		10,1	3,1 ; 17,1	0,492	0,242
2: 22,9 < BMI <= 25,6				0,747				
Arm A	40	30	75,0		13,7	9,9 ; 17,5	0,501	0,174
Arm B	44	34	77,3		10,9	9,4 ; 12,4	0,442	0,176
3: 25,6 < BMI <= 28,9				0,729				
Arm A	43	31	72,1		9,8	5,5 ; 14,0	0,451	0,169
Arm B	41	28	68,3		10,4	6,5 ; 14,2	0,343	0,214
4: 28,9 < BMI				0,059				
Arm A	47	30	63,8		9,1	3,9 ; 14,3	0,471	0,268
Arm B	38	30	78,9		8,5	5,1 ; 12,0	0,302	0,045
BMI-Median								
1: BMI <= 25,6				0,386				
Arm A	77	59	76,6		9,2	6,8 ; 11,5	0,383	0,176
Arm B	89	63	70,8		10,9	8,9 ; 12,9	0,464	0,205
2: BMI > 25,6				0,253				
Arm A	90	61	67,8		9,8	6,0 ; 13,5	0,461	0,219
Arm B	79	58	73,4		10,1	7,8 ; 12,4	0,322	0,129
Menopausenalter								
0: Alter <= 50,5				0,555				
Arm A	45	31	68,9		11,7	5,2 ; 18,2	0,478	0,191
Arm B	49	34	69,4		9,2	7,2 ; 11,2	0,357	0,204
1: Alter > 50,5				0,816				
Arm A	122	89	73,0		9,1	7,2 ; 11,0	0,400	0,188
Arm B	119	87	73,1		10,9	9,5 ; 12,4	0,416	0,156
Metastasenanzahl								
pI (1-3 Metastasen)				0,862				
Arm A	154	110	71,4		9,8	7,7 ; 11,8	0,429	0,198
Arm B	157	113	72,0		10,1	8,5 ; 11,7	0,385	0,175
pII (>3 Metastasen)				0,693				
Arm A	13	10	76,9		6,2	5,3 ; 7,1	0,338	0,127
Arm B	11	8	72,7		16,2	8,4 ; 24,0	0,635	0,127

Tabelle 20: Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Therapieregime: progressionsfreie Überlebenszeit (Teil II)

8.2.2. Tabelle: Überlebenszeit

Variable	Fallzahl	Ereignisse	% der Ereignisse	p-Wert	Median	KI	1-Jahr	2-Jahre
Her2-Score								
1				0,395				
Arm A	92	47	51,1		19,9	15,5 ; 24,3	0,761	0,356
Arm B	105	51	48,6		21,9	17,6 ; 26,2	0,836	0,430
2				0,006				
Arm A	17	1	5,9		\$	\$	\$	0,857
Arm B	19	6	31,6		35,9	\$	0,677	0,000
3				0,523				
Arm A	29	10	34,5		33,5	\$	0,721	0,586
Arm B	17	7	41,2		22,0	17,8 ; 26,2	0,718	\$
Östrogenrezeptor								
negativ				0,898				
Arm A	40	20	50,0		18,5	14,1 ; 22,3	0,678	0,385
Arm B	48	21	43,8		15,5	13,1 ; 17,9	0,708	0,297
positiv				0,915				
Arm A	126	50	39,7		28,8	21,2 ; 36,4	0,826	0,558
Arm B	114	51	44,7		24,7	17,2 ; 32,2	0,874	0,529
Progesteronrezeptor								
negativ				0,370				
Arm A	66	33	50,0		21,0	16,5 ; 25,5	0,768	0,408
Arm B	65	31	47,7		18,2	15,2 ; 21,2	0,761	0,375
positiv				0,906				
Arm A	100	37	37,0		32,3	25,9 ; 38,6	0,803	0,597
Arm B	97	41	42,3		29,6	20,2 ; 39,0	0,875	0,540
Altersquartile								
1: Alter <= 50				0,783				
Arm A	42	14	33,3		28,8	24,7 ; 32,9	0,868	0,661
Arm B	46	15	32,6		23,9	\$	0,913	0,454
2: 50 < Alter <= 58				0,011				
Arm A	43	13	30,2		36,6	\$	0,791	0,636
Arm B	43	28	65,1		19,9	17,2 ; 22,6	0,728	0,387
3: 58 < Alter <= 64				0,204				
Arm A	41	19	46,3		22,2	17,3 ; 27,1	0,772	0,414
Arm B	39	13	33,3		29,6	\$	0,843	0,571
4: 64 < Alter				0,152				
Arm A	41	25	61,0		18,6	14,1 ; 23,1	0,729	0,371
Arm B	40	17	42,5		21,9	15,4 ; 28,4	0,886	0,481

Tabelle 21: Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Therapieregime: Überlebenszeit (Teil I)

Variable	Fallzahl	Ereignisse	% der Ereignisse	p-Wert	Median	KI	1-Jahr	2-Jahre
Alters-Median								
1: Alter ≤ 57,5				0,061				
Arm A	80	26	32,5		36,6	21,3 ; 51,9	0,833	0,644
Arm B	87	41	47,1		22,0	17,8 ; 26,2	0,810	0,439
2: Alter > 57,5				0,124				
Arm A	87	45	51,7		20,5	16,5 ; 24,6	0,752	0,410
Arm B	81	32	39,5		24,4	14,9 ; 33,9	0,869	0,509
BMI-Quartile								
1: BMI ≤ 22,9				0,295				
Arm A	37	16	43,2		28,2	14,9 ; 41,6	0,834	0,575
Arm B	45	21	46,7		20,8	17,7 ; 24,0	0,771	0,325
2: 22,9 < BMI ≤ 25,6				0,157				
Arm A	40	22	55,0		19,9	15,5 ; 24,3	0,738	0,381
Arm B	44	19	43,2		25,6	15,6 ; 35,6	0,898	0,546
3: 25,6 < BMI ≤ 28,9				0,988				
Arm A	43	16	37,2		23,5	13,9 ; 33,1	0,862	0,496
Arm B	41	16	39,0		35,9	16,8 ; 54,9	0,777	0,566
4: 28,9 < BMI				0,715				
Arm A	47	17	36,2		28,8	\$	0,743	0,585
Arm B	38	17	44,7		20,5	14,8 ; 26,1	0,907	0,433
BMI-Median								
1: BMI ≤ 25,6				0,833				
Arm A	77	38	49,4		23,7	16,1 ; 31,4	0,783	0,475
Arm B	89	40	44,9		21,9	17,8 ; 26,1	0,838	0,444
2: BMI > 25,6				0,785				
Arm A	90	33	36,7		28,8	22,9 ; 34,7	0,796	0,544
Arm B	79	33	41,8		24,7	14,3 ; 35,2	0,838	0,504
Menopausenalter								
0: Alter ≤ 50,5				0,911				
Arm A	45	16	35,6		28,8	24,7 ; 32,9	0,828	0,639
Arm B	49	16	32,7		23,9	13,7 ; 34,1	0,917	0,496
1: Alter > 50,5				0,792				
Arm A	122	55	45,1		23,7	15,8 ; 31,6	0,777	0,471
Arm B	119	57	47,9		20,9	16,5 ; 25,4	0,809	0,461
Metastasenanzahl								
pI (1-3 Metastasen)				0,932				
Arm A	154	66	42,9		26,1	20,7 ; 31,5	0,801	0,507
Arm B	157	68	43,3		23,1	18,8 ; 27,5	0,844	0,476
pII (>3 Metastasen)				0,828				
Arm A	13	5	38,5		\$		0,671	0,575
Arm B	11	5	45,5		21,9	14,9 ; 28,9	0,750	0,450

Tabelle 21: Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Therapieregime: Überlebenszeit (Teil II)

8.2.3. Tabelle: Zeit bis zur Progression

Variable	Fallzahl	Ereignisse	% der Ereignisse	p-Wert	Median	KI	1-Jahr	2-Jahre
Her2-Score								
1				0,215				
Arm A	92	50	54,3		11,1	6,6 ; 16,0	0,438	0,211
Arm B	105	71	67,6		10,9	9,1 ; 12,8	0,405	0,155
2				0,286				
Arm A	17	8	47,1		20,8	\$	0,819	0,480
Arm B	19	8	42,1		32,3	\$	0,510	0,510
3				0,154				
Arm A	29	19	65,5		9,1	6,6 ; 11,6	0,228	0,171
Arm B	17	9	52,9		16,9	7,5 ; 26,2	0,446	0,000
Östrogenrezeptor								
negativ				0,504				
Arm A	40	20	50,0		10,4	7,5 ; 13,2	0,422	\$
Arm B	48	29	60,4		10,1	6,2 ; 14,0	0,367	0,202
positiv				0,989				
Arm A	126	76	60,3		11,1	7,3 ; 15,0	0,475	0,277
Arm B	114	71	62,3		11,8	10,1 ; 13,6	0,482	0,244
Progesteronrezeptor								
negativ				0,278				
Arm A	66	35	53,0		11,1	9,6 ; 12,5	0,439	0,330
Arm B	65	40	61,5		10,9	9,6 ; 12,2	0,384	0,157
positiv				0,660				
Arm A	100	61	61,0		10,0	6,2 ; 13,9	0,475	0,252
Arm B	97	60	61,9		11,8	9,2 ; 14,5	0,488	0,263
Altersquartile								
1: Alter <= 50				0,322				
Arm A	42	23	54,8		13,6	6,0 ; 21,3	0,523	0,291
Arm B	46	28	60,9		9,2	7,3 ; 11,2	0,359	0,283
2: 50 < Alter <= 58				0,064				
Arm A	43	20	46,5		15,0	7,9 ; 22,0	0,533	0,410
Arm B	43	31	72,1		10,9	7,7 ; 14,2	0,422	0,095
3: 58 < Alter <= 64				0,945				
Arm A	41	26	63,4		11,1	7,4 ; 14,7	0,441	0,235
Arm B	39	23	59,0		12,2	10,8 ; 13,6	0,532	0,196
4: 64 < Alter				0,059				
Arm A	41	28	68,3		9,0	7,1 ; 10,8	0,366	0,147
Arm B	40	21	52,5		11,8	7,2 ; 16,5	0,498	0,390

Tabelle 22: Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Therapieregime: Zeit bis zur Progression (Teil I)

Variable	Fallzahl	Ereignisse	% der Ereignisse	p-Wert	Median	KI	1-Jahr	2-Jahre
Alters-Median								
1: Alter ≤ 57,5				0,051				
Arm A	80	42	52,5		13,6	7,8 ; 19,4	0,506	0,337
Arm B	87	59	67,8		9,2	7,2 ; 11,3	0,371	0,161
2: Alter > 57,5				0,222				
Arm A	87	55	63,2		10,0	7,8 ; 12,3	0,433	0,224
Arm B	81	44	54,3		12,6	9,9 ; 15,2	0,528	0,314
BMI-Quartile								
1: BMI ≤ 22,9				0,170				
Arm A	37	24	64,9		8,4	6,6 ; 10,1	0,293	0,209
Arm B	45	22	48,9		13,6	7,9 ; 19,4	0,547	0,386
2: 22,9 < BMI ≤ 25,6				0,356				
Arm A	40	22	55,0		13,7	9,0 ; 18,5	0,555	0,304
Arm B	44	31	70,5		12,1	9,9 ; 14,4	0,500	0,199
3: 25,6 < BMI ≤ 28,9				0,883				
Arm A	43	25	58,1		11,0	5,2 ; 16,9	0,489	0,285
Arm B	41	24	58,5		11,1	8,7 ; 13,5	0,385	0,275
4: 28,9 < BMI				0,071				
Arm A	47	26	55,3		12,3	5,2 ; 19,4	0,517	0,314
Arm B	38	26	68,4		9,0	5,3 ; 12,7	0,333	0,074
BMI-Median								
1: BMI ≤ 25,6				0,708				
Arm A	77	46	59,7		11,1	8,4 ; 13,8	0,430	0,259
Arm B	89	53	59,6		12,2	9,3 ; 15,0	0,519	0,267
2: BMI > 25,6				0,251				
Arm A	90	51	56,7		12,3	8,0 ; 16,6	0,503	0,299
Arm B	79	50	63,3		10,7	7,5 ; 13,8	0,359	0,187
Menopausenalter								
0: Alter ≤ 50,5				0,242				
Arm A	45	23	51,1		13,7	6,0 ; 21,5	0,544	0,331
Arm B	49	31	63,3		9,2	7,2 ; 11,2	0,385	0,272
1: Alter > 50,5				0,859				
Arm A	122	74	60,6		10,4	8,4 ; 12,3	0,438	0,248
Arm B	119	72	60,5		11,8	10,8 ; 12,8	0,472	0,219
Metastasenanzahl								
pI (1-3 Metastasen)				0,545				
Arm A	154	89	57,8		11,1	7,9 ; 14,2	0,471	0,284
Arm B	157	97	61,8		11,0	9,6 ; 12,5	0,427	0,231
pII (>3 Metastasen)				0,668				
Arm A	13	8	61,5		9,1	4,1 ; 14,1	0,435	0,163
Arm B	11	6	54,5		16,2	10,0 ; 22,4	0,762	0,229

Tabelle 22: Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Therapieregime: Zeit bis zur Progression (Teil II)

8.3. Multiple Testproblematik

(mit freundlicher Unterstützung von Dr. rer. nat. T. Schuster, Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum Rechts der Isar der TU München)

Wenn ein statistischer Test durchgeführt wird, erhält man einen sogenannten p-Wert, der mit dem vorher festgesetzten Signifikanzniveau (in der Regel 5%) verglichen wird. Ist der p-Wert kleiner als das festgesetzte Signifikanzniveau von 5%, bedeutet dies, dass mit maximal 5% Wahrscheinlichkeit der festgestellte Unterschied³ nur zufällig aufgetreten ist – d.h. also, dass in der Grundgesamtheit gar kein Unterschied vorliegt, obwohl die Stichprobe einen solchen plausibel macht (ungünstige zufällige Auswahl der Stichprobe).

Wenn mehrere Tests bezüglich einer oder mehrerer Fragestellungen an einem Kollektiv (Stichprobe) durchgeführt werden, steigt die Wahrscheinlichkeit, *zufällig signifikante* Ergebnisse zu erhalten – also Ergebnisse, die eine Abweichung von der Nullhypothese deklarieren, obwohl sie nicht zutrifft. Formal gilt für multiple Tests folgende Beziehung:

Die Wahrscheinlichkeit, dass von k Tests mindestens ein Testergebnis *zufällig signifikant* ist, beträgt:

$$1 - (1 - \alpha)^k$$

Dabei entspricht α dem Signifikanzniveau, also $\alpha = 0.05$ (5%)

Beispiel: Werden $k = 3$ Tests bzgl. einer Fragestellung durchgeführt, so folgt daraus:

$$1 - 0.95^3 = 0.1426 = 14.26 \%$$

D.h. mit 14,26%iger Wahrscheinlichkeit erhält man mindestens ein Ergebnis, welches zufällig bedingt ist und nur auf die zufällig ungünstige Ziehung der Stichprobe zurückzuführen ist. Um diese Misere zu umgehen, kann z.B. eine sogenannte **Bonferroni-Adjustierung** [6] des Signifikanzniveaus vorgenommen werden:

Dabei wird das Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ auf $\alpha^* = 0.05 / k$ adjustiert und somit der *Fehler erster Art* mit maximal 5% auch für alle k Tests eingehalten. Demnach betrachten wir nur noch die Merkmalsunterschiede als signifikant, für die der Test einen p-Wert von kleiner als $0.05 / 3 = 0.01667$ aufweist.

Zur Kontrolle: Die Wahrscheinlichkeit bei $k = 3$ Tests zum Niveau α^* mindestens eine falsche Signifikanzaussage zu erhalten, beträgt nun $1 - (1 - 0.01667)^3 = 0.04917$ und damit weniger als 5%.

³ ein beliebiger Unterschied zur Nullhypothese

Bei einer sehr großen Anzahl von Tests wird das adjustierte Niveau sehr klein, so dass zwar der Fehler 1. Art von max. 5% eingehalten wird, dadurch aber auch die Entdeckungswahrscheinlichkeit (Power) von tatsächlich zugrunde liegenden Zusammenhängen / Unterschieden sehr gering wird.

8.4. Allgemeinzustand nach ECOG

Punktzahl	Beschreibung
0	Vollkommen aktiv, in der Lage, alle Tätigkeiten wie vor der Erkrankung ohne Einschränkung auszuführen.
1	Eingeschränkt bei körperlich anstrengenden Aktivitäten, aber gehfähig und in der Lage, leichte oder sitzende Tätigkeiten auszuführen, z.B. leichte Hausarbeit, Büroarbeit.
2	Gehfähig und in der Lage, sich selbst zu versorgen, aber unfähig, irgendwelche Arbeiten zu verrichten. Mehr als 50% der Wachstunden auf den Beinen.
3	Nur bedingt fähig, sich selbst zu versorgen, mehr als 50% der Wachstunden ans Bett oder den Stuhl gefesselt.
4	Völlig behindert. Keineswegs in der Lage, sich selbst zu versorgen. Völlig ans Bett und an den Stuhl gefesselt.

Tabelle 23: Allgemeinzustand nach ECOG