

DISSERTATION

Analyse palliativer Therapiesequenzen beim metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung von Multi-State-Modellen

ausgeführt zum Zwecke der Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der technischen Wissenschaften

vorgelegt der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Technischen Universität Graz

Dipl.-Ing. Bernd Genser

Institut für Medizinisch-Chemische Labordiagnostik
LKH-Universitätsklinikum Graz
Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz
bernd.genser@uni-graz.at

Graz, Dezember 2002

Kurzfassung

In der Arbeit wird die Anwendung von Multi-State-Modellen zur Analyse von multivariaten Überlebensdaten anhand einer historischen Kohorte von 270 metastasierten Brustkrebspatientinnen demonstriert. Die Standardtherapiestrategie bei Brustkrebs (Mammakarzinom) in fortgeschrittenem Stadium ist eine Sequenz von zytotoxischen und/oder hormonellen Therapiemaßnahmen. Nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung, die sich durch eine klinisch relevante Verringerung der Tumormasse zeigt, erfolgt meist nach einem gewissen Zeitintervall erneute Tumorprogression. Mit Hilfe von Multi-State Modellen wird der Krankheitsverlauf durch diese klinisch relevanten Response- bzw. Progressionszustände in Abhängigkeit von etablierten Prognosefaktoren sowie den verschiedenen Therapieansätzen modelliert. Die Modellierung als „bedingter“ Markovprozess ermöglicht die Parameterschätzung im Rahmen des erweiterten Cox-Modells. Mit Hilfe des Softwarepakets S-PLUS wird die praktische Umsetzung marginaler Schätzansätze demonstriert [Prentice *et al.* 1981, Andersen & Gill 1982, Wei *et al.* 1989]. Die Ergebnisse der Multi-State Modelle zeigen, dass der Einfluss prognostischer Parameter über die gesamte metastasierte Phase konstant und unabhängig von der angewandten Therapiestrategie ist.

Abstract

Data from a historical cohort consisting of 270 metastatic breast cancer patients is used to demonstrate the application of multi-state models to life history data. Standard therapy in metastatic breast cancer is a sequence of cytotoxic and/or hormonal treatments. If response to treatment is initial positive (i.e. tumor shrinkage), usually after some time a recurrence occurs, which is followed by a change of treatment. Using a multi-state approach the course of the patients during the different clinical response or progression states is modelled as a stochastic process. A set of common prognostic factors and the different applied treatments are modelled as covariates. The "partial" Markovian structure of the observed stochastic process is the basic assumption to perform parameter estimation in the extended Cox-model. The software package S-PLUS is used to demonstrate the implementation of marginal model approaches [Prentice *et al.* 1981, Andersen & Gill 1982, Wei *et al.* 1989]. The results of the multi-state models showed that the influence of prognostic factors in the metastatic phase of breast cancer is constant and independent of the applied treatment sequences.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird anhand einer historischen Kohorte von 270 metastasierten Brustkrebspatientinnen die Anwendung von Multi-State-Modellen zur Analyse von multivariaten Überlebensdaten (engl. Life History Data) demonstriert. Die Standardtherapiestrategie bei Brustkrebs (Mammakarzinom) in fortgeschrittenem, metastasiertem Stadium ist eine Sequenz von zytotoxischen und/oder hormonellen Therapiemaßnahmen. Nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung, die sich durch eine klinisch relevante Verringerung der Tumormasse zeigt, erfolgt jedoch meist nach einem gewissen Zeitintervall (Responsedauer) eine erneute Tumorprogression. Auf ein Therapieversagen reagiert der behandelnde Arzt mit einem unmittelbaren Therapieabbruch und versucht normalerweise eine alternative Behandlung. Die meisten Überlebenszeitstudien beim Mammakarzinom haben die Zeit bis zur Progression nach der ersten Therapie oder die Gesamtüberlebenszeit ab Erstmetastasierung als Zielgrößen definiert. Diese Ansätze ignorieren die Responseintervalle der nachfolgenden Therapien und auch die möglichen stochastischen Abhängigkeiten zwischen den sequentiell erzielten Responseintervallen einer Patientin, wodurch wertvolle Information verloren gehen kann. Im Gegensatz dazu wird in dieser Arbeit der Krankheitsverlauf während der palliativen Therapie unter Anwendung von Multi-State-Modellen, basierend auf mehreren klinisch relevanten Response- bzw. Progressionszuständen, modelliert. Die Zielsetzung dieser für das Mammakarzinom neuartigen Verlaufsanalyse lag darin, neue Erkenntnisse über die Auswirkungen der palliativen Therapie sowie wichtiger tumorbiologischer Parameter zu gewinnen. Weiters sollte auch die Frage geklärt werden wie sich der bisherige Erkrankungs- und Therapieverlauf auf die zukünftige Prognose der Patientin auswirkt.

Im Theorieteil der Arbeit wird gezeigt, wie unter bestimmten Voraussetzungen das Cox-Modell im Rahmen der Zählprozessformulierung geeignet erweitert werden kann, um multivariate Überlebensdaten zu modellieren. Dazu wird der Verlauf einer Patientin durch das Multi-State-Modell als stochastischer Prozess (erweiterter Markov-Prozess) angesehen, die Abhängigkeit vom bisherigen Prozessverlauf wird mit geeigneten, künstlich generierten, zeitabhängigen Variablen modelliert. In sogenannten „marginalen“ Cox-Modellen werden die Hazardraten unterschiedlicher Übergänge gemeinsam in Abhängigkeit von Kovariableneffekten modelliert. Die Abhängigkeitsstruktur der Mehrfachbeobachtungen wird dabei nicht direkt modelliert jedoch berücksichtigt, indem eine Adjustierung der Varianzschätzungen der Regressionsparameter mit Hilfe eines robusten Resampling-Ansatzes erfolgt. Mit Hilfe dieser komplexen

Multi-State-Modellierung können Wechselwirkungen zwischen Prognosefaktoren, verabreichten Therapien und bisherigem Krankheitsverlauf aufgedeckt werden.

Die Ergebnisse der Multi-State-Modellierung zeigen, dass der Krankheitsverlauf in der metastasierten Phase von einigen tumorbiologischen Faktoren und auch zum Teil vom bisherigen Verlauf der Erkrankung entscheidend determiniert ist. Die Modelle weisen auch darauf hin, dass der Einfluss dieser prognostischen Faktoren konstant über die gesamte fortgeschrittene Erkrankungsphase ist. Mit Hilfe der palliativen Therapie gelingt es zwar teilweise die Tumormasse deutlich zu verringern und somit wahrscheinlich auch die Tumorprogression hinauszuzögern, es konnte jedoch klar gezeigt werden, dass sie offensichtlich keinen Einfluss auf die Effekte wichtiger Prognosefaktoren hat. Die Evaluierung prädiktiver Faktoren hingegen erweist sich als sehr problematisch, vor allem bleibt weiterhin unklar, warum gewisse Patientinnen überhaupt nicht auf eine Therapie ansprechen.

Die Erkenntnisse der Verlaufsstudie wurden zur Konstruktion prognostischer Modelle für das Gesamtüberleben ab Fernmetastasierung verwendet. Da die Wirkung der prognostischen Parameter offensichtlich konstant über die gesamte Erkrankungsphase ist sind die Modellvoraussetzungen des proportionalen Hazardmodells gut erfüllt. Ob die palliative Therapie tatsächlich die Gesamtüberlebenszeit ab Metastasierung signifikant verlängert bleibt jedoch weiterhin fraglich. Multivariat evaluiert ist jedenfalls ein deutlicher Überlebensvorteil von Patientinnen mit positivem Therapieansprechen im Vergleich zu Nicht-Therapieansprechern feststellbar. Ob dieser Vorteil jedoch tatsächlich den Effekten der Therapie zuzuordnen ist und nicht der grundsätzlich günstigeren Verfassung des Kollektivs der Responder ist anhand dieser retrospektiven Studie nicht zu klären.

Vorwort

Grundlage für die vorliegende Dissertation war eine Reihe von biometrischen Forschungsprojekten an der Klinischen Abteilung für Onkologie, Universitätsklinikum Graz in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Universitätsklinikum Charité, Berlin. Dank gebührt vor allem Herrn Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke, Leiter des Instituts für Medizinische Biometrie des Universitätsklinikums Charité, Berlin, der diese Arbeit ausgezeichnet betreute und mit seiner fachlichen Kompetenz einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen leistete. Zudem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Ernst Stadlober, Vorstand des Instituts für Statistik an der Technischen Universität Graz, für die Betreuung dieser Arbeit bedanken, sowie bei Frau Dr. Ingeborg Kütchler und Herrn DI Dr. Josef Haas, die mir mit fachlichen Ratschlägen beim Gelingen dieser Arbeit eine wichtige Hilfe waren. Weiters danke ich Herrn Prof. Dr. Hellmut Samonigg, Leiter der Klinischen Abteilung für Onkologie am LKH Universitätsklinikum Graz, für die Bereitstellung des Datenmaterials und die kompetente medizinische Betreuung des Projekts. Großer Dank gebührt auch Herrn OA Dr. Ferdinand Ploner, der mich in die medizinische Problemstellung hervorragend einführte und mir auch in zahlreichen Diskussionen bei der Interpretation der Ergebnisse wesentlich zur Hilfe stand. Ich möchte mich jedoch auch bei Frau Prof. Dr. Gabriele Halwachs-Baumann herzlichst bedanken, die diese Arbeit überhaupt erst ermöglichte, indem sie mir den nötigen Freiraum im Rahmen meiner Anstellung eines vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung finanzierten Projektes (FWF-Proj.Nr. P13665-MED) gewährte.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Medizinische Problemstellung.....	5
2.1 Allgemeines	5
2.2 Klinik des Mammakarzinoms.....	6
2.2.1 Stadieneinteilung.....	6
2.2.2 Definition von Tumorrezidiven und Metastasen.....	7
2.2.3 Prognosefaktoren und Therapiestrategie.....	7
2.3 Typischer Krankheitsverlauf beim metastasierenden Mammakarzinom.....	12
2.4 Epidemiologische Basisdaten	15
2.4.1 Inzidenz bzw. Mortalität.....	15
2.4.2 Überlebensraten bzw. Prognose in Abhängigkeit von Prognosefaktoren.....	15
2.5 Medizinische Fragestellungen.....	17
2.5.1 Detailproblemstellungen.....	18
3 Beschreibung des Datenmaterials	19
3.1 Rekrutierung der Untersuchungspopulation	19
3.2 Untersuchungsmerkmale – Skalierung der Daten	21
3.2.1 Merkmale zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. nach Operation des Primärtumors.....	21
3.2.2 Merkmale zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung.....	23
3.2.3 Merkmale, die im Laufe des Follow-ups ermittelt werden.....	25
3.2.4 Therapiedokumentation	25
4 Biometrische Problemstellung.....	30
4.1 Allgemeine Problemstellung.....	30
4.2 Detailproblemstellung	31

5	Beschreibung des Biometrischen Methodenspektrums	37
5.1	Einführung in die Überlebensanalyse.....	37
5.1.1	Das Konzept von Überlebens- bzw. Hazardfunktion.....	38
5.1.2	Die Zählprozess-Formulierung von Überlebensdaten.....	40
5.1.3	Nichtparametrische Schätzung von Überlebens- und Hazardfunktion.....	41
5.1.4	Tests zum Vergleich von Überlebenskurven	43
5.2	Das Proportionale Hazard-Modell von Cox	44
5.2.1	Einführung	44
5.2.2	Schätzung des Parametervektors	45
5.2.3	Robuste Resampling-Schätzung der Varianz der Regressionskoeffizienten	48
5.2.4	Modelldiagnostik	50
5.3	Multivariate Überlebensanalyse.....	55
5.3.1	Allgemeines	55
5.3.2	Marginale Modellansätze zur Modellierung korrelierter Überlebenszeiten	56
5.4	Multi-State Modelle und Stochastische Prozesse	59
5.4.1	Begriffsdefinitionen	60
5.4.2	Spezielle Multi-State Prozesse.....	61
5.4.3	Modellierung von Multi-State-Prozessen mit Hilfe der erweiterten Cox-Regression.....	63
5.5	Multivariate Klassifikationsverfahren	65
5.5.1	Modelle für kategoriale Zielvariablen.....	65
5.5.2	Klassifikations- und Regressionsbäume (CART)	69
6	Explorative Datenanalyse.....	71
6.1	Deskriptive Analysen	71
6.1.1	Überlebenszeit ab Diagnose bzw. Erstmetastasierung	71
6.1.2	Verteilung der Prognosefaktoren	72
6.1.3	Analyse stochastischer Abhängigkeiten zwischen den Kovariablen	73
6.1.4	Deskriptive Analyse der Therapiesequenzen	75
6.2	Explorative Analyse des Therapieansprechens	78
6.2.1	Therapiestrategie	78
6.2.2	Kontingenztafelanalyse	78
6.3	Klassifikationsbäume (CART).....	81

6.3.1	CART für kategoriale Zielgrößen.....	81
6.3.2	CART für zensierte Daten.....	82
7	Ergebnisse der Multi-State-Modelle.....	85
7.1	Generierung des Multi-State-Datensatzes.....	85
7.2	Modellierung der Sequenz von Therapiebeurteilungen	87
7.2.1	Logistische Regressionsmodelle	88
7.2.2	Modelle für abhängige kategoriale Mehrfachbeobachtungen.....	89
7.3	Analyse der Verweildauern in den Responsezuständen	93
7.3.1	Univariate Vergleiche der Verweildauerfunktionen zwischen unterschiedlichen Zuständen des Multi-State-Modells.....	93
7.3.2	Hypothesengenerierung - Detaillierung des statistischen Modells.....	96
7.3.3	Getrennte Cox-Modellierung unterschiedlicher Multi-State-Übergangsintensitäten.....	100
7.3.4	Marginale-Cox-Modelle.....	105
7.3.5	Modelldiagnostik.....	110
7.4	Modellierung der Veränderung im Metastasierungsmuster (Zeit bis zur Risikoveränderung).....	111
7.4.1	Univariate Verweildaueranalyse der Zeit bis zum Auftreten einer neuen Metastasierungslokalisation.....	112
7.4.2	Cox-Modelle für die Zeit bis zur Risikoveränderung.....	113
7.5	Prognosemodelle für das Gesamtüberleben ab Metastasierung	114
8	Ergebnisinterpretation - Diskussion.....	118
	Literaturverzeichnis	129
	Medizinische Literatur.....	129
	Literatur zur Statistik	131
	Anhang	
	A1 Graphische Darstellung der Therapiesequenzen	
	A2 Explorative Analyse des Therapieansprechens	
	A3 Ergebnisse der Verweildaueranalysen	

1 Einleitung

Die *Überlebensanalyse* ist ein Spezialgebiet der Statistik, das sich mit der Modellierung von Zeitintervallen beschäftigt, die sich auf ein Zielereignis beziehen, das nicht unbedingt bei allen Beobachtungen eintreffen muss. Verfolgt man die Veröffentlichungen in einschlägigen Fachzeitschriften, war in den letzten Jahren ein ständiges Bestreben zu beobachten, das vorhandene Spektrum statistischer Methoden zur Analyse zensierter Daten zu erweitern. Die Motivation liegt sicherlich unter anderem darin, dass vor allem im klinischen Bereich häufig Problemstellungen auftreten, die mit den etablierten Standardansätzen nicht befriedigend modelliert werden können. Ein Beispiel aus der klinischen Praxis sind Kohortenstudien, in denen man Patientenkollektive über einen fest definierten Beobachtungszeitraum bezüglich verschiedener klinischer Endpunkte observiert. Häufig sind die Endpunkte durch das Eintreten bestimmter kritischer Ereignisse (engl.: events) im Krankheitsverlauf definiert, wodurch die Patienten z.B. in ein unterschiedliches klinisches Stadium gelangen. Man ist also angehalten, das Konzept der klassischen Überlebensanalyse zu erweitern und den Verlauf von Probanden durch eine Menge von klinischen Zuständen zu modellieren. Die dabei entstehenden mehrdimensionalen Verweildauerdaten werden auch *multivariate Überlebensdaten* (engl.: *Event-History Data*) genannt. Obwohl schon länger vereinzelt Bestrebungen zur Erweiterung des Methodenspektrums zur Analyse zensierter Daten bemerkbar waren [Temkin 1978, Klein *et al.* 1984, Kay 1986, Klein *et al.* 1989], erschien erst kürzlich eine ganze Reihe von Publikationen, die anhand meist klinischer Anwendungen demonstrierten, dass die Modellklasse der *Multi-State-Modelle* ein flexibles Werkzeug zur Modellierung solcher Zustands- bzw. Verweildauersequenzen bietet [Perez-Ocon *et al.* 1998 bzw. 2001, Hougaard 1999, Chevret *et al.* 2000, Küchler *et al.* 2000, Keiding *et al.* 2001]. Die wesentlichen Ideen dieser Modellansätze wurden in zwei kürzlich erschienenen Monographien zu dieser Thematik erstmals übersichtlich zusammengefasst [Hougaard 2000, Therneau & Grambsch 2000]. In der vorliegenden Arbeit soll die praktische Umsetzung von Multi-State-Modellen anhand eines realen klinischen Datensatzes demonstriert werden.

Während in technischen Anwendungen häufig parametrische Verweildaueranalysen zur Anwendung kommen, ist in der Biometrie das *proportionale Hazard-Modell von Cox* als statistische Standardmethode zur Modellierung von Überlebensdaten

etabliert [Cox 1972]. Das Cox-Modell ist ein semiparametrisches, multiples Regressionsmodell für die Hazardrate in Abhängigkeit von Kovariablen. Eine alternative Interpretation, die sogenannte *Zählprozess-Formulierung des Cox-Modells*, ermöglicht flexible Erweiterungen wie zeitabhängige Variablen oder Strata, multiple Events, unterschiedliche Zeitskalen, etc. [Andersen & Gill 1982, Fleming & Harrington 1991, Andersen *et al.* 1993]. Unter bestimmten Voraussetzungen kann das Cox-Modell auch zur Modellierung von Intensitätsraten unterschiedlicher Übergänge, wie sie zum Beispiel in einem Multi-State-Modell auftreten können, geeignet erweitert werden. Grundvoraussetzung, um unverfälschte Parameterschätzungen mit dem Cox-Modell zu erhalten, ist jedoch stets die stochastische Unabhängigkeit der einzelnen Beobachtungen. In einem Multi-State-Modell kann es, unabhängig von gemeinsamen, erklärbaren Kovariablenneffekten, dennoch zu gruppierten, abhängigen Observationen kommen, z.B. wenn eine Gruppe von Patienten, die einmal einen bestimmten Zustand erreicht hat, eine gemeinsame „relevante Vergangenheit“ haben. Betrachtet man den Verlauf der Patienten durch das Multi-State-Modell als *stochastischen Prozess*, ist die Voraussetzung der bedingten Unabhängigkeit genau dann erfüllt, wenn der zugrundeliegende Prozess ein *Markovprozess* ist. Die Markoveigenschaft bedeutet, dass die zukünftige Entwicklung des Prozesses nur von dem aktuell innehabendem Zustand abhängt, d.h. unabhängig von der Vergangenheit ist. Diese Eigenschaft kann in vielen medizinischen Anwendungen jedoch nicht vorausgesetzt werden. Man kann aber versuchen Prozesse zu finden, die „bedingt Markov’sch“ sind, bedingt auf einen multivariaten, zeitabhängigen Prozess, der die relevante Information der Vergangenheit zusammenfasst [Commenges 1999]. Diese Zusammenfassung ermöglicht die Analyse der Übergangintensitäten zwischen unterschiedlichen Zuständen mit Hilfe der Cox-Regression. Eine andere Interpretation dieser Methodik wurde erst kürzlich zur Verlaufsanalyse von Melanompatienten angewandt, indem der Zustandsraum einer ursprünglich nicht Markov’schen Kette hinsichtlich der klinisch relevanten Vergangenheit so erweitert wurde, dass eine Markovkette resultierte [Thiele 1998, Küchler *et al.* 2000].

Sind jedoch zwischen verschiedenen Übergängen ähnliche bzw. vergleichbare Kovariablenneffekte zu erwarten, wie es zum Beispiel bei „*Recurrent-Events-Problemen*“ häufig der Fall ist, kann eine gemeinsame Analyse der einzelnen, in der Regel abhängigen Übergangintensitäten zielführend sein [Therneau & Hamilton 1997]. Sogenannte „*marginale*“ *Modellansätze* sind eine geeignete Möglichkeit, um Kovariablenneffekte aus einer Sequenz abhängiger Verweildauern zu ermitteln [Prentice *et al.* 1981, Andersen *et al.* 1982, Wei *et al.* 1989]. Im Vergleich zu „Time to First-Event“ bzw. koordinatenweisen, getrennten Analysen der

Übergangintensitäten können diese Ansätze einen Informationsgewinn bringen. Ist darüber hinaus die Abhängigkeitsstruktur zwischen den einzelnen Hazardraten und auch die Interaktion mit den Kovariablen spezifizierbar, kann ein marginaler Ansatz mit geeigneten Wechselwirkungstermen die Unterschiede in den Kovariableneffekten bezüglich der einzelnen Hazardraten quantifizieren. In der Arbeit wird demonstriert, wie multivariate Überlebensdaten mit Hilfe von Multi-State-Modellen unter Einbeziehung marginaler Ansätze analysiert werden können und welchen Informationsgewinn solche Ansätze im Vergleich zur klassischen Überlebensanalyse bringen können.

Als Datenmaterial zur praktischen Umsetzung der Modelle dient eine historische Kohorte von *270 metastasierten Brustkrebspatientinnen*. Der Datensatz wurde von der *Klinischen Abteilung für Onkologie am Universitätsklinikum Graz* zur Verfügung gestellt. Die Auffindung neuer Erkenntnisse, durch welche patienten- und tumorspezifischen Parameter der typische Krankheitsverlauf determiniert ist bzw. welche Auswirkungen die therapeutischen Interventionen in jeder Phase haben, steht dabei im Mittelpunkt des Interesses. Die Standardtherapiestrategie bei Brustkrebs (*Mammakarzinom*) im metastasierten und in der Regel nicht mehr heilbaren Stadium ist eine Sequenz von zytotoxischen (zellvernichtenden) und/oder hormonellen Behandlungsschritten. Nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung, die sich durch Verringerung der ursprünglichen Tumormasse zeigt, kommt es nach einer gewissen Zeitspanne, der sogenannten Responsedauer, fast immer zu erneuter Tumorprogression, wodurch normalerweise ein sofortiger Therapiewechsel notwendig wird. Die Wirkung etablierter prognostischer Parameter wurde bisher als konstant über die gesamte metastasierte Erkrankungsphase angenommen, während über zeitabhängige Effekte bzw. Wechselwirkungen mit den verabreichten Therapien und dem bisherigen Krankheitsverlauf derzeit noch nichts bekannt ist. Die klassischen Start- bzw. Endpunkte bei Überlebensanalysen in der fortgeschrittenen Erkrankungsphase beim Mammakarzinom sind meist der Zeitpunkt des Erstauftretens von Fernmetastasen bzw. der tumorbedingte Todeszeitpunkt oder der Zeitpunkt der erneuten Tumorprogression nach der ersten Therapie. Diese Ansätze vernachlässigen jedoch die Dokumentation der nachfolgenden Therapielinien völlig, wodurch eine Menge an Information verloren gehen kann. Im Gegensatz dazu soll, durch Definition mehrerer transienter Zustände (Tumorprogression bzw. -response) und eines absorbierenden Zustands (Tod), ein *Multi-State-Ansatz* zur Modellierung des Krankheitsverlaufs verfolgt werden. Die Schätzung von Prognosefaktor- bzw. Therapieeffekten erfolgt im Rahmen des *erweiterten Cox-Modells*. Wie sich die erzielten Therapieerfolge auf den weiteren Krankheitsverlauf auswirken, soll mittels eines geeigneten

stochastischen Prozesses (erweiterter Markovprozess) modelliert werden. Die Erkenntnisse der Verlaufstudie sollen der Entwicklung verbesserter prognostischer Richtlinien für das metastasierte Mammakarzinom dienen.

Zur Gliederung der Arbeit

Die einzelnen medizinischen Fragestellungen werden in Abschnitt 2 detailliert erörtert. Danach erfolgt in Kapitel 3 eine genaue Beschreibung des Datenmaterials. In Kapitel 4 werden die biometrischen Fragestellungen genauer ausgeführt. Das darauf folgende Kapitel 5 fasst die wichtigsten Ergebnisse der explorativen Phase der Datenanalyse zusammen. Um die Arbeit übersichtlicher zu gestalten wurde ein Großteil der Tabellen und Grafiken in den Anhang verlegt. Die Ergebnisse der Multi-State-Modellierung werden in Kapitel 7 ausführlich diskutiert. Das abschließende Kapitel 8 beschäftigt sich mit der Interpretation und Diskussion der Ergebnisse der biometrischen Modelle und deren mögliche Auswirkungen auf die klinische Praxis.

Ein Großteil der statistischen Analysen des Datenmaterials erfolgte mit Hilfe der kommerziell erhältlichen Statistik-Softwarepakete SPSS¹, SAS² bzw. S-PLUS³. Für einfache deskriptive Analysen kam überwiegend SPSS zur Anwendung, die Modellierung kategorialer Daten erfolgte ausschließlich mit Hilfe von SAS, während alle Überlebensanalysen inklusive der komplexen Multi-State-Modellierung mit S-PLUS durchgeführt wurden. Zur graphischen Darstellung der Therapiesequenzen wurden zusätzlich eigene Programme in Visual Basic für Microsoft Excel⁴ erstellt.

¹ SPSS Release 10.0.7, Copyright © SPSS Inc., 1989-1999, Chicago, IL, USA

² SAS Release 8.02, Copyright © SAS Inc., 1999-2001, Cary, NC, USA

³ S-PLUS Release 6.0, Copyright © Insightful Corp., 1988-2001, Seattle, WA, USA

⁴ Microsoft Excel 2000, Copyright © Microsoft Corp., 1985-1999, Seattle, WA, USA

2 Medizinische Problemstellung

2.1 Allgemeines

Das *Mammakarzinom* ist die häufigste Tumorerkrankung der Frau in Europa. Die Gefährlichkeit dieser Erkrankung ist durch deren Neigung zur Bildung von *Metastasen* (Tochtergeschwülsten) und die Behandlungsresistenz dieser Metastasen gegenüber konventionellen Therapieformen bedingt. Obwohl vereinzelt Daten vorliegen, die ein „Langzeitüberleben“ nach vollständigem Therapieerfolg in der metastasierten Krankheitssituation aufzeigen, muss dennoch das *metastasierte Mammakarzinom* als nicht heilbare Erkrankung angesehen werden. In diesem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium lautet das definierte Therapieziel vor allem Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen durch Aufhalten von Tumorprogression und Linderung tumorbedingter Beschwerden. Die Tatsache, dass in der Praxis anstelle starrer Therapieschemata adaptive verlaufs- und symptomorientierte Therapiekonzepte angewandt werden, macht die Evaluierung von Therapieeffekten selbst mittels prospektiver Studien äußerst schwierig. Ob tatsächlich eine überlebenszeitverlängernde Wirkung durch therapeutische Interventionen in der metastasierten Situation erzielt werden kann, ist noch nicht eindeutig geklärt [Possinger *et al.* 1987, Possinger & Wilmanns 1993, Ramirez *et al.* 1998, Stockler *et al.* 1997, Sledge & Miller 1999]. Die Überlebenszeiten von Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinomen variieren, gemessen vom Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung, ganz erheblich. Die Therapieansprechraten und Überlebenszeiten sind von individuellen, tumorbiologischen Parametern, sogenannten *Prognosefaktoren*, abhängig (vgl. Abschnitt 2.2.3).

2.2 Klinik des Mammakarzinoms

2.2.1 Stadieneinteilung

Histologische Klassifikation

Entsprechend dem Vorschlag der *World Health Organization* (WHO) [1982] werden maligne Tumoren der weiblichen Brust (Mammakarzinome der Frau) grob in zwei histologische Gruppen unterteilt: *nicht invasive Karzinome* (Carcinoma in situ) bzw. *invasive Karzinome*. Histogenetisch können Mammakarzinome grob in Milchgangs- (*duktale Karzinome*) und Lappchenkarzinome (*lobuläre Karzinome*) bzw. Mischformen unterteilt werden.

TNM-Klassifikation

Die Ausbreitung der Tumorerkrankung wird mit einer klinischen und einer pathohistologischen Klassifikation nach den Parametern *Tumorgröße* (T), *axillärer Lymphknotenbefall* (N) bzw. *Fernmetastasierung* (M), der sogenannten *TNM-Klassifikation*, beurteilt. Nach der Operation des Primärtumors erfolgt dann die etwas genauere *pTNM-Klassifikation*. Beim Mammakarzinom entsprechen jedoch die postoperativen pTNM-Kategorien im wesentlichen den klinischen TNM-Kategorien, mit Ausnahme der pN-Definitionen, die zum Teil detaillierter sind als die N-Definitionen [AJC 1988].

Weitere wichtige tumorspezifische Parameter

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation werden zum Zeitpunkt der Tumorerstdiagnose noch andere wichtige tumorspezifische Parameter bestimmt. Im wesentlichen sind das der *Hormonrezeptorstatus* (Östrogen- bzw. Progesteronrezeptorstatus), der vor allem wertvolle Informationen für die weitere Therapieführung enthält, die *Anzahl befallener axillärer Lymphnoten* sowie das *histopathologische Grading* zur Beurteilung des Malignitätsgrades. Wie entscheidend der Einfluss der prognostischen Parameter auf die Überlebensraten bzw. die Anzahl der Progressen ist zeigen die epidemiologischen Daten in Abschnitt 2.4.

2.2.2 Definition von Tumorrezidiven und Metastasen

Die Ausführungen des vorliegenden Abschnitts orientieren sich an Bubb *et al.* [2001].

Nach der Operation des Primärtumors kommt es beim Mammakarzinom häufig zum Wiederauftreten des Tumors. Als *Lokalrezidiv* wird ein erneutes Auftreten der Tumorerkrankung nach brusterhaltendem Vorgehen im Bereich der Mamma, nach Brustentfernung im Bereich der Brustwand bzw. der Narbe bezeichnet. Lokalrezidive sind als verbleibende Reste des Primärtumors anzusehen. Ein *regionales (auch regionäres) Rezidiv* ist der erneute Befall homolateraler Lymphknoten. Jede andere Lymphknotenmetastase, sowie alle Metastasen außerhalb der Lymphknoten werden als *Fernmetastasen* klassifiziert.

Häufigkeit und prognostische Bedeutung von Lokalrezidiven bzw. Fernmetastasen

Ein *Lokalrezidiv* tritt sowohl nach brusterhaltender Therapie als auch nach völliger Brustentfernung in ca. 5-20% (5-Jahres-Rate) auf und ist in ca. 25-55% mit einer gleichzeitigen Fernmetastasierung verbunden, hat selbst jedoch einen geringen Einfluss auf die Prognose. Tritt ein Lokalrezidiv ohne gleichzeitige Fernmetastasierung auf besteht durchaus eine realistische Heilungschance für die Patientin.

Trotz vorbeugender Therapiemaßnahmen treten bei ca. 50% aller Patientinnen (10-Jahres-Rate) im Verlauf ihrer Erkrankung zusätzlich *Fernmetastasen* auf, wobei die *jährliche Progressionsrate* der Gesamtpopulation konstant bei ca. 5% liegt, dieser Prozentsatz ist aber wiederum vor allem von den Prognosefaktoren des Primärtumors (v.a. Lymphknotenbefall, Tumorgroße) abhängig (vgl. Tab. 2.2). Durch das Auftreten von Fernmetastasen verschlechtert sich die Prognose derart, dass im allgemeinen *keine Heilung* mehr möglich ist.

2.2.3 Prognosefaktoren und Therapiestrategie

Die Bestimmung von *Prognosefaktoren*, von denen für das Mammakarzinom bisher mehr als 100 untersucht wurden, soll es möglich machen, gezielte Vorhersagen über das Risiko von Rezidiv und Fernmetastasierung und somit Gesamtüberleben tätigen zu können. Hiervon unterschieden werden müssen jedoch sogenannte *prädiktive Faktoren*, mit deren Hilfe man die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs (Response) quantifizieren kann.

Prognosefaktoren in der kurativen (adjuvanten) Phase

Der folgende Abschnitt entstammt im wesentlichen der zusammenfassenden Darstellung von Harbeck *et al.* [2001].

Bis heute ist der *axilläre Lymphknotenstatus* der wichtigste Prognosefaktor für Tumorrezidiv und Gesamtüberleben. Hierbei korreliert die Anzahl der befallenen Lymphknoten direkt mit dem Risiko des Rezidivs und somit des Todes. Es besteht eine positive Korrelation zwischen der Größe des Primärtumors und dem axillären Lymphknotenbefall. Für nodal-negative Karzinome (ohne axillären Lymphknotenbefall) ist die *Tumorgröße* ein wichtiger prognostischer Indikator, während bei den nodal-positiven Patientinnen in der multivariaten Analyse die Tumorgröße vom Lymphknotenbefall überdeckt wird. Weiters besteht eine eindeutige Abhängigkeit zwischen dem *histologischen Grading bzw. histologischen Typ* und dem *rezidivfreien Intervall (RFI)*. Die prognostische und vor allem prädiktive Wirkung der *Hormonrezeptoren* ist mittlerweile ebenso unbestritten, wobei bei nodal-negativen Patientinnen dem Östrogenrezeptor- (ER), bei nodal-positiven dem Progesteronrezeptorstatus (PR) die größere prognostische Bedeutung zuzukommen scheint.

Neben einer Reihe anderer neuer Prognosefaktoren wie Proliferationsparametern (Ausmaß der Tumorzellvermehrung), Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark bzw. tumorassoziierten Proteasen erhofft man sich vor allem vom *Onkogen c-erbB2 (HER-2/neu)* zusätzliche unabhängige prognostische Information. Eine HER-2/neu-Überexpression ist zwar in der Regel mit einem aggressiveren Verlauf der Tumorerkrankung korreliert, die unabhängige prognostische Relevanz einer HER-2/neu-Überexpression ist allerdings derzeit noch nicht endgültig geklärt. Dies gilt auch für die Bedeutung von HER-2/neu als prädiktiven Marker für die Resistenz oder Sensitivität gegenüber der konventionellen systemischen (medikamentösen) Therapie beim Mammakarzinom. Die *American Association of Clinical Oncology (ASCO)* empfiehlt demnach nur folgende Prognosefaktoren zur routinemäßigen Bestimmung: *Lymphknotenstatus, Tumorgröße, histologischer Typ, Grading, Hormonrezeptoren*. Bereits 1982 wurde ein prognostischer Index publiziert, der sogenannte *Nottingham-Prognostic-Index (NPI)*, bestehend aus Tumorgröße, Lymphknotenstatus sowie dem Tumorgrading [Haybittle *et al.* 1982]. Später erfolgte dann ein Vorschlag zur Klassifikation von Mammakarzinompatientinnen in drei wesentliche prognostische Strata [Galea *et al.* 1992].

Prognosefaktoren bzw. Therapiestrategie in der metastasierten Erkrankungsphase

Es existiert eine Vielzahl von Publikationen über Prognosefaktoren und Therapiestrategien in der metastasierten Phase. Einen guten Überblick über die Thematik findet man in einer Arbeit des *Tumorzentrum München* [Kuhn *et al.* 2001]. Die Krankheitsverläufe von Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinomen sind äußerst heterogen. Die klinische Praxis zeigte jedoch, dass sich die Geschwindigkeit der Tumorprogression und somit auch die Überlebenszeit anhand einiger tumorbiologischer Parameter (Metastasierungslokalisation bzw. Hormonrezeptoren) sowie auch dem krankheitsfreien Intervall seit der Tumorerstoperation relativ gut abschätzen lässt. Zur Einschätzung von Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung schlug Possinger eine Prognosebewertungsskala (Tab. 2.1) mit Hilfe eines Punktesystems vor, die jedoch eher auf klinischen Erfahrungswerten basierte als auf statistischen Prognosemodellen [Schmoll *et al.* 1999]. Dieser Prognosescore diente einer Klassifikation der Patientinnen zunächst in zwei und dann in drei prognostische Strata. Diese Risikoeinteilung der Patientinnen zu Beginn der metastasierten Phase wurde in mehreren Studien überprüft und es zeigte sich, dass eine Trennung hinsichtlich Überlebenszeit zwischen Patientinnen mit günstiger, intermediärer bzw. ungünstiger Prognose gegeben ist, wenngleich die Einteilung in drei Gruppen wahrscheinlich noch zu grob ist [Possinger *et al.* 1987, Possinger *et al.* 1993]. Ein weiterer Prognosescore, basierend auf der Cox-Regression, wurde von Edler [1990] vorgestellt. Die Evaluierung und Validierung prognostischer Faktoren mit Hilfe von Klassifikationsbäumen (CART) demonstrierten Wernecke *et al.* [1998] bzw. Stein *et al.* [2001].

Kriterien	Punkte
Krankheitsfreies Intervall	
> 2 Jahre	1
<= 2 Jahre	2
Metastasierung	
Knochen, Haut, Weichteile, Pleuraerguß	je 1
Knochenmarkkarzinose	4
Lunge (<=10 Knoten)	3
Lunge (>10 Knoten)	5
Lymphangiostis pulmonis	6
Leber	6
Hormonrezeptorstatus	
positiv	1
unbekannt	2
negativ	3
Prognoseeinstufung (summierte Punktezahl)	
günstig	< 7
intermediär	7-10
ungünstig	> 10

Tab. 2.1 Possinger-Prognosescore für das metastasierte Mammakarzinom.

Eine möglichst genaue prognostische Einschätzung der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung ist vor allem für die Wahl der entsprechenden Therapiestrategie äußerst wichtig. In der klinischen Praxis wird dieser Score in erster Linie zur Entscheidung der Auswahl der ersten palliativen Therapie herangezogen, Patientinnen mit günstiger Prognose (langsame Tumorprogression) und positivem Hormonrezeptorstatus können primär mit *Hormontherapien* behandelt werden. Normalerweise werden solche Patientinnen schrittweise solange mit einer Sequenz von Hormontherapien behandelt, bis sich erneut Tumorprogression einstellt und erst dann wird auf zytostatische Therapien (*Chemotherapien*) gewechselt. Hormontherapien, die weniger Nebenwirkungen haben, verursachen ein signalvermittelndes Absterben von Tumorzellen und bedingen auch eine hormonelle Veränderung im Körper der Patientin (z.B. durch Absenken des Östrogenspiegels, Blockierung der Hormonrezeptoren). Patientinnen mit ungünstiger Prognose hingegen werden üblicherweise von Beginn an mit Chemotherapie behandelt (vgl. Abb. 2.1).

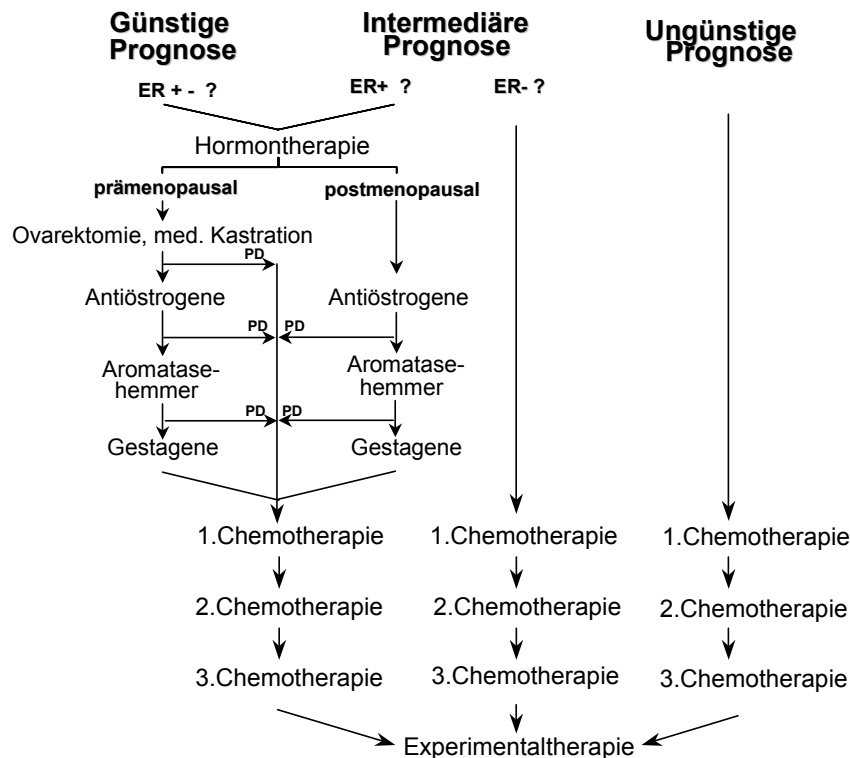


Abb. 2.1 Risikoadaptierte Therapieführung des metastasierten Mammakarzinoms, sinngemäß übernommen aus [Schmoll *et al.* 1999].

In randomisierten prospektiven Studien konnte mehrfach gezeigt werden, dass mit *Polychemotherapien* (mehrere zytotoxische Substanzen gleichzeitig) und in den letzten Jahren auf dem Markt gekommenen hochwirksamen Substanzen (Anthrazykline, Taxane) im Vergleich zu gewöhnlichen *Monotherapien* zwar zum Teil höhere Remissionsraten erzielt werden können, die Überlebensraten sich jedoch nicht wesentlich verbessern. Ebenso ist der Therapieerfolg von *Hochdosischemotherapien* bzw. Kombinationen von Chemotherapien und Hormontherapien, soweit bisher beschrieben, beschränkt. Der Grund dürfte in den unterschiedlichen Gewöhnungseffekten liegen, d.h. dass nach Versagen einer primären Monotherapie mit den nachfolgenden Polychemotherapien noch durchaus Therapieerfolge erzielt werden können, während nach dem Versagen einer Firstline-Polychemotherapie kaum noch Remissionen möglich sind. Während es einige Studien gibt, die sich mit der Evaluierung prognostischer Faktoren in der metastasierten Situation beschäftigen, ist hingegen sehr wenig über die *Auswirkungen der palliativen Therapiesequenzen* auf die Überlebenszeit bekannt.

Mit Ausnahme einiger weniger Studien, die auch die Folgetherapien berücksichtigen, beschränkten sich die meisten Arbeiten auf die Evaluierung der ersten Therapielinie (Firstline-Therapie). Außerdem ist auch noch sehr wenig bekannt, ob Patienten mit unterschiedlichem Risikoprofil unterschiedlich von einem Therapieansprechen profitieren (*Wechselwirkungen zwischen Therapieeffekten und Prognosefaktoren*). Dass diese Hypothese durchaus berechtigt ist, konnte in einer Studie von Possinger [1987] gezeigt werden, in der High-Risk- bzw. Low-Risk-Patientinnen offensichtlich unterschiedlich stark von einem Ansprechen der ersten Therapielinie profitierten.

2.3 Typischer Krankheitsverlauf beim metastasierenden Mammakarzinom

Zum besseren Verständnis der Problemstellung wird der typische Krankheitsverlauf beim Mammakarzinom im folgenden Abschnitt detailliert dargestellt. Ein wichtiger Endpunkt ist durch das Auftreten von Fernmetastasen definiert, weshalb man zwischen zwei grundsätzlichen Erkrankungsphasen unterscheiden muss.

Potentiell kurative (adjuvante) Phase

Die Behandlung des Mammakarzinoms erfolgt meist primär chirurgisch, neuerdings kommen manchmal zusätzlich sogenannte *neoadjuvante* Therapien zum Einsatz, deren Ziel in einer Verringerung der Tumormasse vor der operativen Entfernung liegt. Im Stadium ohne Fernmetastasierung ist die Therapiestrategie als *kurativ* anzusehen, d.h. es besteht eine realistische Heilungschance für die Patientin. Zur Verhinderung bzw. Verzögerung des Auftretens von Lokalrezidiven bzw. Fernmetastasen kommen zusätzlich lokale (Strahlentherapie) und systemische (Hormon- bzw. Chemotherapie) *adjuvante Therapieformen* zur Anwendung. Die Wahl der adjuvanten Therapie ist abhängig vom Risikoprofil des Patienten (Tumorgröße, axillärer Lymphknotenbefall, Hormonrezeptorstatus, Grading). Die Zielsetzung besteht in der Vernichtung von Mikrometastasen nach der Entfernung des Primärtumors; der Therapieerfolg der adjuvanten Therapie ist jedoch nicht unmittelbar beurteilbar.

Metastasierte (palliative) Phase

Nach der operativen Entfernung des Primärtumors kommt es beim Mammakarzinom häufig zum Wiederauftreten des Tumors, entweder in Form von Lokalrezidiven und/oder Fernmetastasen. Das Zeitintervall von der Operation des Primärtumors bis zum Wiederauftreten der Tumorerkrankung wird als *rezidivfreies (tumorfrees) Intervall (RFI)* bezeichnet. Die Zeitspanne von der Tumorerstoperation bis zum Erstaufreten von Fernmetastasen wird als *metastasenfreies Intervall (MFI)*, die Restüberlebenszeit ab Erstmetastasierung als *Überlebenszeit ab Metastasierung* bezeichnet.

Ab dem Auftreten von Fernmetastasen ist die Therapiestrategie nicht mehr als kurativ anzusehen. Das Therapieziel lautet dann *Palliation*, d.h. das Aufhalten der Progredienz und die Rückbildung tumorbedingter Symptome und im besten Fall eine Verlängerung der Überlebenszeit. Der Erfolg der sequentiell verabreichten palliativen Behandlungsschritte ist durch eine Verringerung der Tumormasse (Tumoransprechen) unmittelbar evaluierbar. Die palliative Therapiestrategie wird einerseits von der Geschwindigkeit der Tumorprogression, andererseits vom Vorhandensein wichtiger prädiktiver Faktoren (vor allem Hormonrezeptoren) wesentlich beeinflusst. Dementsprechend kommt primär eine *Hormontherapie* bzw. eine zytostatische *Chemotherapie* in Frage. Obwohl bereits einige Richtlinien für eine individuelle patientenorientierte Therapiewahl existieren (z.B. Possinger Score), beschränken sich diese Empfehlungen meist nur auf die erste palliative Therapielinie. Für die Folgetherapien dominiert in der Praxis eher eine verlaufforientierte, experimentelle Therapieführung („Play the Winner, Drop the Loser-Strategy“).

Abb. 2.2 skizziert den typischen Verlauf beim Mammakarzinom durch eine Menge unterschiedlicher klinischer Stadien, die durch einzelne Kreise gekennzeichnet sind. Die Übergänge zwischen den Krankheitsstadien werden durch das Auftreten kritischer Ereignisse im Krankheitsverlauf bewirkt. Nach der *Diagnose (DIAG)* und der *Operation (OP)* des Primärtumors befindet sich die Patientin zunächst in einer tumorfreien Phase, in der durchaus Hoffnung auf Heilung besteht (*NED*= „No Evidence of Disease“). Eine Ausnahme bilden Patientinnen, bei denen bereits bei der Erstdiagnose eine Fernmetastasierung vorliegt (sog. *primäre Metastasierung*), und die sich somit von Beginn an in der palliativen Phase befinden. Die adjuvante Phase wird durch das *Erstaufreten von Fernmetastasen (FM)* beendet, während bei einem *Lokalrezidiv (LR)* ohne Fernmetastasierung noch die Chance auf Heilung gegeben ist. Die Patientinnen treten mit einem

bestimmten Erstmetastasierungsmuster in die palliative Phase ein und befinden sich zunächst in einem Progressionsstadium (PD). Ziel der palliativen Therapiestrategie ist, die Patientinnen so oft wie möglich in die Tumorremissions- (PR/CR) bzw. Stillstandsstadien (NC) zu bringen und sie so lange wie möglich dort zu halten, d.h. die Zeit bis zur erneuten Tumorprogression zu verlängern (TTP). Wichtige klinisch relevante Endpunkte in der palliativen Phase sind die Zeitpunkte des Versagens der sequentiellen Therapieschritte sowie die Veränderungen des Risikoprofils. Ausgehend von einem Risikozustand zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung (MET I – MET IV) verändert sich häufig das Risikoprofil der Patientinnen durch - während des Follow-ups aufgetretene - zusätzliche Metastasen.

Wie bereits angesprochen ist der typische Verlauf beim metastasierenden Mammakarzinom durch eine Menge von Prognosefaktoren determiniert. Die fetten Pfeile verdeutlichen den Einfluss bereits etablierter bzw. einiger neuer Prognosefaktoren hinsichtlich unterschiedlicher Endpunkte im Krankheitsverlauf.

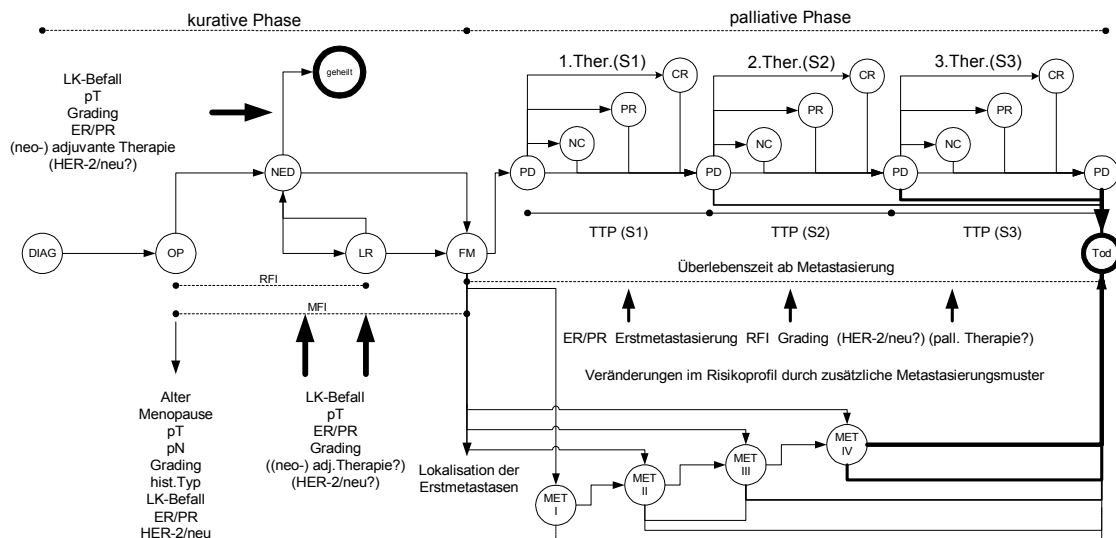


Abb. 2.2 Typischer Krankheitsverlauf beim metastasierenden Mammakarzinom.

2.4 Epidemiologische Basisdaten

2.4.1 Inzidenz bzw. Mortalität

In Österreich ist das Mammakarzinom nach dem Prostatakrebs die zweithäufigste Tumorerkrankung überhaupt. Bei der weiblichen Bevölkerung ist es der mit Abstand am häufigsten auftretende bösartige (maligne) Tumor. Durch Früherkennung und verbesserte Therapiemaßnahmen kann die Mortalitätsrate trotz steigender Inzidenzrate sogar leicht fallend gehalten werden. Die altersstandardisierte Inzidenzrate wurde 1997 für Gesamt-Österreich mit 90 jährlichen Neuerkrankungen je 100.000 Frauen angegeben. Die Mortalitätsrate lag im Jahr 1999 bei 28 je 100.000 Frauen pro Jahr (vgl. Abb. 2.3).

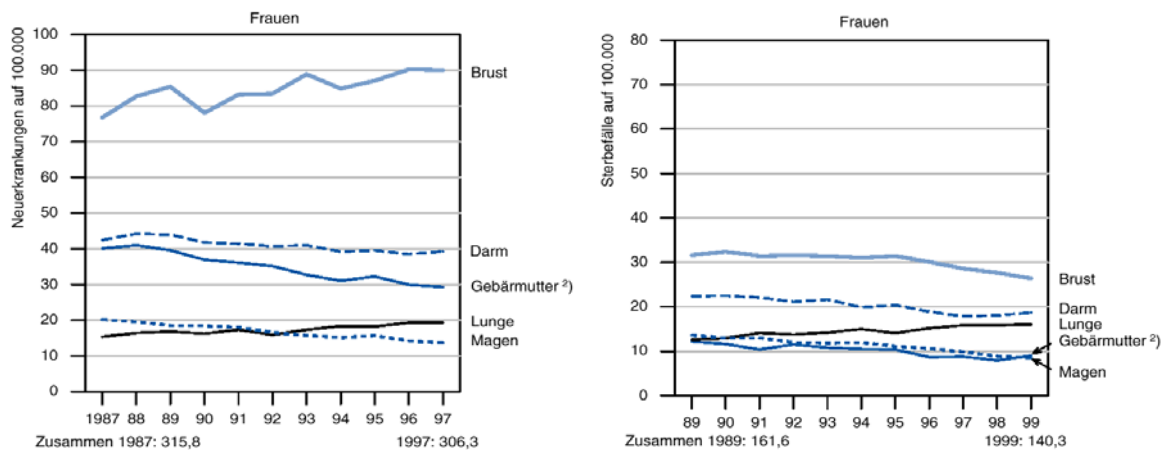


Abb. 2.3 Krebs-Inzidenz 1987 bis 1997 bzw. Krebs-Mortalität 1989 bis 1999 in der weiblichen Bevölkerung Österreichs, standardisiert nach Europa-Standardbevölkerung (WHO/EUROPE OLD) aus [Statistik Austria 2001].

2.4.2 Überlebensraten bzw. Prognose in Abhängigkeit von Prognosefaktoren

Die Daten der patientenspezifischen Überlebens- bzw. Progressionsraten wurden der Datenbank des Tumorregisters München entnommen [Tumorzentrum München 1998, Engel *et. al* 2001]. Die Progressionsraten und somit auch die

Überlebenswahrscheinlichkeiten hängen entscheidend vom Stadium der Erkrankung bei Diagnosestellung ab. In Tab. 2.2 sind die Überlebens- bzw. Progressionsraten in Abhängigkeit der wichtigsten prognostischer Faktoren dargestellt.

Patientengruppe	n	Alter	Follow-up>5 J.(%)	Progresse (%)	Überlebensraten (%)	
					5 J. (rel.)	10 J. (rel.)
Normalbevölk.		57			92 (100)	82 (100)
alle	8516	57	40.2	25.9	73 (79)	54 (66)
pT1N0M0	2035	57	41.5	11.8	91 (99)	77(94)
pT1N+M0	896	56	36.8	20.5	77 (83)	63(74)
pT2N0M0	1102	58	38.9	21.7	79 (87)	59 (74)
pT2N+M0	1341	56	32.0	29.5	65 (70)	46 (55)
pT3N0M0	90	57	43.3	31.1	75 (82)	53 (65)
pT3N+M1	278	54	25.9	42.4	48 (51)	28 (33)
pT4N0M0	115	66	29.6	25.2	58 (71)	43 (67)
pT4N+M0	331	65	20.2	39.3	41 (48)	19 (27)
G1	321	58	32.4	6.5	91 (100)	76 (94)
G2	2597	58	30.8	17.7	78 (86)	57 (71)
G3	1659	57	18.9	21.1	62 (67)	44 (54)
M1	428	62	8.4	100	16 (18)	8 (11)
M1 G2	101	63	8.9	100	25 (29)	-
M1 G3	119	62	2.5	100	11 (12)	-
Alter <=39	683	35	41.9	40.3	71 (72)	54 (55)
Alter 40-49	2092	45	46.9	28.6	80 (81)	64 (66)
Alter 50-59	2187	54	38.2	24.8	74 (76)	57 (62)
Alter 60-69	1850	65	42.4	25.1	73 (79)	56 (69)
Alter >=70	1704	76	31.6	18.9	61 (84)	35 (79)
0 LK bef.	2245	57	32.6	10.1	89 (96)	77 (92)
1-3 LK bef.	1022	56	29.8	16.1	83 (86)	67 (82)
4-6 LK bef.	328	57	27.7	28.0	63 (68)	46 (56)
>6 LK bef.	618	57	16.0	29.9	44 (47)	29 (36)
ER neg.	681	55	25.7	15.6	71 (77)	59 (72)
ER pos.	1755	60	30.3	12.8	83 (90)	61 (75)
PR neg.	690	57	26.2	16.3	67 (82)	55 (67)
PR pos.	1605	59	30.4	12.7	81 (88)	67 (83)
ER & PR neg.	631	55	28.2	20.3	62 (67)	53 (63)
ER & PR pos.	742	62	26.0	10.8	78 (89)	60 (81)
duktal	3251	57	31.3	21.3	73 (79)	55 (67)
lobulär	670	59	31.5	13.0	78 (86)	65 (80)

Tab. 2.2 Überlebenswahrscheinlichkeiten bzw. Progressionsrate in Abhängigkeit von Prognosefaktoren. Neben der tatsächlich beobachteten Überlebenswahrscheinlichkeit ist in Klammern die relative (=brustkrebsbedingte) Überlebenswahrscheinlichkeit angeführt, die sich durch Vergleich mit der durchschnittlichen Lebenserwartung eines gesunden Normalkollektivs ergibt.

2.5 Medizinische Fragestellungen

Eine für das metastasierte Mammakarzinom neuartige longitudinale Verlaufsanalyse über eine Anzahl unterschiedlicher klinisch relevanter Stadien soll mehrere Fragen klären, die den Einfluss der prognostischen Faktoren und der palliativen systemischen Therapie auf den Krankheitsverlauf ab Fernmetastasierung betreffen. Es soll unter anderem geklärt werden, bei welchen Patientinnen besonders gutes bzw. schlechtes Tumoransprechen beobachtet werden konnte und wie sich die in den einzelnen Therapieschritten erreichten Tumoransprechraten auf den Krankheitsverlauf und die Gesamtüberlebenszeit ab Metastasierung auswirken.

Weiters sollen Überlebensanalysen hinsichtlich verschiedener Start- bzw. Endpunkte in der palliativen Erkrankungsphase neue Erkenntnisse über die Wirkungen prognostischer Faktoren in den einzelnen Erkrankungsphasen bringen. Im wesentlichen interessiert einerseits die Evaluierung von Effekten prognostischer Faktoren auf die Responsedauer (Zeit bis zur Progression) der einzelnen sequentiell verabreichten palliativen Therapieschritte, sowie die Aufdeckung von Wechselwirkungen zwischen Art der Therapie und Prognosefaktoren. Andererseits soll die Frage geklärt werden, wie sich die palliative Therapie und die prognostischen Faktoren auf die Ausbreitung des Tumors im Körper der Patientin auswirkt (Entwicklung neuer zusätzlicher Metastasierungslokalisationen in der palliativen Phase).

Neuartig im Vergleich zu bisherigen Mammakarzinom-Studien ist auch die Behandlung der Frage, inwieweit der bisherige Krankheitsverlauf und die bereits angewandten Therapien einen Einfluss auf die zukünftige Entwicklung der Krankheit haben. Dazu soll überprüft werden, ob zusätzlich zu etablierten prognostischen Faktoren im bisherigen Krankheitsverlauf unabhängige prognostische und prädiktive Information steckt. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen es dem behandelnden Arzt erleichtern, in jeder Erkrankungsphase die richtige prognostische Einschätzung der jeweiligen Patientin zu finden, um die effektivste verlaufs- und patientenspezifische Therapiestrategie auszuwählen. Schlussendlich ist man an einer Verbesserung bisher bekannter prognostischer Modelle für die Gesamtüberlebenszeit ab Metastasierung interessiert.

2.5.1 Detailproblemstellungen

- Analyse des Tumoransprechverhaltens der Patientinnen in den Therapiesequenzen in Abhängigkeit von Therapie-Typ, Prognosefaktoren sowie dem bisherigen Krankheits- bzw. Therapieverlauf.
- Evaluierung von Effekten bereits etablierter bzw. neuer prognostischer Faktoren auf die Responseintervalle der einzelnen Therapieschritte sowie auf die Zeit bis zum Auftreten zusätzlicher Metastasierungslokalisationen.
- Modellierung der zukünftigen Entwicklung der Erkrankung in Abhängigkeit vom bisherigen Erkrankungsverlauf bzw. der bisherigen Therapiestrategie.
- Aufdeckung von Wechselwirkungen zwischen prognostischen Faktoren, Therapiestrategie und bisherigem Krankheitsverlauf.
- Auswirkungen der erzielten Tumoransprechraten auf den Krankheitsverlauf (Veränderungen im Metastasierungsmuster, Ansprechen auf weitere Therapien) und in weiterer Folge auf die Gesamtüberlebenszeit ab Fernmetastasierung.
- Entwicklung verbesserter prognostischer Modelle für die Überlebenszeit ab Fernmetastasierung, bestehend aus Prognosefaktoren sowie palliativen Therapieeffekten

3 Beschreibung des Datenmaterials

3.1 Rekrutierung der Untersuchungspopulation

Die *Zielpopulation* umfasst Mammakarzinompatientinnen, bei denen im Laufe der Erkrankung Fernmetastasen auftraten. Die Rekrutierung der Untersuchungspopulation erfolgte aus der Tumordatenbank der *Klinischen Abteilung für Onkologie am LKH Universitätsklinikum Graz*. Zum Zeitpunkt der Erhebung umfasste die Datenbank $n=1747$ ausreichend dokumentierte Mammakarzinompatientinnen, wovon $n=642$ (36.7%) bereits metastasiert waren. Die Studienpopulation wurde unter Berücksichtigung folgender Kriterien ausgewählt.

Einschlusskriterien

- Mammakarzinompatientinnen mit Fernmetastasen
- Tumorerdstdiagnose im *Zeitraum 1.1.1989 - 01.07.1996*
- Erstbehandlung ab Fernmetastasierung an der Onkologie Graz
- Minimaler Beobachtungszeitraum ("Follow-Up-Time") von 12 Monaten, gemessen ab dem Erstauftreten von Fernmetastasen

Die Verfügbarkeit folgender patienten- bzw. tumorspezifischer Daten ist gegeben:

- Zeitpunkt der Tumorerdstdiagnose, Art und Zeitpunkt der Operation des Primärtumors
- Alter
- Größe des Primärtumors
- Anzahl entnommener bzw. befallener axillärer Lymphknoten
- falls aufgetreten: Zeitpunkt der Diagnose eines Lokalrezidivs
- Zeitpunkt und Lokalisation der Erstmetastasierung

- falls aufgetreten: Zeitpunkt und Lokalisation neuer zusätzlicher Metastasierungsmuster während des Beobachtungszeitraum
- Todeszeitpunkt und Todesursache bzw. letzter dokumentierter Überlebenszeitpunkt (für zensierte Observationen) zumindest die erste palliative Therapielinie (Firstline-Therapie) ist ausreichend dokumentiert, d.h. Art der Therapie, Therapiedauer, Therapieerfolg bzw. Zeitpunkt der erneuten Tumorprogression sind vorhanden

Ausschlusskriterien

- zusätzliches Zweitmalignom
- kontralaterales Mammakarzinom

Die Abfrage der Datenbank unter Rücksichtnahme dieser Auswahlkriterien ergab ein Ausgangskollektiv von $n=343$ ausreichend dokumentierten metastasierten Mammakarzinompatientinnen im definierten Zeitfenster.

Davon wurden ausgeschlossen:

- Patientinnen ohne dokumentierte palliative Therapie ($n=21$)
- Patientinnen mit nicht evaluierbarem Firstline-Ansprechen ($n=52$), aufgrund unterschiedlicher Ursachen:
 - Vorzeitiger Therapieabbruch ($n=19$)
 - Tod während der Firstline-Therapie ($n=11$)
 - Lost to Follow-up vor der ersten Evaluierung des Therapieansprechens ($n=14$)
 - „Pseudoadjuvante“ Firstline-Therapiesituation nach operativer Metastasenentfernung ($n=8$)

Die schlussendlich resultierende Untersuchungspopulation bestand aus $n=270$ Patientinnen. Von den 224 Patientinnen (82.9%), die während der Beobachtungszeit verstarben, konnte bei 221 Patientinnen (81.8%) eine eindeutig tumorbedingte Todesursache festgestellt werden. Patientinnen mit

nicht tumorbedingter bzw. unsicherer oder unbekannter Todesursache wurden als zensierte Observationen mit in die Untersuchungspopulation aufgenommen.

3.2 Untersuchungsmerkmale – Skalierung der Daten

3.2.1 Merkmale zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. nach Operation des Primärtumors

- *Alter (bei Diagnose):* Es erfolgt eine Einteilung in 4 klinisch relevante Altersklassen (<35 J., 35-50 J., 50-65 J., >65 J.).
- *Menopausenstatus:* Je nachdem ob die Menopause (Wechsel) bereits eingetreten ist, erfolgt eine Einteilung in prä- vs. postmenopausale Patientinnen.
- *Hormonrezeptoren des Primärtumors:* Man unterscheidet zwischen Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptorstatus (PR), die immunhistochemisch oder biochemisch bestimmt werden. Da in der Praxis ein Großteil der Rezeptorbestimmungen positiv ist, wurde das Patientenkollektiv mit unbekanntem Rezeptorstatus mit den rezeptorpositiven Patientinnen zusammengelegt. Diese Maßnahme führt zu einer Unterschätzung des Effekts der Hormonrezeptoren und muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Aufgrund der bekannt starken Korrelation der beiden Hormonrezeptoren wurden zusätzlich zwei weitere Variablen generiert (vgl. Abschnitt 6.1.3).
 - i) ER/PR-Kombinationsvariable :
 - ER neg. u. PR neg. vs. ER pos./uk. u. PR neg. vs.
ER neg. u. PR pos./uk. vs. ER pos./uk. u. PR pos./uk.
 - ii) Aggregierte Variable Hormonrezeptor (HorRez.):
 - ER pos./uk. oder PR pos./uk.: HorRez. = pos./uk.
 - ER neg. und PR neg.: HorRez. = neg
- *Lokalisation des Primärtumors:* rechte vs. linke Brust.

- *Histologische Klassifikation:*
 - lobuläres Karzinom
 - duktales Karzinom
 - lobulär-duktales Mischformen
- *Grading:*

Der histopathologische Malignitätsgrad (Tumorgrading) wird nach Bloom & Richardson [1957] in 4 Kategorien ordinal skaliert:

 - G1: gut differenziert
 - G2: mäßig differenziert
 - G3: schlecht differenziert
 - G4: undifferenziert

Aufgrund klinischer Relevanz vergleichen wir in den Analysen stets die beiden Gruppen G1/2 vs. G3/4.

- *Art der Primärtumor-Operation:*

Man unterscheidet zwischen kompletter Entfernung der vom Karzinom befallenen Brust (*modifiziert radikale Mastektomie*) und *brusterhaltendem Vorgehen*.
- *Lymphknotenstatus:*

Bei der Operation des Primärtumors werden zusätzlich axilläre Lymphknoten entnommen und auf einen Karzinom-Befall untersucht. Dabei werden aufgezeichnet:

 - Anzahl der bei der Operation entnommenen Lymphknoten
 - Anzahl der vom Karzinom befallenen Lymphknoten

Aufgrund klinischer Erfahrungswerte erfolgte dann folgende Kategorisierung des Merkmals:

- 0 vs. >0 bzw.
 - 0 vs. 1-3 vs. 3-10 vs. >10 befallene Lymphknoten.
- *Postoperative Klassifikation (pTNM-Klassifikation):*
 - pT: Tumorgroße (ordinale Skalierung, pT1-pT4)
 - pN: pathologische Klassifikation der regionären Lymphknoten (ordinale Skalierung, pN0-pN3)
 - pM: histopathologische Identifizierung der Fernmetastasen (dichotome Skalierung).
 - *Onkogen HER-2/neu (c-erbB2):* Der Expressionsgrad des Her-2/neu-Rezeptors wird immunhistochemisch bestimmt und ordinal in 4 Kategorien skaliert. Aufgrund klinischer Relevanz wird eine dichotome Klassifikation in normale Expression (0-2) vs. Überexpression (3) gewählt.

3.2.2 Merkmale zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung

- *Alter* (bei Fernmetastasierung)
- *Rezidivfreies (krankheitsfreies) Intervall (RFI):*
Zeitintervall von der operativen Entfernung des Primärtumors bis zum Auftreten von Fernmetastasen *und/oder* eines Lokalrezidivs (in Monaten).

Aufgrund klinischer Erfahrungswerte scheint eine Einteilung in 2-3 Kategorien sinnvoll zu sein. Zur prognostischen Einschätzung von metastasierten Mammakarzinompatientinnen hinsichtlich RFI schlägt z.B. Possinger folgende Einteilung in zwei Gruppen vor [Schmoll 1999]:

- RFI ≤ 24 Monate (hohes Risiko)
- RFI > 24 Monate (niedriges Risiko).

In allen statistischen Analysen dieser Arbeit wird die Gruppe der Patientinnen, die bereits bei der Tumorerstdiagnose Fernmetastasen aufwiesen (sogenannte *primär metastasierte Patientinnen*) gesondert betrachtet, wobei Patientinnen mit RFI ≤ 1 Monat ebenfalls als primär metastasiert angesehen werden.

- *Lokalisation der Erstmetastasen:*

Die Metastasierungsmuster, die beim Mammakarzinom auftreten können, sind äußerst vielfältig, wodurch eine Einteilung der Population in klinisch relevante Risikogruppen angebracht ist. Zur Gewichtung der einzelnen Metastasierungslokalisationen wurde der Score von Possinger (vgl. Abschnitt 2.2.3) in gering erweiterter Form verwendet. Jedem Metastierungstyp wird eine Zahl von Punkten zugeordnet, die summierte Punktezahl ergibt den jeweiligen (Metastasierungs-) Risikoscore der Patientin. Die Gewichtung wurde wie folgt gewählt:

- 0 Punkte: Lymphknoten
- 1 Punkt: Skelett, Haut, Weichteile, Pleura (-erguß), sonstige Metastasen
- 3 Punkte: Lunge
- 4 Punkte: Knochenmark-Karzinose
- 6 Punkte: Leber, Lymphangiosis pulmonis, Gehirn, Meningeosis

Aufgrund klinischer Erfahrungswerte hinsichtlich der unterschiedlichen prognostischen Bedeutung der einzelnen Muster wurde folgende Einteilung des Patientenkollektivs in vier (Metastasierungs-) Risikogruppen vorgenommen:

- MET I: Score 0 (ausschließlich Lymphknotenmetastasen)
- MET II: Score 1-2 (Skelett, Haut, Weichteile, Pleuraerguß, Pleura, sonstige Lokalisationen)
- MET III: Score 3-5 (Lunge, Knochenmark-Karzinose)
- MET IV: Score ≥ 6 (Leber, Lymphangiosis, Gehirn, Meningeosis)

3.2.3 Merkmale, die im Laufe des Follow-ups ermittelt werden

- Diagnosezeitpunkte aufgetretener *Lokalrezidive*
- Diagnosezeitpunkte und Lokalisationen neu aufgetretener *zusätzlicher Metastasierungsmuster*

3.2.4 Therapiedokumentation

Neoadjuvante, präoperative bzw. adjuvante postoperative Therapie

Für jede Therapie wurden folgende Daten aufgezeichnet:

- Therapie-Typ (Hormon-, Chemotherapie)
- Name des Therapeutikums
- Zeitpunkt des Therapiebeginns
- Dauer der Therapie
- Anzahl der Therapiezyklen
- Bei neoadjuvanter Therapie: Therapieerfolg (Tumoransprechen)

Palliative Therapie (in sequentiellen Behandlungsschritten (Si))

Für jeden palliativen Behandlungsschritt wurden folgende Daten aufgezeichnet:

- Therapieart (Hormontherapie (HT) bzw. Chemotherapie (CT)):
Einteilung der Chemotherapeutika in 4 Gruppen:
 - CT1: Chemotherapien mit Anthrazyklin
 - CT2: Chemotherapien mit Taxan
 - CT3: Sonstige Chemotherapien
 - CT4: Hochdosis-Chemotherapien

- Name des Therapeutikums
- Zeitpunkt des Therapiebeginns
- Dauer der Therapie
- Anzahl der Therapiezyklen
- Therapieerfolg: Bestes Gesamt-Therapieansprechen („Best Overall Response“)

Das Therapieansprechen wird während der Therapie in regelmäßigen Intervallen (ca. 2-3 Monate) ermittelt. Die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgt nach WHO Kriterien in 4 Kategorien [WHO 1979]:

- *Complete Remission (CR)*: Vollständige (komplette) Remission des Tumors, d.h. kein positiver Indikator für das Vorhandensein von Tumormasse (auch z.B. kein positiver Tumormarker).
- *Partial Remission (PR)*: Partielle Remission, Reduktion der Tumormasse um mindestens 50%.
- *No Change (NC)*: Stillstand bzw. Stabilisierung des Tumorstadiums, Abnahme der Tumormasse um weniger als 50% oder Zunahme um weniger als 25%.
- *Progressive Disease (PD)*: Progression, Therapieversagen: Zunahme der Tumormasse um mehr als 25% und/oder Auftreten neuer Tumormanifestationen.

Der „*Best Overall Response*“ ist das beste vom Beginn der Therapie bis zum dokumentierten Progressionszeitpunkt erreichte Gesamt-Therapieansprechen, d.h. im Durchschnitt für alle relevanten Läsionen ermittelt.

- Zeitpunkt der erneuten Progression (des Therapieversagens):
Im Falle eines positiven Therapieansprechens (NC/PR/CR) ist der Zeitpunkt der erneuten Progression von Interesse. Als Referenzwert zur Dokumentation einer Progression wird stets die kleinste, seit Therapiebeginn erreichte Tumormasse herangezogen. Bei einer erzielten Verringerung der Tumormasse wird der Referenzwert jeweils

angeglichen. Bei einer Komplettremission (CR) ist die erneute Progression durch das (messbare) Wiederauftreten der Tumorerkrankung definiert (vgl. Abb. 3.4). Der Zeitpunkt der Progression ist teilweise *explizit* dokumentiert, andernfalls aus der Therapiesequenz bzw. dem Auftreten neuer zusätzlicher Metastasierungsmuster *implizit* ersichtlich. Ein Wechsel von Chemotherapie auf Chemotherapie, Hormontherapie auf Hormontherapie bzw. Hormontherapie auf Chemotherapie impliziert eindeutig Progression. Während bei einem Wechsel von Chemotherapie auf Hormontherapie, falls kein Progressionszeitpunkt explizit dokumentiert ist und die Chemotherapie einen Response produzierte, keine Progression vorliegt. Das Therapieziel der nachfolgenden Hormontherapie ist die Aufrechterhaltung bzw. Verlängerung der erreichten Response (“Erhaltungstherapie“), die in diesem Fall bis zum nächsten dokumentierten Progressionszeitpunkt bzw. Wechsel auf eine Chemotherapie weiterläuft. Werden während oder nach einer Therapie neue zusätzliche Fernmetastasen diagnostiziert, liegt ebenfalls eine Progression vor. Manchmal bringt das Versagen einer Therapie ein neues Metastasierungsmuster mit sich, das häufig jedoch erst zu Beginn der nachfolgenden Therapie diagnostiziert werden kann. Solche Metastasen sind jedoch meist dem Versagen der vorangegangenen Therapie zuzuordnen. Als klinisch relevante Grenze, ab wann ein neues Metastasierungsmuster dem Versagen der aktuellen Therapie zuzuordnen ist, wurde ein Monat ab Therapiebeginn festgesetzt.

Die Abb. 3.1 bis 3.4 verdeutlichen die Beurteilung des Therapieansprechens anhand von typischen Verläufen der vier möglichen Responsekategorien. Ausgehend von einem Referenzwert (RW) wird die Veränderung der Tumormasse in periodischen Abständen evaluiert (EV). Die punktierten Linien um den Referenzwert kennzeichnen das Intervall, innerhalb dessen eine Veränderung der Tumormasse als nicht klinisch relevant gilt und infolgedessen als stabiler Verlauf klassifiziert wird. Die schwarze Verlaufskurve bezieht sich auf die hypothetische, jedoch nicht beobachtbare Entwicklung der Tumormasse, die blauen Kurven entsprechen den vereinfachten beobachtbaren Verläufen des zeitdiskreten Modells. Zusätzlich werden die tatsächlichen mit den beobachteten nicht progredienten Zeitintervallen (TTP) vergleichend dargestellt um den systematischen Fehler (Bias) zu verdeutlichen, der sich durch die diskreten Beobachtungszeitpunkte ergibt. Die gesonderte Darstellung des

Bias soll die Unter- bzw. Überschätzung der tatsächlichen Zeit bis zur Progression verdeutlichen.

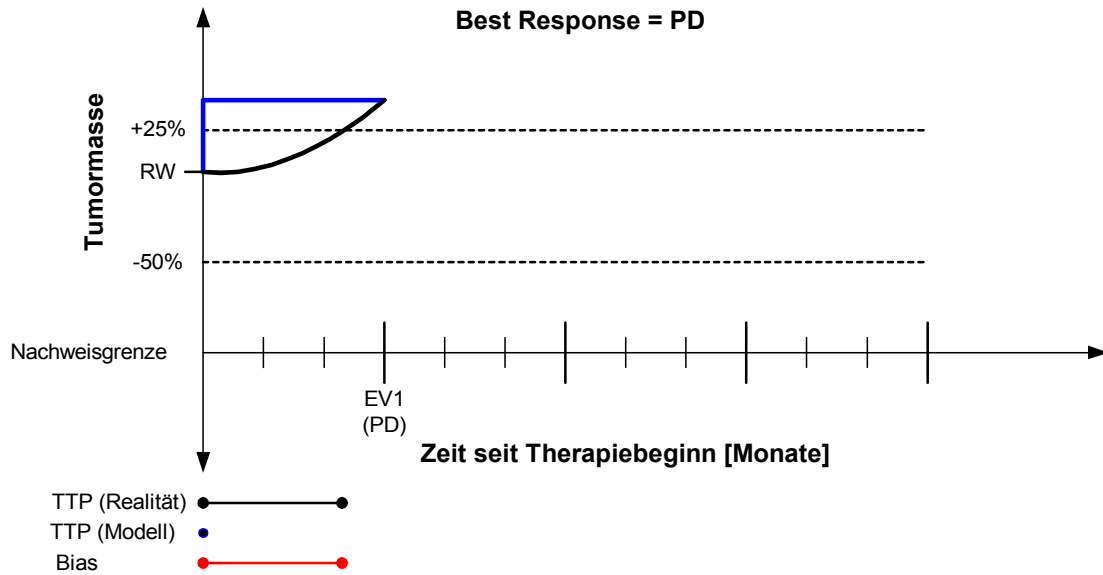


Abb. 3.1 Mögliche Entwicklung der Tumormasse bei primärem Therapieversagen (PD).

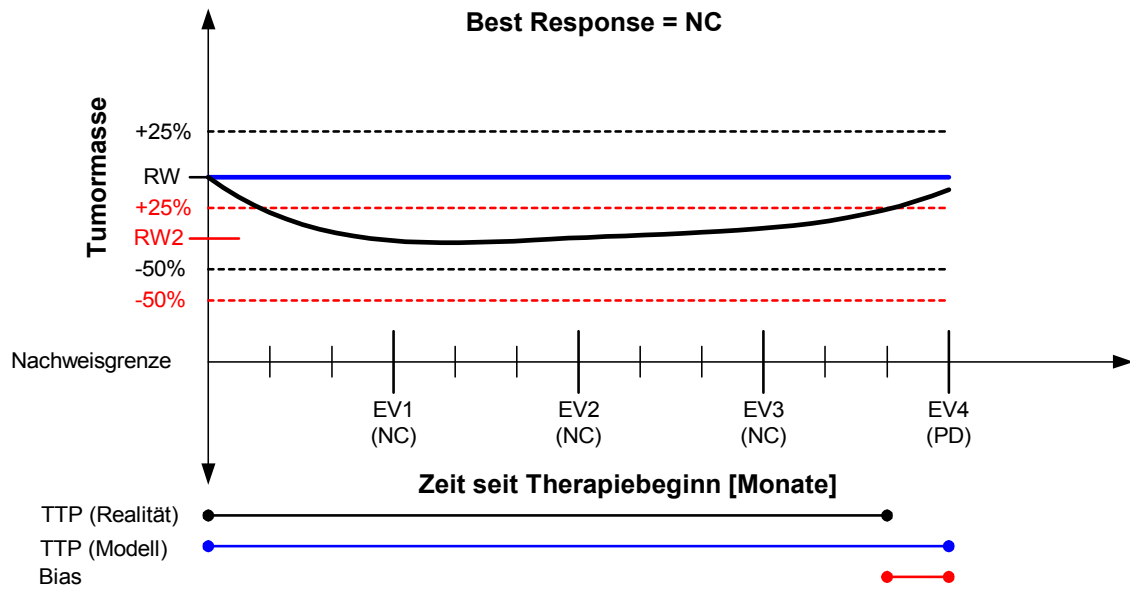


Abb. 3.2 Mögliche Entwicklung der Tumormasse bei Tumorstillstand (NC).

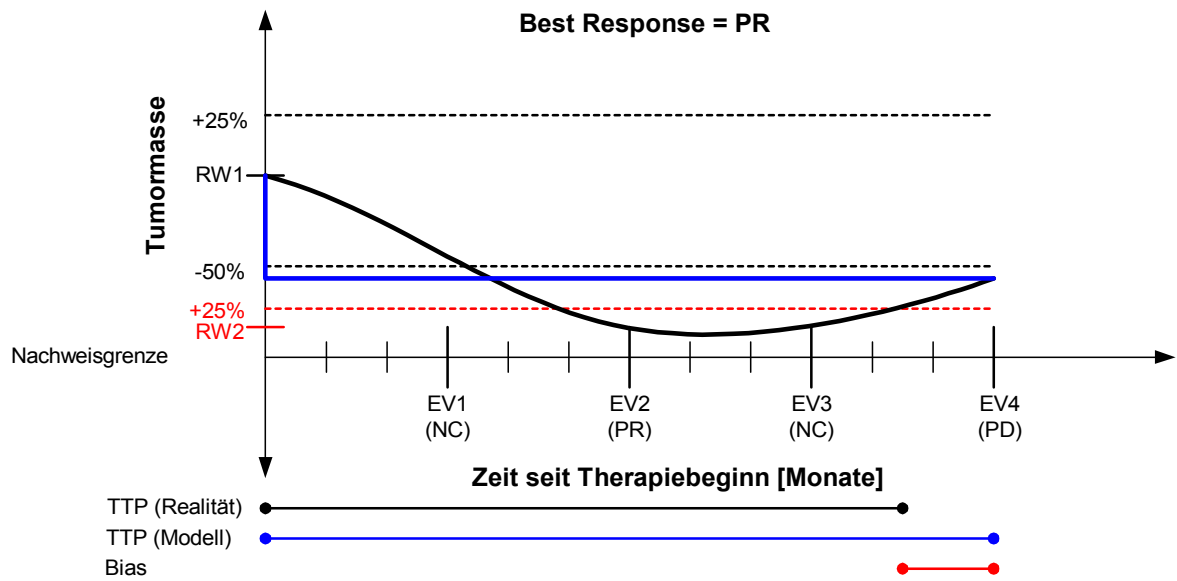


Abb. 3.3 Mögliche Entwicklung der Tumormasse bei einer partiellen Remission (PR), man beachte die Angleichung des Referenzwertes (RW2) nach Erreichen des maximalen Responses.

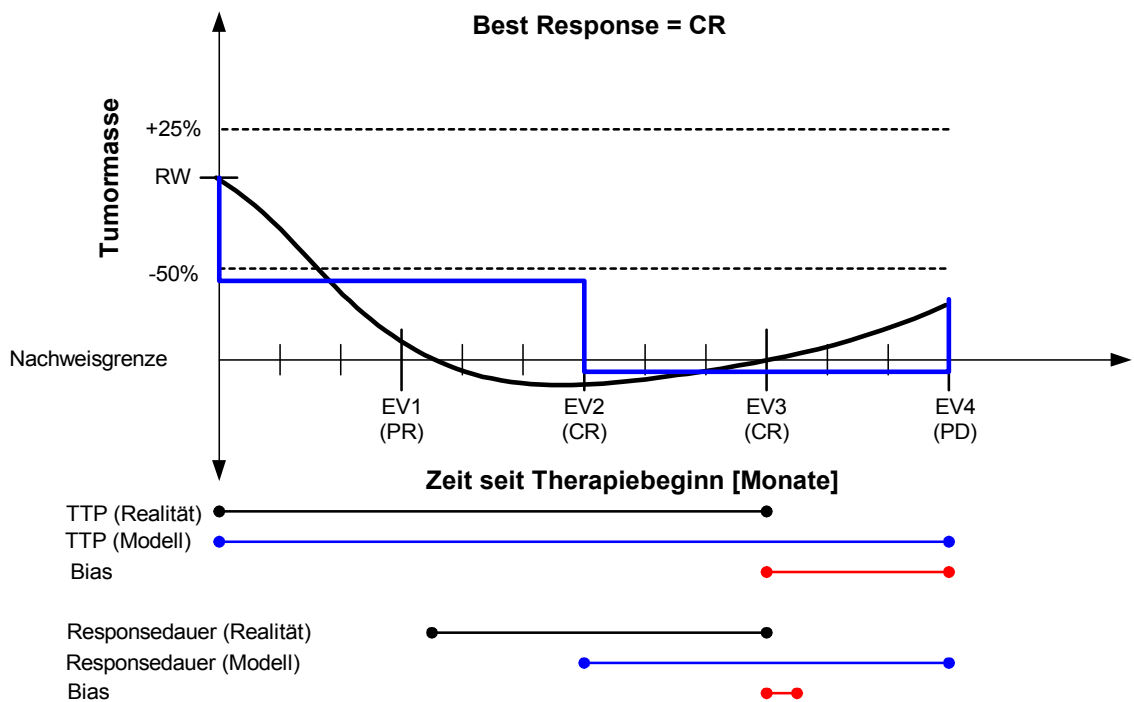


Abb. 3.4 Mögliche Entwicklung der Tumormasse bei einer kompletten Remission (CR). Nach dem Erreichen der Komplettremission, bedeutet ein erneutes Wiederauftreten des Tumors unmittelbare Progression.

4 Biometrische Problemstellung

4.1 Allgemeine Problemstellung

Der Standardansatz zur Modellierung von Tumorpatientenverläufen ist die klassische Überlebensanalyse hinsichtlich unterschiedlicher Start- bzw. Endpunkte im Krankheitsverlauf (z.B. Erstdiagnose, Fernmetastasierung bzw. Progression, Tod). Sind jedoch komplexere Phänomene zu erwarten, wie zeitabhängige Effekte von Kovariablen bzw. Wechselwirkungen zwischen Kovariableneffekten und dem bisherigen Verlauf und sind verschiedene Endpunkte definiert, kann eine detailliertere, dynamische Verlaufsmodellierung zusätzlich wertvolle Informationen bringen. Sogenannte *longitudinale, multivariate Überlebensdaten* entstehen, indem man den Verlauf eines Individuums als Realisation eines *stochastischen Prozesses* ansieht, der zu jedem Zeitpunkt einen bestimmten Zustand eines Multi-State-Modells inne hat. Das resultierende Datenmaterial umfasst dann eine Sequenz von Zuständen bzw. Verweildauern pro Patient.

Die Anwendung eines Multi-State-Modells zur Modellierung multivariater Überlebensdaten ist ein komplexes, mehrstufiges Verfahren und beinhaltet im wesentlichen:

- Definition einer Menge unterschiedlicher (z.B. klinischer) Zustände und Festsetzung der möglichen Übergänge zwischen den Zuständen .
- Modellierung der Abhängigkeitsstruktur der Hazardfunktionen sequentieller Übergänge (Analyse der Prozessordnung, des „Gedächtnisses“ des Prozesses): Entwicklung und Vergleich unterschiedlicher stochastischer Prozessmodelle mit der Zielsetzung einen erweiterten Markovprozess zu finden, um die valide Anwendung von Standardmethoden der Überlebensanalyse zu garantieren.
- Getrennte Modellierung der einzelnen Übergangsintensitäten in Abhängigkeit von Kovariablen mit Hilfe des erweiterten Cox-Modells.
- Detaillierung des Multi-State-Modells: Definition gemeinsamer „marginaler“ Kovariableneffekte für unterschiedliche Übergänge (Strata) bzw. Definition von Strata-Kovariablen-Interaktionen.

- Überprüfung der Hypothesen des detaillierten statistischen Modells durch gemeinsame Modellierung der Intensitätsraten unterschiedlicher Übergänge mit Hilfe von Verfahren der multivariaten Überlebensanalyse.
- Modellvalidierung mit Hilfe von Residuenanalysen, eventuell Resamplingverfahren bzw. neu erhobenen Validierungssamples.

4.2 Detailproblemstellung

Betrachtet man den Krankheitsverlauf von Tumorpatienten im fortgeschrittenen, unheilbaren Stadium, beobachtet man häufig ein ständiges „Hin- und Herpendeln“ zwischen Phasen, in denen die Tumormasse stabilisiert oder sogar verringert werden kann bzw. Phasen der erneuten Tumorprogression (vgl. Abb. 4.1). Zielsetzung der palliativen Therapiestrategie ist es nun, die Patientinnen möglichst oft in die Stillstands- bzw. Remissionszustände zu bringen und sie möglichst lange dort zu halten, um die Lebensqualität zu verbessern und - eventuell sogar die Überlebenszeit zu verlängern. Zur Verlaufsmodellierung beim metastasierten Mammakarzinom wird ein *Multi-State-Modell* definiert, bestehend aus einer Menge von Zuständen und möglichen Übergängen zwischen diesen Zuständen (Abb. 4.1).

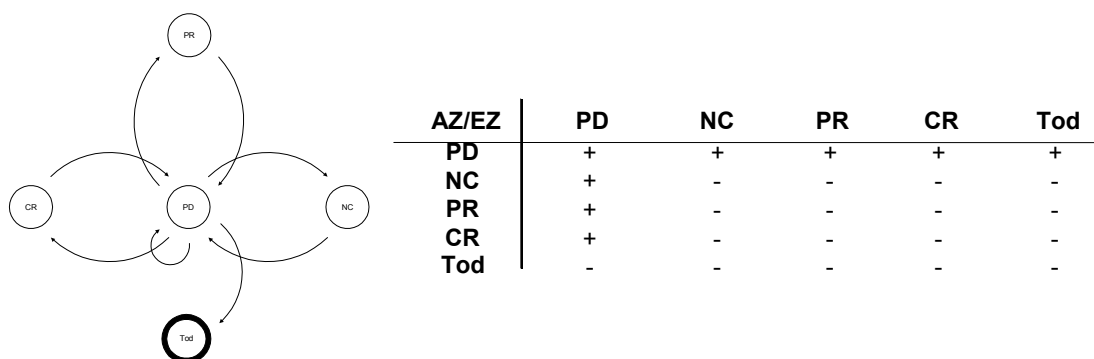


Abb. 4.1 Darstellung des Multi-State-Modells der palliativen Therapiesequenzen als Pfeildiagramm bzw. Übergangsmatrix. Die Zustandsmenge umfasst vier transiente Zustände (3 Responsezustände (*NC/PR/CR*), einen Progressionszustand (*PD*)) bzw. einen absorbierenden Zustand (*Tod*). Die (+)-Symbole in der Übergangsmatrix kennzeichnen welche Übergänge möglich sind.

Aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten ab der vierten Therapie wollen wir uns im weiteren Verlauf dieser Arbeit auf die *ersten drei palliativen Therapieschritte* beschränken. Beobachtet man nun den Verlauf eines Patientenkollektivs durch das oben definierte Multi-State-Modell entsteht für Patientin i mit $i = 1, 2, \dots, n$ ein multivariater Überlebensdatensatz, bestehend aus folgenden Komponenten:

(ULZ_i, δ_i) ... Gesamtüberlebenszeit ab Metastasierung, die Statusvariable δ_i beinhaltet die Information, ob der Event bereits eingetreten ist (Status = 1, sonst Status = 0)

X_i ... Vektor (konstanter) Kovariablen, bestehend aus allen patienten- bzw. tumorspezifischen Parametern, die bereits zu Beginn der 1. palliativen Therapielinie vorhanden sind.

$Z_i(t)$... Vektor zeitabhängiger Kovariablen, die sich während der palliativen Therapie verändern können (Therapiedokumentation, Veränderungen im Metastasierungsmuster)

Die Dokumentation der Therapiesequenz, bestehend aus maximal drei sequentiellen Therapielinien j mit $j = 1, 2, 3$ setzt sich wie folgt zusammen:

TM_{ij} ... Therapietyp (HT, CT1-4) von Therapielinie j

BR_{ij} ... Therapieansprechen (Best Response) von Therapielinie j

(TTP_{ij}, δ_{ij}) ... Zeit bis zur Progression von Therapielinie j , Eventindikator (Event = Progression)

(TD_i, δ_i) ... Restüberlebenszeit nach der letzten, jedoch maximal 3. Therapielinie, Eventindikator (Event = Tod)

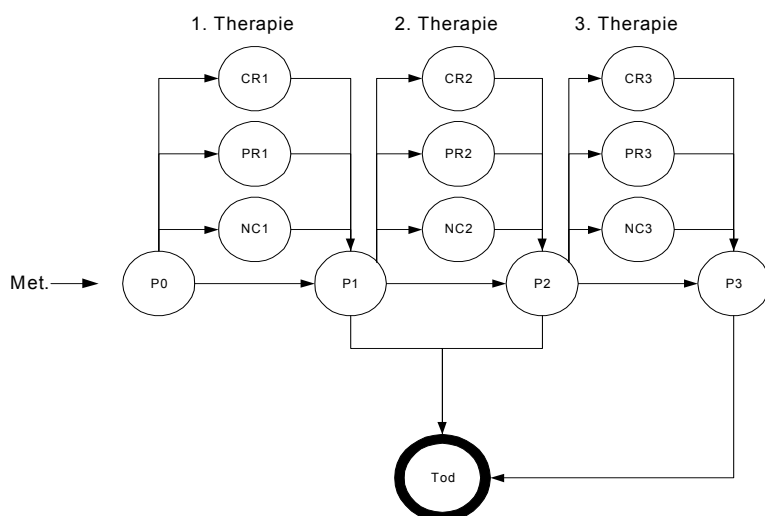


Abb. 4.2 Multi-State-Modellierung der palliativen Therapiesequenzen beim metastasierten Mammakarzinom, beschränkt auf die ersten drei Therapielinien.

Abb. 4.2 skizziert das Multi-State-Modell der palliativen Therapiesequenzen. Alle Patienten starten zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung im Ausgangszustand P_0 (Tumorprogression aufgrund von Fernmetastasen). Bei einem positiven Ansprechen der i -ten Therapielinie verweilt die Patientin vorübergehend in einem Responsezustand (NC_i, PR_i, CR_i), danach stellt sich meist erneut Tumorprogression ein (P_i). Bei Therapieversagen (PD) verbleibt die Patientin in einem Progressionsstadium. Es erfolgt somit nur ein „Pseudoübergang“ von P_i nach P_{i+1} .

Das resultierende komplexe Datenmaterial soll nun in mehreren Schritten analysiert werden:

Schritt 1) Analyse des Tumoransprechens („Best Response“) in den 3 Therapieschritten $S_1 - S_3$:

Wesentlich für den Krankheitsverlauf könnte sein, wie gut das Ansprechen auf die einzelnen sequentiell verabreichten Therapien ist. Da der Zeitpunkt des Erreichens der jeweiligen Best Response, mit Ausnahme einer kompletten Remission, nicht dokumentiert ist, sind die Übergangsintensitäten der Übergänge $PD \rightarrow NC/PR$ nicht im Sinne einer Verweildaueranalyse analysierbar. Es sind lediglich die maximale Therapieantwort (Best Response) bzw. der erneute Zeitpunkt der Progression dokumentiert. Das Therapieansprechen der Patientinnen, gemessen in Form eines ordinalen

Response-Scores, wird in Abhängigkeit von Kovariablen bzw. vom bisherigen Verlauf mit Hilfe etablierter *multivariater statistischer Verfahren für kategoriale Responses* analysiert. Die Frage, ob bestimmte Subpopulationen globale, d.h. im Verlauf der gesamten palliativen Therapie beobachtete, positive bzw. negative Tendenzen im Ansprechverhalten aufweisen, soll dann mit *Modellen für abhängige kategoriale Mehrfachbeobachtungen* geklärt werden. Zur deskriptiven Analyse von Wechselwirkungen werden auch zusätzlich *Klassifikationsbäume* zum Einsatz kommen (vgl. Abschnitt 5.5).

Schritt 2) Analyse der Zeit bis zur Progression in den Sequenzen $S_1 - S_3$ bzw. der Restüberlebenszeit nach der (maximal) dritten Therapie (S_D)

A) Getrennte Analyse der Hazardfunktionen unterschiedlicher Übergänge

Aufgrund fehlender Information wird das Modell derart vereinfacht, dass das Eintreten einer Response/Remission sofort mit Therapiebeginn angenommen wird (vgl. Abb. 3.1-3.4). Weiters nehmen wir - klinischer Konventionen konform - an, dass bei primärem Therapieversagen (*PD*) der Übergang von P_j nach P_{j+1} bereits zu Beginn der Therapie erfolgt [WHO 1979]. Die Folgetherapien nach der dritten Therapielinie werden nicht berücksichtigt und müssen als eventuelle Störgrößen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Die Zeitintervalle werden zunächst mit Hilfe klassischer Methoden der Überlebensanalyse getrennt voneinander analysiert. Um die theoretischen Modellvoraussetzungen der angewandten Methoden zu gewährleisten (Unabhängigkeit der Observationen) wird die Abhängigkeit der Individuen innerhalb eines Zustands mit Hilfe von zeitabhängigen Variablen modelliert, sodass es sich durchwegs um erweiterte, „partielle“ *Markovprozesse* handelt (vgl. Abschnitt 5.4). Die Analyse ist somit eine nach Therapieschritten stratifizierte Cox-Regression mit stratum-spezifischen Baseline-Hazardfunktionen bzw. Kovariableneffekten (Abb. 4.3).

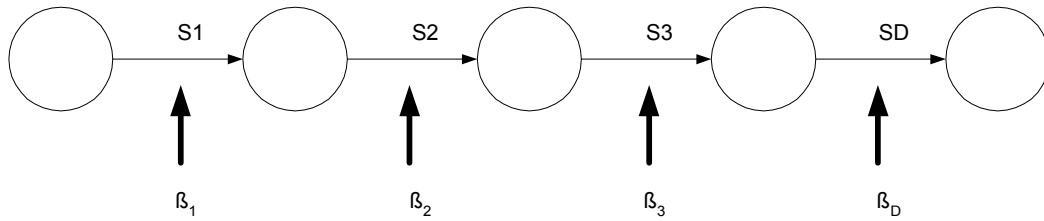


Abb. 4.3 Evaluierung stratum-spezifischer Kovariableneffekte β_j durch getrennte Modellierung der Hazardraten unterschiedlicher Übergänge. Die Variablen β_j ($j = 1, 2, 3$) bezeichnen die Parameter der Modelle für die Therapieansprechzeiten der ersten drei Therapielinien bzw. β_D bezeichnet den Parameter bezüglich der Restüberlebenszeit nach der dritten Therapielinie.

B) Gemeinsame Analyse der Hazardfunktionen unterschiedlicher Übergänge

In einem Multi-State-Modell kann es durchaus möglich sein, dass die Hazardraten unterschiedlicher Übergänge einzelne Parameter teilen bzw. die Parameter gewisse funktionale Zusammenhänge erfüllen. Beim Mammakarzinom wurde bisher angenommen, dass prognostische Faktoren eine konstante, globale Wirkung über den gesamten Verlauf ab Metastasierung haben. Trifft diese Hypothese tatsächlich zu, würde das bedeuten, dass für die sequentiellen Responseintervalle dieselben Kovariableneffekte zu erwarten sind.

Mit Hilfe marginaler Schätzmethoden können die Hazardraten dieser Übergänge gemeinsam analysiert werden. Einerseits kann dadurch die Power zur Identifikation signifikanter Kovariablen vergrößert werden, andererseits können auch Stratum*Kovariablen-Wechselwirkungen quantifiziert werden (Abb. 4.4).

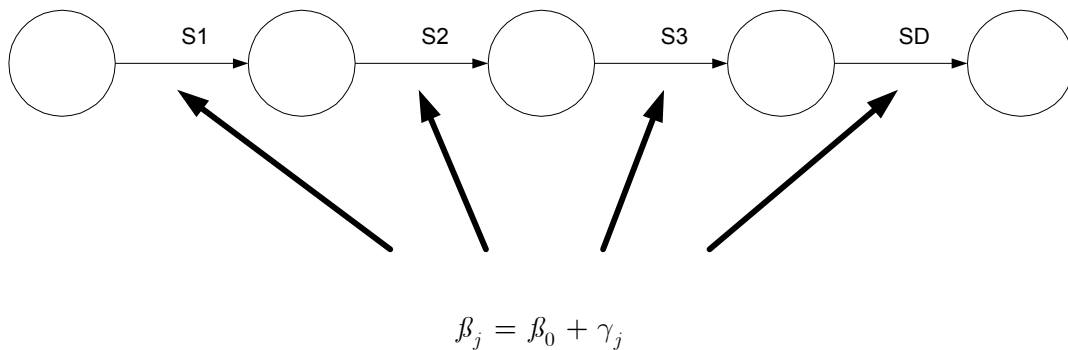


Abb. 4.4 Evaluierung von „marginalen“ Kovariableneffekten, die aus einer globalen und einer stratum-spezifischen Komponente (Wechselwirkungsterm) bestehen.

Schritt 3) Multi-State-Modell für den Progressionsverlauf (Veränderung im Metastasierungsmuster)

Neben dem Multi-State-Modell der therapiespezifischen Endpunkte soll zusätzlich der Verlauf der Patientinnen durch die unterschiedlichen Risikozustände, die durch zusätzlich aufgetretene Metastasierungsmuster erreicht werden, modelliert werden (vgl. Abb. 2.2). Einerseits soll mit Hilfe statistischer Klassifikationsverfahren überprüft werden, ob spezielle Metastasierungslokalisationen aufgrund von Therapiesequenzen bzw. Prognosefaktor-Kombinationen auftreten (*typische Entwicklung von Metastasierungsmustern*), weiters interessiert eine *Verweildaueranalyse der Zeit bis zum Auftreten neuer Metastasierungsmuster*. Als Startpunkt ist der Zeitpunkt der Erstmetastasierung, als Endpunkt die erste klinisch relevante Veränderung im Metastasierungsmuster einer Patientin definiert. Patientinnen ohne Veränderung im Metastasierungsmuster werden in dieser Analyse als zensierte Observationen gewertet. Der Einfluss prognostischer Faktoren sowie der palliativen Therapie auf die Risikoübergangintensitäten soll analysiert werden.

Schritt 4) Auswirkungen der Prognosefaktoren und der Therapiesequenzen auf die Gesamtüberlebenszeit ab Metastasierung

Schlussendlich soll die Information der Verlaufsstudie dazu verwertet werden ein prognostisches Modell zu finden, das den Krankheitsverlauf ab Metastasierung ausreichend beschreibt. Es wird überprüft, ob das *Therapieansprechen* zusätzlich zu den bereits etablierten Prognosefaktoren ein *unabhängiger Prädiktor für die Gesamtüberlebenszeit ab Metastasierung* ist. Um die prognostische Bedeutung der palliativen Therapiesequenzen zu quantifizieren werden Variablen generiert, welche die wesentliche Information des palliativen Therapieverlaufs geeignet zusammenfassen sollen. Folgende Faktoren werden dabei berücksichtigt:

- Anzahl, Art (HT vs. CT) bzw. Reihenfolge verabreichter Therapien
- Ausmaß (Best Response), Dauer (Zeit bis zur Progression) bzw. Anzahl der erzielten Therapieerfolge
- Veränderungen im Risikoprofil durch zusätzlich aufgetretene Metastasierungslokalisationen

5 Beschreibung des Biometrischen Methodenspektrums

Das folgende Kapitel beschreibt die zur Problemlösung angewandten statistischen Methoden und deren wesentlichen theoretischen Aspekte. Nach einer kurzen Darstellung der wichtigsten Begriffsdefinitionen bzw. Eigenschaften stochastischer Prozesse werden vor allem die Methoden der Überlebensanalyse ausführlicher besprochen [Kalbfleisch & Prentice 1980, Lawless 1982, Collett 1994]. Da die Grundlage zur Multi-State-Erweiterung des Cox-Modells in der Theorie multivariater Zählprozesse liegt, wird bereits zu Beginn des Abschnitts die Zählprozess-Formulierung der Überlebensanalyse eingeführt und diese Notation im Verlauf des Kapitels konsequent beibehalten. Die Basiskonzepte der angewandten multivariaten Klassifikationsverfahren, wie Logit- bzw. Loglineare Modelle, Modelle für abhängige kategoriale Mehrfachbeobachtungen und Klassifikationsbäume (CART) werden nur kurz skizziert und es wird daher auf weiterführende Literatur verwiesen.

5.1 Einführung in die Überlebensanalyse

Zielgröße in der *Überlebensanalyse* oder allgemeiner *Verweildaueranalyse* (engl.: *Survival Analysis, Time to Event Analysis*) ist eine nichtnegative Zufallsvariable T_i , die ein Zeitintervall, das eine Untersuchungseinheit i in einem bestimmten Zustand verweilt, repräsentiert. Im Folgenden werden zur Vereinfachung immer die Termini *Überlebensdaten* bzw. *Überlebenszeit* verwendet, auch wenn die Zielgröße nicht immer eine klassische Überlebenszeit sondern oft eine Verweildauer in einem bestimmten Zustand repräsentiert. In klinischen Studien ist oft die Analyse von Zeitintervallen bis zum Eintreten bestimmter kritischer Ereignisse im Krankheitsverlauf (Tod, Tumorrezidiv, etc.) von Interesse. Es ist jedoch durchaus möglich, dass bei einzelnen Patienten das Zielereignis während des Follow-up-Zeitraums nicht beobachtet werden kann. Individuen mit solchen unvollständigen Daten bezeichnet man als *zensierte Fälle*, d.h. die tatsächliche Überlebenszeit T_i^* kann nicht für alle Individuen i , mit $i = 1, \dots, n$, beobachtet werden. Es liegt dann nur die Information vor, dass $T_i^* > C_i$ ist, wobei C_i den Zeitpunkt der Zensierung bezeichnet. In der Praxis beobachtet man also ein

Paar von Zufallsvariablen (T_i, δ_i) , wobei $\delta_i = I(\{T_i^* \leq C_i\})^1$ die sogenannte *Statusvariable* repräsentiert. Eine wichtige Voraussetzung für Überlebensanalysen ist, dass das Zensierungsmuster keine für die Modellierung der Lebensdauer relevante Information enthält (*engl.: non informative censoring*). Zu verzerrten Ergebnissen gelangt man zum Beispiel, wenn Patienten kurz vor dem sich abzeichnenden Event aus der Studie genommen werden. Die Analyse zensierter Daten bedarf der Anwendung spezieller statistischer Methoden, die nicht nur die Information der Überlebenszeiten der Individuen mit Events, sondern auch die der zensierten Fälle berücksichtigen.

Das wesentlichen Ziele von Überlebensanalysen sind:

- Ermittlung und Vergleich von Überlebenszeitverteilungen (Überlebenszeitkurven) bestimmter Patientenpopulationen
- Modellierung des typischen Kurvenverlaufs in Abhängigkeit von Kovariablen.

5.1.1 Das Konzept von Überlebens- bzw. Hazardfunktion

Um Überlebensdaten zu beschreiben sind zwei Funktionen von wesentlichem Interesse, die *Überlebensfunktion* und die *Hazardfunktion*. Die Überlebenszeit T ist eine nichtnegative stetige Zufallsvariable mit der Verteilungsfunktion

$$F(t) = P(T < t) = \int_0^t f(x) dx \quad (5.1)$$

wobei $f(x)$ die Dichtefunktion repräsentiert.

Oft ist jedoch nicht $F(t)$, sondern die sogenannte *Überlebensfunktion*

$$S(t) = P(T \geq t) = 1 - F(t) \quad (5.2)$$

¹ Indikatorfunktion: $I(\{T_i^* \leq C_i\}) = \begin{cases} 1 & T_i^* \leq C_i \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}$

von Interesse, welche die Wahrscheinlichkeit angibt, dass die Überlebenszeit eine gewisse Schranke t überschreitet.

Die Ausfallintensitätsrate bzw. *Hazardfunktion* $\lambda(t)$ ist definiert als die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass ein Individuum kurz nach t stirbt, bedingt dass es bis zum Zeitpunkt t überlebt hat:

$$\lambda(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < t + \delta t \mid T \geq t)}{\delta t} \right\} \quad (5.3)$$

Aus dieser Definition ergeben sich durch Anwendung einfacher Theoreme bedingter Wahrscheinlichkeiten folgende wichtige Beziehungen zwischen Überlebens- bzw. Hazardfunktion:

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (5.4)$$

$$\lambda(t) = -\frac{d}{dt} \{\log(S(t))\} \quad (5.5)$$

$$S(t) = e^{-\Lambda(t)} \quad (5.6)$$

$$\Lambda(t) = -\log S(t) = \int_0^t \lambda(u) du \quad (5.7)$$

Die Funktion $\Lambda(t)$ wird als *kumulative Hazardfunktion* bezeichnet und kann direkt aus der Überlebensfunktion abgeleitet werden. Wobei in der Praxis meist umgekehrt vorgegangen wird und die Hazardfunktion (oft in Abhängigkeit von Kovariablen) ermittelt wird, aus der dann die Überlebensfunktion abgeleitet wird. Die normalerweise zeitabhängige Hazardfunktion beschreibt die Form der Überlebenskurve in den unterschiedlichen Zeitabschnitten der Beobachtungszeit. Aus der Beziehung (5.7) ist der indirekt proportionale Zusammenhang zwischen Hazard- bzw. Überlebensfunktion klar ersichtlich; ein starker Anstieg der Hazardrate bedingt ein steiles Abfallen der Überlebenskurve und umgekehrt.

Falls die Hazardrate $\lambda(t)$ über die gesamte Zeit konstant ist, ergibt sich die spezielle Überlebensdauerverteilung

$$S(t) = \exp(-\lambda t) \quad (5.8)$$

die als *Exponentialverteilung* bezeichnet wird. Beim Studium chronischer Krankheiten in der klinischen Forschung ist die Annahme einer konstanten Hazardrate jedoch oft unangebracht, da sich das Ausfallsrisiko häufig im Verlauf der Krankheit ändert.

5.1.2 Die Zählprozess-Formulierung von Überlebensdaten

Im folgenden Abschnitt wird eine alternatives theoretisches Konzept zur Analyse von Überlebensdaten vorgestellt, das 1982 erstmals vorgestellt wurde [Andersen & Gill 1982]. Eine ausführliche theoretische Darstellung der *Zählprozessformulierung von Überlebensdaten* mit vielen Anwendungsbeispielen ist erstmals 1993 erschienen [Andersen *et al.* 1993]. Die Modellierung von Überlebenszeiten als multivariater Zählprozess ist in der Praxis bei der Anwendung komplexerer Modelle äußerst nützlich. In der Zählprozess-Formulierung wird jedes Individuum als Observation eines einfachen *stochastischen Prozesses* angesehen, in dem die Events gezählt werden. Formal ersetzt man das Variablenpaar (T_i, δ_i) durch das Funktionspaar $(N_i(t), Y_i(t))$, wobei

$$N_i(t) = \text{Anzahl der beobachteten Ereignisse von Individuum } i \text{ in } [0, t]$$
$$Y_i(t) = \begin{cases} 1 & \text{Individuum } i \text{ ist zum Zeitpunkt } t \text{ unter Risiko} \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}$$

$N(t)$ ist ein rechtsstetiger stochastischer Prozess, ein sog. *Zählprozess*, der zum Zeitpunkt 0 startet und die einzelnen Events zählt, d.h. exakt zum Zeitpunkt t wird der Wert des Prozesses um 1 erhöht. Der Indikatorprozess $Y(t)$ hingegen ist ein linksstetiger, sogenannter vorhersagbarer (*engl.: predictable*) Prozess, dessen Wert zum Zeitpunkt t - (d.h. spätestens kurz vor t , oder auch früher) bekannt ist. Das Konzept der Vorhersagbarkeit (*engl.: predictability*) ist ein wesentlicher Bestandteil der Zählprozess-Formulierung, denn es bedeutet, dass zum Zeitpunkt t stets bekannt ist, welche Individuen unter Risiko stehen. Alle

zeitabhängigen Kovariablenprozesse $X_i(t)$, die in Überlebensmodellen vorkommen, müssen ebenfalls vorhersagbar sein, ansonsten sind die Modellvoraussetzungen verletzt und verfälschte Parameterschätzer zu erwarten. Diese Formulierung inkludiert implizit auch zensierte Daten als Spezialfall, nämlich genau dann wenn $N_i(t) = I(\{T_i \leq t\})$ und $Y_i(t) = I(\{T_i \geq t\})$. In dieser Interpretation sind zensierte Daten keine unvollständigen Beobachtungen mehr, sondern sind als gewöhnliche Observationen mit noch nicht inkrementiertem Event-Zähler anzusehen.

5.1.3 Nichtparametrische Schätzung von Überlebens- und Hazardfunktion

Im folgenden Abschnitt werden einfache Schätzmethoden von Hazard- bzw. Überlebensfunktionen bei Fehlen von Kovariablen dargestellt. Der gängigste Zugang ist mit der Schätzung der kumulativen Hazardfunktion (5.7), dem *Nelson-Aalen Schätzer* zu beginnen [Nelson 1969].

Der Schätzer basiert auf den *aggregierten Zählprozessen*

$$\bar{N}(t) = \sum_i N_i(t)$$

bzw.

$$\bar{Y}(t) = \sum_i Y_i(t),$$

wobei $\bar{Y}(t)$ die Anzahl der Individuen unter Risiko bzw. $\bar{N}(t)$ die kumulative Anzahl der Events, jeweils zum Zeitpunkt t , bezeichnet. Mit $d\bar{N}(t) = \bar{N}(t) - \bar{N}(t-)$ bezeichnen wir die Anzahl an Events, die exakt zum Zeitpunkt t passieren, woraus sich der Nelson-Aalen Schätzer

$$\hat{\Lambda}(t) = \int_0^t \frac{d\bar{N}(s)}{\bar{Y}(s)} \tag{5.9}$$

in der Zählprozess-Integral-Notation ergibt. Eine äquivalente Darstellung als Summe

$$\hat{\Lambda}(t) = \sum_{i:t_i \leq t} \frac{d\bar{N}(t_i)}{\bar{Y}(t_i)} \quad (5.10)$$

verdeutlicht, wie der Schätzer einfach aus einer geordneten Stichprobe $t_1 \leq t_2 \leq \dots \leq t_n$, bestehend aus n beobachteten und zensierten Überlebenszeiten, ermittelt werden kann.

Als Schätzung der Überlebensfunktion wird anstatt des *Schätzers von Breslow*

$$\hat{S}_B(t) = \prod_{j:t_j \leq t} \exp[-d\hat{\Lambda}(t_j)] \quad (5.11),$$

der direkt die Relation (5.6) verwendet, zumeist der *Produkt-Limit-Schätzer von Kaplan-Meier*

$$\hat{S}_{KM}(t) = \prod_{j:t_j \leq t} [1 - d\hat{\Lambda}(t_j)] \quad (5.12)$$

verwendet [Kaplan & Meier 1958]. Wir definieren $d\hat{\Lambda}(t_i) = d\bar{N}(t_i) / \bar{Y}(t_i)$ als das Inkrement der kumulativen Hazardfunktion in der Nelson-Aalen Schätzung zum i -ten Todeszeitpunkt.

Approximative $(1 - \alpha)$ -Konfidenzintervalle der Form $\hat{S}(t) \pm u_{1-\alpha/2} \sqrt{\text{var}[\hat{S}(t)]}$ lassen sich mit Hilfe der Quantile der Standardnormalverteilung $u_{1-\alpha/2}$ und der *Greenwood'schen Formel*

$$\text{var}[\hat{\Lambda}(t)] = \int_0^t \frac{d\bar{N}(s)}{\bar{Y}(s)[\bar{Y}(s) - d\bar{N}(s)]} \quad (5.13)$$

für die Varianz der kumulativen Hazardfunktion ermitteln [Greenwood 1926]. Die Varianz der Überlebensfunktion kann aus der Beziehung $\text{var}[\hat{S}(t)] \approx \hat{S}^2(t) \text{var}[\hat{\Lambda}(t)]$ approximiert werden.

Schätzung des Erwartungswerts der Überlebensfunktion

Eine wichtige statistische Kennzahl für eine Überlebenszeitverteilung ist der Erwartungswert (mittlere Lebenserwartung). Der *Mittelwert* der Überlebensfunktion entspricht dem Flächeninhalt unter der Überlebenskurve und ist im Falle einer Kaplan-Meier-Schätzung nicht definiert, falls die letzte

Beobachtung zensiert ist. Eine in Richtung Null verzerrte, approximierte Schätzung des Mittelwerts erhält man, indem die Überlebenskurve nach der letzten zensierten Überlebenszeit T abgeschnitten wird:

$$\hat{\mu} = \int_0^\infty \hat{S}(t) dt \approx \int_0^T \hat{S}(t) dt \quad (5.14)$$

Man verwendet daher meist den *Median* der Überlebensfunktion als Schätzer des Erwartungswerts:

$$\hat{\mu} = \min\{t : \hat{S}(t) \leq 0.5\} \quad (5.15)$$

5.1.4 Tests zum Vergleich von Überlebenskurven

In klinischen Fragestellungen ist oft der globale Vergleich mehrerer Überlebenskurven von wesentlichem Interesse. Nehmen wir an, wir wollen $k \geq 2$ Gruppen bezüglich ihrer Überlebensverteilung vergleichen. Wir werden nun die Konstruktion von Teststatistiken erläutern, die auf einem χ^2 -*Test* mit k Freiheitsgraden basieren, der beobachtete mit erwarteten Event-Häufigkeiten zwischen diskreten Zeitpunkten vergleicht.

Ausgehend von der geordneten Stichprobe $t_1 \leq t_2 \leq \dots \leq t_n$ aller k Gruppen zusammen, beobachten wir in jedem Intervall $[t_{j-1}, t_j)$:

- n_{ij} : Anzahl der Individuen in Gruppe i , die noch unter Risiko sind.
- d_{ij} : Anzahl der Events in Gruppe i
- c_{ij} : Anzahl der zensierten Fälle in Gruppe i

Daraus berechnen wir die Teststatistik

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k w_i \frac{(d_i - E[d_i])^2}{E[d_i]} \quad (5.16)$$

wobei $d_i = \sum_{j=1}^m d_{ij}$ bzw.

$$E[d_{ij}] = \frac{n_{ij} - 0.5c_{ij}}{(n_{1j} - 0.5c_{1j}) + \dots + (n_{kj} - 0.5c_{kj})} (d_{ij} + \dots + d_{kj}).$$

Durch geeignete Wahl der Gewichte w_i können verschiedene Abschnitte der Zeitachse unterschiedlich stark gewichtet werden. Als Beispiel seien folgende Teststatistiken angeführt, die in der Literatur jedoch die unterschiedlichsten Bezeichnungen haben:

- $w_i = 1$... die *Log-Rang-Statistik* [Kalbfleisch & Prentice 1980]
- $w_i = n_i$... die *Gehan-Wilcoxon -Statistik* [Gehan 1965]
- $w_i = \hat{S}_{KM}(t_i)$... die *Peto-Wilcoxon-Statistik* [Peto 1972]

Bei annähernd parallelen Überlebenskurven (konstanter Effekt eines Faktors über den gesamten Beobachtungszeitraum) hat der Log-Rang-Test die größte Power, der Peto-Wilcoxon-Test ist hingegen deutlich sensitiver um frühe Unterschiede zwischen Überlebenskurven zu finden.

5.2 Das Proportionale Hazard-Modell von Cox

5.2.1 Einführung

In der Biometrie ist die *Cox-Regression* der am häufigsten verwendete statistische Ansatz zur Modellierung von Kovariablen in der Überlebensanalyse [Cox 1972]. Die Zählprozess-Formulierung des Cox-Modells ermöglicht die Umsetzung komplexerer Modellstrukturen wie *zeitabhängige Variablen oder Strata, multiple Zeitskalen, nicht stetige Risikointervalle bzw. multiple Events*. Wie später in Abschnitt 5.4 gezeigt werden wird, ermöglicht es auch die *Modellierung stochastischer Prozesse*, wie z.B. (Semi-) Markov-, Erneuerungs- oder allgemeinere Prozesse [Therneau & Grambsch 2000].

Betrachten wir ein Kollektiv von n Individuen, an denen p feste oder auch zeitabhängige Kovariablen beobachtbar sind. $\mathbf{X}_i(t)$ sei die i -te Zeile der $(n \times p)$ -Kovariablenmatrix $X(t)$ und $(N_i(t), Y_i(t))$ die beobachteten Realisationen der stochastischen Prozesse für Patient i . Das gewöhnliche Cox-Modell spezifiziert die Hazardfunktion eines Individuums i als

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \exp[\mathbf{X}_i(t)\boldsymbol{\beta}] \tag{5.17}$$

wobei $\lambda_0(t)$ eine unspezifizierte nichtnegative Funktion der Zeit, die sogenannte *Baseline-Hazardfunktion* ist. $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)'$ ist ein unbekannter $(p \times 1)$ -

Parametervektor, der anhand von beobachteten Überlebenszeiten geschätzt wird. Der Ausdruck

$$r_i(\boldsymbol{\beta}, t) = \exp[\mathbf{X}_i(t)\boldsymbol{\beta}] \quad (5.18)$$

wird auch als *Risikoscore oder prognostischer Index* von Subjekt i bezeichnet.

Das Modell (5.17) wird auch *proportionales Hazardmodell* genannt, da das Verhältnis der Hazardfunktionen zweier Individuen mit fixen Kovariablenvektoren X_i bzw. X_j über die Zeit als konstant angenommen wird. Die Proportionalitätsbedingung

$$\frac{\lambda_i(t)}{\lambda_j(t)} = \frac{\lambda_o(t) \exp(\mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta})}{\lambda_o(t) \exp(\mathbf{X}_j \boldsymbol{\beta})} = \frac{\exp(\mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta})}{\exp(\mathbf{X}_j \boldsymbol{\beta})} = c \quad (5.19)$$

bezeichnen wir im folgenden kurz als PH-Bedingung.

5.2.2 Schätzung des Parametervektors

Die Parameterschätzung im proportionalen Hazardmodell basiert auf der sogenannten *partiellen Likelihoodfunktion* von Cox [Cox 1972, Cox 1975]:

$$PL(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^n \prod_{t \geq 0} \left\{ \frac{Y_i(t)r_i(\boldsymbol{\beta}, t)}{\sum_j Y_j(t)r_j(\boldsymbol{\beta}, t)} \right\}^{dN_i(t)} \quad (5.20)$$

Treten mehrere Events gleichzeitig auf (*engl. tied event times*) existieren unterschiedliche Ansätze zur Approximation der exakten Likelihoodfunktion, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll [Cox 1972, Peto 1972, Breslow & Crowley 1974]. Die logarithmierte Form von (5.20) resultiert in der Summendarstellung

$$l(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^n \int_0^{\infty} [Y_i(t)r_i(\boldsymbol{\beta}, t) - \log(\sum_j Y_j(t)r_j(\boldsymbol{\beta}, t))] dN_i(t) \quad (5.21)$$

Differenziert man (5.21) nach den Komponenten des Parametervektors $\boldsymbol{\beta}$, ergibt das den p -dimensionalen *Score-Vektor*

$$U(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^n \int_0^{\infty} [\mathbf{X}_i(s) - \bar{\mathbf{x}}(\boldsymbol{\beta}, s)] dN_i(s) \quad (5.22)$$

wobei

$$\bar{\mathbf{x}}(\boldsymbol{\beta}, s) = \frac{\sum Y_i(s) r_i(\boldsymbol{\beta}, s) \mathbf{X}_i(s)}{\sum Y_i(s) r_i(\boldsymbol{\beta}, s)} \quad (5.23),$$

der mit den Gewichten $Y_i(s)r_i(s)$ gewichtete Mittelwertsvektor der Kovariablenmatrix X über alle Observationen ist, die zum Zeitpunkt s unter Risiko stehen.

Die negative zweite Ableitung ergibt die $(p \times p)$ -*Informationsmatrix*

$$I(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^n \int_0^{\infty} V(\boldsymbol{\beta}, s) dN_i(s) \quad (5.24)$$

mit der zum Zeitpunkt t gewichteten Kovarianzmatrix von X

$$V(\boldsymbol{\beta}, s) = \frac{\sum_i Y_i(s) r_i(\boldsymbol{\beta}, t) [X_i(s) - \bar{\mathbf{x}}(\boldsymbol{\beta}, s)]' [X_i(s) - \bar{\mathbf{x}}(\boldsymbol{\beta}, s)]}{\sum_i Y_i(s) r_i(\boldsymbol{\beta}, t)}. \quad (5.25)$$

Der (partielle) *Maximum-Likelihood-Schätzer* resultiert durch numerische Lösung (Newton-Raphson-Algorithmus (5.26)) der Gleichung $U(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = (0, 0, \dots)'$.

$$\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k+1)} = \hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k)} + I^{-1}(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k)}) U(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k)}) \quad (5.26)$$

$\hat{\boldsymbol{\beta}}$ ist eine konsistente, asymptotisch normalverteilte Schätzung mit dem Erwartungsvektor $\boldsymbol{\beta}$ bzw. der Kovarianzmatrix

$$\text{var}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \{E[I(\boldsymbol{\beta})]\}^{-1}. \quad (5.27)$$

Interpretation der Regressionsparameter

Zur Veranschaulichung der Interpretation der Regressionsparameter beschränken wir uns auf kategoriale Prädiktorvariablen (Faktoren). Nehmen

wir an, es wird die Hazardrate der Kategorien einer dichotomen Variablen X verglichen, die z.B. zwei unterschiedliche Therapiegruppen repräsentiert. Seien $\lambda_A(t)$ und $\lambda_B(t)$ die entsprechenden Hazardfunktionen für Patienten der Therapiegruppen A bzw. B. Modellieren wir die Variable im Cox-Modell werden die Hazardfunktionen der beiden Therapiegruppen als proportional angenommen:

$$\lambda_B = \theta \lambda_A. \quad (5.28)$$

Der Proportionalitätsfaktor θ ist eine zeitunabhängige Konstante und wird als *relativer Hazard* (engl. *hazard ratio*) bezeichnet. Im Cox-Modell ergibt sich der relative Hazard als Exponentialfunktion eines Parameters β : $\theta = \exp(\beta)$. Die Parameterschätzer eines Cox-Modells können somit als Logarithmus des relativen Hazards interpretiert werden. Bei Faktoren mit $k > 2$ Faktorstufen werden $k - 1$ linear unabhängige Parameter geschätzt. Die Standardparametrisierung vergleicht die $k - 1$ Kategorien mit einer Referenzkategorie. Mit Hilfe von Kontrastmatrizen können die unterschiedlichsten Hypothesentests konstruiert werden, die auf Linearkombinationen der Komponenten des Parametervektors basieren.

Globale Hypothesentests über den Parametervektor

Asymptotische Likelihood-Standardtests sind auch für die partielle-Likelihood-Funktion von Cox definiert, um Hypothesen über den p -dimensionalen Parametervektor $\boldsymbol{\beta}$ zu testen. Um die *globale Nullhypothese* $H_0 : \boldsymbol{\beta} = \boldsymbol{\beta}^0$ (als Standard sei $\boldsymbol{\beta}^0 = (0, 0, \dots, 0)'$) zu testen, stehen folgende Teststatistiken zur Verfügung, die unter der Nullhypothese einer χ^2 -Verteilung mit p Freiheitsgraden genügen und asymptotisch äquivalent sind.

- Die *Likelihood-Ratio-Teststatistik* $2[l(\hat{\boldsymbol{\beta}}) - l(\boldsymbol{\beta}^0)]$.
- Die *Wald-Teststatistik* $(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}^0)' \hat{I}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}^0)$, wobei $\hat{I} = I(\hat{\boldsymbol{\beta}})$ eine Schätzung der Informationsmatrix (5.24) ist. Für den univariaten Fall, entspricht die Statistik der gewöhnlichen normalverteilten z -Statistik $\hat{\beta} / SE(\hat{\beta})$. Mit Hilfe der Wald-Statistik können für die einzelnen Parameter β_i approximative $(1 - \alpha)$ -Konfidenzintervalle der Form $[\hat{\beta}_i \pm u_{1-\alpha/2} SE(\hat{\beta}_i)]$ angegeben werden.
- Die *Score-Test-Statistik* $U'(\boldsymbol{\beta}^0)I(\boldsymbol{\beta}^0)^{-1}U(\boldsymbol{\beta}^0)$.

5.2.3 Robuste Resampling-Schätzung der Varianz der Regressionskoeffizienten

Eine unverzerrte Varianzschätzung der Regressionskoeffizienten mit Hilfe der Inversen der Informationsmatrix (5.27) setzt die Unabhängigkeit der einzelnen Observationen voraus. Bei abhängigen Mehrfachbeobachtungen, wie sie z.B. bei multiplen Events, Multi-State-Modellen, o.ä. auftreten können, kann mit Hilfe eines Resamplingansatzes eine konsistente Varianzschätzung gefunden werden. Die Idee basiert auf dem sogenannten *Jackknife-Verfahren*, das in der statistischen Modellierung vor allem zur Identifizierung einflussreicher Beobachtungen (*engl.: high leverage observations*) eingesetzt wird. Dazu verwendet man eine Schätzung des Parametervektors unter Nichtberücksichtigung der Beobachtung i , im folgenden als $\hat{\boldsymbol{\beta}}_{(i)}$ bezeichnet. Der p -dimensionale Vektor der *Jackknife-Residuen* (5.29) bezüglich Beobachtung i sei definiert als:

$$\mathbf{J}_i = \hat{\boldsymbol{\beta}} - \hat{\boldsymbol{\beta}}_{(i)} \quad (5.29)$$

Sei J die Matrix der Jackknife-Residuen J_{ij} mit $i = 1, \dots, n, j = 1, \dots, p$. \mathbf{J}_i in (5.29) sei also die i -te Zeile von J und \bar{J} die Matrix der Spaltenmittelwerte (über alle n Observationen) von J . Die *Jackknife-Varianzschätzung* des Parametervektors sei definiert als

$$\text{Var}_J(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \frac{n-1}{n}(J - \bar{J})'(J - \bar{J}). \quad (5.30)$$

Im folgenden werden wir zeigen, wie wir im Cox-Modell mit Hilfe der *Score-Residuen* eine sehr gute Approximation von (5.30) finden können. Die Score-Residuen (5.31) sind ein Maß für den Einfluss einzelner Observationen, der Score-Vektor (5.22) besteht aus den Spaltensummen über alle Observationen als Komponenten. Der Ausdruck $d\hat{M}_i(t)$ entspricht dem Inkrement eines Residuenprozesses, der in Abschnitt 5.2.4 genauer erläutert wird.

$$U_{ij}(\boldsymbol{\beta}) = \int_0^\infty [X_{ij}(t) - \bar{x}_j(\boldsymbol{\beta}, t)] d\hat{M}_i(t) \quad (5.31)$$

Um die Berechnungs-Komplexität des Jackknife-Verfahrens zu verringern, approximiert man die Veränderungen im Regressionskoeffizienten direkt aus dem Iterationsverfahren (5.26). Die Koeffizientenänderung während einer

Iteration (5.32) ist die Spaltensumme einer Matrix D (der sogenannten *Leverage-Matrix*), die definiert ist als die varianzskalierten Score-Residuen.

$$\Delta \hat{\boldsymbol{\beta}} = \mathbf{1}'(U\mathbf{I}^{-1}) \equiv \mathbf{1}'D, \quad (5.32)$$

wobei $\mathbf{1} = (1, 1, \dots, 1)'$.

Die Zeilen der Matrix D ermittelt man wie folgt:

1. Schätzung von $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ durch Iteration bis zur Konvergenz des Newton-Raphson Algorithmus'.
2. Ermitteln der Score-Matrix $U_{(i)}$, ohne Observation i .
3. Ermitteln der Approximation $\hat{\boldsymbol{\beta}}_{(i)} \approx U_{(i)}\mathbf{I}^{-1} = -D_i$.

Der Jackknife-Varianzschätzer (5.30) kann nun durch das Matrizenprodukt $D'D$ sehr gut approximiert werden.

Aus der Relation

$$D'D = \mathbf{I}^{-1}(U'U)\mathbf{I}^{-1} \quad (5.33)$$

erkennt man den *Sandwich-Ansatz*, in dem eine ursprüngliche Varianzschätzung (\mathbf{I}^{-1}) mit Hilfe eines Korrekturterms ($U'U$) adjustiert wird.

Im Falle gruppierter abhängiger Mehrfachbeobachtungen kann mit Hilfe einer Modifikation der oben besprochenen Methodik ebenfalls eine robuste Varianzschätzung erfolgen. Der *gruppierte Jackknife-Schätzer* basiert nicht auf Entfernung einzelner Observationen, sondern simultaner *Entfernung aller Observationen eines Individuums*. Aus der Leverage-Matrix D resultiert durch Aggregieren der Observationen eines Individuums die Matrix \tilde{D} . Bei starker Abhängigkeit der Observationen eines Individuums ist die gruppierte Jackknife-Schätzung der Varianz $\tilde{D}'\tilde{D}$ meist deutlich größer als die modellbasierte Varianzschätzung \mathbf{I}^{-1} . Die gewöhnlichen Hypothesentests sind daher eher *liberal* und die Verwendung der *robusten Wald-Teststatistik* $\hat{\boldsymbol{\beta}}[\tilde{D}'\tilde{D}]^{-1}\hat{\boldsymbol{\beta}}$ ist in diesem Fall zwingend erforderlich.

5.2.4 Modelldiagnostik

Nachdem ein Cox-Modell an die beobachteten Daten angepasst wurde, sollte die Modellanpassung mit Hilfe von Diagnostikprozeduren überprüft werden. Dazu eignen sich einerseits *Residuenplots*, andererseits *Resamplingverfahren* auf die hier jedoch nicht näher eingegangen werden soll [Loughin & Koehler 1997, Loughin 1998]

5.2.4.1 Residuenanalyse

Residuenplots sind eine einfache und effiziente Möglichkeit die Güte der Modellanpassung eines Cox-Modells zu überprüfen. Für das Cox-Modell sind vier wesentliche Residuentypen definiert, deren Eigenschaften und praktische Bedeutung für die Modelldiagnostik im folgenden Abschnitt kurz besprochen wird.

Martingal-Residuen

Die *Martingal-Residuen* eines Individuums i (5.34) sind definiert als die Differenz zwischen beobachteten und erwarteten Events über die gesamte Zeitachse. Die erwarteten Event-Häufigkeiten werden mit Hilfe des geschätzten Parametervektors $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ ermittelt. In der Zählprozess-Notation entspricht der Martingal-Residuenprozess der Differenz zweier stochastischer Prozesse, eines Zählprozesses $N_i(t)$ und einem sogenannten Kompensatorprozess $E_i(t)$ ¹:

$$\hat{M}_i(t) = N_i(t) - E_i(t) = N_i(t) - \int_0^t Y_i(s) \exp[\mathbf{X}_i(s)\hat{\boldsymbol{\beta}}] d\hat{\Lambda}_o(s) \quad (5.34)$$

mit

$$\hat{\Lambda}_o(t) = \int_0^t \frac{d\bar{N}(s)}{\sum_{j=1}^n Y_j(s) \exp[\mathbf{X}_j(s)\hat{\boldsymbol{\beta}}]} \quad (5.35)$$

Martingale sind ein wesentlicher Bestandteil der Theorie stochastischer Prozesse. Für Interessierte sei auf Spezialliteratur für stochastische Prozesse verwiesen. (5.35) ist eine Schätzung der *kumulativen Baseline-Hazardfunktion*. Obwohl die Martingal-Residuen wichtige Eigenschaften, wie

¹ Die Zerlegung *Martingal* = *Zählprozess* - *Kompensator* entspricht dem Prinzip der statistischen Modellierung *Residuen* = *Daten* - *Modell*.

$E(\hat{M}_i) = 0, \sum \hat{M}_i = 0, \text{Cov}(\hat{M}_i, \hat{M}_j) = 0$ ähnlich den Residuen eines linearen Modells erfüllen, kommt ihnen in keiner Weise ähnliche diagnostische Bedeutung zu. Weder sind die aufsummierten, quadratischen Abweichungen ein geeignetes Maß für die Güte der Modellanpassung (*engl. goodness of fit*) noch bringt ein graphischer Vergleich der beobachteten Verteilung der Residuen mit der zu erwarteten, theoretischen (Exponentialverteilung) den gewünschten Erfolg. Das Problem liegt im semi-parametrischen Ansatz des Cox-Modells, der die Residuen „re-skaliert“, sodass diese annähernd einer Exponentialverteilung genügen, auch wenn die tatsächliche Modellanpassung schlecht ist. Dennoch sind die Martingal-Residuen nicht ganz wertlos in der Validierungsphase. Sie dienen der Identifikation von Ausreißern bzw. der Visualisierung funktionaler Zusammenhänge bei quantitativen Kovariablen.

Deviance-Residuen

Durch eine geeignete Transformation können aus den exponentialverteilten Martingal-Residuen approximativ normalverteilte Residuen erzeugt werden. Die *Deviance-Residuen* (5.36) entsprechen den Pearson-Residuen eines generalisierten linearen Modells. Obwohl sich die Quadratsumme der Deviance-Residuen sich oft indirekt proportional zum Grad der Modellanpassung verhält ist sie dennoch kein zuverlässiges Maß für die Modellanpassung. Die Verwendung der Deviance-Residuen in der Modelldiagnostik beschränkt sich somit ebenso im wesentlichen auf die Erkennung bestimmter auffälliger Muster und die Identifikation von Ausreißern.

$$d_i = \text{sign}(\hat{M}_i) \cdot \sqrt{-\hat{M}_i - N_i \log((N_i - \hat{M}_i) / N_i)} \approx \frac{N_i - \hat{E}_i}{\sqrt{\hat{E}_i}} \quad (5.36)$$

Score-Residuen

Die *Score-Residuen* unterscheiden sich wesentlich von den beiden erst genannten Residuen derart, dass für jedes Individuum nicht nur ein Residuum, sondern ein p -dimensionaler Residuen-Vektor ermittelt wird. Die Score-Residuen basieren auf der ersten Ableitung der partiellen Likelihood-Funktion (5.22). Der Score-Prozess eines Individuums i sei definiert als p -dimensionaler Vektor der Form

$$U_i(\boldsymbol{\beta}, t) = \int_0^t [X_i(s) - \bar{\boldsymbol{x}}(\boldsymbol{\beta}, s)] dM_i(s) \quad (5.37)$$

wobei $\bar{\mathbf{x}}(\boldsymbol{\beta}, s)$ definiert ist wie in (5.23) und $dM_i(s)$ das Inkrement des Martingal-Prozesses M_i repräsentiert.

Im zeitdiskreten Modell $[t_1, t_2, \dots, t_K]$ kann der Scoreprozess als dreidimensionaler Vektor der Form

$$U_{ijk}(\boldsymbol{\beta}) = \int_{t_{k-1}}^{t_k} [X_{ij}(s) - \bar{x}_j(\boldsymbol{\beta}, s)] dM_i(s) \quad (5.38)$$

in den Dimensionen Individuum, Kovariable bzw. Zeit interpretiert werden. Mit Hilfe der Schätzung des Parametervektors $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ erhält man durch Integration über das gesamte Zeitintervall die $(n \times p)$ -Matrix *der Score-Residuen*:

$$U_{ij} = U_{ij}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \int_0^\infty [X_{ij}(t) - \bar{x}_j(\hat{\boldsymbol{\beta}}, t)] d\hat{M}_i(t) \quad (5.39)$$

wobei $\bar{x}_j(\hat{\boldsymbol{\beta}}, t)$ der j -ten Komponente von (5.23) entspricht. Die Score-Residuen eines Datenpunkts sind proportional zur Entfernung des Punktes vom Zentrum der Daten und dessen Martingal-Residuum, weshalb sie zur Bestimmung einflussreicher Beobachtungen bzw. zur robusten Varianzschätzung durchaus nützlich sind (vgl. Abschnitt 5.2.3).

Schönfeld-Residuen

Summiert man die Score-Residuen über alle Individuen für jeden diskreten Überlebenszeitpunkt t_k resultiert ein von Schönfeld vorgeschlagener zeitabhängiger Residuen-Prozess [Schönfeld 1980], der zur Überprüfung der Proportionalitätsbedingung äußerst nützlich ist. Die *Schönfeld-Residuen*, evaluiert zum Zeitpunkt t_k , sind definiert als

$$s_{kj} = \int_{t_{k-1}}^{t_k} [X_{ij}(s) - \bar{x}_j(\hat{\boldsymbol{\beta}}, s)] d\hat{M}_i(s) \quad (5.40)$$

Die Schönfeld-Residuen bilden eine Matrix mit p Spalten und einer Zeile pro beobachteter Überlebenszeit. Die Residuen können als Differenz zwischen dem Kovariablenvektor des Individuums, das den k -ten Event erlebt und dem Mittelwert aller Individuen unter Risiko interpretiert werden:

$$s_k = \mathbf{X}_{(k)} - \bar{\mathbf{x}}(\hat{\boldsymbol{\beta}}, t_k) \quad (5.41)$$

5.2.4.2 Überprüfung der Proportionalitätsbedingung

Graphische Verfahren

Für kategoriale Kovariablen bzw. klassifizierte metrische Variablen kann die PH-Bedingung mit Hilfe des sogenannten *log-log Plot* auf einfache Weise graphisch überprüft werden. Aufgrund der Beziehung

$$S_i(t) = \exp(-\Lambda_o(t)\boldsymbol{\beta}\mathbf{X}_i) \quad (5.42)$$

folgt

$$\log[-\log(S_i(t))] = \log[\Lambda_o(t)] - \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} \quad (5.43).$$

Ist das Cox-Modell korrekt spezifiziert, dann sollten die Kaplan-Meier Kurven für die einzelnen Stufen des Faktors annähernd parallel verlaufen, wenn sie auf einer log-log Skala geplottet werden.

Eine weitere graphische Möglichkeit ist die kumulativen Schönfeldresiduen zu plotten. Bei Erfüllen der PH-Bedingung sollten diese einigermaßen gleichmäßig um Null verteilt sein (*Random-Walk, Brown'sche Bewegung*).

PH-Signifikanztest mit Hilfe der Schönfeld-Residuen

Bei Nichterfüllen der PH-Bedingung gilt für gewöhnlich die Bedingung $\boldsymbol{\beta}(t) \equiv \boldsymbol{\beta}$ nicht, d.h. der Einfluß einzelner Kovariablen verändert sich im Laufe der Zeit. Grambsch & Therneau [1994] zeigten, dass mit Hilfe der *skalierten Schönfeldresiduen* ein Test auf zeitabhängige Komponenten des Parametervektors konstruiert werden kann.

Seien $0 < t_1 < \dots < t_d$ die beobachteten Überlebenszeiten, s_k sei der $(p \times 1)$ -Vektor der Schönfeld-Residuen für die k -te Überlebenszeit, $V(\boldsymbol{\beta}, t)$ sei definiert wie in (5.25). Sei $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ der Schätzer des Parametervektors eines Cox-Modells, dann gilt folgende Approximation der zeitabhängigen Effektkomponente $\boldsymbol{\beta}_j(t_k)$:

$$E(s_{kj}^*) + \hat{\boldsymbol{\beta}}_j \approx \hat{\boldsymbol{\beta}}_j(t_k) \quad (5.44)$$

wobei $s_k^* = V^{-1}(\hat{\boldsymbol{\beta}}, t_k)s_k$ die skalierten Vektoren der Schönfeldresiduen sind. Ein Plot von $s_{kj}^* + \hat{\boldsymbol{\beta}}_j$ auf der (eventuell transformierten) Zeitachse bietet eine sehr gute Visualisierung der zeitabhängigen, nichtproportionalen Komponente des

Effektschätzers. Darüberhinaus sind Glättungsfunktionen zur Erkennung der Abhängigkeitsstruktur äußerst hilfreich. Im Falle eines linearen Zusammenhangs kann ein *PH-Signifikanztest*, der überprüft, ob eine signifikant von Null differierende Steigung der Regressionsgeraden vorliegt, durchgeführt werden [Schönfeld 1980].

Strategien bei Verletzung der PH-Bedingung

Die Annahme der PH-Bedingung ist nicht immer realistisch und zielführend. Die Ursachen der Nichtproportionalität können in der Vermischung prognostischer Strata durch Nichtberücksichtigung wichtiger prognostischer Faktoren oder aber in tatsächlich zeitabhängigen Kovariableneffekten liegen. Mit Hilfe einfacher Modifikationen kann die Anwendung des Cox-Modells jedoch auch dann ermöglicht werden.

- *Stratifizierte Cox-Regression*

Dazu wird die Population hinsichtlich der Stufen eines Faktors in mehrere Subgruppen (Strata) unterteilt, wobei stratum-spezifische Baseline-Hazardfunktionen λ_{ok} , jedoch globale Regressionsparameter $\boldsymbol{\beta}$ angenommen werden. Der Nachteil des stratifizierten Modells liegt vor allem darin, dass der (nichtproportionale) Effekt der Stratum-Variable unspezifiziert bleibt und somit nicht quantifizierbar ist. Die Hazardfunktion eines Individuums i im Stratum k ist spezifiziert als

$$\lambda_{ik}(t) = \lambda_{ok} \exp(\mathbf{X}_i(t)\boldsymbol{\beta}) \quad (5.45)$$

Die Gesamt-Log-Likelihoodfunktion, Scorevektor und Informationsmatrix erhält man durch Aufsummieren der stratum-spezifischen Terme. Eine oft nützliche Erweiterung des stratifizierten Modells ist das Hinzufügen von Strata-Kovariablen- Interaktionstermen $\boldsymbol{\gamma}_k$:

$$\lambda_{ik}(t) = \lambda_{ok} \exp(\mathbf{X}_i(t)(\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\gamma}_k)) \quad (5.46)$$

- *Partitionierung der Zeitachse - Modellierung stückweiser PH-Effekte*

Oft gilt die PH-Bedingung nicht über dem gesamten Beobachtungszeitraum, jedoch sind für einzelne Teilabschnitte durchaus proportionale Hazardraten zu beobachten. Eine Aufteilung der Zeitachse im Sinne eines *stückweisen PH-Modells* ist eine weitere Möglichkeit die Nichtproportionalität geeignet zu modellieren.

- *Modellierung der Nichtproportionalität mit zeitabhängigen Variablen*

Eine Möglichkeit zeitabhängige Effekte im Cox-Modell zu modellieren ist die Generierung „künstlicher“ zeitabhängiger Kovariablen $X^*(t)$ derart dass

$$\beta(t)X = \beta X^*(t). \quad (5.47)$$

Die funktionale Spezifikation der zeitabhängigen Effektkomponenten $\beta(t)$ kann z.B. durch Inspektion des Plots der skalierten Schönfeld-Residuen erfolgen.

5.3 Multivariate Überlebensanalyse

5.3.1 Allgemeines

Der Terminus „*multivariate Überlebensdaten*“ bezeichnet mehrdimensionale, häufig korrelierte Verweildauerdaten deren Abhängigkeitsstruktur unterschiedlichster Herkunft sein kann [Hougaard 2000]. Man unterscheidet grundsätzlich zwischen *parallelen* und *longitudinalen multivariaten* Überlebensdaten.

Parallele Überlebensdaten entstehen durch gleichzeitige Beobachtung von Gruppen (Clustern) mehrerer Individuen oder Einheiten eines Systems hinsichtlich des Eintretens eines Events, z.B. Überlebenszeiten von Zwillingspaaren, Lebensdauer von Füllungen in einem Gebiss, Zeit bis zu Erkrankungen in unterschiedlichen Organen eines Individuums etc.. Unabhängigkeit zwischen den gruppierten Beobachtungen wird zumeist angenommen, jedoch sind die Individuen innerhalb eines Clusters häufig durch gemeinsame Kovariablen stochastisch abhängig („common risk situation“). Longitudinale multivariate Überlebensdaten hingegen entstehen durch Beobachtung *stochastischer Prozesse*, wobei man einen Prozess pro Individuum mit verschiedenen Events bzw. Übergängen beobachtet. Unabhängigkeit zwischen den Individuen wird angenommen, weiters beobachtet man Kovariablen, die konstant (d.h. individuum-spezifisch) oder zeitabhängig sein können.

5.3.2 Marginale Modellansätze zur Modellierung korrelierter Überlebenszeiten

Wir sprechen von *marginalen Modellen* in der multivariaten Überlebensanalyse, wenn Kovariableneffekte aus der marginalen Überlebensdauerverteilung über alle Mehrfachbeobachtungen geschätzt werden [Liang *et al.* 1993]. Durch Berücksichtigung der stochastischen Abhängigkeit der Mehrfachbeobachtungen ermöglichen diese speziellen statistischen Methoden unverzerrte Varianzschätzungen der Parameter. Im Gegensatz zu *Frailty- oder Copula-Modellen* [Hougaard 2000, Kap. 7-11 bzw. 13] ist die Abhängigkeitsstruktur jedoch nicht von Interesse und bleibt gänzlich unspezifiziert. In der Literatur findet man drei wesentliche marginale Ansätze zur Modellierung gruppierter Verweildauerdaten, die im Folgenden kurz skizziert werden sollen. Zum besseren Verständnis werden in diesem Abschnitt alle drei Ansätze kurz skizziert. Zur Modellierung der Therapiesequenzen wird allerdings auch nur der bedingte Ansatz aus Abschnitt 5.3.2.3 später verwendet.

5.3.2.1 Der Zählprozess-Ansatz von Andersen *et al.* („Independent Increment Model“)

Diese von Andersen & Gill [1982] vorgeschlagene Methode ist sehr einfach und entspricht einer Erweiterung des Cox-Modells auf mehrfache Events. Jedes Individuum wird als „Multi-Event-Zählprozess“ angesehen, wobei die beobachteten Prozess-Inkrementen als - bedingt auf die Kovariablen im Prädiktorterm - unabhängig angenommen werden. Formal wird die Intensitätsrate eines Individuums i wie in der gewöhnlichen Cox-Regression als

$$Y_i(t)\lambda_0(t)\exp(\mathbf{X}_i(t)\boldsymbol{\beta}) \quad (5.48)$$

angesetzt. Der Unterschied liegt jedoch in der Definition des *Indikatorprozesses* $Y_i(t)$ (vgl. Abschnitt 5.2.1), der beim Eintritt eines Events nicht automatisch auf Null springt, wodurch eine *Erweiterung der Cox-Regression für multiple Events* impliziert wird.

Die einzelnen Events werden nicht als unterschiedliche Strata behandelt, wodurch die Modellierung von Strata*Kovariablen-Interaktionen nicht möglich ist. Dieses Modell ist nur dann sinnvoll, wenn konstante Kovariableneffekte und auch einheitliche Baseline-Hazardfunktionen für die einzelnen Events zu erwarten sind. Je nachdem welche Zeitskala verwendet wird (Zeit seit Beginn

der Studie bzw. Zeit seit dem letzten Event) werden solche Prozesse als *zeitabhängige Poisson-Prozesse* bzw. *Erneuerungsprozesse* (engl. *renewal processes*) modelliert [Laird & Olivier 1981].

Wenn die Modellvoraussetzungen der bedingten Unabhängigkeit der Mehrfachbeobachtungen erfüllt sind, kann die Parameterschätzung im gewöhnlichen Cox-Modell erfolgen. Der eigentliche marginale Ansatz besteht nun in der Verwendung des robusten Varianzschätzers (5.33). Denn dann kann das Modell auch zur Anwendung kommen, wenn Korrelation zwischen den Zeitintervallen aufgrund nicht messbarer gemeinsamer Kovariablen gegeben ist.

5.3.2.2 Der marginale Ansatz von Wei *et al.* (WLW- oder marginal model)

Im Unterschied zum Modell von Andersen & Gill behandelt dieser Ansatz, einem „*Competing-Risk-Problem*“ vergleichbar, jeden Event-Typ als eigenes Stratum mit unterschiedlichen Baseline-Hazard-Funktionen [Wei *et al.* 1989]. Lin zeigte jedoch auch in einer Arbeit [Lin 1994], dass sich der Ansatz durchaus auch zur Modellierung von „*Recurrent-Events-Problemen*“ mit sich verändernden Baseline-Hazardraten eignet.

Hier wird die Hazardrate eines Individuum i bezüglich des j -ten Events zunächst mit *eventspezifischen Kovariableneffekten* angesetzt:

$$Y_{ij}(t)\lambda_{0j}(t)\exp(\mathbf{X}_i(t)\boldsymbol{\beta}_j) \tag{5.49}$$

Man beachte, dass der Risikoindikator $Y_{ij}(t)$ bei Eintritt des j -ten Events auf Null springt, wodurch *keine Mehrfachbeobachtungen bezüglich desselben Event-Typs* möglich sind. Zu Beginn ist jedes Individuum unter Risiko bezüglich jedes Event-Typs. Als Zeitskala wird normalerweise die Zeit seit Studienbeginn verwendet.

Die Durchführung der Parameterschätzung erfolgt dann in drei Schritten. Zunächst werden ähnlich einer stratifizierten Cox-Regression Parameterschätzer $\hat{\boldsymbol{\beta}}_k$ getrennt für jedes Stratum k ermittelt. Die getrennte Analyse erlaubt zunächst keine Schätzung der Abhängigkeitsstruktur. Deshalb werden in einem zweiten Schritt mit Hilfe der stratum-spezifischen Leverage-Matrizen D_k robuste Resampling-Schätzungen der Kovarianzmatrizen der Regressionskoeffizienten ermittelt:

$$B_{mh} = D_m' D_h. \quad (5.50)$$

Zuletzt werden die koordinatenweisen Regressionskoeffizienten $\hat{\beta}_k$ durch geeignet gewählte Gewichtung zu einem gemeinsamen marginalen Schätzer kombiniert:

Sei $J = (1, \dots, 1)'$ ein Vektor bestehend aus Einsen, dann lautet die Matrix der Gewichte

$$H = (J' B^{-1} J)^{-1} J' B^{-1}. \quad (5.51)$$

Der marginale Schätzer ergibt sich dann aus

$$\hat{\beta}_m = H \hat{\beta}, \quad (5.52)$$

ebenso wie die kombinierte Varianzschätzung HBH' . Für weitere technische Details des marginalen Ansatzes sei auf [Wei *et al.* 1989, Therneau 1997 bzw. Hougaard 2000, S.421 ff.] verwiesen.

5.3.2.3 Der bedingte Ansatz von Prentice *et al.* (*conditional model*)

Die dritte Möglichkeit ist ein von Prentice *et al.* [1981] entwickelter bedingter Ansatz (*PWP-Modell*). Jeder Event ist wiederum einem Stratum zugeordnet, der Unterschied im Vergleich zum vorigen Modell liegt jedoch in der Verwendung *zeitabhängiger Strata*. Das Modell setzt jedoch unter anderem voraus, dass ein Individuum erst dann bezüglich des j -ten Events unter Risiko steht, wenn der $j-1$ -te Event bereits eingetreten ist. Die Verwendung solch *zeitabhängiger Strata* lässt somit von Event zu Event variierende Hazardraten zu. Der Intensitätsprozess von Individuum i bezüglich des j -ten Events ist ident zu (5.49), jedoch springt der Indikatorprozess $Y_{ij}(t)$ erst bei Eintreten des $(j-1)$ -ten Events auf 1. Als Zeitskala wird meist die Zeit seit Eintritt des letzten Events verwendet. Die Parameterschätzung erfolgt wiederum mit Hilfe des marginalen Ansatzes von Wei *et al.*.

Der wesentliche Unterschied der drei Modellansätze liegt in der Art der Stratifizierung, wie in Abb. 5.1 graphisch verdeutlicht wird. Während der WLW-Ansatz die natürliche Ordnung der Events vernachlässigt, eignen sich das PWP-Modell bzw. der AG-Ansatz eher zur Modellierung klassischer *Recurrent-Events*-Problemstellungen. Das zeigte auch eine Vergleich

hinsichtlich Varianz bzw. Bias der Modellkoeffizienten bei der praktischen Anwendung der Modelle [Therneau 2000, S.185 ff.]. Im Hinblick auf die Multi-State-Modellierung werden wir im nächsten Abschnitt zeigen, dass sich die marginalen Ansätze unter gewissen Voraussetzung zur Modellierung komplexer Kovariablenphänomene in Multi-State-Modellen eignet. Vor allem der PWP-Ansatz der zeitabhängige Strata verwendet, entspricht nämlich genau der Multi-State-Idee, da ein Übergang aus einem bestimmten Zustand erst dann erfolgen kann, wenn der Zustand überhaupt erst erreicht wurde.

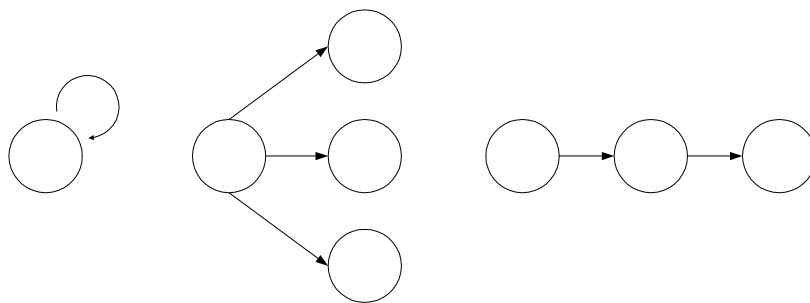


Abb. 5.1 Graphische Veranschaulichung des Unterschieds der marginalen Modellansätze (links: AG, Mitte: WLW, rechts: PWP). Jeder Pfeil repräsentiert ein unterschiedliches Stratum, sinngemäß übernommen aus [Therneau 2000, Kap.8].

5.4 Multi-State Modelle und Stochastische Prozesse

Wie bereits in der Einleitung angesprochen, sind *Multi-State-Modelle* die am häufigsten verwendete Methodik zur Modellierung von longitudinalen multivariaten Überlebensdaten. Ein Multi-State-Modell ist definiert als ein Modell für einen stochastischen Prozess, der zu jedem Zeitpunkt einen bestimmten Zustand inne hat. Das volle statistische Modell spezifiziert die Zustandsmenge, die möglichen Übergänge sowie die Parametrisierung der einzelnen Übergangsintensitätsraten (Hazardfunktionen). Zunächst wollen wir aber einige wesentliche Begriffsdefinitionen aus der Theorie stochastischer Prozesse einführen.

5.4.1 Begriffsdefinitionen

Eine Familie von reellen Zufallsvariablen $X(t)$, deren Argumente t beliebige Werte aus einem endlichen oder unendlichen Wertebereich T annehmen können, nennt man *stochastischer Prozess*. Häufig schreibt man anstatt $X(t)$ auch $(X_t)_{t \in T}$. Die Menge von Zuständen nennt man auch *Zustandsraum* E . Ist die Wertemenge T unendlich spricht man von einem *stochastischen Prozess in stetiger Zeit*, ist T hingegen eine abzählbare Menge, von einem *stochastischen Prozess in diskreter Zeit*. Oft ist $T \subseteq \mathbb{N}_0$, man beobachtet also den stochastischen Prozess ausschließlich an einzelnen diskreten Zeitpunkten (t_0, t_1, \dots, t_n) .

Stochastische Prozesse mit endlichem Zustandsraum, die zum Zeitpunkt t einen Zustand aus einer Menge diskreter Zustände inne haben, nennen wir im folgenden auch *Multi-State-Prozesse*.

Ist ein stochastischer Prozess bis zum Zeitpunkt t beobachtet worden, wird sein Verhalten nach t im allgemeinen vom gesamten Geschehen der Vergangenheit abhängen. Mit $F(t)$ bezeichnen wir den bisherigen Verlauf eines stochastischen Prozesses im Intervall $[0, t]$, die sogenannte *Geschichte* (engl. *History*). Mathematisch formuliert ist die Prozess-History eine *Filtration*

$$F(t) = \sigma\{X_s : s \in [0, t]\} \tag{5.53}$$

eine von den Zufallsvariablen erzeugte wachsende Folge von σ -Algebren. $F(t-)$ hingegen beinhaltet die im offenen Intervall $[0, t)$ aufgezeichnete Information (d.h. kurz vor t oder auch früher, vgl. Seite 38). Eine kompakte Darstellung der History eines Multi-State Prozesses bei Nichtberücksichtigung externer Kovariablenprozesse lautet demnach

$$\{N(t), T_1, \dots, T_{N(t)}, X(0), X(T_1), \dots, X(T_{N(t)})\}, \tag{5.54}$$

wobei $N(t)$ die Anzahl der Übergänge (zwischen Zuständen des Multi-State-Modells) bis zum Zeitpunkt t , T_m , mit $m = 1, \dots, N(t)$, die Übergangszeitpunkte, $X(0)$ den Ausgangszustand und $X(T_i)$ die Folge besuchter Zustände kennzeichnet.

Die *Aufenthaltswahrscheinlichkeit*, dass der Prozess zu einem bestimmten Zeitpunkt t im Zustand s verweilt, wird mit $P(X(t) = s)$ bezeichnet. Die *Übergangswahrscheinlichkeiten* eines allgemeinen Multi-State-Prozesses sind im allgemeinen von der gesamten History abhängig und lauten daher wie folgt:

$$p_{hj}(s, t) := P(X(t) = j, X(s) = h | F(s)) . \quad (5.55)$$

Die *Übergangsintensitätsraten* sind analog der Hazardfunktionen (5.3) definiert als momentanes Übergangspotential

$$\lambda_{hj}(t, F(t_-)) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P_{hj}(t, t + \Delta t)}{\Delta t} . \quad (5.56)$$

5.4.2 Spezielle Multi-State Prozesse

Eine wichtige Modellklasse umfasst stochastische Prozesse „ohne Gedächtnis“, für die der zukünftige Prozessverlauf nicht von der gesamten Vergangenheit, sondern nur vom letzten, aktuellen Zustand abhängt.

5.4.2.1 Markovprozesse

Ein *Markovprozess*¹ ist ein spezieller stochastischer Prozess, der die sogenannte *Markovbedingung* (5.57) erfüllt. Markovprozesse mit endlichem Zustandsraum nennt man auch *Markovketten*.

$$p_{hj}(s, t) := P(X(t) = j, X(s) = h | F(s)) = P(X(t) = j, X(s) = h) . \quad (5.57)$$

Ein Markovprozess heißt *zeitinvariant*, falls die Übergangswahrscheinlichkeiten bezüglich eines definierten Zeitintervalls unabhängig von der absoluten Lage des Intervalls sind:

$$p_{ij}(t, t + h) = p_{ij}(h) \quad (5.58)$$

Multi-State-Prozesse, die die Markovbedingung erfüllen, haben eine Menge günstiger Eigenschaften. Einerseits ermöglichen sie die einfache Modellierung

¹ Benannt nach dem russischen Mathematiker A. A. Markov (1856-1922)

sequentieller Übergangintensitäten mit Hilfe von Standardmethoden der Verweildaueranalyse, andererseits können die n -Schritt-Übergangswahrscheinlichkeiten im Falle der Zeithomogenität einfach mit Hilfe der *Chapman-Kolmogorowschen Gleichungen* ermittelt werden [Billingsley 1981, Thiele 1998, Küchler *et al.* 2000].

5.4.2.2 Erweiterte Markovprozesse

In vielen praktischen Anwendungen stochastischer Prozesse ist die Annahme der Markovbedingung jedoch nicht realistisch. Eine Möglichkeit, die günstigen Eigenschaften der Markovprozesse dennoch zu verwenden, ist zu versuchen, sogenannte „partielle“ Markovprozesse zu finden. Dazu wird versucht, die relevante Information der Prozessvergangenheit des Prozesses $X(t)$ in einem multivariaten, zeitabhängigen, vorhersagbaren Prozess $Z(s)$ geeignet zusammenzufassen, sodass $X(t)$ eine sogenannte „partielle“ Markovbedingung“ (5.59) erfüllt [Commenges 1999].

$$P(X(t) \in E \mid F(s)) = P(X(t) \in E \mid X(s), Z(s)), t > s \quad (5.59)$$

$F(s)$ bezeichnet die History sowohl von $X(u)$ als auch von $Z(u)$, für $u \in [0, s]$. $Z(s)$ repräsentiert einen *multivariaten, zeitabhängigen, vorhersagbaren Prozess*, bestehend aus stochastischen sowie deterministischen Komponenten.

Eine Integraldarstellung (5.60) der Komponenten dieses zeitabhängigen Prozesses erweist sich als äußerst flexibel zur formalen Definition unterschiedlichster Komponenten der Prozess-History (5.54), sowohl fester als auch zeitabhängiger Kovariablen. Der zeitabhängige Funktionsterm $z_j(t)$ in (5.60) repräsentiert eine Komponente eines multivariaten Prozesses $Z(t) = (z_1(t), z_2(t), \dots, z_p(t))$.

$$z_j(t) = \int_0^t K_j(t-u)b_j(u) du. \quad (5.60)$$

Die zeitabhängigen Funktionen $b_j(u)$ beinhalten eine Teilinformation der Prozessvergangenheit. Durch Wahl spezieller Kernfunktionen $K_j(\cdot)$ können weiter zurückliegende Ereignisse weniger stark gewichtet oder total vernachlässigt werden. Wählen wir z.B. $K_j(v) \equiv 1$ und $b_j(u) = I_{\{u > t_0\}}(u)$ entspricht $z_j(t)$ der Dauer seit t_0 und ermöglicht die Modellierung spezieller

stochastischer Prozesse mit Abhängigkeit von der Verweildauer im aktuellen Zustand (*Semi-Markov-Prozesse*). Wählen wir z.B. $K_j(v) = I_{\{v < \Delta\}}(v)$, werden die weiter als ein Intervall Δ zurückliegende Informationen nicht berücksichtigt. Man kann somit auf einfache Weise die „Vergesslichkeit“ eines stochastischen Prozesses modellieren.

Bei klinischen Verlaufsstudien empfiehlt es sich oft, anstatt zeitabhängige Variablen (wie aktuelle Therapie, aktuelle Best Response etc.) direkt zu modellieren, mit kumulativen Versionen zu arbeiten (z.B. Anzahl bisher verabreichter Therapien, kumulative Therapie- bzw. Responsedauer, Anzahl bisher erreichter Remissionen etc.). Durch Wahl von $b_j(u) = 1$, wenn das Individuum in einem bestimmten Zustand ist bzw. $b_j(u) = 0$ sonst, modelliert $z_j(t)$ die kumulative Aufenthaltsdauer in dem interessierenden Zustand. Kovariablen können durch Wahl von $b_j(u) \equiv b_o$ ebenfalls als Bestandteil von Z_t einfließen.

5.4.3 Modellierung von Multi-State-Prozessen mit Hilfe der erweiterten Cox-Regression

Im folgenden Abschnitt wollen wir durch Kombination der marginalen Schätzmethoden sowie den erweiterten Markov-Ansätzen ein *Basiskonzept zur Modellierung von Event-History-Daten* im Rahmen des erweiterten Cox-Modells vorstellen, das im wesentlichen auf Ideen der Monographien von Hougaard [2000, Kap.6] bzw. Therneau *et al.* [2000, Kap.8] aufbaut.

Nehmen wir an, wir beobachten den Verlauf eines Patientenkollektivs durch ein Multistate-Modell mit der Zustandsmenge $E = \{1, 2, \dots, m\}$ bzw. Übergangintensitäten $\lambda_{hj} \forall h, j \in E : h \neq j$. Weiters sei $X(t) = (\mathbf{x}_1(t), \dots, \mathbf{x}_p(t))$ eine Matrix aus p fixen und/oder zeitabhängigen Kovariablen, $\boldsymbol{\beta}^{hj} = (\beta_1^{hj}, \dots, \beta_p^{hj})$ sei der p - dimensionale Parametervektor bezüglich des Übergangs $h \rightarrow j$.

Schritt 1: Ermitteln der Abhängigkeitsstruktur der Übergangintensitäten λ_{hj} vom bisherigen Prozessverlauf. Bei Erfüllen der Markovbedingung (d.h. Unabhängigkeit der Intensitätsraten von der Prozessvergangenheit) gehe man direkt zu Schritt 3.

Schritt 2: Modellierung des „Prozessgedächtnisses“ (relevante Prozess-History) für jeden Übergang mit Hilfe multivariater, übergangsspezifischer zeitabhängiger Prozesse

$$Z^{hj}(t) = [z_1^{hj}(t), z_2^{hj}(t), \dots, z_{k_{hj}}^{hj}(t)]. \quad (5.61).$$

Schritt 3: Getrennte (stratifizierte) Cox-Modellierung der Übergangsintensitäten in Abhängigkeit von festen oder zeitabhängigen Kovariablen $\mathbf{X}(t)$ bzw. der jeweiligen relevanten History $Z^{hj}(t)$. Die Kovariableneffekte β^{hj} werden zunächst stratum-spezifisch angesetzt, die Terme γ_{hj} quantifizieren die Abweichungen von der Markovbedingung:

$$\lambda^{hj}(t) = \lambda_0^{hj}(t) \exp[\beta^{hj} X(t) + \gamma_{hj} Z_{hj}(t)]. \quad (5.62)$$

Schritt 4: Detaillierung des statistischen Modells durch Definition, welche Übergänge einzelne Komponenten des Parametervektor teilen können. Durch simultane Modellierung der Hazardraten unterschiedlicher Übergänge werden unterschiedliche Multi-State-Modellansätze überprüft. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist in den folgenden Modellansätzen die Modellierung der History $Z_{hj}(t)$ nicht angeführt (Grundvoraussetzung zur multivariaten Modellierung ist jedoch stets Schritt 2).

- Modelle mit proportionalen Baseline-Hazardraten zwischen den einzelnen Übergängen:

$$\lambda_0^{hj}(t) = \lambda_0(t) \exp(\theta^{hj}). \quad (5.63)$$

- Modelle mit „marginalen“ Effekten für einzelne Kovariablen:

$$\lambda^{hj}(t) = \lambda_0^{hj}(t) \exp(\beta_k^{hj} x_k), \quad \beta_k^{hj} \equiv \beta_k, \forall h, j; j \neq h. \quad (5.64)$$

- Quantifizierung von Stratum*Kovariablen-Interaktionen mit Hilfe von Wechselwirkungstermen. Die stratum-spezifischen Kovariableneffekte werden proportional angesetzt, bestehend aus einer „globalen“ Effektkomponente β_k^0 und übergangsspezifischen Wechselwirkungstermen γ_k^{hj} :

$$\lambda^{hj}(t) = \lambda_0^{hj} \exp[(\beta_k^{hj}) x_k(t)] = \lambda_0^{hj} \exp[(\beta_k^0 + \gamma_k^{hj}) x_k(t)]. \quad (5.65)$$

Schritt 5: Modellvalidierung:

- Überprüfung der Proportionalitätsbedingung (5.19) der Prädiktorvariablen
- Residuenanalysen zur Überprüfung der Modellanpassung
- Optional: Modellrobustheit mit Hilfe von Resamplingverfahren

5.5 Multivariate Klassifikationsverfahren

5.5.1 Modelle für kategoriale Zielvariablen

Der folgende Abschnitt beschreibt kurz die zur Modellierung der Sequenz von Responsebeurteilungen angewandten statistischen Klassifikationsverfahren. Im Mittelpunkt des Interesses steht die Modellierung einer kategorialen Zielgröße in Abhängigkeit von Kovariablen. Die Methoden sind grundsätzlich auch zur Modellierung metrischer Prädiktorvariablen konstruiert, jedoch sind dann strenge Voraussetzungen einzuhalten (loglinearer Zusammenhang zwischen Prädiktorvariable und Responsefunktion). Da in biometrischen Anwendungen solche Voraussetzungen oft nicht realistisch sind, werden in dieser Arbeit metrische Kovariablen stets durch Einteilung in disjunkte, klinisch relevante Klassen kategorialisiert.

5.5.1.1 Logistische Regression

Die *logistische Regression* ist der Standardansatz zur Modellierung einer dichotomen Zielgröße. Das Modell ist ein sogenanntes *Logit-Modell*, ein spezielles *generalisiertes lineares Modell (GLM)* zur Modellierung einer binomialverteilten Zufallsgröße [Hosmer *et al.* 1989].

Im GLM wird eine Funktion (die sogenannte *Linkfunktion* $g(\mu)$) des Erwartungswerts einer Zufallsgröße Y als Linearkombination eines Kovariablenvektors $\mathbf{x} = x_1, x_2, \dots, x_p$ (dem sogenannten *linearen Prädiktor* $\eta(\mathbf{x})$) modelliert:

$$g(E(Y | \mathbf{x})) = g(\mu) = \beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i x_i = \eta(\mathbf{x}). \quad (5.66)$$

Im logistischen Regressionsmodell wird der Parameter p einer binomialverteilten Zufallsgröße in Abhängigkeit von Kovariablen modelliert, als Link-Funktion wird die Logarithmus-Transformation des Chancenverhältnisses (*engl. odds*), die sogenannte *Logit-Linkfunktion*

$$g(p) = \text{Logit}(p) = \log \frac{p}{1-p} = \eta(\mathbf{x}) \quad (5.67)$$

verwendet.

Schätzung und Interpretation der Regressionsparameter

Die Schätzung der Regressionsparameter erfolgt durch *Maximum-Likelihood-Verfahren*. Im Falle kategorialer Kovariablen entspricht der Parameterschätzer $\hat{\beta}_i$ dem logarithmierten *odds-ratio* zweier Kategorien. Werden hingegen Faktorvariablen mit $k > 2$ Kategorien modelliert, resultieren $k - 1$ linear unabhängige Parameterschätzer, welche die einzelnen Kategorien mit einer Referenzkategorie vergleichen. Durch Konstruktion bestimmter Linearkombinationen von Parameterschätzern können die unterschiedlichsten Hypothesen getestet werden (lineare Kontraste).

Die Identifikation signifikanter Terme erfolgt entweder mit Hilfe des *Wald-Tests*, der die Parameterschätzer deren Standardfehler gegenüberstellt oder Tests, die das Likelihoodverhältnis zwischen Modellen mit und ohne dem jeweiligen Term als Teststatistik heranziehen („*Likelihood-Ratio-Tests*“). Zur Modellierung komplexerer Kovariablenphänomene können auch Wechselwirkungsterme ins Modell aufgenommen werden.

5.5.1.2 Loglineare Modelle

Loglineare Modelle beschreiben Abhängigkeiten zwischen kategorialen Variablen. Im Gegensatz zu Logit-Modellen, die Kategorien einer Zielgröße in Abhängigkeit von Kovariablen modellieren, erfolgt beim loglinearen Ansatz keine Unterscheidung in abhängige bzw. unabhängige Variablen [Agresti 1990, Kap.5]. Man modelliert hingegen die Häufigkeiten einer mehrdimensionalen Kontingenztafel direkt in einer loglinearen Relation. Zur Veranschaulichung des

Ansatzes betrachten wir die Zelhäufigkeiten m_{ijk} einer durch die kategorialen Variablen X_1, X_2, X_3 definierten dreidimensionalen Kontingenztafel.

$$\log m_{ijk} = \mu + \lambda_i^{X_1} + \lambda_j^{X_2} + \lambda_k^{X_3} + \lambda_{ij}^{X_1X_2} + \lambda_{ik}^{X_1X_3} + \lambda_{jk}^{X_2X_3} + \lambda_{ijk}^{X_1X_2X_3} \quad (5.68)$$

Ausgehend vom vollständigen, saturierten Modell (5.68), mit allen Zweifach- und Dreifach-Interaktionstermen erfolgt die Identifikation signifikanter Assoziationsparameter mit Hilfe von Hypothesentests (Likelihood-Verhältnis bzw. χ^2 -Statistik). Beim Rückwärts-Eliminations-Algorithmus werden statistisch nicht-signifikante Terme sukzessive entfernt. Das Modell ohne Dreifach-Interaktion ($\lambda_{ijk}^{X_1X_2X_3} = 0$) bezeichnen wir mit (X_1X_2, X_1X_3, X_2X_3) , das Modell ohne Wechselwirkungen mit (X_1, X_2, X_3) .

5.5.1.3 Modellierung kategorialer Mehrfachbeobachtungen

In klinischen Studien beobachtet man häufig eine kategoriale Zielgröße an einem Individuum mehrmals, z.B. zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf oder unter unterschiedlichen Rahmenbedingungen (z.B. vor, während und nach einer Therapie). Zur Modellierung solch longitudinaler kategorialer Daten muss die Abhängigkeit zwischen den Mehrfachbeobachtungen berücksichtigt werden. Wir wollen hier kurz zwei unterschiedliche Ansätze zur Modellierung solch abhängiger Mehrfachbeobachtungen skizzieren [Agresti 1990, Kap.11]. Eine Möglichkeit sind *Logit-Modelle für kategoriale Mehrfachbeobachtungen*, welche die Evaluierung sogenannter „marginaler“ Kovariableneffekte ermöglichen. Die stochastische Abhängigkeit der Mehrfachbeobachtungen wird bei der Varianzschätzung der Regressionsparameter berücksichtigt, die Korrelationsstruktur bleibt dabei aber unspezifiziert. Eine andere Möglichkeit hingegen ist es die stochastischen Abhängigkeiten zwischen kategorialen Mehrfachbeobachtungen mit Hilfe von loglinearen Modellen zu modellieren.

Marginales Logit-Modell für binäre Mehrfachbeobachtungen

Wir betrachten die Sequenz von dichotomen Zufallsvariablen (Y_0, Y_1, \dots, Y_T) , mit $T > 2$. Y_t sei die Variable zum Zeitpunkt bzw. unter Rahmenbedingung t . Häufig interessiert die Modellierung des marginalen Erwartungswerts, d.h. des Erwartungswerts der Randverteilung über alle Zeitpunkte t in Abhängigkeit von Kovariablen. Weiters kann jedoch auch von Interesse sein, wie sich der

Erwartungswert im Laufe der Zeit ändert bzw. ob es Zeit-Kovariablen-Wechselwirkungen gibt.

Der Ansatz

$$\text{Logit}(\pi(\mathbf{x}, t)) = \log\left(\frac{\pi(\mathbf{x}, t)}{1 - \pi(\mathbf{x}, t)}\right) = \alpha + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \beta_t \quad (5.69)$$

ist ein Logit-Modell für dichotome Mehrfachbeobachtungen, der Logit der Zielgröße wird in Abhängigkeit von Effekten (fixer) Kovariablen β_i und Zeiteffekten β_t modelliert. Handelt es sich bei den Mehrfachbeobachtungen tatsächlich um sequentielle äquidistante Messwiederholungen kann eine Modellvereinfachung (lineare Zeiteffekte $\beta_t = \beta v_t$, mit fixen Scores v_g) sinnvoll sein. Außerdem ist es manchmal angebracht, das Modell (5.69) durch die Hinzunahme von Wechselwirkungstermen γ_{it} geeignet zu erweitern, um Zeit*Kovariablen-Interaktionen zu modellieren. Die Schätzung der Parameter erfolgt entweder mit *Maximum-Likelihood-Verfahren* oder *kleinster Quadrate-Schätzung*.

Modellierung von stochastischen Abhängigkeiten in Sequenzen diskreter Zufallsgrößen mit Hilfe von loglinearen Modellen

Manchmal ist bei longitudinalen Mehrfachbeobachtungen nicht nur die Evaluierung von *marginalen* Kovariableneffekten sondern auch die Modellierung der stochastischen Abhängigkeiten zwischen sequentiellen Messungen von Interesse. Diese Modellierung ist vor allem dann interessant, wenn die stochastischen Abhängigkeiten nicht durch bekannte Kovariablen erklärt werden können. Die Ursache kann z.B. in nicht beobachtbaren gemeinsamen Kovariablen liegen („*common-risk-situation*“) oder auch in einer Abhängigkeit der Beobachtungen von der Vergangenheit (autoregressive Modelle). Dazu betrachten wir die Sequenz von diskreten Zufallsvariablen als Realisation eines stochastischen Prozesses (vgl. Abschnitt 5.2). Durch Anpassen unterschiedlicher loglinearer Modelle kann dann überprüft werden, welche speziellen Eigenschaften dieser stochastische Prozesse erfüllt [Lindsey 1992, Faddy 1997]. Als Beispiel betrachten wir eine Sequenz von diskreten Zufallsgrößen (X_1, X_2, X_3) . Bei einer guten Modellanpassung des loglinearen Modells ohne Dreifach-Interaktionen $(X_1 X_2, X_2 X_3, \dots, X_{T-1} X_T)$, kann z.B. das Erfüllen der Markovbedingung (5.57) angenommen werden, d.h. der Prozess ist nur vom aktuellen Zustand abhängig und nicht von der gesamten Vergangenheit des Prozesses. Durch die Erweiterung des Modells um Kovariablen kann dann überprüft werden, ob tatsächlich unabhängige stochastische Interdependenzen

zwischen den Mehrfachbeobachtungen vorliegen oder ob die Abhängigkeitsstruktur doch durch gemeinsame Kovariablen erklärbar ist.

5.5.2 Klassifikations- und Regressionsbäume (CART)

Klassifikationsbäume bieten eine Erweiterung klassischer multivariater Klassifikationsverfahren, die eine Zielvariable Y in Abhängigkeit mehrerer Einflussgrößen X_1, \dots, X_p modellieren. Das Konzept wurde unter dem Namen *Classification and Regression Trees (CART)* 1984 in einer Monographie erstmals umfassend dargestellt [Breiman *et al.* 1984]. Eine aktuellere, eher angewandte Darstellung erwähnt auch neuere Ansätze, wie zum Beispiel spezielle Bäume für zensierte Daten [Zhang & Singer 1999]. Die Basis ist stets ein *rekursives Partitionierungsverfahren*, eine Technik, die Untergruppen eines multivariaten Datensatzes so konstruiert, dass sie *innerhalb* der Gruppen möglichst *homogen* und *zwischen* den Gruppen möglichst *heterogen* sind. Ausgehend vom Gesamtkollektiv (der „Wurzel“ des Baumes) wird das Datenmaterial schrittweise in (meist) binäre Zweige aufgeteilt, wobei in jedem Schritt eine Bewertungsfunktion optimiert wird. Als Zielkriterien dienen unterschiedliche Bewertungsfunktionen $F(Y | X)$, wie im Falle kategorialer Zielgrößen Abhängigkeitsmaße zwischen Zielvariable und den Einflussgrößen bzw. im Falle von Überlebensdaten, bedingte Überlebensfunktionen.

Der Partitinierungsalgorithmus endet normalerweise, wenn ein bestimmtes Abbruchkriterium (z.B. minimale Knotengröße) erreicht wird. Danach wird der resultierende Baum mit Hilfe spezieller Verfahren durch Entfernen unnötiger Äste zurechtgestutzt („*Pruning bzw. Shrinking*“). CART haben explorativen Charakter und können - in der frühen Phase der Datenanalyse richtig eingesetzt - einen wichtigen Beitrag zur Aufdeckung komplexerer Kovariablenphänomene (wie z.B. Wechselwirkungen) liefern. Bei metrischen Zielgrößen bieten sie darüber hinaus im Vergleich zu übrigen Klassifikationsverfahren wie z.B. der Diskriminanzanalyse den Vorteil der *Verteilungsunabhängigkeit*.

Bewertungsfunktionen für kategoriale Zielgrößen

Sind die Zielgrößen und die Einflussgrößen ausschließlich kategoriale Variablen, so wird gewöhnlich als Bewertungsfunktion die χ^2 -Statistik nach Pearson gewählt. Weitere gängige Bewertungsfunktionen sind unterschiedlich

konstruierte Knoten- Heterogenitätsmaße (*eng.: impurity functions*) [Zhang & Singer 1999, Kap. 4].

Spezielle Bäume für zensierte Daten (Survival Trees)

Das Konzept der Klassifikationsbäume wurde in den letzten beiden Jahrzehnten auch auf Überlebensdaten erweitert. Dazu wurden unterschiedlichste Optimalitätskriterien, fernab des klassischen Ansatzes mit der *log-Rang-Statistik* (vgl. Kap. 5.1) erprobt. Manche Autoren versuchten das Konzept der Knoten-Heterogenität auf Überlebensdaten zu übertragen, indem sie ein *Distanzmaß für Überlebenskurven* definierten [Gordon & Olsen 1985]. Weitere Ansätze basieren auf unterschiedlich konstruierten Likelihood-Funktionen [Davis & Anderson 1989, LeBlanc & Crowley 1992, Ciampi *et al.* 1988].

6 Explorative Datenanalyse

Der folgende Abschnitt bringt nur die wichtigsten Ergebnisse der explorativen Datenanalyse. Um die Arbeit etwas übersichtlicher zu gestalten wurde die Mehrzahl der Grafiken bzw. Tabellen in den Anhang verlegt.

6.1 Deskriptive Analysen

6.1.1 Überlebenszeit ab Diagnose bzw. Erstmetastasierung

Die Kaplan-Meier-Schätzungen der Überlebensfunktionen ab Erstdiagnose bzw. Fernmetastasierung sind in Abb. 6.1 bzw. Abb. 6.2 dargestellt ($n=270$ Pat.). Die 95%-Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe der Greenwood'schen Formel berechnet. Der *Median der Gesamtüberlebenszeit* beträgt *45.6 Monate*, *95% KI* [39.0 - 52.2], *ab Metastasierung* hingegen lebten nach *23.6 Monaten* [19.8 - 26.9] nur noch die Hälfte der Patientinnen.

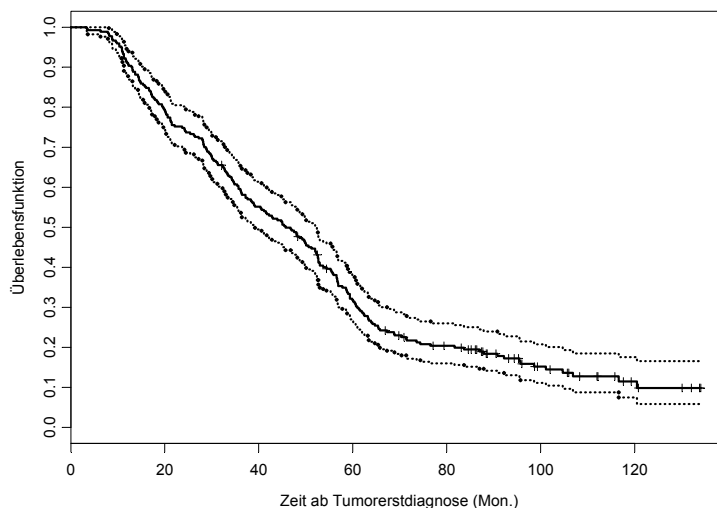


Abb. 6.1 Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebensfunktion ab Diagnosestellung.

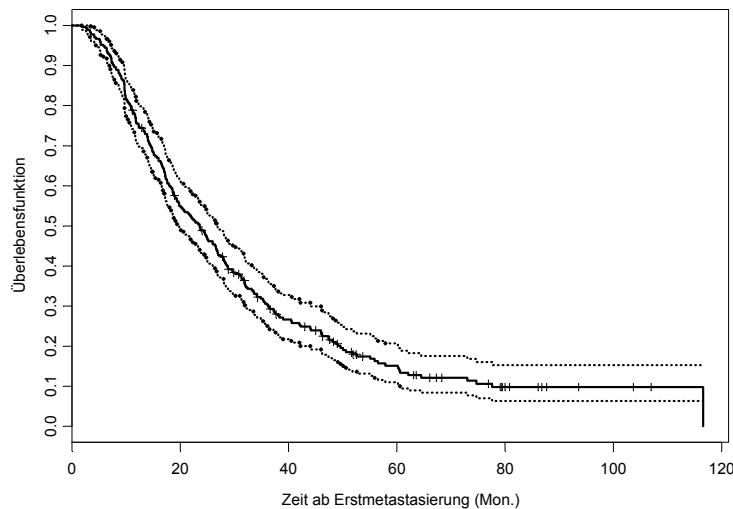


Abb. 6.2 Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebensfunktion ab Erstmetastasierung.

6.1.2 Verteilung der Prognosefaktoren

Bei der Rekrutierung der Population handelt es sich keineswegs um eine Zufallsstichprobe aus der Population aller metastasierten Mammakarzinompatientinnen, sondern vielmehr um eine *bewusste Auswahl* anhand oben definierter Ein- bzw. Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 3.1). Aus Tab. 6.1 ist klar ersichtlich, dass durch das Auswahlverfahren ein Kollektiv rekrutiert wurde, das bezüglich einiger Prognosefaktoren (Alter, pT, RFI) mit dem Restkollektiv aller metastasierten Patientinnen nicht vergleichbar ist. Weiters erkennen wir, dass bei den Parametern HER-2/neu-Rezeptor bzw. Grading ein Ungleichgewicht an fehlenden Werten vorliegt (3.7% zu 12.9% bzw. 32.2% zu 85.5%), weshalb die Verteilungen nur schwer vergleichbar sind. Die Tatsache, dass es sich bei der Untersuchungspopulation um ein *selektioniertes Patientengut mit günstigerer Prognose* handelt, ist bei der Interpretation der Ergebnisse auf alle Fälle zu berücksichtigen.

Alter (p=0.002)		<35	35-50	50-65	>65	ges.	Meno. (p=0.038)		nein	ja	ges.	
UP	abs.	6	84	108	72	270	UP	abs.	90	180	270	
	rel.	2.2%	31.1%	40.0%	26.7%	100%		rel.	33.3%	66.7%	100%	
FM	abs.	19	82	131	140	372	FM	abs.	96	276	372	
	rel.	5.1%	22.0%	35.2%	37.6%	100%		rel.	25.8%	74.2%	100%	
ER (p=0.321)		uk.	neg.	pos.	ges.		PR (p=0.175)		uk.	neg.	pos.	ges.
UP	abs.	20	97	153	270		UP	abs.	28	107	135	270
	rel.	7.4%	35.9%	56.7%	100%			rel.	10.4%	39.6%	50.0%	100%
FM	abs.	40	135	197	372		FM	abs.	55	152	165	372
	rel.	10.8%	36.3%	53.0%	100%			rel.	14.8%	40.9%	44.4%	100%
LK (p=0.470)		0	1-3	3-10	>10	ges.	pT (p=0.002)		1/2	3/4	ges.	
UP	abs.	68	66	78	58	270	UP	abs.	185	85	270	
	rel.	25.2%	24.4%	28.9%	21.5%	100%		rel.	68.5%	31.5%	100%	
FM	abs.	90	67	73	65	295	FM	abs.	179	141	320	
	rel.	30.5%	22.7%	24.7%	22.0%	100%		rel.	55.9%	44.1%	100%	
Grad. (p<0.001)		uk.	1/2	3/4	ges.		Her2 (p<0.001)		uk.	0-2	3	ges.
UP	abs.	10	122	138	270		UP	abs.	87	138	45	270
	rel.	3.7%	45.2%	51.1%	100%			rel.	32.2%	51.1%	16.7%	100%
FM	abs.	48	128	196	372		FM	abs.	318	41	13	372
	rel.	12.9%	34.4%	52.7%	100%			rel.	85.5%	11.0%	3.5%	100%
Met. (p=0.196)		MET1	MET2	MET3	MET4	ges.	RFI (p=0.039)		prim.m. 1-24 M.	>24 M.	ges.	
UP	abs.	37	114	56	63	270	UP	abs.	56	116	98	270
	rel.	13.7%	42.2%	20.7%	23.3%	100%		rel.	20.7%	43.0%	36.3%	100%
FM	abs.	43	182	57	87	369	FM	abs.	106	159	107	372
	rel.	11.7%	49.3%	15.4%	23.6%	100%		rel.	28.5%	42.7%	28.8%	100%

Tab. 6.1 Vergleich der Verteilung der Kovariablen in der Untersuchungspopulation (UP) bzw. dem Restkollektiv metastasierter Patientinnen (FM). Die p-Werte beziehen sich auf den χ^2 - Test nach Pearson.

6.1.3 Analyse stochastischer Abhängigkeiten zwischen den Kovariablen

Mit Hilfe von Kontingenztafeln wurde zunächst untersucht, welche paarweisen stochastischen Abhängigkeiten zwischen den einzelnen Prognosefaktoren vorliegen. Die Ergebnisse sind in Tab. 6.2 kurz zusammengefasst.

	Alter	Meno.	ER	PR	pT	LK-Bef.	Grad.	Her2	Met.	RFI_K3	RFI_K2
Alter bei Diag.(-35, 35-50, 50-65, 65-)		0.000	0.106	0.715	0.009	0.354	0.681	0.302	0.470	0.072	0.025
Meno. (prä vs. post)	0.000		0.209	0.660	0.021	0.168	0.796	1,000	0.302	0.121	0.041
ER (neg. vs. pos./uk.)	0.106	0.209		0.000	0.883	0.155	0.060	0.335	0.122	0.698	0.421
PR (neg. vs. pos./uk.)	0.715	0.660	0.000		0.854	0.016	0.744	0.469	0.040	0.117	0.085
pT (1/2 vs. 3/4)	0.009	0.021	0.883	0.854		0.006	0.006	0.682	0.270	0.000	0.004
LK-Befall (0, 1-3, 4-10, 10-)	0.354	0.168	0.155	0.016	0.006		0.564	0.123	0.021	0.001	0.004
Grad. (1/2 vs. 2/3)	0.681	0.796	0.060	0.744	0.006	0.564		0.191	0.482	0.424	0.272
Her2-neu (<3/uk. vs. 3)	0.302	1,000	0.335	0.469	0.682	0.123	0.191		0.039	0.302	0.152
Met.(1 vs. 2 vs. 3 vs. 4)	0.470	0.302	0.122	0.040	0.270	0.021	0.482	0.039		0.719	0.811
RFI_K3 (p.m. vs. >24M. vs. <=24M.)	0.072	0.121	0.698	0.117	0.000	0.001	0.424	0.302	0.719		
RFI_K2 (ohne p.m.; >24M. vs. <=24M.)	0.025	0.041	0.421	0.085	0.004	0.004	0.272	0.152	0.811		

Tab. 6.2 Ergebnisse der bivariaten Kontingenztafelanalyse (p-Werte der χ^2 - Statistik nach Pearson).

Zur Unterscheidung welche bivariaten Zusammenhänge tatsächlich *kausale Korrelationen* sind und nicht bloß *Scheinkorrelationen* aufgrund von Confounding, wurde ein *loglineares Modell* mit Zweifach-Interaktionstermen angepasst (vgl. Abschnitt 5.5). Ausgehend von einem Modell, das alle univariat signifikanten Wechselwirkungsterme beinhaltet, wurde mit Hilfe schrittweiser Elimination nicht-signifikanter bzw. Aufnahme neuer signifikanter Terme das Modell sukzessive verändert („*Stepwise-Algorithmus*“). Aufgrund der relativ großen Zahl an unabhängigen Variablen im Verhältnis zur Fallzahl wurde für den Algorithmus ein α -Fehler von 20% festgesetzt. Die Ergebnisse des loglinearen Modells sind in Abb. 6.3 graphisch dargestellt. Die durchgezogenen Pfeile verdeutlichen signifikante Wechselwirkungsterme, unterbrochene Pfeile entsprechen zwar in diesem Modell statistisch nicht signifikanten Termen, die jedoch durchaus klinisch plausiblen Zusammenhängen entsprechen können. Die Richtung der Pfeile soll die Klassifikation in abhängige bzw. unabhängige Variablen visualisieren. Die Tatsache, dass es beim Mammakarzinom eine Menge signifikanter stochastischer Abhängigkeiten zwischen wichtigen Prognosefaktoren gibt, ist bei der multivariaten statistischen Modellierung zu berücksichtigen (Problem der Kollinearität!).

Die Ergebnisse des loglinearen Modells können wie folgt interpretiert werden: Bei älteren Patientinnen findet man häufiger größere Tumoren (pT 3-4). Große Primärtumoren sind eher undifferenzierter (G3-4) und steigern die Wahrscheinlichkeit eines axillären Lymphknotenbefalls. Weiters ist eine starke Korrelation der beiden Hormonrezeptoren zu beobachten, wobei die Prävalenz des Östrogenrezeptors altersabhängig sein dürfte. Adjuvante Therapien werden

eher bei positivem Hormonrezeptor verabreicht. Das RFI ist eine abhängige Variable, deren wichtigste Prädiktoren der Lymphknotenbefall, der Progesteronrezeptor und eventuell auch der HER-2/neu-Status sein dürften. Keine signifikanten Zusammenhänge konnten zwischen der Lokalisation der Erstmetastasierung und den übrigen Kovariablen gefunden werden.

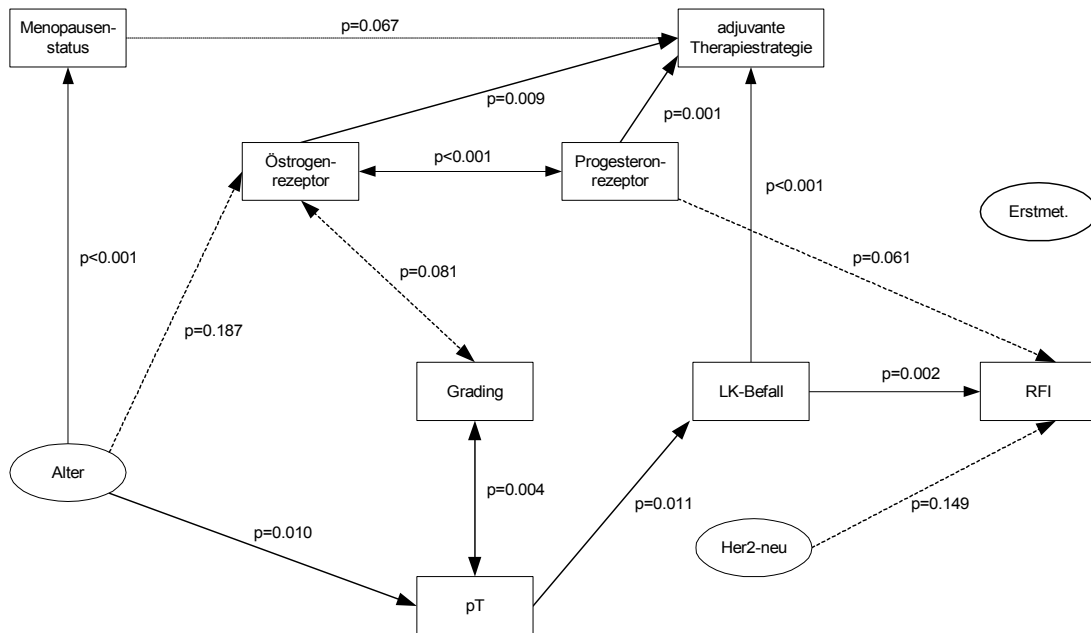


Abb. 6.3 Stochastische Abhängigkeiten zwischen patienten-, tumor- bzw. verlaufsspezifischen Parametern. Die angeführten p-Werte bezeichnen das Signifikanzniveau eines globalen Tests der entsprechenden Zweifach-Interaktionsterme eines loglinearen Modells (Likelihood-Verhältnis-Test), als Sample diente ein Kollektiv von $n = 214$ Patientinnen (ohne primär met. Pat.).

6.1.4 Deskriptive Analyse der Therapiesequenzen

Es wurde ein Programmsystem entwickelt, das eine übersichtliche graphische Darstellung der Verlaufsdocumentation während der palliativen Therapie ermöglicht. Als Beispiel ist der Therapieverlauf einer metastasierten Patientin in Abb. 6.4 dargestellt, die Verläufe aller Patientinnen der Untersuchungspopulation sind im Anhang A1 ersichtlich. Die farbigen Balken (unterschiedliche Farben bedeuten unterschiedliche Therapiegruppen, Farblegende siehe Anhang) stellen die Therapiedauer dar, als Text in den Balken ist der Best Overall Response angeführt. Die monochromen punktierten Balken darüber kennzeichnen die Zeit bis zur Progression bzw. die

Responsedauer, ganz oben in der Grafik ist die Veränderung im Metastasierungsmuster dargestellt. Bei der Beispiel-Patientin wurde mit der ersten Therapielinie („Firstline-Therapie“) eine komplette Remission der Erstmetastasierung (Lymphknoten) erreicht. Der schraffierte Balken verdeutlicht, dass die komplette Remission erst nach knapp über 7 Monaten erreicht wurde, gefolgt von einer erneuten Tumorprogression nach ca. 21 Monaten, manifestiert durch das Auftreten neuer Metastasen (Skelett). Mit der zweiten Therapielinie wurde zumindest noch ein Tumorstillstand (NC) erreicht, ebenso mit der dritten Therapie, wobei hier versucht wurde den Response durch eine nachfolgende „Erhaltungshormontherapie“ aufrecht zu erhalten¹. Die nachfolgenden Therapien erreichten jedoch kein Therapieansprechen mehr.

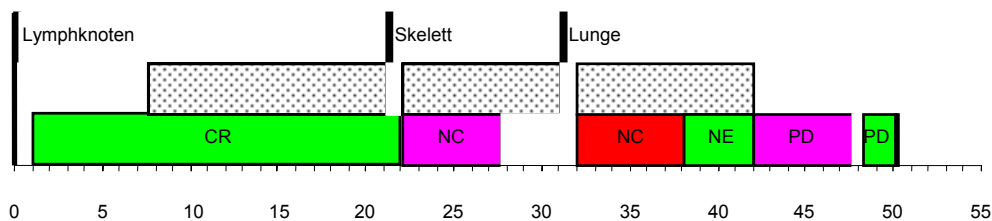


Abb. 6.4 Graphische Darstellung einer palliativen Therapiesequenzen beim metastasierten Mammakarzinom. Nullpunkt der Zeitskala ist der Zeitpunkt der Erstmanifestation von Fernmetastasen, die gewählte Zeiteinheit ist ein Monat. Die Beurteilung des Therapieansprechens der vierten Therapie (Konsolidierungshormontherapie) war nicht beurteilbar (BestResponse= NE).

Tab. 6.3 enthält die Anzahl evaluierbarer Therapien getrennt nach Therapietyp bzw. Therapielinie. Im Gesamten verfügen wir über *640 evaluierbare Einzeltherapien*, wobei für alle 270 Patientinnen zumindest eine palliative Therapielinie vollständig dokumentiert ist, bei 223 Patientinnen zwei und bei 147 Patientinnen drei evaluierbare Therapien verfügbar sind. Aufgrund der geringen Fallzahl in den Chemotherapiegruppen CT1, CT2 und CT4 werden diese im weiteren als Gruppe CT1/2/4 (hochwirksame Substanzen) zusammengefasst. In Tab. 6.4 sind die Häufigkeiten der aufgetretenen Therapiesequenzen angeführt. Man sieht deutlich, dass - offensichtlich aufgrund

¹ Aufgrund der Nichtbeurteilbarkeit des Therapieerfolgs wurden Erhaltungstherapien nicht als eigene Therapielinien gewertet.

der heterogenen Krankheitsverläufe - beim metastasierten Mammakarzinom unterschiedlichste Therapiesequenzen zur Anwendung kommen.

# Therapien		HT	CT1	CT2	CT3	CT4	CT1/2/4	CT ges.	ges.
S1	abs.	100	97	9	63	1	107	170	270
	rel.	37%	36%	3%	23%	0%	40%	63%	100%
S2	abs.	88	66	13	53	3	82	135	223
	rel.	39%	30%	6%	24%	1%	37%	61%	100%
S3	abs.	65	31	11	38	2	44	82	147
	rel.	44%	21%	7%	26%	1%	30%	56%	100%
ges.	abs.	253	194	33	154	6	233	387	640
	rel.	40%	30%	5%	24%	1%	36%	60%	100%

Tab. 6.3 Evaluierbare palliative Therapien in den einzelnen Behandlungsschritten (S_i).

Sequenz	abs.	rel.
HT	17	6%
CT	28	10%
HT-HT	15	6%
HT-CT	5	2%
CT-CT	35	13%
CT-HT	14	5%
HT-HT-HT	12	4%
HT-HT-CT	16	6%
HT-CT-HT	20	7%
HT-CT-CT	15	6%
CT-CT-CT	35	13%
CT-CT-HT	26	10%
CT-HT-HT	14	5%
CT-HT-CT	18	7%
ges.	270	100%

Tab. 6.4 Aufgetretene Therapiesequenzen bei Berücksichtigung der ersten drei Behandlungsschritte und Vernachlässigung des Chemotherapietyps.

6.2 Explorative Analyse des Therapieansprechens

6.2.1 Therapiestrategie

Beim Mammakarzinom bestimmen in der palliativen Phase einige tumorspezifische Parameter wesentlich die Wahl der Therapie. Das Vorhandensein eines der beiden Hormonrezeptoren ist die Grundvoraussetzung für das Ansprechen auf eine Hormontherapie. Die etablierten therapeutischen Richtlinien (vgl. Abb. 2.1) sind zumindest für die Wahl der Firstline-Therapie auch anhand dieses Kollektivs klar retrospektiv nachvollziehbar. Der Klassifikationsbaum im Anhang A2.2 verdeutlicht, dass die Wahl der Firstline-Therapiestrategie sehr stark vom *Hormonrezeptorstatus* und dem *Metastasierungstyp* abhängt. Die Auflistung der aufgetretenen Therapiesequenzen bzw. die Klassifikationsbäume für die nächsten beiden Therapieschritte zeigen, dass nach dem Versagen der Firstline-Therapie in der klinischen Praxis ein adaptives, verlaufsorientiertes Therapieschema angewandt wird. Bei gutem Ansprechen in der aktuellen Therapielinie wird meist mit Therapien desselben Typs weiter behandelt, während primäres Therapieversagen eines bestimmten Therapietyps meist den Wechsel auf einen anderen Therapietyp mit sich bringt.

6.2.2 Kontingenztafelanalyse

Zunächst wurde mit Hilfe einer Reihe von Kontingenztafeln überprüft, welche bivariaten stochastischen Abhängigkeiten zwischen den Responderaten (PD vs. NC vs. PR/CR), den tumorbiologischen Parametern und den Therapietypen (HT vs. CT1/2/4 vs. CT3) bestehen. Weiters wurde explorativ untersucht, ob der bisherige Therapieverlauf einen Einfluss auf die Erfolgswahrscheinlichkeit der aktuellen Therapie hat, indem die Responsewahrscheinlichkeiten der aktuellen Therapie gegen Typ bzw. Erfolg der Vorgängertherapien geplottet wurden. Die einzelnen Kontingenztafeln sind im Anhang A2.1 angeführt.

Therapieansprechen in Abhängigkeit von Therapietyp bzw. Therapieschritt

Tab. 6.5 zeigt die Therapieansprechraten in Abhängigkeit von Therapietyp und Therapielinie. Es fällt auf, dass der *Anteil an Therapieversagern (PD) zwischen*

erstem und zweitem Therapieschritt signifikant zunimmt bzw. die Remissionsrate (PR/CR) abnimmt ($p < 0.001$ für alle Therapietypen, Test auf Randhomogenität der Tafel). Vergleicht man jedoch die Ansprechraten zwischen den Therapietypen für die einzelnen Therapieschritte sind bezüglich PD-Rate keine signifikanten Unterschiede zu beobachten. Es fällt jedoch auf, dass mit Chemotherapien und speziell mit hochwirksamen Substanzen (CT1/2/4) in der ersten Therapielinie höhere Remissionsraten erzielt werden konnten (34% bzw. 22%), dieser Effekt jedoch bei den Folgetherapien nicht mehr zu beobachten war (χ^2 -Statistik: S1: $p = 0.001$; S2: $p = 0.196$; S3: $p = 0.291$).

		HT				CT1/2/4				CT3				ges.			
		PD	NC	PR/CR	ges.	PD	NC	PR/CR	ges.	PD	NC	PR/CR	ges.	PD	NC	PR/CR	ges.
S1	abs.	33	58	9	100	27	44	36	107	15	34	14	63	75	136	59	270
	rel.	33%	58%	9%	100%	25%	41%	34%	100%	24%	54%	22%	100%	28%	50%	22%	100%
S2	abs.	44	36	8	88	35	34	13	82	32	18	3	53	111	88	24	223
	rel.	50%	41%	9%	100%	43%	41%	16%	100%	60%	34%	6%	100%	50%	39%	11%	100%
S3	abs.	32	31	2	65	22	17	5	44	16	17	5	38	70	65	12	147
	rel.	49%	48%	3%	100%	50%	39%	11%	100%	42%	45%	13%	100%	48%	44%	8%	100%
ges.	abs.	109	125	19	253	84	95	54	233	63	69	22	154	256	289	95	640
	rel.	43%	49%	8%	100%	36%	41%	23%	100%	41%	45%	14%	100%	40%	45%	15%	100%

Tab. 6.5 Therapieansprechen nach Therapietyp und Therapielinie.

Evaluierung prädiktiver Faktoren (Therapiesensitivität)

Die folgende Tab. 6.6 beinhaltet eine Zusammenfassung der Kontingenztafelanalyse (vgl. Anhang A2.1). Sie enthält nur die p -Werte der χ^2 -Statistik nach Pearson, getrennt nach Therapietyp und für die gesamte Untersuchungspopulation. Demnach scheint es drei wesentliche prädiktive Faktoren zu geben, von denen die Therapiesensitivität der Patientinnen beeinflusst wird, wobei zum Teil Unterschiede zwischen den einzelnen Therapietypen zu beobachten sind. Schlechteres Ansprechen (d.h. eine hohe PD-Rate) konnte zum Teil bei *kurzem RFI* (speziell bei Hormontherapien), negativem *Progesteronrezeptor* bzw. *HER-2/neu-Überexpression* festgestellt werden. Der prädiktive Wert des HER-2/neu-Onkogens ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl und der starken Korrelation mit RFI nur schwer zu beurteilen. Der (allgemein unbestrittene) prädiktive Wert des *Östrogenrezeptors* ist aus diesem Kollektiv aufgrund der wenigen Patientinnen mit negativem Rezeptor bei Hormontherapien nicht evaluierbar. Für die übrigen Parameter *Alter*, *Menopause*, *Lymphknotenstatus*, *pT*, *Grading* bzw.

Metastasierungsmuster konnten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden.

Faktor	S1				S2				S3				ges.			
	HT	CT1/2/4	CT3	ges.	HT	CT1/2/4	CT3	ges.	HT	CT1/2/4	CT3	ges.	HT	CT1/2/4	CT3	ges.
ER	0.909	0.485	0.818	0.193	0.673	0.401	0.405	0.224	0.064	0.363	0.083	0.065	0.110	0.144	0.204	0.029
PR	0.051	0.476	0.617	0.216	0.209	0.092	0.044	0.008	0.132	0.217	0.723	0.073	0.001	0.076	0.363	0.001
Her2	0.348	0.132	0.367	0.613	0.324	0.248	0.065	0.018	0.044	0.078	0.886	0.759	0.146	0.170	0.175	0.033
RFI	0.358	0.663	0.988	0.857	0.011	0.474	0.357	0.051	0.101	0.748	0.703	0.209	0.008	0.842	0.923	0.069

Tab. 6.6 p-Werte der univariaten Kontingenztafelanalyse des Therapieansprechens (χ^2 -Statistik nach Pearson). Man beachte, dass unter gemeinsamer Betrachtung aller Therapieschritte, die p-Werte durch die Abhängigkeitsstruktur der Mehrfachbeobachtungen verfälscht sind. Im Modell für kategoriale Mehrfachbeobachtungen (vgl. Abschnitt 6.2.5) wird diese Abhängigkeitsstruktur hingegen geeignet berücksichtigt.

Exploration von Sequenzeffekten

Zusätzlich wurde untersucht, ob bestimmte Sequenzen von Therapien besonders gute bzw. schlechte Ansprechraten produzieren, indem Kontingenztafeln des Therapieansprechens der einzelnen Therapieschritte in Abhängigkeit von den Vorgängertherapien erstellt wurden. Es zeigte sich, dass bei positivem Therapieansprechen im ersten Therapieschritt auch mit den nachfolgenden Therapielinien desselben Therapietyps häufig gutes Therapieansprechen zu beobachten ist. Die Ursache könnte z.B. darin liegen, dass die Responder im Vergleich zu den Non-Respondern gemeinsame, nicht beobachtbare, günstige Einflussgrößen aufweisen. Die Hypothese, ob im Firstline-Therapieansprechen von den bekannten prognostischen Faktoren *unabhängige prädiktive Aussagekraft* steckt, wird in Abschnitt 7.2.2 mit Hilfe eines log-linearen Modells überprüft.

Eine hohe Rate von Therapieversagern konnte hingegen bei Wechsel auf einen anderen Therapietyp beobachtet werden. Im speziellen sind *bei primärem Chemotherapieversagen und Wechsel auf einen anderen Chemotherapietyp äußerst schlechte Ansprechraten* zu beobachten. Tab. 6.7 listet die Ansprechraten der wichtigsten Therapiesequenzen auf. Weitere Sequenz-Kontingenztafeln sind im Anhang A2.1 ersichtlich.

vorige Ther.		HT				CT1/2/4				CT3			
		PD	NC	PR/CR	ges.	PD	NC	PR/CR	ges.	PD	NC	PR/CR	ges.
HT	abs.	31	33	3	67	16	22	8	46	13	13	2	28
	rel.	46%	49%	4%	100%	35%	48%	17%	100%	46%	46%	7%	100%
CT1/2/4	abs.	27	21	7	55	16	18	8	42	29	15	3	47
	rel.	49%	38%	13%	100%	38%	43%	19%	100%	62%	32%	6%	100%
CT3	abs.	18	13	0	31	25	11	2	38	6	7	3	16
	rel.	58%	42%	0%	100%	66%	29%	5%	100%	38%	44%	19%	100%
ges.	abs.	109	125	19	253	84	95	54	233	63	69	22	154
	rel.	43%	49%	8%	100%	36%	41%	23%	100%	41%	45%	14%	100%

Tab. 6.7 Ansprechraten nach Therapietyp und Vorgängertherapie.

6.3 Klassifikationsbäume (CART)

6.3.1 CART für kategoriale Zielgrößen

Zur weiteren Exploration der Daten wurden Klassifikationsbäume verwendet, um homogene Subpopulationen bezüglich des Therapieansprechens aufzudecken. Um Wechselwirkungen zwischen Therapietyp und Prognosefaktoren zu quantifizieren wurde die Konstruktion der Bäume derart gesteuert, dass zunächst nach Therapietyp, dann erst nach den einzelnen Prognosefaktoren aufgespalten wurde. Dabei wurde als Split-Kriterium der minimale p-Wert der χ^2 -Statistik von Pearson herangezogen. Als Beispiel ist in Abb. 6.5 der Klassifikationsbaum für das Firstline-Therapieansprechen angeführt, weitere Bäume sind im Anhang A2.2 ersichtlich. Die Endknoten des Baums können als prädiktive Strata bezüglich des Firstline-Therapieansprechens interpretiert werden. Die römischen Ziffern kennzeichnen die Rangordnung der Strata, absteigend geordnet nach dem Anteil an Therapieversagern (PD). Der Baum verdeutlicht die prädiktive Aussagekraft von PR und RFI, wobei RFI eher bei Hormontherapien einen Einfluss haben dürfte (Verdacht auf Wechselwirkung). Für die zweite bzw. dritte palliative Therapielinie kristallisierten sich im wesentlichen die selben homogenen Subgruppen heraus; die Hypothese, dass sich die prädiktiven Parameter konstant über die gesamte palliative Phase auswirken, scheint durchaus angebracht.

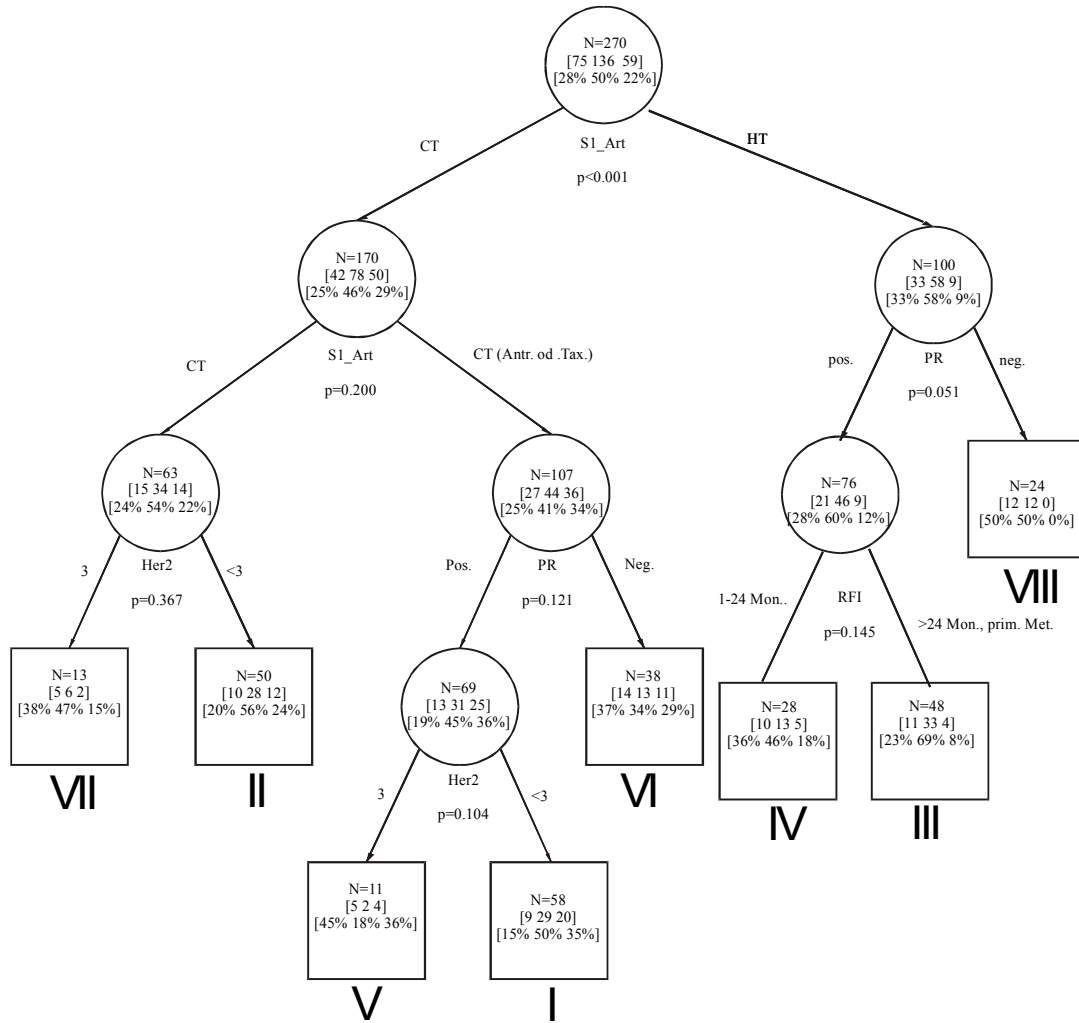


Abb. 6.5 Firstline-Therapieansprechen in Abhängigkeit von Prognosefaktoren bzw. Therapiestrategie. Die Werte in den eckigen Klammern bedeuten die absoluten bzw. relativen Häufigkeiten der Responsekategorien [PD, NC, PR/CR].

6.3.2 CART für zensierte Daten

Mit Hilfe spezieller *Survival-CARTs* wurde das Kollektiv hinsichtlich unterschiedlicher Start- bzw. Endpunkte analysiert. Als Knoten-Split-Kriterium wurde die *minimale Log-Rang-Statistik* verwendet. Abb. 6.6 zeigt den Baum für die Zielgröße „Gesamtüberlebenszeit ab Metastasierung“. Die Zahlen in den Knoten bedeuten die Gesamtzahl an Patienten, Anzahl zensierter

Observationen und die mediane Überlebenszeit. Die p-Werte beziehen sich auf die Log-Rang-Statistik. Die römischen Ziffern kennzeichnen die nach medianer Überlebenszeit absteigend geordneten *prognostischen Strata*. Die Hormonrezeptoren sind wie vermutet der wichtigste prognostische Faktor, das Vorhandensein eines der beiden Hormonrezeptoren bringt eine Steigerung des mittleren Überlebens um mehr als 14 Monate. Weitere prognostische Bedeutung kommt dem Metastasierungstyp, dem RFI, dem Grading und eventuell auch dem HER-2/neu-Rezeptor zu. Die annähernd symmetrische Form des Baums lässt auch keine starken Wechselwirkungen zwischen den einzelnen prognostischen Faktoren vermuten (vgl. Prognosemodell in Abschnitt 7.5). Vielleicht sind noch Hormonrezeptor*Metastasierungs-Interaktionen möglich: Das Fehlen beider Hormonrezeptoren könnte den negativen Effekt lebensbedrohlicher Metastasierungsmuster verstärken, während ein „Langzeitüberleben“ bei ausschließlicher Lymphknotenmetastasierung nur bei rezeptor-positiven Patientinnen möglich zu sein scheint.

Weitere Bäume für unterschiedliche Zielgrößen sind im Anhang A3.1 angeführt. Nimmt man zum Beispiel den Erfolg der ersten palliativen Therapielinie als Faktor dazu (PD vs. NC vs. PR/CR) erkennt man, dass die Hormonrezeptoren dominant an erster Stelle bleiben, jedoch dem Erfolg der ersten Therapie speziell bei negativem Rezeptorstatus hohe prognostische Bedeutung zukommt. Zudem lässt der Baum vermuten, dass High-Risk-Patientinnen stärker von einem Firstline-Ansprechen profitieren als Low-Risk-Patientinnen.

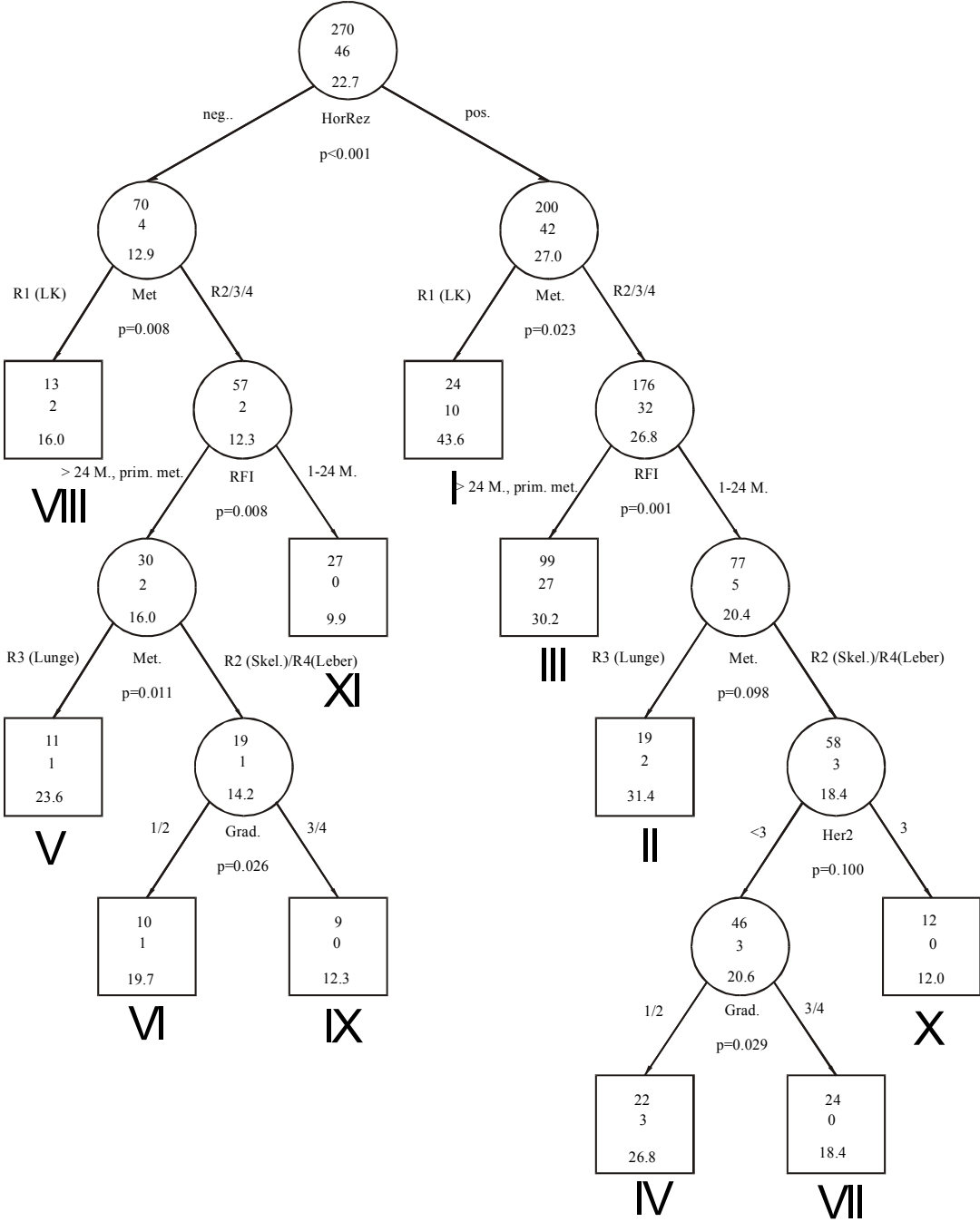


Abb. 6.6 Gesamtüberlebenszeit ab Metastasierung in Abhängigkeit von Prognosefaktoren.

7 Ergebnisse der Multi-State-Modelle

Im folgenden Abschnitt sind die wichtigsten Ergebnisse der Multi-State-Modelle der palliativen Therapiesequenzen sowie des Progressionsverlaufs (Veränderung im Metastasierungsmuster) angeführt. Zur Analyse des Multi-State-Datensatzes halten wir uns strikt an die Detailproblemstellungen aus Abschnitt 4.2. Zunächst werden die Übergänge in die Responsezustände (Modellierung der Sequenz von Therapiebeurteilungen) modelliert, danach die Verweildauern in den Responsezuständen (NC/PR/CR) bis zum Übergang in einen neuerlichen Progressionszustand. Zusätzlich wird in einem weiteren Multi-State-Modell noch die Zeit bis zum Auftreten eines zusätzlichen Metastasierungsmusters analysiert. Als Einflussgrößen werden feste und zeitabhängige Kovariablen betrachtet und die Abhängigkeit vom bisherigen Krankheitsverlauf wird mit künstlich generierten zeitabhängigen Variablen modelliert.

7.1 Generierung des Multi-State-Datensatzes

Zum besseren Verständnis wird im folgenden Abschnitt erläutert, wie die palliativen Therapiesequenzen der einzelnen Patientinnen durch das Multi-State-Modell dargestellt wurden. Jede Patientin durchläuft während der palliativen Therapiephase eine Sequenz von - durch Therapien erreichte - Response- bzw. Progressionszuständen. Zur Veranschaulichung betrachten wir dazu nochmals die Therapiesequenz der Beispielpatientin aus Abb. 6.4 mit der Responsefolge PR-PD-NC. (Abb. 7.1).

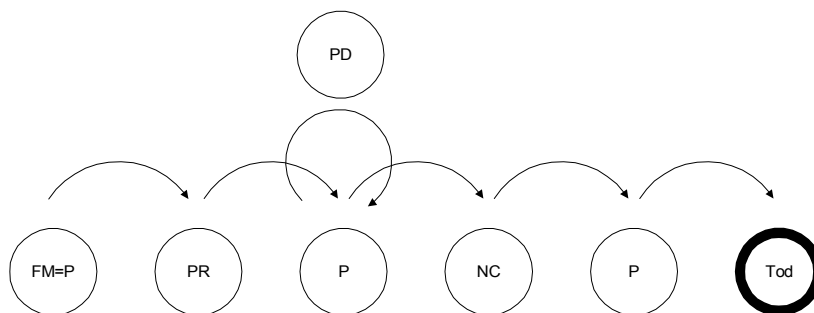


Abb. 7.1 Darstellung einer konkreten palliativen Therapiesequenz als Multi-State-Prozess.

Wir generieren nun einen komplexen *Multi-State-Datensatz*, der die gesamte Information des Krankheitsverlaufs ab Metastasierung aufzeichnet. Beim Übergang in einen Progressionszustand (P) erfolgt ein sofortiger Therapiewechsel, wodurch in unserem Modell ein Zustandswechsel impliziert wird. Bei primärem Therapieversagen (Best Response = PD) erreicht die Patientin jedoch den Responsezustand gar nicht, weshalb wir einen „Pseudo-Übergang“ $PD \rightarrow D$ zum Zeitpunkt des Therapiebeginns einführen.

Tab. 7.1 veranschaulicht die Generierung des Multi-State-Datensatzes anhand der Beispielsequenz. Pro Patientin werden mehrere Datenzeilen aufgezeichnet, die einerseits die Daten der einzelnen Übergänge des Multi-State-Modells (d.h. Art des Übergangs, Übergangszeitpunkt und übergangsspezifische Kovariablen) beinhalten, andererseits alle konstanten und dynamischen Kovariablen (wie z.B. die Veränderung im Metastasierungsmuster, Typ und Responsebeurteilung bereits verabreichter Therapien). Die gewählte Zeiteinheit ist ein Monat, in der Variable *Start* ist der „absolute“ Zeitpunkt ab Fernmetastasierung, in der Variable *Zeit* die relative Zeitspanne seit dem Eintritt in den Zustand aufgezeichnet. Die einzelnen Übergänge können auch als unterschiedliche Strata interpretiert werden, wodurch sich diese Datensatzkonstruktion optimal zur Anwendung der marginalen Modellansätze eignet. Der entscheidende Vorteil des so konstruierten Datensatzes liegt jedoch vor allem darin, dass man unter Anwendung der marginalen Modellansätze aus Abschnitt 5.3.2 die *Hazardraten unterschiedlicher interessanter Übergänge* im Krankheitsverlauf *gemeinsam analysieren* kann. Das sind einerseits die Übergänge $NC/PR/CR \rightarrow P$ (Zeit bis zur Progression, kurz TTP), $P \rightarrow D$ (Restüberlebenszeit nach Versagen der letzten Therapie) und $FM \rightarrow D$ (Gesamtüberlebenszeit ab Metastasierung). Andererseits werden die Risikoveränderungen der Patientinnen durch im Follow-up aufgetretene zusätzliche Metastasierungsmuster ebenfalls aufgezeichnet (Übergänge $R_i \rightarrow R_j$). Man erkennt auch die Flexibilität der Datensatz-Konstruktion zur Modellierung unterschiedlicher stochastischer Prozesse. Mit Hilfe geeignet konstruierter zeitabhängiger Variablen wird die Prozessvergangenheit aufgezeichnet (Veränderung im Metastasierungsmuster, bisherige Therapien bzw. Therapieerfolge). Die Hazardfunktionen der einzelnen Übergänge können dann in Abhängigkeit dieser History-Variablen modelliert werden (z.B. zur Überprüfung der Markovbedingung des Prozesses).

		fixe Kovariablen: pat.-spez. Daten								übergangspez. Daten					
		IZ	Alter	RFI	ER	PR	Her2	Grad	pT	LK	ÜG	Start	Stop	Zeit	Stat
Therapiesequenz	7	73.6	27	pos	pos	0	G2	0	2	FM->CR	0	1.1	1.1	1	
	7	73.6	27	pos	pos	0	G2	0	2	CR->P	1.1	21	19.9	1	
	7	73.6	27	pos	pos	0	G2	0	2	P->NC	21	22.1	1.1	1	
	7	73.6	27	pos	pos	0	G2	0	2	NC->P	22.1	31	8.9	1	
	7	73.6	27	pos	pos	0	G2	0	2	P->NC	31	31.9	0.9	1	
	7	73.6	27	pos	pos	0	G2	0	2	NC->P	31.9	41.9	10	1	
	7	73.6	27	pos	pos	0	G2	0	2	PD->D	41.9	50.2	8.3	1	
Progression	7	73.6	27	pos	pos	0	G2	0	2	R1->R2	0	21	21	1	
	7	73.6	27	pos	pos	0	G2	0	2	R2->R3	21	31	10	1	
	7	73.6	27	pos	pos	0	G2	0	2	R3->D	31	50.2	19.2	1	
ÜLZ	7	73.6	27	pos	pos	0	G2	0	2	FM->D	0	50.2	50.2	1	

		zeitabhängige Kovariablen: Therapiehistory, Metastasierungsveränderung													
		IZ	Typ	Linie	Resp	Vresp	VRespD	KRespD	#Rem	#Resp	#CT	#HT	TherSeq	RespSeq	Met
Therapiesequenz	7	HT		1	CR										R1
	7	HT		1	CR										R1
	7	CT1	2	NC	CR		20	20	1	1	0	1	HT	CR	R2
	7	CT1	2	NC	CR		20	20	1	1	0	1	HT	CR	R2
	7	CT3	3	NC	NC		8.9	28.9	1	2	1	1	HT-CT1	CR-NC	R3
	7	CT3	3	NC	NC		8.9	28.9	1	2	1	1	HT-CT1	CR-NC	R3
	7				NC		10	38.9	1	3	2	1	HT-CT1-CT3	CR-NC-NC	R3
Progression	7														
	7														
	7														
ÜLZ	7						38.9	1	3	2	1	HT-CT1-CT3	CR-NC-NC	R1-R2-R3	

Tab. 7.1 Aufzeichnung des Multi-State-Prozesses einer Patientin in einer Datenmatrix. Erklärung der Variablenamen: Resp = Best Response, VResp = Best Response der vorigen Therapie, VRespD=TTP der letzten Therapie, KRespD = kumulative TTP , # Rem= Anzahl Remissionen (PR/CR), # Resp= Anzahl Responses (NC/PR/CR), # CT = Anzahl verabreichter Chemotherapien, # HT= Anzahl verabreichter Hormontherapien.

7.2 Modellierung der Sequenz von Therapiebeurteilungen

Zunächst modellieren wir, wie in Schritt 1 von Abschnitt 4.2 besprochen, die Sequenz der dichotomen Responsebeurteilungen (PD vs. NC/PR/CR) mit Hilfe von Modellen für diskrete kategoriale Zufallsgrößen. Vorweg sei angemerkt, dass die Modelle aufgrund der geringen Fallzahl in den einzelnen Subpopulationen

nur explorativen Charakter haben. Die Analysen sollen eher als Bestätigung der in der Kontingenztafelanalyse generierten Hypothesen bezüglich prädiktiver Faktoren für die Therapiesensitivität einer Patientin dienen.

7.2.1 Logistische Regressionsmodelle

Zur Identifikation multivariater prädiktiver Faktoren hinsichtlich eines positiven Therapieansprechens (NC/PR/CR vs. PD) wurden zunächst logistische Regressionsmodelle, getrennt für die einzelnen sequentiellen Therapielinien ermittelt. Neben Haupteffekten der Parameter PR, RFI bzw. HER-2/neu wurden Therapietyp*Kovariablen-Interaktionen bzw. Sequenzeffekte (Einfluss des vorigen Therapietyps bzw. Therapieerfolgs) getestet. Tab. 7.2 beinhaltet eine Zusammenfassung der logistischen Regressionsmodelle. Neben den p-Werten der Wald-Statistik sind Schätzungen der Regressionskoeffizienten bzw. der odds-ratios inklusive 95%-Konfidenzintervallen angeführt. Ein positiver Regressionskoeffizient ergibt eine odds-ratio > 1 und das bedeutet, dass die odds NC/PR/CR : PD innerhalb der jeweiligen Kategorie im Vergleich zur Referenzkategorie größer ist (oder das Risiko eines Therapieversagens geringer ist). Die positiven Auswirkungen auf das Therapieansprechen eines vorhandenen PR bzw. langen RFI zeigen sich auch im multivariaten Modell, jedoch konnten *keine signifikanten Interaktionen mit dem Therapietyp nachgewiesen werden*. Zudem zeigt sich der - unabhängig von den Faktoren RFI, PR und HER-2/neu - prädiktive Wert eines positiven Therapieansprechens. Speziell bei Patientinnen mit Remissionen in der Firstline-Therapie bestehen bei der Secondline-Therapie meist gute Chancen zumindest noch einen Tumorstillstand (NC) zu erreichen.

Für die zweite Therapielinie konnten außerdem *signifikante Sequenzeffekte* ($p=0.005$) gefunden werden, d.h. bestimmte Abfolgen von Therapien fielen durch besonders gutes bzw. schlechtes Therapieansprechen auf. Im logistischen Regressionsmodell wurde das Ansprechverhalten bestimmter Therapiesequenzen mit dem Overall-Ansprechen aller Sequenzen verglichen. Man erkennt, dass nach einer primären zytotoxischen Behandlung bei Wechsel auf ein anderes Chemotherapeutikum, schlechte Ansprechraten zu beobachten sind ($p = 0.015$, $\beta = -0.725$ bzw. $p = 0.001$, $\beta = -1.176$). Bei Beibehalten des selben Therapietyps als Resultat eines primären Ansprechens sind speziell bei hochwirksamen Chemotherapien (CT 1/2/4) auch im zweiten Schritt relativ gute Ansprechraten zu erzielen ($p = 0.017$, $\beta = 1.168$).

Parameter (Ref. Kat.)	S1				S2				S3			
	p-Wert	β	$\exp(\beta)$	95% KI	p-Wert	β	$\exp(\beta)$	95% KI	p-Wert	β	$\exp(\beta)$	95% KI
PR (neg.)	0.082	0.478	1.612	[0.941; 2.763]	0.009	0.753	2.123	[1.209; 3.726]	0.202	0.463	1.658	[0.800; 3.322]
Her2 (0-2/tk.)	0.429	-0.273	0.761	[0.380; 1.523]	0.012	-1.033	0.356	[0.159; 0.796]	0.925	0.045	1.046	[0.407; 2.690]
RFI (<=24 M.)	0.511	0.192	1.212	[0.683; 2.149]	0.096	0.486	1.621	[0.918; 2.863]	0.099	0.583	1.791	[0.897; 3.576]
PR*Ther.-Typ	0.627				0.139				0.413			
Her2*Ther.-Typ	0.066				0.172				0.466			
RFI*Ther.-Typ	0.516				0.868				0.559			
Erfolg der vorigen Ther.					0.174				0.241			
NC vs. PD					0.264	0.396	1.486	[0.742; 2.979]	0.096	0.625	1.869	[0.895; 3.902]
PR/CR vs. PD					0.062	0.816	2.261	[0.958; 5.332]	0.419	0.460	1.583	[0.520; 4.822]
Sequenz					0.005				0.316			
HT-C1/2/4 vs. overall					0.111	1.344	3.835	[1.410; 10.432]				
CT1/2/4-CT1/2/4 vs. overall					0.017	1.168	3.215	[1.239; 8.344]				
CT1/2/4-CT3 vs. overall					0.015	-0.725	0.484	[0.270; 0.870]				
CT3-CT1/2/4 vs. overall					0.001	-1.178	0.308	[0.161; 0.590]				

Tab. 7.2 Ergebnisse der logistischen Regressionsmodelle für das Ansprechverhalten in den drei sequentiellen Therapielinien (Responsekategorien NC/PR/CR vs. PD).

7.2.2 Modelle für abhängige kategoriale Mehrfachbeobachtungen

Für das Patientenkollektiv der 147 Patientinnen, die mindestens drei evaluierbare palliative Therapien verabreicht bekamen, wurden zwei unterschiedliche Modelle für abhängige Mehrfachbeobachtungen angepasst (vgl. Abschnitt 5.5.1.3). Die interessierende mehrdimensionale Zufallsgröße (Y_1, Y_2, Y_3) ist jeweils die Sequenz der drei dichotomen Responsebeurteilungen (CR/PR/NC und PD) pro Patientin. Das marginale Logit-Modell ermöglicht einerseits die Identifizierung von „globalen“ prädiktiven Faktoren, die über den gesamten palliativen Verlauf einen Einfluss haben, andererseits eine Quantifizierung des durch die bereits vorhergehenden Therapien induzierten Resistenzeffekts. Das loglineare Modell evaluiert nicht durch Kovariablen erklärbar stochastische Abhängigkeiten sequentieller Therapieschritte (globale Therapiesensitivität einer Patientin).

Marginale Modellierung prädiktiver Faktoren

Die Ergebnisse der koordinatenweisen logistischen Modelle (Tab. 7.2) für die einzelnen Therapieschritte lassen vermuten, dass es sich beim *RFI* bzw. *PR* durchaus um „globale“ prädiktive Faktoren handeln dürfte, die das Ansprechverhalten in allen drei Therapielinien signifikant beeinflussen. Eventuell steckt auch im HER-2/neu-Rezeptor prädiktive Information. Aufgrund der großen Anzahl an fehlenden Werten und der starken Korrelation mit RFI ist jedoch eine multivariate Evaluierung dieses Parameters nicht möglich. Die gemeinsame Modellierung der sequentiellen Responsebeurteilungen

in den drei Therapieschritten mit Hilfe des Logit-Modells (5.69) ermöglicht die Quantifizierung von Kovariableneffekten auf die Randverteilungen der Responderaten (sogenannte „marginale“ Effekte, vgl. auch Abschnitt 5.3.2). Zusätzlich wird mit Hilfe eines Innersubjektfaktors (entspricht dem Parameter β_t im Modell (5.69)) die Abnahme der Responderaten in den Folgetherapielinien quantifiziert, weiters werden mit Hilfe von Interaktionsparametern γ_{it} Wechselwirkungen zwischen Therapieschritt und Prognosefaktoren getestet. Tab. 7.3 beinhaltet die Ergebnisse des Logit-Modells für abhängige Mehrfachbeobachtungen. Das Modell bestätigt die bereits mit den koordinatenweisen logistischen Modellen beobachteten besseren Ansprechraten bei positivem PR bzw. langem RFI. Der signifikante Overall-Test des Innersubjektfaktors „Therapielinie“ bedeutet, dass die Hypothese der *Randhomogenität* (engl.: marginal homogeneity) der Responderaten verworfen werden muss [Agresti 1990, Kap.11], d.h. es besteht nicht über alle Therapieschritte die selbe Erfolgswahrscheinlichkeit. Die Kontrastparameter (Y_i vs. Y_j) quantifizieren die Verschlechterungen der Ansprechraten in den sequentiellen Therapielinien (vor allem zwischen First- und Secondline-Therapie).

Parameter (Ref.-Kat.)	p-Wert	β	$\exp(\beta)$	95% KI
PR (neg.)	0.004	0.340	1.405	[1.119; 1.404]
RFI (≤ 24 M.)	0.108	0.186	1.204	[0.959; 1.204]
Therapielinie	0.002			
Y_2 vs. Y_1	<0.001	-0.566	0.568	[0.425; 0.568]
Y_3 vs. Y_2	0.083	0.226	1.254	[0.969; 1.254]
PR*Therapielinie	0.706			
RFI*Therapielinie	0.580			

Tab. 7.3 Ergebnisse des marginalen Logit-Modells der Responsebeurteilungen der ersten drei palliativen Therapien.

Modellierung der Abhängigkeit sequentieller Therapieschritte

Zusätzlich wurde die Sequenz von Responsebeurteilungen mit Hilfe eines loglinearen Modells modelliert, um festzustellen, ob stochastische Abhängigkeiten im Ansprechverhalten einer Patientin existieren, die unabhängig von Prognosefaktoren sind. Im Gegensatz zum marginalen Logit-Modell, das die sequentiellen Responsebeurteilungen als eine abhängige Variable ansieht, die für mehrere Levels eines Innersubjektfaktors beobachtet wurde, werden in einem loglinearen Modell die Mehrfachbeobachtungen als einzelne Zufallsvariablen betrachtet. Die stochastischen Abhängigkeiten zwischen den

einzelnen Variablen werden durch Wechselwirkungsterme modelliert. Tab. 7.4 zeigt die Ergebnisse eines saturierten loglinearen Modells ($Y_1 * Y_2 * Y_3$), zunächst ohne Kovariablen. Die signifikanten Zweifach-Interaktionsterme ($Y_1 * Y_2$) bzw. ($Y_2 * Y_3$) des Modells können als stochastische Abhängigkeiten aufeinanderfolgender Therapieschritte interpretiert werden. Die nicht signifikanten Interaktionsparameter ($Y_1 * Y_2 * Y_3$) bzw. ($Y_1 * Y_3$) deuten darauf hin, dass weiter zurückliegende Responses keinen Einfluss mehr auf die Wahrscheinlichkeit zukünftiger Therapieerfolge haben.

Parameter	p-Wert	β	95% KI
Y_1	< 0.001	-0.563	[-0.761; -0.365]
Y_2	0.499	0.068	[-0.132; 0.267]
Y_3	0.687	-0.034	[-0.197; 0.131]
Y_1*Y_2	0.003	0.304	[0.106; 0.502]
Y_2*Y_3	0.044	0.169	[0.004; 0.333]
Y_1*Y_3	0.684	0.041	[-0.153; 0.235]
$Y_1*Y_2*Y_3$	0.516	-0.065	[-0.263; 0.133]

Tab. 7.4 Loglineares Modell für die Responsesequenz (Y_1, Y_2, Y_3).

Parameter	p-Wert	β	95% KI
Y_1	< 0.001	-0.511	[-0.721; -0.301]
Y_2	< 0.001	0.103	[-0.111; 0.316]
Y_3	0.753	0.039	[-0.139; 0.217]
Y_1*Y_2	0.000	0.299	[0.089; 0.509]
Y_2*Y_3	0.466	0.129	[-0.051; 0.309]
$Y_1*Y_2*Y_3$	0.429	-0.094	[-0.327; 0.139]
$PR*Y_1$	0.035	0.218	[0.016; 0.419]
$PR*Y_2$	0.603	0.054	[-0.149; 0.258]
$PR*Y_3$	0.197	0.116	[-0.058; 0.290]
$RFI*Y_1$	0.553	0.063	[-0.239; 0.365]
$RFI*Y_2$	0.603	0.055	[-0.154; 0.265]
$RFI*Y_3$	0.101	0.144	[-0.029; 0.316]

Tab. 7.5 Loglineares Modell für die Responsesequenz (Y_1, Y_2, Y_3) unter Einbeziehung von Kovariablen.

Um zu erklären, ob die Abhängigkeiten zwischen zwei sequentiell verabreichten Therapielinien anhand bekannter prädiktiver Faktoren erklärbar sind, wurde das loglineare Modell um die in den koordinatenweisen logistischen Modellen signifikanten Parameter PR bzw. RFI erweitert (Tab. 7.5). Die Tatsache, dass der Term ($Y_1 * Y_2$) dennoch signifikant bleibt, bestätigt wiederum die

Hypothese, dass das Firstline-Therapieansprechen ein unabhängiger prädiktiver Indikator für die (globale) Therapiesensitivität der Patientinnen in den nachfolgenden Therapielinien ist.

Zur besseren Übersichtlichkeit wollen wir die wichtigsten Ergebnisse der Modellierung der Responsebeurteilungen nun nochmals kurz zusammenfassen:

- Die Wahrscheinlichkeit ein positives Therapieansprechen zu erreichen nimmt mit Fortlauf der Therapieschritte deutlich ab (Resistenzeffekt).
- Es existieren offensichtlich Faktoren, die die Therapiesensitivität einer Patientin signifikant beeinflussen (prädiktive Faktoren). Das sind der *Progesteronrezeptor*, *RFI* (vor allem bei Hormontherapien) und vielleicht noch der *HER-2/neu-Status*. *RFI* dürfte dabei als Surrogatvariable von zusätzlichen, heute noch unbekanntem, prädiktiven Faktoren für das Ansprechen auf Hormontherapien zu stehen. Ein weiterer wichtiger etablierter prädiktiver Faktor für ein Hormontherapieansprechen, der Östrogenrezeptor, kann im Zusammenhang mit dem adaptiven Therapieschema für dieses Kollektiv nicht evaluiert werden.
- Im Firstline-Therapieansprechen liegt offenbar zusätzliche unabhängige prädiktive Information, d.h. anhand des Therapieerfolgs der ersten palliativen Therapie kann die Therapiesensitivität einer Patientin eingeschätzt werden (natürlich nur bei Wahl der richtigen Firstline-Therapie).
- Bestimmte Therapieabfolgen zeigen besonders gutes bzw. schlechtes Therapieansprechen. Bei primärem Chemotherapieversagen sind in den Folgetherapielinien auch mit hochtoxischen Zytostatika kaum noch Erfolge zu erzielen (offensichtliche „Chemoresistenz“ des Tumors). Hochwirksame Chemotherapien sozusagen als Rettungstherapien bei primärem Therapieversagen einzusetzen, scheint nur nach hormonellen Therapieschritten zielführend zu sein. Jedoch sind bei gutem Firstline-Ansprechen auf ein bestimmtes Chemotherapeutikum auch mit den Folgetherapien desselben Therapietyps häufig durchaus gute Erfolge zu erzielen. Solche Sequenzeffekte sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da das schlechte Abschneiden bestimmter Sequenzen

meist nicht der Sequenz an sich zuzuschreiben ist, sondern z.B. einer Therapieresistenz des Tumors an sich. Bestimmte Sequenzen treten also überhaupt erst auf, da mit unterschiedlichsten Therapiemodalitäten keinerlei Erfolge erzielt werden konnten.

7.3 Analyse der Verweildauern in den Responsezuständen

7.3.1 Univariate Vergleiche der Verweildauerfunktionen zwischen unterschiedlichen Zuständen des Multi-State-Modells

Zur Schätzung der einzelnen Verweildauerfunktionen des Multi-State-Modells aus Abschnitt 4.2 wurde der nichtparametrische *Kaplan-Meier-Schätzer* verwendet. In einem ersten Schritt wurden die Kurven unterschiedlicher Subpopulationen geplottet und mit Hilfe der in Abschnitt 5.1.4 vorgestellten globalen Tests verglichen (Log-Rang-Test und Peto-Wilcoxon-Test). Als Beispiel sind in Abb. 7.2 die Verweildauerfunktionen unterschiedlicher Übergänge für PR-positive/uk. bzw. PR-negative Patienten dargestellt; weitere Kaplan-Meier-Kurven sind im Anhang A3.2 ersichtlich. Der steile Abfall der Kurven zum Zeitpunkt des Therapiebeginns verdeutlicht den Anteil an Therapieversagern (Best Response = PD). Die Kurven ermöglichen somit eine erste Visualisierung potentieller prädiktiver sowie auch prognostischer Effekte wichtiger tumorspezifischer Parameter.

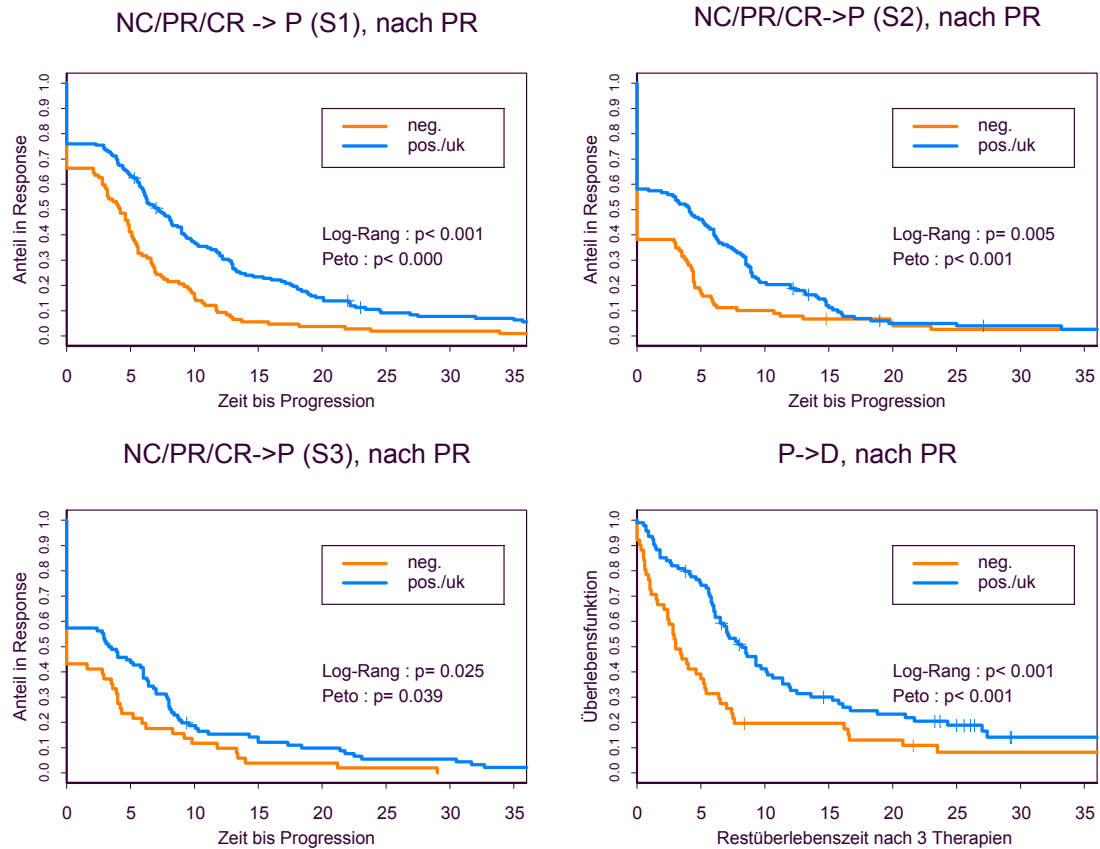


Abb. 7.2 Kaplan-Meier-Schätzungen der Verweildauerfunktionen bezüglich unterschiedlicher Übergänge des Multi-State-Modells getrennt nach Progesteronrezeptor-Status.

Tab. 7.6 fasst die Ergebnisse der univariaten Vergleiche der Überlebenskurven hinsichtlich unterschiedlicher Übergänge des Multi-State-Modells zusammen. Als Zielgrößen wurden die *Zeit bis zur Progression* (TTP für S1-S3), die *Restüberlebenszeit nach dem Versagen der letzten, maximal dritten Therapie* und die *Gesamtüberlebenszeit ab Metastasierung* ($\ddot{U}LZ_{FM}$) gewählt. Neben patienten- bzw. tumorspezifischen Parametern als fixe Kovariablen, wurden zusätzlich zeitabhängige Kovariablen generiert um die wesentliche Information der Therapiesequenzen geeignet zusammenzufassen. Die Variable *Max.Resp.* bedeutet die maximale in den ersten drei Therapieschritten erreichte Therapieantwort. Die Variablen $\# Resp.$ und $\# Ther.$ zeichnen die Anzahl bereits verabreichter Therapien bzw. Therapieerfolge auf. Der zeitabhängige Parameter *Metastasierung* entspricht dem Metastasierungstyp zu Beginn des jeweiligen Abschnitts der palliativen Phase. Die Indikatorvariable *vorige TTP*

beinhaltet die Information, ob mit der vorigen Therapie ein Ansprechen länger als 6 Monate erzielt wurde. Weiters wurden verschiedene kumulative Variablen konstruiert, die die Anzahl bisher verabreichter Chemotherapien bzw. positiver Responses und Responses länger als 6 Monate beinhalten. Traten während der Sequenzen neue zusätzliche Metastasierungen auf, wurde das ebenfalls in einer zeitabhängigen Indikatorvariable festgehalten. Die Analysen wurden sowohl für das Gesamtkollektiv als auch stratifiziert nach Therapietyp (Chemotherapie vs. Hormontherapie) durchgeführt. Durch diesen ersten, rein explorativen Vergleich der Verweildauerkurven einzelner Übergänge sollen Hypothesen hinsichtlich komplexerer Kovariablenphänomene, wie zeitabhängige Effekte, Wechselwirkungen zwischen Prognosefaktoren und Therapietypen oder auch Veränderungen von Kovariableneffekten im Verlauf der palliativen Phase, generiert werden. Die Hypothesen werden dann mit der in Abschnitt 7.3.4 durchgeführten multivariaten Multi-State-Modellierung überprüft.

Parameter	Zielgröße			TTP1			TTP2			TTP3			TTD	ÜLZ_FM
	HT	CT	ges.	HT	CT	ges.	HT	CT	ges.	HT	CT	ges.	ges.	
<i>fixe Parameter</i>														
Alter (35,50,65)	-	-	0.824	-	-	0.824	-	-	0.426	-	-	0.868	0.868	0.687
LK-Befall (0 vs. 1-3 vs. 4-10 vs.>10)	-	-	0.770	-	-	0.705	-	-	0.317	-	-	0.715	0.715	0.728
pT (1/2 vs. 3/4)	-	-	0.934	-	-	0.028	-	-	0.480	-	-	0.176	0.176	0.817
HorRez (beide neg. vs. min. 1 pos.)	-	0.049	< 0.001	-	0.010	< 0.001	-	0.671	0.010	-	-	< 0.001	< 0.001	< 0.001
ER (neg. vs. pos./nk.)	-	0.400	0.119	-	0.035	0.004	-	0.335	0.028	-	-	0.034	0.034	< 0.001
PR (neg. vs. pos./nk.)	0.001	0.021	< 0.001	0.212	0.027	0.010	0.002	0.797	0.030	0.002	0.797	0.030	< 0.001	< 0.001
ER/PR-Kombination	0.006	0.120	< 0.001	0.032	0.068	< 0.001	0.001	0.698	0.033	0.001	0.698	0.033	< 0.001	< 0.001
Grading (1/2 vs. 3/4)	0.039	0.529	0.064	0.333	0.035	0.030	0.201	0.344	0.116	0.201	0.344	0.116	0.141	0.004
RFI (1-24 M. vs. >24 M./p.m.)	0.467*	0.223*	0.109*	0.007*	0.574*	0.013*	0.039*	0.344*	0.036*	0.039*	0.344*	0.036*	0.020	< 0.001
Her2-neu (0-2/nk. vs. 3)	0.489	0.751	0.499	0.232	0.259	0.069	0.002	0.608	0.073	0.002	0.608	0.073	0.052	0.012
<i>therapiespez. Parameter</i>														
Therapietyp (CT vs. HT)	-	-	0.000	-	-	0.004	-	-	0.076	-	-	-	-	-
Best Resp. (NC vs. PR/CR)	-	-	0.298	-	-	0.004	-	-	0.797	-	-	-	-	-
Best Resp. (S1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.002
Best Resp. (S2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	< 0.001
Best Resp. (S3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	< 0.001
Max. Resp. (S1-S3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	< 0.001
# Resp. (S1-S3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	< 0.001
# Ther. (S1-S3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	< 0.001
<i>zeitabhängige Parameter (History)</i>														
Metastasierung (zu Beginn)	0.743	0.795	0.403	0.373	0.014	0.070	0.685	0.012	0.037	0.685	0.012	0.037	0.069	0.004
vorige Best Resp. (PD vs. NC vs. PR/CR)	-	-	-	-	-	0.085*	-	-	0.375*	-	-	0.375*	0.120	-
vorige TTP (< 6 M. vs. >=6 M.)	-	-	-	-	-	0.035*	-	-	0.095*	-	-	0.095*	0.120	-
# bisheriger CT	-	-	-	0.763*	0.017*	0.008	0.044*	0.326	0.016*	0.044*	0.326	0.016*	0.025	-
# bisheriger Resp. (NC/PR/CR)	-	-	-	0.252*	0.299*	0.055*	0.631*	0.045*	0.349*	0.631*	0.045*	0.349*	0.169	-
# Resp. mit TTP >=6 M.	-	-	-	0.844	0.271	0.263	0.889	0.403	0.402	0.889	0.403	0.402	0.001	-
Risikoveränderung (zus. Met.)	-	-	-	0.783	0.225	0.116	0.026	0.640	0.002	0.026	0.640	0.002	0.809	0.265

Tab. 7.6 Ergebnisse der globalen Vergleiche der Kaplan-Meier-Kurven. Die p-Werte beziehen sich grundsätzlich auf die Log-Rang-Statistik, während bei nicht-proportionalen Effekten, z.B. aufgrund unterschiedlicher Ansprechraten, der Peto-Wilcoxon-Test verwendet wurde (mit * gekennzeichnet).

7.3.2 Hypothesengenerierung - Detaillierung des statistischen Modells

7.3.2.1 Prognostische Parameter in der palliativen Phase

Die Parameter *Alter*, *axillärer Lymphknotenbefall* und *Tumorgröße* haben offensichtlich keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf ab Metastasierung und werden deshalb in allen weiteren Analysen nicht berücksichtigt. Wichtige prognostische Information für den Krankheitsverlauf ab Metastasierung steckt jedoch in folgenden Parametern (vgl. Kaplan-Meier Kurven im Anhang A3.2.2):

- **Hormonrezeptoren (ER/PR)**

Die explorativen Analysen lassen vermuten, dass Hormonrezeptoren offensichtlich die wichtigsten Faktoren im metastasierten Stadium sind. Univariat sind sowohl der ER als auch der PR für alle Teilintervalle ab Metastasierung als prognostische Faktoren nachweisbar. Die getrennte Evaluierung der prognostischen Bedeutung der beiden Hormonrezeptoren ist aufgrund der *starken Korrelation zwischen ER und PR* problematisch, weshalb zusätzlich Analysen mit einer vierstufigen ER/PR-Kombinationsvariable (vgl. Abschnitt 3.2.1) durchgeführt wurden. Die Analysen zeigen, dass der stärkste Kontrast zwischen Patientinnen mit keinem positiven Rezeptor bzw. mindestens einem positiven Rezeptor zu beobachten ist. Der ER ist ein etablierter wichtiger prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf eine Hormontherapie, sein prognostischer Wert dürfte aber geringer sein als der des PR. Dabei muss man natürlich auch die Korrelation mit dem Therapietyp berücksichtigen (vgl. unten). Die prognostische Bedeutung der Hormonrezeptoren (vor allem des PR) dürfte sowohl bei Hormon- als auch bei Chemotherapien zum Tragen kommen; dieser Effekt bleibt auch über den gesamten Krankheitsverlauf (auch nach Ende der letzten palliativen Therapie) beobachtbar (vgl. Diskussion in Kapitel 8).

- **Grading**

Univariat betrachtet erscheint das histopathologische Grading als signifikanter Faktor für die Gesamtüberlebenszeit, wobei Patientinnen mit G1/2-Tumoren in jedem Teilintervall tendenziell besser abschneiden als Patientinnen mit stark undifferenzierten Tumoren (G3/4). Ein

schwacher Effekt, der bei Hormontherapien stärker zu sein scheint, ist auch hinsichtlich der Dauer der Ansprechintervalle zu beobachten.

- **Rezidivfreies Intervall**

Betrachten wir die 3 klinisch relevanten RFI-Kategorien hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit ab Metastasierung fällt auf, dass die Gruppe der Patientinnen mit kurzem RFI (1-24 Monate) im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen signifikant schlechter abschneidet. Die Kaplan-Meier Analysen hinsichtlich der unterschiedlichen Teilintervalle deuten somit darauf hin, dass im Parameter *RFI sowohl prädiktive als auch prognostische Information* stecken könnte.

- **Onkogen HER-2/neu**

Aufgrund der geringen Zahl gültiger HER-2/neu- Bestimmungen wurde die Gruppe der Patientinnen mit unbekanntem HER-2/neu-Status mit dem Kollektiv der Nicht-Exponierten (Normalwerte, Her2 = 0-2) zusammengelegt und mit der Population der Risiko-Exponierten (Her2 = 3) verglichen. Diese Tatsache verringert natürlich die Power der statistischen Verfahren, da der wahre Effekt unterschätzt wird. Dennoch ist der HER-2/neu-Status univariat evaluiert ein signifikanter Faktor für die Gesamtüberlebenszeit ab Metastasierung. Für die Ansprechintervalle sind jedoch nur leichte Tendenzen beobachtbar.

- **Metastasierungsmuster**

Betrachten wir die Gesamt-Überlebenskurven der 4 Risikostrata erkennen wir dass die Gruppe mit ausschließlicher Lymphknotenmetastasierung (MET I) deutlich besser abschneidet. Die Hochrisikogruppen MET III, MET IV hingegen fallen zu Beginn im Vergleich zu MET II ab, danach nähern sich die Kurven jedoch. Die Ursache dürfte in einer Veränderung des Risikoprofils der METII/III-Patientinnen, durch im Follow-up aufgetretene zusätzliche Metastasierungsmuster, liegen (vgl. Abschnitt 7.4). Betrachten wir die Ansprechintervalle der drei Therapielinien fällt auf, dass im ersten Therapieschritt keine Unterschiede bemerkbar sind, danach jedoch die Gruppe MET I deutlich besser abschneidet bzw. die Gruppe MET IV nach unten abfällt. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass sich die prognostische Bedeutung der Metastasierungsmuster im Laufe der

palliativen Phase verändern, speziell die negativen Effekte viszeraler Metastasen scheinen im Laufe der palliativen Phase zuzunehmen.

- **Palliative Therapie**

Das Therapieansprechen ist, univariat evaluiert, ein signifikanter Prädiktor für die Überlebenszeit ab Metastasierung. Der Effekt konnte für jede der ersten drei Therapielinien sowohl für die Best Response- als auch die Ansprechdauerkategorien (TTP ≤ 6 Mon. bzw. TTP > 6 Mon.) beobachtet werden. Auffällig ist, dass die Gruppe der Therapieversager deutlich abfällt, während zwar ein Trend, jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Remissionen (PR/CR) und Stabilisierungen (NC) zu beobachten ist. Weiters ist zu beobachten, dass *Patienten unter Hormontherapie signifikant längere Ansprechintervalle* haben als Chemotherapie-Patienten. Da unter Chemotherapie hingegen leicht höhere Ansprechraten erzielt werden konnten, kreuzen sich die Überlebenskurven (*nichtproportionaler Effekt*).

7.3.2.2 Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs von der bisherigen Krankengeschichte (History)

Grundvoraussetzung, um unverzerrte Schätzungen der Verweildauerfunktionen bzw. Log-Rang-Statistiken zu erhalten, ist die stochastische Unabhängigkeit der Observationen. Bedingung dazu ist, dass die Patientinnen, die einen bestimmten Zustand des Multi-State-Modells erreicht haben, z.B. einen Responsezustand in einer höheren Therapielinie, keine unberücksichtigte klinisch relevante Vergangenheit haben, ansonsten kommt es zu korrelierten, gruppierten Observationen.

Mit Hilfe einer Menge zeitabhängiger Variablen wurde die relevante prognostische Information der Prozessvergangenheit (History) ermittelt (Überprüfung der Markovbedingung). Die zeitabhängigen Variablen wurden so konstruiert, dass der Wert der Variable, zu einem bestimmten Zeitpunkt evaluiert, die Teilinformationen des bisherigen palliativen Therapieverlaufs zusammenfasst. Dann wurden die Überlebenskurven der Ansprechintervalle der zweiten und dritten Therapielinie bzw. die Restüberlebenszeit nach Versagen der letzten Therapie in Abhängigkeit dieser Faktoren, die den zu Beginn der

Intervalle evaluierten zeitabhängigen Variablen entsprechen, geplottet. Bezüglich der Ansprechintervalle konnte folgendes beobachtet werden:

- **„Globale“ Therapiesensitivität der Responder:** Bei gutem Ansprechen (Best Response) bzw. langem Responseintervall ($TTP > 6$ Monate) in der aktuellen Therapielinie sind auch im nächsten Therapieschritt bessere Ansprechraten und somit auch tendenziell längere Responseintervalle zu beobachten als bei primärem Therapieversagen. Dieser Effekt wurde bereits bei der Modellierung der Sequenz von Responsebeurteilungen in Abschnitt 7.2 festgestellt und dürfte unter Umständen zum Teil durch gemeinsame günstige, aber uns noch unbekannte Prognosefaktoren erklärbar sein.
- **Resistenzeffekte durch Chemotherapie-Sequenzen:** Die Anzahl bisher verabreichter Chemotherapien hat offenbar einen negativen Einfluss auf die Ansprechraten und auch die Responseintervalle der nachfolgenden Therapielinien. Dieser Effekt wurde ebenfalls bereits bei der Analyse der Responsesequenzen beobachtet. Speziell Sequenzen mehrerer Chemotherapien scheinen nicht den gewünschten Erfolg zu bringen.
- **Risikoveränderung als Indikator für schnellere Tumorprogression:** Tritt während oder nach einer Therapielinie ein neues zusätzliches Metastasierungsmuster auf, sind im nächsten Therapieschritt kürzere Ansprechzeiten zu beobachten. Diese Beobachtung konnte vor allem bei der dritten Therapielinie gemacht werden, da die meisten Risikoveränderungen nach 2 Therapielinien stattgefunden haben.

Die univariaten Analysen lassen also vermuten, dass der beobachtete Multi-State-Prozess durchaus ein *erweiterter (bedingter) Markovprozess* sein könnte. Die wesentliche Determinierung des Krankheitsverlaufs ab Metastasierung basiert offensichtlich auf bereits etablierten Prognosefaktoren, während im bisherigen Krankheitsverlauf mit Ausnahme des rezidivfreien Intervalls und der Anzahl bereits verabreichter Chemotherapien keine zusätzliche prognostische Information steckt.

Nun beginnen wir mit der Phase der multivariaten Multi-State-Cox-Modellierung. Zunächst sollen Cox-Modelle mit konstanten und zeitabhängigen Variablen klären, ob die beobachteten univariaten Phänomene tatsächlich kausale Effekte prognostischer Faktoren sein könnten. Zusätzlich werden wie in

der univariaten Analyse künstliche, zeitabhängige Variablen auf die Hazardraten modelliert, um zu zeigen, ob in der Prozessvergangenheit tatsächlich unabhängige prognostische Bedeutung steckt. Gelingt es die stochastische Abhängigkeit sequentieller Ansprechintervalle vollständig durch konstante Kovariablen¹ zu modellieren, würde das bedeuten, dass der zugrunde liegende Prozess ein *Markovprozess* ist. Anderenfalls werden wir versuchen, die Abweichungen von der Markovbedingung mit Hilfe eines multivariaten zeitabhängigen Prozesses $Z(t)$ geeignet zu modellieren (Modellierung als „partieller“ *Markovprozess*).

7.3.3 Getrennte Cox-Modellierung unterschiedlicher Multi-State-Übergangintensitäten

Die Ergebnisse der univariaten Kaplan-Meier Analysen bilden die Basis zur Konstruktion der multivariaten Cox-Modelle. Ausgehend von einem Grundmodell mit allen univariat signifikanten Kovariablen wurden durch Hinzunahme bzw. Elimination verschiedener Terme unterschiedliche Modelle erprobt. Als Zielgrößen wurden die Ansprechintervalle der ersten drei Therapielinien (TTP1-3) und die Restüberlebenszeit nach Versagen der dritten Therapie evaluiert.

Die Proportionalitätsbedingung wurde graphisch mit Hilfe von *Log-Log-Plots* bzw. mit dem *Signifikanztest basierend auf den Schönfeldresiduen* überprüft (PH-Test, vgl. Abschnitt 5.2.4). In den Tab. 7.7a bzw. 7.7b sind die Ergebnisse der resultierenden Cox-Modelle für unterschiedliche Zielgrößen angeführt. Neben Punkt- bzw. Intervallschätzungen der einzelnen Regressionsparameter sind das Signifikanzniveau der Wald-Test-Statistik sowie der PH-Teststatistik angeführt. Zusätzlich zur modellbasierten Schätzung des Standardfehlers der Parameterschätzer auf Grundlage der Informationsmatrix (5.24) ist zusätzlich die robuste Resampling-Schätzung (5.30) angeführt. Die Parametrisierung bei mehrstufigen Faktoren wurde so gewählt, dass die einzelnen Faktorstufen bezüglich einer Referenzkategorie verglichen werden.

¹ Dazu betrachten wir die VerlaufsvARIABLE RFI sozusagen als Surrogat einer nicht beobachtbaren konstanten Kovariable.

Zielgröße Parameter (Referenzkategorie)	TTP1 (n=270)								TTP2 (n=223)							
	p-Wert	β	SE(β)	SE _R (β)	exp(β)	95% KI		p-Wert _{PI}	p-Wert	β	SE(β)	SE _R (β)	exp(β)	95% KI		p-Wert _{PI}
<i>Basismodell</i>						UG	OG							UG	OG	
HorRez (beide neg.)	<0.001	-0.241	0.073	0.068	0.786	0.688	0.898	0.747	<0.001	-0.298	0.085	0.055	0.742	0.666	0.827	0.403
ER (neg.)	0.540	0.041	0.074	0.067	1.042	0.914	1.188	0.654	0.003	-0.198	0.081	0.058	0.820	0.732	0.919	0.104
PR (neg.)	<0.001	-0.327	0.076	0.067	0.721	0.632	0.822	0.813	0.100	-0.119	0.077	0.073	0.888	0.769	1.024	0.263
ER/PR-Komb. (ER-/PR-)	<0.001								<0.001							
ER+/PR-	0.880	-0.015	0.123	0.099	0.985	0.811	1.196	0.686	0.025	-0.208	0.132	0.093	0.812	0.677	0.975	0.470
ER-/PR+	0.002	-0.641	0.262	0.209	0.527	0.350	0.793	0.240	<0.001	-0.749	0.302	0.211	0.473	0.313	0.715	0.836
ER+/PR+	0.050	-0.309	0.182	0.157	0.734	0.540	0.999	0.787	<0.001	-0.603	0.206	0.131	0.547	0.423	0.707	0.928
Grading (1/2)	0.130	0.089	0.064	0.059	1.093	0.974	1.227	0.323	0.044	0.117	0.070	0.058	1.124	1.003	1.259	0.770
RFI (>24M./p.m.)	0.710	0.022	0.064	0.059	1.022	0.911	1.148	0.148	0.042	0.113	0.072	0.056	1.120	1.003	1.250	0.726
Metastasierung (MET1)	0.257					1.000	1.000		0.059							
MET2	0.350	0.184	0.099	0.094	1.202	1.000	1.445	0.602	0.024	0.330	0.173	0.146	1.391	1.045	1.852	0.826
MET3	0.180	0.283	0.224	0.212	1.327	0.876	2.011	0.055	0.066	0.703	0.420	0.382	2.020	0.955	4.270	0.334
MET4	0.200	0.289	0.260	0.227	1.335	0.856	2.083	0.138	0.003	0.894	0.346	0.301	2.445	1.355	4.410	0.823
Therapietyp (HT)	0.005	0.196	0.082	0.070	1.217	1.061	1.395	0.092	0.004	0.113	0.080	0.064	1.120	0.988	1.269	0.054
Therapietyp*Grading (HT)	0.064	-0.115	0.069	0.062	0.891	0.789	1.007	0.472	0.840	-0.012	0.073	0.061	0.988	0.877	1.114	0.169
Therapietyp*RFI (HT)	0.730	-0.022	0.067	0.065	0.978	0.861	1.111	0.964	0.100	-0.101	0.073	0.061	0.904	0.802	1.019	0.691
Her2 (0-2/unk.)	0.990	0.001	0.101	0.086	1.001	0.846	1.185	0.611	0.390	0.061	0.099	0.071	1.063	0.925	1.222	0.116
<i>History</i>																
Risikoveränderung (keine)	-	-	-	-	-	-	-	-	0.470	0.048	0.088	0.067	1.049	0.920	1.196	0.721
# Therapien kum. (1 Ther.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2 Ther.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3 Ther.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
# CT kum. (keine CT)	-	-	-	-	-	-	-	-	0.190	-	-	-	-	-	-	-
1 CT	-	-	-	-	-	-	-	-	0.190	0.088	0.086	0.066	1.092	0.959	1.243	0.134
2 CT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3 CT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
vorige Best Response (PD)	-	-	-	-	-	-	-	-	0.360	-	-	-	-	-	-	-
NC	-	-	-	-	-	-	-	-	0.890	0.009	0.085	0.069	1.009	0.881	1.155	0.312
PR/CR	-	-	-	-	-	-	-	-	0.580	-0.091	0.234	0.165	0.913	0.661	1.262	0.204
vorige TTP >6 M. (nein)	-	-	-	-	-	-	-	-	0.700	-0.021	0.073	0.056	0.979	0.877	1.093	0.257
# Resp. kum. (keine)	-	-	-	-	-	-	-	-	0.079	-	-	-	-	-	-	-
1 Resp.	-	-	-	-	-	-	-	-	0.079	-0.020	0.080	0.069	0.980	0.856	1.122	0.292
2 Resp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3 Resp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
# TTP >6 M. kum. (keine)	-	-	-	-	-	-	-	-	0.700	-	-	-	-	-	-	-
1 TTP>=6 M.	-	-	-	-	-	-	-	-	0.700	-0.021	0.073	0.056	0.979	0.877	1.093	0.257
2 TTP>=6 M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3 TTP>= 6 M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab.7.7a Ergebnisse der Cox-Modelle für die Zeit bis zur Progression (S1 bzw. S2). Die Parameter des Basismodells wurden stratifiziert nach Therapietyp ermittelt, wobei unterschiedliche Hormonrezeptorvariablen verwendet wurden, entweder ER u. PR oder ER/PR-Kombination oder die aggregierte Variable HorRez. Als Responses wurden NC, PR oder CR-Verläufe gewertet.

Effekte der Prognosefaktoren bzw. Therapie

Die *Hormonrezeptoren* bleiben auch im multivariaten Modell die wichtigsten Prädiktoren für die einzelnen Teilabschnitte in der metastasierten Phase. Betrachten wir in Abb. 7.3 die adjustierten Hazardkurven der Ansprechintervalle bzw. der Restüberlebenszeit nach der dritten Therapie erkennen wir, wie bereits univariat festgestellt, dass dem PR größere prognostische Bedeutung zukommt, die Gruppe mit keinem positiven Rezeptor jedoch am stärksten abfällt. Dieser günstige Effekt der Hormonrezeptoren bleibt auch nach der letzten Therapie aufrecht.

Zielgröße	TTP3 (n=147)								TTD (nach 3 Therapien, n=147)							
	p-Wert	β	SE(β)	SE _R (β)	exp(β)	95% KI		p-Wert _{PH}	p-Wert	β	SE(β)	SE _R (β)	exp(β)	95% KI		p-Wert _{PH}
<i>Basismodell</i>																
						UG	OG							UG	OG	
HorRez (beide neg.)	0.002	-0.283	0.118	0.091	0.754	0.598	0.950	0.921	0.001	-0.507	0.121	0.126	0.602	0.475	0.764	0.464
ER (neg.)	0.046	-0.129	0.099	0.065	0.879	0.724	1.067	0.538	0.010	-0.304	0.112	0.118	0.738	0.592	0.919	0.165
PR (neg.)	0.008	-0.189	0.095	0.072	0.828	0.687	0.997	0.628	0.024	-0.242	0.097	0.108	0.785	0.649	0.949	0.013
ER/PR-Komb. (ER-/PR-)	0.005															
ER+/PR-	0.049	-0.258	0.183	0.131	0.773	0.540	1.106	0.821	0.080	-0.280	0.171	0.160	0.756	0.541	1.057	0.452
ER-/PR+	0.054	-0.589	0.361	0.305	0.555	0.273	1.126	0.212	0.050	-0.662	0.375	0.337	0.516	0.247	1.076	0.235
ER+/PR+	< 0.001	-0.654	0.256	0.184	0.520	0.315	0.859	0.800	< 0.001	-1.166	0.267	0.352	0.312	0.185	0.526	< 0.001
Grading (1/2)	0.064	0.136	0.089	0.073	1.146	0.962	1.364	0.770	0.098	0.165	0.095	0.092	1.179	0.979	1.421	0.962
RFI (>24M./p.m.)	0.170	0.112	0.092	0.081	1.119	0.934	1.340	0.116	0.002	0.296	0.103	0.096	1.344	1.114	1.623	0.853
Metastasierung (MET1)	0.012				1.000				0.009							
MET2	0.800	-0.041	0.230	0.165	0.960	0.612	1.507	0.562	0.031	1.350	0.577	0.625	3.857	1.245	11.952	0.333
MET3	0.340	-0.407	0.555	0.423	0.666	0.224	1.975	0.340	0.190	0.725	1.107	0.553	2.065	0.236	18.078	0.993
MET4	0.079	0.574	0.426	0.327	1.775	0.770	4.092	0.909	0.020	2.548	1.043	1.098	12.782	1.655	98.719	0.435
Therapietyp (HT)	0.220	0.087	0.088	0.071	1.091	0.918	1.296	0.091	-	-	-	-	-	-	-	-
Therapietyp*Grading (HT)	0.574	-0.072	0.087	0.072	0.931	0.785	1.104	0.574	-	-	-	-	-	-	-	-
Therapietyp*RFI (HT)	0.840	-0.015	0.096	0.078	0.985	0.816	1.189	0.060	-	-	-	-	-	-	-	-
Her2 (0-2/uk.)	0.999	0.001	0.123	0.078	1.001	0.787	1.274	0.091	0.650	-0.073	0.132	0.160	0.930	0.718	1.204	0.650
<i>History</i>																
Risikoveränderung (keine)	0.007	0.191	0.103	0.072	1.210	0.989	1.481	0.082	0.750	-0.031	0.101	0.098	0.969	0.795	1.182	0.770
# Therapien kum. (1 Ther.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2 Ther.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3 Ther.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
# CT kum. (keine CT)	0.340								0.160							
1 CT	0.200	0.132	0.124	0.104	1.141	0.895	1.455	0.501	0.580	0.135	0.240	0.245	1.145	0.715	1.832	0.757
2 CT	0.400	0.211	0.286	0.250	1.235	0.705	2.163	0.051	0.281	0.376	0.454	0.348	1.456	0.598	3.546	0.471
3 CT	-	-	-	-	-	-	-	-	0.120	0.880	0.586	0.564	2.411	0.764	7.603	0.197
vorige Best Response (PD)	0.460								0.210							
NC	0.290	0.079	0.092	0.076	1.082	0.904	1.296	0.012	0.400	-0.094	0.102	0.113	0.910	0.745	1.112	0.197
PR/CR	0.820	-0.060	0.404	0.266	0.942	0.427	2.079	0.938	0.092	-0.072	0.487	0.430	0.930	0.358	2.417	0.296
vorige TTP >6 M. (nein)	0.880	0.012	0.095	0.077	1.012	0.840	1.219	0.487	0.130	-0.200	0.115	0.133	0.819	0.654	1.026	0.345
# Resp. kum. (keine)	0.114								0.570							
1 Resp.	0.140	0.195	0.135	0.132	1.215	0.933	1.583	0.011	0.600	-0.088	0.204	0.170	0.916	0.614	1.366	0.099
2 Resp.	0.090	0.454	0.284	0.268	1.575	0.902	2.747	< 0.001	0.094	-0.642	0.377	0.383	0.526	0.251	1.102	0.621
3 Resp.	-	-	-	-	-	-	-	-	0.630	-0.199	0.401	0.409	0.820	0.373	1.799	0.466
# TTP >6 M. kum. (keine)	0.431								0.056							
1 TTP >=6 M.	0.650	0.034	0.101	0.075	1.035	0.849	1.261	0.368	0.190	-0.142	0.120	0.109	0.868	0.686	1.098	0.944
2 TTP >=6 M.	0.160	0.289	0.279	0.206	1.335	0.773	2.307	0.068	0.017	-0.213	0.082	0.090	0.808	0.688	0.949	0.811
3 TTP >=6 M.	-	-	-	-	-	-	-	-	0.340	-0.102	0.109	0.106	0.903	0.729	1.118	0.664

Tab.7.7b Ergebnisse der Cox-Modelle für die Zeit bis zur Progression der 3.Therapielinie (TTP3) bzw. Restüberlebenszeit nach 3 Therapien (TTD).

Weitere unabhängige prognostische Information beinhalten offensichtlich die Parameter *Grading* bzw. *RFI*. Die Hypothese, ob die Effekte über den gesamten palliativen Verlauf *konstant* sind oder ob tatsächlich eine Verstärkung des Effekts im Fortlauf der Erkrankung auftritt, werden wir im Rahmen der marginalen Cox-Modellierung des nächsten Abschnitts testen. Die multivariate Evaluierung des *HER-2/neu-Rezeptors* ist aufgrund der geringen Fallzahl und der starken Korrelation mit dem RFI sehr problematisch.

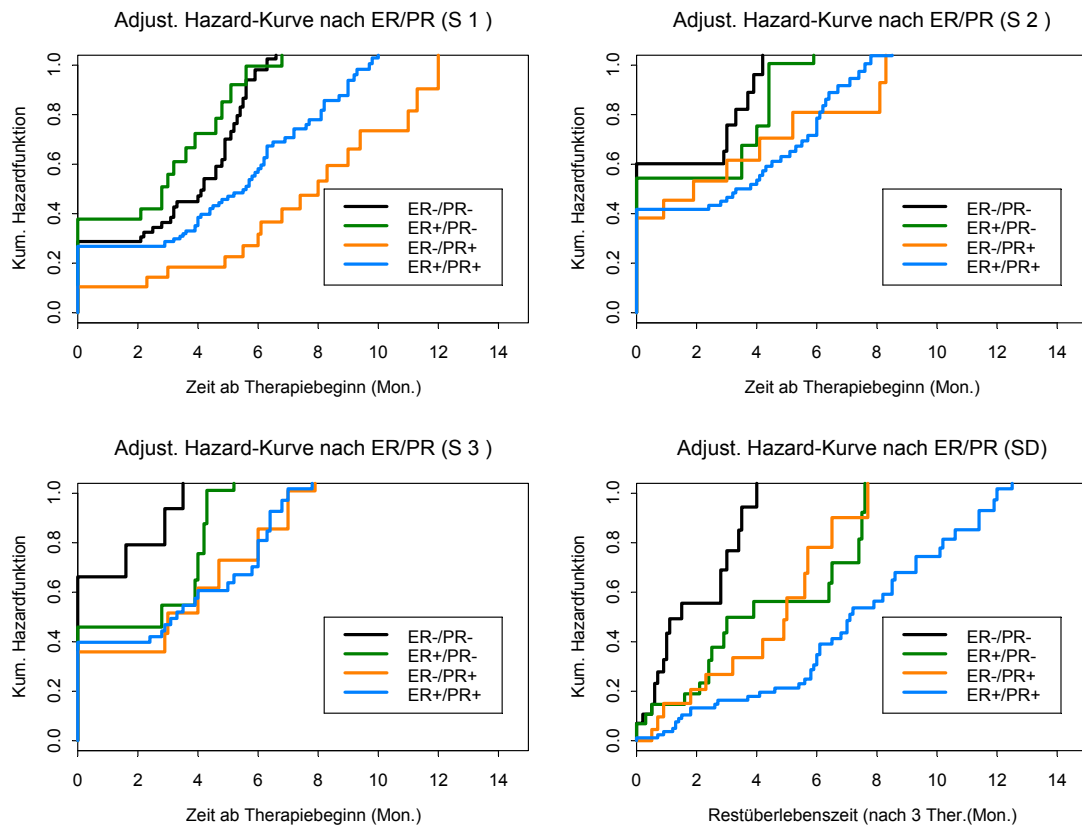


Abb. 7.3 Adjustierte Hazardkurven nach ER/PR Kombination für unterschiedliche Übergänge des Multi-State-Modells.

Abhängigkeit vom bisherigen Krankheitsverlauf (History)

Die Abhängigkeitsstruktur der Hazardraten von der Prozess-History wurde mit zeitabhängigen Variablen überprüft. Betrachten wir die Ansprechintervalle der drei Therapielinien, scheint mit Ausnahme der Anzahl verabreichter Chemotherapien im bisherigen Verlauf keine zusätzliche unabhängige prognostische Information zu stecken. Die Annahme, dass der Krankheitsverlauf mit Hilfe eines *erweiterten Markovprozess* beschrieben werden kann, scheint also durch die multivariaten Modelle durchaus bestätigt.

Modelldiagnostik

Die modellbasierten und robusten Schätzungen der Standardfehler der Regressionskoeffizienten differieren nur kaum, was grundsätzlich keine grobe Verletzung der Modellvoraussetzungen vermuten lässt, d.h. die Unabhängigkeit

der Einzelbeobachtungen und die *approximative Normalverteilung der Regressionskoeffizienten* können angenommen werden.

Die Modellanpassung der Cox-Modelle wurde durch unterschiedliche Residuenplots graphisch überprüft (siehe Anhang A3.5). Zur Überprüfung der PH-Bedingung wurden die zeitabhängigen Komponenten der Regressionskoeffizienten mit Hilfe der *Schönfeldresiduen* geschätzt. Wir erkennen durchwegs annähernd proportionale Effekte. Weiters betrachten wir die *Martingal-Residuen*, die typischerweise asymmetrisch (linksschief) verteilt sind und im Wertebereich $(-\infty; 1]$ realisieren und deren transformierte Version, die annähernd normalverteilten *Deviance-Residuen*. Auf der Abszisse plotten wir jeweils die Patienten-Identifikationsnummer (Pat-ID) und den Rang der Überlebenszeit, um festzustellen, ob die Größe der Abweichungen zur Länge der Überlebenszeiten proportional sind.

Bei der Interpretation der Residuenplots der Ansprechintervalle müssen wir berücksichtigen, dass wir aufgrund der Modellkonventionen eine Menge an Übergängen zu Beginn der Therapie (Zeitpunkt 0) betrachten (Therapieversager). Die Überlebenszeiten dieser Observationen werden durch das Cox-Modell natürlich überschätzt. Betrachten wir hingegen die Verteilung der Deviance-Residuen ist eine Kumulation an positiven Abweichungen zu erkennen, wodurch eine linksschiefe Verteilung resultiert. Diese offensichtlich schlechte Modellanpassung spricht jedoch nicht für eine Fehlspezifikation der Kovariableneffekte, sondern ist eine Folgeerscheinung des durch das Modell induzierten Bias bei der Erfassung der Responseintervalle (vgl. Abb. 3.1). Ansonsten erkennen wir das für Cox-Modelle typische Deviance-Residuenmuster, mit Über- bzw. Unterschätzungen von sehr kurzen bzw. sehr langen Überlebenszeiten. Im Plot der Residuen mit der Patienten-ID auf der Abszisse ist kein Muster zu erkennen, was grundsätzlich für eine gute Modellanpassung spricht. Zur Identifikation einflussreicher Beobachtungen verwenden wir die anhand des Jackknife-Verfahrens ermittelten *Delta-Beta-Residuen*. Mit Ausnahme einiger weniger „Langzeit-Ansprecher“, die beim Mammakarzinom immer zu beobachten sind, konnten jedoch keine wesentlichen Ausreißer beobachtet werden.

7.3.4 Marginale-Cox-Modelle

7.3.4.1 Parametrisierung der Modelle

Zur Demonstration des Multi-State-Ansatzes fitten wir zwei unterschiedliche marginale Modelle. Ein Modell, das nur die Responseintervalle der Therapiesequenzen heranzieht ($n = 640$ Übergänge) und ein Modell das noch zusätzlich die Restüberlebenszeiten ($n = 787$ Übergänge) hinzunimmt. Als theoretischen Modellansatz verwenden wir den bedingten Ansatz von Prentice *et al.* (vgl. Abschnitt 5.3.2). Die Parametrisierung der einzelnen Modelle wählen wir aufgrund der Ergebnisse der getrennten Cox-Modelle, unter Einbeziehung globaler und auch stratum-spezifischer Kovariableneffekte (vgl. Abb. 4.4):

- Unter der Annahme, dass die Therapiesequenzen Resistenzeffekte des Tumors erzeugen, definieren wir, wie im Modell (5.63) spezifiziert, unterschiedliche, jedoch zu einem globalen Baseline-Hazard *proportionale Baseline-Hazardraten* für die einzelnen Übergänge. In Tab. 7.2 quantifizieren die Parameterschätzer des Effekts „Therapielinie“ die Unterschiede in den Baseline-Hazards.
- Die Verlaufsanalyse zeigte, dass es durchaus angebracht ist, konstante „marginale“ *Kovariableneffekte* der Hormonrezeptoren *ER* bzw. *PR* über den gesamten Erkrankungsverlauf vorauszusetzen (Modell (5.64)).
- Die Effekte der Parameter *Grading* bzw. *RFI* werden wie im Modell (5.65) angesetzt, d.h. bestehend aus „marginalen“ und übergangsspezifischen Komponenten, wobei *proportionale Wechselwirkungseffekte* vorausgesetzt werden.
- Durch die höhere Responserate, jedoch schnellere Progression unter Chemotherapie ist bezüglich des *Therapietyps* ein *nichtproportionaler Effekt* zu erwarten. Neben der robusten stratifizierten Analyse führen wir zusätzlich eine Analyse mit einem fälschlich als proportional spezifizierten Effekt durch. Da sich jedoch die Hazardkurven bereits kurz nach Therapiebeginn kreuzen, ist die Verletzung der PH-Bedingung jedoch nicht schwerwiegend und es ist dennoch weitgehend ein proportionaler Vorteil der Hormontherapien zu erwarten. Die

Effektschätzer müssen trotzdem stets unter Berücksichtigung dieser Fehlspezifikation interpretiert werden.

- Die Komponenten des zeitabhängigen Prozesses $Z(t)$ zur Modellierung der *Prozess-History* setzen wir nach dem Modell (5.61) als *übergangsspezifisch* an.

7.3.4.2 Ergebnisse der marginalen Modelle

In Tab. 7.8 sind die Ergebnisse der marginalen Multi-State-Modellierung der Therapie-sequenzen zusammengefasst.

Zusätzlich zu den Haupteffekten der Prognosefaktoren wurden unterschiedliche Wechselwirkungsterme getestet um festzustellen, ob sich die Effekte gewisser Prognosefaktoren im Verlauf der palliativen Therapie signifikant verändern (Wechselwirkung Prognosefaktor*Therapielinie) und auch ob es Interaktionen zwischen Therapietyp und Prognosefaktor gibt. Aufgrund der im Vergleich zur Fallzahl relativ hohen Modellkomplexität konnten keine signifikanten Wechselwirkungsterme nachgewiesen werden, wenngleich auch deutliche Tendenzen zu beobachten sind (Power zu gering!). Durch die Hinzunahme der Restüberlebenszeit nach der dritten Therapie erkennen wir z.B., dass die prognostischen Effekte der Hormonrezeptoren bzw. des rezidivfreien Intervalls nach der letzten Therapie etwas stärker werden, was ein Hinweis auf eine Wechselwirkung sein könnte.

Die Modellierung der Prozess-History zeigte uns, dass sich die *Anzahl bisher verabreichter Chemotherapien* sowie das *Auftreten zusätzlicher Metastasierungsmuster* offensichtlich negativ auf die Zeit bis zur Progression auswirken. Das Ansprechen auf vorige Therapien hingegen verändert aber nichts an der über den gesamten palliativen Verlauf konstanten Wirkung prognostischer Faktoren. Der Krankheitsverlauf ab Metastasierung kann somit als „*partieller*“ *Markovprozess* modelliert werden.

Dass der Prozess jedoch grundsätzlich *nicht zeithomogen* ist, da die Wahrscheinlichkeit eines positiven Therapieansprechens im Laufe der Therapiesequenz abnimmt, wurde bereits in Abschnitt 7.2 bei der Analyse der Responsesequenzen festgestellt. Durch Vergleich der Baseline-Hazardraten der sequentiellen Ansprechintervalle wird diese Hypothese noch verstärkt, die Ansprechraten zwischen erster und zweiter Therapielinie verschlechtern sich

signifikant (Abb.7.4). Der parallele Verlauf der Kurven weist jedoch darauf hin, dass bezüglich der Dauer des Ansprechens keine wesentlichen Unterschiede zu beobachten sind. Die Effekte der prognostischen Faktoren dürften somit tatsächlich konstant über die drei Therapielinien sein. Der nichtvorhandene Unterschied zwischen 2. und 3. Therapie ist durch den *Selektionseffekt* zu erklären. Patienten können nur dann eine dritte Therapie verabreicht bekommen, wenn sie aufgrund einer günstigen Konstellation überhaupt soweit im Krankheitsverlauf kommen. Die Studie zeigte, dass viele Hochrisikopatientinnen mit ungünstiger Konstellation an Prognosefaktoren bereits vor der dritten Therapielinie versterben. Modelliert man im Multi-State-Ansatz die proportionale Zunahme der Baseline- Hazardraten mit Hilfe des Innersubjektfaktors „Therapielinie“, kann auch die Hypothese eines *bedingten, zeithomogenen Markovprozess* nicht mehr verworfen werden.

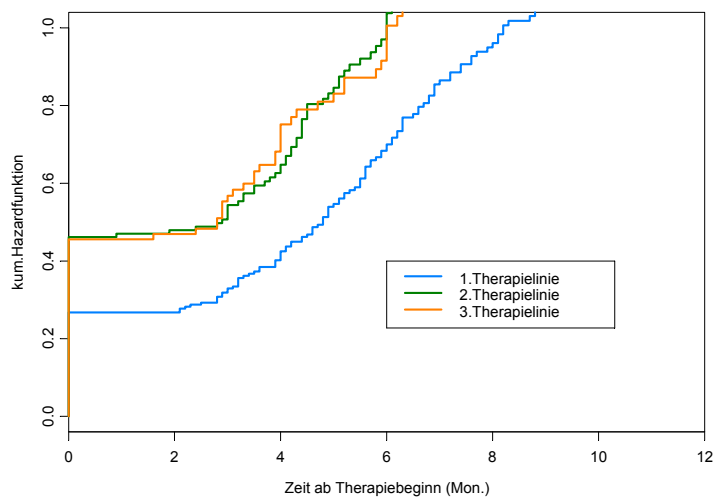


Abb. 7.4 Adjustierte Baseline-Hazardkurven der 3 Therapielinien.

Inkludierte Übergänge Parameter (Referenzkat.)	TTP1, TTP2, TTP3 (n=640)						TTP1, TTP2, TTP3, TTD (n=787)									
	p-Wert	β	SE(β)	SE _R (β)	exp(β)	95% KI	p-Wert _{PH}	p-Wert	β	SE(β)	SE _R (β)	exp(β)	95% KI	p-Wert _{PH}		
<i>Basismodell¹</i>																
HorRez (beide neg.)	< 0.001	-0.214	0.053	0.043	0.807	0.742	0.878	0.596	< 0.001	-0.592	0.091	0.095	0.553	0.459	0.666	0.414
ER (neg)	0.170	-0.060	0.048	0.043	0.942	0.866	1.025	0.334	0.015	-0.216	0.085	0.086	0.806	0.681	0.954	0.334
PR (neg.)	< 0.001	-0.173	0.047	0.044	0.841	0.772	0.917	0.163	< 0.001	-0.419	0.082	0.095	0.658	0.546	0.792	0.163
ER/PR-Komb. (ER-/PR-)	< 0.001								< 0.001							
ER+/PR-	0.012	-0.211	0.130	0.135	0.810	0.622	1.055	0.861	0.009	-0.347	0.124	0.134	1.132	0.871	1.472	0.268
ER-/PR+	< 0.001	-0.447	0.149	0.120	0.640	0.506	0.809	0.178	< 0.001	-0.572	0.134	0.143	1.143	0.864	1.513	0.415
ER+/PR+	< 0.001	-0.493	0.112	0.095	0.611	0.507	0.736	0.693	< 0.001	-0.665	0.097	0.100	1.102	0.906	1.340	0.449
Grading (1/2)	0.004	0.197	0.083	0.073	1.218	1.055	1.405	0.323	0.002	0.233	0.075	0.076	1.262	1.088	1.465	0.314
RFI (>24M./p.m.)	0.009	0.148	0.041	0.038	1.160	1.076	1.249	0.148	0.005	0.224	0.076	0.080	1.251	1.070	1.463	0.262
Metastasierung (MET I)	0.009															
MET II	0.052	0.290	0.154	0.150	1.336	0.996	1.793	0.612	0.012	0.390	0.151	0.156	1.477	1.088	2.005	0.612
MET III	0.120	0.247	0.167	0.160	1.280	0.936	1.752	0.385	0.053	0.332	0.163	0.172	1.394	0.995	1.953	0.385
MET IV	0.002	0.469	0.158	0.158	1.598	1.173	2.179	0.592	< 0.001	0.685	0.152	0.159	1.984	1.453	2.709	0.592
Therapietyp (HT)	0.006	0.117	0.046	0.043	1.124	1.033	1.223	< 0.001	-	-	-	-	-	-	-	-
Her2 (0-2/uk.)	0.370	0.041	0.056	0.045	1.042	0.954	1.138	0.931	0.610	0.056	0.103	0.111	1.058	0.851	1.315	0.931
Therapielinie (1.Linie)	< 0.001								< 0.001							
2.Linie	< 0.001	0.321	0.096	0.085	1.379	1.167	1.628	0.078	< 0.001	0.304	0.095	0.085	1.355	1.147	1.601	0.010
3.Linie	0.004	0.298	0.108	0.108	1.347	1.090	1.665	0.072	0.004	0.303	0.106	0.104	1.354	1.104	1.660	0.072
nach 3.Linie	-	-	-	-	-	-	-	-	0.002	-0.330	0.115	0.104	0.719	0.586	0.881	0.413
<i>Wechselwirkungen</i>																
HorRez*Therapielinie (Linie 1)	0.385								0.360							
Linie2	0.170	-0.243	0.212	0.178	0.784	0.553	1.112	0.979	0.170	-0.243	0.212	0.178	0.784	0.553	1.112	0.979
Linie3	0.490	-0.152	0.258	0.221	0.859	0.557	1.325	0.637	0.490	-0.152	0.258	0.221	0.859	0.557	1.325	0.637
nach Linie 3	-	-	-	-	-	-	-	-	0.170	-0.375	0.266	0.252	0.687	0.419	1.126	0.755
Grading*Therapietyp (HT)	0.230	-0.191	0.169	0.156	0.826	0.608	1.122	0.653	-	-	-	-	-	-	-	-
Grading*Therapielinie (Linie1)	0.490								0.780							
Linie2	0.260	0.183	0.187	0.163	1.201	0.872	1.653	0.451	0.260	0.183	0.187	0.163	1.201	0.872	1.653	0.451
Linie3	0.400	0.167	0.211	0.199	1.182	0.800	1.745	0.213	0.400	0.167	0.211	0.199	1.182	0.800	1.745	0.213
nach Linie 3	-	-	-	-	-	-	-	-	0.660	0.088	0.222	0.203	1.092	0.734	1.626	0.514
RFI*Therapietyp (HT)	0.190	-0.214	0.169	0.163	0.807	0.587	1.111	0.064	-	-	-	-	-	-	-	-
RFI*Therapielinie (Linie 1)	0.400								0.300							
Linie2	0.180	0.216	0.188	0.161	1.241	0.905	1.702	0.344	0.180	0.216	0.188	0.161	1.241	0.905	1.702	0.344
Linie3	0.720	0.075	0.214	0.213	1.078	0.710	1.636	0.113	0.720	0.075	0.214	0.213	1.078	0.710	1.636	0.113
nach Linie 3	-	-	-	-	-	-	-	-	0.082	0.351	0.224	0.202	1.420	0.956	2.110	0.851
Therapietyp*Therapielinie (Linie 1)	0.980								-	-	-	-	-	-	-	-
Linie2	0.613	0.029	0.194	0.169	1.029	0.739	1.434	0.613	-	-	-	-	-	-	-	-
Linie3	0.973	0.028	0.216	0.191	1.028	0.707	1.495	0.973	-	-	-	-	-	-	-	-
Metastasierung*Therapielinie	0.120								0.170							
MET2*L2	0.200	0.541	0.368	0.421	1.718	0.753	3.920	0.791	0.200	0.541	0.368	0.421	1.718	0.753	3.920	0.791
MET3*L2	0.130	0.644	0.396	0.427	1.904	0.825	4.397	0.919	0.130	0.644	0.396	0.427	1.904	0.825	4.397	0.919
MET4*L2	0.210	0.538	0.377	0.430	1.713	0.737	3.978	0.785	0.210	0.538	0.377	0.430	1.713	0.737	3.978	0.785
MET2*L3	0.680	-0.176	0.453	0.423	0.839	0.366	1.921	0.439	0.680	-0.176	0.453	0.423	0.839	0.366	1.921	0.439
MET3*L3	0.550	-0.268	0.487	0.451	0.765	0.316	1.851	0.483	0.550	-0.268	0.487	0.451	0.765	0.316	1.851	0.483
MET4*L3	0.530	0.262	0.457	0.416	1.300	0.575	2.937	0.442	0.530	0.262	0.457	0.416	1.300	0.575	2.937	0.442
MET2*nach L3	-	-	-	-	-	-	-	-	0.130	1.523	0.962	1.008	4.586	0.636	33.072	0.560
MET3*nach L3	-	-	-	-	-	-	-	-	0.100	1.713	0.994	1.041	5.546	0.721	42.664	0.711
MET4*nach L3	-	-	-	-	-	-	-	-	0.064	1.851	0.955	0.999	6.366	0.898	45.107	0.534
<i>History</i>																
Risikoveränderung (keine)	0.030	0.107	0.065	0.049	1.113	1.011	1.225	0.141	0.751	-0.032	0.105	0.096	0.969	0.802	1.169	0.156
# CT kum. (keine CT)	0.147								0.043							
1 CT	0.031	0.269	0.127	0.125	1.309	1.024	1.672	0.394	0.250	0.118	0.111	0.103	1.125	0.920	1.377	0.021
2 CT	0.200	0.239	0.206	0.187	1.270	0.880	1.832	0.343	0.021	0.341	0.142	0.148	1.406	1.052	1.880	0.556
3 CT	-	-	-	-	-	-	-	-	0.009	0.501	0.198	0.194	1.650	1.128	2.414	0.083
vorige Best Response (PD)	0.398								0.524							
NC	0.330	0.105	0.121	0.108	1.111	0.899	1.373	0.004	0.940	-0.01	0.102	0.111	0.991	0.797	1.232	0.031
PR/CR	0.450	-0.112	0.164	0.147	0.894	0.670	1.193	0.049	0.220	-0.18	0.150	0.149	0.834	0.623	1.117	0.151
vorige TTP >6 M. (nein)	0.870	-0.015	0.112	0.092	0.985	0.823	1.180	0.025	0.470	-0.07	0.099	0.101	0.930	0.763	1.133	0.024
# Resp. kum. (keine)	0.680								0.851							
1 Resp.	0.320	0.130	0.134	0.131	1.139	0.881	1.472	0.005	0.920	0.014	0.115	0.138	1.014	0.774	1.329	0.014
2 Resp.	0.970	0.295	0.191	0.179	1.343	0.946	1.908	0.001	0.920	-0.018	0.141	0.176	0.982	0.696	1.387	0.016
3 Resp.	-	-	-	-	-	-	-	-	0.310	-0.236	0.185	0.231	0.790	0.502	1.242	0.208
# TTP >=6 M. kum. (keine)	0.479								0.571							
1 TTP >=6 M.	0.590	0.054	0.114	0.100	1.055	0.868	1.284	0.014	0.950	-0.007	0.102	0.102	0.993	0.813	1.213	0.003
2 TTP >=6 M.	0.180	0.216	0.221	0.160	1.241	0.907	1.698	0.010	0.560	-0.106	0.169	0.184	0.899	0.627	1.290	0.010
3 TTP >= 6 M.	-	-	-	-	-	-	-	-	0.200	-0.437	0.404	0.337	0.646	0.334	1.250	0.062

Tab. 7.8 Ergebnisse der marginalen Cox-Modelle.

Vergleich der Varianzschätzungen der Regressionskoeffizienten

Die robuste Varianzschätzung aufgrund des gruppierten Jackknife-Verfahrens basiert auf der Annahme unabhängiger Patienten und nicht unabhängiger Beobachtungen, weshalb die robuste Schätzung im Falle positiver Intra-Subjekt-Korrelationen deutlich größer ist als die gewöhnliche Varianzschätzung. Die Standardfehler der Regressionskoeffizienten der marginalen Modellierung sind mit Ausnahme des Gradings und des Metastasierungstyps, wo eine tendenzielle Verstärkung des Effekts im Laufe der Therapiesequenzen zu beobachten ist, durchwegs kleiner als die der Time to First Event-Analyse (vgl. Tab. 7.9). Zudem fällt auf, dass die robuste Resampling-Varianzschätzung der Multi-State-Regressionskoeffizienten nur gering von der gewöhnlichen Varianzschätzung abweicht. Die bedingte Unabhängigkeit der Mehrfachbeobachtungen scheint somit erfüllt zu sein, die *Varianz zwischen den Individuen (Inter-Subjekt-Variation)* ist somit nicht signifikant größer als die *Varianz innerhalb der Beobachtungen eines Patienten (Intra-Subjekt-Variation)*. Die Varianzkomponenten sind durch das Prognosemodell offensichtlich ausreichend spezifiziert, sodass adjustiert für die Variablen im Prädiktorterm der Cox-Regression, keine signifikanten subjekt-spezifischen Prognosefaktoren mehr vorhanden sein dürften, die eine Gruppierung der Beobachtungen erzeugen.

Parameter	p -Wert		β		$SE(\beta)$		$SE_R(\beta)$	
	TTP1	MS	TTP1	MS	TTP1	MS	TTP1	MS
HorRez (beide neg.)	<0.001	<0.001	-0.241	-0.214	0.073	0.053	0.068	0.043
ER (neg.)	0.540	0.170	0.041	-0.060	0.074	0.048	0.067	0.043
PR (neg.)	<0.001	<0.001	-0.327	-0.173	0.076	0.047	0.067	0.044
Grading (1/2)	0.130	0.004	0.089	0.197	0.064	0.083	0.059	0.073
RFI (>24M./p.m.)	0.710	0.009	0.022	0.148	0.064	0.041	0.059	0.038
Metastasierung (MET I)	0.257	0.009						
MET II	0.350	0.052	0.184	0.290	0.099	0.154	0.094	0.150
MET III	0.180	0.120	0.283	0.247	0.224	0.167	0.212	0.160
MET IV	0.200	0.002	0.289	0.469	0.260	0.158	0.227	0.158
Therapietyp (HT)	0.005	0.006	0.196	0.117	0.082	0.046	0.070	0.043
Her2 (0-2/uk.)	0.990	0.370	0.001	0.041	0.101	0.056	0.086	0.045

Tab. 7.9 Vergleich der Parameterschätzungen einer gewöhnlichen „Time to First-Event-Analyse“ (TTP1) bzw. der marginalen Multi-State Modellierung (MS).

Wie hoch der Gewinn an Power zur Evaluierung prognostischer Faktoren einer marginalen Multi-State-Modellierung im Vergleich zu klassischen Überlebensanalysen tatsächlich ist, hängt von der stochastischen Abhängigkeit der Mehrfachbeobachtungen eines Individuums ab. Im Falle der bedingten Unabhängigkeit der Beobachtungen entspricht der Informationsgewinn dem einer Vergrößerung des Samples durch Hinzunahme zusätzlicher (unabhängiger) Probanden.

7.3.5 Modelldiagnostik

Zur Modelldiagnose wurden wiederum unterschiedliche Residuenplots erstellt. Als Beispiel sind in Abb. 7.5 die Martingal- und Deviance-Residuen des Multi-State-Modells für die Therapiesequenzen nach ID und Rang der Überlebenszeit geplottet. Man erkennt wiederum die aufgrund der Modellspezifikation erzeugte Anhäufung von positiven Residuen bei den Therapieversagern sowie die für Cox-Modelle typische Zunahme der Residuen mit dem Rang der Überlebenszeit. Weitere Residuenplots des Multi-State-Modells sind im Anhang A3.5.2 angeführt.

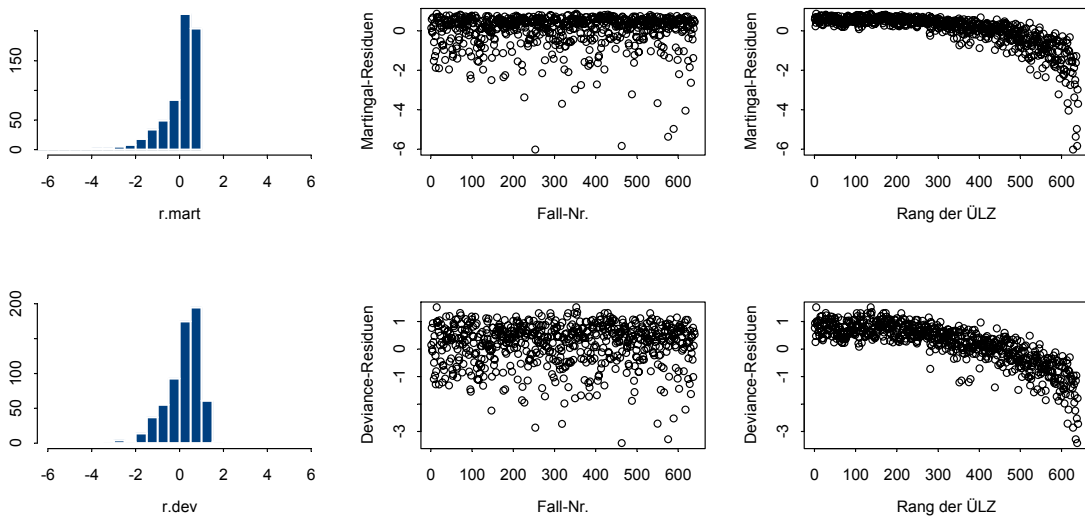


Abb. 7.5 Martingal- und Deviance-Residuen des Multi-State-Modells der Therapiesequenzen.

7.4 Modellierung der Veränderung im Metastasierungsmuster (Zeit bis zur Risikoveränderung)

Zusätzlich zu den Multi-State-Modellen für die Ansprechintervalle der palliativen Therapiesequenzen wurde der Verlauf der Patientinnen durch die einzelnen Risikostufen modelliert (vgl. Schritt 3 in Abschnitt 4.2). Ausgehend vom Risikoprofil zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung (MET I–IV) verändert sich bei vielen Patientinnen das Metastasierungsmuster während des Beobachtungszeitraums. Wir definieren einen *Risikoübergang* einer Patientin, wenn zusätzliche Metastasen in Lokalisationen auftreten, die eine klinisch relevante Verschlechterung der Prognose bedeuten. Treten zum Beispiel bei einer Patientin mit primärer Skelettmetastasierung (MET II) im Beobachtungszeitraum Lungen- bzw. Lebermetastasen auf, erfolgt ein Übergang nach MET III bzw. MET IV. Vergleichen wir die Metastasierungsverteilung zu Beginn der palliativen Phase mit der am Ende des Follow-up-Zeitraums (Tab. 7.10), erkennen wir, dass sich viele „Low-Risk-Patienten“ durch zusätzlich aufgetretene Metastasierungslokalisationen zu „High-Risk-Patienten“ entwickeln.

	MET I	MET II	MET III	MET IV	Gesamt
zu Beginn des Follow-ups	37 (14%)	114 (42%)	56 (21%)	63 (23%)	270 (100%)
am Ende des Follow-ups	7 (2.6%)	71 (26%)	39 (14%)	153 (57%)	270 (100%)

Tab. 7.10 Vergleich der Verteilung der Metastasierungsmuster ($p < 0.001$, Test auf Randhomogenität).

Anhand von Tab. 7.11, in der Ausgangs- und Endzustand der Patientinnen gegenübergestellt sind, ist ersichtlich, dass die am häufigsten aufgetretenen Risikoveränderungen $MET II \rightarrow MET IV$ bzw. $MET III \rightarrow MET IV$ sind. Mit Hilfe multivariater Klassifikationsverfahren (logistischer Regression, logit-Modellen) wurde nun versucht zu klären, ob sich aufgrund der Prognosefaktoren bzw. Therapien gewisse typische Muster entwickeln. Vor allem sollte die Frage geklärt werden, warum es bei gewissen Patientinnen offensichtlich durch eine Stabilisierung der Läsionen gelingt einen Übertritt des Tumors in andere Organe zu verhindern, während es bei anderen zu einer schnelleren Veränderung des Musters kommt. Es konnten jedoch dahingehend keinerlei signifikanten Zusammenhänge bezüglich prognostischer Faktoren und Therapien gefunden werden.

<i>Ausgangszustand</i>	<i>Endzustand</i>				Gesamt
	MET I	MET II	MET III	MET IV	
MET I	7 (19%)	10 (27%)	6 (16%)	14 (38%)	37 (100%)
MET II	-	61 (53%)	9 (8%)	44 (38%)	114 (100%)
MET III	-	-	24 (43%)	32 (57%)	56 (100%)
MET IV	-	-	-	63 (100%)	63 (100%)

Tab. 7.11 Gegenüberstellung von Risikoprofil zu Beginn bzw. Ende des Beobachtungszeitraums.

7.4.1 Univariate Verweildaueranalyse der Zeit bis zum Auftreten einer neuen Metastasierungslokalisation

Mit Hilfe einer Verweildaueranalyse wurde weiters die Zeit bis zur Risikoveränderung untersucht. Als Startpunkt wurde der Zeitpunkt der Erstmetastasierung gewählt, als Endpunkt die erste im Follow-up aufgetretene Risikoveränderung definiert. Im Sinne einer „*competing-risk-situation*“ wurden Patientinnen mit „Todes-Event“, jedoch ohne Risikoveränderung als zensiert gewertet. In Tab. 7.12 sind die Ergebnisse der univariaten Kaplan-Meier Analysen angeführt, die entsprechenden Verweildauer-Kurven sind im Anhang A3.2.1 abgebildet. Es zeigte sich einerseits, dass der *Progesteronrezeptor*, das *Grading* bzw. der *Erfolg der ersten Therapielinie* einen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zur Risikoveränderung haben dürften, andererseits der Typ der Ausgangsmetastasierung sowie der Erfolg der ersten palliativen Therapielinie. Am schnellsten verändern sich die Muster von Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen (MET I), gefolgt von der Gruppe mit Läsionen in der Lunge (MET III), während sich ossäre Metastasen (MET II) offensichtlich deutlich langsamer in andere Organe ausbreiten. Zudem scheinen die Patientinnen mit unterschiedlichem Ausgangsrisikoprofil unterschiedlich stark vom Erfolg der ersten Therapielinie zu profitieren. Während bei den Gruppen MET I bzw. MET III ein Therapieversagen meist sehr schnell zu einer Risikoveränderung führt, erfolgt in Gruppe MET II die Tumorausbreitung auf andere Organe auch bei Therapieversagen in der ersten Linie erst wesentlich später.

Parameter	MET I (n=30)	MET II (n=53)	MET III (n=32)	ges. (n=115)
HorRez	0.448	0.183	0.143	0.015
ER	0.546	0.108	0.446	0.137
PR	0.320	0.085	0.055	0.003
ER/PR	0.404	0.232	0.281	0.027
Grading	0.768	0.115	0.082	0.016
RFI	0.444	0.022	0.234	0.558
Typ der 1. Ther.	0.089	0.036	0.310	0.013
Resp. der 1. Ther.	0.002	0.573	0.000	0.000
Ausgangsmet.	-	-	-	0.015
Her2	-	-	-	0.381

Tab. 7.12 Ergebnisse der univariaten Kaplan-Meier Analysen der Zeit bis zur Risikoveränderung (p-Werte des Log-Rang-Tests).

7.4.2 Cox-Modelle für die Zeit bis zur Risikoveränderung

Zur Bestätigung der Hypothesen der univariaten Analysen wurde die Zeit bis zur Risikoveränderung mit Hilfe eines Cox-Modells modelliert. In Tab. 7.13 sind die Ergebnisse eines gemeinsamen Cox-Modells für alle Ausgangsmetastasierungen angeführt. Die unterschiedlichen Auswirkungen des Erfolgs der ersten Therapie bei den einzelnen Ausgangsmetastasierungen wurde mit Hilfe eines Wechselwirkungsterms („*Ausgangsmet.*Resp. der 1. Ther.*“) dargestellt.

Das resultierende Cox-Modell bestätigt die univariaten Hypothesen. *Progesteronrezeptor*, *Grading*, *Metastasierungstyp* und *Typ der Therapie* sind die offensichtlichen Einflussgrößen mit prognostischer Bedeutung, wenngleich aufgrund der geringen Fallzahl die Power nicht ausreichte um die einzelnen Parameter signifikant nachzuweisen. Ebenso weist das Cox-Modell auf die beobachtete Wechselwirkung „*Therapieansprechen*Ausgangsmetastasierung*“ hin, wenngleich der globale Test des Wechselwirkungsterm ebenfalls nicht signifikant war ($p = 0.251$). Der zusätzlich angeführte Kontrastparameter „*METII*Resp.*“ vs. „*METI/III*Resp.*“ modelliert den bereits oben beobachteten unterschiedlichen Effekt von einem Firstline-Ansprechen bei ossärer Metastasierung im Vergleich zu Lymphknotenmetastasen bzw. viszeralen Metastasen.

Parameter	p-Wert	β	$\exp(\beta)$	95% KI		p-Wert _{95%}
HorRez (beide neg.) ¹	0.130	-0.171	0.843	0.675	1.052	0.203
ER (neg.)	0.920	-0.011	0.989	0.788	1.242	0.875
PR (neg.)	0.077	-0.200	0.819	0.656	1.022	0.466
ER/PR-Kombination (ER-/PR-)	0.215					
ER+/PR-	0.880	-0.022	0.978	0.735	1.302	0.481
ER-/PR+	0.300	-0.138	0.871	0.671	1.131	0.315
ER+/PR+	0.210	-0.066	0.936	0.844	1.039	0.999
Grading (1/2)	0.072	0.176	1.192	0.984	1.445	0.693
RFI (>24M./p.m.)	0.890	0.136	1.146	0.944	1.391	0.092
Her2	0.890	0.019	1.019	0.784	1.325	0.307
Ausgangsmet. (MET I)	0.018					
MET II	0.002	-0.378	0.685	0.543	0.865	0.237
MET III	0.820	0.017	1.017	0.880	1.176	0.341
Typ der 1. Ther. (HT)	0.140	0.189	1.208	0.940	1.553	0.540
Response der 1. Ther. (PD)	0.002					
NC	< 0.001	-0.388	0.678	0.546	0.843	0.112
PR/CR	0.009	-0.237	0.789	0.663	0.939	0.610
Ausgangsmet.*Response der 1.Ther.	0.251					
MET II*Resp. (MET I/III*Resp.)	0.015	0.246	1.279	1.049	1.559	0.173

Tab. 7.13 Ergebnisse des Cox-Modells für die Zeit bis zur Risikoveränderung durch Auftreten einer zusätzlichen klinisch relevanten Metastasierungslokalisation.

7.5 Prognosemodelle für das Gesamtüberleben ab Metastasierung

Die Ergebnisse der Verlaufsstudie zeigen, dass der Einfluss der wichtigsten Prognosefaktoren konstant über die gesamte metastasierte Phase sein dürfte. Die Voraussetzungen für ein gewöhnliches Cox-Modell mit proportionalen Hazardraten für die Gesamtüberlebenszeit ab Metastasierung sind somit erfüllt. In Tab. 7.14 sind die einzelnen Prognosemodelle angeführt, das Basismodell (M_0) beinhaltet die Variablen *ER/PR*, *Grading*, *RFI*, *Erstmetastasierung* und *HER-2/neu-Rezeptor*. Es wurde zusätzlich überprüft, ob signifikante Wechselwirkungen zwischen Hormonrezeptor und Metastasierungstyp bestehen. Denn die Ergebnisse der explorativen Datenanalyse (vgl. auch CART in Abb. 6.6) weisen darauf hin, dass z.B. bei positivem Hormonrezeptor lebensbedrohliche Metastasierungsmuster besser kontrollierbar zu sein scheinen als bei negativem Rezeptor. Diese Interaktion war jedoch im Cox-Modell nicht signifikant nachweisbar. Zusätzlich zum Prognosemodell, das dem behandelnden Mediziner eine Einschätzung des Krankheitsverlaufs zum Zeitpunkt der

Erstmetastasierung ermöglichen soll, wurden sozusagen „retrospektiv“ Cox-Modelle angepasst, die den Effekt der palliativen Therapiesequenzen auf das Gesamtüberleben quantifizieren sollen. In Abb. 7.6 sind die adjustierten Hazardkurven für die unterschiedlichen Modelle angeführt. Obwohl man deutlich die multivariat evaluierte prognostische Bedeutung des Therapieansprechens in den einzelnen Therapielinien erkennt, sind diese Kurven hinsichtlich eines tatsächlich positiven Effekts der palliativen Therapie mit Vorsicht zu interpretieren. Dieser Aspekt wird in Kapitel 8 noch ausreichend diskutiert.

Zur Validierung der Prognosemodelle wurden auch hier Residuenplots verwendet, die Plots der Martingal- bzw. Deviance-Residuen der einzelnen Modelle weisen auf eine durchwegs sehr gute Modellanpassung hin, als Beispiel sind in Abb. 7.7 die Plots des Basismodells angeführt. Im Gegensatz zum Modell für die Progressionszeiten, wo durch die Modellspezifikation an sich, eine Anhäufung von positiven Residuen entstand, sind die Deviance-Residuen des Prognosemodells annähernd symmetrisch verteilt. Weitere diagnostische Residuenplots sowie Hazardkurven bezüglich der einzelnen prognostischen Parameter sind im Anhang A3.3.2 bzw. A3.5.3 angeführt.

Ergebnisse der Multi-State-Modelle

Zielgröße	ÜLZ ab Metastasierung							
Parameter (Referenzkat.)	p-Wert	β	SE(β)	SE _R (β)	exp(β)	95% KI	p-Wert _{PH}	
Basismodell (M₀)								
HorRez (beide neg.)	< 0.001	-1.048	0.158	0.169	0.351	0.252	0.488	0.122
ER (neg)	0.039	-0.323	0.153	0.157	0.724	0.532	0.985	0.145
PR (neg.)	< 0.001	-0.739	0.149	0.161	0.478	0.348	0.655	0.535
ER/PR-Komb. (ER-/PR-)	< 0.001							
ER+/PR-	0.003	-0.671	0.218	0.226	0.511	0.328	0.796	0.165
ER-/PR+	< 0.001	-1.224	0.265	0.272	0.294	0.173	0.501	0.353
ER+/PR+	< 0.001	-1.123	0.170	0.179	0.325	0.229	0.462	0.134
Grading (1/2)	0.002	0.423	0.138	0.138	1.527	1.165	2.001	0.323
RFI (>24M./p.m.)	< 0.001	0.597	0.136	0.138	1.817	1.386	2.381	0.170
Metastasierung (MET I)	< 0.001							
MET II	0.001	0.845	0.234	0.261	2.328	1.396	3.883	0.126
MET III	0.069	0.538	0.254	0.296	1.713	0.959	3.059	0.496
MET IV	< 0.001	1.087	0.255	0.278	2.965	1.720	5.113	0.365
Her2 (0-2/uk.)	0.096	0.300	0.182	0.180	1.350	0.949	1.921	0.620
Risikoveränderung (keine)								
1 Veränderung	0.004	0.453	0.158	0.156	1.573	1.159	2.136	0.005
2 Veränderungen	0.120	0.445	0.379	0.285	1.560	0.893	2.728	0.021
Metastasierung*HorRez (beide neg.)	0.460							
MET II	0.760	-0.175	0.472	0.564	0.839	0.278	2.536	0.017
MET III	0.830	-0.135	0.515	0.626	0.874	0.256	2.980	0.015
MET IV	0.250	-0.702	0.527	0.610	0.496	0.150	1.638	0.012
M₁								
Resp. 1.Linie (PD)	0.002							
NC	0.016	-0.422	0.166	0.176	0.656	0.464	0.926	0.001
PR/CR	< 0.001	-0.739	0.195	0.214	0.478	0.314	0.726	< 0.000
Resp. 1.Linie*HorRez (neg.)	0.280							
NC	0.800	-0.099	0.353	0.383	0.906	0.428	1.919	< 0.001
PR/CR	0.260	0.503	0.420	0.443	1.654	0.694	3.940	< 0.001
M₂								
Resp. 1.Linie (PD)	0.170							
NC	0.330	-0.203	0.183	0.209	0.816	0.542	1.230	0.002
PR/CR	0.063	-0.473	0.226	0.254	0.623	0.379	1.025	< 0.001
Resp. 2.Linie (PD)	< 0.001							
NC	0.007	-0.440	0.163	0.165	0.644	0.466	0.890	< 0.001
PR/CR	< 0.001	-1.005	0.316	0.293	0.366	0.206	0.650	< 0.001
M₃								
Resp. 1.Linie (PD)	0.400							
NC	0.500	-0.183	0.250	0.271	0.833	0.490	1.416	0.010
PR/CR	0.180	-0.471	0.306	0.351	0.624	0.314	1.242	<0.001
Resp. 2.Linie (PD)	0.052							
NC	0.420	-0.172	0.211	0.213	0.842	0.555	1.278	0.242
PR/CR	0.015	-0.809	0.361	0.334	0.445	0.231	0.857	0.172
Resp. 3.Linie (PD)	< 0.001							
NC	< 0.001	-1.065	0.220	0.226	0.345	0.221	0.537	0.015
PR/CR	0.019	-0.986	0.428	0.419	0.373	0.164	0.848	0.607
M₄								
Max.Resp. (PD)	< 0.001							
NC	< 0.001	-1.253	0.209	0.228	0.286	0.183	0.447	0.055
PR/CR	< 0.001	-1.694	0.230	0.251	0.184	0.112	0.301	0.697
M₅								
# Resp. (NC/PR/CR) (keine)	< 0.001							
1 Resp.	< 0.001	-1.090	0.207	0.234	0.336	0.213	0.532	0.616
2 Resp.	< 0.001	-1.815	0.234	0.238	0.163	0.102	0.260	0.087
3 Resp.	< 0.001	-1.873	0.272	0.251	0.154	0.094	0.251	0.007
M₆								
# Rem. (PR/CR)	< 0.001							
1 Rem.	< 0.001	-0.699	0.173	0.172	0.497	0.355	0.696	0.167
2 Rem.	0.003	-0.910	0.357	0.308	0.403	0.220	0.736	0.099
3 Rem.	0.006	-1.149	1.018	0.417	0.317	0.140	0.718	0.456

Tab. 7.14 Prognosemodelle für das Gesamtüberleben ab Metastasierung.

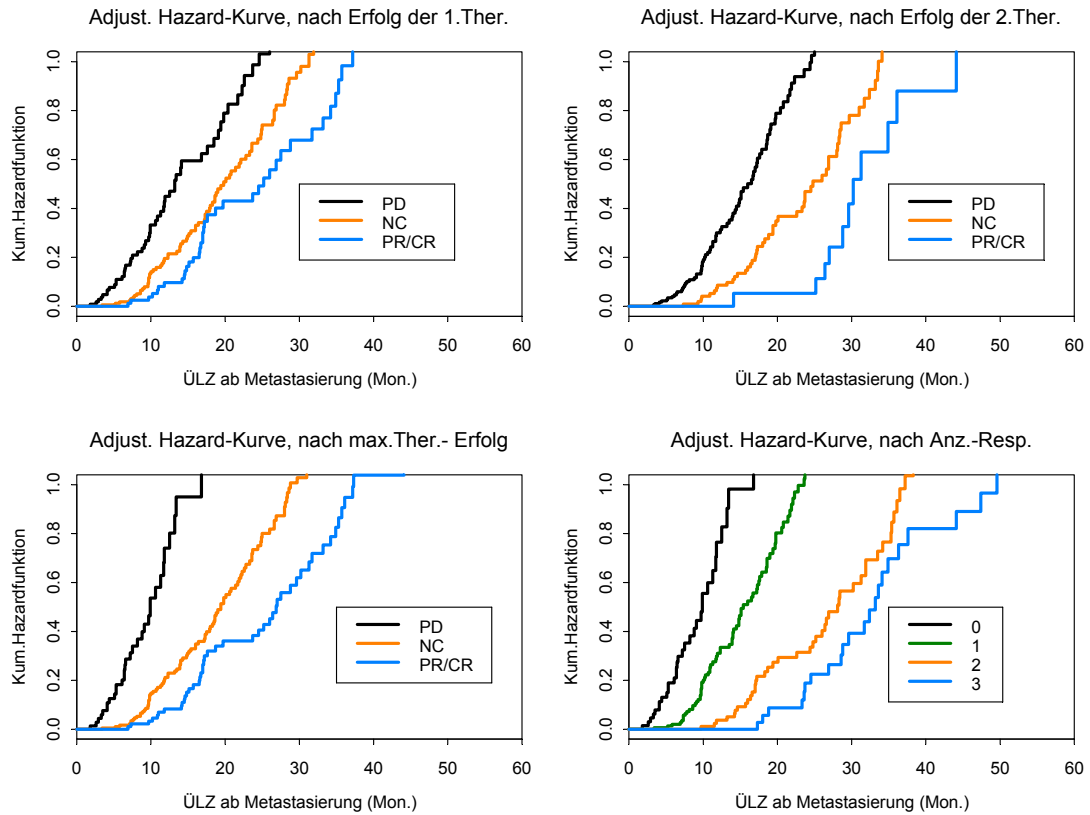


Abb. 7.6 Adjustierte Hazardfunktionen der unterschiedlichen Prognosemodelle stratifiziert nach Therapieansprechen.

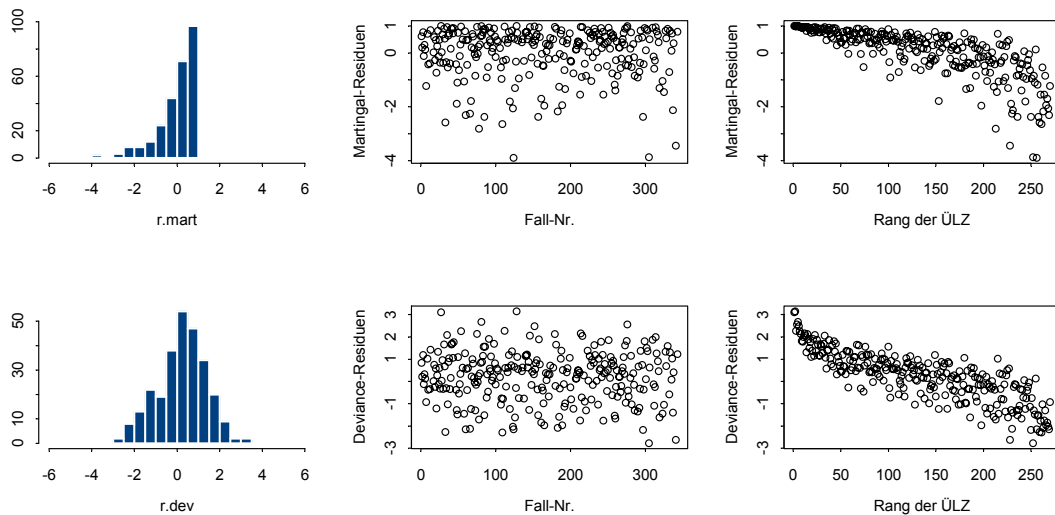


Abb. 7.7 Residuenplots des Basis-Prognosemodells für das Überleben ab Metastasierung.

8 Ergebnisinterpretation - Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand eines realen Datensatzes aus der klinischen Onkologie die Anwendung von Multi-State-Modellen zur Modellierung multivariater Überlebensdaten demonstriert. Die Vorteile von Multi-State-Modellen zur Analyse chronischer Krankheitsverläufe in longitudinalen Beobachtungsstudien wurden dabei klar ersichtlich. Einerseits sind Multi-State-Modelle ein durchaus natürlicher Zugang, indem Patienten einzelne Krankheitsstadien durchlaufen können, was vor allem die Interpretation der Modellergebnisse für den interessierten Mediziner erleichtert. Andererseits ist für den Biometriker die Datenanalyse der Hazardraten einzelner Übergänge des Multi-State-Modells durch geeignete Erweiterung von Standardmethoden der Überlebensanalyse relativ einfach realisierbar.

Es konnte auch demonstriert werden, dass die Umsetzung der Modelle mit den neuen Survival-Modulen des kommerziell erhältlichen Software-Pakets S-PLUS sehr gut durchführbar ist, wenn die Patientenverläufe durch das Multi-State-Modell in einer geeigneten Form aufgezeichnet werden. Die Flexibilität dieser Datensatzkonstruktion zur Modellierung bestimmter stochastischer Prozesse konnte ebenfalls sehr gut demonstriert werden. Wegen ihrer günstigen Eigenschaften bezüglich der Modellierung beschränkten wir uns dabei auf die Gruppe der erweiterten Markov-Prozesse. Erfüllt der Multi-State-Prozess nämlich die Markov-Bedingung, können die Hazardraten der einzelnen Übergänge des Multi-State-Modells einfach mit Hilfe der gewöhnlichen Cox-Regression modelliert werden. Im Falle des metastasierten Mammakarzinoms war die Markovbedingung nicht erfüllt, weshalb wir die Abhängigkeit des zukünftigen Krankheitsverlaufs mit Hilfe von künstlich generierten zeitabhängigen Variablen modellierten, um auch hier annähernd die Modellvoraussetzungen zur Anwendung der erweiterten Cox-Regression zu erfüllen.

Neben der Möglichkeit die Hazardraten der unterschiedlichen Übergänge getrennt zu analysieren kann eine gemeinsame Analyse der Übergangintensitäten mit speziellen Ansätzen der multivariaten Überlebensanalyse noch einen zusätzlichen Informationsgewinn bringen, wenn für unterschiedliche Übergänge gemeinsame, „marginale“ Kovariableneffekte zu erwarten sind. Dadurch kann z.B. in longitudinalen Verlaufsstudien mit

mehreren Endpunkten die Power zur Identifizierung signifikanter Prognosefaktoren erhöht werden. Wie hoch der Informationsgewinn der Mehrfachbeobachtungen ist, hängt jedoch von der Größenordnung der stochastischen Abhängigkeit der Beobachtungen eines Individuums ab.

Eine Möglichkeit um diese Intra-Subjekt-Korrelation im marginalen Cox-Modell abschätzen zu können ist ein Vergleich der modell-spezifizierten Varianz der Regressionskoeffizienten mit einer robusten Resampling-Varianzschätzung. Für die robuste Schätzung wird die Änderung des Regressionskoeffizienten bei Weglassen aller Observationen eines Individuum herangezogen (gruppiertes Jackknife-Verfahren). Ist die robuste Varianzschätzung deutlich größer als die auf unabhängigen Observationen basierende gewöhnliche Schätzung, ist das ein Anzeichen für stochastisch abhängige Beobachtungen. Die Ursache für gruppierte Beobachtungen kann z.B. in zusätzlichen unbeobachtbaren patientenspezifischen Kovariablen oder einer durch das Modell nicht erklärten relevanten Prozess-Vergangenheit des Multi-State Prozesses liegen. Ob der Schluss in die andere Richtung auch zulässig ist, dass bei gutem Übereinstimmen der Varianzschätzungen bedingte stochastische Unabhängigkeit der Observationen vorausgesetzt werden kann - und somit das Fehlen weiterer wichtiger Prognosefaktoren - bleibt offen. Dazu müssen die theoretischen Eigenschaften dieser relativ neuen statistischen Methodik durch Anwendung in realen Datensätzen longitudinaler Verlaufsstudien und durch Simulationsstudien noch genauer untersucht werden.

Welche wichtigen neuen medizinischen Erkenntnisse konnten durch die Multi-State-Modellierung gewonnen werden?

Neben dem interessanten methodischen Aspekt der Datenanalyse dieser Studie brachte die Multi-State-Modellierung der Therapiesequenzen auch neue medizinische Erkenntnisse zum grundsätzlichen Verständnis in der fortgeschrittenen Phase einer Brustkrebserkrankung. Wie diese Erkenntnisse in der Praxis umgesetzt werden könnten, um die individuelle, adaptive Therapiestrategie tatsächlich zu verbessern, wird weiter unten noch gesondert diskutiert.

Durch die Verlaufsmmodellierung konnte jedenfalls demonstriert werden, dass der Krankheitsverlauf in der metastasierten Phase entscheidend von einigen tumorbiologischen Faktoren und teilweise vom bisherigen Verlauf der Erkrankung (rezidivfreies Intervall) bestimmt wird. Das ist grundsätzlich keine

neue Erkenntnis für das metastasierte Mammakarzinom, jedoch konnte durch Betrachtung unterschiedlicher Endpunkte in der palliativen Phase nachgewiesen werden, dass der Einfluss dieser prognostischen Faktoren offensichtlich konstant über die gesamte palliative Erkrankungsphase ist. Es konnte sogar beobachtet werden, dass die Ansprechintervalle einer Patientin bezüglich bekannter Prognosefaktoren bedingt stochastisch unabhängig sind. Nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung (Verringerung der Tumormasse) tritt nach einem bestimmten Zeitintervall erneut Progression auf und dieses Zeitintervall ist in jedem Therapieschritt von den selben Prognosefaktoren beeinflusst. Weiters konnte beobachtet werden, dass der bisherige palliative Therapieverlauf keinen signifikanten Einfluss auf die Wirkung der prognostischen Faktoren in zukünftigen Therapieschritten hat. Die Anzahl bisher verabreichter Therapien (speziell Chemotherapien) erzeugen allerdings eine Therapieresistenz des Tumors, wodurch die Ansprechraten in den späteren Therapielinien deutlich unter denen der Firstline-Therapie liegen.

Mit Hilfe des Multi-State-Modells für den Progressionsverlauf (Veränderung im Metastasierungsmuster) konnte zudem demonstriert werden, dass es derzeit noch keinen Anhaltspunkt gibt, dass sich die Metastasierungsmuster einer Patientin typisch aufgrund bestimmter Kombinationen von Prognosefaktoren bzw. Therapiesequenzen entwickeln. Es konnte aber gezeigt werden, dass die globalen Prognosefaktoren (Hormonrezeptoren und Grading) auch hier durchschlagen und die Zeit bis zum Auftreten einer neuen klinisch relevanten Metastasierungslokalisation signifikant beeinflussen.

Die Geschwindigkeit der Tumorausbreitung auf andere Lokalisationen ist offensichtlich auch abhängig vom Typ der Ausgangsmetastasierung und zum Teil vom Erfolg der ersten Therapielinie. Im Vergleich zu viszeralen Metastasen bzw. Lymphknotenmetastasen, die relativ schnell auf andere Organe übergreifen, breiten sich Skelettmetastasen offensichtlich deutlich langsamer auf andere Regionen des Körpers aus. Die Ursache für dieses unterschiedliche Ausbreitungsverhalten ist nicht ganz klar. Vermutlich könnte es im Falle der Lymphknotenmetastasierung daran liegen, dass der zügige Wechsel auf eine dann in erster Linie hämatogene Aussaat dadurch erfolgt, dass die Lymphgefäße unmittelbar in der Nähe dieser Lymphknoten in die großen Venen münden. Eine Erklärung warum aus dem Skelett die Metastasierung so zögerlich in weitere Organsysteme erfolgt könnte der Umstand sein, dass Tumorzellen im

Knochenmark leichter haften bleiben bei insgesamt idealen Durchblutungsverhältnissen im Vergleich zu anderen Organen.

Weiters scheint hier bezüglich der Zeit bis zur Veränderung im Metastasierungsmuster ein Effekt der Firstline-Therapie vorzuliegen. Es konnte nämlich aufgezeigt werden, dass speziell Patientinnen mit Lymphknoten- und Lungenmetastasen von der Firstline-Therapie profitieren, indem die Ausbreitung des Tumors auf weitere Organe bei positivem Therapieansprechen deutlich verzögert oder zum Teil sogar verhindert wird.

Auswirkungen der prognostischen Faktoren sowie der palliativen Therapiesequenzen auf den Krankheitsverlauf ab Metastasierung

Die Erkenntnisse der Verlaufsstudie wurden auch zur Konstruktion verbesserter prognostischer Modelle für das metastasierte Mammakarzinom verwendet. Die Ergebnisse der Multi-State-Modelle haben bereits darauf hingewiesen, dass der Einfluss der tumorbiologischen Parameter (Prognosefaktoren) konstant über die gesamte palliative Phase ist. Die Diagnoseplots des Cox-Modells für die Gesamtüberlebenszeit sprechen ebenfalls für konstante Effekte der Prognosefaktoren und somit ist die Annahme der Proportionalitätsbedingung gerechtfertigt.

Verlängert die palliative Therapie tatsächlich die Überlebenszeit ab Metastasierung?

Inwieweit die palliative Therapie das Gesamtüberleben ab Metastasierung signifikant verlängert, kann anhand dieser retrospektiven Studie nicht eindeutig geklärt werden. Multivariat evaluiert ist jedenfalls ein *signifikanter Überlebensvorteil der Responder gegenüber den Non-Respondern* feststellbar, was grundsätzlich für eine *unabhängige prognostische Information des Therapieansprechens* spricht. Solche „*Survival by Response*“-Vergleiche sind jedoch sehr problematisch, speziell bei Fehlen einer Kontrollgruppe ohne therapeutische Intervention [Buyse & Piedbois 1996]. Der beobachtete Überlebensvorteil der Responder gegenüber den Non-Respondern könnte auch das Resultat einer generell unterschiedlichen Konstitution dieser Patientengruppen sein, z.B. aufgrund (noch) unbekannter Risikofaktoren. Ein überlebenszeitverlängernder Effekt der Firstline-Therapie in speziellen Risikogruppen (Lymphknoten-, Lungenmetastasen) scheint jedoch gesichert. Es konnte beobachtet werden, dass positives Therapieansprechen bei diesen

Patientinnen das Auftreten spezieller Metastasierungslokalisationen (Leber, Gehirn, Lymphangiosis) verzögert und teilweise sogar verhindert. Da diese lebensbedrohlichen Läsionen bekannterweise eine deutliche Verschlechterung der Prognose der jeweiligen Patientin bewirken, lässt diese Beobachtung einen signifikanten Effekt der Firstline-Therapie auf die Gesamtüberlebenszeit vermuten.

In Abb. 8.1 ist die Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit prognostischer Faktoren sowie der palliativen Therapiestrategie schematisch dargestellt. Die durchgezogenen Pfeile sollen statistisch signifikante Zusammenhänge verdeutlichen, strichlierte Pfeile hingegen entsprechen nicht statistisch signifikant nachweisbaren, jedoch durchaus klinisch plausiblen Zusammenhängen.

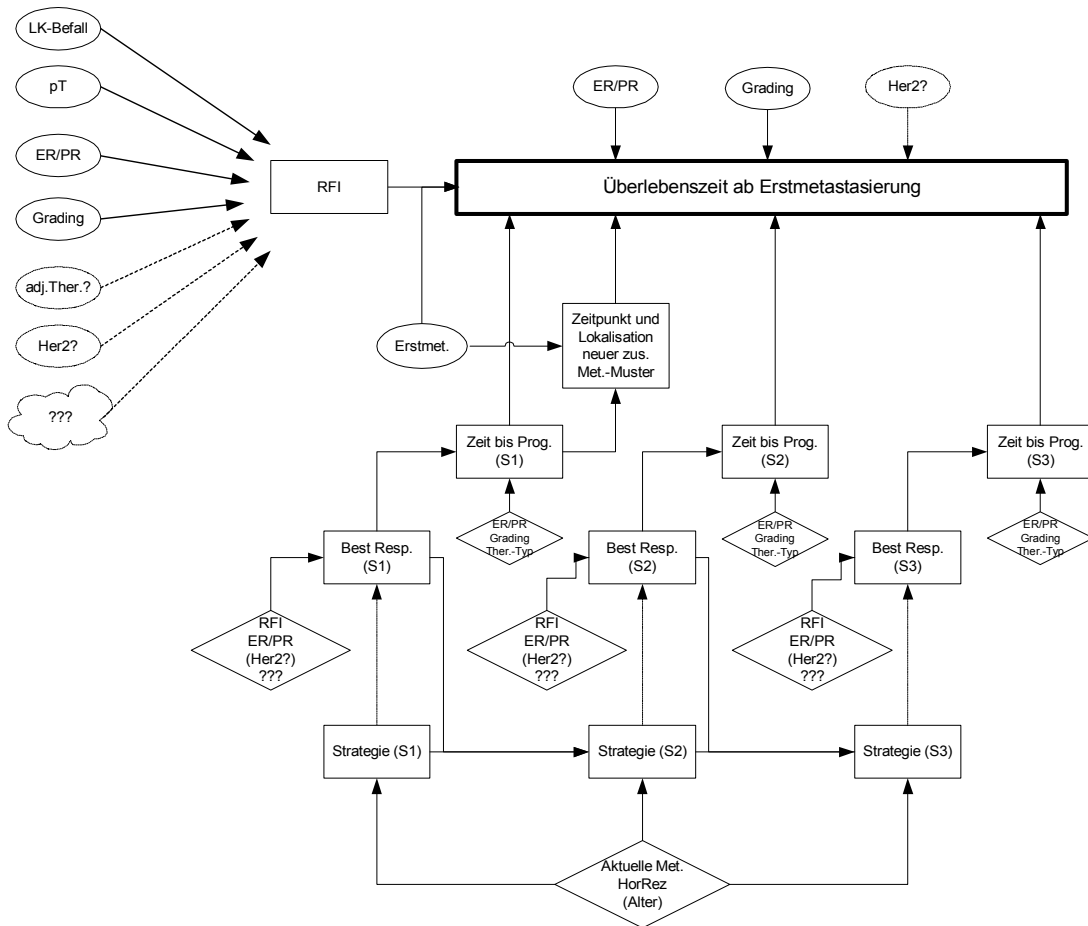


Abb. 8.1 Auswirkungen der Prognosefaktoren bzw. der palliativen Therapiesequenzen auf das Gesamtüberleben ab Metastasierung beim Mammakarzinom.

Ob die Therapiestrategie, d.h. welche Therapien in welcher Sequenz verabreicht wurden, tatsächlich einen Einfluss auf die Überlebenszeit hat, konnte anhand dieser Studie aufgrund der patienten- und verlaufsorientierten Therapieinterventionen nicht geklärt werden, weshalb auch diese Pfeile strichliert dargestellt sind. Selbst mit prospektiven Studien wird es aufgrund der heterogenen Verläufe schwer möglich sein, die Effekte der höheren Therapielinien gezielt zu schätzen. Zudem kommt in diesen Studien seit Jahrzehnten kein Kontrollarm ohne Therapie mehr zur Anwendung. Damit ist unklar ob und in welcher Form sich ein positives Tumoransprechen auf eine Verlängerung der Überlebenszeit auswirkt. Gut quantifizierbar ist hingegen der Einfluss tumorbiologischer Parameter auf die Zeit bis zur Progression und auch auf die Gesamtüberlebenszeit: die Hormonrezeptoren (vor allem der PR) und das Grading sind unabhängige signifikante Prognosefaktoren über die gesamte palliative Therapiephase. Außerdem konnten unter Hormontherapie durchwegs signifikant längere Responseintervalle beobachtet werden als unter Chemotherapie. Die Ursache könnte unter anderem darin liegen, dass Hormontherapien normalerweise bis zur Progression verabreicht werden, während Chemotherapien für gewöhnlich nach einer gewissen Anzahl an Zyklen abgebrochen werden. Problematisch im Prognosemodell ist die abhängige Variable RFI, die offensichtlich zusätzlich zu den bereits etablierten Faktoren unabhängige prognostische Information enthält. Die Pfeile sollen verdeutlichen, welche Variablen RFI signifikant beeinflussen. Da im multivariaten Prognosemodell für die Gesamtüberlebenszeit mit diesen Faktoren, RFI als unabhängiger Prognosefaktor ausgewiesen wurde (vgl. Abschnitt 7.5), muss die Hypothese der Existenz weiterer derzeit noch unbekannter prognostischer und prädiktiver Faktoren (in der Grafik mit ??? gekennzeichnet) in den Raum gestellt werden. Um eine statistisch gesicherte Aussage bezüglich der prädiktiven und prognostischen Bedeutung des Onkogens Her2/neu treffen zu können, war die Fallzahl gültiger Werte in der Studienpopulation zu gering. Jedoch konnten bezüglich dieses Faktors Tendenzen beobachtet werden, die sich konstant über den gesamten palliativen Verlauf zeigten, weshalb dieser Faktor als Einflussgröße in der Grafik erscheint (jedoch in Klammern gesetzt).

Welche wichtigen Informationen konnten nun aus dieser retrospektiven Beobachtungsstudie gewonnen werden, um die individuelle Therapieführung beim metastasierten Mammakarzinom zu verbessern?

Vorweg sei festgestellt und das zeigen auch die Überlebensraten dieses Kollektivs deutlich: Das metastasierte Mammakarzinom ist grundsätzlich weiterhin als *nicht heilbare Systemerkrankung* anzusehen! Das Therapieziel in naher Zukunft wird somit weiterhin Linderung der Beschwerden, Verbesserung der Lebensqualität und eventuell eine Verlängerung der Überlebenszeit der Patientinnen und nicht Heilung lauten. Eine Ausnahme könnte eine Subpopulation mit ausschließlich supraclavikulärer Lymphknotenmetastasierung darstellen. Die in diesem Teilkollektiv beobachtete deutlich höhere Rate an kompletten Remissionen bzw. Patientinnen mit überdurchschnittlich langen Überlebenszeiten könnte darauf hinweisen, dass in dieser speziellen Erkrankungssituation sogar noch eine kleine Heilungschance bestehen könnte.

Die Bedeutung der Firstline-Therapie

Die Ergebnisse der Beobachtungsstudie zeigten, dass der Firstline-Therapie eine äußerst wichtige Stellung bei der Therapieführung des metastasierten Mammakarzinoms zukommt. Einerseits verbessert eine optimal gewählte, patienten-spezifische erste Therapielinie unter Umständen durchaus die Prognose, andererseits gibt sie dem behandelnden Arzt wichtige prädiktive Information über das Ansprechverhalten der Patientin im weiteren Therapieverlauf.

Was ist jedoch die optimale Firstline-Therapie für die jeweilige Patientin und können aufgrund der Ergebnisse dieser Studie die bestehenden Richtlinien für die Wahl der Firstline-Therapie verbessert werden?

Die angewendeten Therapiesequenzen der Verlaufsstudie zeigten (vgl. CART Anhang A2.2), dass die von Possinger empfohlenen Richtlinien (vgl. Abb. 2.1) in der Praxis durchaus eingehalten werden. Entscheidend für die Wahl der Firstline-Therapie wird auch in Zukunft weiterhin der Hormonrezeptorstatus und das Erstmetastasierungsmuster der Patientin bleiben, denn die Ergebnisse der Analysen der Ansprechraten reichen nicht aus, um verbesserte Richtlinien für eine optimale Wahl der Firstline-Therapie zu treffen. Die Evaluierung prädiktiver Faktoren hinsichtlich eines zu erwarteten Therapieerfolgs war anhand dieser Studienpopulation kaum möglich. Die Klassifizierung der Responder und Non-Responder anhand bekannter tumorbiologischer Faktoren

war nur sehr beschränkt möglich. Zudem war die Fallzahl der durch die Kombination von Prognosefaktoren definierten Subpopulationen eindeutig zu gering, um prädiktive Faktoren mit ausreichender Power zu evaluieren. Die beobachtbaren Tendenzen für ein schlechteres Ansprechen bei negativem Hormonrezeptor, Her2/-neu-Überexprimierung und kurzem RFI sind somit äußerst vorsichtig zu interpretieren, wenngleich ähnliche Beobachtungen auch bei den Folgetherapielinien gemacht werden konnten. Die Frage, warum gewisse Patientengruppen sehr schlecht oder zum Teil gar nicht auf die palliative Therapie ansprechen, bleibt weiterhin ungeklärt. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass noch weitere wichtige prädiktive Faktoren existieren könnten.

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Firstline-Therapie grundsätzlich ein Indikator für die „globale“ Therapiesensitivität der Patientin ist, welche sich normalerweise über den gesamten palliativen Verlauf zeigt. Das bedeutet, dass bei positivem Therapieansprechen in der ersten Therapielinie auch in den nachfolgenden Therapielinien gute Chancen auf ein Ansprechen gegeben sind. Insgesamt waren die Ansprechraten in dieser Beobachtungsgruppe, die keine selektive Population einer prospektiven Studie darstellt, sehr gering (ca. 30 % PR/CR); ähnliche Ergebnisse sind auch von anderen Arbeitsgruppen, die sich mit diesen Fragen beschäftigt haben, beschrieben worden.

Effekte der Folgetherapien und Erfolgchancen von „Rettungstherapien“ bei primärem Therapieversagen

Grundsätzlich zeigen die Ansprechraten der höheren Therapielinien, dass die Chance auf ein positives Therapieansprechen durch die gesteigerte Therapieresistenz des Tumors im Laufe der Therapieschritte deutlich abnimmt. Bei gegebener Therapiesensitivität der Patientin, die sich normalerweise durch ein Firstline-Ansprechen zeigt, dürfte die Verabreichung mehrerer sequentieller Therapielinien durchaus zielführend sein (zumindest hinsichtlich eines zu erwartenden Therapieansprechens). Im multivariaten Prognosemodell für das Gesamtüberleben ist auch das Ansprechen in der zweiten und dritten Therapielinie ein unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ab Metastasierung. Aber es bleibt weiterhin fraglich, ob sich diese Therapieerfolge in den höheren Therapielinien positiv auf die Prognose der Patientin auswirken und hier nicht die grundsätzlich bessere positive Konstellation der Responder im Vergleich zu den Therapieversagern durchschlägt.

Hingegen konnte beobachtet werden, dass bei primärem Versagen einer Chemotherapie, die nachfolgenden Sequenzen mehrerer unterschiedlicher zytotoxischer Substanzen offensichtlich auch nicht mehr den gewünschten Erfolg bringen. Bei Versagen eines zu dieser Zeit üblichen Polychemotherapieschemas wurde häufig durch Wechsel auf ein anderes, aggressiveres Therapieschema (Anthrazykline, Taxane) eine „Rettungstherapie“ im zweiten Therapieschritt versucht. Die erreichten Ansprechraten waren enttäuschend und werfen die Frage auf, ob solche Therapieabfolgen zielführend sind und ob nicht weniger aggressive Folgetherapien (z.B. hormonelle Therapien) bei mutmaßlicher „Chemoinsensitivität“ des Tumors sinnvoller wären.

Bessere Chancen sind bei Versagen von Hormontherapien durch einen Wechsel auf eine Chemotherapie zu erwarten. Speziell eine Secondline-Therapie mit einem aggressiveren anthrazyklinhaltigen Chemotherapeutikum bringt respektable Ansprechraten nach Progression auf eine primäre Hormontherapie.

Abschließend kann festgestellt werden, dass - bezüglich eines Therapieansprechens evaluiert - der Einsatz von Folgetherapielinien beim metastasierten Mammakarzinom in gewissen Situationen legitim zu sein scheint. Jedoch bleibt die Frage weiterhin im Raum, ob darüberhinaus ein signifikanter Nutzen dieser sequentiellen Therapieschritte hinsichtlich der Therapieziele Überlebenszeitverlängerung bzw. Steigerung der Lebensqualität gegeben ist.

Wechselwirkungen zwischen Prognosefaktoren und den palliativen Therapiesequenzen

Mit dem Einsatz von Multi-State Modellen konnte gezeigt werden, dass durch die palliativen Therapieinterventionen der Einfluss von tumorbiologischen Parametern - wie zum Beispiel Hormonrezeptorpositivität - offensichtlich nicht entscheidend beeinflusst wird. Diese Tatsache ist sicherlich ein wenig enttäuschend, da es nicht gelingt durch palliative Therapiemaßnahmen Tumoren mit negativen Risikokonstellationen (wie zum Beispiel das Fehlen beider Hormonrezeptoren) so entscheidend zu beeinflussen, dass der Überlebensnachteil dieser Patientenkollektive ausgeglichen werden kann. In allen Prognosemodellen sind die Hormonrezeptoren in der palliativen Phase die dominanten prognostischen Faktoren. Der Grund für den starken Effekt könnte in der doppelten Bedeutung der Hormonrezeptoren, sowohl als prognostischer als auch als prädiktiver Parameter, liegen. Das alleinige Vorhandensein von

Hormonrezeptoren (auch ohne hormonelle Behandlung) verlangsamt bereits die Tumorprogression, zusätzlich kann dieser positive Effekt noch mit hormonellen Therapiemaßnahmen gesteigert werden. Andererseits scheint es durch das adaptive Schema der palliativen Therapie jedoch durchaus zu gelingen den Prognosefaktor „Erstmetastasierungslokalisation“ positiv zu beeinflussen. Der Vergleich der Überlebensraten zeigt, dass Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus auch mit viszerale Metastasen relativ lange stabil gehalten werden können, während bei negativem Rezeptorstatus zusätzlich auch durch die fehlende Möglichkeit einer hormonellen Therapiemaßnahme, die Chancen einer Stabilisierung lebensbedrohlicher Läsionen äußerst gering sind. Weiters konnte beobachtet werden, dass sich die prognostische Wirkung von Metastasierungslokalisationen offensichtlich im Verlauf verändert. Die ähnlichen Überlebensraten der Gruppe mit viszeraler Metastasierung im Vergleich zur Gruppe mit ossärer Metastasierung weisen darauf hin, dass Erstmetastasen, auch wenn sie lebenswichtige Organe betreffen, mit einer richtig gewählten Firstline-Therapiestrategie offensichtlich eine Zeit lang relativ gut stabilisierbar sind. Die Verlaufsstudie zeigte jedoch, dass während der palliativen Therapie aufgetretene viszerale Metastasen die Prognose der Patientin immens verschlechtern, da diese Läsionen anscheinend aufgrund einer bereits eingetretenen Therapieresistenz des Tumors kaum in den Griff zu bekommen sind.

Welche Fragen bleiben also für die Zukunft offen, welche zusätzliche Erkenntnisse könnten weitere Studien bringen?

Um die prognostische Aussagekraft der Modelle zu erhöhen sollte auf jeden Fall eine Validierung der Modelle mit neu erhobenen Samples bzw. künstlich generierten Stichproben (Resamplingmethoden) erfolgen [Altman *et al.* 2000 bzw. Houwelingen 2000]. Der Her2/neu-Rezeptor sollte dabei stets als neuer „Standard-Prognosefaktor“ routinemäßig bestimmt werden, um im Gegensatz zu dieser Studie eine Fallzahl gültiger Werte zu erreichen, die eine Evaluierung der tatsächlichen prognostischen und prädiktive Bedeutung dieses Faktors ermöglicht.

Der Einfluss der Prognosefaktoren in der palliativen Phase ist so dominant, dass eine tatsächliche Optimierung der adaptiven patienten- und verlauforientierten Therapiestrategie nur durch gezielte prospektive randomisierte Studien für spezielle Teilkollektive mit bestimmten Kombinationen von Risikofaktoren erfolgen kann, wobei der Einschluss eines

Kontrollarmes zwar wünschenswert wäre, aber durch die vermutete Wirksamkeit der jeweiligen therapeutischen Interventionen – auch hinsichtlich Überlebenszeitgewinn – ethisch nicht mehr vertretbar ist. Speziell das Kollektiv mit ausschließlicher Lymphknotenmetastasierung scheint einen besonderen Status einzunehmen, da für diese Gruppe offensichtlich die Chance auf ein „Langzeitüberleben“ gegeben ist. In diesem Teilkollektiv könnten in Zukunft Studien mit speziellen Therapiemaßnahmen (Kombination mehrerer hochtoxischer Polychemotherapien bzw. Hochdosis-Chemotherapien) zielführend sein um zu klären, ob dadurch tatsächlich eine weitere Verbesserung der Prognose in dieser speziellen Situation erzielt werden kann.

Die Tatsache, dass in allen Prognosemodellen noch immer eine Surrogatvariable vorkommt (das rezidivfreie Intervall), macht die Suche nach weiteren prädiktiven und prognostischen Faktoren in Zukunft unabdinglich. Interessant dürfte hier vor allem das Kollektiv mit einem kurzen rezidivfreien Intervall sein, das einerseits durch schlechteres Ansprechverhalten in allen drei palliativen Linien, andererseits auch durch schnellere Progressionsverläufe aufgefallen ist.

Da die Ergebnisse dieser Studie deutlich darauf hinweisen, dass die palliative Therapie zumindest in Teilkollektiven einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf hat, wird auch in Zukunft beim metastasierten Mammakarzinom aus ethischen Gründen eine Kontrollgruppe ohne therapeutische Intervention nicht vertretbar sein. Die Frage, ob die palliative Therapie die Lebensqualität der Patientinnen verbessern und die Überlebenszeit verlängern kann, wird somit auch zukünftig äußerst schwierig zu klären sein. Vielleicht könnten ähnliche longitudinale Verlaufsstudien der palliativen Phase – eventuell mit zusätzlicher Dokumentation von „Quality of Life“-Stadien – wichtige Zusatzerkenntnisse bringen, um einer Beantwortung dieser überaus bedeutenden Frage ein wenig näher zu kommen [Coates *et al.* 1987].

Literaturverzeichnis

Medizinische Literatur

American Joint Committee for Cancer Staging and End results (1988). *Manual for staging of cancer*. 3^e ed., Lippincott Co., Philadelphia.

Bloom H.J.G., Richardson W.W. (1957). Histologic grading and prognosis in breast cancer. *British Journal of Cancer*; 11:359-377.

Bubb Chr. F., Baumeister R., Eiermann W., Engel J., Gabka C., Höß G. *et al.* (2001). Behandlung des lokalen und regionären Tumorrezidivs. *Manual Mammakarzinome*, 8. Auflage, Tumorzentrum München, München.

Coates A., Gebski V., Stat M., Bishop J.F., Neal P.N., Woods R.L. *et al.* (1987). Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*; 317:1490-5.

Edler L. (1990). Auswertungsstrategien mit dem Cox'schen Regressionsmodell zur Bestimmung prognostischer Faktoren. Publikation des deutschen Krebsforschungszentrums, Institut für Dokumentation, Information und Statistik, Heidelberg.

Engel J., Schubert-Frischle G., Hölzel D (2001). Epidemiologie. *Manual Mammakarzinome*, 8. Auflage, Tumorzentrum München, München.

Galea M.H., Blamey R.W., Elstom C.W. (1992). The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *British Journal of Cancer*; 45:361-366.

Harbeck N., Eiermann W., Engel J., Funke I., Lebeau A., Permanetter W. *et al.* (2001). Prognosefaktoren beim primären Mammakarzinom in: *Manual Mammakarzinome - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, 8. Auflage, Tumorzentrum München, München.

Haybittle J.L., Blamey R.W., Elstom C.W. (1982). A prognostic index in primary breast cancer. *British Journal of Cancer*; 45:361-366.

Kuhn W., Bischoff J., Eiermann W., Gabius S., Harbeck N., Kahlert St. *et al.* (2001). Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. *Manual Mammakarzinome*, 8. Auflage, Tumorzentrum München, München.

Possinger K., Wagner H., Langecker P., Wilmanns W. (1987). Treatment toxicity reduction: Breast Cancer. *Cancer Treatment Reviews*; 14: 263-274.

Possinger K., Wilmanns W. (1993). Palliative Therapieführung zur Hemmung der Tumorprogression bei Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinomen. *Internist*; 34: 240-350.

Ramirez A.J., Towlson K.E., Leaning M.S., Richards M.A., Rubens R.D. (1998). Do patients with advanced breast cancer benefit from chemotherapy? *British Journal of Cancer*; 78(11): 1488-1494.

Statistisches Jahrbuch Österreich (2001). Statistik Austria, Wien, Austria.

Schmoll H.J., Höffken K., Possinger K. (1999). Kompendium internistischer Onkologie. Springer, Berlin.

Sledge G.W., Miller K.D (1999). Metastatic breast cancer: The role of chemotherapy. *Seminars in Oncology*; 26(1): 6-10.

Stockler M., Wilcken N., Coates A. (1997). Chemotherapy for metastatic breast cancer – when is enough enough? *European Journal of Cancer*; 52(13): 2147-2148.

Tumorregister München (1998). Epidemiologische Daten des Mammakarzinoms. Tumorzentrum München, München.

World Health Organization (1982). The World Health Organization histological typing of breast tumors. *American Journal of Clinical Pathology*; 78:806-816.

World Health Organization (1979, reprinted in 1985). Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO, Geneva.

Literatur zur Statistik

Altman D.G., Royston P. (2000). What do we mean by validating a prognostic model? *Statistics in Medicine*; 19:453-473.

Andersen P.K., Gill R.D. (1982). Cox's regression model for counting processes: A large sample study. *Annals of Statistics*, 10: 1100-1120.

Andersen P.K., Borgan O., Gill R.D., Keiding N. (1993). Statistical models based on counting processes. Springer, New York.

Agresti A. (1990). Categorical Data Analysis. Wiley, New York.

Billingsley P. (1981). Statistical Inference for Markov Processes. Chicago University Press, Chicago.

Breslow N.E., Crowley J. (1974). A large sample study of the life table and product limit estimates under random censorship. *Annals of Statistics*; 2:437-453.

Buyse M., Piedbois P. (1996). On the relationship between response to treatment and survival time. *Statistics in Medicine*; 15:2797-2812.

Chevret S., Leporrier M., Chastang C. (2000). Measures of treatment effectiveness on tumour response and survival: a multi-state model approach. *Statistics in Medicine*; 19: 837-848.

Ciampi A., Hogg A., McKinney S., Thiffault J. (1988). A computer program for recursive partition and amalgamation for censored survival data. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*; 26:239-256.

Commenges D. (1999). Multi-state models in epidemiology. *Lifetime Data Analysis*; 5: 315-327.

Cox, D.R. (1972). Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society*; B, 74: 187-220.

Cox D.R. (1975). Partial likelihood. *Biometrika*; 62 : 269-76.

Collett D., Modelling survival data in medical research (1994). Chapman & Hall, London, New York.

- Davis R., Anderson J. (1989). Exponential survival trees. *Statistics in Medicine*; 8:947-962.
- Fleming T.R., Harrington D.P. (1991). Counting processes and survival analysis. J.Wiley & Sons, New York.
- Gehan E.A. (1965). A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily single-censored samples. *Biometrika*; 52:203-224.
- Greenwood (1926). The errors of sampling of the survivorship tables. *Reports on Public Health and Statistical Subjects*; 33, Appendix 1, HMSO, London.
- Grambsch P.M., Therneau T.M. (1994). Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*; 81:515-526.
- Gordon L., Olsen R.A. (1985). Tree-structured survival analysis. *Cancer Treatment Reports*; 69:1065-1069.
- Hougaard P. (1999). Multi-state models: a review. *Lifetime Data Analysis*; 5:239-264.
- Hougaard P.(2000). Analysis of multivariate survival data. Springer, New York.
- Hosmer D.W. (1989). Applied Logistic Regression. J.Wiley, New York.
- Kalbfleisch J.D., Prentice R.L. (1980). The Statistical Analysis of Failure Time Data. J.Wiley, New York.
- Kaplan E.L., Meier P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of The American Statistical Association*; 53:457-481.
- Kay R. (1986). A Markov model for analysing cancer markers and disease states in survival studies, *Biometrics*; 42: 855-865.
- Klein J.P., Keiding N., Kamby C. (1989). Semiparametric Marshall-Olkin models applied to the occurrence of metastases at multiple sites after breast cancer. *Biometrics*; 45: 1073-1086.
- Klein J.P., Klotz J.H., Grever M.R. (1984). A biological marker model for predicting disease transitions. *Biometrics*; 40: 927-936.
- Keiding N., Klein J.P., Horowitz M.M. (2001). Multi-state models and outcome prediction in bone marrow transplantation. *Statistics in Medicine*; 20: 1871-1885.

- Küchler I., Thiele S., Küchler U., Winter H., Wernecke K.D. (2000). The process of metastases: Formation by melanoma patients during the aftercare-modelling with markov chains and Cox regression. *Biometrical Journal*; 42(2): 161-170.
- Nelson W. (1969). Hazard plotting for incomplete failure data. *Journal of Quality Technology*; 1:27-52.
- Wei L.J., Lin D.Y., Weissfeld L. (1989). Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distributions. *Journal of the American Statistical Association*; 84: 1065-1073.
- Laird N., Olivier D. (1981). Covariance analysis of censored survival data using log-linear analysis techniques. *Journal of the American Statistical Association*; 76:231-240.
- Lawless J.F. (1982). Statistical models and methods for lifetime data. J.Wiley, New York.
- LeBlanc M., Crowley J. (1992). Relative risk trees for censored survival data. *Biometrics*; 48:411-425.
- Liang K.Y., Self S.G., Chag Y.C. (1993). Modeling marginal hazards in multivariate failure time data. *Journal of the Royal Statistical Society*; 55:441-453.
- Lin D.Y. (1994). Cox regression analysis of multivariate failure time data: the marginal approach. *Statistics in Medicine*; 13:2233-2247.
- Lindsey J.K (1992). The analysis of stochastic processes using GLIM. *Lecture Note in Statistics*. Springer, New York.
- Loughin T.M., Koehler K.J. (1997). Bootstrapping regression parameters in multivariate survival analysis. *Lifetime Data Analysis*; 3: 157-177.
- Loughin T.M. (1998). On the bootstrap and monotone likelihood in the Cox proportional hazards regression model. *Lifetime Data Analysis*; 4: 393-403.
- Faddy M. J. (1997). Markov process modelling and analysis of discrete data. *Applied Stochastic Models and Data Analysis*; 13(3-4), 217-223.
- Perez-Ocon R., Ruiz-Castro J.E., Gamiz-Perez M.L. (1998). A multivariate model to measure the effect of treatments in survival to breast cancer. *Biometrical Journal*; 40(6): 703-715.

- Perez-Ocon R., Ruiz-Castro J.E., Gamiz-Perez M.L. (2001). A piecewise Markov process for analysing survival from breast cancer in different groups. *Statistics in Medicine*; 20: 109-122.
- Peto R. (1972). Contribution to the discussion of a paper by D.R.Cox. *Journal of the Royal Statistical Society, B*; 34:205-207.
- Prentice R.L., Williams B.J., Peterson A.V. (1981). On the regression analysis of multivariate failure time data. *Biometrika*; 68:373-379.
- Schönfeld D. (1980). Chi-squared goodness-of-fit tests for the proportional hazards regression model. *Biometrika*; 67:145-153.
- Stein J., Kalb G., Possinger K., Wernecke K.D. (2001). Extensions to the validation of classification trees. *Biometrical Journal*; 43: 107-116.
- Temkin N.R. (1978). An analysis for transient states with application to tumor shrinkage. *Biometrics*; 34: 571-580.
- Therneau T.M., Hamilton S.A. (1997). RhdNase as an example of recurrent event analysis. *Statistics in Medicine*; 16: 2029-2047.
- Therneau T.M., Grambsch P.M. (2000). Modeling Survival data: Extending the Cox model. Springer, New York.
- Thiele S, (1998). Analyse der Metastasierung von Melanompatienten mittels Markovscher Ketten und der Anwendung des erweiterten proportionalen Cox-Modells. Diplomarbeit, Institut für Mathematik, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin.
- Van Houelingen H.C. (2000). Validation, calibration and combination of prognostic survival model. *Statistics in Medicine*; 19: 3401-3415.
- Wei L.J., Lin D.Y., Weissfeld L. (1989). Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distributions. *Journal of the American Statistical Association*; 84:1065-1073.
- Wernecke K.D., Possinger K., Kalb G., Stein J. (1998). Validating classification trees. *Biometrical Journal*; 40:993-1005.
- Zhang H, Singer B (1999). Recursive partitioning in the health sciences. Springer, New York.