

Annette Simsch  
Dr. med.

## **Monochemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom - eine Analyse der in der Literatur veröffentlichten Daten**

Geboren am 20. September 1966 in Berlin-Neukölln  
Reifeprüfung am 18.06.1985 in Tübingen  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1986 bis WS 1992  
Physikum am 17.08.1988 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Bruchsal  
Staatsexamen am 05.11.1992 an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. Med. Dr. H.c. G. Bastert

Das Problem der Chemotherapie im Stadium der Metastasierung ist die nicht erreichbare Kurabilität. Es ist durch das Modell der primären und sekundären Resistenzbildung gegen Zytostatika zu erklären.

Beim metastasierten Mammakarzinom stagnieren die Therapieergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Unter Berücksichtigung einer im Vordergrund stehenden Lebensqualität erscheint die Rückbesinnung auf Monochemotherapien wegen der geringeren Toxizität sinnvoll.

Die Kombination von Zytostatika mit wirksamkeitssteigernden bzw. toxizitätssenkenden Medikamenten sollte überprüft werden, z.B. eine Mitoxantronmonotherapie kombiniert mit Pentosanpolysulfat.

Die vorliegende Arbeit sollte anhand einer Literaturanalyse erstens prüfen, welche prognostischen Voraussetzungen Patienten haben sollten, um von einer Monochemotherapie zu profitieren.

Zweitens sollten anhand von Daten zum Einsatz von Adriamycin Begriffsdefinitionen von onkologischen Zielgrößen und Patientenkollektiven dargestellt werden.

Drittens sollten die bisherigen Ergebnisse der Mitoxantronmonochemotherapie zusammengefaßt werden.

Viertens sollten diese Erkenntnisse der o.g. Fragestellungen für die Planung einer Therapiestudie genutzt werden, bei der eine Kombination eines Zytostatikums mit Pentosanpolysulfat, einem semisynthetisch hergestellten Glykosaminoglykan, eingesetzt wird.

**Zur Beantwortung der ersten Frage** wurde ein Studiengütescore angewandt, welcher die 10 wichtigsten Prognosefaktoren untersuchte. Hiernach kann das von einer Monochemotherapie profitierende Patientenkollektiv aufgrund zu häufig fehlender Angaben nicht definiert werden.

**Es konnte gezeigt werden**, daß die Angaben über Ansprechen und Patienteneigenschaften hinsichtlich der Begriffsdefinitionen stark variieren. Dadurch wurden in den Studien verschiedene Parameter untersucht.

**Als Antwort auf die dritte Frage** lassen sich die Angaben über Remissionen zu einer kumulativen Ansprechrate CR/PR von 24,7% zusammenfassen. Entsprechend beträgt die Complete Response 3,6%, die Partial Response 21,3%. Eine Charakterisierung des von Mitoxantron profitierenden Patientenkollektives sowie die Angabe einer lebensverlängernden Wirkung ist aufgrund der fehlenden Angaben nicht möglich.

**Im Vergleich mit Epirubicin** oder Adriamycin scheint Mitoxantron geringer wirksam zu sein. Zusätzlich verspricht Epirubicin in der wöchentlich fraktionierten Gabe eine bessere Verträglichkeit. Folglich sollte in Bezug auf die vierte Frage in einer Studie Epirubicin wöchentlich in Kombination mit Pentosanpolysulfat eingesetzt werden.

Längst nicht alle Studien waren randomisiert. Daher konnten anerkannte Verfahren wie die Metaanalyse der Statistik nicht zur Anwendung kommen. Im Ausblick kann daher die Frage, wie das Ansprechen oder andere onkologische Zielgröße das Gesamtüberleben beeinflussen, nur durch multizentrische, prospektive prognosegruppenorientierte Studien beantwortet werden.

Eine Weiterbetreuung der in der adjuvanten GABG 4 Studie gemäß Prognosefaktoren wie Menopausenstatus und axillärem Lymphknotenbefall erfaßten Patientinnen in Studien im palliativen Stadium wurde vorgeschlagen.

Hierzu wurde ein exemplarisches Studienprotokoll entworfen. In diesem Protokoll werden die Parameter, welche Wirksamkeit und Patientenkollektiv beeinflussen, differenziert und definiert.

Bei der Abfassung des Protokolls wurde auf Praktikabilität bei der klinischen Durchführung sowie auf Akzeptanz für eine Studie, bei der die Wirksamkeit sowie das Nebenwirkungsspektrum einer Chemotherapie erfaßt werden sollen, geachtet.