
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Surrogatmarkeranalyse von prostataspezifischem Antigen und Schmerz bei metastatischem hormonrefraktärem Prostatakarzinom

Andrew J. Armstrong, Elizabeth Garrett-Mayer, Yi-Chun Ou Yang, Michael A. Carducci, Ian Tannock, Ronald de Wit und Mario Eisenberger

Nachdruck aus:

Journal of Clinical Oncology 2007; 25(25): 3965–3970

www.jco.org

Official Journal of the American Society of Clinical Oncology

ASCO

Surrogatmarkeranalyse von prostataspezifischem Antigen und Schmerz bei metastatischem hormonrefraktärem Prostatakarzinom

Andrew J. Armstrong, Elizabeth Garrett-Mayer, Yi-Chun Ou Yang, Michael A. Carducci, Ian Tannock, Ronald de Wit und Mario Eisenberger

Vom Duke Comprehensive Cancer Center, Durham, NC, USA; Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA; dem Department of Medical Oncology, Princess Margaret Hospital und University of Toronto, Toronto, Ontario, Kanada und dem Department of Medical Oncology, Rotterdam Cancer Institute, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Niederlande.

Eingereicht: 2. März 2007; Annahme: 14. Juni 2007.

Die Offenlegung der Autoren zu potenziellen Interessenskonflikten und die Stellungnahme zum Beitrag der einzelnen Autoren finden Sie am Ende dieses Artikels.

Anforderung von Nachdrucken: Andrew J. Armstrong, MD, ScM, DUMC Box 3850, Durham, NC 27710; E-Mail: andrew.armstrong@duke.edu.

© 2007 American Society of Clinical Oncology

0732-183X/07/2525-3965/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2007.11.4769

ABSTRACT

Ziel

Es ist derzeit nicht bekannt, ob frühe Verbesserungen in Bezug auf das prostataspezifische Antigen (PSA) oder auf Schmerzen bei Männern mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC) adäquate Surrogatmarker für das Gesamtüberleben sind. Mit der vorliegenden Analyse untersuchten wir unterschiedliche Grade von PSA-Reduktion und das Ansprechen der Schmerzen auf ihre Eignung als Surrogatmarker für den in Studie TAX327 beobachteten Überlebensvorteil.

Patienten und Methoden

In der Studie TAX327 wurden 1.006 Männer mit HRPC randomisiert einem von zwei Behandlungsschemata mit Docetaxel oder einem Behandlungsschema mit Mitoxantron zugeteilt, jeweils zusätzlich zu Prednison: Für 989 Männer liegen Daten zur PSA-Reduktion nach 3 Monaten vor. Wir untersuchten die Eignung von Änderungen des PSA-Wertes und des Ansprechens der Schmerzen nach der Behandlung als Surrogatmarker. Dabei wurde mit Hilfe eines Cox Proportional Hazard-Modells der Anteil des Behandlungseffekts (ABE) berechnet, der durch jeden potenziellen Surrogatmarker erklärbar war.

Ergebnisse

Eine Reduktion des PSA-Wertes um $\geq 30\%$ innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn zeigte die beste Eignung als Surrogatmarker. Diese PSA-Reduktion erzielte einen ABE von 0,66 (95 % KI: 0,23 bis 1,0) und ging nach Adjustierung für den Behandlungseffekt mit einer Hazard Ratio (HR) für das Gesamtüberleben von 0,50 (95 % KI: 0,43 bis 0,58) einher. Eine PSA-Reduktion $\geq 30\%$ besitzt unabhängig vom Behandlungsarm einen prädiktiven Wert in Bezug auf das Überleben. Andere Ausprägungen einer Änderung des PSA-Werts, die PSA-Kinetik, eine PSA-Normalisierung und das Ansprechen der Schmerzen wiesen einen hohen prädiktiven Wert auf, waren aber weniger gute Surrogatmarker für das Gesamtüberleben.

Schlussfolgerung

In der Studie TAX327 wies eine PSA-Reduktion $\geq 30\%$ innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Chemotherapie die beste Eignung als Surrogatmarker für das Gesamtüberleben auf. Dieses Ergebnis bestätigt die Daten der „Southwest Oncology Group 9916“-Studie. Angesichts der breiten KI um den Schätzer für diese mäßige Eignung als Surrogatmarker herum sollte weiterhin das Gesamtüberleben der bevorzugte Endpunkt für Phase-III-Studien zu zytotoxischen Substanzen beim HRPC sein.

J Clin Oncol 25: 3965–3970. © 2007 American Society of Clinical Oncology

EINFÜHRUNG

Männer mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC) weisen trotz moderner Chemotherapie eine mediane Überlebenszeit von 16 bis

18 Monaten auf, und das Prostatakarzinom ist 2007 die zweithäufigste Ursache für Krebstodesfälle bei Männern.^{1–3} Die Identifikation eines Surrogatmarkers für das Gesamtüberleben (OS) wäre bei Pa-

tienten mit HRPC, die eine Chemotherapie erhalten, ein wichtiger Fortschritt, durch den sich die **Palliation verbessern und wirksame Therapien früh erkennen** ließen. Das Gesamtüberleben ist derzeit der einzige valide Endpunkt für Phase-III-Studien an Männern mit HRPC. Auch wenn durch zahlreiche Bemühungen eine Korrelation zwischen Tumor, prostataspezifischem Antigen (PSA) und dem Ansprechen der Schmerzen und dem Gesamtüberleben nachgewiesen wurde, wurden diese Endpunkte nicht systematisch als Surrogatmarker für einen durch eine Chemotherapie erzielten Überlebensvorteil untersucht.⁴⁻¹⁰

Die sorgfältigste Untersuchung zu der Fragestellung, inwieweit sich eine Reduktion der PSA-Werte im Anschluss an eine Chemotherapie als Surrogatmarker eignet, wurde anhand der **Southwest Oncology Group (SWOG) 9916-Datenbank** vorgenommen.^{3,6} In dieser Phase-III-Studie wurden 770 Männer randomisiert Docetaxel plus Estramustin oder Mitoxantron plus Prednison zugeteilt und PSA-Reduktionen unterschiedlicher Ausprägung auf ihre Eignung als Surrogatmarker untersucht. Dabei erfüllte eine Reduktion des PSA-Werts um $\geq 30\%$ innerhalb von 3 Monaten mehrere Kriterien für einen Surrogatmarker, während eine Reduktion $\geq 50\%$ nicht alle Surrogat-Kriterien erfüllte.^{6,11-13} In diesem Beitrag stellen wir die Ergebnisse der Untersuchung unterschiedlicher Grade einer PSA-Reduktion und das Ansprechen der Schmerzen in Bezug auf Eignung als Surrogatmarker für das Gesamtüberleben in Studie TAX327 vor. TAX327 war eine multinationale Phase-III-Studie an Männern mit HRPC, die randomisiert einem von zwei unterschiedlichen Behandlungsschemata aus Docetaxel und Prednison (DP) oder aber Mitoxantron und Prednison (MP) zugeteilt wurden.² Sie zeigte für 3-wöchentliches DP, das die aktuelle Standard-Chemotherapie bei Männern mit HRPC ist, einen Überlebensvorteil und bietet die Möglichkeit, die Fragestellung der Eignung als Surrogatmarker zu untersuchen.

PATIENTEN UND METHODEN

Patienten und Behandlung

TAX327 war eine randomisierte Phase-III-Studie an 1.006 Männern mit fortschreitendem metastasiertem HRPC und wurde in der Zeit von März 2000 bis Juni 2002 durchgeführt. Die Einzelheiten des Prüfplans wurden umfassend beschrieben.² Kurz gesagt schloss die Studie Männer mit einem histologisch bestätigten metastasierten Adenokarzinom der Prostata ein, die trotz Testosteron-Serumspiegel auf Kastrationsniveau (≤ 50 ng/dl) einen Krankheitsprozess aufwiesen, definiert als klinisch oder radiologisch messbare Erkrankung oder über PSA-Kriterien. Als vorherige Chemotherapie war ausschließlich Estramustin erlaubt und die Männer mussten bei Anschluss in die Studie einen stabilen Punktwert auf der Schmerzskala aufweisen. Die Studie wurde an allen teilnehmenden Zentren von einer Ethikkommission genehmigt.

Die Patienten wurden randomisiert einem von drei Behandlungsarmen zugeteilt: alle 3 Wochen Docetaxel (alle 3 Wochen 75 mg/m²), einmal wöchentlich Docetaxel (über 5 von 6 Wochen einmal wöchentlich 30 mg/m²) oder alle 3 Wochen Mitoxantron (12 mg/m²), jeweils mit zweimal täglich 5 mg Prednison. Die Behandlung war bei Ausbleiben eines Progresses über 30 Wochen geplant. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die vorliegende Analyse basiert auf den aktualisierten Überlebensdaten vom 7. November 2006. Bis zu diesem Datum waren 800 Todesfälle aufgetreten. Die PSA-Serumspiegel und die Punktwerte auf der Schmerz-Skala wurden bei Studienbeginn und dann alle 3 Wochen bestimmt.

Analyse der PSA-Reduktion

Die PSA-Reduktion wurde für den Zeitraum innerhalb von 3 Monaten nach der Behandlung bestimmt, wobei die prozentuale Reduktion aus dem PSA-Wert im Ausgangszustand und dem niedrigsten in diesem Zeitraum gemessenen PSA-Wert berechnet wurde. Es wurden PSA-Reduktionen in Höhe von 0 % bis 90 % auf ihre Eignung als Surrogatmarker untersucht. Darüber hinaus wurde bei den 942 Patienten, für die für diesen Zeitraum drei oder mehr PSA-Werte vorlagen, über ein patientenspezifisches lineares Regressionsmodell die Geschwindigkeit der PSA-Änderung in den ersten 3 Monaten nach der Behandlung berechnet.

Neben der PSA-Reduktion und der Geschwindigkeit der PSA-Änderung nach der Behandlung wurde über eine individuelle lineare Regression bei 676 Patienten, für die drei oder mehr PSA-Bestimmungen im Abstand von mehr als 1 Woche vorlagen, die Geschwindigkeit der PSA-Änderung vor der Behandlung berechnet. Bei 646 Patienten wurde das Verhältnis aus der Geschwindigkeit der PSA-Änderung nach der Behandlung zur Änderungs-geschwindigkeit vor der Behandlung berechnet.¹⁴

Bei der Beurteilung einer PSA-Normalisierung wurden alle PSA-Werte nach der Behandlung analysiert, die in einem Zeitraum gemessen wurden, in dem die Patienten die Prüfplan-gemäße Behandlung erhielten. Es wurde der PSA-Tiefstwert (Nadir) bestimmt und als normalisiert bewertet, wenn der Wert auf unter ≤ 4 ng/ml abgefallen und niedriger als der PSA-Ausgangswert war, der für diese exploratorische Untergruppen-Analyse ≥ 20 ng/ml liegen musste.

Ansprechen der Schmerzen

Die bei Studienbeginn vorliegenden Schmerzen wurden mit Hilfe des 'Present Pain Intensity (PPI) Scores' des McGill-Melzack-Fragebogens oder eines Analgetika-Scores bestimmt. Dabei galt, dass ein PPI von ≥ 2 und ein AS von ≥ 10 relevante Schmerzen anzeigten.^{2,15} Das Ansprechen war bei 456 Patienten auswertbar und als Reduktion des PPI um ≥ 2 Punkte gegenüber den Ausgangswerten ohne Anstieg des AS oder Reduktion des AS um mehr als 50 % ohne Anstieg des PPI definiert.

Untersuchung der Eignung als Surrogatmarker

Die Eignung der Endpunkte PSA und Schmerz als statistische Surrogatmarker wurde mit Hilfe mehrerer Methoden beurteilt. Das primäre Surrogatmaß wurde über die operativen Prentice-Kriterien definiert und ähnlich wie bei der Auswertung der SWOG-9916-Daten als Anteil des Behandlungseffekts (ABE) quantifiziert, der durch jeden Größenwert des Surrogatmarkers erklärt wurde.^{6,11} Die Prentice-Kriterien definieren einen Surrogatmarker als einen Faktor, der den Effekt der Behandlung auf das Überleben vollständig erklärt.¹² Um dies zu beurteilen, wurden Cox Proportional

Hazards-Modelle unter Einschluss von Behandlung und PSA-Reduktion berechnet, bei denen die Zeit bis zum Versterben als Endpunkt diente. Die Annahmen dieser Modelle wurden mit Hilfe einer Residualanalyse nach Schönfeld getestet. Nach Bestätigung der Annahme der Proportional Hazards wurde eine Reihe von Cox-Modellen mit folgenden Kovariablen geschätzt: Modell 1, Behandlungsarm; Modell 2, Surrogatmarker und Modell 3, Behandlungsarm + Surrogat. In dieser Analyse würde ein als Surrogat geeigneter Parameter sowohl in univariaten als auch in multivariaten Modellen einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Zusammenhang mit dem Überleben zeigen und bei Einführung in das multivariate Modell den Behandlungseffekt zunichte machen. Alle Ergebnisse wurden durch Landmark-Analysen bestätigt.

Das Ausmaß der Eignung als Surrogatmarker bzw. der ABE wurden für jeden Grad der PSA-Reduktion und jeden Grad des Ansprechens der Schmerzen berechnet.¹³ Die Werte für den ABE reichten von 0 bis 1, wobei 1 einen perfekten Surrogatmarker und 0 eine fehlende Eignung als Surrogatmarker anzeigt. Genauer gesagt ist der ABE „Eins minus das Verhältnis des Behandlungskoeffizienten im adjustierten Cox Regressions-Modell zum Behandlungskoeffizienten im nicht-adjustierten Modell“. Dabei bezieht sich Adjustierung auf ein Modell, das den Surrogatmarker enthält. Für die Berechnung des 95 % KI des ABE verwendeten wir die von Lin et al. vorgeschlagene Näherung.¹³ Uns interessierte der Vergleich des Armes mit 3-wöchentlicher DP-Verabreichung mit dem Arm mit 3-wöchentlicher MP-Verabreichung, da der Überlebensvorteil auf diesen Studienarm beschränkt war. Allerdings schlossen wir den Indikator für 3-wöchentlich DP versus wöchentlich DP in das Modell ein, um für potenzielle Unterschiede in Bezug auf das Überleben in den beiden Docetaxel-Armen zu adjustieren.

Außerdem wurde als exploratorisches Maß für die Eignung als Surrogatmarker das R^2 nach Nagelkerke analysiert, das das Ausmaß der Schwankung im Überleben schätzt, das sich durch den Surrogatmarker erklären lässt.^{16,17} Wenn das R^2 vom nur die Behandlung einschließenden Cox-Modell zum nur den Surrogatmarker einschließenden Cox-Modell und zum adjustierten Modell zunimmt, weist dies auf eine Eignung als Surrogatmarker hin.

ERGEBNISSE

Die Analyse verwendete aktualisierte Überlebensdaten vom November 2006. Diese umfassten 1.006 Patienten, die über 70,1 Monate beobachtet wurden, was einer Gesamt-Beobachtungszeit von 18.887 Personen-Monaten und 800 bekannten Todesfällen bei den Patienten entspricht. Eine detaillierte Analyse der aktualisierten Überlebensdaten der Studie TAX327 wird an anderer Stelle veröffentlicht, allerdings sind die Unterschiede im Überleben zwischen den Behandlungsarmen denen des ursprünglichen Studienberichts vergleichbar.² Siebzehn Patienten wurden zum Zeitpunkt der randomisierten Zuteilung zensuriert, da sie nicht die im Prüfplan festgelegte Behandlung erhalten hatten. Diese Patienten wurden daher aus der Analyse ausgeschlossen, so dass für die Analyse der PSA-Daten über die ersten 3 Monate nach Studienbeginn 989 Patienten zur Verfügung standen. Darüber hinaus hatten 63 Patienten weniger als drei

Tabelle 1. Ausgangswerte bestimmter PSA-Parameter

Variable	q3w DP (n = 329)	q1w DP (n = 327)	q3w MP (n = 333)
PSA, ng/ml			
Median	113	107	123
Spanne	0,1–40.740	0–16.709	0,3–8.022
PSA-Werte vor der Behandlung			
Anzahl	4	3	3
Spanne	3–5	3–5	3–5
PSA-Werte (erste 90 Tage)			
Anzahl	4	4	3
Spanne	2–8	2–10	2–6
Geschwindigkeit der PSA-Änderung, log ng/ml/Jahr			
Median	4,3	4,3	4,7
Spanne	–2,6–20,9	0,29–50,0	0,48–28,0
PSA-Verdoppelungszeit, Tage			
Median	57,9	58,4	53,8
Spanne	0–1.245	5,1–880	9,0–528,0

ANMERKUNG. Die mediane PSA-Verdoppelungszeit betrug bei allen Patienten 55 Tage und zeigte keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es lag eine ausreichende Anzahl von PSA-Werten vor, um die Geschwindigkeit der PSA-Änderung vor und nach der Therapie zu bestimmen.

Abkürzungen: PSA, prostataspezifisches Antigen; q3w, alle 3 Wochen; DP, Docetaxel und Prednison; q1w, wöchentlich; MP, Mitoxantron und Prednison.

PSA-Werte nach der Behandlung und wurden nicht in die Untergruppen-Analyse zur Geschwindigkeit der PSA-Änderung nach der Behandlung eingeschlossen. Die Patienten dieser Analyse glichen denen der Gesamtkohorte von TAX327 (Anhang Tabelle A1, nur online verfügbar, und Tabelle 1). Allgemein waren die Männer vorwiegend weißer ethnischer Abstammung und wiesen ein medianes Lebensalter von 68 Jahren und eine unter anderem in den Knochen metastasierte Erkrankung auf und mehr als 45 % litten unter Schmerzen. Bei Studienbeginn betrug die mediane PSA-Verdoppelungszeit 55 Tage und der mediane PSA-Wert 113 ng/ml.

Prentice-Kriterien

Es wurden PSA-Reduktionen von 0 % bis 90 % gegenüber den Ausgangswerten innerhalb der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn in 10-%-Schritten untersucht. Um die Prentice-Kriterien für eine Eignung als Surrogatmarker zu untersuchen, wurde eine univariate Cox Proportional Hazards-Analyse des Gesamtüberlebens mit beiden Behandlungsgruppen, mit PSA-Reduktionen und mit beiden Variablen vorgenommen. Drei-wöchentliches DP wies eine Hazard Ratio (HR) für das Gesamtüberleben von 0,78 (95 % KI: 0,65 bis 0,91; $p = 0,003$) und ein medianes Gesamtüberleben von

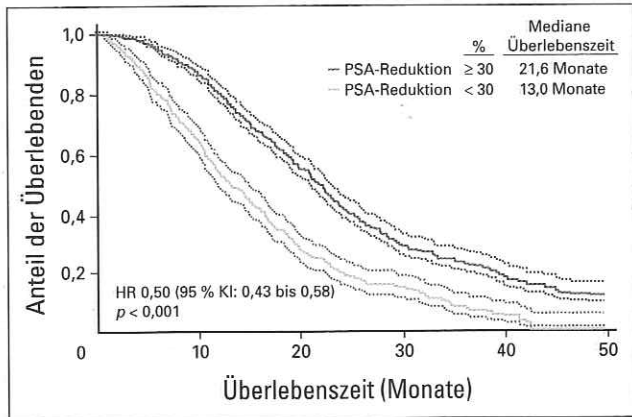


Abb. 1. Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben in TAX327 in Bezug auf den Status einer $\geq 30\%$ igen Reduktion des prostataspezifischen Antigens (PSA) innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate. Das Überleben ist für November 2006 aktualisiert. HR, Hazard Ratio.

19,6 Monaten auf, während wöchentliches DP eine HR für das Gesamtüberleben von 0,87 (95 % KI: 0,73 bis 1,03; $p = 0,098$) und ein medianes Gesamtüberleben von 18,3 Monaten zeigte. Drei-wöchentliches MP war mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 16,7 Monaten verbunden. Wurde eine PSA-Reduktion um 30 % in das Modell eingeschlossen, verlor die Behandlung ihre statistische Signifikanz. Die adjustierte HR für 3-wöchentliches DP änderte sich auf 0,92 (95 % KI: 0,77 bis 1,10; $p = 0,32$) und die für wöchentliches DP auf 1,03 (95 % KI: 0,86 bis 1,23; $p = 0,74$). Die nicht-adjustierte HR für eine PSA-Reduktion $\geq 30\%$ betrug 0,50 (95 % KI: 0,43 bis 0,57; $p < 0,0001$), was nach Adjustierung für die Behandlung unverändert blieb. Die Prentice-Kriterien blieben für eine Spanne von PSA-Reduktionen von $\geq 10\%$ bis $\geq 70\%$ erfüllt und dies war auch in Landmark-Analysen 1 und 2 Monate nach der randomisierten Zuteilung der Fall. Damit annullierte die Einführung der PSA-Reduktion als Surrogat in das multivariate Modell den Behandlungseffekt und behielt eine hohe statistische Signifikanz als Prädiktor für das Gesamtüberleben. Abbildung 1 zeigt die Überlebenskurven auf der Basis einer erreichten PSA-Reduktion $\geq 30\%$. Die Überlebenskurven und das mediane Überleben für eine Reihe von PSA-Reduktionen sind in Abbildung 2 gezeigt und werden im Anhang in Tabelle A2 (nur online verfügbar) beschrieben.

Anteil des Behandlungseffekts, der durch die PSA-Reduktion erklärt werden kann

Um in Zahlen auszudrücken, inwieweit sich jede PSA-Reduktion als Surrogatmarker eignete, wurde der ABE berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt. Abbildung 3 illustriert die Höhe des ABE für unter-

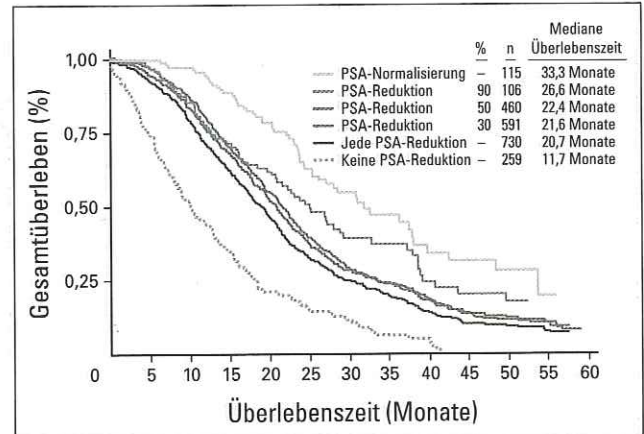


Abb. 2. Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben für eine Spanne von prozentualen Reduktionen des prostataspezifischen Antigens (PSA) in TAX327 in allen Behandlungsgruppen. Die Legende enthält die medianen Überlebenszeiten und die Anzahl der Patienten, die die entsprechende PSA-Reduktion erzielten.

schiedliche Grade der PSA-Reduktion. Der ABE war mit 0,66 für eine $\geq 30\%$ ige PSA-Reduktion nach 3 Monaten am höchsten. Dieser Wert sagt aus, dass 66 % des auf 3-wöchentliches DP zurückzuführenden Überlebensvorteils durch diese Änderung des PSA erklärt werden konnten. Diese Beobachtung blieb in den Landmark-Analysen nach 1 und 2 Monaten erhalten. Die KI aller ABE-Schätzer waren breit und die untere Grenze lag jeweils unter 0,50, was auf eine mäßige Eignung als Surrogatmarker hinweist.

Die herkömmliche Definition für die Beschreibung von PSA-Reduktionen, eine bestätigte PSA-Reduktion $\geq 50\%$ bei den für die Analyse der PSA-Reaktion auswertbaren Patienten (PSA-Ausgangswert > 20 ng/ml), zeigte einen prädiktiven Wert (HR für das Gesamtüberleben: 0,45; 95 % KI: 0,38 bis 0,52) und erfüllte die Prentice-Kriterien.¹⁰ Allerdings war der ABE mit 0,37 (95 % KI: 0,13 bis 0,62) deutlich niedriger als bei einer $\geq 30\%$ igen Reduktion.

Wir untersuchten zwei weitere Ansätze für die Abschätzung des ABE. Zuerst kombinierten wir die beiden Docetaxel-Arme und verglichen diese Gruppe mit Mitoxantron. Diese Analyse wies ebenfalls darauf hin, dass ein Grenzwert für die PSA-Reduktion von $\geq 30\%$ optimal war und erzielte einen ABE von 0,85 (95 % KI: 0,24 bis 1,00). Beim zweiten Ansatz ließen wir den Arm mit wöchentlichem DP unberücksichtigt und verglichen die Arme mit 3-wöchentlichem DP und MP direkt und ohne Adjustierung. Diese Analyse ergab bei dem optimalen Grenzwert für die PSA-Reduktion von $\geq 30\%$ einen ABE von 0,64 (95 % KI: 0,22 bis 1,00), was die Robustheit unserer Analyse bestätigt.

Tabelle 2. ABE für PSA-Reduktionen in den ersten 3 Monaten nach Behandlungsbeginn

% PSA-Reduktion	ABE		q3w DP		Patienten mit Surrogatmarker			
	Anteil	95 % KI	Anzahl	%	q1w DP		q3w MP	
					Anzahl	%	Anzahl	%
≥ 0	0,29	0,10 bis 0,49	258	78	259	79	213	64
≥ 10	0,49	0,17 bis 0,81	242	72	253	76	195	58
≥ 20	0,56	0,19 bis 0,93	228	68	239	72	169	50
≥ 30	0,66	0,23 bis 1,0	219	65	223	67	149	44
≥ 40	0,45	0,16 bis 0,75	194	58	200	60	136	40
≥ 50	0,41	0,14 bis 0,68	168	50	180	54	112	33
≥ 60	0,35	0,12 bis 0,58	146	44	154	46	88	26
≥ 70	0,34	0,12 bis 0,57	124	37	109	33	59	18
≥ 80	0,21	0,07 bis 0,35	79	24	78	23	39	12
≥ 90	0,09	0,03 bis 0,16	43	13	45	13	18	5
Geschwindigkeit der PSA-Änderung über 3 Monate, < 0 ng/ml/Jahr	0,59	0,2 bis 0,97	70	22	70	23	129	41
Geschwindigkeit der PSA-Änderung über 3 Monate < -1,15 ng/ml/Monat	0,55	0,19 bis 0,91	142	45	124	40	205	65
PSA-Normalisierung	0,08	0,03 bis 0,13	40	14	51	18	24	8

ANMERKUNG. Es sind die prozentualen Anteile der Patienten mit Ansprechen gemäß dem Surrogatmarker nach Behandlungsgruppe aufgeführt.

Abkürzungen: ABE, Anteil des Behandlungseffekts; PSA, prostataspezifisches Antigen; q3w, alle 3 Wochen; DP, Docetaxel und Prednison; q1w, wöchentlich; MP, Mitoxantron und Prednison.

Durch die PSA-Reduktionen erklärtes Ausmaß der Überlebens-Varianz

Wir untersuchten die Nagelkerke- R^2 -Kriterien für die Eignung als Surrogatmarker und beobachteten für jedes Modell einen Anstieg, der von 0,009 bei alleinigem Einsatz der Behandlung bis 0,085 bei alleinigem Einsatz einer PSA-Reduktion ≥ 30 % als Surrogatmarker bzw. bis 0,087 im adjustierten Modell unter Einsatz von sowohl Behandlung als auch Surrogatmarker reichte.^{16,17} Der Anteil der erklärten Varianz an der Gesamtvarianz ist niedrig, was darauf hinweist, dass dieses Ausmaß der PSA-Reduktion wahrscheinlich ein mäßiger Surrogatmarker ist. Alle anderen Werte für die PSA-Reduktion wurden in vergleichbarer Weise getestet, wobei die R^2 -Werte die Werte für eine Reduktion ≥ 30 % nicht übertrafen.

Geschwindigkeit der PSA-Änderung

Es wurde die Geschwindigkeit der PSA-Änderung nach der Behandlung für die 3 Monate nach der randomisierten Zuteilung bestimmt. Dann wurde eine PSA-Reduktion nach der Behandlung (Geschwindigkeit ≤ 0 ng/ml/Mo) oder eine über der medianen Geschwindigkeit nach der Behandlung liegende Geschwindigkeit ($-1,15$ ng/ml/Mo) auf ihre Eignung als Surrogatmarker untersucht. Die Parameter zeigten einen signifikanten prädiktiven Wert. Bei 269 Patienten kam es zu einem Anstieg des PSA-Wertes innerhalb von 3 Monaten (pri-

märe PSA-Progression), der mit einer medianen Überlebenszeit von 12,2 Monaten verbunden war, während die 674 Männer mit mindestens einer gewissen PSA-Reduktion oder stabilen PSA-Werten eine mediane Überlebenszeit von 20,3 Monaten aufwiesen (HR: 0,53; 95 % KI: 0,45 bis 0,62; $p < 0,0001$). Eine negative Geschwindigkeit der PSA-Änderung nach der Behandlung erwies sich mit einer ABE von 0,59 (95 % KI: 0,20 bis 0,97) als mäßiger Surrogatmarker. Darüber hinaus zeigte auch eine PSA-Reduktion, die schneller als die mediane Geschwindigkeit nach der Behandlung war, prädiktiven Wert und erwies sich ebenfalls als mäßiger Surrogatmarker (ABE: 0,55; 95 % KI: 0,19 bis 0,91; Tabelle 2 und Anhang Tabelle A2, nur online). Auch der absolute Wert für das Verhältnis der Geschwindigkeit der PSA-Änderung nach der Behandlung zur Geschwindigkeit vor der Behandlung hatte prädiktiven Wert, war aber nur ein schwacher Surrogatmarker ($n = 646$; ABE: 0,23; 95 % KI: 0,08 bis 0,38).

PSA-Normalisierung

Als exploratorischer Parameter wurde die PSA-Normalisierung auf ihre Eignung als Surrogatmarker untersucht. Von den 763 Patienten, die ausreichend erhöhte PSA-Ausgangswerte und PSA-Daten für den Beobachtungszeitraum aufwiesen, erzielten 115 Patienten während der Behandlung eine Normalisierung ihres PSA

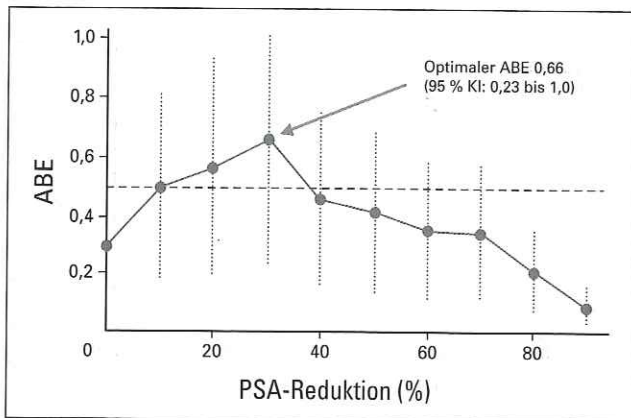


Abb. 3. Diagramm des erklärten Anteils des Behandlungseffekts (ABE) nach prozentualer Reduktion des prostataspezifischen Antigens (PSA) in den ersten 3 Behandlungsmonaten. Die Balken zeigen die 95 % KI für die ABE-Schätzer an.

(0 bis 4 ng/ml). Diese Patienten wiesen eine mediane Überlebenszeit von 33,3 Monaten auf, gegenüber einer medianen Überlebenszeit von 15,8 Monaten bei Patienten, die keine Normalisierung erzielten (Tabelle 2; Anhang Tabelle A2, sowie Abb. 2 und 4). In den Cox-Modellen zeigte die PSA-Normalisierung einen signifikanten prädiktiven Wert (HR: 0,30; 95 % KI: 0,23 bis 0,39; $p < 0,0001$). Angesichts ihrer relativen Seltenheit als Behandlungsergebnis zeigte sie jedoch nur schwache Surrogateigenschaften (ABE: 0,08; 95 % KI: 0,03 bis 0,13). Eine PSA-Normalisierung wurde bei 14 %, 18 % bzw. 8 % der für 3-wöchentliches DP, wöchentliches DP bzw. 3-wöchentliches MP randomisierten Patienten erzielt. Eine Landmark-Analyse bis Monat 12 bestätigte diese Ergebnisse, da sich die HR-Schätzer nicht signifikant änderten.

Ansprechen der Schmerzen

Bei Patienten, die bei Studienbeginn über bedeutende Schmerzen klagten ($n = 466$), wurde die Eignung des Ansprechens der Schmerzen als Surrogatmarker untersucht. Die Ergebnisse ergänzen die Beobachtungen von Berthold et al., wonach der PSA-Wert und das Ansprechen der Schmerzen häufig einen unabhängigen prädiktiven Wert besaßen.⁴ Bei 135 Patienten kam es zu einem Ansprechen der Schmerzen (29 %). Dabei zeigte sich ein vom Behandlungseffekt unabhängiger prädiktiver Wert (HR für das Gesamtüberleben: 0,60; 95 % KI: 0,48 bis 0,75). Das mediane Überleben bei Patienten, die bei Studienbeginn über bedeutende Schmerzen klagten und bei denen es zu einem Ansprechen der Schmerzen kam, betrug 18,6 Monate, während Patienten ohne Ansprechen der Schmerzen ein medianes Überleben von 12,5 Monaten aufwiesen. Der geschätzte ABE für das Ansprechen der Schmerzen war 0,64 (95 % KI: 0,22 bis 1,0),

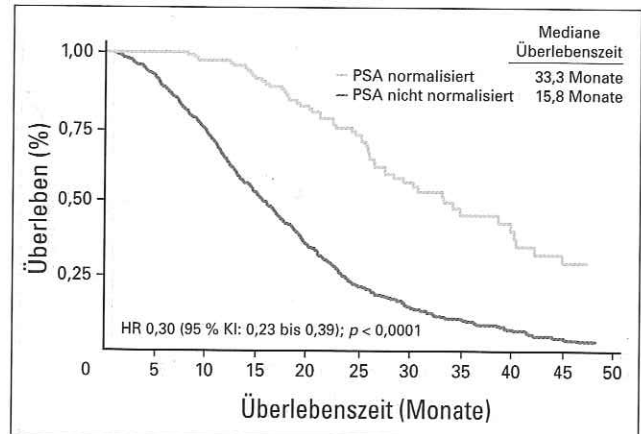


Abb. 4. Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben gemäß Normalisierung des prostataspezifischen Antigens (PSA) zu irgendeinem Zeitpunkt nach der randomisierten Zuteilung unter der Studien-Chemotherapie. Die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben beträgt für die Männer mit PSA-Normalisierung ($n = 115$) im Vergleich zu denen ohne ($n = 333$) 0,30 (95 % KI: 0,23 bis 0,39).

was auf eine mäßige Eignung als Surrogatmarker hinweist, die der optimalen PSA-Reduktion ≥ 30 % vergleichbar war. Er wurde durch Landmark-Analysen nach 1 und 2 Monaten bestätigt. Der mediane Überlebensvorteil von 3-wöchentlichem Docetaxel war bei Männern ohne signifikante Schmerzen bei Studienbeginn mindestens ebenso ausgeprägt, wenn nicht sogar ausgeprägter als bei Männern, die bei Studienbeginn über Schmerzen berichteten (3,9 bzw. 2,4 Monate), was darauf hinweist, dass das Ansprechen der Schmerzen den Überlebensvorteil der Docetaxel-Chemotherapie nicht vollständig erfasste.

DISKUSSION

Wir zeigten, dass nach einer Chemotherapie zu beobachtende PSA-Reduktionen bei Männern mit metastasiertem HRPc eine mäßige Eignung als Surrogatmarker für das Gesamtüberleben besitzen. Dabei liegt der optimale Wert bei einer Reduktion ≥ 30 % über 3 Monate. Die vorliegende Arbeit bestätigt die Ergebnisse von Petrylak et al., die eine vergleichbare Analyse zu einer anderen randomisierten Phase-III-Studie vornahmen und eine Reduktion der PSA-Serumkonzentration ≥ 30 % nach der Behandlung als akzeptablen Surrogatmarker für das Gesamtüberleben identifizierten.⁶ In diesen Studien entsprach dieses Ausmaß der Reduktion dem Behandlungseffekt. In der TAX327 Studie erzielten 67 % der mit 3-wöchentlichem Docetaxel behandelten Patienten eine Reduktion dieses Ausmaßes, gegenüber 44 % der Patienten, die 3-wöchentliches Mitoxantron erhielten. Im Vergleich dazu lag der Anteil der Patienten, die eine

PSA-Reduktion $\geq 30\%$ erzielen, in der SWOG 9916-Studie bei 76 % bzw. 40 %.³ In SWOG 9916 betrug der erklärbare Anteil des Behandlungseffekts (ABE) für diesen Surrogatmarker 1,0 und das 95 % KI reichte von 0,73 bis 1,0, was auf eine hohe Eignung als Surrogatmarker hinweist.⁶ Dagegen wurde in der vorliegenden Analyse mit einem ABE von 0,66 (95 % KI: 0,23 bis 1,0) eine mäßige Eignung als Surrogatmarker beobachtet.

Es ist nicht klar, worauf diese Diskrepanz beruht. Möglicherweise könnte sie aber mit der stärkeren Korrelation zwischen PSA-Reduktionen und dem Überleben in der SWOG-Studie zusammenhängen.⁶ Die östrogene Wirkung von Estramustin könnte eine stärkere PSA-Reduktion als MP und damit eine größere Differenz zwischen den Behandlungen zur Folge haben. Entsprechend könnten die PSA-Reduktionen unter der Kombination aus Docetaxel und Estramustin besser als Surrogatmarker für das Überleben geeignet sein. Umgekehrt waren die PSA-Reduktionen in TAX327 trotz eines vergleichbaren Überlebensvorteils wie er in SWOG 9916 erzielt wurde, unter DP weniger ausgeprägt als unter MP. Dies könnte die Surrogateigenschaften der PSA-Reduktionen in dieser Studie vermindert haben. Darüber hinaus könnten über ein 3-Monats-Fenster hinausgehende Faktoren das Überleben unterschiedlich beeinflussen.¹⁸

Die Identifikation eines frühen klinischen oder in einem Biomarker bestehenden Surrogatmarkers, der den Behandlungseffekt auf das Überleben bei Männern mit HRPC abbildet, könnte aus mehreren Gründen relevant sein. Männer mit metastasiertem HRPC weisen einen natürlichen heterogenen Erkrankungsverlauf auf, der schwer allein auf der Basis von prognostischen Baseline-Faktoren wie Schmerzen, Performance-Status, PSA und PSA-Kinetik, Hämoglobin, Laktatdehydrogenase und alkalischer Phosphatase abzuschätzen ist.^{19–21} Ein im Behandlungsverlauf bestimmbarer Endpunkt könnte die Prognose verfeinern und eine Optimierung der Therapie ermöglichen, damit diese gezielt bei solchen Patienten durchgeführt wird, bei denen die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens am höchsten ist. Darüber hinaus könnte ein solcher Endpunkt dabei helfen, wirksame experimentelle Therapien in einem frühen Entwicklungsstadium zu erkennen.

Wir untersuchten eine Reihe von im Behandlungsverlauf bestimmenden Endpunkten auf ihre Eignung als Surrogatmarker für den bei Männern mit HRPC unter 3-wöchentlichem DP zu beobachtenden Überlebensvorteil. Dabei beobachteten wir, dass PSA und Schmerz-Endpunkte zwar prädiktiven Wert hatten, aber keine strikten Kriterien für einen Surrogatmarker erfüllten. So kann zum Beispiel ein Mann mit HRPC, der eine Docetaxel umfassende Therapie erhält und über 3 Monate eine PSA-Reduktion $\geq 30\%$ erzielt, eine mediane Überlebens-

zeit von 21,6 Monaten erwarten, im Vergleich zu 13,0 Monaten, wenn dieser Grenzwert nicht erreicht wird. Auch wenn dieser Unterschied groß ist, ließen sich nur zwei Drittel der beobachteten Differenz in Bezug auf die Überlebenszeit durch eine derartige PSA-Reduktion erklären. Die Tatsache, dass wöchentliches DP ausgeprägtere PSA-Reduktionen erzielte als 3-wöchentliches DP, obwohl es gegenüber MP keinen Überlebensvorteil brachte, spricht gegen einen Zusammenhang des Überlebensvorteils mit der über die ersten 3 Monate erzielten PSA-Reduktion. Weitere Faktoren, die den Überlebensvorteil von 3-wöchentlichem DP erklären könnten, sind die Art des Fortschreitens der Erkrankung oder ein zusammengesetzter Endpunkt aus Schmerz-, Tumor- und PSA-Ansprechen auf die Behandlung.^{4,21} Schließlich ist diese Analyse auf eine zytotoxische Chemotherapie begrenzt und kann nicht für andere Stadien des Prostatakarzinoms oder Substanzen mit anderen Wirkmechanismen verallgemeinert werden. Zytostatische und angiogenesehemmende Substanzen könnten eine vom PSA-Wert unabhängige therapeutische Wirkung haben.^{12,22}

Die vorliegende Studie weist darauf hin, dass PSA-Reduktionen prädiktiven Wert haben, aber nicht ausreichend rigoros sind, um als Hinweis für Therapieänderungen verwendet zu werden. Vor einer Anwendung als Surrogatmarker für das Gesamtüberleben sollte in klinischen Studien der Phase III an Männern mit HRPC eine prospektive Validierung der PSA-Reduktionen vorgenommen werden. Eine PSA-Reduktion $\geq 30\%$ gibt in einer Phase-II-Studie zu Männern mit HRPC möglicherweise einen Hinweis auf eine frühe Aktivität einer zytotoxischen Substanz. Allerdings könnte diese Einschätzung in fast einem Drittel der Fälle fehlerhaft sein. Ein früher Abbruch der Behandlung wegen eines biologisch willkürlichen Grenzwerts für eine PSA-Reduktion könnte einem großen Teil der Männer den im Zusammenhang mit Docetaxel auftretenden Überlebensvorteil vorenthalten. Genauso zeigt ein signifikanter Anteil der Männer unter Docetaxel einen Überlebensvorteil, obwohl bei Studienbeginn keine Schmerzen vorlagen. Zusammenfassend sollte in Phase-III-Studien zu Männern mit HRPC weiterhin das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt verwendet werden.

OFFENLEGUNG DER AUTOREN ZU POTENZIELLEN INTERESSENSKONFLIKTEN

Alle Autoren gaben die vorliegende Offenlegung ab. Die folgenden Autoren oder ihre unmittelbaren Familienangehörigen gaben ein finanzielles Interesse an. Es bestehen keine Konflikte mit Arzneimitteln oder Medizinprodukten, die in einer Studie verwendet werden, wenn sie nicht im Rahmen der Untersuchung beurteilt werden. Eine detaillierte Beschreibung der Kategorien für diese Offenlegung und weitere Informationen zur Politik der ASCO in Bezug auf

Interessenskonflikte finden Sie im Abschnitt 'Author Disclosure Declaration and the Disclosures of Potential Conflicts of Interest' der Information für Autoren.

Anstellung: nicht zutreffend (n. z.) **Führungsposition:** n. z. **Beratende Tätigkeit:** Michael A. Carducci, Sanofi-Aventis, Centocor, Abbott, Methylgene, MGI Pharma, Dendreon, Merck, Glaxo-SmithKline; Ronald de Wit, Sanofi-Aventis; Mario A. Eisenberger, Sanofi-Aventis, Merck, ImClone, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Cytogen Aktien: n. z. **Honorare:** n. z. **Unterstützung wissenschaftlicher Projekte (Research Funds):** Michael A. Carducci, Funds, Abbott, Sanofi-Aventis; Ian F. Tannock, Funds, Immunex; Ronald de Wit, Funds, Sanofi-Aventis; Mario A. Eisenberger, Funds, Sanofi-Aventis, Celgene, Cytogen Zeugenschaft: n. z. **Andere:** n. z.

Konzept und Design: Andrew J. Armstrong, Ian F. Tannock, Mario Eisenberger

Finanzielle Unterstützung: Andrew J. Armstrong

Administrative Unterstützung: Andrew J. Armstrong

Lieferung von Studienmaterial oder Rekrutierung von Patienten:

Ian F. Tannock, Ronald de Wit, Mario Eisenberger

Erhebung und Zusammenstellung der Daten: Andrew J.

Armstrong, Yi-Chun Ou Yang, Ian F. Tannock, Ronald de Wit, Mario Eisenberger

Datenanalyse und -interpretation: Andrew J. Armstrong,

Elizabeth S. Garrett-Mayer, Yi-Chun Ou Yang, Ian F. Tannock, Mario Eisenberger

Verfassen des Manuskripts: Andrew J. Armstrong, Elizabeth S.

Garrett-Mayer, Michael A. Carducci, Ian F. Tannock, Mario Eisenberger

Abschließende Genehmigung des Manuskripts: Andrew J.

Armstrong, Elizabeth S. Garrett-Mayer, Michael A. Carducci, Ian F. Tannock, Ronald de Wit, Mario Eisenberger

LITERATUR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 57:43-66, 2007
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1502-1512, 2004
3. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, et al: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1513-1520, 2004
4. Berthold DR, Pond G, De Wit R, et al: Association of pain and quality of life response with PSA response and survival of patients with metastatic hormone refractory prostate cancer treated with docetaxel or mitoxantrone in the TAX327 study. *J Clin Oncol* 24:4516, 2006 (suppl, abstr 4516)
5. Sridhara R, Eisenberger MA, Sinibaldi VJ, et al: Evaluation of prostate-specific antigen as a surrogate marker for response of hormone-refractory prostate cancer to suramin therapy. *J Clin Oncol* 13:2944-2953, 1995
6. Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, et al: Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. *J Natl Cancer Inst* 98:516-521, 2006
7. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, et al: Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 11:607-615, 1993
8. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, et al: Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 16:1835-1843, 1998
9. Scher HI, Kelly WK, Zhang ZF, et al: Post-therapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:244-251, 1999
10. Bubley GJ, Carducci MA, Dahut W, et al: Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: Recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 17:3461-3467, 1999
11. Freedman LS, Graubard BI: Statistical validation of intermediate endpoints for chronic diseases. *Stat Med* 11:167-178, 1992
12. Prentice RL: Surrogate endpoints in clinical trials: Definition and operational criteria. *Stat Med* 8:431-440, 1989
13. Lin DY, Fleming TR, de Gruttola V: Estimating the proportion of treatment effect explained by a surrogate marker. *Stat Med* 16:1515-1527, 1997
14. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al: Intermediate end point for prostate cancer-specific mortality following salvage hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Natl Cancer Inst* 96:509-515, 2004
15. Melzack R: The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1:277-299, 1975
16. Nagelkerke NJD: A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika* 78:691-692, 1991
17. O'Quigley J, Xu R: Explained variation in proportional hazards regression, in John Crowley (ed): *Handbook of Statistics in Clinical Oncology*. New York, NY, Marcel-Dekker, pp 397-409, 2001
18. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, de Wit R, et al: Limitations of the current progression-free survival (PFS) definition in hormone-refractory prostate cancer (HRPC): Benefit associated with continuation of docetaxel beyond TAX327 protocol-defined progression. *Am Soc Clin Oncol Prostate Cancer Symposium 2007* (abstr 20113)
19. Halabi S, Small EJ, Katoff PW, et al: Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 21:1232-1237, 2003
20. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, et al: Nomogram for the overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 20:3972-3982, 2002
21. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Ou Yang Y, et al: A baseline prognostic model and nomogram incorporating PSA kinetics in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRPC). *Am Soc Clin Oncol Prostate Cancer Symposium 2007* (abstr 20106)
22. Wu S, Posadas E, Scripture C et al: BAY 43-9006 (sorafenib) can lead to improvement of bone lesions in metastatic androgen-independent prostate cancer despite rises in serum PSA levels. *Am Soc Clin Oncol Prostate Cancer Symposium 2006* (abstr 259)

■ ■ ■

Danksagungen

Wir danken den vielen Patienten, die sich bereit erklärt haben, an der TAX327 Studie teilzunehmen, und den Prüfarzten, die diese Patienten rekrutierten und ihre Behandlung übernahmen. Einige dieser Prüfarzte sind im ausschließlich online verfügbaren Anhang aufgeführt.

Anhang

Die Volltextversion dieses Beitrags, die unter www.jco.org erhältlich ist, enthält den Anhang. Die PDF-Version (über den Adobe® Reader®) enthält keinen Anhang.



Wolters Kluwer

Health

Wolters Kluwer Health Pharma Solutions (Europe) Limited
NL Deutschland

Freisinger Str. 3, 85716 Unterschleißheim, Deutschland

Tel.: +49 89 36007-3512. Fax: +49 89 36007-3514

E-Mail: Reprint.services.Germany@adis.com

<http://www.adis.com>

„Prostate-Specific Antigen and Pain Surrogacy Analysis in Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer“, Andrew J. Armstrong et al., *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(25): 3965–3970.

Übersetzung des englischen Originalartikels, der im „*Journal of Clinical Oncology*“ erschienen ist durch Wolters Kluwer Health Pharma Solutions (Europe) Limited NL Deutschland.

© 2007 American Society of Clinical Oncology.

Wolters Kluwer Health Pharma Solutions (Europe) Limited NL Deutschland ist berechtigt zur Erstellung von deutschsprachigen Nachdrucken aus dem Journal „*Journal of Clinical Oncology*“ in Deutschland, Österreich und der Schweiz.

Kein Teil dieser Publikation darf in irgendeiner Form durch elektronische oder mechanische Systeme (Photokopien, Mikrofilm oder andere Informationsspeicher oder -abrufsysteme) ohne schriftliche Genehmigung von Wolters Kluwer Health reproduziert oder weiterverbreitet werden.

Obwohl der Inhalt dieser Publikation mit größter Sorgfalt zusammengestellt wurde, können der Verlag und seine Erfüllungsgehilfen keine Verantwortung oder Haftung für die Aktualität der Informationen, Fehler, Auslassungen oder Ungenauigkeiten im Original oder in der Übersetzung oder für mögliche Konsequenzen übernehmen. Der Verlag lehnt die Verantwortung für Verletzungen und/oder Schäden an Personen und Eigentum ab, die auf die Anwendung von in dieser Publikation beschriebenen Methoden, Produkten, Anweisungen oder Ideen zurückzuführen sind. Angaben zu Diagnosen und Dosierungen sollten vor der Verabreichung anhand der jeweiligen Fachinformation überprüft werden.

The authors, editors, and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) are not responsible for errors or omissions in translations. The ideas and opinions expressed in this publication do not necessarily reflect those of ASCO. The mention of products in this publication should not be construed as an endorsement of the product or the manufacturer's claims. Readers are encouraged to contact the manufacturer with any questions about the features or limitations of the products mentioned. ASCO assumes no responsibility for any injury and/or damage to persons or property arising out of or related to any use of the material contained in these abstracts and articles. The reader is advised to check the appropriate medical literature and the product information currently provided by the manufacturer of each drug to be administered to verify the dosage, the method and duration of administration, or contraindications. It is the responsibility of the treating physician or other health care professional, relying on independent experience and knowledge of the patient, to determine drug dosages and the best treatment for the patient. Every effort has been made to check generic and trade names, and to verify drug doses. The ultimate responsibility, however, lies with the prescribing physician.

Die Autoren, die Herausgeber und die American Society of Clinical Oncology (ASCO) übernehmen keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen bei der Übersetzung. Die in dieser Publikation ausgedrückten Ideen und Meinungen entsprechen nicht unbedingt denen der ASCO. Die Verwendung von Produktnamen in dieser Publikation soll nicht als Empfehlung des Produkts oder der Herstellerangaben gewertet werden. Die Leser sollten sich für alle Fragen bezüglich der Eigenschaften des beschriebenen Produkts oder Einschränkungen beim Gebrauch an den Hersteller wenden. Die ASCO übernimmt keine Verantwortung für mögliche Verletzungen und/oder Schäden an Personen oder Gegenständen, die durch den Gebrauch des in der Publikation beschriebenen Produkts entstanden sind oder damit in Zusammenhang stehen. Vor Verabreichung jeder Substanz sollten die Dosierung, die Verabreichungsmethode und -dauer sowie Kontraindikationen anhand der entsprechenden medizinischen Literatur sowie der vom Hersteller zur Verfügung gestellten Produktinformation überprüft werden. Der behandelnde Arzt und das medizinische Personal tragen die Verantwortung dafür, aufgrund ihrer unabhängigen Erfahrung und Kenntnis des Patienten die Dosierung und die beste Behandlung für den Patienten festzulegen. Es wurde große Sorgfalt darauf verwendet, Generika und Handelsnamen sowie Dosierungen zu überprüfen. Die endgültige Verantwortung liegt jedoch beim verschreibenden Arzt.

