

Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle)

## **Profitieren Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom von der Teilnahme an klinischen Studien?**

Analyse von Überlebensdaten des Interdisziplinären  
Brustzentrums der Frauenklinik der TU München der Jahre 2002-  
2006

Nina Stephanie Simstich

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

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

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle

2. Priv.-Doz. Dr. V. R. Seifert-Klauss

Die Dissertation wurde am 17.11.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.02.2011 angenommen

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>7</b>
<b>2 Grundlagen .....</b>	<b>8</b>
2.1 Definition klinischer Studien.....	8
2.2 Studiendesign .....	9
2.3 Warum nehmen Patienten an Studien teil?.....	12
2.4 Warum nehmen Patienten nicht an Studien teil? .....	14
2.4.1 Mögliche Gründe von Seiten der Patienten .....	14
2.4.2 Gründe von Seiten der Ärzte .....	15
2.5 Epidemiologie des Mammakarzinoms .....	16
2.6 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms .....	17
<b>3 Problemstellung und Zielsetzung .....</b>	<b>20</b>
<b>4 Material und Methodik.....</b>	<b>22</b>
4.1 Patientenkollektive .....	22
4.1.1 Vorbereitende Untersuchung zur Studienlage für Mammakarzinompatientinnen.....	22
4.1.2 Hauptanalyse: Benefit für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom durch Studienteilnahme.....	23
4.2 Statistische Auswertung .....	24
<b>5 Ergebnisse.....</b>	<b>25</b>
5.1 Vorbereitende Untersuchung zur Studienlage für Mammakarzinompatientinnen.....	25
5.1.1 Patientencharakteristika .....	25
5.1.1.1 Altersverteilung.....	25
5.1.1.2 Tumorstadium.....	26
5.1.2 Vergleich zwischen Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen.....	28
5.1.2.1 Altersverteilung.....	30
5.1.2.2 Tumorgröße.....	31
5.1.2.3 Nodalstatus .....	32
5.1.2.4 Metastasierungsstadium.....	32
5.1.2.5 Grading.....	33
5.1.2.6 Hormonrezeptor- und des Her-2/neu Status .....	34
5.1.2.7 Zusammengefasste Ergebnisse der Vorstudie.....	35

5.2	Hauptanalyse: Untersuchung der Behandlungseffektivität für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in Abhängigkeit von einer Studienteilnahme.....	36
5.2.1	Patientencharakteristika .....	36
5.2.1.1	Altersverteilung.....	36
5.2.1.2	Tumorstadium.....	37
5.2.2	Operationsart .....	40
5.2.3	Strahlentherapie .....	41
5.2.4	Auftreten von Fernmetastasen .....	41
5.2.4.1	Entwicklung von Metastasen in Abhängigkeit vom Grading .....	42
5.2.4.2	Entwicklung von Metastasen in Abhängigkeit von der Tumorgroße .....	43
5.2.4.3	Entwicklung von Metastasen in Abhängigkeit vom Nodalstatus .....	45
5.2.5	Studienteilnahme.....	46
5.2.6	Vergleich zwischen Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen.....	47
5.2.6.1	Alter bei Erstdiagnose und bei Auftreten von Fernmetastasen.....	47
5.2.6.2	Krankheitsfreies Überleben nach Erstdiagnose bis zum Auftreten von Fernmetastasen.....	48
5.3	Analyse des progressfreien Überlebens .....	49
5.3.1	Gesamtkollektiv .....	49
5.3.2	Progressfreies Überleben in Abhängigkeit von einer Studienteilnahme .....	50
5.3.3	Progressfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei Fernmetastasierung .....	52
5.3.4	Progressfreies Überleben in Abhängigkeit vom krankheitsfreien Intervall nach Erstdiagnose.....	53
5.4	Analyse der Überlebensdaten .....	54
5.4.1	Überlebensraten des Gesamtkollektives .....	54
5.4.2	Überlebensraten in Abhängigkeit von einer Studienteilnahme .....	57
5.4.3	Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter bei Fernmetastasierung.....	59
5.4.4	Überlebensraten in Abhängigkeit vom krankheitsfreien Überlebens .....	60
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>62</b>
6.1	Literaturüberblick.....	62
6.1.1	Allgemeine onkologische Erkrankungen .....	62
6.1.2	Hämatologische Erkrankungen.....	63
6.1.2.1	Pädiatrische Patienten.....	63
6.1.2.2	Erwachsene Patienten.....	64
6.1.2.3	Fazit .....	65
6.1.3	Lungenkarzinom.....	65
6.1.3.1	Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom .....	65
6.1.3.2	Kleinzelliges Lungenkarzinom .....	66
6.1.3.3	Fazit .....	66
6.1.4	Ovariakarzinom .....	67

6.1.5	Mammakarzinom.....	67
6.1.5.1	Adjuvante Studien .....	67
6.1.5.2	Operative Studie.....	68
6.1.5.3	Fazit .....	69
6.1.6	Vergleichende Literaturanalyse .....	69
6.1.7	Zusammenfassung der Literaturrecherche .....	69
6.2	Diskussion der Ergebnisse im Kontext der Literatur .....	71
6.2.1	Ergebnisse hinsichtlich des progressfreien Überlebens.....	71
6.2.2	Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens.....	72
6.2.3	Ergebnisbewertung im Kontext zur Literatur .....	74
6.3	Limitierungen der Untersuchung.....	75
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>77</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>79</b>
<b>9</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>84</b>
9.1	TNM Klassifikation.....	84
9.1.1	UICC-Klassifikation (Union Internationale Contre le Cancer), 6. Auflage [3] .....	84
9.2	Ausgewertete Studienprotokolle .....	85
9.2.1	Elektra.....	85
9.2.2	D2- Studie .....	87
9.2.3	D4- Studie .....	89
9.2.4	Pelican .....	90
9.2.5	Vinorelbin- Studie .....	92
9.2.6	Hercules Studie .....	93
9.3	Zusammenfassung der Literaturrecherche .....	94
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>95</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Patientinnen zum Stichtag 30.6.2006 (n = 100) .....	26
Abbildung 2: T-Stadium (n = 100).....	26
Abbildung 3: N-Stadium (n = 100) .....	27
Abbildung 4: Grading (n = 100) .....	27
Abbildung 5: R-Status (n = 100) .....	28
Abbildung 6: Verteilung der Patientinnen bezüglich der einzelnen Studien (Studienteilnehmerinnen n = 50) .....	29
Abbildung 7: Vergleich der Altersverteilung bei Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (n = 100) .....	30
Abbildung 8: Vergleich der T-Stadien bei Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (n = 100) .....	32
Abbildung 9: Vergleich der N-Stadien bei Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (n = 100) .....	32
Abbildung 10: Vergleich der M-Stadien bei Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (n = 100) .....	33
Abbildung 11: Vergleich des Gradings bei Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (n = 100) .....	33
Abbildung 12: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (n = 152).....	37
Abbildung 13: Altersverteilung zum Zeitpunkt des Auftretens von Fernmetastasen (n = 152).....	37
Abbildung 14: T-Stadium bei Erstdiagnose (n = 152) .....	38
Abbildung 15: N-Stadium bei Erstdiagnose (n = 152) .....	38
Abbildung 16: Grading des Tumors bei Erstdiagnose (n = 152).....	39
Abbildung 17: R-Status bei Erstdiagnose (n = 152) .....	39
Abbildung 18: Dauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen seit Erstdiagnose .....	42
Abbildung 19: Dauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Grading .....	43
Abbildung 20: Dauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorgroße .....	44
Abbildung 21: Dauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Nodalstatus .....	45
Abbildung 22: Verteilung der Patientinnen bezüglich der einzelnen Studien (Studienteilnehmerinnen n = 72) .....	47
Abbildung 23: Progressfreies Überleben des Gesamtkollektivs (n = 152).....	49
Abbildung 24: Progressfreies Überleben in Abhängigkeit einer Studienteilnahme (n = 107).....	51
Abbildung 25: Progressfreies Überleben in Abhängigkeit des Alters bei Fernmetastasierung (< 45 Jahre: n = 16; 45 – 60 Jahre: n = 69; > 60 Jahre: n = 67) .....	52
Abbildung 26: Progressfreies Überleben in Abhängigkeit der Zeitdauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen (n = 89) .....	54
Abbildung 27: Überlebensraten des Gesamtkollektivs (n = 152).....	55
Abbildung 28: Überlebensraten des Gesamtkollektivs seit Erstdiagnose (n = 152).....	56

Abbildung 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Studienteilnahme (n = 152).....	57
Abbildung 30: Gesamtüberleben seit Erstdiagnose in Abhängigkeit von einer Studienteilnahme (n = 152) .....	58
Abbildung 31: Gesamtüberleben seit Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Alter (n = 152) .....	59
Abbildung 32: Gesamtüberleben seit Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom krankheitsfreien Überleben (n = 89) .....	61

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hauptbestandteile eines Studienprotokolls [64: S.30] .....	10
Tabelle 2: Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus im Gesamtkollektiv (n = 100) ....	28
Tabelle 3: Her-2/neu Rezeptorstatus im Gesamtkollektiv (n = 100) .....	28
Tabelle 4: Vergleich des durchschnittlichen Alters von Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (n = 100) .....	31
Tabelle 5: Vergleich des Hormonrezeptorstatus bei Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen.....	34
Tabelle 6: Vergleich des Her-2/neu Rezeptorstatus bei Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen.....	34
Tabelle 7: Hormonrezeptorstatus (Östrogen + Progesteronrezeptoren) .....	40
Tabelle 8: Her-2/neu Rezeptor Status .....	40
Tabelle 9: Operationsart.....	41
Tabelle 10: Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Grading (n = 89).....	43
Tabelle 11: Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorgroße (n= 88).....	45
Tabelle 12: Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Nodalstatus (n = 89).....	46
Tabelle 13: Altersverteilung Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (n = 152).....	47
Tabelle 14: Krankheitsfreies Überleben bei Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (n = 89) .....	48
Tabelle 15: Gegenüberstellung der Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (n = 107) .....	50
Tabelle 16: Progressfreies Überleben in Abhängigkeit einer Studienteilnahme zu definierten Zeitpunkten.....	52
Tabelle 17: Krankheitsfreies Überleben nach Erstdiagnose bei primär nicht metastasierten Patientinnen (n = 89).....	53
Tabelle 18: Altersverteilung bei Fernmetastasierung.....	59
Tabelle 19: Überblick Ergebnisse bisher publizierter Studien (Überlebensanalysen) ...	94

# 1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor der Frau. In Deutschland erkrankt heute etwa jede 10. Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Damit hat das Mammakarzinom in Deutschland die höchste Inzidenz aller Tumorarten. Zudem ist das Mammakarzinom die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland [6, 15, 30].

In den letzten Jahrzehnten konnten sowohl die Früherkennung als auch die Therapie des Mammakarzinoms und damit die Prognose der Patientinnen verbessert werden. Die fünf Jahres Gesamtüberlebensrate aller Mammakarzinompatientinnen (alle Tumorstadien zusammengefasst) liegt heute bei ca. 87 % [81]. Für Patientinnen, die zwischen 1999 und 2005 an Brustkrebs erkrankten lag die 5-Jahres Gesamtüberlebensrate (alle Tumorstadien zusammengefasst) in den USA bei 90% [8]. Die Daten des Tumorregisters München liegen mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 85,9% etwas niedriger [9].

Die Entwicklung neuer Therapieansätze erfordert eine langjährige intensive Forschung. Bevor neue Medikamente oder Therapieregime in den klinischen Alltag übernommen werden können, müssen Wirksamkeit, Verträglichkeit, Anwendungssicherheit und Nebenwirkungsprofil im Rahmen klinischer Studien überprüft werden. Danach muss die behördliche Zulassung erfolgen, die erneut mehrere Monate in Anspruch nimmt. So wurde beispielsweise Trastuzumab bereits Mitte der 80'er Jahre entdeckt aber erst ca. 15 Jahre später im klinischen Alltag eingesetzt.

Therapiestudien für Mammakarzinompatientinnen stehen für die neoadjuvante, adjuvante und palliative Situation zur Verfügung. Zur Verbesserung der Prognose, der Heilungschancen und auch der Lebensqualität zukünftiger Patienten ist es sinnvoll, möglichst viele geeignete Patienten im Rahmen klinischer Studien zu therapieren.

Ob die Teilnahme an einer klinischen Studie, für die jeweilige Patientin zu einer besseren Prognose oder einem längeren Gesamtüberleben führt, ist bisher nicht sicher belegt. Anhand von Patientinnen, die an einem metastasierten Mammakarzinom erkrankt sind und von 2002-2006 in der Frauenklinik des Klinikums Rechts der Isar behandelt wurden, soll diese Fragestellung untersucht werden.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition klinischer Studien

Erste dokumentierte klinische Studien wurden bereits im 18. Jahrhundert durchgeführt. Allerdings basierte damals die gängige medizinische Vorgehensweise auf subjektiven Beobachtungen oder Erfahrungen der Ärzte. Kontrollierte klinische Studien werden zur Überprüfung neuer Behandlungsmöglichkeiten erst seit den 50er Jahren vermehrt eingesetzt [24, 64 S:14-27].

Wenn heutzutage neue Medikamente und Therapiekonzepte entwickelt werden, müssen diese vor ihrem Einsatz im Rahmen der Zulassung hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, Verträglichkeit und Nebenwirkungen überprüft werden und können erst danach in die tägliche Verschreibungspraxis aufgenommen werden [87].

Diese Überprüfung findet im Rahmen von klinischen Studien statt. Als Goldstandard gilt die zweiarmige, randomisierte, doppelblinde, evtl. Placebo-kontrollierte Studie. Definiert wird der Begriff „Klinische Studie“ als „ein geplantes Experiment an Patienten mit vorgegebener medizinischer Indikation – mit dem Ziel, die beste Behandlungsmöglichkeit von weiteren Patienten mit derselben Indikation zu finden“ [64].

Eine kontrollierte klinische Studie ist eine vergleichende Studie mit dem Ziel, eine neu entwickelte Behandlungsmöglichkeit mit einer Kontrollbehandlung zu vergleichen. Existiert bereits eine Standardtherapie des entsprechenden Krankheitsbildes, kann diese mit der experimentellen Therapie verglichen werden.

Wichtiges Charakteristikum von klinischen Studien ist, dass Ergebnisse, die durch eine Stichprobe aus einem Patientenkollektiv gewonnen wurden, später auf die Gesamtheit der Patienten mit der entsprechenden Indikation übertragen werden. Dies kann gleichzeitig eines der Hauptprobleme von klinischen Studien darstellen, da Daten, die anhand weniger Patienten gewonnen werden, auf die Gesamtheit aller Patienten übertragen werden.

Vor dem eigentlichen Beginn der klinischen Testreihen werden zunächst in einer präklinischen Phase die neu entwickelten Substanzen beispielsweise im Tierversuch, mit Hilfe von Computersimulationen oder anderen in vitro Verfahren getestet. Stellen sich die Substanzen als sicher heraus, werden sie in Phase I klinischen Studien weiter überprüft.

Phase I Studien sollen ein erstes Einschätzen der Wirkungen und Nebenwirkungen der Substanzen auf den Menschen ermöglichen. Die Substanzen werden an freiwilligen, gesunden Probanden auf ihre Verträglichkeit und etwaig auftretende Toxizitäten getestet. Des Weiteren werden mögliche Dosisstufen, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Substanz untersucht. Fallen die Ergebnisse der Phase I Studien positiv aus, wird sie in Phase II Studien weiter untersucht.

In Phase II werden die Substanzen erstmalig an Patienten mit der entsprechenden Erkrankung erprobt. Diese Studien erfordern nur kleine Fallzahlen. Sie helfen die Verträglichkeit der Medikamente zu verifizieren und geben Anhaltspunkte zur Abschätzung der richtigen Dosierung. Die Ergebnisse dieser Studien bilden die Grundlage für weiterführende konfirmatorische Phase III Studien.

In Phase III Studien werden die Substanzen mit den derzeit gängigen Standardtherapien verglichen. In großen Studien werden nochmals die Sicherheit und vor allem die Überlegenheit der neuen Therapie überprüft. Zudem wird im Rahmen dieser Studien auch die optimale Dosierung der Substanzen ermittelt. Im Idealfall sind diese kontrollierten klinischen Studien mindestens zweiarmig, randomisiert und doppelblind. Ein erfolgreicher Abschluss der Phase III Studie ist die Voraussetzung für die Zulassung des Medikamentes.

Auch nach Erfüllung aller Zulassungskriterien werden Medikamente weiterhin überprüft. Im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen (Phase IV Studien) werden bei bereits zugelassenen Substanzen langfristige Sicherheitsüberprüfungen durchgeführt. Dabei werden eine große Anzahl an behandelten Patienten nachuntersucht um eventuell aufgetretene seltene Nebenwirkungen zu identifizieren, genaue Dosierungsempfehlungen zu erarbeiten, sowie Langzeitergebnisse zu ermitteln [64: S.23].

## **2.2 Studiendesign**

Studien müssen wissenschaftlichen, ethischen und organisatorischen Ansprüchen genügen. Ist die Idee zu einer Studie entstanden, muss in weiteren Schritten ein detailliertes Design entwickelt werden. Es müssen Hypothesen aufgestellt, Endpunkte, ebenso wie Ein- und Ausschlusskriterien definiert werden [46, 64].

Anforderungen an die Studienqualität

Um valide Ergebnisse zu erzielen, müssen klinische Studien definierte Anforderungen erfüllen. Insbesondere zählen dazu:

- Ausreichend große Fallzahl z.B. durch multizentrische Studien [73, 83]
- Vermeidung von systematischen Fehlern bei der Planung, Durchführung und Auswertung (z.B. durch subjektive Ergebnisbeurteilung durch unterschiedliche Ärzte oder verschiedene Compliance der Patienten) [88]
- Randomisierung der Teilnehmer (Verhinderung von „selection bias“) [10,17,19]
- Homogenität der Vergleichsgruppen durch definierte Ein- und Ausschlusskriterien [22]
- Generalisierbarkeit der Ergebnisse [73]
- Integrierbarkeit in den klinischen Alltag [73]

Studienplanung

Bei der Planung einer Studie wird ein Studienprotokoll entworfen, das die Ziele, Vorgehensweise und Ergebnisauswertung regelt [34].

Die folgende Tabelle gibt stichpunktartig die Hauptbestandteile des Studienprotokolls wieder.

Tabelle 1: Hauptbestandteile eines Studienprotokolls [64: S.30]

1	Hintergrund und allgemeine Ziele
2	Spezifische Endpunkte
3	Einschlusskriterien
4	Behandlungspläne
5	Methoden der Evaluierung von Patienten
6	Studiendesign
7	Registrierung und Randomisierung der Patienten
8	Einverständniserklärung
9	notwendige Patientenzahlen
10	Überwachen des Studienfortschrittes
11	Datenmanagement
12	Protokollabweichungen
13	Statistische Analysen
14	Organisatorisches und Verwaltungsdetails

Zusätzliche Voraussetzung vor der Durchführung einer Studie ist zudem die Zustimmung der Ethikkommission sowie die ausführliche Patientenaufklärung [14].

Entscheidender Schritt bei der Studienplanung ist die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien. Eine ausreichende Generalisierbarkeit der Ergebnisse kann so bei sorgfältiger Auswahl der Teilnehmergruppe sichergestellt werden. Dabei müssen auch Sicherheitsaspekte beachtet werden. Patienten für die eine bestimmte Therapie gefährlich wäre (z.B. Patienten mit beeinträchtigten Leber-, Nieren- oder Herzfunktionen, schlechtem Allgemeinzustand oder auch schwangere Frauen) müssen von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden [32, 34, 74, 64: S.35-38].

Im Studienprotokoll werden zudem die genauen Behandlungsabläufe festgelegt (z.B. Dosierungen, Applikationsarten, Dosismodifikationen, Vorgehen bei Auftreten v. Nebenwirkungen). Die benötigte Teilnehmerzahl muss vor Studienbeginn festgelegt und ein Zeitraum für die Rekrutierung definiert werden [43,86].

Im Verlauf der Studie werden häufig Zwischenauswertungen eingesetzt, um Anpassungen im Vorgehen vornehmen zu können. Eine deutliche Über- oder Unterlegenheit einer Therapie kann so ebenfalls frühzeitig erkannt werden [64: S. 41-49].

### Randomisierung

Durch eine Randomisierung der teilnehmenden Patienten lässt sich effektiv ein selection bias vermeiden. Das heißt durch die zufällige Verteilung der Teilnehmer auf die verschiedenen Therapie- und Kontrollgruppen lässt sich vermeiden, dass beispielsweise in einer Gruppe überproportional viele Patienten mit besserer Prognose sind und somit Ergebnisse verfälscht werden [64: S.50].

Die Anwendung der Randomisierung kann zu Problemen führen:

Für viele Ärzte und Patienten ist eine Einschränkung in ihrer Entscheidungsfreiheit problematisch. Von Seiten der Patienten wird dem Prozess der Randomisierung oft ein gewisses Unverständnis entgegengebracht. Viele Patienten bevorzugen es, wenn der Arzt, dem sie vertrauen, die Entscheidungen über das therapeutische Vorgehen trifft [29]. Manche Patienten haben zudem falsche Vorstellungen und gehen beispielsweise davon aus, dass trotz Randomisierung ihr Arzt sie der für sie am besten geeigneten Therapiegruppe zuteilt. Daher ist es wichtig, dass beteiligte Ärzte vor Beginn der Studie sicherstellen, dass alle Teilnehmer über das Prozedere der Randomisierung und deren Nutzen informiert sind [49].

### Studientypen

Im Wesentlichen werden drei Studientypen unterschieden:

1. Verblindete Studie:

Die Teilnehmer werden auf Therapiegruppen aufgeteilt und wissen nicht welcher sie angehören. Falls der behandelnde Arzt ebenfalls die Gruppenzugehörigkeit nicht kennt, spricht man von einer Doppelblindstudie. In verblindeten Studien sind Verfälschungen durch subjektive Beurteilung verringert. Die Anwendung erfolgt primär bei Medikamentenstudien.

2. Placebo kontrollierte Studien:

Diese kommen zum Einsatz, wenn keine Standardtherapien zur Verfügung stehen. Placebogruppen sind nur unter bestimmten Umständen ethisch zu vertreten, im Rahmen von onkologischen Studien wird diese Art kaum eingesetzt [31, 64: S.90-99].

3. Parallel-Gruppen-Studien

Das klassische Design klinischer Studien ist heute zweiarmig. Dabei werden zwei Gruppen (experimentelle Therapie vs. Standardtherapie) miteinander verglichen. Die große Heterogenität des teilnehmenden Patientenkollektivs stellt bei diesem Studiendesign ein Problem dar. Patienten mit unterschiedlichen Voraussetzungen und Ansprechen auf die Therapie nehmen an der Studie teil, daher sind möglichst große Zahlen an Teilnehmern unerlässlich, um Unterschiede zwischen den Therapiegruppen verlässlich zu ermitteln. Das Prinzip lässt sich auch auf ein mehrarmiges Design erweitern [64: S.90-99].

## 2.3 Warum nehmen Patienten an Studien teil?

In einer repräsentativen Umfrage unter gesunden erwachsenen Amerikanern im Jahr 2000 gaben 32 % der Befragten an, dass sie an einer onkologischen Studie teilnehmen würden, falls sie erkranken. 38 % der Befragten würden mit Vorbehalt teilnehmen. Nur 6 % gaben an im Falle einer Krebserkrankung nicht an einer klinischen Studie teilnehmen zu wollen. Es wurden insgesamt 887 Personen befragt, davon waren 35 % jünger als 35, der Großteil der Teilnehmer war zwischen 35 und 65 Jahren (52 %), der Rest älter als 65 [23].

Die Anzahl der Patienten, die im Falle einer Erkrankung tatsächlich an einer Studie teilnehmen ist allerdings deutlich geringer. In Deutschland nehmen gerade mal 3 % der Mammakarzinompatientinnen an Studien teil [25]. In den USA ist die Situation ähnlich, in den 80er und 90er Jahren nahmen ebenfalls weniger als 5 % aller erwachsenen Krebspatienten an Studien teil [28, 33, 55, 73, 75, 80, 86].

Es ist wenig darüber bekannt, welche Faktoren Patienten dazu bewegen an einer klinischen Studie teilzunehmen. Verschiedene psychologische Modelle werden zur Erklärung des Verhaltens angesichts einer Erkrankung herangezogen: *Verheggen et al.* erklären das Verhalten von Patienten bezüglich einer Studienteilnahme mit Hilfe des „Health Believe Models“. Demnach basiert ein bestimmtes Verhalten auf einem Wert, den ein Ziel für eine Person aufweist, d.h. in diesem Fall dem Wunsch wieder gesund zu werden oder zu bleiben. Bezogen auf die Teilnahme an klinischen Studien bedeutet dies, dass die Überzeugung der Patienten, dass eine Studienteilnahme ihnen helfen kann, den Entscheidungsprozess maßgeblich beeinflusst [84].

Natürlich werden für jeden einzelnen Patienten individuelle Faktoren eine Rolle spielen. Neben den persönlichen Gründen beeinflussen auch äußere Einflussfaktoren die Entscheidung:

Hierzu zählt unter Anderem das Studiendesign. So sind Studien, die zwei oder mehrere aktive Behandlungsmöglichkeiten vergleichen, besser akzeptiert als Studien, bei denen eine Gruppe entweder keine Behandlung oder ein Placebo erhält [45].

Darüber hinaus beeinflusst auch die öffentliche Meinung zu klinischer Forschung im Allgemeinen oder zu der durchführenden Klinik im speziellen die Entscheidung eines Patienten. Voraussetzung für eine positive Entscheidung der Patienten ist auch, dass ihr Arzt sie über eine mögliche Studienteilnahme in Kenntnis setzt und umfassend informiert. Darüber hinaus spielt die Kostenübernahme durch die Krankenkasse eine wichtige Rolle [51].

Neben diesen äußeren Faktoren sind individuelle Überlegungen der Patienten von Bedeutung:

Nach der Motivation für eine Studienteilnahme befragt, geben viele Patienten altruistische Gründe an. Für sie ist es wichtig, dass sie mit ihrer Teilnahme zukünftigen Patienten helfen können [12, 23, 26, 40, 45, 57, 71, 75].

Entscheidend für Patienten ist aber vor allem auch das eigene Wohlergehen. Patienten werden an klinischen Studien teilnehmen, wenn sie sich davon einen Nutzen bezüglich ihres eigenen Therapieerfolges versprechen. Wird das Risiko einer experimentellen Behandlung geringer eingeschätzt als der Nutzen, wird der entsprechende Patient eher zu einer Teilnahme tendieren. Darüber hinaus spielt auch die engmaschigere Kontrolle im Rahmen regelmäßiger follow-up Untersuchungen in klinischen Studien sowie die Behandlung durch ein spezialisiertes Team eine wichtige Rolle [12, 23, 26, 40, 45, 57, 84].

Vertrauen in ihren Arzt ist für viele Patienten ein Grund an einer von ihm vorgeschlagenen Studie teilzunehmen. Zudem wird der Kompetenz, Freundlichkeit und den kommunikativen Fähigkeiten des Arztes eine große Bedeutung beigemessen [26, 40, 45, 71, 84]. Auch das persönliche Umfeld des Patienten beeinflusst seine Entscheidung. Stehen Familienangehörige, Freunde oder andere Vertrauenspersonen einer Studienteilnahme positiv gegenüber, wird sich dies in der Entscheidung des Patienten wieder spiegeln.

## **2.4 Warum nehmen Patienten nicht an Studien teil?**

Da weltweit nur ein sehr kleiner Prozentsatz der erwachsenen onkologischen Patienten an Studien teilnimmt, kommt dieser Frage eine besondere Bedeutung zu. Nur wenn die Gründe bekannt sind, die zu der niedrigen Teilnehmerzahl führen, können Methoden entwickelt werden, um die Rekrutierungsraten für klinische Studien zukünftig zu verbessern.

### **2.4.1 Mögliche Gründe von Seiten der Patienten**

Den meisten Patienten ist ein persönliches, vertrauensvolles Verhältnis zu ihrem Arzt sehr wichtig. Einige Patienten lehnen eine Studienteilnahme auf Grund von fehlendem Vertrauen zu ihrem Arzt ab. Erstaunlicherweise führt aber im Einzelfall auch großes Vertrauen zum behandelnden Arzt zu einer Ablehnung der Studienteilnahme. Diese Patienten schätzen den persönlichen Kontakt zu ihrem Arzt und vertrauen auf seine Kompetenz. Sie fühlen sich durch eine, von ihrem Arzt durchgeführte, auf sie individuell abgestimmte Therapie besser betreut [38, 45, 47, 71]. Manche befürchten durch das standardisierte Vorgehen im Rahmen einer klinischen Studie einen Verlust des persönlichen Kontaktes zum Arzt, der im Heilungsprozess eine sehr wichtige Rolle spielen kann [68].

Des Weiteren geben Patienten an, sich als „Versuchskaninchen“ der medizinischen Forschung zu fühlen. Viele Patienten wissen wenig über Sinn und Zielsetzung sowie Ablauf einer klinischen Studie [29, 47, 75]. Umfassende Aufklärung der Patienten bezüglich aller Aspekte der Studie und ihrer Erkrankung ist daher wichtig. Allerdings erfolgt diese Aufklärung kurz nach der Diagnosestellung und die Patienten befinden sich in einer Ausnahmesituation. Es fällt daher vielen Patienten in so einer Situation schwer, die Fülle der erhaltenen Informationen richtig einzuordnen und zu bewerten [75].

Viele Patienten geben Vorbehalte gegenüber bestimmten Aspekten oder Abläufen einer klinischen Studie an. Am häufigsten werden Schwierigkeiten mit der Randomisie-

rung genannt. Viele Patienten verstehen den Sinn und die Notwendigkeit einer Randomisierung nicht und fühlen sich in dieser Situation „ausgeliefert“. Sie wollen die Kontrolle über die Entscheidung bezüglich ihrer Therapie nicht verlieren [23, 26, 29, 31, 47, 52, 68]. Da Randomisierungen nötig sind, um verwertbare Ergebnisse zu erhalten, lässt sich dieses Problem, wenn überhaupt, nur durch ausreichende Aufklärung über Art und Notwendigkeit der Randomisierung beseitigen.

Einige Patienten geben eine Furcht vor der experimentellen Therapie an sowie vor den eventuell damit verbundenen Toxizitäten und auftretenden Nebenwirkungen. Gleichzeitig überschätzen sie oft die Erfolge der Standardtherapie und sehen somit keine Verbesserung ihrer Prognose durch eine Studienteilnahme, bzw. durch eine neue experimentelle Therapie [40, 44, 51, 52, 71, 75].

Weitere Gründe, sind die Bevorzugung einer bestimmten Behandlung [55] sowie logistische Probleme. Viele Patienten schreckt der Zeitaufwand ab, den eine Teilnahme an einer klinischen Studie meist mit sich bringt. Abhängig von der Studie können viele zusätzliche Termine für Untersuchungen und Nachkontrollen nötig sein. Dies verursacht teilweise erhebliche Unannehmlichkeiten für die Patienten [26, 34, 47, 52, 55, 68].

Schließlich halten auch eventuell entstehende Mehrkosten, die durch die Versicherung nicht getragen werden, potenzielle Studienpatienten von einer Teilnahme ab [51, 54, 55, 68].

#### **2.4.2 Gründe von Seiten der Ärzte**

Der überwiegende Teil der geeigneten Patienten nimmt nicht an einer Studie teil, weil Ärzte sie nicht anbieten. Einer Untersuchung zufolge wird in den USA nur 20 – 50 % der Patienten eine Studienteilnahme angeboten [39]. Abgesehen von der Problematik, dass viele Studien nur langsam Patienten rekrutieren, stellt dieses Verhalten der Ärzte auch eine Form von Bias dar. Die Studienergebnisse könnten durch die Vorselektionierung der Ärzte an Aussagekraft verlieren [16, 55].

Oft ist Ärzten das Vorhandensein von passenden Studien für ihre Patienten nicht bekannt [55, 68, 72]. Des Weiteren halten Ärzte einige Patienten für ungeeignet an einer klinischen Studie teilzunehmen, obwohl sie formell die Einschlusskriterien erfüllen. Bestimmte Patienten scheinen beispielsweise auf Grund des Vorliegens von Comorbiditäten ungeeignet. Im Einzelfall können dies internistische, bzw. psychische Erkrankungen oder das fortgeschrittene Alter der Patienten sein. Dies kann auch zu Problemen bezüglich der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse führen [52, 55, 72].

Darüber hinaus bevorzugen Ärzte unter Umständen eine bestimmte Therapie für einen Patienten. Dies wird in einigen Fällen auch zu einer Ablehnung eines Studienprotokolls seitens des Arztes führen [16, 44, 52, 79]. Zudem ist es für viele Ärzte problematisch, mit ihren Patienten über Unsicherheiten bezüglich der bestmöglichen Behandlung zu diskutieren [16, 27, 58, 86].

Als weiteren Grund gegen ein Anbieten einer Studie führen einige Ärzte den damit verbundenen hohen Zeit- und Arbeitsaufwand an. Durch die ausführliche Aufklärung, oft aufwendige und häufige Zusatzuntersuchungen, die regelmäßigen Nachuntersuchungen sowie den hohem Dokumentationsaufwand, entsteht für den Arzt zusätzliche Arbeit [27, 52, 86].

Letztendlich entscheidet jeder Arzt individuell ob er seinen Patienten eine Studienteilnahme empfiehlt. Abhängig ist dies zudem von seinem Arbeitsumfeld und in welchem Maße dort klinische Forschung betrieben wird.

## 2.5 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist mit über einer Million Neuerkrankungen pro Jahr weltweit der häufigste bösartige Tumor der Frau [30]. In Deutschland erkrankten nach Angaben des Robert-Koch-Institutes im Jahr 2002 ca. 50.000 Frauen an Brustkrebs, 18.000 verstarben daran [6, 15]. Damit ist das Mammakarzinom für Frauen zwischen 35 und 55 Jahren die häufigste Todesursache in Deutschland [2: S.5]. Im internationalen Vergleich ist die Inzidenz in den westlichen Ländern deutlich höher als in den so genannten Entwicklungsländern [7].

In Deutschland liegt das Lebenszeitrisiko einer Frau an Brustkrebs zu erkranken derzeit bei etwa 9 %, das entspricht jeder 11. Frau [35]. Die Inzidenz ist stark altersabhängig. So liegt sie in der Altersgruppe der 60 bis 64 Jährigen bei etwa 300/100.000 Frauen, während in der Gruppe der 35 bis 39 Jährigen die Inzidenz mit 50/100.000 Frauen angegeben wird [6].

Betrachtet man den Inzidenzverlauf des Mammakarzinoms in Deutschland über die letzten 40 Jahre, zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Neuerkrankungen. Besonders gilt dies für frühe Krankheitsstadien [36]. Gleichzeitig sinkt die Mortalität in den letzten Jahren deutlich ab. Durch den medizinischen Fortschritt konnte in den USA die 5-Jahres-Überlebensrate von 75 % (70-er Jahre) auf 87 % (Ende der 90-er) gesteigert werden [15, 63, 81]. Durch effektive Früherkennungsprogramme ist die Diagnose in sehr frühen, prognostisch günstigen Stadien möglich. Durch Studien belegt ist ein Rückgang

der Mortalität um etwa 35 % durch Mammographieuntersuchungen im Sinne eines Screening Programms [82].

## 2.6 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Die Therapie des Mammakarzinoms erfolgt stadienabhängig. Sie basiert dabei auf vier grundlegenden Therapiesäulen: Operation, Chemotherapie, Radiatio und der Antihormon- bzw. Immuntherapie. Am Anfang einer Behandlung des Mammakarzinoms steht bei entsprechendem Tumorstadium die operative Entfernung. Eine primär systemische Therapie wird bei inflammatorischen oder inoperablen Tumoren durchgeführt. Die neo-adjuvante Chemotherapie bei primär operablem Mammakarzinom kommt derzeit noch nicht routinemäßig zum Einsatz, wird aber im Rahmen von Studien untersucht [4: S.49]. Das gängige therapeutische Vorgehen besteht aus Operation mit anschließender adjuvanter systemischer Therapie. Diese besteht aus Strahlentherapie, adjuvanter Chemotherapie und/oder Hormon- bzw. Immuntherapie.

Beim metastasierten Mammakarzinom liegt der Therapieschwerpunkt im palliativen, nicht im kurativen Bereich. Das metastasierte Mammakarzinom ist eine auch heute noch weitgehend unheilbare Erkrankung. Entscheidend bei der Behandlung ist die krankheits- und patientenadaptierte Therapie. Zu berücksichtigen sind dabei in besonderem Maße Wunsch und Erwartung der Patientin, Beschwerdebild, Alter, Allgemeinzustand, Aggressivität der Erkrankung, Lokalisation der Metastasen, Art der Vorbehandlung, Hormonrezeptor-, HER-2-, sowie Menopausenstatus [2: S.51].

Bei Vorliegen von Fernmetastasen sollte immer eine systemische Therapie in Betracht gezogen werden. Dabei kommt zum einen eine systemisch endokrine Therapie in Betracht, wenn bei der Patientin ein positiver Hormonrezeptorstatus vorliegt. Diese ist, wenn möglich, einer systemischen Chemotherapie vorzuziehen, da sie im Allgemeinen besser vertragen wird und weniger toxisch ist [2: S.52]. Besonders Patientinnen mit relativ langem rezidivfreiem Intervall oder Knochen- und Weichteilmetastasen scheinen von einer endokrinen Therapie zu profitieren. Diese ist nicht indiziert, wenn eine schnelle Remission erzielt werden muss, ein negativer Hormonrezeptorstatus oder Hirnmetastasierung vorliegt [2: S.53].

Die systemische endokrine Therapie wird in der Prämenopause entweder durch Ausschalten der Ovarialfunktion (Ovarektomie, GnRH-Analoga, Bestrahlung der Ovarien) in Kombination mit Tamoxifen oder bei Progression der Erkrankung auch mit Aromatasehemmern sowie hoch dosierten Gestagenen durchgeführt. In der Postmenopause werden vorwiegend Aromatasehemmer eingesetzt. Bei erneuter Progression ist auch die Gabe von Antiöstrogenen und hoch dosierten Gestagenen zu erwägen [2: S.53].

Wird eine systemische Chemotherapie durchgeführt, sollte diese wenn möglich als Monotherapie erfolgen. Lediglich bei sehr hohem Remissionsdruck kann eine Polychemotherapie erwogen werden.

Aufgrund des sehr heterogenen Patientengutes ist eine einheitliche Therapiestrategie schwer zu definieren. So stehen im Rahmen der Chemotherapie eine Fülle von Medikamenten (-kombinationen) zur Verfügung. Grundsätzlich gilt, dass Patientinnen, die noch nicht mit Anthrazyklinen im Rahmen einer adjuvanten Therapie vorbehandelt wurden, bevorzugt diese erhalten sollten. Darüber hinaus kommen weitere Substanzen, wie Anthrachinone, Taxane, Vinorelbin oder Antimetabolite in Frage. Entscheidend ist, dass der Vorteil für die Patientin größer ist als die therapiebedingten Nebenwirkungen [2: S.54-55].

Eine weitere Substanz für den systemischen Einsatz in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms ist Trastuzumab. Indiziert ist dies bei Patientinnen mit einer primären Überexpression des HER-2/neu Rezeptors [2: S.56].

Bei vorliegender Skelettmetastasierung ist bei Schmerzen, Frakturgefährdung oder bereits eingetretener Fraktur eine Strahlentherapie indiziert. Dadurch ist im Mittel nach 2-3 Monaten bei ca. 70 % der osteolytischen Metastasen mit einer Rekalzifizierung zu rechnen. Bei pathologischen Frakturen der unteren Extremität, bei instabilen Wirbelkörperfrakturen sowie bei medullären oder radikulären Kompressionen ist eine operative Stabilisierung dringend indiziert [2: S.57].

Bei Hyperkalzämie, metastasenbedingten Knochenschmerzen oder tumorinduzierter manifester Osteoporose können zusätzlich zur systemischen endokrinen oder zytostatischen Therapie auch Bisphosphonate mit gutem Erfolg eingesetzt werden. Dadurch kann die Progredienz bestehender Läsionen verzögert und das Auftreten neuer ossärer Metastasen verhindert werden. Bei viszeralen Fernmetastasen kommt im Einzelfall eine lokale Therapie in Betracht [2: S.58].

### Prognose- und Risikofaktoren

Grundsätzlich ist zwischen Parametern, die das individuelle Rezidivrisiko bzw. den Krankheitsverlauf vorhersagen (Prognosefaktoren) sowie Parametern, die den voraussichtlichen Erfolg einer bestimmten Therapie angeben (prädikative Faktoren) zu unterscheiden [1: S.67].

Zu den klassischen Prognosefaktoren, die bei allen Mammakarzinompatientinnen bestimmt werden, gehören der TNM Status, die Morphologie des Tumors (Grading, histologischer Typ, peritumorale Lymphgefäßinvasion) und der Steroidhormonrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptoren). Die größte Bedeutung hat dabei der axillä-

re Lymphknotenstatus. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten korreliert positiv mit dem Rezidivrisiko [21].

Neuere tumorbiologische Prognosefaktoren sind:

- Tumorassoziierte Proteolysefaktoren: Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp (u-PA), sein Inhibitor (PAI-1), wobei jeweils hohe Werte im Primärtumor mit einem erhöhten Rezidivrisiko bzw. mit einem geringeren Gesamtüberleben verbunden sind.
- Immunzytochemischer Nachweis disseminierter epithelialer Zellen im Knochenmark: Erste Ergebnisse aus Studien deuten auf ein geringeres rezidivfreies Überleben bei Patientinnen mit Nachweis von disseminierten Zellen im Knochenmark hin.
- HER-2/neu-Onkoprotein (Transmembranöser Wachstumsfaktorrezeptor vom Tyrosinkinase Typ): bei ca. 25 % der Mammakarzinome findet sich eine HER-2/neu Überexpression. Diese Tumore zeigen ein aggressiveres Wachstum.

Als prädikative Faktoren werden vor allem der Hormonrezeptorstatus, der Menopausenstatus sowie der HER-2/neu Status eingesetzt. Sie entscheiden über die Möglichkeit einer endokrinen Therapie bzw. dem Einsatz von Herceptin™ [1: S.68-70]. Hilfreich könnte die Berechnung des individuellen Erkrankungsrisikos anhand der Risikofaktoren sein. Hierzu existieren derzeit zwei gängige Modelle nach Gail bzw. nach Claus [11].

### 3 Problemstellung und Zielsetzung

Nachdem für das Mammakarzinom bereits prädiktive tumorbiologische und prognostisch relevante Faktoren für die jeweilige Behandlungssituation identifiziert wurden, ist die Frage evident, ob die Teilnahme an einer Therapiestudie per se für die jeweiligen Patientinnen einen Prognosefaktor darstellt: ist das Vorhandensein eines so genannten „inclusion benefit“ nachweisbar?

Die zur Verfügung stehende Literatur zeigt wenige Untersuchungen zu diesem Thema. Mit bisher teilweise gegensätzlichen Ergebnissen.

Der behandelnde Arzt befindet sich damit oft in dem Dilemma, ob eine Studienteilnahme in der spezifischen Behandlungssituation zu empfehlen ist oder nicht. Ein evidenzbasierter Nachweis der Effektivität eines „inclusion benefit“, neben der Intention, wissenschaftliche Zukunftsarbeit zu unterstützen, ist nicht gegeben.

Im Rahmen einer Literaturrecherche wurden in einem 2004 publizierten Artikel Untersuchungen nach dem Kriterium Studienteilnahme versus keine Studienteilnahme verglichen. Insgesamt 24 der identifizierten bisher publizierten onkologische Studien wurden in diese Untersuchung mit aufgenommen. 81% der Studien waren dabei retrospektiv. Die identifizierten Studien wurden bezüglich möglicher Vorteile für Studienteilnehmer analysiert. 14 Studien gehen von Vorteilen für Teilnehmer aus, hier sind aber auch methodische Mängel zu erwähnen. Nur bei 8 der 24 analysierten Studien lag ein Vergleich zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern, die theoretisch an der Studie hätten teilnehmen können vor. Nur in 3 Studien konnten Vorteile für Studienteilnehmer nachgewiesen werden. Zusammengefasst gehen die Autoren dieser Analyse davon aus, dass die Datenlage zur Zeit nicht ausreichend ist, um von einem besseren Ergebnis bei Studienteilnehmern sprechen zu können [62].

Vor diesem Datenhintergrund soll im Folgenden untersucht werden, ob Patientinnen des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, die im Rahmen einer klinischen Studie aufgrund ihrer Mammakarzinomkrankung behandelt wurden, eine bessere Prognose haben, als Patientinnen, die nicht an einer Studie teilnehmen. Analysiert werden soll, ob die Patientinnen von einer Studienteilnahme per se profitieren.

#### **Vorbereitende Untersuchung: Studienlage für Mammakarzinompatientinnen**

In einer zusätzlich durchgeführten, vorbereitenden Untersuchung wird zunächst die aktuelle Studiensituation für Mammakarzinompatientinnen der Frauenklinik analysiert. Untersucht wurden die Daten von Mammakarzinompatientinnen (aus dem Jahr 2006)

die in der Frauenklinik eine Chemotherapie (adjuvant, neoadjuvant oder palliativ) erhielten. Sie dient zum einen dazu die Studienlandschaft bezüglich der Chemotherapie des Mammakarzinoms der Frauenklinik der TU München näher zu beleuchten. An wie vielen Studien (adjuvant, neoadjuvant, palliativ) zur Therapie des Mammakarzinoms beteiligt sich die Frauenklinik? Wie viele Patienten werden für die Studien rekrutiert? Zum anderen wird im Rahmen dieser Vorstudie die Hypothese untersucht, dass sich Studienteilnehmerinnen von der Gruppe der Nichtteilnehmerinnen in wesentlichen prognostischen Merkmalen nicht unterscheiden.

### **Hauptanalyse: Benefit für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom**

Die Frage, ob Studienteilnehmerinnen per se von einer Teilnahme profitieren wird anhand einer retrospektiven Analyse der Daten metastasierter Patientinnen der Jahre 2002 bis 2006 untersucht. In die Analyse werden Patientinnen aufgenommen, die innerhalb dieses Zeitraums im Rahmen einer klinischen Studie behandelt wurden (sowohl im experimentellen, als auch im Standardarm), sowie Patientinnen, die nicht teilnahmen und mit der Standardtherapie behandelt wurden.

Anhand dieser Grundüberlegung leiten sich die beiden Hypothesen ab, die im Rahmen dieser Hauptanalyse der Arbeit statistisch überprüft werden:

1. Hypothese: Das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung ist in der Gruppe der Studienteilnehmerinnen länger
2. Hypothese: Das progressfreie Überleben nach Fernmetastasierung ist in der Gruppe der Studienteilnehmerinnen länger

Die Auswertung der Untersuchung erfolgt in der Gruppe der Patientinnen in der metastasierten Situation im Hinblick auf die Endpunkte Überlebensdauer sowie Zeitpunkt bis zum ersten Progress. Der Zeitpunkt des Progresses wird dabei definiert durch den Zeitpunkt des ersten Therapiewechsels.

## **4 Material und Methodik**

### **4.1 Patientenkollektive**

Es wurden zwei Patientenkollektive im Rahmen der Dissertation untersucht. Im folgenden Kapitel wird auf das Patientenkollektiv einer vorbereitend durchgeführten Untersuchung zur Studienlage eingegangen (100 Patientinnen). Die Charakteristika des Patientenkollektives der Hauptanalyse zum Benefit durch Studienteilnahme werden im darauffolgenden Kapitel erläutert (152 Patientinnen).

#### **4.1.1 Vorbereitende Untersuchung zur Studienlage für Mammakarzinompatientinnen**

Die Grundlage der Untersuchung bildet die Erfassung der Mammakarzinompatientinnen der Frauenklinik rechts der Isar, die aktuell an Therapiestudien (neoadjuvant, adjuvant und palliativ) teilnehmen und wie sie sich eventuell von Nichtteilnehmerinnen unterscheiden. In diese Analyse wurden 100 Patientinnen einbezogen, die im Zeitraum zwischen 4.7.2006 und 24.11.2006 in der Frauenklinik eine Systemtherapie erhielten. Die Datenanalyse erfolgte auf der Basis der Aktenlage der Chemotherapieeinheit der Frauenklinik.

Neben dem Alter und genauem Tumorstadium (entsprechend der TNM Klassifikation) wurde erfasst, ob für die Patientin eine Studienteilnahme seitens der Ärzte empfohlen wurde, bzw. welche Studie für die Patientin in Frage kam und ob eine Teilnahme erfolgte.

Im Klinikum rechts der Isar wird jede Mammakarzinompatientin im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt und eine Empfehlung bezüglich der Therapieplanung von den Experten aus der Frauenklinik, der Mammadiagnostik, der Pathologie, der Strahlentherapie, evtl. der plastischen Chirurgie sowie bei Bedarf anderer Fachgebiete ausgesprochen. Im Rahmen dieses Mammaboards wird festgelegt, ob der Patientin eine Studienteilnahme empfohlen werden kann.

Soweit möglich wurde versucht Gründe für ein Nicht-empfehlen einer Studienteilnahme zu dokumentieren (beispielsweise vorliegende Comorbiditäten oder Fehlen entsprechend passender Studienprotokolle). Da diese Information oftmals nicht schriftlich in der Patientenakte vorliegt, war es nur in wenigen Fällen möglich, den Grund für ein Nicht-empfehlen der Studienteilnahme zu erfassen. Es ist zu vermuten, dass in einem hohen Prozentsatz bei nicht Studienteilnehmerinnen kein passendes Protokoll vorlag.

Falls keine Studienteilnahme erfolgte, wurde zudem das angewandte Therapieregime erfasst. Darüber hinaus gibt die Untersuchung Aufschluss darüber, ob die Therapie, unabhängig ob Studie oder nicht, bis zum entsprechenden Zeitpunkt (Juni 2006) protokollgemäß durchgeführt wurde oder ob ein Abbruch oder eine Modifikation der Therapie notwendig wurde.

#### **4.1.2 Hauptanalyse: Benefit für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom durch Studienteilnahme**

Ausgewertet wurden metastasierte Patientinnen, die in den Jahren 2002-2006 in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar behandelt wurden. Die Namen der Patientinnen wurden über die Patientenbücher in der Chemotherapieeinheit der Frauenklinik erfasst. In den Büchern sind Namen, Geburtsdatum und Therapie, bzw. Medikament aller Patientinnen vermerkt. Man ging zunächst davon aus, dass die Patientin sich in der metastasierten Situation befindet, wenn eine der folgenden Substanzen gegeben wurde:

- Zoledronsäure
- Ibandronat
- Trastuzumab
- Navelbine
- Gemcitabine
- Bendamustin
- Capecitabine
- Doxorubicin liposomal
- Docetaxel + Epirubicin oder Adriamycin in Kombination gegeben

Anhand der Aktendurchsicht wurde diese Annahme verifiziert. Insgesamt fanden sich 152 Patientinnen im metastasierten Stadium ihrer Mammakarzinomkrankung, die in oben genanntem Zeitraum in der Frauenklinik chemotherapiert wurden. Dies waren sowohl Patientinnen mit in diesem Zeitraum diagnostiziertem primär metastasiertem Mammakarzinom als auch Patientinnen, mit früherer Erstdiagnose, die im Verlauf Fernmetastasen entwickelten.

Erfasst wurden: Geburtsdatum und Alter, Zeitpunkt der Erstdiagnose in Monat/Jahr, Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose (TNM Klassifikation), Grading und Resektionsstatus falls eine OP erfolgte, Hormonrezeptorstatus, Her-2 neu Status, Erhöhung der Proteasen. Zudem wurde der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Fernmetastasierung erfasst.

Als entscheidende Variable wurde die Studienteilnahme, das Studienprotokoll, der Studienarm (experimentelle - oder Standardtherapie), in den die Patientin randomisiert

wurde, sowie Informationen darüber, ob die Therapie studienkonform durchgeführt wurde, erfasst.

Wurde die Studie abgebrochen, entweder auf Wunsch der Patientin oder weil bestimmte auftretende Komplikationen oder Nebenwirkungen zu einem Ausschluss aus der Studie führten, wurde die Patientin für die Auswertung nicht berücksichtigt.

Erfolgte keine Studienteilnahme wurde die alternativ durchgeführte Chemotherapie erfasst.

Die Endpunkte der Auswertung waren:

- Dauer bis zum Progress (= Dauer bis zum ersten Therapiewechsel)
- Tod der Patientin (infolge der Mamma Ca. Erkrankung)

## 4.2 Statistische Auswertung

Die Daten der 152 untersuchten Patientinnen wurden mit Hilfe einer Excel Datentabelle erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS („Statistical Package for the Social Sciences“, SPSS Inc., Chicago, IL, USA), Version 10.0.

Die Darstellung von Überlebenskurven erfolgte nach der Methode von Kaplan-Meier, basierend auf einer univariaten Schätzung. Die Datenauswertung mit Hilfe von Kaplan-Meier Diagrammen ist besonders für diese Art von Daten geeignet, da alle Patienten in die Berechnung mit einbezogen werden. Auch jene, bei denen das statistisch relevante Ereignis (in diesem Fall der Progress, bzw. der Tod der Patientin) noch gar nicht eingetreten ist. Die Wahrscheinlichkeit, dass das Ereignis bei den auf der x-Achse angezeigten Monaten noch nicht eingetreten ist, ist mit Hilfe der Kurve abzulesen. Für jeden Patienten, bei dem nach x Monaten das Zielereignis eintritt, wird die Wahrscheinlichkeitskurve neu angepasst. Im Diagramm wird dies als „Knick“ dargestellt. Für Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung das Zielereignis noch nicht eingetreten ist, wird das bisherige Überleben als „zensiert“ in der Kurve dargestellt und fließt auch in die statistische Wahrscheinlichkeitsberechnung mit ein.

Die so erhaltenen Kurven der Vergleichsgruppen wurden mit Hilfe des log-rank Tests auf ihre Signifikanz hin überprüft. Ein  $p \leq 0,05$  wird als signifikant angesehen.

Das Zielereignis war je nach Analyse entweder der Tod der Patientin auf Grund ihrer fortschreitenden Mammakarzinomkrankung bzw. der erste Progress der Erkrankung nach Metastasierung. Das Startereignis war je nach Analyse entweder der Zeitpunkt der Erstdiagnose oder der Zeitpunkt der Fernmetastasierung.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Vorbereitende Untersuchung zur Studienlage für Mammakarzinompatientinnen**

In diese Analyse wurden 100 Patientinnen einbezogen. Untersuchungsbeginn war der 4.7.2006, Untersuchungsende der 24.11.2006. In diesem Zeitraum erhielten alle Patientinnen eine Chemotherapie auf Grund ihrer Mammakarzinomkrankung. Zunächst wurden wichtige Merkmale des Gesamtkollektives erfasst, anschließend folgt der Vergleich zwischen Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen.

#### **5.1.1 Patientencharakteristika**

##### **5.1.1.1 Altersverteilung**

Die Untersuchung der Altersverteilung des Kollektivs bezieht sich auf das Alter der Patientinnen zum Stichtag (30.6.2006), nicht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Der Stichtag wurde gewählt, da bis zu diesem Datum gesicherte Daten für die Auswertung zur Verfügung standen. Krankheitsfortschritt, Tod oder ähnliche Vorkommnisse, die im Verlauf dieser Untersuchung eintraten, wurden nach diesem Stichtag nicht mehr erfasst. So konnte sichergestellt werden, dass zum Zeitpunkt der Auswertung alle Patientendaten vorlagen.

Die jüngste Patientin war zu diesem Zeitpunkt 32 Jahre alt, die Älteste 93. Der Altersmedian lag bei 59 Jahren, das Durchschnittsalter bei 57 Jahren. Es zeigte sich, dass 16 % der Patientinnen zwischen 65 und 69 Jahre alt waren, jeweils 13 % zwischen 60 und 64, 55 und 59, sowie 45 und 49 Jahre alt waren. 9 % der Patientinnen waren zum Stichtag unter 40 Jahre.

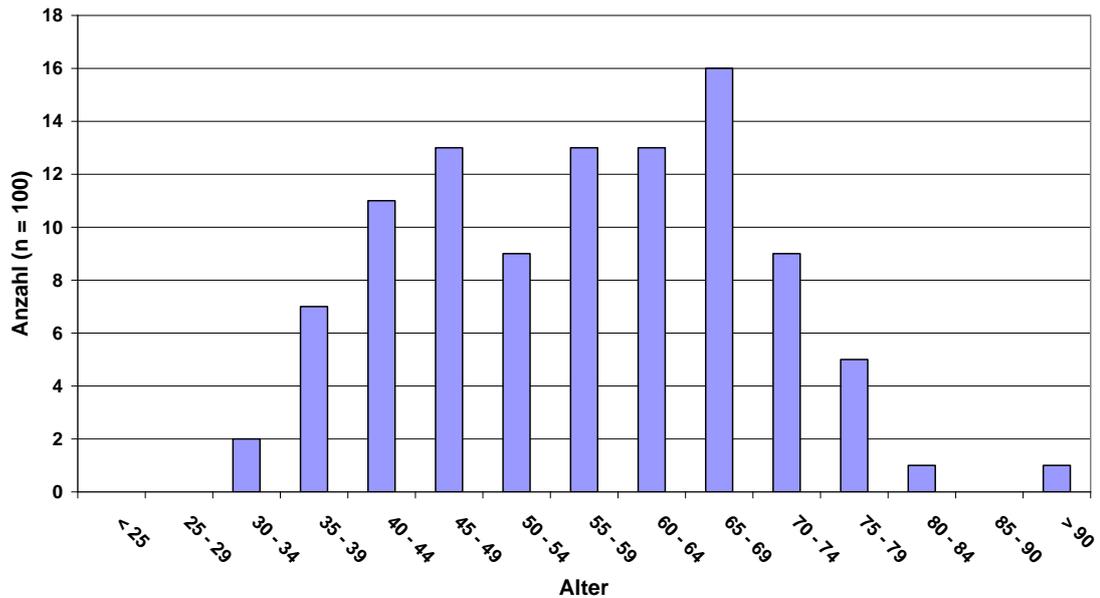


Abbildung 1: Altersverteilung der Patientinnen zum Stichtag 30.6.2006 (n = 100)

#### 5.1.1.2 Tumorstadium

Die folgenden Diagramme geben einen Überblick über die Tumorstadien der Patientinnen (TNM, Grading, Resektionsstatus, Rezeptorstatus).

##### 5.1.1.2.1 T-Stadium

Die Mehrheit der Patientinnen (42 %) zeigte zum Zeitpunkt der Analyse T1 Tumoren. Große Tumoren (T3 und T4) wurden bei 6 bzw. 8 % der Patientinnen diagnostiziert. 6 % der Patientinnen litten unter einem inflammatorischen Mammakarzinom.

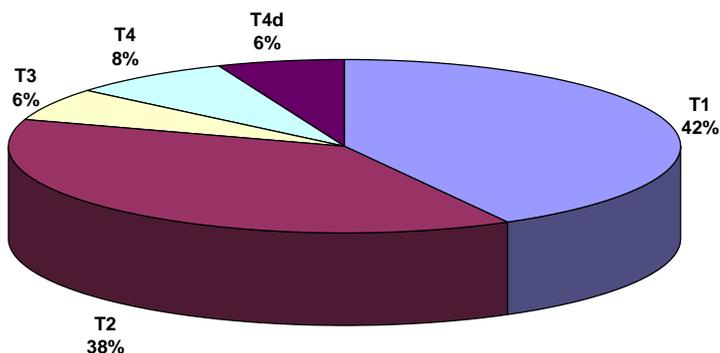


Abbildung 2: T-Stadium (n = 100)

##### 5.1.1.2.2 N-Stadium

Bei einem Großteil der Patientinnen (51 %) fand sich ein negativer Nodalstatus, 32 % befanden sich in der N1, 12 % in der N2 und 5 % in der N3 Situation.

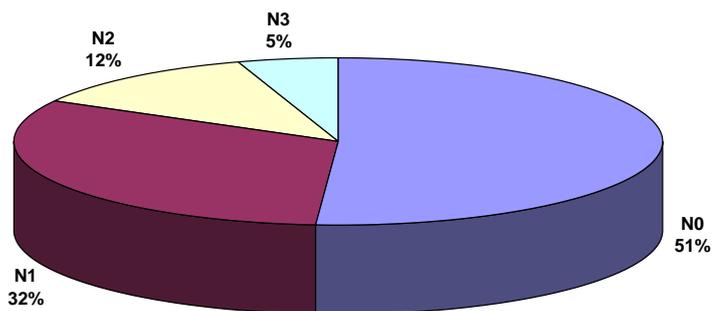


Abbildung 3: N-Stadium (n = 100)

#### 5.1.1.2.3 M-Stadium

17 % der Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt der Analyse in der metastasierten Situation, 83 % zeigten keine Fernmetastasen.

#### 5.1.1.2.4 Grading

Das Grading des Tumors war bei allen Patientinnen bekannt. Bei 56 % der Patientinnen wurde der Tumor als G2 klassifiziert, bei 33 % als G3 und bei 11 % als G1.

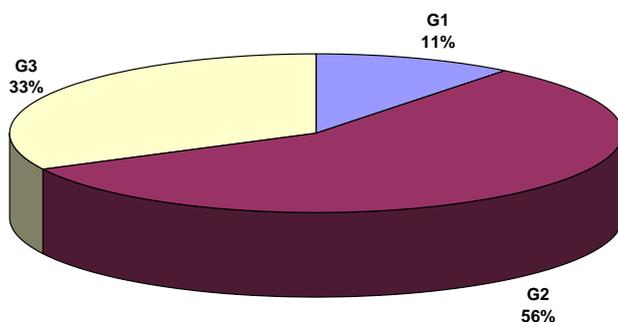


Abbildung 4: Grading (n = 100)

#### 5.1.1.2.5 R-Status

15 % der Patientinnen wurden nicht operiert, daher wird in diesen Fällen der R-Status als nicht bekannt angegeben. Bei allen anderen Patientinnen wurde der endgültige R-Status nach Abschluss eventuell nötiger Nachresektionen erfasst. Es konnte bei einem Großteil der Patientinnen eine R0 Situation erreicht werden.

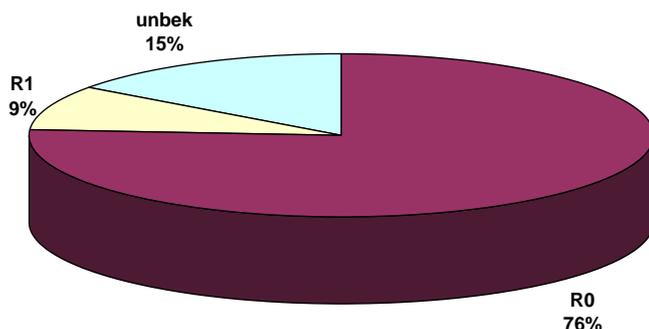


Abbildung 5: R-Status (n = 100)

#### 5.1.1.2.6 Hormon- und Her-2/neu Rezeptorstatus

Sowohl der Hormon- als auch der Her-2/neu Rezeptorstatus waren bei allen Patientinnen bekannt. Folgende Tabellen zeigen, bei wie vielen Patienten eine Expression der jeweiligen Rezeptoren auf der Tumoroberfläche nachgewiesen wurde.

Tabelle 2: Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus im Gesamtkollektiv (n = 100)

Rezeptorstatus	Anzahl
positiv	73
negativ	27
Gesamt	100

Tabelle 3: Her-2/neu Rezeptorstatus im Gesamtkollektiv (n = 100)

Her-2/neu-Status	Anzahl
positiv	31
negativ	69
Gesamt	100

### 5.1.2 Vergleich zwischen Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen

In dem oben genannten Zeitraum nahmen 50 % der Mammakarzinompatientinnen an Studien teil. Im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenz wurde zunächst für 64 % der Patientinnen eine Studienteilnahme empfohlen. 14 dieser Patientinnen nahmen nicht teil. 7 dieser Patientinnen lehnten eine Studienteilnahme nach ausführlichem Aufklärungsgespräch aus unbekanntem Gründen ab, eine Patientin stand einer Therapie mit Taxanen, die sie im Rahmen der NNBC-3 Studie erhalten sollte, ablehnend

gegenüber. Bei 3 Patientinnen ließ sich aus der Krankenakte nicht entnehmen, warum kein Einschluss stattfand, obwohl alle Kriterien erfüllt waren und keine Ausschlusskriterien vorlagen. Bei 3 weiteren Patientinnen lagen nach ausführlichen Untersuchungen Ausschlusskriterien vor, so dass eine Teilnahme nicht möglich war. Dies waren im Einzelnen eine R1 Situation, ein beidseitiges Karzinom sowie ein zu großer zeitlicher Abstand zwischen Operation und frühest möglichem Chemotherapiebeginn bei Patientinnen, die in die NNBC-3 Studie randomisiert werden sollten.

Insgesamt nahmen im untersuchten Zeitraum Patientinnen an 14 verschiedenen Studien teil. Dies waren neoadjuvante, adjuvante sowie palliative Therapiestudien

Das folgende Diagramm gibt einen Überblick über die empfohlenen Studien und zeigt, wie viele Patientinnen an der jeweiligen Studie teilgenommen haben.

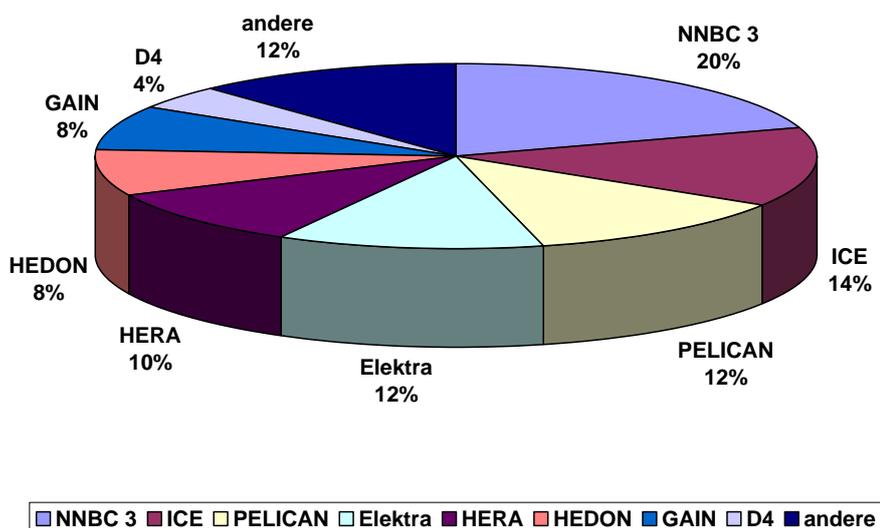


Abbildung 6: Verteilung der Patientinnen bezüglich der einzelnen Studien (Studienteilnehmerinnen n = 50)

Eine Aussage darüber, bei wie vielen Patientinnen die Behandlung studienkonform durchgeführt wurde, lässt sich nicht definitiv treffen, da bei 32 Patientinnen die Studie zum Zeitpunkt der Datenaufnahme noch nicht vollständig abgeschlossen war. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde die jeweilige Studie bei 9 Patientinnen bereits abgebrochen. 7 Patientinnen schieden auf eigenen Wunsch wegen erheblicher Nebenwirkungen der Chemotherapie aus der Studie aus. Bei einer Patientin war die Erkrankung progredient, bei einer weiteren sind die Gründe für das Ausscheiden nicht bekannt.

Die oben genannten Probleme gelten auch für die Gruppe der Nichtteilnehmerinnen. Auch hier ist eine Aussage bezüglich der korrekten Durchführung der Therapie nicht

sicher zu treffen. Bei 7 Patientinnen war die Chemotherapie nach sechsmaliger Gabe von FEC (5-Floururacil, Epirubicin, Cyclophosphamid) bereits abgeschlossen. Sie erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine anschließende antihormonelle Therapie. Bei weiteren 6 Patientinnen musste die begonnene Chemotherapie abgebrochen werden. Gründe dafür waren im Einzelnen bei 2 Patientinnen ein Progress der Erkrankung, bei 3 Patientinnen starke Nebenwirkungen, so dass die Therapie auf eigenen Wunsch abgebrochen wurde. Bei einer Patientin kam es unter der Chemotherapie zu einem akuten Nierenversagen, so dass die Therapie nicht fortgesetzt werden konnte.

Bei 37 Nichtstudienteilnehmerinnen war die Therapie am Stichtag noch nicht abgeschlossen. Bei 3 dieser sich noch unter Therapie befindenden Patientinnen waren bereits Dosismodifikationen (Reduktion) aufgrund auftretender Nebenwirkungen (in zwei Fällen wegen einer febrilen Neutropenie, bei einer Patientin aufgrund ihres sehr schlechten Allgemeinzustandes) nötig geworden.

Therapieabbrüche oder Dosisanpassungen traten in beiden Vergleichsgruppen in ähnlichem Maße auf. Die Gründe für Veränderungen in der Behandlung unterschieden sich in den beiden Gruppen somit nicht.

### 5.1.2.1 Altersverteilung

Folgende Diagramme und Tabellen zeigen die Altersverteilungen in beiden Vergleichsgruppen.

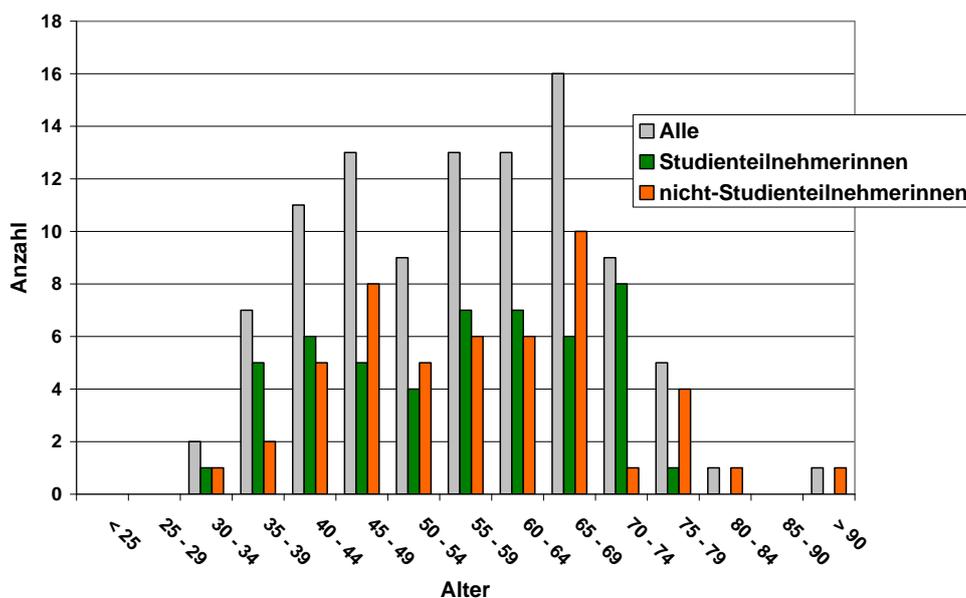


Abbildung 7: Vergleich der Altersverteilung bei Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (n = 100)

Im Durchschnitt waren Studienteilnehmerinnen zum Zeitpunkt der Studie 56 Jahre alt, der Altersmedian lag bei 59 Jahren. Nichtstudienteilnehmerinnen waren zum Zeitpunkt der Analyse im Durchschnitt 58 Jahre, der Altersmedian in diesem Kollektiv lag ebenfalls bei 59 Jahren.

Tabelle 4: Vergleich des durchschnittlichen Alters von Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (n = 100)

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>Studienteilnehmerinnen</b>	<b>Nichtteilnehmerinnen</b>
Maximum	93	77	93
Minimum	32	33	32
Mittelwert	57	56	58
Median	59	59	59

Der durchgeführte t-Test für unabhängige Stichproben zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Altersstruktur zwischen Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen ( $p = 0,4$ ). In der Gruppe der Nichtteilnehmerinnen waren einzelne Patientinnen im Senium. Von den Studienteilnehmerinnen war jedoch keine über 80 Jahre alt. Dies zeigt auch die häufige Problematik, dass Daten aus Studien für ältere Patientinnen (>80 Jahre) seltener vorliegen. Die Ergebnisse auf diese Altersgruppe somit nicht immer übertragbar sind.

#### 5.1.2.2 Tumorgroße

Bei Patientinnen, die zusätzlich zum invasiven Karzinom eine in situ Komponente aufwiesen, wurde nur das T-Stadium des invasiven Tumoranteils berücksichtigt. Insgesamt zeigten 5 Nichtteilnehmerinnen und 8 Studienteilnehmerinnen eine in situ Komponente.

Insgesamt befanden sich 42 Studienteilnehmerinnen (84 %) in einem T1 oder T2 Stadium, 8 (16 %) in bereits fortgeschrittenem (T3 oder T4) Stadium. Bei den Nichtteilnehmerinnen befanden sich 12 Teilnehmerinnen (24 %) in einem fortgeschrittenen Stadium.

Auch diese Unterschiede befinden sich nicht auf signifikantem Niveau ( $p = 0,46$ ).

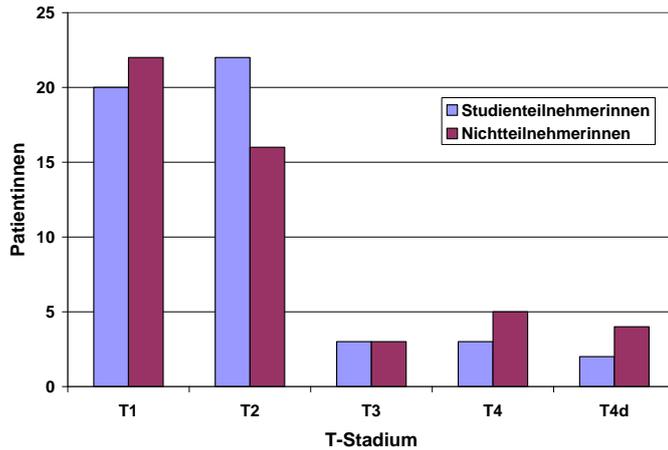


Abbildung 8: Vergleich der T-Stadien bei Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (n = 100)

### 5.1.2.3 Nodalstatus

Insgesamt lag bei 28 Studienteilnehmerinnen (56 %) ein positiver Nodalstatus vor. Dies war in der Gruppe der Nichtteilnehmerinnen bei 21 Patientinnen (42 %) der Fall.

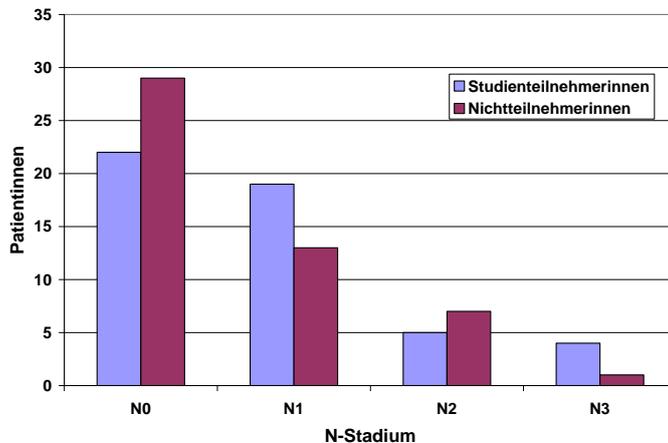


Abbildung 9: Vergleich der N-Stadien bei Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (n = 100)

Auch bezüglich der Verteilung nodalpositiver und –negativer Patientinnen unterscheiden sich die beiden Vergleichsgruppen nicht signifikant. Der durchgeführte Chi-Quadrat Test ergab einen p-Wert von 0,16

### 5.1.2.4 Metastasierungsstadium

46 Studienteilnehmerinnen (92 %) befanden sich zum Zeitpunkt der Studienteilnahme in der nichtmetastasierten Situation. Demgegenüber war dies nur bei 37 Nichtteilnehmerinnen (37 %) der Fall.

merinnen (74 %) der Fall. Im Stadium der Fernmetastasierung werden deutlich mehr Patientinnen außerhalb von Studien therapiert.

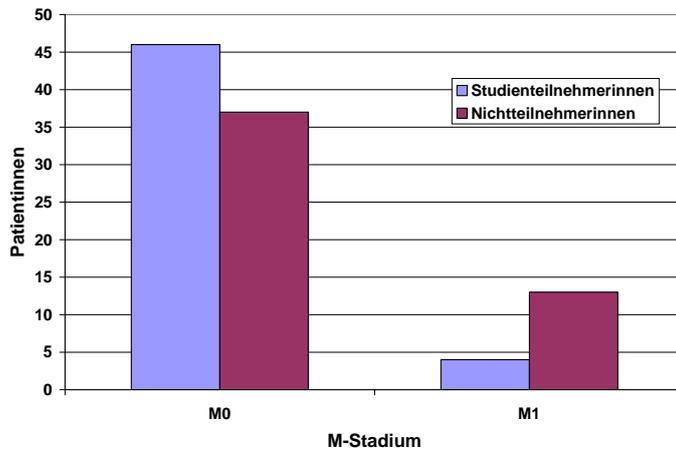


Abbildung 10: Vergleich der M-Stadien bei Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (n = 100)

#### 5.1.2.5 Grading

Auch das Grading ist ein wichtiger Prognosefaktor. Studienpatientinnen zeigten am häufigsten G2 Tumore (64 %). 30 % der Studienteilnehmerinnen litten unter schlecht differenzierten G3 Karzinomen. Bei Nichtteilnehmerinnen fand sich dagegen in 42 % der Fälle ein schlecht differenziertes Karzinom.

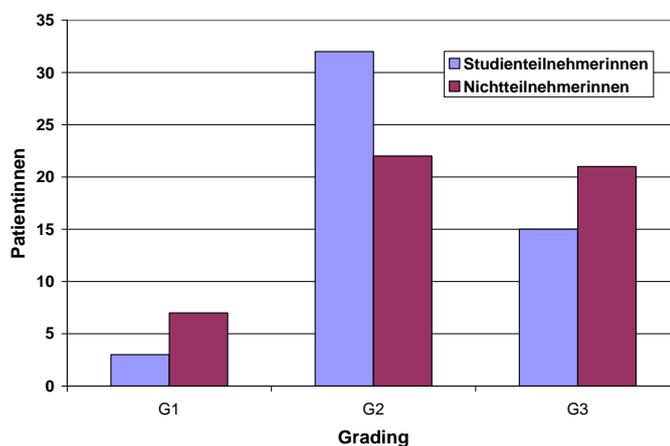


Abbildung 11: Vergleich des Gradings bei Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (n = 100)

Auch bezüglich des Gradings mittels Chi-Quadrat Tests kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden ( $p = 0,10$ )

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich Studienteilnehmerinnen in keinem der untersuchten Punkte signifikant von Patientinnen unterschieden, die nicht an einer klinischen Studie teilnahmen. Die beiden Gruppen stimmen in wesentlichen Charakteristika wie Alter oder TNM Stadien weitgehend überein.

#### 5.1.2.6 Hormonrezeptor- und des Her-2/neu Status

Tabelle 5: Vergleich des Hormonrezeptorstatus bei Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen

Hormonrezeptorstatus	Studienteilnehmerinnen	Nichtteilnehmerinnen
positiv	37	36
negativ	13	14
Gesamt	50	50

Der durchgeführte Chi-Quadrat Test bestätigte, dass sich beide Gruppen bezüglich des Hormonrezeptorstatus nicht signifikant unterschieden ( $p = 0,82$ ).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bezüglich des Her-2/neu Status. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,52$ ).

Tabelle 6: Vergleich des Her-2/neu Rezeptorstatus bei Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen

Her-2/neu-Rezeptorstatus	Studienteilnehmerinnen	Nichtteilnehmerinnen
positiv	17	14
negativ	33	36
gesamt	50	50

#### 5.1.2.7 Zusammengefasste Ergebnisse der Vorstudie

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass an der Frauenklinik der TU München 2/3 der an einem Mammakarzinom erkrankte Frauen eine Studienteilnahme angeboten wird. Zum Zeitpunkt der Datenerfassung beteiligte sich die Frauenklinik an 14 Therapiestudien für das Mammakarzinoms. Dies waren sowohl Chemotherapie, als auch Hormon- oder Immuntherapiestudien für Patientinnen in der neoadjuvanten, adjuvante oder palliativ Situation. Zu einem großen Prozentsatz (64%) wird den Patientinnen eine Studienteilnahme angeboten. Auch nach Aktendurchsicht war im Einzelfall nicht zu eruieren aus welchen Gründen eine Studie nicht angeboten wurde. Ein Großteil der Patientinnen wurde vermutlich von den Ärzten als nicht geeignet eingestuft. Einige Patientinnen befanden sich im Senium und eine Studienteilnahme war somit ausgeschlossen. Insgesamt nahmen 50% der Patientinnen an einer Studie teil. Gründe für ein Ablehnen der Studienteilnahme lagen zumeist in der individuellen Entscheidung der Patientin. In 3 Fällen verhinderten Ausschlusskriterien eine Teilnahme. Zudem konnte gezeigt werden, dass beide Vergleichsgruppen bezüglich wichtiger prognostischer Faktoren homogen sind. Dies ist wichtige Voraussetzung für die nachfolgenden Untersuchungen zum Einfluss der Studienteilnahme auf das progressfreie und Gesamtüberleben von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom.

## **5.2 Hauptanalyse:**

### **Untersuchung der Behandlungseffektivität für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in Abhängigkeit von einer Studienteilnahme**

Als Grundlage für die folgenden Auswertungen wurden die Daten von insgesamt 152 Patientinnen betrachtet, die in den Jahren 2002 bis 2006 in der Frauenklinik chemotherapiert wurden. Bei allen Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Therapie eine metastasierte Situation vor. Es wurden sowohl Patientinnen mit primär metastasierter Erkrankung als auch Patientinnen, deren Erstdiagnose schon länger zurücklag, in die Analyse einbezogen. Alle folgenden Auswertungen basieren damit auf einer Grundgesamtheit von  $n = 152$ . Sollten für einzelne Berechnungen weniger Daten zur Verfügung gestanden haben, ist die jeweils zugrunde gelegte Anzahl  $n$  immer angegeben. Prozentuale Angaben beziehen sich dann auf diese verfügbare Anzahl.

#### **5.2.1 Patientencharakteristika**

##### **5.2.1.1 Altersverteilung**

Die folgende Altersverteilung der Patientinnen bezieht sich auf das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die jüngste Patientin des Kollektivs war bei Erstdiagnose 26 Jahre, die älteste Patientin 89 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag bei 55 Jahren, das mediane Alter lag bei 56 Jahren.

Die meisten Erkrankungen traten in der Altersgruppe der 55 bis 59 Jährigen mit 20 % auf, gefolgt von der Gruppe des 50 bis 54 Jährigen mit 17 %, sowie den Gruppen der 45 bis 49 Jährigen und 60 bis 64 Jährigen mit jeweils 13 %.

Insgesamt trat die Erkrankung nur bei 8 % der Patientinnen vor dem 40. Lebensjahr auf und bei 2 % nach dem 80.

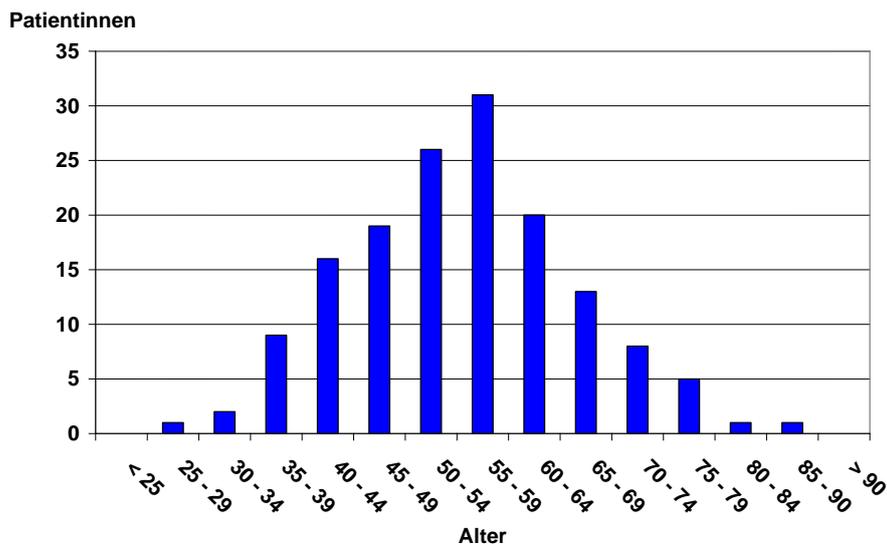


Abbildung 12: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (n = 152)

Zusätzlich veranschaulicht die folgende Abbildung die Altersverteilung im Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt des Auftretens von Fernmetastasen.

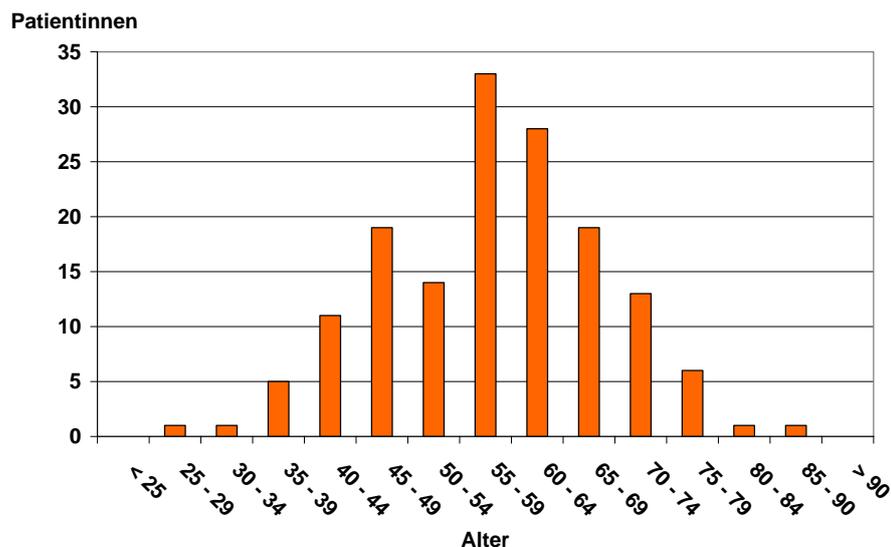


Abbildung 13: Altersverteilung zum Zeitpunkt des Auftretens von Fernmetastasen (n = 152)

## 5.2.1.2 Tumorstadium

### 5.2.1.2.1 T-Stadium

Der größte Teil der Patientinnen befand sich bei Diagnosestellung im T2 Stadium (n = 56 bzw. 36 %). Bei 26 % der Patientinnen lag ein T1 Stadium vor, bei jeweils 14 % ein T3 bzw. T4 Stadium vor. Ein inflammatorisches Mammakarzinom (Stadium 4d) lag bei 9 % der Patientinnen vor. Lediglich bei einer Patientin fand sich zum Zeitpunkt der

Erstdiagnose ein Carcinoma in situ. Ob in diesem Fall ein invasiver Anteil vorlag und wie groß dieser war, ließ sich anhand der Befunde in der Krankenakte nicht nachvollziehen.

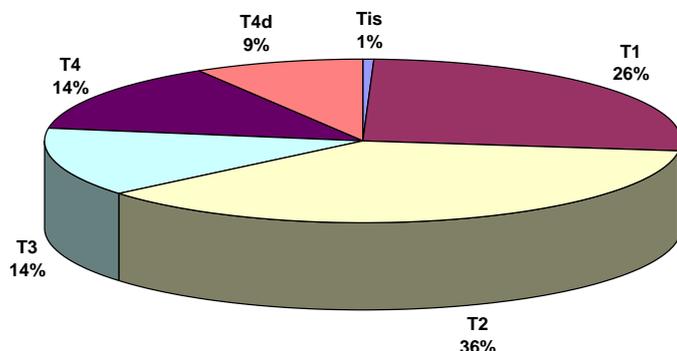


Abbildung 14: T-Stadium bei Erstdiagnose (n = 152)

#### 5.2.1.2.2 N-Stadium

Bei der Festlegung des Nodalstatus wurde auf eine genaue Klassifizierung der Untergruppen verzichtet, da in den meisten Krankenakten genauere Angaben dazu fehlten. Es wurde zwischen N0, N1, N2 und N3 unterschieden. Das jeweilige Stadium konnte so bei allen Patientinnen erhoben werden. Bei einem Großteil der Patientinnen (n = 74 bzw. 49 %) lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein N 1 Stadium vor. Bei jeweils 22 % der Patientinnen ein N0 oder N2, bei 7 % der Patientinnen bereits ein N3 Stadium.

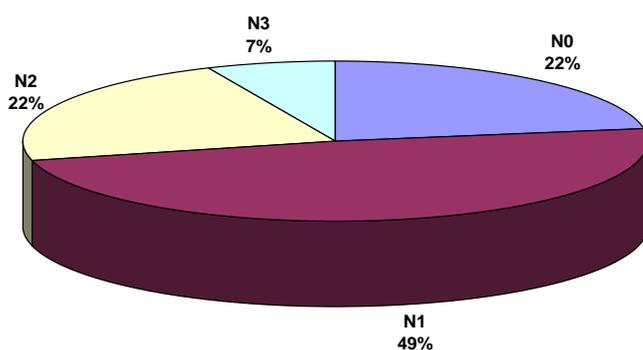


Abbildung 15: N-Stadium bei Erstdiagnose (n = 152)

#### 5.2.1.2.3 M-Stadium

Bei 63 Patientinnen (41 %) lag bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Fernmetastasierung der Erkrankung vor. 59 % der Patientinnen entwickelten im Zeitintervall nach der adjuvanten Therapie eine Metastasierung.

#### 5.2.1.2.4 Grading

Bei einem Großteil der Patientinnen (n = 90 bzw. 60 %) lag bei Diagnosestellung ein schlecht differenzierter G3 Tumor, bei 39 % ein G2 Tumor und bei 2 Patientinnen ein gut differenzierter G1 Tumor vor.

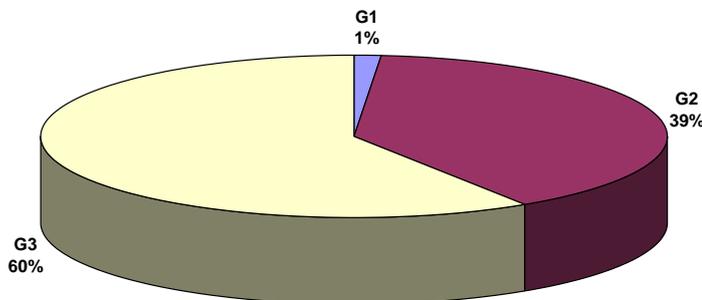


Abbildung 16: Grading des Tumors bei Erstdiagnose (n = 152)

#### 5.2.1.2.5 R- Status

Der R- Status konnte nur bei 102 Patientinnen angegeben werden, da 50 Patientinnen nicht primär operiert, bzw. zu keinem Zeitpunkt operiert wurden. In diesem Fall wurde der R-Status als „nicht bekannt“ bezeichnet. Bei 61 % der primär operierten Patientinnen gelang dies mit tumorfreien Resektionsrändern (R0). Bei 13 % der Patientinnen konnte nur eine R1 Situation (mikroskopischer Tumorrest am Absetzungsrand) erreicht werden. Eine R2 Situation lag bei keiner der Patientinnen nach der Operation vor.

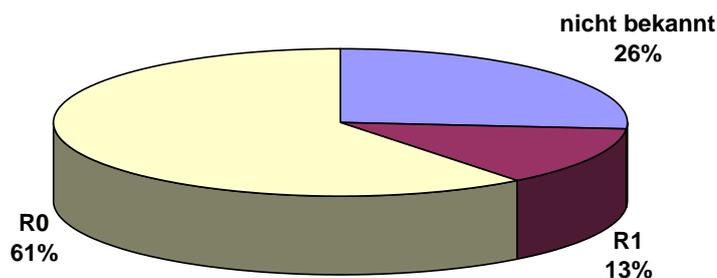


Abbildung 17: R-Status bei Erstdiagnose (n = 152)

#### 5.2.1.2.6 Hormonrezeptorstatus

Eine Unterteilung der Primärtumore in Hormonrezeptor positiv und negativ zeigte, dass bei 119 Patientinnen eine Expression zumindest eines Hormonrezeptors an der Oberfläche der Tumorzellen zu finden waren. Als „Hormonrezeptor positiv“ wurden alle Patientinnen gewertet bei denen entweder eine Expression des Östrogen-, des Progester-

ron- oder beider Rezeptoren nachzuweisen war. Bei einer Patientin war der Hormonrezeptorstatus unbekannt.

Die prozentuale Verteilung zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle 7: Hormonrezeptorstatus (Östrogen + Progesteronrezeptoren)

Rezeptorstatus	Anzahl	Anteil [%]
positiv	119	78
negativ	32	21
Gesamt	151	99
unbekannt	1	1
<i>Gesamt</i>	152	100

#### 5.2.1.2.7 Her-2/neu Rezeptor Status

Eine Bestimmung des Her-2/neu Status wird erst seit einigen Jahren durchgeführt. Bei Patientinnen, deren Erstdiagnose vor dem Jahr 2000 erfolgte, war primär keine Bestimmung des Her-2/neu Status im Primärtumor erfolgt.

In diesem Fall wurde nur der Her-2/ neu Status des Primärtumors erfasst. Dieser war bei 44 Patientinnen nicht bekannt. Bei 35 % der Patientinnen war eine Überexpression des Rezeptors nachzuweisen, bei 65 % lag diese nicht vor (n = 108).

Tabelle 8: Her-2/neu Rezeptor Status

Her-2/neu-Status	Anzahl	Anteil [%]	bekannte Fälle [%]
positiv	38	25	35
negativ	70	46	65
Gesamt	108	71	100
unbekannt	44	29	
<i>Gesamt</i>	152	100	

#### 5.2.2 Operationsart

Insgesamt wurden 112 der 152 Patientinnen primär operiert. Eine allgemeine Einteilung in brusterhaltende Operation (BET) und Mastektomie zeigte, dass 54 Patientinnen (36 %) brusterhaltend operiert wurden und 58 (38 %) mastektomiert wurden. Bei 40 Patientinnen erfolgte auf Grund des bereits bei Diagnosestellung weit fortgeschrittenen Tumorleidens keine primäre OP.

Tabelle 9: Operationsart

Operationsart	Anzahl	Anteil [%]
BET	54	36
Mastektomie	58	38
keine OP	40	26
Gesamt	152	100

Neuere Daten haben gezeigt, dass eine Operation des Primärtumors an der Brust auch in der metastasierten Situation zu einem längeren progressfreien und Gesamtüberleben der Patientinnen führt [13, 18, 41, 65]. Daher ist davon auszugehen, dass sich die Behandlungsstrategien im Beobachtungszeitraum grundsätzlich geändert haben. Es werden heute vermehrt auch Patientinnen mit weit fortgeschrittener Erkrankung operiert. Ein OP erfolgte heute nicht nur dann, wenn die lokale Symptomatik (Blutung aus dem Tumor, Ulzerationen) es erfordert. Zahlen aus dem Jahr 2002 gehen von einer 3-Jahres-Überlebensrate von 35 % aus, wenn lokal an der Brust R0 operiert wurde. Im Vergleich dazu liegt die 3-Jahres-Überlebensrate bei nicht operierten Patientinnen bei 17 % [50]. Diese geänderte Behandlungsstrategie kann zu besseren Überlebensraten der Patientinnen mit später diagnostizierter Erkrankung geführt haben. Dies gilt nur für Patientinnen mit bereits primär bei Diagnosestellung metastasierter Erkrankung. Es ist davon auszugehen, dass Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen gleichermaßen von den neuen Therapiekonzepten profitieren. Patientinnen die erst im Lauf der Erkrankung Fernmetastasen entwickelten, wurde alle primär operiert.

### 5.2.3 Strahlentherapie

Insgesamt erhielten 102 Patientinnen (67 %) des Kollektivs mindestens einmal eine Strahlentherapie im Bereich des Primärtumors (Restbrust oder Brustwand) oder der Axillarregion.

### 5.2.4 Auftreten von Fernmetastasen

Bei Erstdiagnose lag bei 41 % der Patientinnen bereits eine Fernmetastasierung vor (M1). Die folgenden Auswertungen beziehen sich auf 89 Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch keine Metastasen hatten.

Bei 58 Patientinnen (65 %) wurde eine Fernmetastasierung in den ersten fünf Jahren nach Ersterkrankung diagnostiziert. Bei 13 Patientinnen (15 %) traten Metastasen 6 bis 10 Jahre nach Diagnosestellung auf. Ebenfalls bei 13 Patientinnen (15 %) zeigten sich Metastasen erst nach mehr als 11 Jahren.

Die kürzeste Zeitdauer bis zur Diagnose von Metastasen lag bei 6 Monaten, die längste Zeitdauer dagegen bei über 22 Jahren. Im Durchschnitt dauerte es bei diesem Kollektiv 62 Monate bis zum Auftreten von Fernmetastasen, der Median lag bei 40 Monaten.

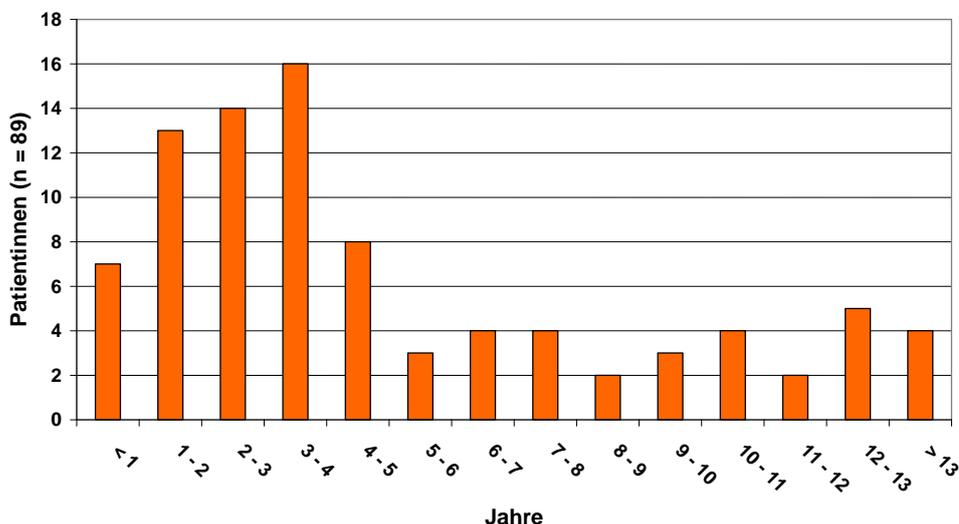


Abbildung 18: Dauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen seit Erstdiagnose

#### 5.2.4.1 Entwicklung von Metastasen in Abhängigkeit vom Grading

Da das Grading des Tumors ein wichtiger Prognosefaktor ist, wurde zusätzlich ein Vergleich der Zeitdauer seit Diagnosestellung bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Grading des Primärtumors durchgeführt. Es zeigt sich, dass vor allem Patientinnen mit G3 (schlecht differenzierten) Tumoren früh Metastasen entwickeln. In den ersten 5 Jahren entwickelten 58 der Patientinnen Fernmetastasen, 40 von ihnen mit G3 Tumoren. Das heißt, dass 69 % der Patientinnen, die früh Metastasen entwickelten, an einem schlecht differenzierten Tumor litten.

In der zusätzlich durchgeführten univariaten Varianzanalyse für unabhängige Stichproben zeigte sich, dass das Grading einen signifikanten Einfluss auf die Dauer zwischen Erstdiagnose und Auftreten von Fernmetastasen hat ( $p = 0,02$ ). Patientinnen mit schlecht differenzierten Tumoren (G3) entwickelten in diesem Kollektiv signifikant früher Fernmetastasen.

Veranschaulicht wird dieser Sachverhalt durch die folgende Grafik:

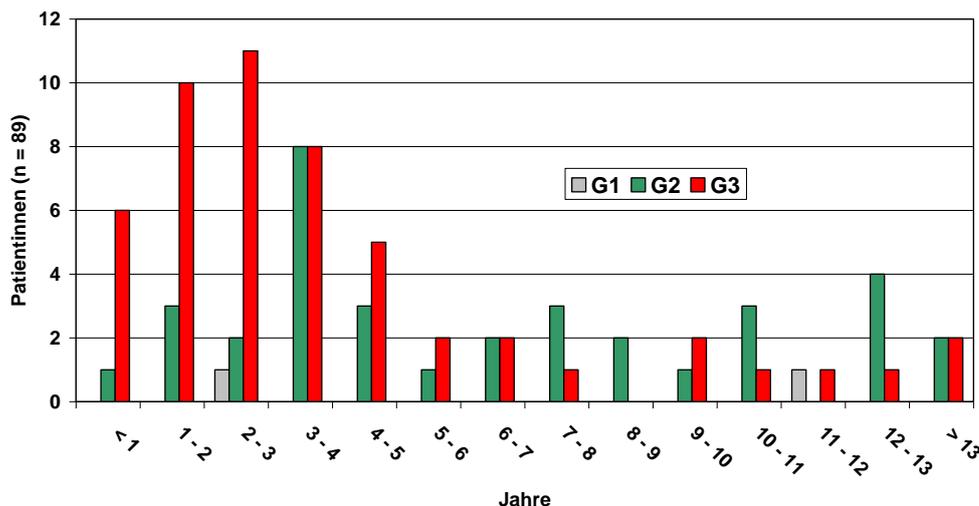


Abbildung 19: Dauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Grading

Tabelle 10: Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Grading (n = 89)

Grading	Anzahl	durchschnittl. Zeit bis M1 [Monate]	Median [Monate]
G1	2	83	83
G2	35	80	64
G3	52	49	34
Gesamt	89	62	40

#### 5.2.4.2 Entwicklung von Metastasen in Abhängigkeit von der Tumorgroße

Beim Vergleich der Zeitdauer bis zur Entwicklung von Fernmetastasen in Abhängigkeit vom T-Stadium des Primärtumors (ebenfalls ein Prognosefaktor) zeigte sich, dass 32 % der Patientinnen, die in den ersten fünf Jahren eine Fernmetastasierung entwickelten, primär an einem T1 Tumor erkrankt waren, 44 % an einem T2 und jeweils 12 % an einem T3 und T4 Tumor. Eine Patientin, die primär nicht metastasiert war und deren Primärtumor als Carcinoma in situ angegeben wurde, wurde in dieser Analyse nicht mit berücksichtigt.

Zu bedenken ist, dass insgesamt jeweils 21 Patientinnen an einem sehr großen Tumor (T3 oder T4) erkrankt waren. 43 % der Patientinnen mit T3 Tumoren und 38 % der Patientinnen mit T4 Tumoren befanden sich aber bereits bei Diagnosestellung in der metastasierten Situation und werden in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Somit erlitten 78 % der primär nicht metastasierten T3 Patientinnen innerhalb der ersten 5 Jahre eine Fernmetastasierung und 88 % der primären T4 Patientinnen. Bis auf zwei Ausnahmen

entwickelten alle Patientinnen mit T3 oder T4 Tumoren erste Fernmetastasen innerhalb von maximal 7 Jahren nach Diagnosestellung.

Demgegenüber befanden sich 80 % der Patientinnen mit T1 Tumoren und 70 % der Patientinnen mit T2 Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch in der nichtmetastasierten Situation. 56 % der Patientinnen mit T1 Tumoren, sowie 64 % mit T2 Tumoren entwickelten Metastasen in den ersten fünf Jahren.

Eine univariate Varianzanalyse zeigte, dass die Größe des Primärtumors keinen signifikanten Einfluss auf die Zeitdauer bis zur Entwicklung von Fernmetastasen in diesem Kollektiv hatte ( $p = 0,91$ ).

Das folgende Diagramm veranschaulicht diesen Sachverhalt:

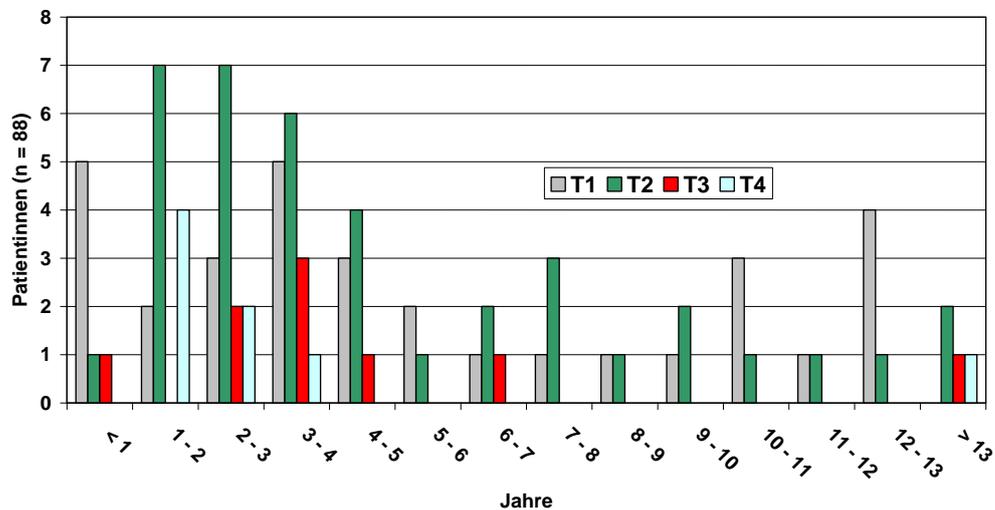


Abbildung 20: Dauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorgroße

Die mediane Zeitdauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen bei Patientinnen mit primär kleinen Tumoren (T1) bei 57 Monaten lag. Bei Patientinnen mit großem Primärtumor (T3 und T4) lag sie dagegen nur bei 25 Monaten.

Tabelle 11: Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorgröße (n= 88)

T-Stadium	Anzahl	durchschnittl. Zeit bis M1 [Monate]	Median [Monate]
T1	32	67	57
T2	39	60	44
T3	9	62	39
T4	8	47	25
Gesamt	88	62	40

#### 5.2.4.3 Entwicklung von Metastasen in Abhängigkeit vom Nodalstatus

Die gleiche Analyse wurde noch in Abhängigkeit eines weiteren Prognosefaktors, des Nodalstatus durchgeführt.

Hier zeigte sich, dass insgesamt 52 % der Patientinnen, die in den ersten 5 Jahren eine Fernmetastasierung entwickelten, ein N1 Stadium aufwiesen, 27 % ein N0, 14 % ein N2, sowie 7 % ein N3. Zu bedenken ist auch hier wieder, dass 11 Patientinnen mit N2 Stadium (32 %) und 4 Patientinnen mit N3 Stadium (40 %) nicht primär metastasiert waren. Betrachtet man diese Patientinnen in den ersten fünf Jahren nach Diagnosestellung, so zeigt sich, dass 100 % der Patientinnen mit N3 Stadium, sowie 73 % der Patientinnen mit N2 Stadium in diesem Zeitraum Metastasen entwickelten.

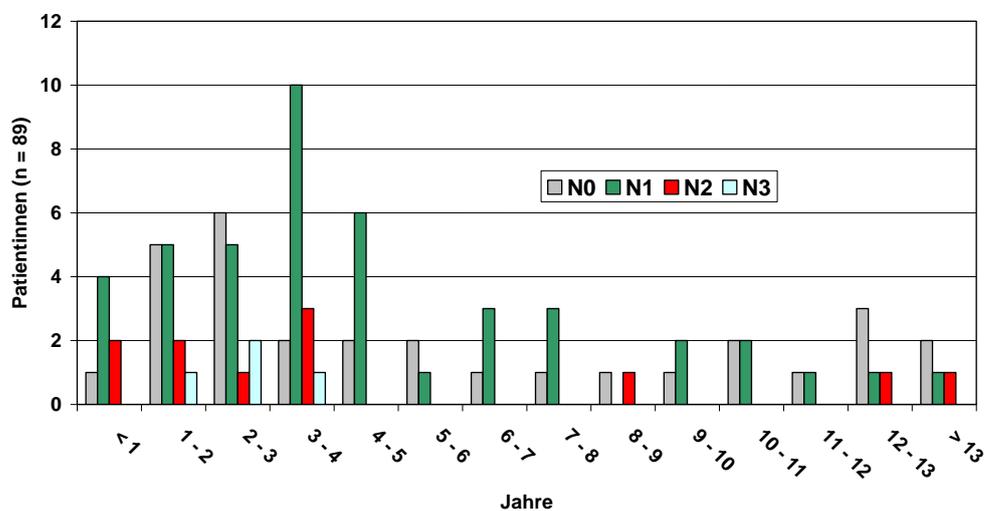


Abbildung 21: Dauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Nodalstatus

Die Analyse der Zeitdauer bis zum Auftreten von Metastasen zeigt, dass in Abhängigkeit vom Nodalstatus bei Erstdiagnose Patientinnen in der N0 Situation durchschnittlich nach 71 Monaten (die mediane Dauer lag bei 55 Monaten) Fernmetastasen entwickelten. Bei Patientinnen mit N3 Status betrug die mediane Dauer bis zur Metastasierung 27 Monate.

Es zeigten sich somit deutlich längere Zeitintervalle bis zum Auftreten von Fernmetastasen bei nodalnegativen Patientinnen, jedoch war der Einfluss des Nodalstatus nicht signifikant. Der t-Test für unabhängige Stichproben ergab einen p Wert von 0,22.

Tabelle 12: Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Nodalstatus (n = 89)

N- Stadium	Anzahl	durchschnittl. Zeit bis M1 [Monate]	Median [Monate]
N0	28	71	55
N1	43	59	41
N2	10	60	36
N3	4	27	27
Gesamt	89	62	40

### 5.2.5 Studienteilnahme

Insgesamt nahmen 72 der 152 Patientinnen (47 %) an klinischen Studien teil. Die Patientinnen wurden nur dann als Studienteilnehmerinnen gewertet, wenn sie erst in der metastasierten Situation an Studien teilgenommen haben. Fand eine Studienteilnahme in der neoadjuvanten oder adjuvanten Situation bei noch nicht vorhandenen Fernmetastasen statt, so wurde die betreffende Patientin als Nichtstudienteilnehmerin gewertet. Auch wenn eine Studienteilnahme erst nach einer oder mehreren außerhalb einer Studie durchgeführten, palliativen Chemotherapie erfolgte, wurde die Patientin nicht als Teilnehmerin gewertet.

Als Studienteilnehmerinnen wurden jene Patientinnen gewertet, die ihre erste Chemotherapie nach Auftreten der Fernmetastasierung im Rahmen einer klinischen Studie erhielten und nicht vorzeitig aus der Studie ausschieden. Patientinnen, die vorzeitig aus einer Studie ausschieden (z.B. auf eigenen Wunsch, Auftreten von Nebenwirkungen, Toxizitäten oder anderen Abbruchkriterien), wurden im Rahmen der Untersuchung nicht berücksichtigt. Somit ist die betrachtete Patientinnengruppe hinsichtlich des Merkmals Studienteilnahme als homogen anzusehen.

Das folgende Diagramm zeigt die Verteilung der Studienteilnehmerinnen auf die verschiedenen Studien. Insgesamt wurden 11 verschiedene Studien für Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom in die Analyse aufgenommen. Eine Kurzfassung der häufigsten Studienprotokolle, inklusive Ein- und Ausschlusskriterien findet sich im Anhang. Die Vielzahl der unterschiedlichen Studien, die in die Analyse mit einbezogen wurde, spiegelt die Mannigfaltigkeit der klinischen Behandlungsmöglichkeiten in der palliativen Situation, die sich sehr stark am Individualfall ausrichtet wieder. Damit wird eine klare Basis für eine Übertragbarkeit der Analyseergebnisse in die klinische Praxis ermöglicht.

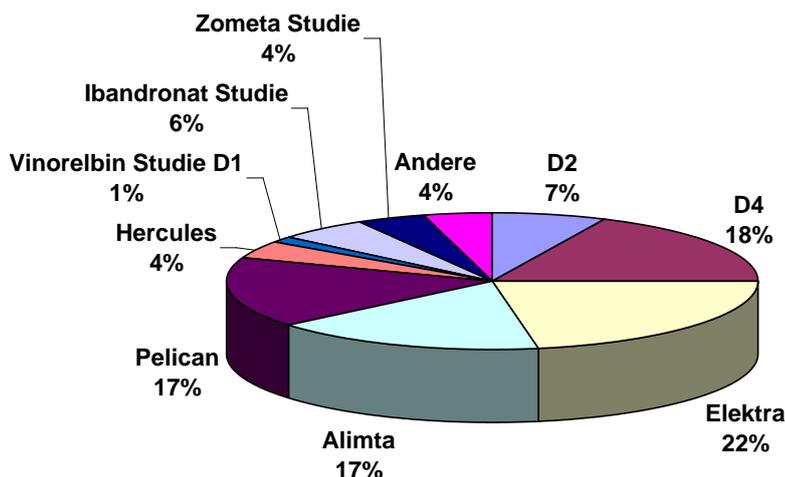


Abbildung 22: Verteilung der Patientinnen bezüglich der einzelnen Studien (Studienteilnehmerinnen n = 72)

### 5.2.6 Vergleich zwischen Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen

Vorteile für eine der beiden Vergleichsgruppen könnten sich auch durch Unterschiede beispielsweise bei Prognosefaktoren ergeben. In den folgenden Schritten wird untersucht, ob zwischen den beiden Vergleichsgruppen signifikante Unterschiede bezüglich zweier wichtiger Prognosefaktoren (Alter der Patientinnen und krankheitsfreies Überleben nach Erstdiagnose) bestehen.

#### 5.2.6.1 Alter bei Erstdiagnose und bei Auftreten von Fernmetastasen

Im durchgeführten t-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Altersverteilung der beiden Gruppen, sowohl bei Erstdiagnose ( $p = 0,91$ ), als auch zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung ( $p = 0,71$ ).

Tabelle 13: Altersverteilung Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (n = 152)

Alter bei Erstdiagnose[a]	Studienteilnehmerinnen	Nichtteilnehmerinnen
Mittelwert	55	55
Median	56	56
Alter bei Fernmetastasierung [a]		
Mittelwert	58	58
Median	58	59

In der Gruppe der Studienteilnehmer war die jüngste Patientin bei Erstdiagnose 35, die älteste 74 Jahre alt. Zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung (also zum Zeitpunkt der Studienteilnahme) war die jüngste Studienteilnehmerin 38, die Älteste 74 Jahre alt.

In der Gruppe der Nichtteilnehmerinnen war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die jüngste Patientin 26, die älteste 89 Jahre alt. Diese beiden Patientinnen zeigten bereits bei Diagnosestellung Metastasen.

#### 5.2.6.2 Krankheitsfreies Überleben nach Erstdiagnose bis zum Auftreten von Fernmetastasen

Es wurden in diese Analyse nur Patientinnen einbezogen, die zum Zeitpunkt der Diagnose noch keine Fernmetastasierung zeigten ( $n = 89$ ). 31 der Patientinnen (39 %), die nicht an einer Studie teilnahmen, litten bereits bei Erstdiagnose unter Fernmetastasen. Bei den Studienteilnehmerinnen lag bei 32 (44 %) Patientinnen ein primär metastasiertes Mammakarzinom vor.

Tabelle 14: Krankheitsfreies Überleben bei Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen ( $n = 89$ )

	<b>Studienteilnehmerinnen</b>	<b>Nichtteilnehmerinnen</b>
	<b>Dauer bis M1 [Monate]</b>	<b>Dauer bis M1 [Monate]</b>
<b>Maximum</b>	153	265
<b>Minimum</b>	15	6
<b>Mittelwert</b>	59	65
<b>Median</b>	44	39

Durchschnittlich vergingen bei Patientinnen, die an einer Studie teilnahmen 59 Monate bis zum Auftreten von Fernmetastasen, bei Nichtteilnehmerinnen hingegen 65 Monate. Der t-Test für unabhängige Stichproben zeigte auch hier keinen signifikanten Unterschied des krankheitsfreien Überlebens nach Erstdiagnose in beiden Gruppen ( $p = 0,49$ ).

Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen unterscheiden sich somit in diesen zwei wichtigen Prognosefaktoren nicht signifikant. Mögliche Vorteile für eine der beiden Gruppen sollten sich daher nicht auf Grund unterschiedlicher, prognostischer Voraussetzungen ergeben.

## 5.3 Analyse des progressfreien Überlebens

### 5.3.1 Gesamtkollektiv

Insgesamt erlitten 107 der 152 Patientinnen (70 %) im Laufe des Beobachtungszeitraumes bis zum 30.06.2007 einen Progress ihrer Erkrankung. Der Zeitpunkt des ersten Therapiewechsels nach Metastasierung wurde als Progress gewertet, wenn kein anderer definierter Zeitpunkt angegeben war.

Die minimale Dauer vom Auftreten der Fernmetastasierung bis zum Progress der Erkrankung betrug einen Monat, die maximale Dauer über 7 Jahre (89 Monate), die durchschnittliche Dauer 17 Monate (mediane Zeitdauer bis zum Progress: 12 Monate).

Die folgende Kaplan-Meier Kurve stellt das progressfreie Überleben seit Fernmetastasierung für das Gesamtkollektiv dar.

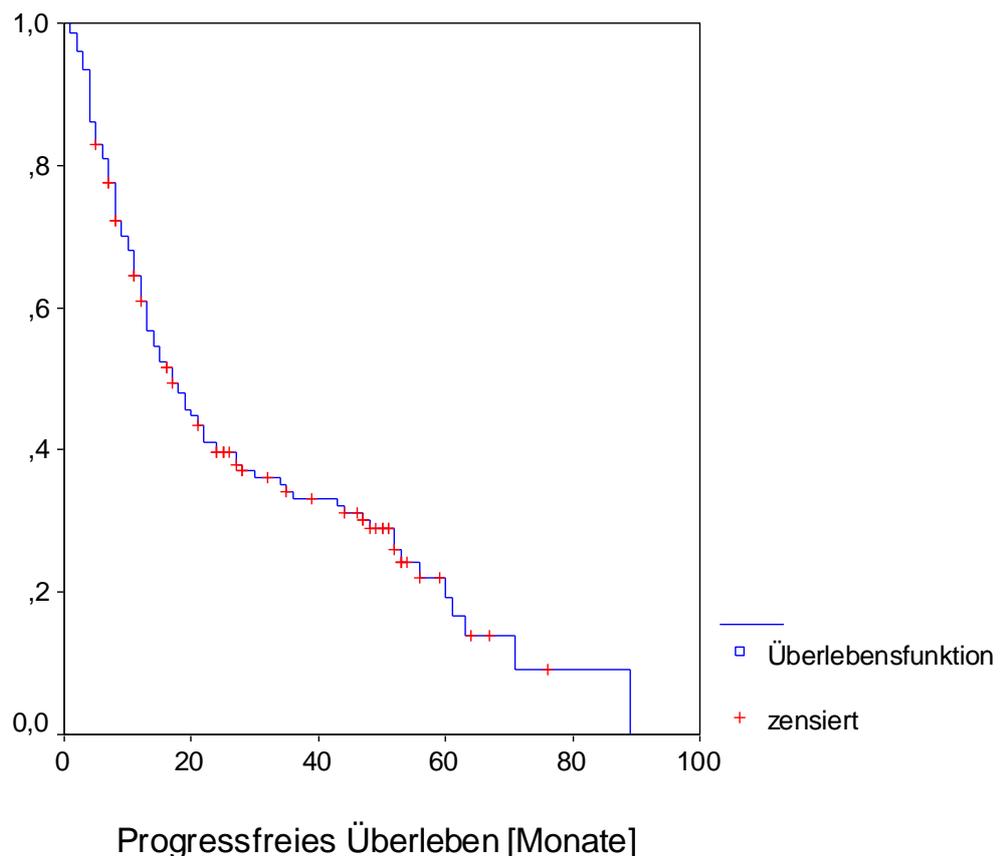


Abbildung 23: Progressfreies Überleben des Gesamtkollektivs (n = 152)

Die 1-Jahresrate des progressionsfreien Überlebens betrug im Gesamtkollektiv 61 %, die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 41 %. Die Wahrscheinlichkeit nach Fernmetastasierung noch fünf Jahre progressfrei zu überleben, betrug 19 %.

### 5.3.2 Progressfreies Überleben in Abhängigkeit von einer Studienteilnahme

45 % der Patientinnen mit progredienter Erkrankung waren Studienteilnehmerinnen, 55 % Nichtteilnehmerinnen. Die folgende Tabelle zeigt die durchschnittliche Dauer des progressfreien Überlebens nach Metastasierung von Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen. Von insgesamt 72 Studienteilnehmerinnen erlitten 48 (67 %) bis zum Stichtag einen Progress ihrer Erkrankung. 80 Patientinnen des Kollektivs nahmen nicht an einer klinischen Studie teil. Bei 59 von ihnen (74 %) war die Erkrankung bis zum Stichtag progredient.

Tabelle 15: Gegenüberstellung der Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (n = 107)

	Gesamt	Studienteilnehmerinnen	Nichtteilnehmerinnen
	<b>Dauer bis Progress [Monate]</b>		
Maximum	89	89	71
Minimum	1	7	1
Mittelwert	17	18	16
Median	12	11	12

Die folgende Kaplan-Meier Kurve stellt die progressfreien Überlebensraten für Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen dar.

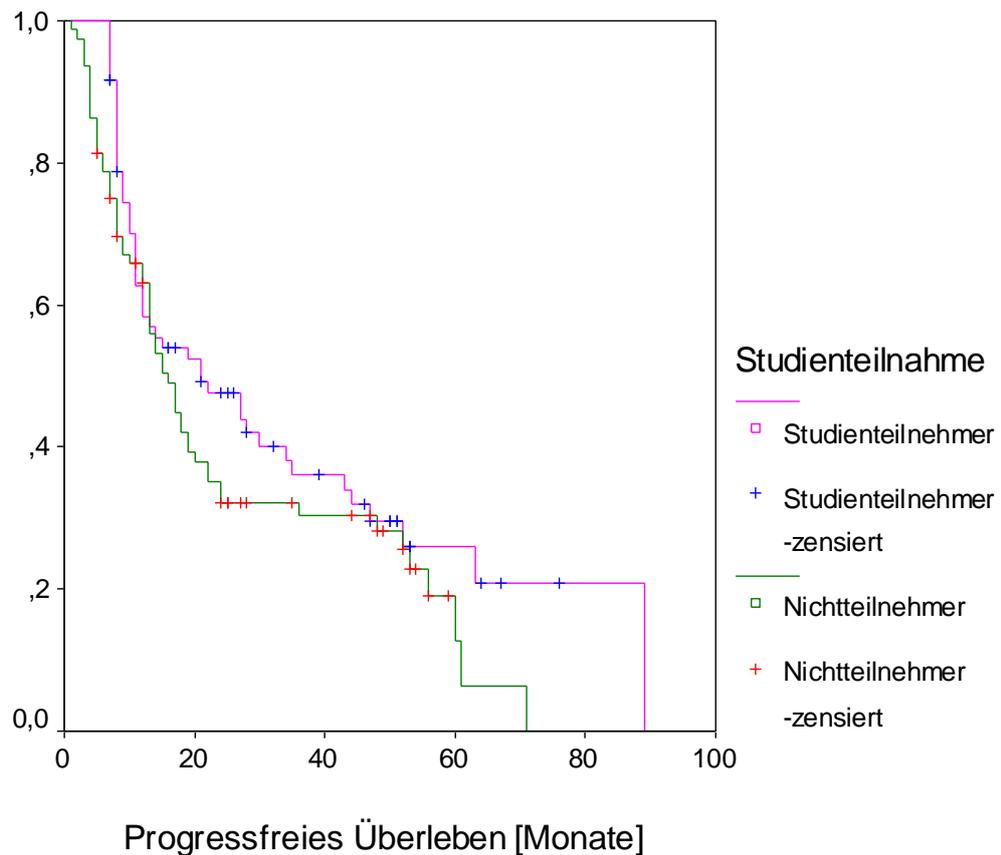


Abbildung 24: Progressfreies Überleben in Abhängigkeit einer Studienteilnahme (n = 107)

Es lassen sich tendenziell leichte Vorteile bezüglich des progressfreien Überlebens für Studienteilnehmer aus der Kurve ablesen. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (progressfreies Überleben) lag sowohl für Nichtteilnehmerinnen als auch für Studienteilnehmerinnen bei 63 %. Die 2-Jahres-Überlebensraten lagen für Nichtteilnehmerinnen bei 32 %, bei Studienteilnehmerinnen hingegen bei 48 %. Betrachtet man die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für progressfreies Überleben ergab sich für Nichtteilnehmerinnen ein Wert von 13 %, für Studienteilnehmerinnen ein Wert von 21 %.

Der log-rank Test zeigt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des progressfreien Überlebens nach Fernmetastasierung zwischen Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen ( $p = 0,14$ ).

Da sich tendenzielle Vorteile für Studienteilnehmerinnen aus der Kaplan-Meier Kurve ablesen lassen, wurden entsprechende log-rank Tests zu definierten Zeitpunkten (nach 12, 24, 36, 48, 60 und 72 Monaten) durchgeführt. Es lassen sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Vorteile für eine der beiden Vergleichsgruppen nachweisen. Aus der grafischen Darstellung scheinen die größten Unterschiede nach ca. 24 Monaten aufzutreten. Statistisch signifikant ist der Unterschied auch nach 24 Monaten nicht ( $p = 0,07$ ).

Die nachfolgende Tabelle zeigt absoluten Zahlen und p Werte zu den entsprechenden Zeitpunkten.

Tabelle 16: Progressfreies Überleben in Abhängigkeit einer Studienteilnahme zu definierten Zeitpunkten

Zeitpunkt der Auswertung [nach Monaten]	Anzahl Studienteilnehmer mit Progress	Anzahl Nichtteilnehmer mit Progress	n	p Wert
12	29	29	58	0,91
24	36	51	87	0,07
36	42	52	94	0,21
48	45	53	98	0,31
60	46	58	104	0,17
72	47	60	107	0,11

### 5.3.3 Progressfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei Fernmetastasierung

In einer weiteren univariaten Analyse wurde der Einfluss des Alters bei Fernmetastasierung auf das progressfreie Überleben untersucht.

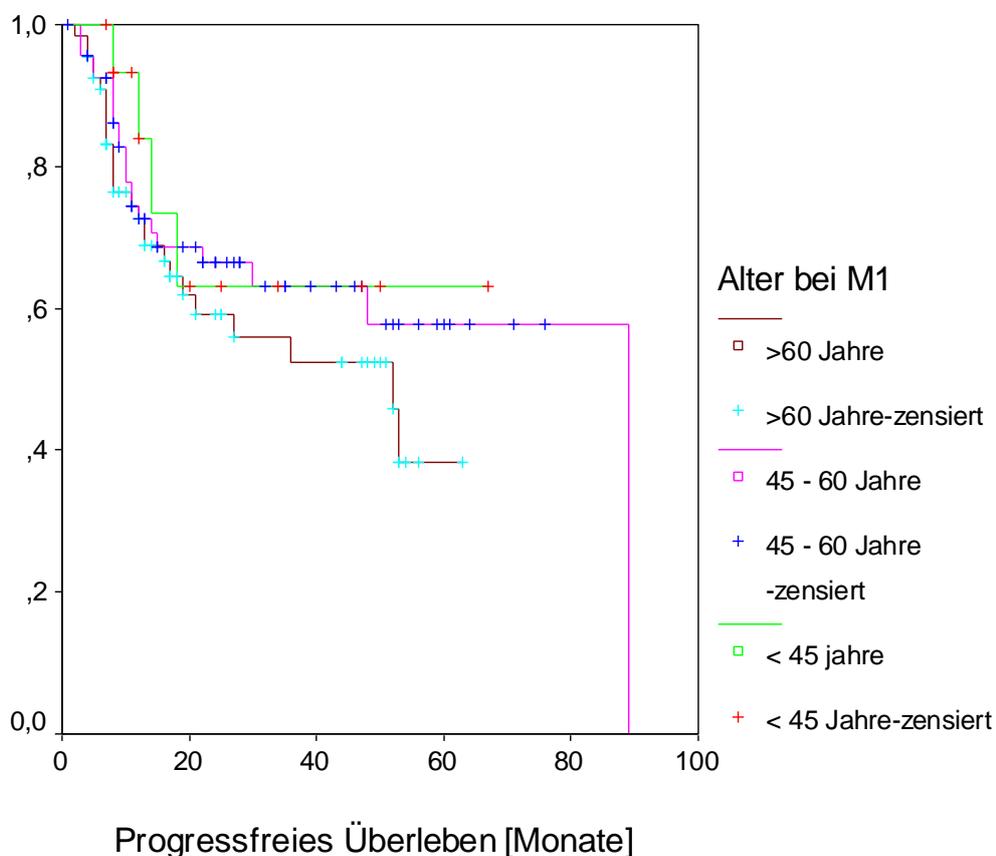


Abbildung 25: Progressfreies Überleben in Abhängigkeit des Alters bei Fernmetastasierung (< 45 Jahre: n = 16; 45 – 60 Jahre: n = 69; > 60 Jahre: n = 67)

Der log-rank Test zeigt, dass das Alter bei Fernmetastasierung keinen signifikanten Einfluss auf das progressfreie Überleben im Gesamtkollektiv hat ( $p = 0,83$ ).

#### 5.3.4 Progressfreies Überleben in Abhängigkeit vom krankheitsfreien Intervall nach Erstdiagnose

In diese Analyse wurden nur Patientinnen einbezogen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch keine Fernmetastasen zeigten ( $n = 89$ ). Wie bereits zuvor gezeigt, unterschieden sich Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen nicht bezüglich des krankheitsfreien Intervalls nach Erstdiagnose.

Für die folgende Analyse wurden die Patientinnen je nach Zeitdauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Gruppen eingeteilt. Die absoluten Werte werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 17: Krankheitsfreies Überleben nach Erstdiagnose bei primär nicht metastasierten Patientinnen ( $n = 89$ )

Krankheitsfreies Überleben nach ED [Monate]	Anzahl Patientinnen	Anzahl Patientinnen mit Progress
< 25	22	13
25 - 48	28	20
49 - 72	11	9
73 - 96	8	7
> 97	20	18
<b>Gesamt</b>	<b>89</b>	<b>67</b>

Veranschaulicht werden die Ergebnisse durch die folgende Kaplan-Meier Kurven:

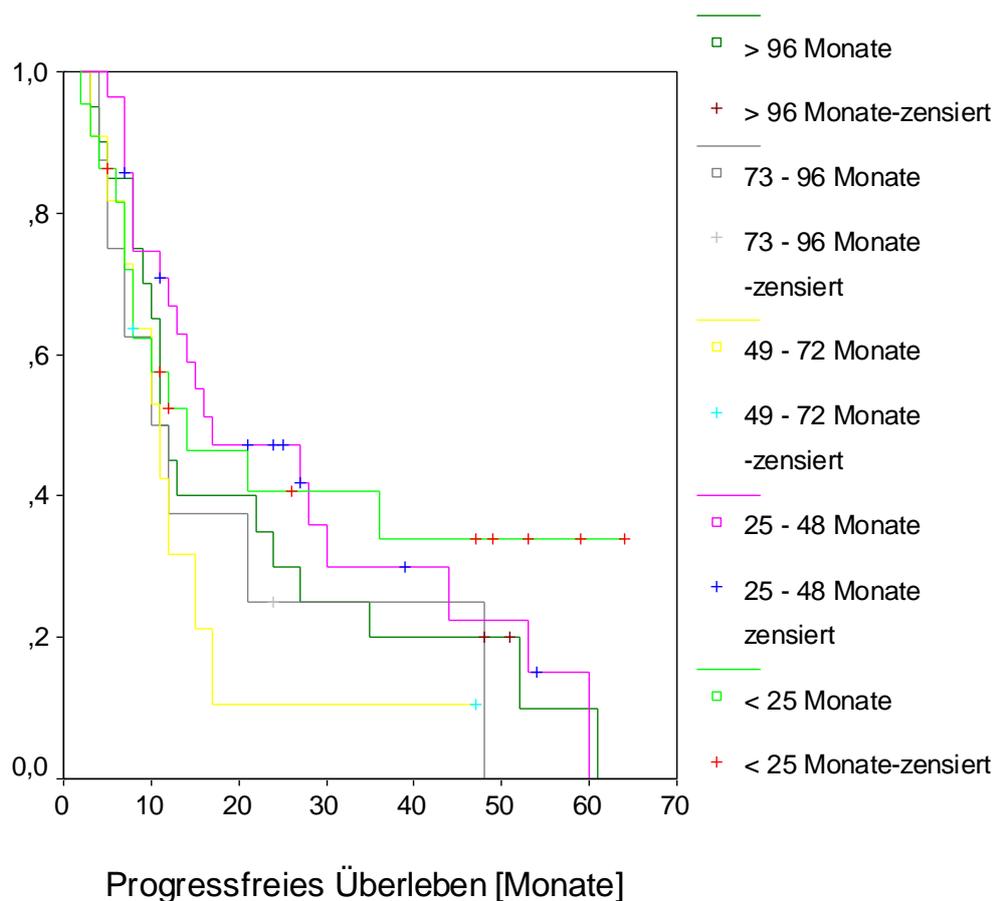


Abbildung 26: Progresssfreies Überleben in Abhängigkeit der Zeitdauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen (n = 89)

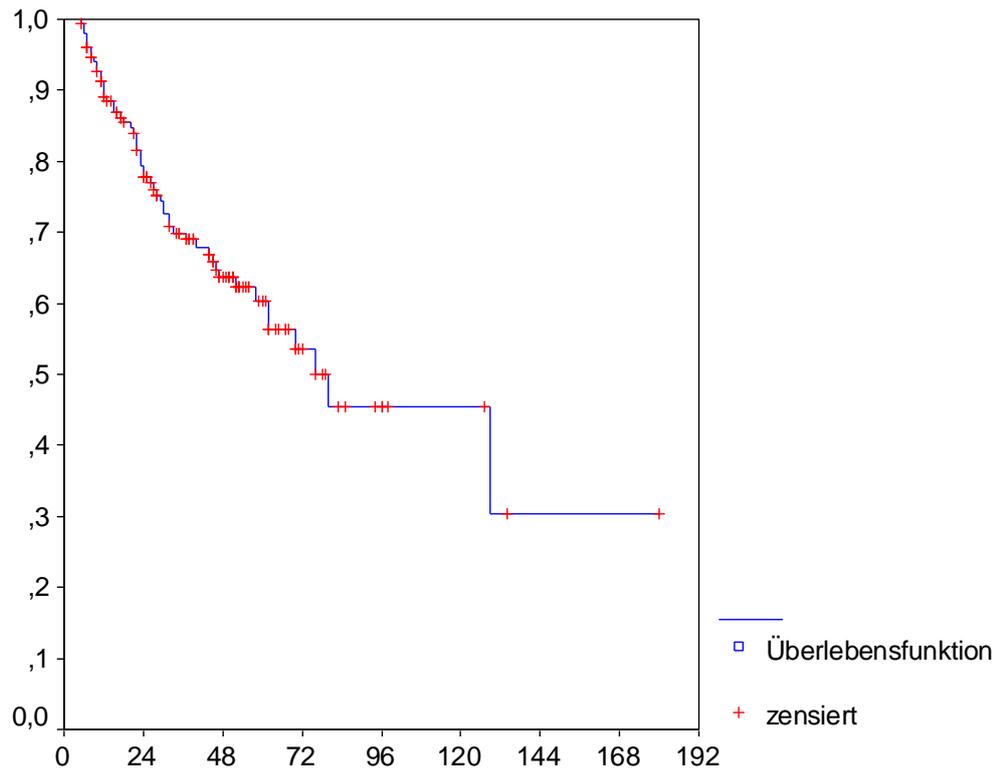
Der log-rank Test zeigt keinen signifikanten Einfluss des krankheitsfreien Intervalls nach Erstdiagnose auf das progresssfreie Überleben ( $p = 0,34$ ). Im vorliegenden Kollektiv ergibt auch der Vergleich von Patientinnen mit krankheitsfreiem Intervall > 25 Monaten, bzw. < 25 Monate keinen signifikanten Einfluss auf das progresssfreie Überleben. ( $p = 0,27$ )

## 5.4 Analyse der Überlebensdaten

### 5.4.1 Überlebensraten des Gesamtkollektives

Während des Nachbeobachtungszeitraumes verstarben insgesamt 54 der 152 Patientinnen (36 %). Nach Durchsicht der Krankenakten zeigte sich, dass alle Patientinnen an den Folgen ihrer fortschreitenden Mammakarzinomerkrankung verstorben waren.

Im Folgenden werden die Überlebensraten seit Auftreten der Fernmetastasierung für das Gesamtkollektiv (n = 152) dargestellt.



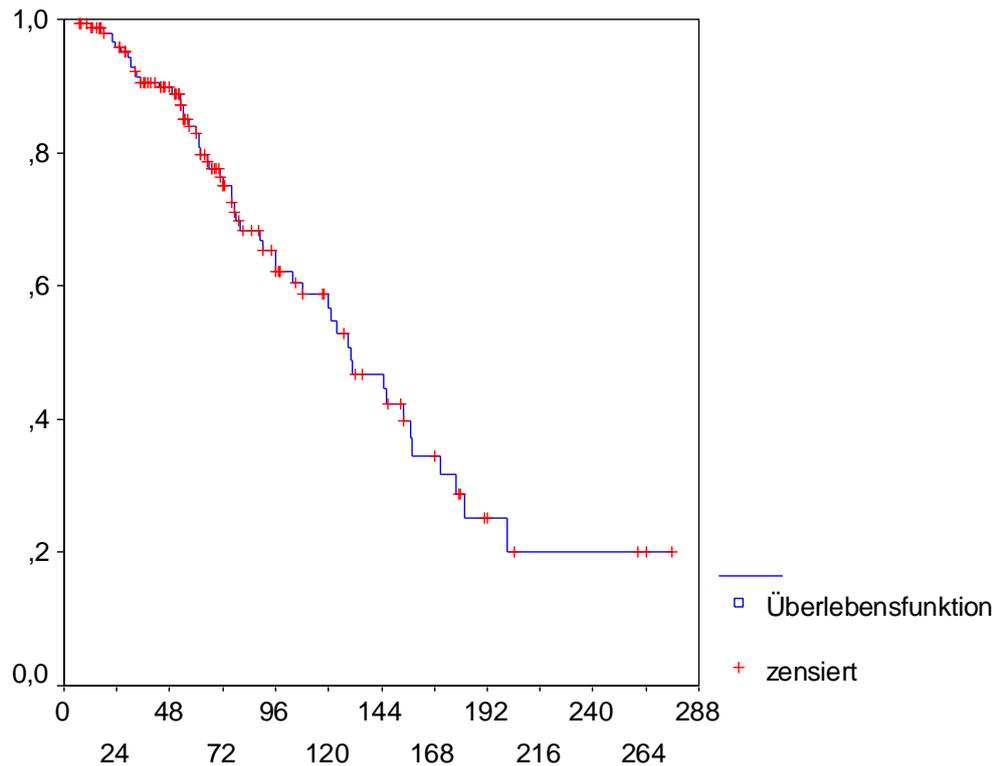
Gesamtüberleben seit Fernmetastasierung [Monate]

Abbildung 27: Überlebensraten des Gesamtkollektivs (n = 152)

Die 1-Jahres-Überlebensrate nach Diagnose der Fernmetastasierung betrug für das Gesamtkollektiv 89 %, die 2-Jahres-Überlebensrate 78 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Fernmetastasierung lag bei 60 %.

Die mittlere Überlebensdauer nach Fernmetastasierung lag in diesem Kollektiv bei 95, die mediane bei 76 Monaten. Insgesamt starben 16 Patientinnen (11 %) innerhalb des ersten Jahres nach Auftreten von Metastasen. Während der ersten fünf Jahre starben 48 Patientinnen (32 %) an den Folgen ihrer Erkrankung.

Zusätzlich wurden noch die Überlebenskurven des Gesamtkollektivs seit der Erstdiagnose ermittelt. Veranschaulicht wird das Ergebnis durch die folgende Kaplan-Meier Kurve.



Gesamtüberleben seit Erstdiagnose [Monate]

Abbildung 28: Überlebensraten des Gesamtkollektivs seit Erstdiagnose (n = 152)

Bei 4 Patientinnen erfolgte die Erstdiagnose des Mammakarzinoms bereits zwischen 1984 und 1989. Sie alle zeigten zu diesem Zeitpunkt noch keine Metastasierung. Zwischen 1990 und 1995 wurde bei 22 Patientinnen die Erkrankung diagnostiziert, weitere 39 Patientinnen erkrankten zwischen 1996 und 2000. Bei 87 Patientinnen wurde die Erkrankung zwischen 2001 und 2006 diagnostiziert.

Die mittlere Überlebenszeit betrug vom Zeitpunkt der Erstdiagnose ausgehend für alle Patientinnen 142 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate für das Gesamtkollektiv betrug 83 %, die 10-Jahres-Überlebensrate 57 %.

### 5.4.2 Überlebensraten in Abhängigkeit von einer Studienteilnahme

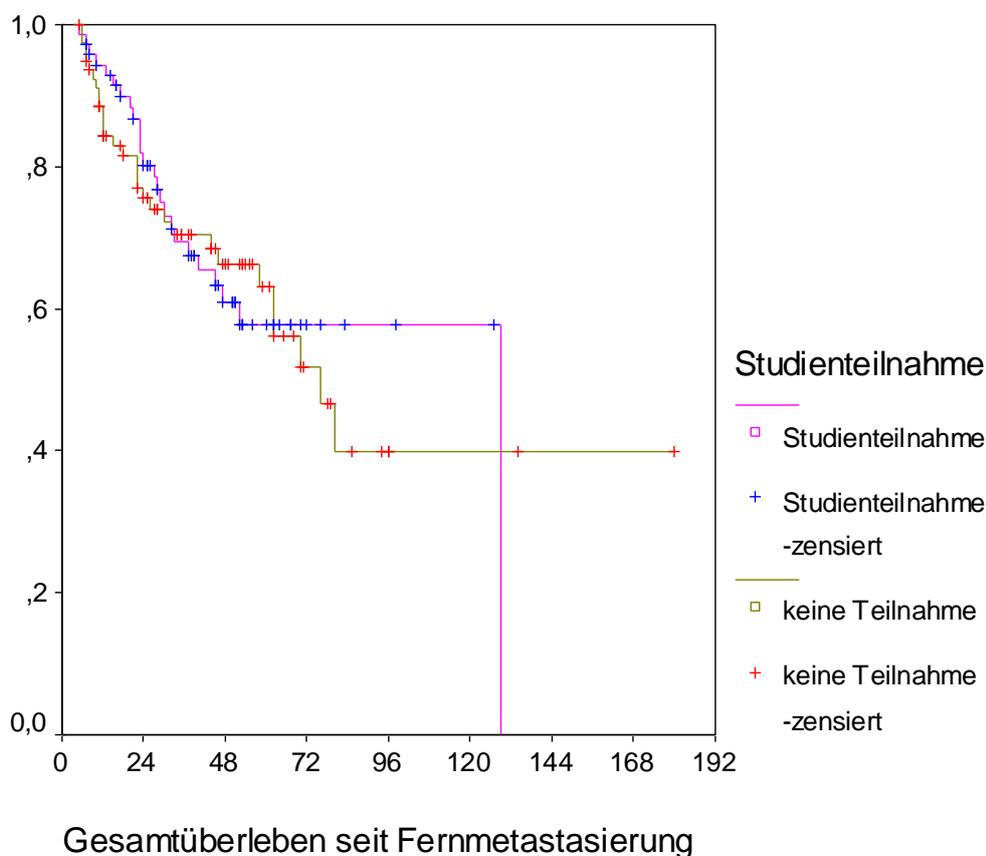


Abbildung 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Studienteilnahme (n = 152)

Zielsetzung dieser Arbeit war die Überprüfung der These, dass Studienteilnehmerinnen Überlebensvorteile gegenüber Nichtteilnehmerinnen haben. Die Kaplan-Meier Kurven zeigen, dass dies am untersuchten Kollektiv nicht bestätigt werden kann. Es ergibt sich für Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens nach Fernmetastasierung. Bestätigt wird dieses Ergebnis durch den log-rank Test ( $p = 0,88$ )

Insgesamt verstarben 29 der 80 Patientinnen (36 %), die an keiner Studie teilnahmen während des Nachbeobachtungszeitraumes. Von den 72 Studienteilnehmerinnen verstarben 25 (35 %).

Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug für Nichtteilnehmerinnen 76 %, für Studienteilnehmerinnen 80 %. Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen für die Nichtteilnehmerinnen bei 63 %, für Teilnehmerinnen nur bei 58 %.

Die leichten Vorteile bezüglich des progressfreien Überlebens nach Diagnose der Fernmetastasierung für Studienteilnehmerinnen zeigten sich im Gesamtüberleben nicht mehr. Allenfalls bei der 2-Jahres-Überlebensrate lassen sich Vorteile für Studienteil-

nehmerinnen erkennen. Bei Betrachtung der 5-Jahres-Überlebensraten sind diese nicht mehr darstellbar.

Vergleicht man die beiden Gruppen (Teilnehmer und Nichtteilnehmer) bezüglich des Gesamtüberlebens seit der Erstdiagnose, so unterscheiden sie sich auch in diesem Fall nicht signifikant ( $p = 0,66$ ).

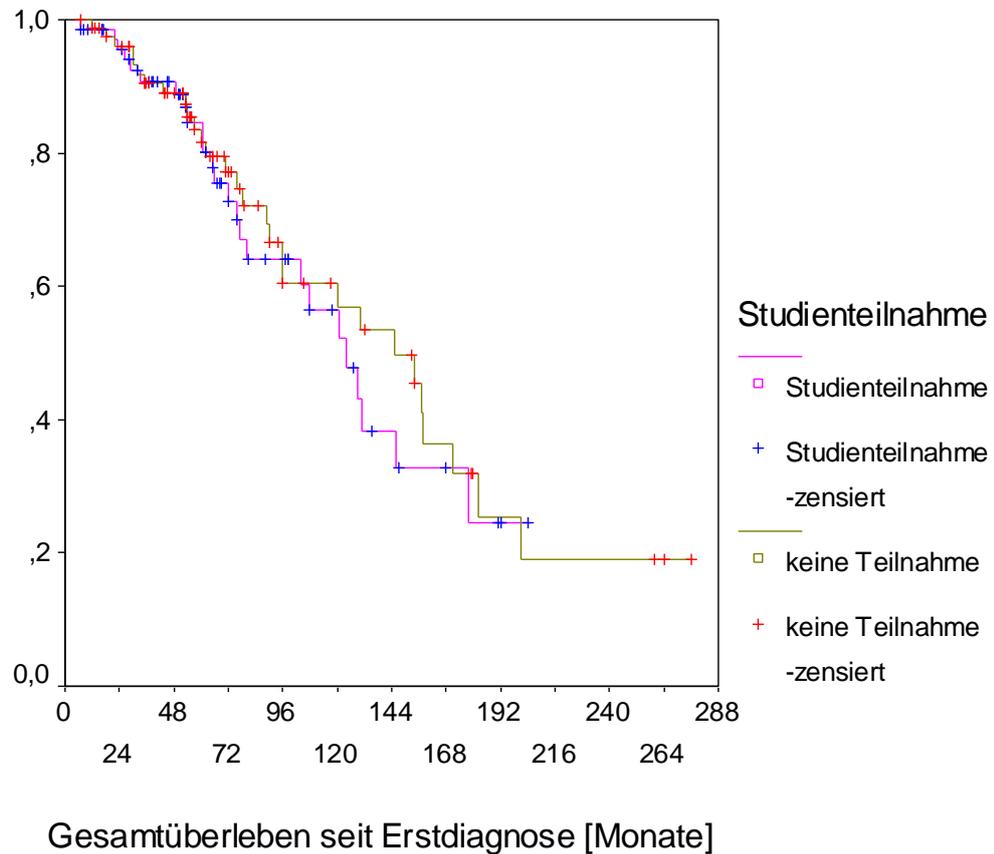


Abbildung 30: Gesamtüberleben seit Erstdiagnose in Abhängigkeit von einer Studienteilnahme ( $n = 152$ )

### 5.4.3 Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter bei Fernmetastasierung

In allen folgenden Berechnungen der Überlebenskurven wurde jeweils der Zeitpunkt der Fernmetastasierung als Startereignis definiert.

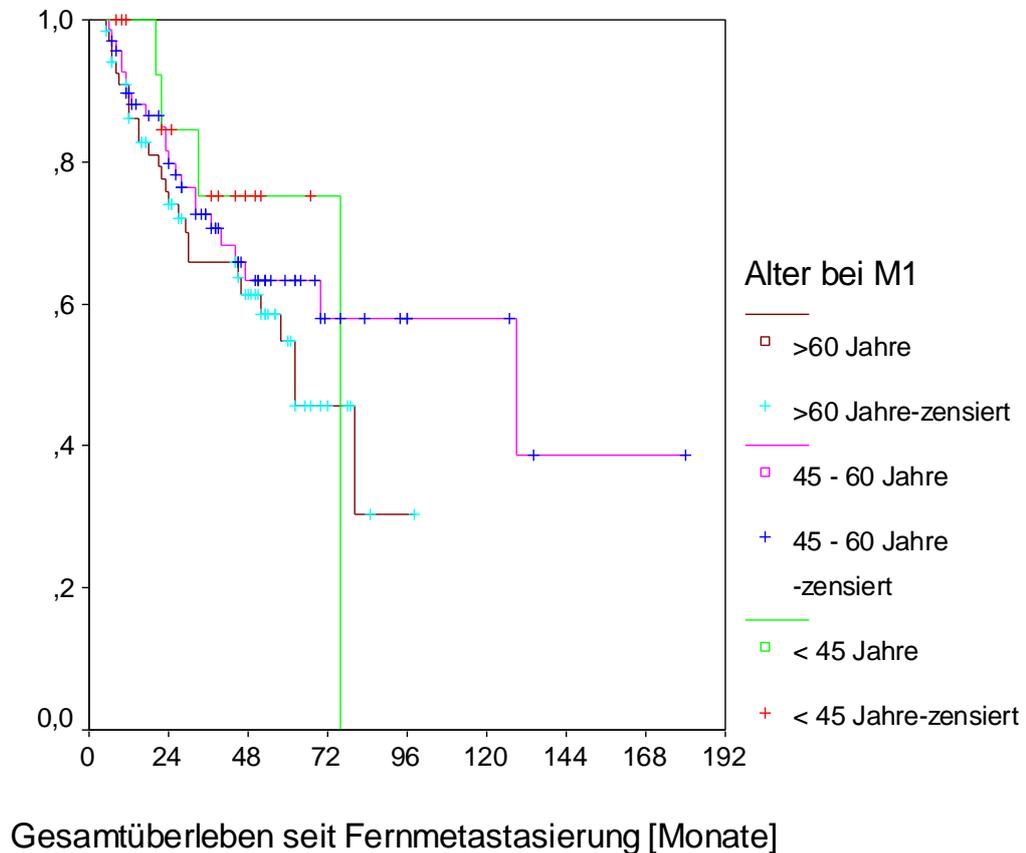


Abbildung 31: Gesamtüberleben seit Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Alter (n = 152)

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die absoluten Zahlen.

Tabelle 18: Altersverteilung bei Fernmetastasierung

Alter bei M1 [Jahre]	Anzahl Patientinnen	Anzahl Verstorbene
< 45	16	4
45 - 60	69	23
> 60	67	27
<b>Gesamt</b>	<b>152</b>	<b>54</b>

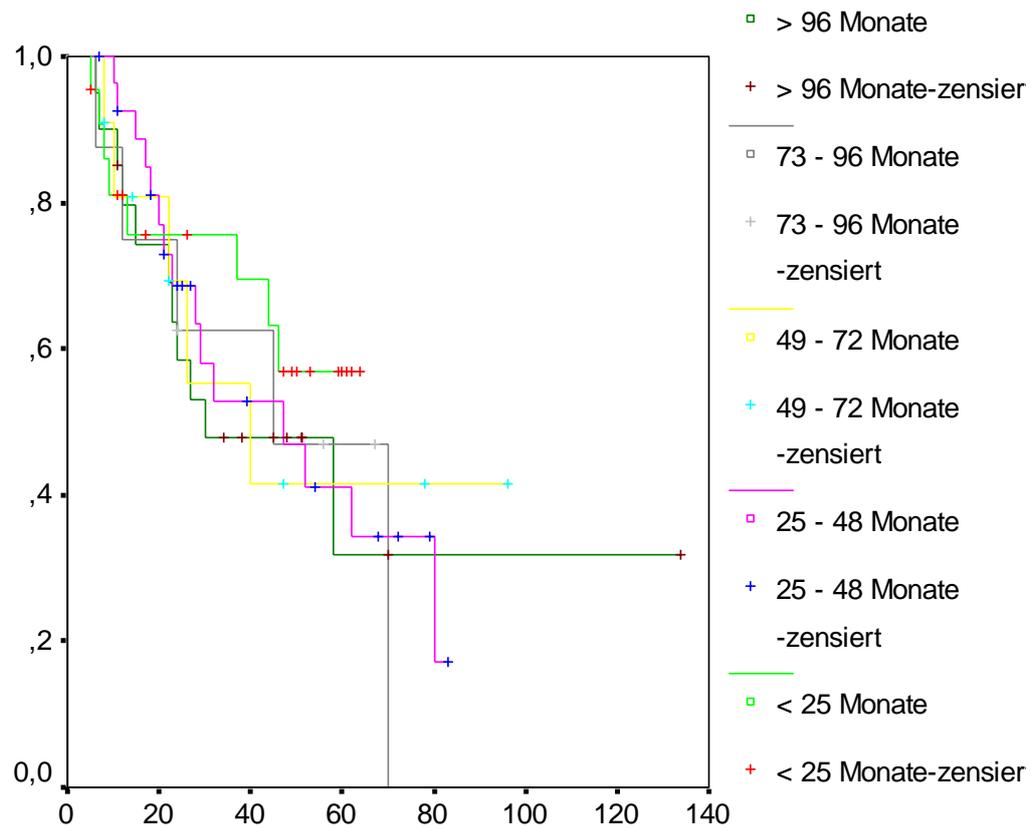
Der log-rank Test erbrachte keinen statistisch signifikanten Einfluss des Alters bei Metastasierung auf das Gesamtüberleben dieses Kollektivs ( $p = 0,42$ ). Aus den Kurven lassen sich jedoch leichte Überlebensvorteile für jüngere Patientinnen ablesen.

Im Einzelnen ergaben sich 2-Jahres-Überlebensraten von 85 % in der Gruppe der unter 45 jährigen Patientinnen. Zu bedenken ist, dass nur insgesamt 16 Patientinnen zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung unter 45 Jahre alt waren und im Nachbeobachtungszeitraum 4 von ihnen verstarben. In der Gruppe der 45 bis 60 jährigen Patientinnen zeigte sich eine 2-Jahres-Überlebensrate von 82 %. Es verstarben 13 Patientinnen von 69 dieser Altersgruppe (19 %) innerhalb der ersten 2 Jahre. 21 Patientinnen (30 %) dieser Gruppe verstarben innerhalb von 5 Jahren nach Fernmetastasierung. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 58 %.

Für die über 60 jährigen Patientinnen ergab sich eine 2-Jahres-Überlebensrate von 73 %. 16 Patientinnen (24 %) dieser Altersgruppe verstarben in den ersten beiden Jahren nach Fernmetastasierung. 24 Patientinnen (36 %) verstarben innerhalb der ersten 5 Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 54 %.

#### **5.4.4 Überlebensraten in Abhängigkeit vom krankheitsfreien Überlebens**

Die folgende Analyse geht der Frage nach, ob die Dauer des krankheitsfreien Überlebens nach der Erstdiagnose Einfluss auf die Gesamtüberlebensdauer der Patientinnen hat. Eingeschlossen in diese Analyse wurden wiederum nur jene 89 Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch keine Metastasen zeigten.



Gesamtüberleben seit Fernmetastasierung [Monate]

Abbildung 32: Gesamtüberleben seit Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom krankheitsfreien Überleben (n = 89)

Wie aus der Grafik ableitbar, zeigte die Dauer des krankheitsfreien Überlebens keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben in diesem Kollektiv. Dies bestätigte auch der zusätzlich durchgeführte log-rank Test ( $p = 0,93$ ). In diesem Kollektiv gab es keine Überlebensvorteile ab dem Zeitpunkt der Metastasierung, für Patientinnen, die nach der Erstdiagnose lange krankheitsfrei geblieben waren.

Analog zum progressfreien Überleben, ist dies auch hier nicht in Übereinstimmung zu Daten aus anderen Untersuchungen. Dort ging ein längeres krankheitsfreies Intervall (> 25 Monate) auch mit einem längeren Gesamtüberleben einher. Ein Vergleich am vorliegenden Patientenkollektiv mit 2 Gruppen (Krankheitsfreies Intervall >, bzw. < 25 Monate) ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. ( $p = 0,38$ )

## 6 Diskussion

### 6.1 Literaturüberblick

Im Rahmen dieser Dissertation wurde neben der Datenaufnahme und -auswertung eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt, um bisher publizierte Studien mit ähnlichen Fragestellungen zu identifizieren. Die Ergebnisse werden im folgenden Kapitel präsentiert und diskutiert.

Insgesamt wurden 17 Publikationen ausgewertet, davon beziehen sich 15 auf onkologische und zwei auf nichtonkologische Erkrankungen [5, 70].

#### 6.1.1 Allgemeine onkologische Erkrankungen

Elting et al. [28] analysierten die Daten von 19.340 Krebspatienten, die zwischen 1990 und 1997 an einer Klinik in Texas behandelt wurden. Studienteilnehmer waren signifikant jünger und in besserem Allgemeinzustand. Zudem traten seltener Comorbiditäten auf. Bei Patienten mit lokalisierten soliden Tumoren oder hämatologischen Erkrankungen hatten Studienteilnehmer ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben als Nichtteilnehmer. Lag andererseits schon ein metastasiertes Stadium vor, waren signifikante Überlebensvorteile für Studienteilnehmer nachzuweisen. Als möglicher Grund für dieses Ergebnis wird in der Untersuchung angegeben, dass in Studien für die metastasierte Situation, eher Patienten in besserem Allgemeinzustand und mit besserer Prognose aufgenommen werden. In der nicht-metastasierten Situation scheinen hingegen oft Patienten teilzunehmen, die auf die Standardtherapie vermutlich nicht ansprechen würden, das heißt Patienten mit schlechterer Prognose. Dies führt zu besseren Überlebensraten bei den Nichtteilnehmern. Die wahrscheinliche Erklärung für diese Ergebnisse ist daher ein systematischer Fehler bei der Auswahl der Studienteilnehmer.

Vorteil dieser Studie ist die große Anzahl an untersuchten Patienten. Zudem wurden Patienten mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen in verschiedenen Stadien mit einbezogen. Daraus ergibt sich, dass auch eine große Anzahl an unterschiedlichen Studien in die Analyse mit aufgenommen wurde. Allerdings wurden im Rahmen dieser Gruppe keine Untergruppen, beispielsweise einzelne Tumorentitäten ausgewertet.

## 6.1.2 Hämatologische Erkrankungen

### 6.1.2.1 Pädiatrische Patienten

#### 6.1.2.1.1 Akute nicht lymphatische Leukämie

Stiller und Eatock [77] untersuchten das Überleben von Kindern, die zwischen 1971 und 1988 in England an akuter, nicht lymphatischer Leukämie erkrankt waren. Sie verglichen Patienten, die an Studien teilnahmen, mit Patienten, die nicht teilnahmen, aber in Krebsregistern registriert wurden. Insgesamt wurden 1258 Kinder in die Untersuchung mit aufgenommen. Die follow-up Daten wurden bis Ende des Jahres 1992 erhoben. Insgesamt, unabhängig von einer Studienteilnahme, verbesserten sich die 5-Jahres-Überlebensraten der Kinder. Die Anzahl der Studienteilnehmer war abhängig sowohl vom Zeitpunkt der Diagnose als auch vom Alter der Patienten. Durchschnittlich wurden 46-53 % der Kinder in Studien behandelt. Es zeigte sich, dass Studienteilnehmer ein signifikant besseres Outcome mit höheren Überlebensraten erreichten, als Nichtstudienteilnehmer.

#### 6.1.2.1.2 Akute lymphatische Leukämie

Stiller und Draper [76] untersuchten 1989 den Einfluss von Studienteilnahme und Größe der behandelnden Klinik auf das Überleben von Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie, die in den Jahren 1971-1982 in Großbritannien diagnostiziert und behandelt wurden. Die Studienteilnehmer wurden mit Daten von Patienten aus nationalen Krebsregistern verglichen. Insgesamt wurden die Daten von 4070 Kindern analysiert. Die Anzahl der Studienteilnehmer schwankte abhängig von Zeitpunkt der Diagnose zwischen 46 % (1971-1972), 64 % (1977-1979) und 44 % (1980-1982). Die zu vergleichenden Gruppen waren bezüglich Geschlechterverteilung und Anzahl der weißen Blutkörperchen (ein Prognosefaktor) ähnlich. Nur Kinder zwischen 0 und 1 Jahr, die eine schlechtere Prognose aufwiesen, waren seltener unter den Studienteilnehmern. In beiden Gruppen (Studienteilnehmer und Nichtteilnehmer) ließ sich ein konstanter Anstieg der Überlebensraten nachweisen. Der Vergleich zeigte signifikant höhere Überlebensraten für Studienteilnehmer. Allerdings war dieser Effekt nur in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung nachweisbar. Danach zeigte sich kein Unterschied zwischen Studienteilnehmern und Nichtteilnehmern mehr.

#### 6.1.2.1.3 Non-Hodgkin Lymphom

Wagner et al. [85] untersuchten den Unterschied zwischen Studienteilnehmern und Nichtteilnehmern an 162 Kindern, die zwischen 1976 und 1991 in der Schweiz an einem Non-Hodgkin Lymphom erkrankten. 120 von ihnen waren Studienteilnehmer. Die

Ergebnisse zeigten signifikant höhere Überlebensraten für Studienpatienten. Zudem verbesserte sich die Prognose der Studienpatienten abhängig vom Zeitpunkt der Diagnose. Bei Nichtstudienteilnehmern blieb die Überlebensrate relativ konstant (58 % von 1980-1985 und 53 % von 1986-1991).

#### 6.1.2.2 Erwachsene Patienten

##### 6.1.2.2.1 Multiples Myelom

Karjalainen und Palva [48] gingen in ihrer Studie der Frage nach, ob an multiples Myelom erkrankte Patienten bessere Überlebensraten erzielten, wenn sie in Studien behandelt wurden. Verglichen wurden Patienten, die in Finnland in den Jahren 1959-1985 erkrankten und therapiert wurden. Insgesamt wurden 1978 Patienten aus den Jahren 1959-1985 untersucht. 76 % der erkrankten Patienten nahmen teil. Die Daten fast aller Tumorpatienten wurden im Krebsregister erfasst und stellten somit die Vergleichsgruppe der Nichtstudienteilnehmer dar. Für die Patienten, die zwischen 1979-1985 diagnostiziert wurden, ergab sich eine um 10 % erhöhte Überlebensrate für Studienteilnehmer. Anders ausgedrückt, die 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei Studienteilnehmern bei 38 %, bei Nichtteilnehmern bei 28 %. Die Vergleichsgruppen waren bezüglich Alter, Geschlechterverteilung und anderen prognostischen Variablen ähnlich.

##### 6.1.2.2.2 Hodgkin-Lymphom

Roy et al. [66] untersuchten die Langzeitüberlebensraten von Hodgkin Patienten, die an Studien teilnahmen im Vergleich mit Patientendaten aus Krebsregistern. Untersucht wurden die Daten von 2755 erwachsenen Patienten mit Morbus Hodgkin, die zwischen 1970-1987 in Großbritannien an klinischen Studien teilnahmen und 5064 Patienten, deren Daten zwischen 1978-1984 an das Krebsregister gemeldet wurden. Es zeigten sich 10-Jahres-Überlebensraten von 79 % in frühen, 56 % in fortgeschrittenen Stadien bei den Studienteilnehmern. Bei den Nichtteilnehmern lagen die 10-Jahres-Überlebensraten für alle Stadien zusammengefasst bei 58 %. Wurde die Analyse bezüglich der Altersverteilung korrigiert (Alter ist ein wichtiger Prognosefaktor mit schlechterer Prognose für ältere Patienten), so zeigte sich kein signifikanter Unterschied der 10-Jahres-Überlebensraten zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern bei Patienten unter 45 Jahren. Nur bei Patienten über 45 Jahren zeigten sich Vorteile für Studienteilnehmer.

#### 6.1.2.2.3 Lymphom

Chen et al. [22] verglichen Patientencharakteristika, Therapien und Gesamtüberleben von Patienten, die an einem aggressiven Lymphom erkrankt waren, in Abhängigkeit einer Studienteilnahme. Zuvor führten die Autoren eine Phase II Studie für ältere, an einem Lymphom erkrankte Patienten durch. Alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden dabei registriert. 68 Patienten erfüllten alle Einschlusskriterien, 38 wurden schließlich randomisiert. 30 nahmen nicht teil. Vor allem weil entweder Ausschlusskriterien vorlagen oder die Patienten ablehnten. Nichtteilnehmer waren älter, in schlechterem Allgemeinzustand und wurden häufiger palliativ therapiert als Studienteilnehmern. Die 5-Jahres-Überlebensraten waren für Teilnehmer signifikant höher (44 % vs. 10 %). Allerdings lässt sich in diesem Fall der Überlebensvorteil für Studienteilnehmer zum größten Teil durch sehr unterschiedliche Vergleichsgruppen bezüglich prognostischer Faktoren erklären. Zudem wurden nur eine Studie und nur sehr wenige Patienten untersucht. Größtes Problem dieser Studie ist die zu geringe Patientenzahl, darüber hinaus wird auch darauf hingewiesen, dass Nichtstudienteilnehmer bereits vor Beginn der Therapie eine schlechtere Prognose hatten.

#### 6.1.2.3 Fazit

50% der Untersuchung zu hämatologischen Krankheitsbildern beziehen sich auf Kinder [76, 77, 85]. Diese drei Studien zeigen signifikant höhere Überlebensraten der Kinder, die an Studien teilnahmen. Bei den Studien für erwachsene Patienten konnte in zwei Analysen ein signifikant längeres Überleben für Studienteilnehmer nachgewiesen werden [22, 48]. Chen et al. konnten zwar signifikant höhere Überlebensraten für Studienteilnehmer zeigen, weisen aber auf die erheblich schlechteren prognostischen Faktoren bei den Nichtteilnehmern hin. Eine Studie zeigte keine Unterschiede bezüglich der Überlebensraten zwischen Studienteilnehmern und Nichtteilnehmern [66]. Eindeutig signifikante Vorteile für Studienteilnehmer zeigen sich somit nur im pädiatrischen Bereich. Eine grafische Zusammenfassung der Ergebnisse der Literaturrecherche zeigt die Tabelle im Anhang.

### 6.1.3 Lungenkarzinom

#### 6.1.3.1 Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

Davis et al. [24] verglichen die Daten von 78 Patienten mit operativ entferntem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, die an einer klinischen Studie teilnahmen, mit den Daten von 478 Nichtteilnehmern. Die Daten der Nichtteilnehmer stammen aus bevölkerungsbezogenen Krebsregistern (aus dem CSS (cancer surveillance system) in den

USA). Die Überlebensraten für Studienpatienten waren besser. Die Überlebensrate betrug 93 % nach 12 Monaten und 82 % nach 24 Monaten. Für Nichtteilnehmer lag die Rate bei 72 % nach 12, bzw. 50 % nach 24 Monaten. Die Kontrollgruppe enthielt nur Patienten, die aufgrund der TumorgroÙe, Histologie und Lymphknotenstatus selbst an einer adjuvanten Studie hätten teilnehmen können. Auch bei Analyse einzelner Subgruppen zeigten sich immer signifikant bessere Überlebensraten für Studienteilnehmer.

#### 6.1.3.2 Kleinzelliges Lungenkarzinom

- 1) In einer weiteren Studie [20] mit an Lungenkarzinom erkrankten Patienten (kleinzelliges Lungenkarzinom) fanden Burgers et al. keine Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen Studienteilnehmern und Nichtteilnehmern. Es wurden Daten von Patienten verglichen, die in den Jahren 1994-1998 an einer Klinik in den USA behandelt wurden. Während dieser Zeit fanden zwei Phase III Studien statt. Insgesamt wurden die Daten von 106 Patienten untersucht, 60 nahmen an einer der Chemotherapiestudien teil. Teilnehmer und Nichtteilnehmer unterschieden sich nicht in ihren prognostischen Faktoren. Zudem erhielten die Nichtteilnehmer die gleiche Chemotherapie wie die Studienteilnehmer im Standardarm der Studie. Die mittlere Überlebenszeit für Studienteilnehmer betrug 330 Tage, für Nichtteilnehmer 346 Tage. Es konnte somit kein Vorteil für Studienteilnehmer nachgewiesen werden.
- 2) Schea et al. [69] untersuchten in einer Studie an 81 Lungenkarzinompatienten (kleinzelliges Lungenkarzinom) zwischen 1987 und 1992 das Gesamtüberleben bei Studienteilnehmern und Nichtteilnehmern. 41 Patienten wurden im Rahmen klinischer Studien chemotherapiert, 40 außerhalb von Studien behandelt. Die Prognosefaktoren beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Die mittlere Überlebenszeit der Studienteilnehmer betrug 29 Monate, die der Nichtteilnehmer nur 17 Monate. Es zeigte sich also auch hier eine signifikant bessere Prognose für Teilnehmer an klinischen Studien. Problem dieser Studie ist die relativ kleine Anzahl an untersuchten Patienten.

#### 6.1.3.3 Fazit

Für Lungenkarzinompatienten zeigt die bisherige Studienlage Vorteile für Studienteilnehmer. Zwei der drei identifizierten Studien konnten signifikante Überlebensvorteile für Studienteilnehmer nachweisen [24, 69]. In einer Studie zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens [20].

### 6.1.4 Ovarialkarzinom

Bertelsen et al. [17] untersuchten in ihrer Studie Überlebensunterschiede zwischen Studienteilnehmern und Nichtteilnehmern bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Dänemark in den Jahren 1981 bis 1984. In dieser Zeit wurden in Dänemark zwei Chemotherapiestudien für Ovarialkarzinompatientinnen durchgeführt. Eine Studie für frühe Stadien und eine für fortgeschrittene Stadien (FIGO III und IV). 120 Patientinnen erfüllten die Einschlusskriterien für die Studie für frühe Stadien, aber nur 60 % davon wurden randomisiert. 161 Patientinnen erfüllten die Einschlusskriterien der anderen Studie. Hier wurden 73 % randomisiert. Die vorliegende Studie ging zudem der Frage nach, aus welchen Gründen geeignete Patientinnen nicht teilnahmen.

Es zeigte sich, dass randomisierte Patientinnen ein signifikant besseres outcome erlangten als nicht randomisierte. Dies gilt aber nur für Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (FIGO III und IV). Darüber hinaus zeigte sich, dass die höheren Überlebensraten der randomisierten Patienten nicht mehr nachweisbar waren, wenn Gruppen, die mit gleichen Therapieregimes behandelt wurden, verglichen wurden. Somit scheint das bessere outcome der Studienpatientinnen auf Grund einer Selektion des Patientengutes zustande gekommen zu sein. In der Gruppe der Studienteilnehmer waren signifikant mehr Patientinnen mit besserer Prognose.

### 6.1.5 Mammakarzinom

#### 6.1.5.1 Adjuvante Studien

1) Gnant [37] zeigte in seiner Analyse aus dem Jahr 2000, dass Patientinnen mit Mammakarzinom, die an einer Studie teilnahmen, signifikant bessere 5- und 10-Jahres-Überlebensraten aufwiesen als Nichtteilnehmerinnen. 7985 Patientendaten wurden analysiert, 5532 nahmen an insgesamt 9 klinischen Studien teil. Die Patientinnen befanden sich alle in frühen Stadien ihrer Erkrankung und wurden zwischen 1980 und 1999 diagnostiziert. Die beiden Vergleichsgruppen stimmten in ihren Risiko- und Prognosefaktoren weitgehend überein. Nicht nur das Gesamtüberleben betreffend sondern auch bezüglich des krankheitsfreien Überlebens zeigten sich für Studienteilnehmer signifikante Vorteile. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug für Studienteilnehmer 84 %, für Nichtteilnehmer 78 %, die 10 Jahres Überlebensrate lag bei 69 % für Teilnehmer und 64 % für Nichtteilnehmer. Ähnliche Vorteile für Studienteilnehmer ergaben sich bezüglich des Krankheitsfreien Überlebens (5-Jahres-Krankheitsfreies Überleben für Studienteilnehmer 74 %, für Nichtteilnehmer 70 %; nach 10 Jahren 58 %, bzw. 55 %) Alle Ergebnisse waren signifikant. Die untersuchten Studienteilnehmerinnen profitierten somit eindeutig von ihrer Teilnahme.

Besonders profitierten postmenopausale Patientinnen von einer Teilnahme, die signifikanten Überlebensvorteile waren in allen Tumorstadien nachweisbar. Mögliche Gründe für dieses Ergebnis könnten die engmaschige klinische Überwachung im Rahmen der Studie, sowie das frühzeitige diagnostizieren eines möglichen Rezidives sein. Vorteil dieser Untersuchung ist die große Patientenzahl sowie die Einbeziehung von 9 verschiedenen adjuvanten Studien.

- 2) Mayers et al. [60] gingen in ihrer Studie der Frage nach, ob eine Studienteilnahme einen Einfluss auf das Gesamtüberleben bei Brustkrebspatientinnen hat. Sie verglichen die Daten von 680 Patientinnen, die zwischen 1980 und 1990 an einer Klinik in Kanada eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung (T4 oder N2), sowie metastasierte Patientinnen wurden in die Analyse nicht miteinbezogen. 160 Patienten erhielten die Chemotherapie im Rahmen einer klinischen Studie. Bei allen Studienpatientinnen waren Lymphknoten befallen. In einer univariaten Analyse zeigten die Studienteilnehmer signifikant bessere Überlebensraten. Wurden bekannte prognostische Faktoren (Anzahl der befallenen Lymphknoten, T-Stadium, Hormonrezeptorstatus) in die multivariate Analyse mit einbezogen, so zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zu besseren Überlebensraten bei Studienpatientinnen.
- 3) In einer weiteren Studie [42] fanden Hébert-Croteau et al. einen signifikanten Überlebensvorteil für Teilnehmer an Brustkrebsstudien. Sie analysierten die Daten von 1727 Frauen mit lokalisierter Mammakarzinomerkrankung (keine befallenen Lymphknoten, keine Fernmetastasierung), die zwischen 1988 und 1994 in Kanada behandelt wurden. Die Daten stammen größtenteils aus dem Quebec tumor registry, ergänzt durch Informationen aus den Krankenakten. 207 Patienten (12 %) wurden im Rahmen eines adjuvanten Studienprotokolls behandelt, 951 der insgesamt 1520 Nichtteilnehmer erhielten eine systemische Therapie entsprechend der aktuellen Empfehlungen. In einer multivariaten Analyse zeigte sich eine 7-Jahres-Überlebensrate von 91 % der Studienteilnehmer und 82 % bei den Nichtteilnehmern, die entsprechend der Leitlinien behandelt wurden. Nichtstudienteilnehmer, die nicht entsprechend der zu diesem Zeitpunkt gültigen Leitlinien behandelt wurden, erreichten eine 7-Jahres-Überlebensrate von 76 %. Es konnte somit ein signifikant besseres outcome für Studienpatientinnen gezeigt werden.

#### 6.1.5.2 Operative Studie

1973 begann in Italien eine Studie [59], die die Ergebnisse nach einer Mastektomie nach Halsted mit denen nach Quadrantektomie + Axilladissektion verglich. Marubini et al. untersuchen, ob Patientinnen, die im Rahmen dieser Studie operiert wurden, besse-

re Überlebensraten zeigten als Nichtteilnehmerinnen. Beide Vergleichsgruppen stimmten weitgehend in Bezug auf bekannte Prognose- und Risikofaktoren überein. Insgesamt wurden die Daten von 1658 Patientinnen analysiert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich Mortalität, Auftreten von Fernmetastasen oder Auftreten eines kontralateralen Zweitkarzinoms.

#### 6.1.5.3 Fazit

Die bisher publizierten Untersuchungen bei Mammakarzinompatientinnen beziehen sich auf frühe Stadien der Erkrankung und adjuvante Therapien. Eine Studie bezieht sich auf operative Verfahren [59]. Es konnte keine bisher publizierte Untersuchung zum Vergleich Studienteilnehmer und Nichtteilnehmer beim metastasierten Mammakarzinom identifiziert werden. Die Untersuchungen mit Patientinnen in der adjuvanten Situation zeigen in zwei Fällen signifikant höhere Überlebensraten für Studienteilnehmer [37, 42]. In einer Studie ergaben sich signifikant längere Überlebenszeiten für Studienteilnehmer nur bei der univariaten Analyse. Wurden prognostische Faktoren im Rahmen einer multivariaten Analyse miteinbezogen, waren die Ergebnisse nicht signifikant [60].

#### 6.1.6 Vergleichende Literaturanalyse

Eine 2004 publizierte Studie von Joffe et al. [62] unterstützt die These, dass Studienteilnehmer keine Vorteile gegenüber Nichtteilnehmern haben. Die Arbeit bezieht sich ausschließlich auf Krebspatienten. Die Autoren analysierten die Daten von 24 publizierten Studien zu diesem Thema. 14 dieser Studien zeigten (teilweise nur in einzelnen Subgruppen) Vorteile für Studienteilnehmer. Eine genauere Analyse der Daten ergab, dass nur in 8 Publikationen auch die Gruppe der Nichtteilnehmer alle Einschlusskriterien für eine Studienteilnahme erfüllt haben. Von diesen 8 Studien zeigten sich nur in 3 Fällen signifikante Vorteile für die Studienteilnehmer. Eine einheitliche Aussage mit eindeutigem Ergebnis bezüglich möglicher Vorteile für Studienteilnehmer lässt sich somit nicht treffen.

#### 6.1.7 Zusammenfassung der Literaturrecherche

Mit Ausnahme einer Studie [70] wurden durchweg Überlebensanalysen durchgeführt. 12 der Publikationen zeigen zumindest in einigen Endpunkten signifikante Vorteile für Studienteilnehmer. Teilweise war nach einer multivariaten Analyse oder Einbeziehung wichtiger Prognosefaktoren jedoch nur ein Trend in Richtung Vorteile für Teilnehmer nachweisbar [60].

Bei 8 Publikationen konnte zumindest in einem Endpunkt kein Vorteil für Studienteilnehmer nachgewiesen werden. In einem Fall zeigten sich in einer Subgruppe der Analyse sogar signifikant schlechtere Überlebensraten für Studienteilnehmer [28].

Betrachtet man den Endpunkt „Gesamtüberleben“ näher, so zeigt sich, dass 50 % der Studien einen signifikanten Überlebensvorteil für Studienteilnehmer nachweisen konnten [37, 69, 76, 77, 85]. Als mögliche Gründe für diesen Vorteil wurde zum Beispiel die engmaschigere Kontrolle im Verlauf der Studie angegeben. Abgesehen davon können auch systematische Fehler, z.B. bei der Auswahl des Patientenkollektivs, Einfluss auf das Ergebnis nehmen. In einer weiteren Studie zeigte sich zwar kein signifikantes Ergebnis, aber es scheint doch einen Trend zu längeren Überlebenszeiten bei Studienteilnehmern zu geben [60]. Bei drei Studien konnte kein Unterschied bezüglich des Überlebens bei Studienteilnehmern und Nichtteilnehmern nachgewiesen werden [17, 20, 59].

Die retrospektive Analyse von Elting et al. mit 19.340 einbezogenen Krebspatienten erbrachte Überlebensvorteile für Studienteilnehmer, wenn sich die Erkrankung bereits im metastasierten Stadium befand. Der Vergleich bei Patienten mit lokalisiertem, solidem Tumor ergab ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben für Studienteilnehmer [28].

Prospektiv wurde die Studie von Schmidt et al. [70] durchgeführt. Im Rahmen dieser Untersuchung, die sich nicht auf ein onkologisches Krankheitsbild bezieht, wurden keine Überlebensanalysen durchgeführt und es zeigte sich in einem der drei Endpunkte signifikante Vorteile für Studienteilnehmer. Bezüglich der Anzahl der Todesfälle der Frühgeborenen zeigte sich kein Unterschied zwischen Studienteilnehmern und Nichtteilnehmern.

Einen Überblick über die Endpunkte der oben zusammengefassten, bisher publizierten Studien sowie über deren Ergebnisse in Tabellenform findet sich im Anhang 9.3 (S. 94).

## 6.2 Diskussion der Ergebnisse im Kontext der Literatur

Bei der von uns durchgeführten retrospektiven Analyse von 152 Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom wurden zwei Endpunkte für den statistischen Vergleich zwischen Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen gewählt. Zum einen das „progressfreie Überleben“, definiert als Zeitraum bis zum ersten Therapiewechsel, zum zweiten das „Gesamtüberleben“, d.h. der Endpunkt wird durch den Tod der Patientin auf Grund der Karzinomerkrankung bestimmt.

### 6.2.1 Ergebnisse hinsichtlich des progressfreien Überlebens

Die Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des progressfreien Überlebens zwischen Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen. Die Auswertung über das Gesamtkollektiv nach Kaplan-Meier zeigt, dass beide Kurven nah beieinander liegen und sich in zwei Abschnitten berühren bzw. kreuzen (Abbildung 24). Dennoch scheint ein tendenzieller Vorteil für Studienteilnehmerinnen bei rein optischer Bewertung der Graphiken vorzuliegen, der sich bei der statistischen Auswertung jedoch als nicht signifikant erweist. Um diese Analyse zu vertiefen, wurde auf Teilbereiche eingegangen, die einzeln verglichen werden. Es erfolgte dazu eine abschnittsweise Unterteilung des betrachteten Auswerteendpunktes. Dabei wurde die Auswertung nach Kaplan-Meier nach Zeiträumen von 1, 2, 3, 4, 5 und 6 Jahren vorgenommen (Kap. 5.3.2). Auch hierbei zeigte sich jedoch keine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen. Berücksichtigt werden muss bei dieser Aussage, dass durch die geringere Fallzahl auch ausgeprägtere Unterschiede vorliegen müssten, damit das Signifikanzkriterium erfüllt ist (vgl. Tabelle 16). Des Weiteren wäre bei tatsächlich vorliegender Signifikanz in Teilbereichen des Auswertezeitraumes die Aussagekraft dieses Ergebnisses auch geringer, als bei einer Analyse des Gesamtkollektives.

Mithilfe der vorliegenden Daten konnte die Analyse zu zwei anderen interessanten Teilaspekten bzgl. des Krankheitsverlaufes beim metastasierten Mammakarzinom erfolgen:

1. Untersuchung des progressfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Alter bei Fernmetastasierung (Kap. 5.3.3):

Die Kaplan-Meier Kurve zeigt, dass die Gruppe der jüngeren Patientinnen < 60 Jahre ein etwas längeres progressfreies Überleben aufweist als Patientinnen, die älter als 60 sind (Abbildung 25). Die statistische Auswertung zeigte hierfür jedoch keine Signifikanz. Dieses Ergebnis entspricht der Erwartung, dass für jüngere Pati-

entinnen längere Intervalle bis zum Krankheitsfortschritt zutreffen, als für Patientinnen im Senium. Dass diese Aussage nach mathematischen Auswertungskriterien nicht signifikant ist, kann entweder an der zu geringen Fallzahl oder an dem zu geringen Unterschied liegen, der sich aus der Altersdifferenz ergibt.

2. Progressfreies Überleben in Abhängigkeit vom krankheitsfreien Intervall nach Erstdiagnose (Kap. 5.3.4):

Die Auswertung nach Kaplan-Meier zeigt sehr eindeutig, dass hierbei keine klare Tendenz erkennbar ist. Die Kurven kreuzen sich mehrfach und deuten auf keine Reihenfolge anhand der Gruppierung hin (Abbildung 26). Auch der Signifikanztest ist dementsprechend negativ. Die Schlussfolgerung wäre, dass die Zeitdauer zwischen Erstdiagnose und Metastasierung keine Prognose zulässt auf den weiteren Krankheitsverlauf, speziell auf das Intervall bis zum ersten Progress nach erfolgter Metastasierung.

Dieses Ergebnis stimmt nicht mit Daten aus anderen Untersuchungen überein. Dort wird das krankheitsfreie Intervall nach Erstdiagnose als Prognosefaktor für das Gesamt- und progressfreie Überleben angegeben. Ein krankheitsfreies Intervall von > 25 Monaten geht dabei mit einem längeren Überleben und somit einer günstigeren Prognose einher [53, 56, 61, 67]. Im vorliegenden Kollektiv ergibt auch der Vergleich von Patientinnen mit krankheitsfreiem Intervall > 25 Monaten, bzw. < 25 Monate keinen signifikanten Einfluss auf das progressfreie Überleben. Generell weist der Parameter des krankheitsfreien Intervalls nach Erstdiagnose auch Schwächen auf, die zu Fehlinterpretationen führen können. Da zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei jeder Patientin unterschiedliche Tumorstadien vorliegen, kommt es zu einer Verfälschung der Intervalldauer.

Für die Bewertung des zu erwartenden progressfreien Überlebens einer einzelnen Patientin, kann die Berücksichtigung des Intervalls nach Erstdiagnose gegebenenfalls aussagekräftig sein. Für das vorliegende untersuchte Kollektiv von 89 Patientinnen konnte dieser Prognosefaktor jedoch nicht bestätigt werden.

### 6.2.2 Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens

Für diese Analyse wurde unterschieden zwischen dem Gesamtüberleben nach Erstdiagnose sowie nach Fernmetastasierung.

Wie bei der Untersuchung des progressfreien Überlebens wurde auch für die Analyse des Gesamtüberlebens mit einer Auswertung für das Gesamtkollektiv begonnen und dann erst der Unterschied zwischen Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen

herausgearbeitet. Die 1-Jahres-Überlebensrate nach Diagnose der Fernmetastasierung betrug für das Gesamtkollektiv 89 %, die 2-Jahres-Überlebensrate 78 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Fernmetastasierung lag bei 60 %. Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen sind die Überlebensraten in diesem Kollektiv ungewöhnlich hoch. Aktuelle Analysen konnten zeigen, dass die Überlebensraten nach Fernmetastasierung vor allem von der Metastasenlokalisierung und Anzahl der Metastasen abhängen. Prognostisch am günstigsten sind solitäre ossäre, am ungünstigsten viscerale und cerebrale Metastasen. Insgesamt zeigt sich ein medianes Überleben im Stadium der Fernmetastasierung von 28 bis 31 Monaten [56, 61, 78]. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass das mediane Überleben bei Patientinnen mit solitären ossären Metastasen bei 50 Monaten liegt. Dies verringert sich bei multiplen ossären Metastasen auf 25 und bei Vorliegen von visceralen Metastasen auf 15 Monate [53]. Gründe für die ungewöhnlich hohen Überlebensraten im betrachteten Kollektiv könnten zum einen daran liegen, dass für die vorliegende Studie die Metastasenlokalisierung nicht erfasst wurde. Der Anteil der Patientinnen mit ossären Metastasen und somit besserer Prognose ist nicht bekannt. Zudem ist davon auszugehen, dass nicht bei jeder verstorbenen Patientin dies auch in der Krankenakte vermerkt wurde. Das follow up der Patientinnen war vor allem zu Beginn des Beobachtungszeitraumes noch lückenhaft. Die Auswertungen, die in dieser Arbeit durchgeführt wurden, werden aber durch diese genannten Unterschiede der Überlebensraten nicht beeinflusst, da der statistische Vergleich innerhalb einer Gruppe erfolgte, die vergleichbare Überlebensraten aufwiesen.

Der Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen zeigte bei der statischen Signifikanzauswertung nach log-rank Test keinen eindeutigen Unterschied.

Bei der Bewertung der Kaplan-Meier Kurven (Kap. 5.4.2) zeigt sich ebenfalls kein deutlich erkennbarer Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Allenfalls bei der 2-Jahres-Überlebensrate lassen sich geringe Vorteile für Studienteilnehmerinnen erkennen. Bei Betrachtung der 5-Jahres-Überlebensraten sind diese nicht mehr darstellbar. Somit scheint sich eine Studienteilnahme für Patientinnen mit metastasierter Mammakarzinomkrankung zumindest in den ersten Jahren nach Auftreten von Fernmetastasen positiv auf das Gesamtüberleben der Patientinnen auszuwirken. Auch wenn ein längerfristiger Überlebensvorteil eindeutig nicht nachweisbar ist.

Mit den Daten zum Gesamtüberleben wurde ebenfalls die Auswertung zur Abhängigkeit von den zwei Prognoseparametern „Alter bei Erstdiagnose“ und „krankheitsfreies Intervall nach Erstdiagnose“ durchgeführt. Die Ergebnisse sind analog zu der Untersuchung, wie sie bzgl. des progressfreien Überlebens durchgeführt wurde. Die Abhängig-

keit vom Alter bei Erstdiagnose ist ebenfalls statistisch nicht signifikant, aber in der graphischen Darstellung tendenziell zu erkennen. Eine Eignung des krankheitsfreien Intervalls nach Erstdiagnose als Prognoseparameter konnte ebenfalls nicht bestätigt werden.

### **6.2.3 Ergebnisbewertung im Kontext zur Literatur**

Es wurde im Rahmen der Arbeit eine ausführliche Literaturstudie zu bereits veröffentlichten Auswertungen durchgeführt. Die Ergebnisse anderer Autoren zeigen ein äußerst indifferentes Bild. Häufig wurden Tendenzen erkannt, die jedoch nur in manchen Fällen signifikant waren. Neben der Zusammenfassung des Literaturüberblicks in Kapitel 6.1.7, zeigt vor allem die Ergebnisstabelle im Anhang 9.3 (S. 94) in sehr übersichtlicher Art die Unterschiedlichkeit der verschiedenen Studienergebnisse. Deutlich wird, dass eine eindeutige Aussage nicht möglich scheint. Sofern signifikante Ergebnisse erzielt wurden, weisen diese bis auf eine Ausnahme, einen Vorteil für Studienteilnehmer aus. Durch die unterschiedlichen Rahmenbedingungen der verschiedenen Studien, ist es nicht sinnvoll, eine einfache Aufsummierung bzw. einen direkten Vergleich dieser Ergebnisse durchzuführen.

Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse zeigen leichte Tendenzen, wie sie auch von einem Großteil der anderen Autoren beschrieben werden. Insofern passen die durchgeführten Analysen zu dem derzeitigen Stand des Wissens, bzw. bestätigen die aktuell in Publikationen vertretene Meinung. Betrachtet man die unterschiedlichen Einzelaspekte, die in dieser Arbeit ausgewertet wurden (s. Kap. 6.2), so fanden sich hier Teilergebnisse, die keinen Unterschied zeigten, als auch Teilergebnisse, die nicht-signifikante Tendenzen auswiesen. Der Vergleich mit der Literatur zeigt ebenfalls Endergebnisse, die sich für die allermeisten Studien in diesem Feld zwischen „kein Unterschied“ bis „signifikant besser für Teilnehmer“ befinden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die These, dass Vorteile durch eine Studienteilnahme bestehen können und sind damit vereinbar mit der Ansicht anderer Autoren. Damit kann ein positives Gesamtfazit gezogen werden, da auf Basis der Untersuchung den Patienten vor zukünftigen Studien die Vorteile einer Studienteilnahme aufgezeigt werden können. Selbst wenn die Ergebnisse nach statistischen Methoden nicht signifikant waren, könnten sie dennoch einen Beitrag zur Motivation zukünftiger potenzieller Studienteilnehmerinnen liefern.

### 6.3 Limitierungen der Untersuchung

Joffe et al. [62] verdeutlichen in ihrer Literaturanalyse, dass Ergebnisse bisher publizierter Studien auf Grund der oft unzureichenden Datengrundlage mit Vorsicht zu interpretieren sind. Ein häufiges Problem ist, dass sich Studienteilnehmer und Nichtteilnehmer in wichtigen Prognosefaktoren unterscheiden. Nichtteilnehmer sind oft älter, leiden häufiger unter Begleiterkrankungen oder ihr Allgemeinzustand ist schlechter. Wie bereits erwähnt, wurden nur in sehr wenigen Studien Vergleichsgruppen gewählt, die selbst an den einbezogenen Studien hätten teilnehmen können. Dies könnte ein möglicher Grund für das bessere Abschneiden der Studienteilnehmer in der Literaturauswertung sein. Bei der hier vorliegenden Untersuchung wurden diese eventuellen Bias-Möglichkeiten weitestgehend ausgeschlossen, so dass eine sichere Vergleichbarkeit der untersuchten Gruppe vorauszusetzen ist.

Vorteile für Studienteilnehmer könnten sich natürlich auch dadurch erklären, dass die experimentelle Therapie im Rahmen der Studie der Standardtherapie überlegen ist. Höhere Überlebensraten für Studienteilnehmer wären die Folge, aber nicht auf Grund eines positiven Aspektes der Teilnahme an sich, sondern, da Studienteilnehmer im experimentellen Arm eine besser wirksame Therapie erhalten würden. Ein Ausschluss dieses potenziellen Fehlers wäre zu erreichen, indem man Nichtstudienteilnehmer nur mit Teilnehmern vergleicht, die im Rahmen der Studie ebenfalls die Standardtherapie erhalten.

Speziell für die in dieser Arbeit durchgeführten Analysen gelten einige Limitierungen, die für die Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen:

Für die Untersuchung wurden ausschließlich Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom analysiert. Die Ergebnisse sind somit nicht zwingend auf Patienten in früheren Stadien der Erkrankung oder mit anderen Tumorerkrankungen übertragbar.

Ein weiteres Problem dieser Untersuchung könnte in der limitierten Nachbeobachtungszeit liegen. Wurde bei Patientinnen die Erkrankung bzw. die Fernmetastasierung erst im Jahr 2006 diagnostiziert, so wurde die Entwicklung der betreffenden Patientin über etwa 1 Jahr verfolgt. Langzeitergebnisse können somit nicht erhoben werden. Dies trifft jedoch nur auf einen geringen Anteil des Patientenkollektives zu (9 %). Zudem werden bei der statistische Auswertung mittels Kaplan-Meier-Kurven Ergebnisse auch aus kürzeren Beobachtungszeiträumen berücksichtigt.

Darüber hinaus ist bei den Patientinnen, die nicht an einer Studie teilnahmen, nicht bekannt, aus welchem Grund dies geschah. Obwohl sich beide Gruppen bezüglich wichtiger Prognosefaktoren nicht unterscheiden, wäre es trotzdem möglich, dass die

Prognose vor Beginn der Therapie bei Nichtteilnehmerinnen schlechter war, da eventuell vorhandene Comorbiditäten oder Informationen über den Allgemeinzustand der Patientinnen in der Krankenakte nicht exakt erfasst wurden. Das heißt, dass begleitende Erkrankungen von Nichtteilnehmerinnen in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt wurden, wodurch eine allgemein schlechtere Prognose in dieser Gruppe begründet sein könnte. Dieses Problem ließe sich minimieren indem für die Gruppe der Nichtteilnehmer auch ein Studieneinschluss möglich gewesen wäre.

Eine Stärke der vorliegenden Untersuchung ist die studienübergreifende Betrachtung. Es wurden Daten von Teilnehmerinnen aus mehreren Studien zur palliativen Chemotherapie analysiert. Zudem umfasst die Gruppe der Studienteilnehmerinnen Patientinnen, die auf Grund der Randomisierung eine experimentelle Therapie erhielten, aber auch Patientinnen, die im Rahmen der Studie mit der Standardtherapie behandelt wurden. Damit können die Vorteile bezüglich des progressfreien Überlebens für Studienteilnehmerinnen nicht ausschließlich durch eine mögliche Überlegenheit der experimentellen Therapie erklärt werden.

## 7 Zusammenfassung

Bevor neue Medikamente oder Therapieschemata standardmäßig in der klinischen Routine zum Einsatz kommen, müssen sie im Rahmen von klinischen Studien überprüft werden. So können zukünftige Patienten von Erkenntnissen, die heute durch klinische Studien gewonnen werden, auf allen Gebieten der Medizin profitieren, nicht nur im onkologischen Bereich.

In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen einer vorbereitenden Untersuchung die Studiensituation für das Mammakarzinom an der Frauenklinik der TU München näher beleuchtet. Dazu wurden die Daten von 100 Patientinnen, die im Jahr 2006 eine Chemotherapie (neoadjuvant, adjuvant oder palliativ) auf Grund ihrer Mammakarzinomkrankung erhielten analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass 64 % der Patientinnen eine Studienteilnahme angeboten wurde, insgesamt nahmen 50 % an einer Studie teil. Bezüglich wesentlicher Prognosefaktoren, wie Alter, Tumorstadium oder Nodalstatus waren die Unterschiede zwischen Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen nicht signifikant.

Im Rahmen der Hauptanalyse wurde in einer retrospektiven Analyse untersucht, ob Patienten, die an einer klinischen Studie teilnehmen, gegenüber Nicht-Studienpatientinnen allein durch den Faktor der Studienteilnahme profitieren. Dem liegt die allgemeine These zugrunde, dass eine Studienteilnahme durch die Art und Weise der Behandlung, der kontrollierten Untersuchungen und den Einsatz neuer Medikamente oder Medikamentenkombinationen Überlebensvorteile für die Teilnehmer mit sich bringt. Die bisher in der Literatur vorliegenden Ergebnisse sind zu dieser Fragestellung nicht einheitlich.

Überprüft wurde diese These anhand von 152 Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, die in den Jahren 2002 bis 2006 an der Frauenklinik der TU-München therapiert wurden. 72 Patientinnen nahmen an einer palliativen Therapiestudie teil, 80 Patientinnen wurden außerhalb einer Studie entsprechend der aktuellen Leitlinien behandelt. Studienteilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen unterschieden sich nicht bezüglich wichtiger Prognosefaktoren, Alter oder Dauer des krankheitsfreien Intervalls bis zum Auftreten von Fernmetastasen. Die Auswertung erfolgte nach den zwei primären Endpunkten:

- progressfreies Überleben
- Gesamtüberleben.

Insgesamt wurden Patientinnen aus 11 verschiedenen klinischen Studien in die Analyse mit aufgenommen.

In der univariaten Analyse konnte zwar eine Tendenz zum längeren progressfreien Überleben in der Gruppe der Studienteilnehmer gezeigt werden, signifikant war dieses Ergebnis nicht ( $p = 0,14$ ). Die mediane Zeitdauer bis zur Progredienz der Erkrankung betrug bei Studienteilnehmerinnen 11 Monate, bei Nichtteilnehmerinnen 12 Monate, für das Gesamtkollektiv lag sie ebenfalls bei 12 Monaten. Insgesamt erlitten 70 % der Patientinnen des Kollektivs während des Nachbeobachtungszeitraumes einen Progress ihrer Erkrankung.

45 % der Patientinnen mit progredienter Erkrankung waren Studienteilnehmerinnen. Bei 67 % aller Studienteilnehmerinnen, sowie bei 74 % der Nichtteilnehmerinnen war die Tumorerkrankung im Laufe des Nachbeobachtungszeitraumes progredient.

Weitere Analysen zeigten keine signifikanten Einflüsse des Alters bei Fernmetastasierung sowie der Zeitdauer des krankheitsfreien Überlebens nach Erstdiagnose auf das progressfreie Überleben.

Die Analyse der Überlebensdaten ergab keine Überlebensvorteile für Studienteilnehmerinnen. Beide Vergleichsgruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihrer Überlebensdauer ( $p = 0,88$ ). Insgesamt verstarben während des Nachbeobachtungszeitraumes 36 % der Patientinnen an ihrer fortschreitenden Mammakarzinomerkrankung. Für das Gesamtkollektiv lag die mittlere Überlebensdauer nach Fernmetastasierung bei 95 Monaten, die 5-Jahres-Überlebensrate betrug für dieses Kollektiv 60 %. Aus der Gruppe der Studienteilnehmerinnen verstarben 35 %, aus der Gruppe der Nichtteilnehmerinnen 36 % der Patientinnen. Die 2-Jahres-Überlebensrate lag in der Gruppe der Studienteilnehmerinnen bei 80 %, bei den Nichtteilnehmerinnen bei 76 %. Ein Vergleich der 5-Jahres-Überlebensraten nach Fernmetastasierung ergab ähnliche Werte. Sie lag bei 58 % für Studienteilnehmerinnen und 63 % für Nichtteilnehmerinnen.

Eine zusätzlich durchgeführte Analyse zeigte zudem keinen signifikanten Einfluss des Alters bei Fernmetastasierung sowie des krankheitsfreien Überlebens nach Erstdiagnose auf die Gesamtüberlebensdauer.

## 8 Literaturverzeichnis

- 1 N.N.  
Manual Mammakarzinome by Tumorzentrum München  
W. Zuckerschwendt Verlag München (2003)
- 2 N.N.  
Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau – Eine nationale S3 Leitlinie  
Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (Hrsg.) (2004)
- 3 N. N.  
UICC TNM classification of malignant tumors 6 ed. New York: 6th ed. Wiley-Liss, Inc; 2002.
- 4 N.N.  
AGO Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome  
Gunter von Minckwitz (Hrsg) für die AGO-Organkommission Mamma (2002)
- 5 N.N.  
Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery  
JACC 3 (1984) 114-128
- 6 N.N.  
Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und Robert Koch-Institut  
Krebs in Deutschland  
5. Auflage, Saarbrücken 2006
- 7 N.N.  
<http://www-dep.iarc.fr/globocan>  
Stand 15.6.2007
- 8 N.N.  
[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/browse\\_csr.php?section=4&page=sect\\_04\\_table.12.html#table1](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/browse_csr.php?section=4&page=sect_04_table.12.html#table1)  
Stand 12.09.2009
- 9 N.N.  
[www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv\\_C50f\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C50f_G.pdf)  
Stand 12.09.2009
- 10 Antman K., Amato D., Wood W., Corson J., Suit H., Proppe K., Caery R., Greenberger J., Wilson R., Frei E.  
Selection bias in clinical trials  
J. Clin. Oncol. 3 (1985) 1142-1147
- 11 Armstrong K., Eisen A., Weber B.  
Assessing the risk of breast cancer  
N. Engl. J. Med. 342 (2000) 564-571
- 12 Avis N., Smith K., Link C., Hortobagyi G., Rivera E.  
Factors associated with participation in breast cancer treatment clinical trials  
J. Clin. Oncol. 24 (2006) 1860-1867
- 13 Babiera G.  
Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and intact primary tumor  
Ann. Surg. Oncol. 13 (2002) 776-782
- 14 Baum M.  
New approach for recruitment into randomised controlled trials  
Lancet 341 (1993) 812-813
- 15 Becker N.  
Entwicklung der Inzidenz und Mortalität an Brustkrebs  
Radiologe 41 (2001) 337-343
- 16 Benson A., Prokop Pregler J., Bean J., Rademaker A., Eshler B., Anderson K.  
Oncologists' reluctance to accrue patients onto clinical trials: an Illinois Cancer Center Study  
J. Clin. Oncol. 9 (1991) 2067- 2075
- 17 Bertelsen K.  
Protocol allocation and exclusion in two Danish randomised trials in ovarian cancer  
Br. J. Cancer 64 (1991) 1172-1176
- 18 Blanchard DK., Shetty PB., Hilsenbeck SG., Elledge RM.  
Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients  
Ann. Surg. 247 (5) (2008) 732-738
- 19 Braunholtz A., Edward S., Lilford R.  
Are randomised clinical trials good for us (in short term)? Evidence for a trial effect  
J. Clin. Epidemiol. 54 (2001) 217-224

- 20 Burgers J.A., Arance A., Ashcroft L., Hodgettes J., Lomax L., Thatcher N.  
Identical chemotherapy schedules given on and off trial protocol in small cell lung cancer re-  
sponse and survival results  
Br. J. Cancer. 87 (2002) 562-566
- 21 Carter C.L., Allen C., Henson D. E.  
Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24 740 breast cancer cases  
Cancer 63 (1989) 181-187
- 22 Chen C., Skingley P., Meyer R.  
A comparison of elderly patients with aggressive histology lymphoma who were entered or not  
entered on to a randomized phase II trial  
Leukemia and Lymphoma 83 (2000) 327-334
- 23 Comis R., Miller J., Aldigé C., Krebs L., Stoval E.  
Public attitudes toward participation in cancer clinical trials  
J. Clin. Oncol. 21 (2003) 830- 835
- 24 Davis S., Wright P., Schulman S., Hill L., Pinkham R., Johnson L., Jones T., Kellogg H., Radke H.,  
Sikkema W., Jilly P., Hammar S.  
Participants in prospective, randomized clinical trials for resected non- small cell lung cancer have  
improved survival compared with nonparticipants in such trials  
Cancer 56 (1985) 1710-1718
- 25 Diehl A.  
Klinische Studien zum Mammakarzinom in Deutschland: Probleme bei der Planung und Durchfüh-  
rung – dargestellt am Beispiel der German Adjuvant Breast Cancer Group (GABG) Dissertation  
2004
- 26 Ellis P., Butow P.  
Focus group interviews examining attitudes to randomized trials among breast cancer patients  
and the general community  
Aust. N. Z. J. Public Health 22 (1998) 528- 531
- 27 Ellis P., Butow P., Simes R., Tattersall M., Dunn S.  
Barriers to participation in randomized clinical trials for early breast cancer among Australian can-  
cer specialists  
Aust. N. Z. J. Surg. 69 (1999) 486- 491
- 28 Elting L., Cooksley C., Bekele B., Frumovitz M., Avritscher E., Sun C., Bodurka D.  
Generalizability of cancer clinical trial results. Prognostic differences between participants and  
nonparticipants  
Cancer 106 (2006) 2452-2458
- 29 Fallowfield L., Jenkins V., Sawtell M., Moynihan C., Souhami R.  
Attitudes of patients to randomized clinical trials of cancer therapy  
Eur. J. Cancer 34 (1998) 1554- 1559
- 30 Ferlay J, Bray F., Pisani P., Parkin D.M.  
IARC Cancer Base No. 5 – Globocan 2002  
Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide  
[www-dep.iarc.fr](http://www-dep.iarc.fr) (Zugriff 17.5.2006)
- 31 Fisher B.  
On clinical trial participation  
J. Clin. Oncol. 9 (1991) 1927- 1930
- 32 Fuks A., Weijer C., Freedman B., Shapiro S., Skrutkowska M., Riaz A.  
A study in contrast: Eligibility criteria in a twenty year sample of NSABP and POG clinical trials  
J. Clin. Epidemiol. 51 (1998) 69-79
- 33 Gelber R., Goldhirsch A.  
Can a clinical trial be the treatment of choice for patients with cancer?  
J. Natl. Cancer Inst. (1988) 886-887
- 34 George S.  
Reducing patient eligibility criteria in cancer clinical trials  
J. Clin. Oncol. 14 (1996) 1364-1370
- 35 Giersiepen K., Heilmann C., Janhsen K., Lange C.  
Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 25 Brustkrebs  
Robert Koch- Institut  
Berlin 2005
- 36 Glass A.G., Hoover R.N.  
Rising incidence of breast: relationship to stage and receptor status  
J. Natl. Cancer. Inst. 8 (1990) 693
- 37 Gnant M. (on behalf of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group)  
Impact of participation in randomized clinical trials on survival of women with early stage breast  
cancer  
Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 19 (2000) 74
- 38 Gotay C.  
Accrual to cancer clinical trials: directions from the research literature  
Social Sci. Med. 33 (1991) 563-577

- 39 Greenlee R., Murry T., Bolden S., Wingo P.  
Cancer Statistics  
Cancer J. Clin. 50 (2000) 7-33
- 40 Grunfeld E., Zitzelsberger L., Coristine M., Aspelund F.  
Barriers and facilitators to enrolment in cancer clinical trials  
Cancer 95 (2002) 1577- 1583
- 41 Hazard HW., Gorla SA., Scholtens D., Kiel K., Gradishar WJ., Khan SA  
Surgical resection of the primary tumor, chest wall control, and survival in women with metastatic breast cancer  
Cancer 113 (2008) 2011-2019
- 42 Hébert-Croteau N., Brisson J., Lemaire J., Latreille J.  
The benefit of participating to clinical research  
Breast Cancer Res Treat 91 (2005) 279-281
- 43 Hendee W.  
Viability of cancer clinical research: Patient accrual, coverage and reimbursement  
J. Natl. Cancer Inst. 83 (1991)
- 44 Hunter C., Frelick R., Feldman A., Bavier A., Dunlap W., Ford L., Henson D., Macfarlane D., Smart C., Yancik R., Yates J.  
Selection factors in clinical trials: results from the Community Clinical Oncology Program physician's patient log  
Cancer Treat. Rep. 71 (1987) 559- 564
- 45 Jenkins V. Fallowfield L.  
Reasons for accepting or declining to participate in randomized clinical trials for cancer therapy  
Br. J. Cancer 81 (2000) 1783- 1788
- 46 Joffe S., Weeks J.  
Views of American oncologists about the purposes of clinical trials  
J. Natl. Cancer Inst. 94 (2002) 1847-1853
- 47 Joseph R.  
Viewpoints and concerns of a clinical trial participant  
Cancer 74 (1994) 2692- 2693
- 48 Karjalainen S., Palva I.  
Do treatment protocols improve end results? A study of survival of patients with multiple myeloma in Finland  
Br. Med. J. 299 (1989) 1069-1072
- 49 Kerr C., Robinson E., Stevens A., Brauholtz D., Edwards S., Lilford R. Randomisation in trials: do potential participants understand it and find it acceptable?  
J Med Ethics, 30 (2004) 80-84
- 50 Khan SA., Stewart AK., Morrow M.  
Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer?  
Surgery 132 (2006) 620-627
- 51 Klabunde C., Springer B., Butler B., White M., Atkins J.  
Factors influencing enrolment in clinical trials for cancer treatment  
South. Med. J. 92 (1999) 1189- 1193
- 52 Kornblith A., KemenyM., PetersonB., Wheeler J., Crawford J., Bartlett N., Fleming G., Graziano S., Muss H., Cohen H.  
Survey of oncologists' perceptions of barriers to accrual of older patients with breast carcinoma to clinical trials  
Cancer 14 (2002) 989-996
- 53 Kuru B., Camlibel M., Gulcelik MA., Gonullu D., Alagol H.  
Prognostic factors for survival in breast cancer patients who developed distant metastasis subsequent to definitive surgery  
Singapore Med. J. 49 (2008) 904-911
- 54 Langley G., Sutherland H., Wong S., Minkin S., Llewellyn-Thomas H., Till J.  
Why are (or are not) patients given the option to enter clinical trials?  
Control. Clin. Trial. 8 (1987) 49-59
- 55 Lara P., Higdon R., Lim N., Kwan K., Tanaka M., Lau D., Wun T., Welborn J., Meyers F., Christensen S., O'Donnell R., Richman C., Scudder S., Tuscano J., Gandara D., Lam K.  
Prospective evaluation of cancer clinical trial accrual patterns: identifying potential barriers to enrolment  
J. Clin. Oncol. 19 (2001) 1728-1733
- 56 Largillier R., Ferrero JM., Doyen J., Barriere J., Namer M., Mari V., Courdi A., Hannoun-Levi JM., Ettore F., Britwisle-Peyrottes I., Balu-Maestro C., Marcy PY., Raoust I., Lallement M., Chamorey E.  
Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer  
Ann. Oncol. 19 (2008) 2012-2019
- 57 Madsen S. M., Mirza M. R., Holm S., Hilsted K. L., Kampmann K., Riis P.  
Attitudes towards clinical research amongst participants and nonparticipants  
J. Intern.Med. 251 (2002) 156-168

- 58 Mansour E.  
Barriers to clinical trials: Part III: Knowledge and attitudes of health care providers  
*Cancer* 74 (1994) 2672-2675
- 59 Marubini E., Mariani L., Salvadori B., Veronesi U., Saccozzi R., Merson M., Zucali R., Franco R.  
Results of a breast-cancer-surgery trial compared with observational data from routine practice  
*Lancet* 347 (1996) 1000-1003
- 60 Mayers C., Panzarella T., Tannock I. F.  
Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma  
*Cancer* 91 (2001) 2246-2257
- 61 Nicolini A., Giardino R., Carpi A., Ferrari P., Anselmi L., Colosimo S., Conte M., Fini M., Giavaresi G., Berti P., Miccoli P.  
Metastatic breast cancer: an updating  
*Biomed. Pharmacotherapy* 60 (2006) 548-556
- 62 Peppercorn J., Weeks J., Cook F., Joffe S.  
Comparison of outcomes in cancer patients treated within and outside clinical trials: conceptual framework and structured review  
*Lancet* 363 (2004) 263-270
- 63 Peto R., Boreham J., Clarke M. et. al  
UK and USA breast cancer deaths down 25 % in year 2000 at ages 20-69 years  
*Lancet* 335 (2000) 1822
- 64 Pocock S.  
Clinical trials – a practical approach  
Wiley (1983)
- 65 Rapiti E.  
Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis  
*J. Clin. Oncol.* 24 (2006) 2743-2479
- 66 Roy P., Vaughan Hudson G., Vaughan Hudson B., Esteve J., Swerdlow A. J.  
Long-term survival in Hodgkin's disease patients: a comparison of relative survival in patients in trials and those recorded in population-based cancer registries  
*Eur. J. Cancer.* 36 (2000) 348-389
- 67 Ryberg M., Nielsen D., Osterlind K.  
Prognostic factors and long-term survival in 585 patients with metastatic breast cancer treated with epirubicin based chemotherapy  
*Ann. Oncol.* 12 (2001) 81-87
- 68 Schain W., Ed D.  
Barriers to clinical trials: Part II: Knowledge and attitudes of potential participants  
*Cancer* 74 (1994) 2666-2671
- 69 Schea R., Perkins P., Allen P., Komaki R., Cox J. D.  
Limited-stage small-cell lung cancer: patient survival after combined chemotherapy and radiation therapy with and without treatment protocols  
*Radiology* 197 (1995) 859-862
- 70 Schmidt B., Gillie P., Caco C., Roberts J., Roberts R.  
Do sick newborn infants benefit from participation in a randomized clinical trials?  
*J. Padiatr.* 134 (1999) 151-155
- 71 Selvin M., Mossman J., Bowling A., Leonard R., Steward W., Harper P., McIlmurray M., Thatcher N.  
Volunteers or victims: patients' views of randomized cancer clinical trials  
*Br. J. Cancer,* 71 (1995) 1270-1274
- 72 Simon M., Du W., Flaherty L., Philip P., Lorusso P., Miree C., Smith D., Brown D.  
Factors associated with breast cancer clinical trial participation and enrolment at a large Academic Medical Center  
*J. Clin. Oncol.* 22 (2004) 2046-2052
- 73 Simon R.  
Randomized clinical trials in oncology  
*Cancer Suppl.* 74 (1994) 2614-2619
- 75 Singletary E., Lieberman R., Atkinson N., Sneige N., Sahin A., Tolley S., Colchin M., Bevers T., Stelling C., Fornage B., Fritsche H., Hittelman W., Kelloff G., Lippmann S.  
Novel translational model for breast cancer chemoprevention study: Accrual to a presurgical intervention with Tamoxifen and N-[4-Hydroxyphenyl] Retinamide  
*Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 9 (2000) 1087-1090
- 75 Stevens T., Ahmedzai S.  
Why do breast cancer patients decline entry into randomized trials and how do they feel about their decision later: a prospective, longitudinal, in- depth interview study  
*Pat. Educ. Couns.* 52 (2004) 341-348

- 76 Stiller C. A., Draper G. J.  
Treatment centre size, entry to trials, and survival in acute lymphoblastic leukaemia  
Arch. Dis. Child. 64 (1989) 657-661
- 77 Stiller C. A., Eatock E. M.  
Survival from acute non-lymphocytic leukaemia, 1971-1988: a population based study  
Arch. Dis. Child. 70 (1994) 219-223
- 78 Tacca O., LeHeurteur M., Durando X., Mouret-Reynier MA., Abrial C., Thivat E., Bayet-Robert M., Penault-Liorca F., Chollet P.  
Metastatic breast cancer: overall survival related to successive chemotherapies. What do we gain after the third line?  
Cancer Invest 27 (2009) 81-85
- 79 Taylor K., Margoese R., Soskolne C.  
Physicians' reasons for not entering eligible patients in a randomized clinical trial of surgery for breast cancer  
New England Journal of Medicine 310 (1984) 1363- 1367
- 80 Tejada HA., Green S.B., Trimble E.  
Representation of African Americans, Hispanics and Whites in National Cancer Institute Cancer treatment trials  
J. Natl. Cancer. Inst. 88 (1996) 812-816
- 81 Thomssen C.  
Mammakarzinom: Inzidenz und Mortalität in den letzten 25 Jahren. Was haben wir erreicht?  
Gynäkologe 35 (2002) 680-688
- 82 Vainio H., Gaudin N.  
Mammography screening can reduce deaths from breast cancer. (2002)  
[www.iarc.fr](http://www.iarc.fr) (Stand 05.07.2005)
- 83 Van Dongen J., van de Velde C.  
The benefits of participation in clinical trials  
Eur. J. Surg. Oncol. 22 (1996) 561-562
- 84 Verheggen F. Nieman F., Jonkers R.  
Determinants of patient participation in clinical studies requiring informed consent: Why patients enter a clinical trial  
Pat. Educ. Couns. 35 (1998) 111- 125
- 85 Wagner H. P., Dingeldein-Bettler I., Berchthold W., Ridolfi Lüthy A., Hirt A., Plüss H. J., Beck D., Wyss M., Signer E., Imbach P., Feldges A., Bleher E. A., Plaschkes J., Briner J., Leibundgut K., von der Weid N.  
Childhood NHL in Switzerland: incidence and survival of 120 study and 42 non-study patients  
Medical and Pediatric Oncology 24 (1995) 281-286
- 86 Wittes R., Friedmann A.  
Accrual to clinical trials  
J. Natl. Cancer Inst. 80 (1988) 882-885
- 87 Wood W.  
Progress from clinical trials on breast cancer  
Cancer Suppl. 74 (1994) 2606-2609
- 88 Yusuf S., Collins R., Peto R.  
Why do we need some large, simple randomized trials?  
Stat. Med. 3 80 (1984) 409-420

## 9 Anhang

### 9.1 TNM Klassifikation

#### 9.1.1 UICC-Klassifikation (Union Internationale Contre le Cancer), 6. Auflage [3]

- **pT - Primärtumor**

- pT X Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- pT 0 kein Anhalt für Primärtumor
- pT is Carcinoma in situ
- pT 1 Tumor bis 2 cm in größter Ausdehnung
- pT 1mic Tumor bis 0,1 cm
- pT 1a Tumor bis 0,5 cm
- pT 1b Tumor 0,5-1cm
- pT 1c Tumor 1-2 cm
- pT 2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- pT 3 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- pT 4 Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
- pT 4a mit Ausdehnung auf Brustwand
- pT 4b mit Ödem, Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
- pT 4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam
- pT 4d inflammatorisches Karzinom

- **pN - Regionäre Lymphknoten**

- pN X regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- pN 0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- pN 1 Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
- pN 1mic nur Mikrometastasen (keine größer als 0,2 cm)
- pN 1a 1-3 Metastasen in axillären Lymphknoten
- pN 1b Arteria mammaria interna Lymphknoten
- pN 1c 1a und 1b
- pN 2 Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
- pN 2a 4-9 Metastasen in axillären Lymphknoten
- pN 2b Arteria mammaria interna Lymphknoten
- pN 3 Metastasen in infraclaviculären Lymphknoten
- pN 3a mehr als 10 Metastasen in axillären Lymphknoten oder infraclaviculär
- pN 3b a) axillär und A. mammaria interna, klinisch erkennbar b) mehr als 3 axillär und A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar
- pN 3c supraclaviculär

- **pM - Fernmetastasierung**

- pM X Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- pM 0 keine Fernmetastasen
- pM 1 Fernmetastasen

## 9.2 Ausgewertete Studienprotokolle

Im Folgenden werden kurz die Studienprotokolle einiger palliativer Mammakarzinomstudien zusammengefasst, deren Teilnehmerinnen in der vorliegenden Untersuchung analysiert wurden. Es konnten nur noch Protokolle von 6 Studien identifiziert werden. Zu den übrigen, teilweise länger zurückliegenden Studien konnte, auch mit Hilfe des Studiensekretariates kein Protokoll ausfindig gemacht werden.

### 9.2.1 Elektra

Titel: Offener, randomisierter Vergleich von Femara® 2,5mg täglich mit oder ohne wöchentliche Gabe von Herceptin® bis zur Krankheitsprogredienz als first-line Behandlung von postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom.

Ziel der Studie ist die Untersuchung, ob die zusätzliche wöchentliche Gabe von Herceptin® bei einer first-line Therapie mit Femara®, die Ergebnisse für die Patientinnen verbessert. Teilnehmen können postmenopausale Patientinnen mit HER-2/NEU-neu Überexpression und positivem Hormonrezeptorstatus mit fortgeschrittenem oder bereits metastasiertem Mammakarzinom.

Die teilnehmenden Patientinnen werden in drei Therapiearme randomisiert. Behandlungsarm 1 erhält einmal täglich Femara®, Behandlungsarm 2 erhält hingegen zusätzlich zu der einmal täglichen Femara® Gabe, einmal wöchentlich Herceptin®. In beiden Therapiegruppen sind Patientinnen mit Her-2/neu positiven Karzinomen. In einer dritten Gruppe (Kontrollarm) erhalten Her-2/neu negative Patientinnen Femara® allein.

Als primärer Studienendpunkt wurde die Zeitdauer bis zum Progress der Erkrankung festgelegt.

Ansprechrate, Zeitpunkt bis zum Versagen der Therapie und Gesamtüberleben wurden als sekundäre Studienendpunkte definiert.

Die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms ist nach wie vor nur palliativ möglich. Daher ist es besonders wichtig, eine möglichst schonende, aber gleichzeitig wirksame Behandlung zu finden, die Patientinnen nicht unnötig belastet und trotzdem die Tumorprogression stoppen oder zumindest verlangsamen kann. Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus erhalten derzeit eine Hormontherapie, da diese meist wesentlich besser verträglich als eine systemische Chemotherapie ist. Eine jüngere Studie konnte zeigen, dass die Therapie mit Femara® der Tamoxifentherapie überlegen ist.

Patientinnen mit HER-2/NEU Überexpression im Tumorgewebe haben eine schlechtere Prognose, daher wird nun bei diesen Patientinnen die Effizienz einer zusätzlichen Herceptin® Gabe überprüft.

Für diese Studie wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Postmenopausale Patientinnen, Status auf Grund einer der folgenden Kriterien gesichert:
  - Alter  $\geq$  55 Jahre
  - Alter  $\leq$  55 Jahre aber Amenorrhoe mindestens während des letzten Jahres
  - Alter  $\leq$  55 Jahre und Menstruation innerhalb des letzten Jahres, aber derzeitige Amenorrhoe (z.B. Hysterektomie) und mit postmenopausalen Gonadotropin Werten
  - beidseitige Ovarrektomie
  - Strahlentherapie- induzierte Menopause
- positiver Hormonrezeptorstatus
- HER-2/neu Überexpression
- Metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom
- keine vorangegangene Therapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms ausgenommen Letrozol für maximal 4 Wochen
- LVEF (Ejektionsfraktion)  $>$  55 %
- Leistungsstatus nach ECOG 0 oder 1
- schriftliche Einverständniserklärung der Patientin
- Nachuntersuchungen müssen möglich sein

Des Weiteren wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

- Patientinnen mit bekannten ZNS Metastasen, beidseitige diffuse Lymphangitis carcinomatosa der Lunge, Lebermetastasen, die mehr als 1/3 der Leber einnehmen (durch Sonographie oder CT nachzuweisen)
- Inflammatorisches Mammakarzinom
- andere maligne Erkrankungen, ausgenommen kontralaterales Mammakarzinom, in situ Karzinom der Zervix, Basaliom der Haut oder andere Neoplasien, die mindestens vor 5 Jahren kurativ behandelt wurden
- Patientinnen mit instabilen oder nicht ausreichen einstellbaren kardialen Vorerkrankungen (instabile Angina pectoris, Arrhythmien, Hypertension), Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate und/oder nicht eingestellter Diabetes mellitus
- Vorangegangene anti HER-2 Therapie, ausgenommen Herceptin® als adjuvante Therapie. Diese muss dann mindestens 1 Jahr zurückliegen
- Bekannte Hypersensivität gegenüber einem der Inhaltsstoffe der Behandlung

- Laborwert: Kalzium  $\geq 11,6$  mmg/dl
- Patientinnen mit Hormonrezeptor negativem Tumor
- Bekannte non-Compliance
- Adrenalektomie oder Hypophysenektomie
- bekannte HIV Infektion
- Patienten, die derzeit eine Hormonersatztherapie erhalten

### 9.2.2 D2- Studie

Titel: Docetaxel dreiwöchentlich versus Docetaxel wöchentlich als first-line Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms bei älteren Patientinnen oder bei Patientinnen mit eingeschränktem Allgemeinzustand

Eine randomisierte, offene, multizentrische Phase III Studie.

Docetaxel gehört derzeit zu den wichtigsten Medikamenten in der Therapie des Mammakarzinoms, aber auch anderer Tumorentitäten. Es wird üblicherweise dreiwöchentlich verabreicht (Standardtherapie). Im Rahmen dieser Studie soll ein direkter Vergleich zwischen den beiden Darreichungsformen erzielt werden. Das Hauptzielkriterium der D2 Studie ist zum einen die Zeitdauer bis zum Progress der Erkrankung, zum anderen soll die Studie Aufschluss über möglicherweise auftretende Toxizitäten der Therapie bringen. Darüber hinaus wird im Rahmen der Studie die Analyse weiterer sekundärer Studienziele, wie der Vergleich von Remissionsraten, Überlebenszeit, sowie der Lebensqualität angestrebt.

Es wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Alter  $\geq 60$  Jahre oder  
Alter  $\geq 18$  Jahre und Karanofsky Performance Status 60-80 %
- Histologisch nachgewiesenes Mammakarzinom
- Nachweis einer radiologisch messbaren Läsion mit einem Durchmesser von mindestens 1 X 1cm
- Hormonrezeptornegativität oder nachgewiesene Unwirksamkeit mindestens einer Hormontherapie
- Es dürfen mehrere adjuvante oder palliative Hormontherapien stattgefunden haben, die auch während der Studie fortgesetzt werden können. Der Neubeginn einer Hormontherapie zu Beginn oder während der Studienteilnahme ist nicht erlaubt.

- Die Patientinnen dürfen eine lokale Strahlentherapie erhalten haben. Die vorher durchgeführte Strahlentherapie sollte die Knochenmarksfunktion nicht beeinträchtigen. Indikatorläsionen dürfen nicht gleichzeitig bestrahlt werden.
- Die Patientinnen dürfen eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben. Ein therapiefreies Intervall ist nicht zu berücksichtigen.
- Alle Frauen, bei denen eine Schwangerschaft nicht auszuschließen ist, müssen einen negativen Schwangerschaftstest innerhalb von sieben Tagen vor Behandlungsbeginn (Serum oder Urin) aufweisen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen für eine ausreichende Kontrazeption während und über einen Zeitraum von 3 Monaten nach Beendigung der Studie sorgen.
- Lebenserwartung von 12 Wochen und mehr
- Einverständniserklärung der Patientin
- Angemessene hämatologische, renale, kardiale und hepatische Funktion

Zudem wurden folgende Ausschlusskriterien definiert:

- palliative Vorbehandlung mit Zytostatika
- Ausschließlich ossäre Metastasierung oder ausschließlich ossäre Markerläsionen
- Vorliegen eines Niedrig-Risiko Mammakarzinoms charakterisiert durch hormonrezeptor-positive Erkrankung ohne rasch progrediente Leber- oder Lungenmetastasierung, die noch keiner Hormontherapie zugeführt wurde.
- Vorbestehende motorische oder sensorische Neurotoxizitäten  $\geq$  Grad 2
- Klinisch manifeste zerebrale oder meningeale Metastasen
- Aktive Infektionen oder andere gravierende medizinische Beeinträchtigungen
- Applikation anderer chemotherapeutischer Medikamente während der Studiendauer
- Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten
- Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen ohne angemessenen Verhütungsschutz
- Zweitmalignome außer Carcinoma in situ der Zervix, Basaliom oder kontralaterales Mammakarzinom
- Fehlendes Einverständnis, mangelnde Kooperation der Patientin oder keine Möglichkeit zu Nachuntersuchungen

### 9.2.3 D4- Studie

Titel: First-line Therapie des metastasierten Mammakarzinoms: Docetaxel dreiwöchentlich Doxorubicin versus Docetaxel wöchentlich plus Doxorubicin

Eine randomisierte, offene multizentrische Phase III Studie.

In der D4 Studie werden zwei first-line Protokolle, die beide Docetaxel und Docorubicin in verschiedenen Applikationsregimes enthalten, verglichen. Hauptzielkriterien sind die Toxizitätsrate (bestimmt über das Auftreten von Leukopenien Grad  $\frac{3}{4}$ ) sowie die Zeitdauer bis zum Progress.

Zusätzlich werden die Remissionsraten, die Überlebenszeit und die Lebensqualität als Nebenzielkriterien untersucht.

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Histologisch nachweisbares Mammakarzinom im metastasierten Stadium
- Bidimensional messbare Metastase
- Die Patientinnen dürfen eine oder mehrere adjuvante oder palliative Hormontherapien gehabt haben, die ggf. auch während der Studie fortgeführt werden können. Der Neubeginn einer Hormontherapie zu Beginn oder während der Studienteilnahme ist nicht erlaubt.
- Die Patientinnen dürfen eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben. Das Ende einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie muss jedoch mindestens 12 Monate zurückliegen. Nach einer CMF Therapie ist die Aufnahme in die Studie ohne therapiefreies Intervall möglich.
- Die Patientinnen dürfen eine lokale Strahlentherapie erhalten haben. Die vorher durchgeführte Strahlentherapie sollte die Knochenmarksfunktion nicht beeinträchtigen. Indikatorläsionen dürfen nicht gleichzeitig bestrahlt werden.
- Alle Frauen, bei denen eine Schwangerschaft nicht auszuschließen ist, müssen einen negativen Schwangerschaftstest innerhalb von sieben Tagen vor Behandlungsbeginn (Serum oder Urin) aufweisen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen für eine ausreichende Kontrazeption während und über einen Zeitraum von 3 Monaten nach Beendigung der Studie sorgen.
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- Lebenserwartung von 12 Wochen und mehr
- Karnofsky Performance Status 70 – 100 %
- Einwilligungserklärung der Patientin
- Angemessene hämatologische, renale, kardiale und hepatische Funktion

- Echokardiographisch normal Pumpfunktion

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Palliative Vorbehandlung mit Zytostatika
- Ausschließlich ossäre Metastasierung oder ausschließlich ossäre Markerläsionen
- Vorliegen eines Niedrig-Risiko Mammakarzinoms charakterisiert durch hormonrezeptor-positive Erkrankung ohne rasch progrediente Leber- oder Lungenmetastasierung, die noch keiner Hormontherapie zugeführt wurde.
- Vorbestehende motorische oder sensorische Neurotoxizitäten  $\geq$  Grad 2
- Klinisch manifeste zerebrale oder meningeale Metastasen
- Akute oder chronische Infektionen
- Schwerwiegende internistische Begleiterkrankungen
- Applikation anderer chemotherapeutischer Medikamente während der Studiendauer
- Vorgegangene adjuvante Adriblastin- Behandlung mit einer kumulativen Dosis  $> 200\text{mg}/\text{m}^2$
- Dekompensierte Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten
- Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen ohne angemessenen Verhütungsschutz
- Zweitmalignome außer Carcinoma in situ der Zervix,, Basaliom oder kontralaterales Mammakarzinom
- Fehlendes Einverständnis, mangelnde Kooperation der Patientin oder keine Möglichkeit zu Nachuntersuchungen

#### **9.2.4 Pelican**

Titel: Eine offene, randomisierte Studie zum Vergleich von Doxorubicin liposomal und Capecitabine als first-line Therapie des metastasierten Mammakarzinoms bei älteren Patientinnen.

Eine Studie für Patientinnen mit klinisch oder pathologisch erwiesenem metastasierendem Brustkrebs, die noch keine Chemotherapie in der metastatischen Situation erhalten haben und die gegenwärtig keine Strahlentherapie, keine Hormontherapie und kein Trastuzumab erhalten.

Primäre Zielkriterien:

Vergleich des Zeitraums bis zur Krankheitsprogression (TTP) bei Patientinnen, die entweder mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (einmal  $50\text{mg}/\text{m}^2$  alle 28 Tage)

oder Capecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup>, 14 Tage lang 2x täglich, Wiederholung alle 21 Tage) als First-Line-Chemotherapie behandelt werden.

Sekundäre Zielkriterien:

Vergleich der beiden Behandlungsgruppen bezüglich:

- Bestimmung der Gesamt-Responderate (komplett und partiell)
- Sicherheit und Verträglichkeit
- Gesamtüberlebensrate
- Einfluss auf die Lebensqualität (Erfassung mittels standardisierter Patienten-Fragebögen)
- des Zeitraums bis zum Therapieversagen
- Bewertung von behandlungsbedingten Belastungen, die im Zusammenhang mit Alter und Begleiterkrankungen stehen, mittels geriatrischer Bewertungsverfahren

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- Alter  $\geq$  18 Jahre
- Metastatische Erkrankung eines histologisch verifizierten Mammakarzinoms
- Messbare Erkrankung entsprechend RECIST
- ECOG 0–2
- Lebenserwartung > 3 Monate
- Adäquate Nieren- und Leberfunktion
- Elektrolyte im Normbereich

Zusätzlich festgelegte Ausschlusskriterien:

- Vorangegangene Chemotherapie in der metastasierten Krankheitsphase
- Vorangegangene Therapie mit Capecitabin oder mit pegyliertem liposomalen
- Doxorubicin in der Adjuvans und Anthrazyklinbehandlung (> 1 Jahr zurückliegend – kein Ausschlusskriterium)
- Anthrazyklin-Resistenz (def. als Auftreten einer Metastasierung oder eines Rezidivs innerhalb von 6 Monaten oder danach)
- Primärer oder metastatischer Befall des ZNS
- Indikation für Herceptin oder endokrine Therapie
- Herzerkrankungen nach NYHA II od. größer; Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate
- Eingeschränkte Leberfunktion

### 9.2.5 Vinorelbin- Studie

Titel: Eine offene, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Vergleich von Vinorelbin dreiwöchentlich und Capecitabine 2x täglich für 2 Wochen bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom nach Progress unter Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen.

Das primäre Ziel dieser Studie war der Vergleich des progressfreien Überlebens unter Vinorelbin, bzw. Capecitabine Therapie. Die Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und das Gesamtüberleben wurden als sekundäre Studienziele definiert.

Folgende Einschlusskriterien liegen vor:

- Histologisch gesichertes metastasiertes Mammakarzinom
- Vorgegangene Therapie mit Anthrazyklinen und Taxanen (in der adjuvanten oder metastasierten Situation)
- Abschluss aller Chemotherapien, Immuntherapien (einschließlich Herceptin) und Strahlentherapie mindestens 3 Wochen vor Beginn der Studie.
- Messbare Markerläsionen
- Leistungsstatus nach ECOG 0,1 oder 2
- Angemessene hämatologische, renale, kardial und hepatische Funktion
- Alle Frauen, bei denen eine Schwangerschaft nicht auszuschließen ist, müssen einen negativen Schwangerschaftstest innerhalb von sieben Tagen vor Behandlungsbeginn (Serum oder Urin) aufweisen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen für eine ausreichende Kontrazeption während und über einen Zeitraum von 3 Monaten nach Beendigung der Studie sorgen.
- Einwilligungserklärung der Patientin
- Nachuntersuchungen müssen möglich sein

Zudem wurden folgende Ausschlusskriterien definiert:

- Andere maligne Erkrankungen, ausgenommen kontralaterales Mammakarzinom, in situ Karzinom der Zervix, Basaliom der Haut oder andere Neoplasien, die mindestens vor 5 Jahren kurativ behandelt wurden
- Taxan Unverträglichkeit
- Vorgegangene Therapie mit Capecitabine oder Taxanen außer Paclitaxel oder Docetaxel
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie

- Patientinnen mit bekannten ZNS Metastasen, beidseitige diffuse Lymphangitis carcinomatosa der Lunge, Lebermetastasen, die mehr als 1/3 der Leber einnehmen (durch Sonographie oder CT nachzuweisen)
- Anamnestisch bekannte entzündliche Darmerkrankungen oder chronische Diarrhoen
- Neuropathie > Grad 2
- Akute oder chronische Infektionen
- Schwerwiegende internistische Begleiterkrankungen
- Bekannte HIV Infektion
- Schwangere oder stillende Frauen

### 9.2.6 Hercules Studie

Titel: Kardiale Sicherheit von Trastuzumab in Kombination mit Epirubicin und Cyclophosphamid in der first-line Therapie bei Patientinnen mit Her2-neu positiven metastasiertem Mammakarzinoms, die noch nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt wurden.

Eine offene, multizentrische Phase II Studie

Das primäre Ziel dieser Studie war die Überprüfung der kardialen Sicherheit der Kombinationstherapie von Trastuzumab und Epirubicin/Cyclophosphamid im Vergleich zum alleinigen Epirubicin/Cyclophosphamid Therapieregime.

Das sekundäre Studienziel war die Analyse der Wirksamkeit des Kombinationsregimes mit Trastuzumab im Gegensatz zu EC allein.

Einschlußkriterien:

- histologisch gesichertes metastasiertes Mammakarzinom
- keine anthrazyklinhaltige Vorbehandlung
- ECOG Status < 2
- LVEF > 55%
- keine ernsthaften kardialen Vorerkrankungen

### 9.3 Zusammenfassung der Literaturrecherche

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Endpunkte der zusammengefassten, bisher publizierten Studien sowie über deren Ergebnisse.

Tabelle 19: Überblick Ergebnisse bisher publizierter Studien (Überlebensanalysen)

Studie	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate	5-Jahres-Überlebensrate	7-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate	Gesamtüberleben	Krankheitsfreies Überleben	Auftreten von Fernmetastasen / kontralat. Zweit-Ca	Beatmungsdauer	Sauerstoffbedarf	Anzahl Todesfälle
Stiller und Eatock [77]						↑					
Stiller und Draper [76]						↑					
Karjalainen und Palva [48]			↑								
Roy [66]					→↑						
Wagner[85]						↑					
Chen [22]			↗								
Davis [24]	↑	↑									
Burgers [20]						→					
Schea [69]						↑					
Bertelsen [17]						→					
Gnant [37]						↑	↑				
Marubini [59]						→		→			
Mayers [60]						↘					
Hébert-Croteau [42]				↑							
Elting [28]						↘↘					
Schmidt [70]									↑	→	→
CASS [5]			→								

Zeichenerklärung: ↑ signifikant bessere Ergebnisse für Studienteilnehmer  
 ↓ signifikant schlechtere Ergebnisse für Studienteilnehmer  
 ↗ nicht signifikant bessere Ergebnisse für Studienteilnehmer  
 ↘ nicht signifikant schlechtere Ergebnisse für Studienteilnehmer  
 → kein Unterschied zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern

## 10 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mir diese Dissertation ermöglicht haben und mich bei deren Fertigstellung unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Dr. Paepke für die Überlassung des Themas und die stets engagierte Betreuung. Ihm gebührt ein besonderer Dank für die zuverlässige und motivierte Zusammenarbeit bei der Datenerhebung, der Auswertung, sowie der Korrekturarbeiten. Trotz seiner knappen Zeit war ein Gespräch jederzeit möglich und all meine Fragen wurden geduldig beantwortet.

Frau Prof. Dr. Kiechle für die Möglichkeit diese Arbeit an der Frauenklinik der TU-München durchzuführen.

Frau Bachmann (Study nurse) für die tatkräftige Unterstützung bei der Erhebung der Patientendaten, der Identifizierung der relevanten Studien, sowie die Überlassung der Studienprotokolle.

Herrn Dipl. stat. Ludwig Heigenhauser und Frau Dipl. stat. Petra Menn für die kompetente Beratung in allen statistischen Fragen.

Den Stationsärztinnen/-ärzten und Schwestern für die Unterstützung bei der Suche nach Patientenakten.

Den Mitarbeiterinnen/Mitarbeitern des Archivs der Frauenklinik und des Zentralarchivs für ihre Hilfe bei der Suche nach Krankenakten.

Meinen Eltern und Großeltern für die großartige Unterstützung und für die Ermöglichung des Medizinstudiums. Ein besonderer Dank gebührt meinen Eltern auch für das Korrektur lesen der Arbeit.

Bei meinem Mann Herrn Dipl.-Ing. Benjamin Simstich möchte ich mich im Besonderen für seine Geduld und seine Hilfe bei vielen Fragen bedanken.