

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitäts-
medizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Wirksamkeit der metronomischen Chemotherapie bei metastasiertem
Mammakarzinom- Fall-Kontroll-Studie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Carola Schnatz
aus Braunschweig

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

12.07.2022

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. Einleitung/ Ziel der Diskussion | 1 |
| 2. Literaturdiskussion | 2 |
| <i>a. Das Mammakarzinom</i> | 2 |
| I. Epidemiologie und Ätiologie | 2 |
| II. Histologie, Pathologie und prognostische Faktoren | 3 |
| III. Klassifikation | 4 |
| IV. Diagnostik und Therapie | 6 |
| <i>i. operative Therapie</i> | 7 |
| <i>ii. adjuvante Therapie</i> | 8 |
| <i>b. das metastasierte Mammakarzinom</i> | 9 |
| I. Ausbreitung und Therapie | 9 |
| II. Knochenmetastasen | 11 |
| III. Lebermetastasen | 11 |
| IV. Lungenmetastasen und Pleurakarzinose | 11 |
| V. Cerebrale Metastasen | 12 |
| <i>c. Metronomische Chemotherapie</i> | 12 |
| I. Definition | 12 |
| II. Einsatzgebiet | 12 |
| III. Therapieprinzip | 13 |
| IV. Wirkungsweise/ Zielstrukturen | 13 |
| <i>i. Antiangiogenese</i> | 14 |
| <i>ii. Immunstimulation</i> | 14 |
| <i>iii. Zytotoxizität</i> | 15 |
| V. aktuelle Studienlage | 15 |
| <i>i. Studien mit CTX/MTX als palliative Therapie</i> | 16 |
| <i>ii. Studien mit CTX/MTX als Erhaltungstherapie nach adjuvanter Chemotherapie</i> | 18 |
| <i>iii. CTX/MTX als adjuvante Therapie</i> | 21 |
| <i>iv. CTX/MTX als neoadjuvante Therapie</i> | 22 |
| 3. Materialien und Methoden | 24 |
| <i>a. Material:</i> | 24 |
| <i>b. Methoden:</i> | 24 |

| | | |
|------|--|----|
| I. | Patientenkollektiv | 24 |
| II. | Kriterien..... | 25 |
| III. | Zusätzliche Daten, weitere Einflussfaktoren | 26 |
| IV. | Endpunkte..... | 27 |
| V. | statistische Analyse | 28 |
| 4. | Ergebnisse | 29 |
| a. | <i>Kohortenvergleich</i> | 29 |
| b. | <i>Wirksamkeitsvergleich</i> | 40 |
| c. | <i>Auswertung der Subgruppen</i> | 42 |
| d. | <i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i> | 51 |
| 5. | Diskussion | 53 |
| a. | <i>Repräsentativität der Kohorte</i> | 53 |
| b. | <i>Endpunkt- und Wirksamkeitsvergleich</i> | 54 |
| c. | <i>Subgruppen und Setting</i> | 55 |
| d. | <i>Ergebnisverfälschung durch besseren Allgemeinzustand?</i> | 58 |
| e. | <i>Toxizität und Lebensqualität</i> | 59 |
| f. | <i>Studiendesign</i> | 60 |
| 6. | Zusammenfassung..... | 62 |
| 7. | Quellenverzeichnis..... | 63 |
| 8. | Anhang..... | 68 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Häufigkeiten der Metastasierungsorte..... | 31 |
| Abbildung 2: Prozentualer Anteil der konventionell verwendeten Chemotherapeutika..... | 32 |
| Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der T-Stadien innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 33 |
| Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der N-Stadien innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 33 |
| Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der M-Stadien innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 34 |
| Abbildung 6: Prozentuale Verteilung des Gradings innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 35 |
| Abbildung 7: prozentuale Verteilung der adjuvanten, neoadjuvanten oder keiner chemotherapeutischen Vorbehandlung innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kon- trollgruppe (Kontrolle)..... | 35 |
| Abbildung 8: Anzahl der Hormontherapielinien (HT-linien) innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 36 |
| Abbildung 9: relative Anteile der Patientinnen mit Antikörpertherapie (AK) innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 37 |
| Abbildung 10: relative Anteile der Patientinnen mit antiresorptiver Therapie innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 38 |
| Abbildung 11: relative Anteile der Patientinnen mit zielgerichteter Therapie innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 39 |
| Abbildung 12: relative Anteile der Patientinnen mit zusätzlichen Bestrahlungen innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 39 |
| Abbildung 13: Die TR nach 24 Wochen für die Fallgruppe und die Kontrollgruppe..... | 40 |
| Abbildung 14: Insgesamtes PFS der Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 42 |
| Abbildung 15: PFS der jüngeren Patientinnen in der Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 44 |
| Abbildung 16: PFS der älteren Patientinnen in der Fallgruppe (LDMC) verglichen | |

| | |
|--|----|
| mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 45 |
| Abbildung 17: PFS der wenig vorbehandelten Patientinnen in der Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 46 |
| Abbildung 18: PFS der stark vorbehandelten Patientinnen in der Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 47 |
| Abbildung 19: PFS der wenig metastasierten Patientinnen in der Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 48 |
| Abbildung 20: PFS der mehrfach metastasierten Patientinnen in der Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 49 |
| Abbildung 21: PFS der HR-positiven Patientinnen in der Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 50 |
| Abbildung 22: PFS der triple-negativen Patientinnen in der Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 51 |
| Abbildung 23: Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle): Medianes PFS mit Log-rank, Hazard Ratio und 95% CI..... | 70 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: TNM-Stagingsystem zur Klassifikation des Mammakarzinoms..... | 4 |
| Tabelle 2: UICC Stadieneinteilung zur Klassifikation des Mammakarzinoms..... | 5 |
| Tabelle 3: Übersicht über die Anzahl an Übereinstimmungen vor und nach Änderung der Kriterien..... | 25 |
| Tabelle 4: Medianes Alter bei Beginn der betrachteten Chemotherapielinie, Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der Metastasierung..... | 29 |
| Tabelle 5: relative Häufigkeiten innerhalb der Subgruppen jünger/älter, wenig vorbehandelt/stark vorbehandelt, wenig metastasiert/mehrfach metastasiert und HR-positiv/triple-negativ..... | 30 |
| Tabelle 6: Die DCR nach 24 Wochen für die Fallgruppe (LDMC) und die Kontrollgruppe (Kontrolle)..... | 41 |
| Tabelle 7: mediane Dauer der Therapie und des Therapieansprechens, Anzahl der auf die Therapie angesprochenen Patientinnen..... | 41 |
| Tabelle 8: Die DCR nach 24 Wochen für die Fallgruppe (LDMC) und die Kontrollgruppe (Kontrolle), unterteilt in Subgruppen..... | 43 |
| Tabelle 9: medianes progressionsfreies Überleben der Fallgruppe (LDMC) und Kontrollgruppe (Kontrolle) in Wochen, unterteilt in Subgruppen..... | 44 |
| Tabelle 10: Therapieansprechen nach 24 Wochen und DCR bei jüngeren Patientinnen (≤ 63 bzw. 61 Jahre) und älteren Patientinnen (> 63 bzw. 61 Jahre) in der LDMC-Gruppe und der Kontrollgruppe..... | 68 |
| Tabelle 11: Therapieansprechen nach 24 Wochen und DCR bei wenig vorbehandelten Patientinnen (≤ 2 Chemotherapielinien) und stark vorbehandelten Patientinnen (> 2 Chemotherapielinien) in der LDMC-Gruppe und der Kontrollgruppe..... | 68 |
| Tabelle 12: Therapieansprechen nach 24 Wochen und DCR bei wenig metastasierten Patientinnen (≤ 2 Lokalisationen) und mehrfach metastasierten Patientinnen (> 2 Lokalisationen) in der LDMC-Gruppe und der Kontrollgruppe..... | 69 |
| Tabelle 13: Therapieansprechen nach 24 Wochen und DCR bei HR-positiven Patientinnen und triple-negativen Patientinnen in der LDMC-Gruppe und der Kontrollgruppe..... | 69 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|---|
| AI | Aromataseinhibitor |
| AGO | Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie |
| BCFI | breast cancer-free interval/ Brustkrebsfreies Intervall |
| BET | Brusterhaltende Therapie |
| BI-RADS | Breast Imaging Reporting and Data System |
| BRCA-Gen | Breast cancer gene/ Brustkrebsgen |
| CAPE | Capecitabin |
| CBR | clinical benefit rate |
| CEP | zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen |
| CI | confidence interval/ Konfidenzintervall |
| CM-Erhaltung | Cyclophosphamid-Methotrexat-Erhaltungstherapie |
| CMF | Cyclophosphamid + Methotrexat + Fluorouracil |
| CR | complete remission/ komplette Remission |
| CTX | Cyclophosphamid |
| DCIS | duktales carcinoma in situ |
| DCR | disease control rate/ Krankheitskontrolle |
| DFI | disease-free interval |
| DFS | disease-free survival/ erkrankungsfreies Intervall |
| DoR | duration of response/ Dauer des Therapieansprechens |
| ECOG PS | Eastern Cooperative Oncology Group performance status |
| ER/PR-Status | Östrogenrezeptor-/ Progesteronrezeptor-Status |
| et al. | und andere |
| FEC | 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid |
| FISH | Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung |
| GnRH | Gonadotropin-Releasing-Hormon |
| HR | Hormonrezeptor |
| HER2 | human epidermal growth factor receptor 2/ humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2 |
| ITT | Intention-to-treat |
| Ki-67 | Ki-67-Proliferationsindex |
| LCIS | lobuläres carcinoma in situ |

| | |
|-------|---|
| LDMC | low-dose metronomic chemotherapy/ metronomische Chemotherapie |
| LET | Letrozol |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MTD | maximum tolerated dose/ maximale verträgliche Dosis |
| MTX | Methotrexat |
| ORR | Overall response rate |
| OS | overall survival/ Gesamtüberleben |
| PD | progressive disease/ Krankheitsprogress |
| PFS | progression-free survival/ progressionsfreies Überleben |
| PLD | pegyliertes liposomales Doxorubicin |
| PR | partial remission/ partielle Remission |
| SD | stable disease/ stabile Krankheit |
| SERD | selektiver Östrogenrezeptor-Downregulator |
| SERM | selektiver Östrogenrezeptor-Modulator |
| SLNB | Sentinel-Node-Biopsie/ Biopsie des Wächterlymphknotens |
| TIL | Tumor infiltrierende Lymphozyten |
| TKI | Thyrosinkinase-Inhibitor |
| TNM | Tumor, Nodus, Metastasierung |
| TR | therapy response/ Therapieansprechen |
| TREG | regulatorische T-Zellen |
| TS-1 | Titanium silicate |
| TSP-1 | Thrombospondin-1 |
| TTF | time to treatment failure/ Zeit bis zum Therapieversagen |
| TTP | time to progress/ Zeit bis zum Progress |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| VEGF | vascular endothelial growth factor/ Endothelwachstumsfaktor |
| VIN | Vinorelbin |

1. Einleitung/ Ziel der Diskussion

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau, von der jede Achte in Deutschland betroffen ist (1). Während in der adjuvanten Therapie ein kurativer Ansatz angestrebt wird, ist das Ziel der palliativen Therapie eine stabile Krankheitssituation zu erreichen und eine möglichst hohe Lebensqualität zu gewinnen (2). Folglich wird in diesem Stadium eine Behandlung benötigt, die effektiv und gut verträglich zugleich ist. Die Dissertation führte die retrospektive Kohortenstudie von Krajnak et al. fort (3). In dieser Analyse wurden 35 metronomisch behandelte Patientinnen der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz aus dem Zeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2015 hinsichtlich der Effektivität und der Nebenwirkungen beschrieben. Die konventionelle Chemotherapie ist durch ihre Toxizität und somit verbundenen Nebenwirkungen, wie beispielsweise Fatigue, Alopezie und Mukositis, langfristig nur bedingt geeignet (4, 5). Eine Alternative zur konventionellen Chemotherapie, welche auch in den aktuellen Leitlinien der *Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie* (AGO) vertreten ist, stellt die metronomische Chemotherapie (low-dose metronomic chemotherapy/ LDMC) dar (6). Eine exakte Definition der LDMC existiert in der Literatur nicht. Sie ist dadurch gekennzeichnet, dass sie im Gegensatz zur konventionellen Chemotherapie, welche in maximal tolerierbarer Dosis gegeben wird (maximum tolerated dose/ MTD), in kurzen Intervallen, meistens täglich, in einer wesentlich geringeren Dosierung appliziert wird (7). Die meist orale Verabreichung der LDMC ermöglicht eine ambulante Betreuung der Patienten und trägt dadurch zur Erhöhung der Lebensqualität bei.

Ziel dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie war es, die Effektivität der LDMC im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom zu analysieren. Zudem sollte mittels Subgruppenanalyse untersucht werden, welches Patientenkollektiv den größten Nutzen von der LDMC aufweist.

2. Literaturdiskussion

a. *Das Mammakarzinom*

I. **Epidemiologie und Ätiologie**

Mit ca. 1,7 Millionen Fällen ist Brustkrebs die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung, mit 521.900 Todesfällen (im Jahr 2012) die häufigste Krebstodesursache bei Frauen weltweit. Betrachtet man Brustkrebs allein, macht dieser 25% aller Krebsfälle und 15% aller Krebstodesfälle bei Frauen aus (8). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Mammakarzinom beträgt 88% (9).

In Deutschland werden jährlich 69.000 Neuerkrankungen und 18.000 Sterbefälle gezählt, wobei knapp 30% der Frauen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als 55 Jahre alt sind. Das mittlere Erkrankungsalter liegt derzeit bei 64,3 Jahren (9).

Bei der Entstehung des Mammakarzinoms wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Zunächst spielt, neben dem weiblichen Geschlecht, das Lebensalter eine große Rolle, dessen Zunahme mit einem steigenden Risiko verbunden ist (10). Tritt bereits in der Vorgeschichte der Patientin ein Karzinom auf, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Mammakarzinoms im Rahmen eines Zweitkarzinoms deutlich.

Ebenfalls bedeutsam ist die genetische Disposition, insbesondere, wenn bereits Verwandte 1. Grades betroffen sind (11). Liegt der Verdacht nahe, sollte eine molekulargenetische Untersuchung zum Ausschluss einer Mutation der Tumorsuppressorgene BRCA 1 und 2 durchgeführt werden. Solche Mutationen lassen sich in ca. 25 % der familiären Mammakarzinome und ca. 5% aller Mammakarzinome nachweisen (12).

Des Weiteren hat die Östrogenexposition im Gesamten eine prokarzinogene Wirkung. Sie kann durch verschiedene Faktoren zustande kommen, wobei eine frühe Menarche (<11 Jahre), eine späte Menopause (>52 Jahre), Nullparität und späte Geburten (>30 Jahre) zu nennen sind (12, 13). Auch exogen zugeführte Östrogene in Form von oralen Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapien können das Erkrankungsrisiko erhöhen (13).

Zuletzt kann auch der Lebensstil das Karzinomrisiko beeinflussen. Sowohl der Konsum von Alkohol (14), als auch die übermäßige Aufnahme von Nahrungsfetten (15) und das Vorliegen einer Adipositas tragen hierzu bei.

II. Histologie, Pathologie und prognostische Faktoren

Anhand des Ursprungsgewebes lassen sich duktale (von dem Milchgangsepithel ausgehende) und lobuläre (von den Milchläppchen ausgehende) Neoplasien unterscheiden.

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation kann das mit ca. 75% am häufigsten auftretende, invasive Mammakarzinom, kein spezieller Typ (ehemals invasiv-duktales Karzinom) von dem invasiven Karzinom mit speziellem Typ, zu dem auch das invasiv-lobuläre Karzinom (ca. 10%) gehört, unterschieden werden (12, 16).

Die immunhistochemische Bestimmung der Expression sowohl des Östrogen- und des Progesteronrezeptors, als auch des humanen epidermalen Wachstumsfaktor 2 (human epidermal growth factor receptor 2/ HER2)-Rezeptors, gibt Aufschluss über die Prognose und weitere Therapieoptionen. Hierbei sind ca. 25% der Karzinome Hormonrezeptor (HR)-negativ, ca. 15% weisen eine HER2-Überexpression auf. Bei Uneindeutigkeit des Ergebnisses, wird eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) durchgeführt (12).

Ebenfalls prognostisch und therapeutisch relevant ist das Grading, die Einteilung des histologischen Differenzierungsgrades. Gemäß aktueller WHO-Klassifikation sollte es bei allen invasiven Mammakarzinomen durchgeführt werden (17). Es basiert auf Elston und Ellis (1991) und berücksichtigt die Drüsenbildung, Kernmorphologie und Mitosefrequenz (12).

Der Ki-67-Proliferationsindex (Ki-67) wird bezüglich seiner Aussagekraft und seines Grenzwerts in der Literatur uneinheitlich diskutiert. Er kann allerdings als Entscheidungshilfe für das weitere therapeutische Vorgehen genutzt werden und dient als Grundlage für die Einteilung der molekularen Subtypen in Luminal A und B (12).

III. Klassifikation

Die TNM (Tumor, Nodus, Metastasierung)-Klassifikation ist ein weltweit einheitliches Mittel, um das anatomische Ausmaß von Krebserkrankungen zu beschreiben und deren Stadien nach Größe des Primärtumors (T) und Ausbreitung (Lymphknotenbefall (N), Metastasierung (M)) zu bestimmen (18).

Zusammengefasst werden diese Kriterien in der UICC (Union internationale contre le cancer)-Klassifikation, nach der sich auch die Therapieempfehlungen richten.

TNM Klassifikation

Tbl.1: TNM-Stagingsystem zur Klassifikation des Mammakarzinoms (17)

| | |
|-------------|--|
| TX | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| Tis | Carcinoma in situ |
| Tis (DCIS) | Duktales Carcinoma in situ |
| Tis (LCIS) | Lobuläres Carcinoma in situ |
| Tis (Paget) | M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor |
| T1 | Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser |
| T1mi | Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser |
| T1a | größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser |
| T1b | größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser |
| T1c | größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser |
| T2 | Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser |
| T3 | Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser |
| T4 | Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben |
| T4a | Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur) |
| T4b | (einschließlich „peau d'orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust |
| T4c | Kriterien 4a und 4b |
| T4d | Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom |

| | |
|-----|--|
| Nx | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z.B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt) |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II |
| N2 | Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren* ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen |
| N2a | Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert |

| | |
|-----|---|
| N2b | Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen |
| N3 | Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna |
| N3a | Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten |
| N3b | Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen |
| N3c | Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten |

| | |
|----|----------------------|
| M0 | Keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen |

UICC Stadieneinteilung

Tbl.2: UICC Stadieneinteilung zur Klassifikation des Mammakarzinoms (17)

| | |
|--------------|----------------------------------|
| Stadium 0 | Tis N0 M0 |
| Stadium IA | T1 N0 M0 |
| Stadium IB | T0, T1 N1mi M0 |
| Stadium IIA | T0, T1 N1 M0 T2 N0 M0 |
| Stadium IIB | T2 N1 M0 T3 N0 M0 |
| Stadium IIIA | T0, T1, T2 N2 M0 T3 N1, N2 M0 |
| Stadium IIIB | T4 N0, N1, N2 M0 |
| Stadium IIIC | Alle T N3 M0 |
| Stadium IV | Alle T Alle N M1 |

IV. Diagnostik und Therapie

Zunächst sollte eine klinische Diagnostik durch Inspektion und Palpation aller vier Quadranten beider Mammae und der umliegenden Lymphregionen erfolgen (19).

Die Mammographie dient nicht nur im Rahmen der Früherkennung als wichtigstes Screeninginstrument für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren, sondern auch der Abklärung suspekter klinischer oder sonographischer Befunde (20). In der Mammographie können sich diese als Verschattungen oder Mikroverkalkungen darstellen, welche hinweisend auf ein duktales Carcinoma in situ (DCIS) sind. Als zusätzliches mammographisches Verfahren, um die Milchgänge darzustellen und zu beurteilen, kann die Galaktographie eingesetzt werden (17). Bei unsicheren Befunden, erschwerter Beurteilbarkeit durch sehr dichtes Drüsengewebe oder beim Malignomverdacht bei jungen Patientinnen (<40), kann ergänzend oder zur Vermeidung der Strahlenbelastung, die Mammasonographie angewandt werden (17).

Bei unklarer klinischer, mammographischer und sonographischer Situation sollte eine Mamma-Magnetresonanztomographie (MRT) erwogen werden. Es kann ebenfalls, zur Erhöhung der Sensitivität, in der Früherkennung von Frauen mit familiärem Brustkrebs genutzt werden.

Sowohl die (MR-) mammographischen, als auch die sonographischen Befunde werden anschließend nach dem Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) klassifiziert. Dieses zeigt das Malignomrisiko und weiteres Vorgehen an (19).

Verdächtige Befunde (BI-RADS 4 und 5) werden minimalinvasiv durch Stanz- oder Vakuumbiopsien gesichert (17, 20).

Hierbei werden der HER2-Status, der HR-Status, bestehend aus Östrogen- und Progesteronrezeptor und der Proliferationsindex (Ki-67) bestimmt.

Bei neu diagnostiziertem Mammakarzinom und dem klinischen Verdacht auf Metastasen soll ein bildgebendes Staging erfolgen. Als Basis-Staging wird die Computertomographie Thorax/Abdomen und eine Skelettszintigraphie empfohlen (2). Das Ergebnis wird in der oben beschriebenen TNM-Klassifikation angegeben und ist einer der wichtigsten Faktoren für das weitere therapeutische Vorgehen.

Die Therapie des nicht metastasierten Mammakarzinoms erfolgt in kurativer Absicht. Die Behandlungsoptionen bestehen aus der operativen, systemischen und der Strahlentherapie.

Die folgenden Erläuterungen sind auf Grundlage der aktuellen S3 Leitlinie entstanden (17).

i. Operative Therapie

Ziel der operativen Therapie ist die komplette Entfernung des Tumors mit freien Resektionsrändern (R0-Status), da ein signifikanter Zusammenhang zwischen Resektionsstatus und Lokalrezidivrate des Mammakarzinoms besteht. Eine brusterhaltende Therapie (BET) mit nachfolgender Radiotherapie ist dabei bezüglich der Überlebensrate der alleinigen Mastektomie als gleichwertig anzusehen.

Ist die Läsion präoperativ nicht tastbar, erfolgt eine bildgebungsgesteuerte (Draht-) Markierung, anhand derer die Exstirpation durchgeführt wird. Das Resektat muss zur Orientierung markiert werden und ist auf Vollständigkeit zu untersuchen.

Eine modifiziert radikale Mastektomie soll dann bevorzugt werden, wenn ein brusterhaltendes Vorgehen nicht möglich ist oder aufgrund der Tumorausdehnung das Rezidivrisiko erhöht wäre. Das kann beispielweise bei inkompletter Entfernung oder bei dem inflammatorischen Mammakarzinom der Fall sein. Bei diesem Eingriff wird das gesamte Brustdrüsengewebe, die Haut mit Mamillen-Areola-Komplex und die Pektoralisfaszie entfernt.

Da die hautsparende Mastektomie mit und ohne Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes hinsichtlich des Rezidivrisikos gleichwertig ist, wird diese Technik zunehmend präferiert.

Bei der Mastektomie soll eine Aufklärung der Patientinnen über die Möglichkeiten der sofortigen oder späteren Brustrekonstruktion stattfinden.

Während des operativen Eingriffs wird meist eine Sentinel-Node-Biopsie (SLNB) durchgeführt. Diese ist bei Patientinnen mit klinisch negativen Lymphknotenstatus und zur Erfassung des Nodalstatus im Rahmen des Stagings angezeigt.

Bei Patientinnen mit zuvor histologisch nachgewiesenem Lymphknotenbefall kann eine Axilladisektion indiziert sein.

ii. adjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie kann sowohl aus Strahlen-, als auch systemischer Therapie bestehen.

Nach operativer BET bei invasivem Mammakarzinom soll eine Nachbestrahlung der betroffenen Brust erfolgen. Sie ist die effektivste Maßnahme, um das Risiko für ein intramammäres Rezidiv zu senken und somit einer alleinigen systemischen Behandlung überlegen (21). In Studien wurden Hazard ratios (HR) von etwa 0,2 berichtet (8 von 10 möglichen Rezidiven werden durch die Radiotherapie verhindert) (22). Die Radiotherapie hat nicht nur einen Effekt auf die Senkung der brustkrebspezifischen Mortalität, sondern erhöht auch die gesamte Überlebenswahrscheinlichkeit (21).

Die systemische adjuvante Therapie beinhaltet die Chemo-, Antikörper- und Hormontherapie. In die Entscheidung, welche Therapie angebracht ist, fließen folgende Faktoren mit ein: Tumorgroße, Lymphknotenstatus, Grading, HR-Status, HER2-Status, Ki-67-Proliferationsindex, Menopausenstatus und Alter.

Bei der Chemotherapie sollte aufgrund der Nebenwirkungen stets gemeinsam mit der Patientin eine Risiko-Nutzen Abwägung durchgeführt werden. Außerdem sollte in die Entscheidung für eine adjuvante Chemotherapie der molekulare Subtyp miteinbezogen werden. So stellt der Subtyp Luminal B (ER- und/oder PR-positive, HER2-negative Tumore mit hoher Proliferationsrate) eine Indikation dar, ist aber aufgrund fehlender Grenzwerte nicht deutlich vom Subtypen Luminal A (ER- und/oder PR-positive, HER2-negative Tumore mit niedriger Proliferationsrate) abzugrenzen (23).

Ebenfalls ein inzwischen etabliertes Verfahren zur Risiko-Nutzen-Abwägung stellen Multigentests dar. Diese analysieren individuelle tumorbiologische Faktoren und können prognostische Aussagen dazu treffen, wie der zu erwartende Krankheitsverlauf ohne Chemotherapie aussehen würde. Somit können sie bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie helfen. Zu den am häufigsten verwendeten Genexpressionstest gehören EndoPredict®, MammaPrint®, Oncotype DX® und Prosigna®. Laut S3-Leitlinie wird ein solcher Test für Frauen empfohlen, welche ein ER/PR positives, HER2-negatives, nodal-negatives invasives Mammakarzinom aufweisen und zusätzlich bisher genannte konventionelle Prognoseparameter keine eindeutige Entscheidung herbeigeführt haben.

Als Zytostatikum sollte in der adjuvanten Therapie ein Taxan oder Anthrazyklin genutzt werden. Die Therapiedauer beträgt standardmäßig 18 bis 24 Wochen.

Eine Chemotherapie kann auch im neoadjuvanten Rahmen eingesetzt werden, wenn eine Verkleinerung des Tumors und somit eine Operabilität erreicht werden soll. Das Gesamtüberleben von adjuvant und neoadjuvant behandelten Patientinnen ist dabei gleichwertig (17).

Eine weitere Option stellt die endokrine Therapie dar. Sie wird ausschließlich bei Hormonrezeptorpositivität eingesetzt und sollte über einen Zeitraum von 5 Jahren oder darüber hinaus (erweiterte endokrine Therapie) andauern, da ansonsten die Rezidiv- und Sterberate signifikant erhöht ist (24). Die Wahl, welche endokrine Therapie eingesetzt wird, ist abhängig von dem Menopausenstatus. Während bei prämenopausalen Patientinnen meistens zuerst Tamoxifen, ein Östrogenrezeptormodulator, empfohlen wird, sollte bei postmenopausalem Status mit Fokus auf die extraovarielle Östrogen-supprimierung ein Aromatasehemmer eingesetzt werden.

Als Voraussetzung für eine adjuvante Antikörpertherapie gilt die Erfassung des HER2-Status. Lässt sich hierbei eine Amplifizierung feststellen, kann der monoklonale Antikörper Trastuzumab, am besten in Kombination mit einem Taxan, eingesetzt werden. Studien zeigten, dass eine Standardchemotherapie, ergänzt durch Trastuzumab, die Rezidivrate und die Mortalität signifikant senken kann (25, 26).

b. das metastasierte Mammakarzinom

I. Ausbreitung und Therapie

Das metastasierte Mammakarzinom gilt als unheilbare, aber dennoch behandelbare Erkrankung mit einem mittleren Gesamtüberleben von 2-3 Jahren und einem 5-Jahres-Überleben von 25% (2).

Das Ziel der Behandlung ist dabei die Symptomkontrolle und somit eine Verbesserung der Lebensqualität (27). Da die Behandlung eine vielschichtige Herausforderung darstellt, sollte sie interdisziplinär (Gynäkologie, Radiologie, Onkologie und Psychoonkologie, Pathologie, Sozialdienst, Pflege und Palliativmedizin) erfolgen (2).

Das dem UICC Stadium IV entsprechende Karzinom kann dabei als Systemerkrankung verstanden werden, mit verschiedenen Wegen der Ausbreitung: Über die direkte Infiltration des Mammaparenchyms, über Aussaat in die Lymphbahnen und Lymphknoten, entlang der Milchgänge und hämatogen als Fernmetastasen (28).

Häufige Metastasenlokalisationen lassen sich in den distalen Lymphknoten, Knochen, Leber und Lunge lokalisieren (27, 29). Betrachtet man molekulare Subtypen, zeigt sich jedoch ein unterschiedliches Metastasierungsverhalten. Während Tumoren der Subtypen Luminal A und B vorzugsweise in die Lymphknoten und die Knochen metastasieren, weisen triple-negative Patientinnen häufiger viszerale und cerebrale Metastasen auf. Letztere treten gehäuft auch bei HER2-positiven Patientinnen auf (30).

Als primäre Systemtherapie bei HR-positiven und HER2-negativen Patientinnen ist, mit Ausnahme des Vorliegens einer lebensbedrohlichen Situation und erhöhtem Remissionsdruck, die endokrine Therapie (ggf. in Kombination mit zielgerichteter Therapie) das Mittel der Wahl. Es sollte nach Möglichkeit eine histologische Überprüfung der Metastasen stattfinden, da sich der Rezeptorstatus im Laufe der Zeit verändern kann (31). Die Therapie wird bis zum Erreichen eines Progresses fortgesetzt und wird dann durch alternative endokrine Therapien ersetzt, bis diese ausgeschöpft sind oder eine endokrine Resistenz entsteht (17). Die einzelnen Therapieoptionen werden analog zum nicht fortgeschrittenen Mammakarzinom nach Menopausenstatus ausgewählt. Die Chemotherapie weist stärkere zytotoxische Nebenwirkungen als die endokrine Therapie auf und sollte nicht in Kombination gegeben werden (31). Sie sollte ebenfalls aufgrund der geringeren unerwünschten Wirkungen bei gleichbleibender Überlebenszeit als Monotherapie verabreicht werden, lediglich bei aggressiven Tumoren mit schneller Wachstumsrate oder starken Beschwerden und somit erhöhtem Remissionsdruck wird mit einer Polychemotherapie oder alternativ mit einer Chemotherapie plus Bevacizumab, ein Endothelwachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor/VEGF)-Inhibitor, behandelt. Die Chemotherapie wird solange fortgesetzt, bis ein Progress nachgewiesen wird oder intolerable Nebenwirkungen eintreten. Eine Evaluation des Therapieansprechens sollte im Rahmen eines Stagings alle 6-12 Wochen erfolgen (17).

Bei HER2-positivem metastasierten Mammakarzinom wird als Erstlinientherapie eine Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab und/oder Pertuzumab in Kombination mit einem Taxan beschrieben (17).

Je nach Lokalisation der Metastasen kann zur Symptomreduktion eine lokale radiologische (Radiatio), interventionelle oder operative Maßnahme in Betracht gezogen werden (32). Die Therapie der einzelnen Metastasenlokalisationen wird im Folgenden erläutert:

II. Knochenmetastasen

Zur Abklärung des Verdachts auf ossäre Metastasen sollte eine Knochenszintigraphie erfolgen, zum Nachweis einer Fraktur oder einer Myelonkompression eignet sich das Röntgen/CT bzw. MRT.

Im Rahmen der Prävention von Komplikationen wird eine osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab eingeleitet. Zur Reduktion von Knochenschmerzen und skelettalen Komplikationen sollte, neben einer obligaten, ausreichenden Analgesie, eine Strahlentherapie ggf. mit unterstützender osteoprotektiver Therapie oder eine operative Maßnahme erwogen werden (33).

III. Lebermetastasen

Eine lokale Therapie der Lebermetastasen wird nur bei ausgewählten Patientinnen mit begrenzter Leberbeteiligung empfohlen, bei denen ansonsten keine extrahepatischen Metastasen vorliegen. Dafür kommen, neben der Resektion, die regionale Radiotherapie und die Thermoablation in Frage (31, 34).

IV. Lungenmetastasen und Pleurakarzinose

Bei Lungenmetastasen kann unter strenger Indikationsstellung eine Resektion mit anschließender systemischer Behandlung, Thermoablation oder eine stereotaktische Radiotherapie durchgeführt werden. Ausschlusskriterium sind ebenfalls extrapulmonale oder disseminierte Metastasen (17, 31).

Nach erfolgter diagnostischer Sicherung durch bildgebende Verfahren oder dem histologischen Nachweis durch Punktion oder Thorakoskopie, ist bei klinisch relevanter Pleurakarzinose mit rezidivierenden Pleuraergüssen eine Pleurodese indiziert. Dabei ist eine intrapleurale Verabreichung von Medikamenten wie Talkum oder einem Zytostatikum hilfreich (2).

V. zerebrale Metastasen

Die Inzidenz der Hirnmetastasen bei Mammakarzinom ist, vermutlich bedingt durch eine längere Überlebenszeit, bessere Kontrolle der Grunderkrankung und verbesserte Diagnostik, in den letzten Jahren zunehmend.

Abhängig von Anzahl, Lage und Größe der Hirnmetastasen kommen als Therapiestrategie eine Resektion, Radiochirurgie, fraktionierte Strahlentherapie (als stereotaktisch geführte, lokale Strahlentherapie oder als Ganzhirnbestrahlung) und eine medikamentöse Tumortherapie in Frage (17). Gemeinsam mit dem Patienten sollte immer die Dauer der Symptomkontrolle gegen die neurokognitiven Nebeneffekte abgewogen werden (2).

c. Metronomische Chemotherapie

I. Definition

Der Begriff „metronom“ wurde ursprünglich im Jahr 2000 von Douglas Hanahan geprägt (5), um das zu dem Zeitpunkt noch präklinische Chemotherapiekonzept von Judah Folkman und Robert Kerbel zu beschreiben (35, 36).

Die Darreichungsform ist oral und die Dosierung, im Gegensatz zur MTD in der konventionellen Chemotherapie, niedrig dosiert. Die Gabe findet dabei nicht zyklisch, sondern kontinuierlich, ohne Behandlungspausen, statt.

II. Einsatzgebiet

Seit 2016 findet sich die LDMC in den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) wieder. Diese empfiehlt den Einsatz (z.B. Cyclophosphamid plus Methotrexat) in der palliativen Situation bei metastasiertem Mammakarzinom für Patientinnen mit HER2-negativen Status, nach Vorbehandlung mit einem Taxan und einem Anthrazyklin (31).

Neben der Behandlung von Brustkrebs, wird die metronomische Chemotherapie auch bei anderen Krebserkrankungen eingesetzt, u.a. bei Prostata-, Ovarial-, Kolon- und Nierenzellkarzinom (37).

III. Therapieprinzip

Durch die kontinuierliche, niedrig dosierte Gabe der metronomischen Chemotherapie soll eine geringere Toxizität im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie erreicht werden (38, 39). Die Dosierung liegt dabei häufig bei einem Zehntel bis ein Drittel der MTD und verspricht somit weniger Nebenwirkungen und ein hohes Sicherheitsprofil (40, 41). Ziel der LDMC ist es, neben dem Gewinn an Lebensqualität, gleichzeitig eine vergleichbare Effektivität und Wirksamkeit bezogen auf Endpunkte wie z.B. progressionsfreies Überleben (progression-free survival/ PFS) und Überlebenszeit zu erzielen (42). Die LDMC kann somit eine Krankheitskontrolle bei einem nebenwirkungsarmen Sicherheitsprofil ermöglichen (43).

Durch die Verschiebung des Wirkungsortes von dem der Krebszellen hin zu deren Gefäßversorgung könnten durch bisherige Chemotherapien entstandene Resistenzen umgangen werden (44).

Nicht nur im Wirkort, sondern auch im Wirkmechanismus besteht ein wesentlicher Unterschied zur konventionellen Chemotherapie (35, 45, 46). Die genauen Prozesse werden im folgenden Abschnitt beschrieben.

IV. Wirkungsweise/ Zielstrukturen

Ursprünglich wurde davon ausgegangen, dass die Wirkung der metronomischen Chemotherapie durch eine Hemmung der Angiogenese vermittelt wird. Inzwischen werden weitere Wirkungsmechanismen vermutet, zu denen die Immunmodulation und eine direkte zytotoxische Wirkung zählen.

i. Antiangiogenese

Neben der Zellteilung, spielt auch die Blutversorgung für das Wachstum des Tumors eine entscheidende Rolle. Die konventionelle Chemotherapie wirkt über eine Hemmung der sich schnell teilenden Zellen. Das bedeutet, dass in den, durch die Toxizität bedingten und notwendigen Behandlungspausen, sich nicht nur die gesunden Zellen der Patienten, sondern auch die Endothel- und Tumorzellen regenerieren können. Setzt man das gleiche Chemotherapeutikum kontinuierlich und in geringerer Dosierung ein, bleibt der antiangiogene Effekt bei gleichzeitiger Verhinderung der Tumorgeneration erhalten (35, 47). Vermutlich findet sogar eine selektive Reaktion der Endothelzellen auf eine solche niedrige Dosierung statt (48, 49). Es wird eine langfristige Wirkung erzielt und die Resistenzbildung gegen Chemotherapeutika verhindert, indem der Fokus der Behandlung von den resistenten Krebszellen auf das gegenüber einer Chemotherapie empfindliche Tumorendothel verschoben wird (35, 41, 44).

Die genauen Prozesse der proapoptotischen Wirkung werden vermutlich indirekt vermittelt. Es wurde der Zusammenhang zwischen der Anwendung metronomischer Chemotherapie und einer Erhöhung von Thrombospondin-1 (TSP-1), einem Inhibitor der Angiogenese, festgestellt. Dieser scheint über die Bindung an CD-36-positiven Zellen zu wirken, zu denen die Endothelzellen gehören (50, 51). Gleichzeitig kann TSP-1 den für die Angiogenese wichtigen endothelialen Wachstumsfaktor VEGF vermindern (52). Eine weitere Theorie beinhaltet die durch metronomische Chemotherapie induzierte Verminderung der aus Knochenmark gewonnenen zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen (CEP). Diese stellen einen wichtigen Baustein in der Bildung eines neuen Gefäßsystems dar und erklären die kontinuierliche Hemmung des Tumorwachstums im Gegensatz zur konventionellen Chemotherapie mit MTD, in deren Therapiepausen sich die CEP-Anzahl wieder regenerieren kann (53).

ii. Immunmodulation

Ein weiterer wichtiger Effekt scheint die metronomische Chemotherapie auf die sogenannten regulatorischen T-Zellen (Treg) zu besitzen. Diese wirken der körpereigenen Immunantwort auf Tumorzellen entgegen, indem sie die T-Zell-Proliferation und die Zytokin-Produktion unterdrücken. Eine Erhöhung beispielsweise von Forkhead-Box-

Protein P3 (FoxP3)-positiven Tregs kann einen Hinweis auf eine schlechtere Prognose und einen früheren Krankheitsprogress geben (54).

Es wurde ebenfalls gezeigt, dass niedrig dosiertes Cyclophosphamid nicht nur die Zellzahl verringert (55), sondern auch zu einer verminderten Funktionalität von FoxP3/CD4/CD25-positiven Tregs führen kann (56). Ein weiterer Effekt entsteht über die Hochregulation der Fähigkeit der Antigenpräsentation durch dendritische Zellen (57).

iii. Zytotoxizität

Die metronomische Chemotherapie wird in einer Dosierung verabreicht, die der minimalen, biologisch aktiven Wirkung entspricht. Dennoch kann die langfristig gegebene Dosis durch das Fehlen von Therapiepausen genauso oder höher als die der MTD im Rahmen der konventionellen Chemotherapie sein (45).

Mehrere Studien liefern Hinweise dafür, dass sowohl die Anzahl an zirkulierenden Tumorzellen (58), als auch an Krebsstammzellen (59) unter metronomischer Chemotherapie verringert werden kann (45).

V. aktuelle Studienlage

Die verschiedenen Studien ließen sich zum einen nach den eingesetzten Chemotherapeutika, zum anderen nach der Kombination mit weiteren Medikamenten einteilen. Häufig metronomisch verwendete Zytostatika sind hierbei, neben Cyclophosphamid (CTX) und Methotrexat (MTX) (38), Vinorelbin (VIN) (60) und Capecitabin (CAPE) (61, 62). Zudem wird der Einsatz der metronomischen Chemotherapie im Rahmen von Kombinationstherapien, insbesondere mit antiangiogenen (63, 64), zielgerichteten (65, 66) und endokrinen (67, 68) Therapien sowie Immuntherapien (7, 69, 70) untersucht. Um einen besseren Vergleich zu dieser Studie zu ermöglichen, wurden im Folgenden jene mit CTX/MTX genauer betrachtet.

i. Studien mit CTX/MTX als palliative Therapie

Im Jahr 2002 veröffentlichten Colleoni et al. eine Phase II Studie (38), in der 64 (63 ausgewertete) Patientinnen mit histologisch gesichertem metastasierten Mammakarzinom mit CTX (50 mg täglich) und MTX (2,5 mg 1-0-1, zweimal wöchentlich an den Tagen 1 und 4) behandelt wurden. Dabei wurde der Einfluss dieser Behandlung auf den Serum-VEGF Wert als Messwert für die Wirksamkeit betrachtet.

Eine Kontrollgruppe wurde nicht erstellt. Die Patientinnen hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) von 0 oder 1. Dabei wiesen 50 Patientinnen (79,4%) mindestens zwei Metastasierungsorte auf. 51 Patientinnen (81%) hatten einen Progress zu Beginn der Studie, 32 Patientinnen (50,8%) hatten zuvor eine Therapielinie nach Feststellung der Metastasierung, 20 Patientinnen (31,8%) mindestens zwei Therapielinien und 11 Patientinnen (17,4%) wurden aufgrund des Wunsches nach einer nebenwirkungsarmen Therapie ohne vorherige palliative Chemotherapie in die Studie eingeschlossen.

Das mediane Alter betrug 57 (range 36-80) Jahre, wobei 51 Patientinnen (81%) postmenopausal und zwölf Patientinnen (19,1%) prämenopausal waren. Der HR-Status war bei 31 Patientinnen (49,2%) positiv und bei 25 Patientinnen (39,7%) negativ. Es wurden bei den 63 Patientinnen insgesamt 126 Metastasenlokalisationen festgestellt. Diese traten zu 60,3% in den Weichteilen, zu 54,0% in den Knochen, zu 38,1% in der Leber, zu 25,4% in der Lunge und zu 22,2% in nicht näher beschriebenen Organen („Sonstiges“) auf.

In dieser Kohorte gab es zwei (3,2%) komplette Remissionen (complete remission/ CR), zehn (15,9%) partielle Remissionen (partial remission/ PR), acht (12,7%) stabile Krankheiten (stable disease/ SD), eine overall response rate (ORR) von 19,0% und eine clinical benefit rate (CBR) von 31,7%.

Die CBR entsprach der DCR und gab den prozentualen Anteil der Patientinnen wieder, welche nach 24 Wochen eine CR, PR oder SD erreicht hatten (71). Betrachtete man ausschließlich Patienten mit CR und PR, erhielt man die ORR.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2,7 Monate (95% confidence interval [CI] 2,0-3,3), die mediane Dauer des Ansprechens 6,8 Monate (95% CI 3,7-9,7). Die mediane Zeit bis zum Progress betrug bei allen 63 Patientinnen 2,8 Monate (95% CI 2,1-5,9).

Der mediane Serum-VEGF-Spiegel für die Patientinnen, die mindestens zwei Monate behandelt wurden, sank mit der Behandlung von 315 pg/ml (95% CI 245-435) zu Studienbeginn auf 248 pg/ml (95% CI 205-311) nach zwei Monaten ($p < 0,001$). Nach sechs Monaten Behandlung zeigten sie einen medianen VEGF-Spiegel von 195 pg/ml (95% CI 96-355), der somit signifikant niedriger war als die medianen Ausgangswerte ($p = 0,001$).

Colleoni et al. schlossen daraus, dass ein aussagekräftiger Prozentsatz der Patientinnen der Studie von einer Behandlung mit metronomischer Chemotherapie profitierte und gleichzeitig eine geringe Toxizität auftrat. Beispielsweise zeigten lediglich 21% der Patienten eine Leukopenie des Grades >1 , 12% eine Neutropenie des Grades >1 , Übelkeit/Erbrechen bestand bei 25%, Mukositis bei 5% und 8% der Patienten litten unter Alopezie.

Kontani et al. (72) verglichen in einer retrospektiven Studie von 2013 über einen Zeitraum von ca. sechs Jahren insgesamt 55 Patientinnen, welche am fortgeschrittenen oder rezidivierenden Mammakarzinom erkrankt waren.

Das Ziel der Studie war zum einen herauszufinden, welche Patientencharakteristika ausschlaggebend für das Erreichen einer hohen time to treatment failure (TTF), welche die Zeit von Beginn bis zur Beendigung der Therapie beschrieb, waren und zum anderen, die klinische Wirksamkeit der metronomischen Chemotherapie zu untersuchen. Dazu wurden die Patientinnen in Kohorten unterteilt. Zunächst fand diese Einteilung in Subgruppen nach der TTF ≥ 12 Monate (26 Patientinnen) und TTF < 12 Monate (29 Patientinnen) statt. Weitere Subgruppen wurden danach erstellt, ob Patientinnen mit metronomischer Chemotherapie behandelt wurden oder nicht.

Die Charakteristika in den Subgruppen nach TTF ergaben Folgendes:

Das Durchschnittsalter betrug 58 Jahre (60,2 bzw. 56,3 Jahre). Einen HR-positiven Status wiesen 73,1% bzw. 37,9% der Patienten auf und unterschieden sich somit in diesem Charakteristikum signifikant ($p = 0,0096$). Ebenfalls signifikant waren die Unterschiede im prozentualen Anteil der triple-negativen Patientinnen mit 16,0% bzw. 48,3% ($p = 0,0129$) und die Anzahl bisheriger Chemotherapielinien seit der Feststellung der Metastasierung (2,2 bzw. 1,3, $p = 0,003$). Auffallend hoch mit 80,8% war außerdem der Anteil der metronomisch behandelten Patientinnen in der Subgruppe mit einer TTF ≥ 12 Monate gegenüber der Kohorte mit einer TTF < 12 Monate (24,1%, $p = 0,00003$).

Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bzgl. des HER2-Status (34,8% bzw. 17,9% HER2-positiv), der Anzahl an Metastasenlokalisationen (jeweils 1,9) und des krankheitsfreien Intervalls (disease-free interval/ DFI). Dieses wurde definiert als Zeitraum von der operativen Therapie der primären Läsionen bis zur Diagnose eines Krebsrezidivs. Die Endpunkte wurden definiert durch die Ansprechrate (objective response rate), die Zeit bis zum Progress (time to progress/ TTP) und das Gesamtüberleben (overall survival/ OS). Die TTP wurde definiert als der Zeitraum von Beginn der Therapie zum Eintritt eines Progresses oder des Todes, OS als der Zeitraum von Beginn der Therapie bis zum Tod. Als Ergebnis konnte gezeigt werden, dass die objective response rate in der Gruppe TTF ≥ 12 Monate signifikant höher war im Vergleich zur TTF-Gruppe mit einer Dauer von weniger als 12 Monaten (69,2% bzw. 25%, $p=0,0009$). Außerdem zeigten Patienten in der Gruppe TTF ≥ 12 Monate eine signifikant längere mediane TTP und OS im Vergleich zu Patienten in der TTF-Gruppe < 12 Monate (TTP: 40 bzw. 4 Monate, $p < 0,0001$; OS: 68 bzw. 17 Monate, $p < 0,001$).

Als metronomische Chemotherapien kamen CTX, CAPE oder Titanium silicate (TS-1) als Einzeltherapie oder in Kombination mit oralem CTX und/oder Trastuzumab zur Anwendung.

Alle eben genannten Charakteristika, mit Ausnahme des Alters, unterschieden sich in den metronomisch bzw. nicht metronomisch behandelten Subgruppen nicht. Dieses lag bei 63,75 bzw. 52,26 Jahre, $p=0,004$. Zudem waren die metronomisch behandelten Patientinnen mit einer höheren Anzahl an Chemotherapien vorbehandelt ($p=0,056$).

Auf die Endpunkte bezogen, zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der metronomischen Gruppe in der medianen TTF (18 bzw. 4 Monate, $p=0,00003$), TTP (30 bzw. 4 Monate, $p=0,0017$) und OS (68 bzw. 28 Monate, $p=0,0005$). Eine TTF ≥ 12 Monate erreichten 75% der metronomisch behandelten und 28% der nicht metronomisch behandelten Patientinnen ($p < 0,00001$). Die objective response rate zeigte einen nicht signifikanten Unterschied mit 50% bzw. 42,3% ($p=0,575$).

ii. Studien mit CTX/MTX als Erhaltungstherapie nach adjuvanter Chemotherapie

In den Jahren 2000 bis 2012 randomisierten Colleoni et al. im Rahmen einer Phase III Studie 1086 (1081 nach intention to treat/ ITT ausgewertete) Patientinnen mit frühem,

nicht metastasiertem Mammakarzinom, welches nicht auf endokrine Therapie ansprach (73).

Diese metronomische Erhaltungsstudie (IBCSG 22-00) verglich dabei eine einjährige metronomische Chemotherapie mit CTX/MTX (Cyclophosphamid 50 mg/Tag kontinuierlich und Methotrexat 2,5 mg zweimal täglich an den Tagen 1 und 2 jeder Woche) mit keiner weiteren Therapie nach einer adjuvanten Standard-Chemotherapie.

Die in der Studie eingeschlossenen Patientinnen wiesen einen negativen Hormonrezeptorstatus auf, der HER2- und Lymphknotenstatus konnte dabei sowohl positiv, als auch negativ sein.

Das mediane Alter betrug in beiden Gruppen 52 Jahre. Hierbei waren 43,9% der Patientinnen in der metronomisch behandelten Gruppe prämenopausal, in der Kontrollgruppe waren es 45,5%. Die restlichen 56,1% bzw. 54,5% waren postmenopausal. Ein triple-negatives Karzinom wiesen in beiden Kohorten je 75,3% der Patienten auf, einen negativen HER2-Status hatten dabei 75,5% bzw. 75,3% der Patienten. 18,8% bzw. 18,9% waren HER2-positiv. Bei 5,7% war der Status unbekannt. Es wurde zusätzlich der prozentuale Anteil in der TNM Klassifikation angegeben. Diese ergab: T1 (1,3% bzw. 0,7%), T2 (14,0% bzw. 14,5%), T3 (84,1% bzw. 84,6%); N0 (je 56,6%), N1-3 (28,8% bzw. 22,6%), N4+ (13,7% bzw. 19,7%); M0 100%. Zusätzlich wurden die adjuvanten Chemotherapien beschrieben. Das CMF-Schema (CTX + MTX + Fluorouracil) erhielten zuvor 14,0% bzw. 13,5%, Anthrazykline +/- CMF 57,4% bzw. 62,9%, Anthrazykline + Taxane +/- CMF 28,6% bzw. 23,6%. Lokale, operative oder mit Strahlentherapie durchgeführte Maßnahmen wurden ebenfalls erfasst. Eine Mastektomie ohne Radiatio erhielten 16,2% bzw. 15,0%, mit Radiatio 11,3% bzw. 10,8%. Brusterhaltend wurden ohne Radiatio 2,4% bzw. 1,8% operiert, mit Radiatio waren es 70,1% bzw. 71,1%.

Als primärer Endpunkt wurde das erkrankungsfreie Intervall (disease-free survival/DFS) definiert, das in einem medianen Zeitraum von 6,9 Jahren erfasst wurde. Sekundäre Endpunkte umfassten das brustkrebsfreie Intervall (breast cancer-free interval/BCFI), das Intervall ohne Fernrezidiv und das Gesamtüberleben.

Bei 14% der Patientinnen traten behandlungsbedürftige unerwünschte Wirkungen dritten oder vierten Grades auf, die häufigsten davon waren (reversibel) erhöhte Transaminasen (7%) und Leukopenie (2%). Noch seltener traten Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Infektionen auf.

Colleoni et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die metronomische Erhaltungstherapie bei HR-negativen Patientinnen mit frühem Mammakarzinom zu keiner signifikanten

Reduktion der DFS-Ereignisse führte. Die 5-Jahres-DFS lag bei 78,1% in der metronomischen Gruppe und bei 74,7% in der Kontrollgruppe. Die Hazard ratio (HR) betrug hierbei 0.84 (95% CI, 0.66-1.06; $p=0,14$). In der Kohorte, welche einen triple-negativen und nodal-positiven Status aufwies, zeigte sich allerdings eine nicht signifikante Tendenz dazu, einen Nutzen von dieser Behandlung davonzutragen. Die geschätzte 5-Jahres-DFS betrug 72,5% für die metronomische Erhaltung und 64,6% für die Gruppe ohne Erhaltungstherapie (HR= 0,72; 95% CI 0,49-1,05). Colleoni et al. forderten deshalb auf, diese Untergruppe zukünftig weiter zu untersuchen (74).

Nasr et al. untersuchten in einer Phase III Studie zwischen November 2008 und Dezember 2014 den metronomischen Einsatz von CTX/MTX bei 158 triple-negativen Patientinnen über den Zeitraum von einem Jahr nach adjuvanter Behandlung auf eine Verlängerung der DFS und auf das OS hin (75).

Die Gruppe 1 erhielt hierbei drei Zyklen FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin, CTX) dann drei Zyklen Docetaxel und Carboplatin mit anschließender metronomischer Erhaltungstherapie für ein Jahr. Diese bestand aus CTX (50 mg täglich) und MTX (2,5 mg zweimal täglich an Tag 1 und 2 jeder Woche). Gruppe 2 erhielt drei Zyklen FEC, anschließend gefolgt von drei Zyklen Docetaxel.

Es wurden nur Patientinnen inkludiert, die das TNM Stadium II-III aufwiesen und einen ECOG PS <2 zeigten.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 46 Jahre. Neben den bisherigen Kriterien wurden zusätzlich stattgefundene brusterhaltende Operationen/Mastektomien, Radiotherapien und zusätzliche Risikofaktoren wie beispielsweise perineurale- und Lymphinfiltration mitaufgenommen.

Die dokumentierten >Grad 2 Nebenwirkungen, welche in Verbindung mit der metronomischen Erhaltungstherapie auftraten, beschränkten sich auf den Transaminasenanstieg (11%), die Leukoneutropenie (2,8%) und auf die Anämie (1,5%). Diese wurden alle als drittgradig eingestuft, Grad 4-Nebenwirkungen kamen nicht vor.

Das mediane DFS betrug in der metronomisch behandelten Gruppe 28 Monate, in der Kontrollgruppe betrug sie 24 Monate ($p=0,05$). Das mediane OS lag bei 37 Monaten (Gruppe 1) und 29 Monaten (Gruppe 2) ($p=0,04$).

iii. CTX/MTX als adjuvante Therapie

In der Phase III Studie von Crivellari et al. (76) aus dem Jahr 2013 wurde ein Vergleich der Verträglichkeit zwischen adjuvanter metronomischer Chemotherapie mit CTX/MTX und adjuvanter pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) bei HR-negativen, nicht für eine Standard-Chemotherapie geeigneten, älteren (>65 Jahre) Patientinnen erstellt. Das metronomische Chemotherapieschema bestand aus der oralen Gabe von CTX 50 mg/Tag und MTX 2,5 mg/zwei Mal täglich an den Tagen 1 und 4 jeder Woche über einen Zeitraum von 16 Wochen.

Primärer Endpunkt war das BCFI, welches durch den Zeitraum zwischen Randomisierung und dem Auftreten eines Rezidivs beschrieben wurde. Sekundäre Endpunkte waren die Verträglichkeit, unerwünschte Ereignisse und die Lebensqualität.

Das mediane Alter der PLD-Kohorte betrug 74 Jahre, das der Nicht-PLD-Kohorte (36 Patientinnen erhielten CTX/MTX, drei Patientinnen keine Therapie) 75 Jahre. Einen ECOG PS von 0 wiesen hierbei 75% bzw. 76% der Patientinnen auf, einen ECOG PS von 1 19% bzw. 24% und einen ECOG PS von 2 6% bzw. 0%. Nach Tumorgröße gehörten 24% bzw. 30% dem Stadium T1 an, 76% bzw. 69% T2 oder größer. Im Grading waren 3% bzw. 11% dem Stadium 1, 22% bzw. 25% dem Stadium 2 und 76% bzw. 64% dem Stadium 3 zuzuordnen. Alle Patientinnen besaßen einen negativen Hormonrezeptorstatus, davon waren 73% bzw. 69% HER2-negativ, 27% bzw. 31% HER2-positiv. Zusätzlich wurden Operationen, Bestrahlungen und die Anzahl betroffener Lymphknoten beschrieben.

97% der Patientinnen berichteten von Nebenwirkungen, die maximal drittgradig einzustufen waren. Hierbei am stärksten war in der PLD-Gruppe das Hand-Fuß-Syndrom dritten Grades (21,6%), in der CTX/MTX Gruppe war es die Hypertonie (20%). Insgesamt berichteten in der PLD Gruppe 51%, in der CTX/MTX Gruppe 34% von drittgradigen Nebenwirkungen.

Nach einer medianen Follow-up-Zeit von 42 Monaten waren 81 % aller Patientinnen rezidivfrei. Der Kaplan-Meier-Schätzer für das BCFI nach 3 Jahren betrug für die PLD-Gruppe 0,78 (95% CI: 0,65-0,94) und die Nicht-PLD-Gruppe 0,78 (95% CI: 0,68-0,93) und war somit vergleichbar. Die verschiedenen subjektiven und objektiven Messinstrumente zeigten insgesamt eine höhere Lebensqualität durch bessere kognitive und physische Leistungsfähigkeit nach der metronomischen Chemotherapie.

Da in dem Zeitraum von zwei Jahren (2005-2007) ein ungenügendes Patientenaufkommen von 77 Patientinnen festgestellt wurde, wurde die Studie daraufhin eingestellt.

iv. CTX/MTX als neoadjuvante Therapie

Bottini et al. veröffentlichten 2006 als eine der ersten Studien, die metronomische Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung bei älteren Patientinnen mit Brustkrebs untersuchte, eine randomisierte open-label Phase II Studie (67). In dieser Studie wurden insgesamt 114 Patientinnen mit T2-4, N0-1 und ER-positivem Brustkrebs, die für eine Chemotherapie ungeeignet und im Alter über 65 oder über 70 Jahre alt waren, eine primäre Letrozoltherapie (2,5 mg täglich über sechs Monate) oder eine Kombination aus Letrozol und oralem CTX (50 mg täglich über sechs Monate) zugewiesen.

Das mediane Alter der Kohorte mit ausschließlicher Letrozolbehandlung (LET) lag bei 79 Jahren, das der Kohorte mit Letrozol plus metronomischer Chemotherapie (LET-CTX) bei 75 Jahren. Ein positiver Progesteronrezeptor konnte bei 64,3% bzw. 57,9% nachgewiesen werden. Im T2 Stadium befanden sich 73,7% bzw. 77,2%, im Stadium T3-4 26,3% bzw. 22,8%. Das N0 Stadium wiesen 61,4% bzw. 71,9% auf, die restlichen Patientinnen konnten dem N1 Stadium zugeordnet werden. Nach dem Grading konnten 38,6% G2 und 61,4% G3 bzw. 39,3% G2 und 60,7% G3 zugeordnet werden. Darüber hinaus wurden annähernd gleiche Prozentwerte für die histologische Unterteilung in duktale und lobuläre Tumore, den Ki-67-Proliferationsindex und die VEGF-Expression ermittelt.

Die unerwünschten Ereignisse traten in beiden Gruppen vergleichbar oft auf, wobei kardiale (in beiden Kohorten jeweils 3,5%) und knochenassoziierte Ereignisse (jeweils 5,3%) die häufigsten darstellten. Auf CTX vermutlich zurückzuführen waren zusätzlich einmalig eine Grad 4 Thrombozytopenie, zweimalig eine Grad 2 Leukopenie, jeweils einmalig eine Grad 2 und 3 Zystitis.

Der primäre Endpunkt war die ORR. Diese betrug 71,9% bei den 57 Patientinnen, die alleinig mit Letrozol behandelt worden sind und 87,7% bei den 57 Patienten, die mit Letrozol plus CTX behandelt wurden und zeigte somit einen signifikanten Unterschied ($p=0,04$). Die einzelnen Patientencharakteristika machten hierbei keine signifikanten Unterschiede in der Ansprechrate, lediglich die histologische Einteilung zeigte bei den dukталen Karzinomen eine Ansprechrate von 91,5% in der LET-CTX Kohorte im Vergleich zu 72,7% in der LET Kohorte. Im Zwei-Jahres-Follow-up waren 83,5% in der

LET Kohorte und 82,0% in der LET-CTX Kohorte rezidivfrei. Nach der jeweiligen Behandlung war die histologische Ki-67-Restexpression bei den LET-CTX-Patientinnen geringer als bei den LET-Patientinnen ($p= 0,03$). Auch die VEGF-Immunfärbung war bei LET-CTX-Patientinnen signifikant schwächer als bei LET-Patientinnen ($p= 0,002$). Im Zwei-Jahres-Follow-up ergab sich bezüglich der Rezidivfreiheit kein signifikanter Unterschied.

3. Materialien und Methoden

a. Material:

Die Grundlage für die Datensammlung stellten die Tumorboards von 2009 bis 2018 der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz dar. Sie dokumentierten die Ergebnisse der Einzelfallbesprechungen von Patienten im Rahmen der senologischen Tumorkonferenzen und beinhalteten sowohl die onkologische Anamnese, als auch die Befunde des zuletzt stattgefundenen Stagings mit daraus resultierenden, im Konsens beschlossenen Therapieempfehlungen. Anhand dieser Tumorboards konnten die passenden Patienten identifiziert werden. Zur genauen Erfassung der Patientendaten, wie z.B. Informationen über den Zeitraum der Diagnosestellung, stattgefundenen Therapien und Therapieabbrüche, wurden die entsprechenden Patientenakten hinzugezogen.

Bei der Feststellung des aktuellen HR- und HER2-Status halfen die pathologischen Befunde, welche Aufschluss über die Datierung der Probeentnahme aus der Mamma oder aus den Metastasen gaben.

Zur besseren Beurteilung des Stagings trugen neben dem Tumorboard die Befunde der Funktionsdiagnostik bei, welche Ergebnisse von CT, MRT, Knochenszintigraphie sowie Sonografie umfassten.

b. Methoden:

I. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 120 Patientinnen im Zeitraum von 2009 bis 2018. Alle Patientinnen erkrankten an einem metastasierten Mammakarzinom und wurden folglich palliativ behandelt. 40 Patientinnen erhielten dabei metronomische Chemotherapie und stellten somit die Fallgruppe dar. Zu Jeder dieser Patientinnen wurden jeweils zwei Kontrollen, welche mit konventioneller Chemotherapie behandelt wurden, ermittelt. In der Kontrollgruppe wurden Patientinnen, welche aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie abbrachen, ausgeschlossen.

II. Kriterien

Um eine Vergleichbarkeit zwischen der metronomischen Gruppe und der Kontrollgruppe zu schaffen, wurde eine Übereinstimmung in folgenden Kriterien angestrebt:

- Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der betrachteten Therapielinie +/- 5 Jahre
- Anzahl der betrachteten Chemotherapielinie
- Anzahl der Metastasen, unterteilt in wenig (≤ 2) /mehrfach metastasiert (>2)
- HR-Status (ER/PR pos./neg.)
- HER2-Status (pos./neg.)

Da es zunächst nach diesen Kriterien keine ausreichende Anzahl an Vergleichspatientinnen gab, mussten Kriterien geändert werden. Bei insgesamt zwölf Kontrollen wurde das Kriterium der identischen Chemotherapielinie ersetzt durch eine Übereinstimmung der Chemotherapielinie (≤ 2 - wenig vorbehandelt oder > 2 – stark vorbehandelt), sodass Letzteres das neue Kriterium darstellte.

Sowohl das Kriterium des Alters +/- 5 Jahre, wenig/mehrfach metastasiert (≤ 2 oder >2), als auch der HR-Status und HER2-Status blieben unverändert (s.Tbl.3).

Tbl.3: Übersicht über die Anzahl an Übereinstimmungen vor und nach Änderung der Kriterien

| Ursprüngliche Kriterien | | geänderten Kriterien | |
|--|---------------------|---|-----------------------|
| Kriterium | Anzahl(n)/gesamt(n) | Geändertes Kriterium | Anzahl (n)/gesamt (n) |
| Alter +/- 5 Jahre | 120/120 | Keine Änderung erfolgt | |
| Anzahl der Chemotherapielinien übereinstimmend | 108/120 | Anzahl der Chemotherapielinien unterteilt in (≤ 2)/ (>2) | 120/120 |
| Anzahl der Metastasen unterteilt in (≤ 2)/ (>2) | 120/120 | Keine Änderung erfolgt | |
| HR-Status (ER/PR pos./neg.) | 120/120 | Keine Änderung erfolgt | |
| HER2-Status (pos./neg.) | 120/120 | Keine Änderung erfolgt | |

Aus den bestehenden Kriterien wurden im Anschluss Subgruppen gebildet, um zu analysieren, welche Eigenschaften sich prognostisch günstig auf das Ansprechen auf metronomische Chemotherapie auswirkten.

Die erste Subgruppe bezog sich auf das Alter, sodass durch eine Unterteilung nach dem medianen Altersdurchschnitt, zum Zeitpunkt der betrachteten chemotherapeutischen Behandlung, eine jeweils „jüngere“ (≤ 63 bzw. 61 Jahre) und eine „ältere“ (> 63 bzw. 61 Jahre) Gruppe entstand.

Aus der Anzahl der Chemotherapielinien entstanden die Subgruppen „wenig“ (≤ 2) und „stark“ (> 2) vorbehandelt. Ebenso wurde mit der Anzahl der Metastasen verfahren und es ergab sich die Unterteilung in „wenig“ und „mehrfach“ metastasiert (≤ 2 oder >2).

Die letzte Subgruppe wurde aus dem HR- und HER2-Status gebildet, sodass das Ansprechen von HR-positiven Patientinnen mit dem von triple-negativen Patientinnen verglichen werden konnte.

III. Zusätzliche Daten, weitere Einflussfaktoren

Neben diesen Kriterien gab es weitere Einflussfaktoren die erhoben wurden. Dazu gehörte das Alter, in dem die Diagnose Mammakarzinom gestellt wurde und auch das Alter, in dem die erste Metastase diagnostiziert wurde. Wenn erstmals beide Diagnosen zum gleichen Zeitpunkt vorlagen, wurden diese Patientinnen zusätzlich als primär metastasiert bezeichnet.

Da die Tumorausdehnung- und Differenzierung großen prognostischen Wert besaßen, wurde ebenfalls die TNM-Klassifikation und das Grading mitaufgenommen. Um bisherige Therapien mit zu berücksichtigen, wurden sowohl (neo-)adjuvante Chemotherapien, als auch andere Therapieformen nach der Erstdiagnose der Metastasierung erfasst. Dazu gehörten sowohl Hormon- und Antikörpertherapien, antiresorptive und zielgerichtete Therapien, als auch Bestrahlungen.

Um die Therapieformen weiter aufzuschlüsseln, wurden sie ihrer pharmakologischen Gruppe zugeteilt. So lag eine Unterscheidung der Hormontherapien zwischen selektiven Östrogenrezeptor-Downregulator (SERD), selektiver Östrogenrezeptor-Modulator (SERM), Aromataseinhibitor (AI) und Gonadotropin (GnRH) Analoga vor. Die monoklonalen Antikörper, welche eingesetzt wurden, waren entweder Bevacizumab oder Trastuzumab bzw. Pertuzumab. Bei der antiresorptiven Therapie, welche bei den

ossär metastasierten Patientinnen zum Einsatz kam, lassen sich Bisphosphonate von Denosumab abgrenzen.

Da auch die zielgerichteten Therapien in den letzten Jahren umfangreicher geworden sind, fand eine Differenzierung zwischen Thyrosinkinaseinhibitoren (TKI), Everolimus als Vertreter der mTor-Inhibitoren, CDK-4/6 Inhibitoren und PI3K-Inhibitoren statt.

Neben der Anzahl der Metastasen, sind auch die Lokalisationen von prognostischer Bedeutung, weshalb eine Gruppierung in ossär, hepatisch, pulmonal, pleural, lymphogen, cerebral, peritoneal und andere (bestehend aus Thoraxwand, kutan und Weichteilen) erfolgte.

IV. Endpunkte

Um die Wirksamkeit der metronomischen Chemotherapie mit der konventionellen Chemotherapie zu vergleichen, war es nötig, fixe Kriterien für die Bewertung des Outcomes zu bestimmen. Diese bestanden aus dem primären Endpunkt DCR nach 24 Wochen Behandlung und den sekundären Endpunkten PFS, Therapieansprechen (therapy response/ TR) und der Dauer des Therapieansprechens (duration of response/ DoR). Zudem wurde die DCR nach 24 Wochen sowie PFS in Bezug auf die Subgruppen analysiert.

Die DCR ist definiert aus SD, PR und CR. Um die DCR nach 24 Wochen zu differenzieren, wurde die Einteilung nach den Veränderungen des Umfangs vorhandener Metastasen vorgenommen:

- *CR* (weder klinische noch radiologische Zeichen der Krankheit liegen vor)
- *PR* (Tumorvolumen >25% reduziert)
- *SD* (Änderung des Volumens <25%)
- *Progress (progress disease, PD)* (Wachstum des Tumors um mindestens 25%)

Die gesamte Dauer vom Beginn der Therapie bis zum nachgewiesenen Progress wurde durch die PFS beschrieben.

Die TR beschrieb, ob bei dem ersten Staging, i.d.R. nach zwölf Wochen Therapie, ein Gleichbleiben oder eine Verkleinerung des Tumors bzw. der Metastasen nachgewiesen werden konnte. Die DoR beschrieb darüber hinaus den Zeitraum, wenn ein Therapieansprechen vorlag, wie lange dieser bis zum nächsten Progress andauerte.

V. statistische Analyse

Die Datenerfassung erfolgte mit dem Tabellenprogramm Microsoft Excel 2016 (Version 2102, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) in einer den Parametern entsprechend angelegten Tabelle. Die statistische Analyse sowie die graphische Umsetzung erfolgte nach dem Datenimport mit dem Statistikprogramm SPSS (statistical software system, version 23.0. IBM Corp., Armonk, NY, U.S) und mit Microsoft Office Word (Version 2102, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Bei der Auswertung der Patientencharakteristika und der DCR wurde dabei sowohl der exakte Fisher-Test angewendet, welcher unabhängig von dem Stichprobenumfang zuverlässige Resultate erzielen kann, als auch der t-Test. Das Signifikanzniveau wurde auf 95% festgelegt, folglich galt ein p-Wert $< 0,05$ als signifikant. Als Nullhypothese wurde das Ergebnis keines signifikanten Unterschieds zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe festgestellt. Bei $p < 0,05$ galt dieses als widerlegt.

Das progressionsfreie Überleben wurde durch die Kaplan-Meier-Methode und den Log-Rank Test, zunächst für die Vergleichsgruppen, anschließend für die Subgruppen, ermittelt. Eine Cox-Regression diente der Schätzung des Einflusses unabhängiger Variablen auf die Zeit bis zu einem Progress und wurde durch die Hazard Ratio angegeben.

Zum direkten Kohortenvergleich wurden die stetigen Werte im Median angegeben. Diese, wie auch die ordinalen und kategorialen Werte, wurden durch relative und absolute Häufigkeiten beschrieben.

4. Ergebnisse

a. Kohortenvergleich

Um signifikante Unterschiede zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe auszuschließen und somit die Vergleichbarkeit aufzuzeigen, wurden zunächst die beiden Kohorten unter den bereits beschriebenen Kriterien analysiert. Somit konnte verdeutlicht werden, dass beide Kohorten eine ähnliche Ausgangslage und Prognose hatten. Zusätzlich zu den Kriterien, welche die Grundlage für die Einteilung der Untergruppen bildeten, sind weitere Einflussfaktoren berücksichtigt worden (s. Material und Methoden, III b).

Das mediane Alter der Patientinnen zu Beginn der betrachteten Chemotherapielinie betrug in der Fallgruppe 63,5 Jahre, in der Kontrollgruppe 61 Jahre ($p= 0,230$). Die Verteilung zwischen der jüngeren und der älteren Subgruppe entsprach mit jeweils 50% der Hälfte. Das mediane Alter, in der die Diagnose Mammakarzinom festgestellt wurde, lag in der Fallgruppe bei 50,5 Jahren, in der Kontrollgruppe bei 51,5 Jahren ($p= 0,506$), die Erstdiagnose der Metastasierung bei 59,0 bzw. 58,5 Jahren ($p= 0,544$) (Tbl.3). Somit lagen zwischen der Diagnose des Mammakarzinoms und dem Zeitpunkt der Feststellung einer Metastasierung bei den metronomisch behandelten Patientinnen durchschnittlich 8,5 Jahre und bei den mit konventioneller Chemotherapie behandelten Patientinnen 7 Jahre.

Tbl.4: Medianes Alter bei Beginn der betrachteten Chemotherapielinie, Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der Metastasierung

| | LDMC | Kontrolle | p-Wert |
|--|---------------|---------------|--------|
| Alter bei Therapiebeginn (Jahre) (Median, Variationsbreite) | 63,5 (35, 83) | 61,0 (30, 81) | 0,230 |
| Alter bei ED Mammakarzinom (Jahre) (Median, Variationsbreite) | 50,5 (29, 80) | 51,5 (26, 79) | 0,506 |
| Alter bei ED Metastasierung (Jahre) (Median, Variationsbreite) | 59,0 (33, 82) | 58,5 (28, 81) | 0,544 |

Die Unterteilung der Gruppen nach Anzahl der bisherigen Chemotherapielinien, ergab eine Verteilung von jeweils 52,5% wenig und 47,5% stark vorbehandelten Patientinnen (p=1,000).

Bei Betrachtung des Hormonrezeptorstatus, zeigte sich mit jeweils 75% eine Mehrheit an HR-positiven gegenüber 25% triple-negativen Mammakarzinomen (p=1,000). Alle Patientinnen wiesen einen negativen HER2-Status auf.

Tbl.5: relative Häufigkeiten innerhalb der Subgruppen jünger/älter, wenig vorbehandelt/stark vorbehandelt, wenig metastasiert/mehrfach metastasiert und HR-positiv/triple-negativ

| | | LDMC | Kontrolle | p |
|------------------------------------|-------------------------|------------|------------|-------|
| Alter bei Therapiebeginn | | | | |
| Alter bei Therapiebeginn (Jahre) | jünger ($\leq 63/61$) | 20 (50,0%) | 40 (50,0%) | 1,000 |
| | älter ($> 63/61$) | 20 (50,0%) | 40 (50,0%) | |
| Chemotherapielinie | | | | |
| Betrachtete Chemotherapilinie (n) | wenig vorbehandelt | 21 (52,5%) | 42 (52,5%) | 1,000 |
| | stark vorbehandelt | 19 (47,5%) | 38 (47,5%) | |
| Metastasierungsorte | | | | |
| Anzahl der Metastasierungsorte (n) | wenig metastasiert | 25 (62,5%) | 50 (62,5%) | 1,000 |
| | mehrfach metastasiert | 15 (37,5%) | 30 (37,5%) | |
| HR-Status | | | | |
| HR-positiv | | 30 (75,0%) | 60 (75,0%) | 1,000 |
| triple-negativ | | 10 (25,0%) | 20 (25,0%) | |

Bezogen auf die Anzahl der Lokalisationen der Metastasen ließen sich beide Gruppen in 62,5% wenig metastasierte und 37,5% mehrfach metastasierte Patientinnen einteilen (p= 1,000) (Tbl.4).

In der Fallgruppe kamen auf die 40 Patientinnen insgesamt 89 Metastasenlokalisationen, folglich 2,2 Metastasen pro Patientin. In der Kontrollgruppe waren es 2,4 Metastasen, wobei 190 Metastasenorte auf 80 Patientinnen kamen.

Die Metastasen traten am häufigsten ossär auf mit 62,5% in der metronomisch behandelten Gruppe und 70,0% in der Kontrollgruppe, gefolgt von jeweils 52,5% Lebermetastasen ($p=1,000$) und 40% Lungenmetastasen ($p=1,000$) (Abb.1). Lymphogene Metastasierungen traten bei 30,0% (Fallgruppe) bzw. 28,8% (Kontrollgruppe) auf ($p=1,000$). Es schlossen sich pleurale Metastasen (17,5% bzw. 12,5%, $p=0,579$) an. Kutane und die Thoraxwand betreffende, zusammengefasst unter „sonstige“ Metastasen, bildeten jeweils 12,5% ($p=1,000$). Seltener waren peritoneale (5,0% bzw. 11,3%, $p=0,333$) und cerebrale Metastasen (2,5% bzw. 11,3%, $p=0,269$) (Abb. 1).

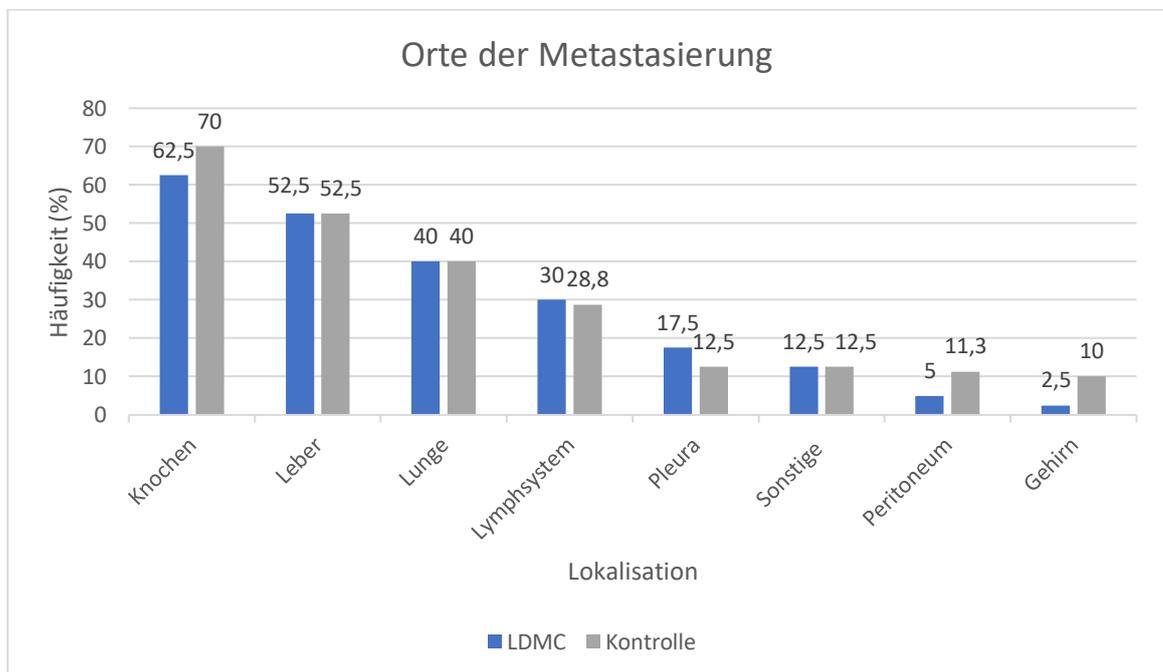


Abb.1 Häufigkeiten der Metastasierungsorte

Während in dieser Studie bei der metronomischen Chemotherapie Cyclophosphamid 50 mg täglich und Methotrexat 2,5 mg jeden zweiten Tag angewendet wurden, setzte man bei der konventionellen Chemotherapie verschiedene Zytostatika mit unterschiedlichen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofilen ein. Die häufigsten in der Kontrollgruppe eingesetzten Wirkstoffe waren hierbei Capecitabin, welches 22 Patientinnen (27,5%) erhielten, liposomales Doxorubicin, eingesetzt bei 21 Patientinnen (26,3%) und Taxane, verabreicht bei 14 Patientinnen (17,5%) (Abb.2). Bei den Taxanen ließen sich Paclitaxel, nab-Paclitaxel und Docetaxel unterscheiden. Weitere zehn Patientinnen erhielten Eribulin (12,5%), fünf Carboplatin und fünf Gemcitabin (je 6,3%), vier

Vinorelbin (5,0%) und jeweils eine Patientin (1,3%) Doxorubicin, Carboplatin, Fluorouracil und Capecitabin in Kombination mit Vinorelbin (Abb.2).

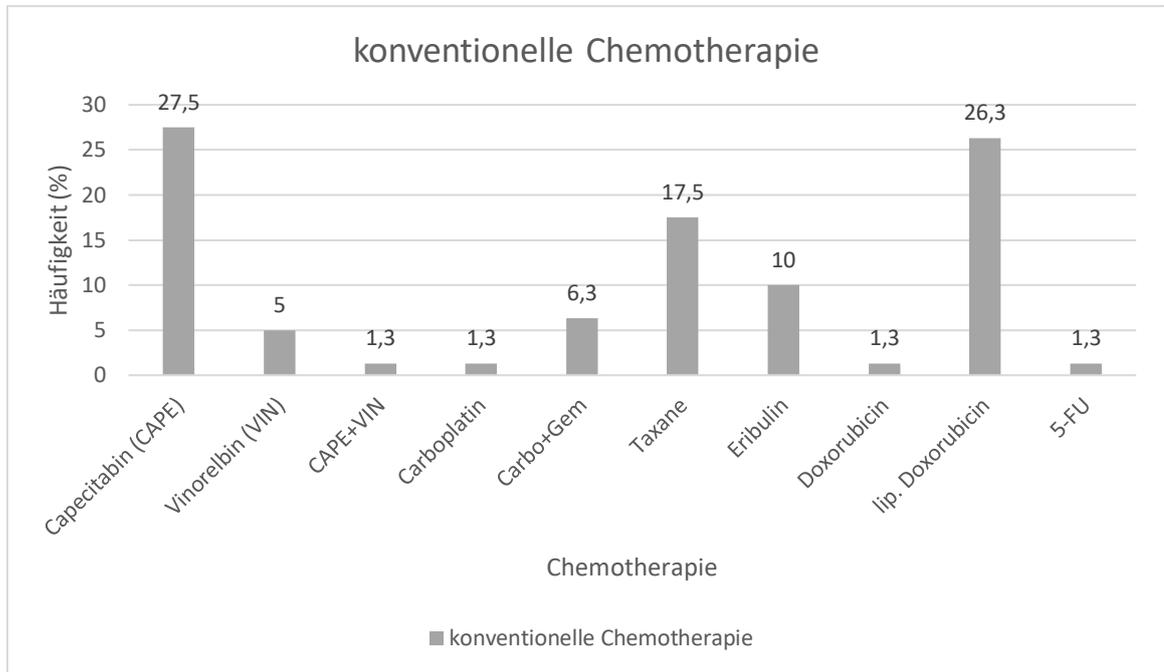


Abb.2 Prozentualer Anteil der konventionell verwendeten Chemotherapeutika

Die Mehrheit der Patientinnen wies bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms kleinere Tumore auf (Abb.3): In der Fallgruppe 31,4% T1 und 54,3% T2, in der Kontrollgruppe 38,4% T1 und 35,6% T2. Größere Tumore (T3 und T4) wurden in der metronomisch behandelten Gruppe zu 5,7% (T3) und 8,6% (T4) nachgewiesen, in der Kontrollgruppe zu 13,7% (T3) bzw. 12,3% (T4). Zwischen den Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied ($p=0,267$).

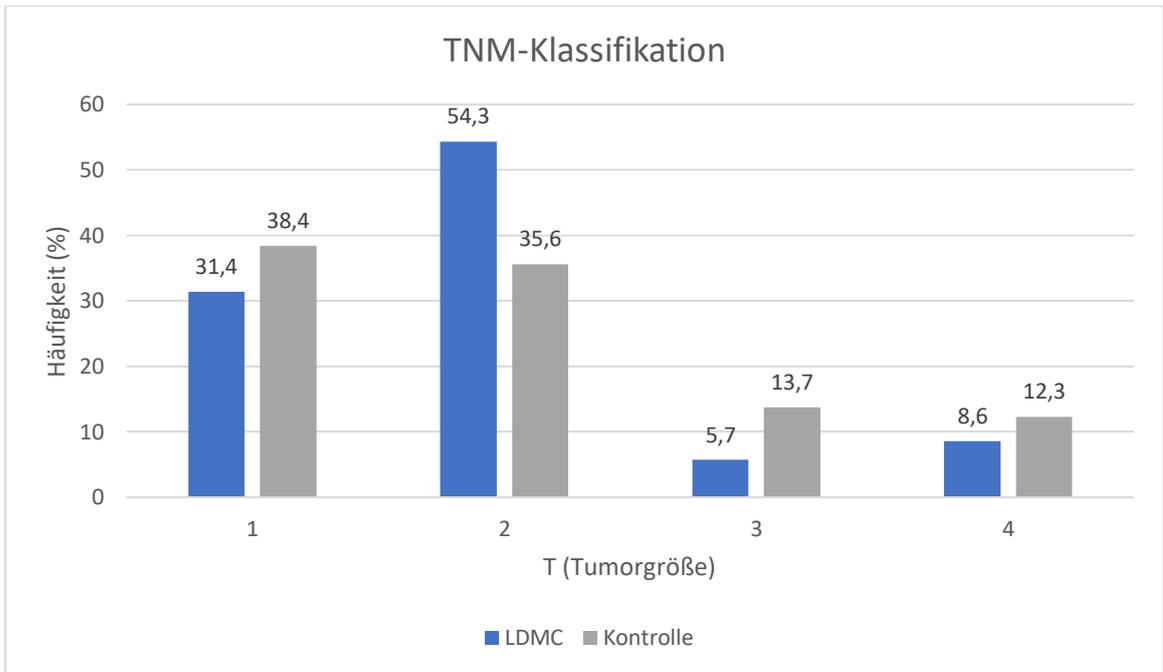


Abb.3 Prozentuale Verteilung der T-Stadien innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)

Der Lymphknotenstatus zeigte, dass in der metronomischen Gruppe 43,8% der Lymphknoten nicht befallen waren, in der Kontrollgruppe waren es 30%. Das fortgeschrittene Stadium N3 betraf 27,1% in der Kontrollgruppe und 12,5% in der Fallgruppe. Auch hier war kein signifikanter Unterschied nachweisbar ($p=0,328$) (Abb.4).

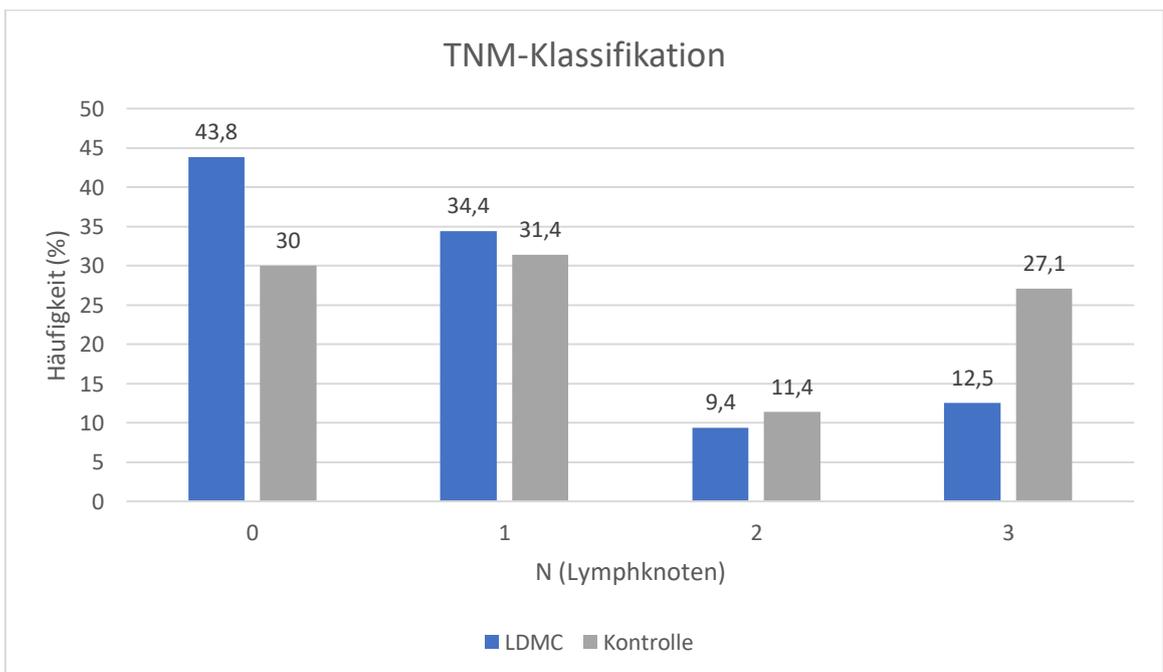


Abb.4 Prozentuale Verteilung der N-Stadien innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)

Eine Fernmetastasierung konnte bei der Erstdiagnose des Mamakarzinoms bei 15,0% der Patientinnen aus der Fallgruppe und 25,6% der Patientinnen aus der Kontrollgruppe nachgewiesen werden ($p=0,187$), somit bestand kein signifikanter Unterschied (Abb.5).

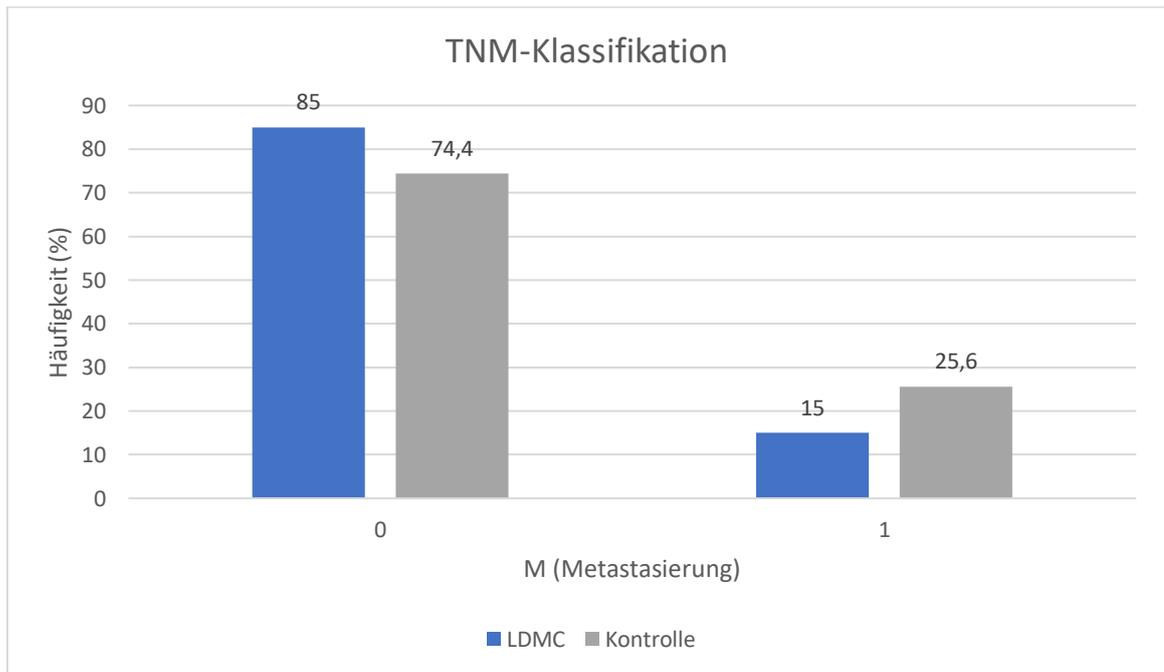


Abb.5 Prozentuale Verteilung der M-Stadien innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)

Im histopathologischen Grading zeigte sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mamakarzinoms ein größtenteils mäßig bis schlechter Differenzierungsgrad mit nur geringen Unterschieden zwischen den Kohorten ($p=0,849$). Für die Fallgruppe ergaben sich: 3,1% G1, 43,8% G2 und 53,2% G3 Tumoren. In der Kontrollgruppe 7,8% G1, 42,2% G2 und 50,0% G3 Tumoren (Abb.6).

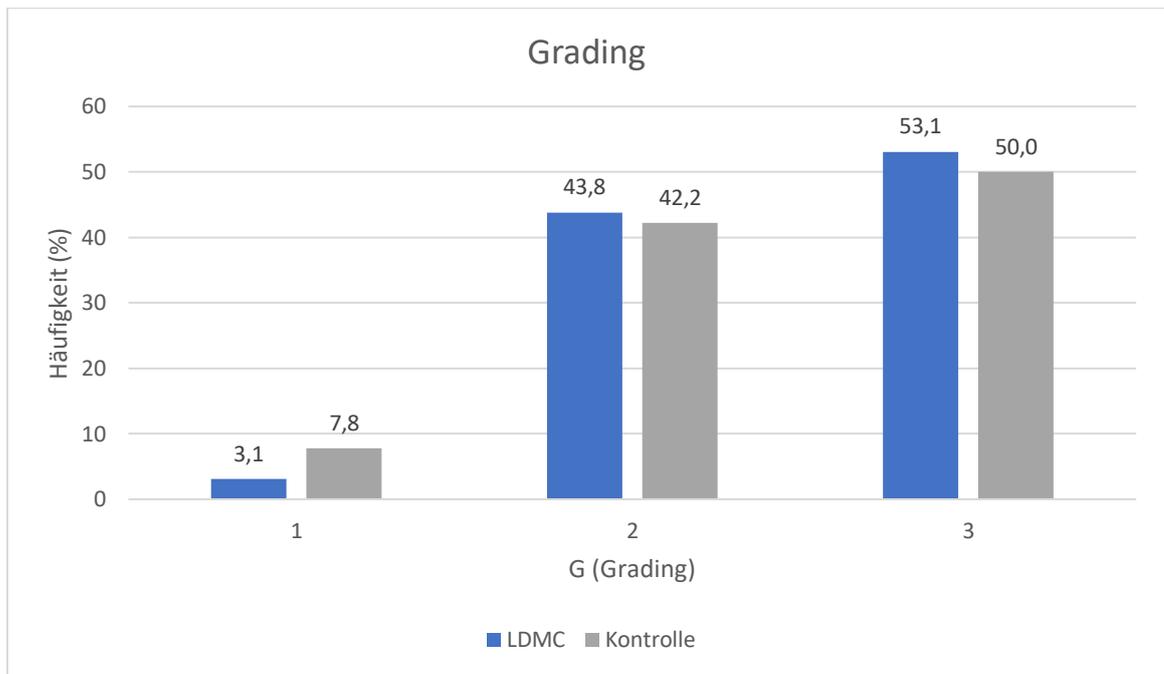


Abb.6 Prozentuale Verteilung des Gradings innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)

Bezüglich der Anzahl an vorausgegangenen kurativen Chemotherapien, d.h. Therapien, die vor der Metastasierung verabreicht wurden, wiesen beide Gruppen eine ähnliche Verteilung auf ($p=0,868$). Ca. 50% der Patientinnen erhielten weder eine neoadjuvante noch eine adjuvante Chemotherapie, ca. 40% wurden adjuvant behandelt, ca. 10% neoadjuvant (Abb.7).

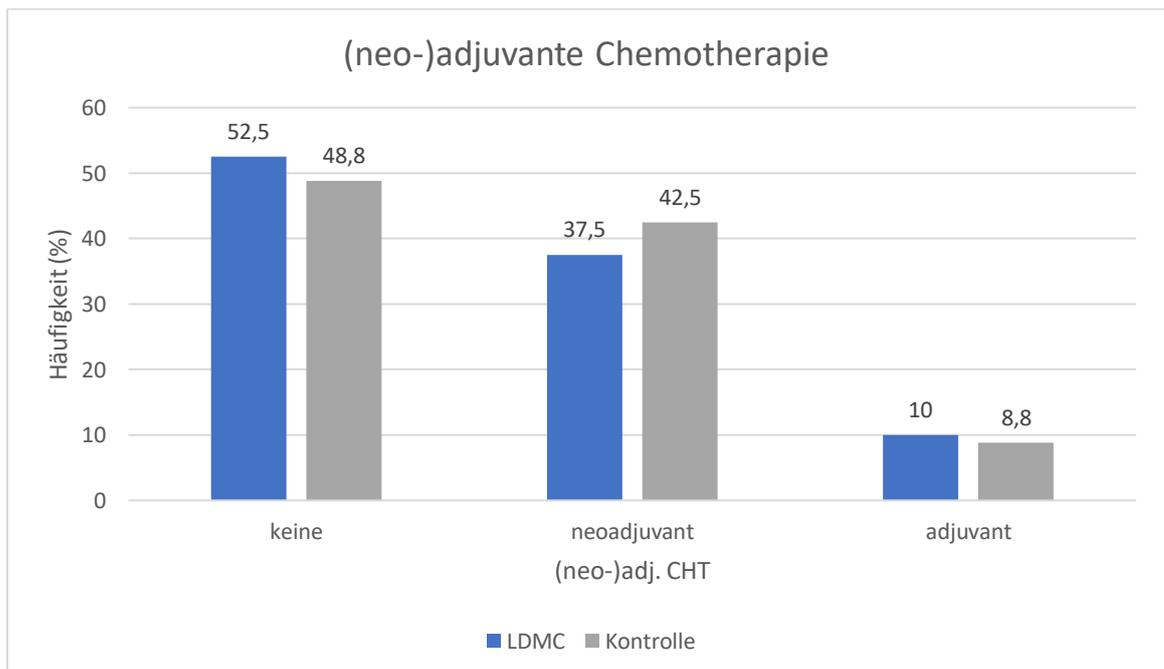


Abb.7 prozentuale Verteilung der adjuvanten, neoadjuvanten oder keiner chemotherapeutischen Vorbehandlung innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)

In der folgenden Abbildung 8 ist eine Übersicht über die Anzahl erhaltener Hormontherapien nach dem Zeitpunkt der Feststellung einer Metastasierung zu sehen. Der Anteil der Patientinnen, der nicht mit Hormontherapie behandelt wurde, kam u.a. durch die triple-negativen Patientinnen zustande, welche für diese Therapieform ungeeignet waren. Der überwiegende Anteil erhielt ≤ 2 Behandlungen (52,5% der Fallgruppe bzw. 37,6% der Kontrollgruppe), ein kleinerer Anteil > 2 Behandlungen (17,5% bzw. 21,3%) ($p= 0,279$).

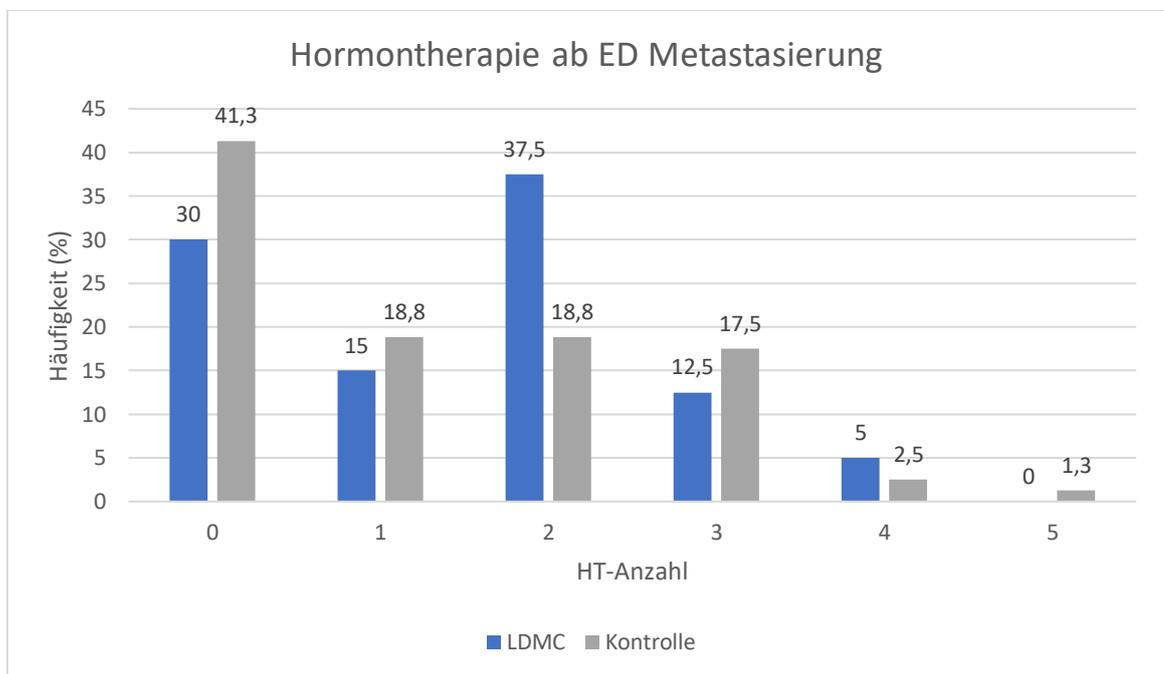


Abb.8 Anzahl der Hormontherapielinien (HT-linien) innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)

Unterteilt nach ihren Wirkstoffklassen, erhielten von den 70% mit Hormontherapie behandelten Patientinnen in der metronomischen Gruppe: 55% SERD, 12,5% SERM, 62,5% AI, 5% GnRH-Analoga.

In der mit konventioneller Chemotherapie behandelten Gruppe waren es: 31,3% SERD, 17,5% SERM, 51,2% AI und 8,8% GnRH-Analoga.

Bei den monoklonalen Antikörpern wurden Trastuzumab (7,5% LDMC bzw. 3,8% Kontrolle) Bevacizumab (17,5% bzw. 42,5%) und in der Kontrollgruppe Trastuzumab in

Verbindung mit Pertuzumab (1,25%) eingesetzt. Der Einsatz der beiden letztgenannten ist dadurch zu erklären, dass der Primarius und/oder zurückliegende, zwischenzeitlich aufgetretene Metastasen, abweichend von den zuletzt histologisch gesicherten Metastasen, als HER2-positiv bewertet wurden (Abb.9).

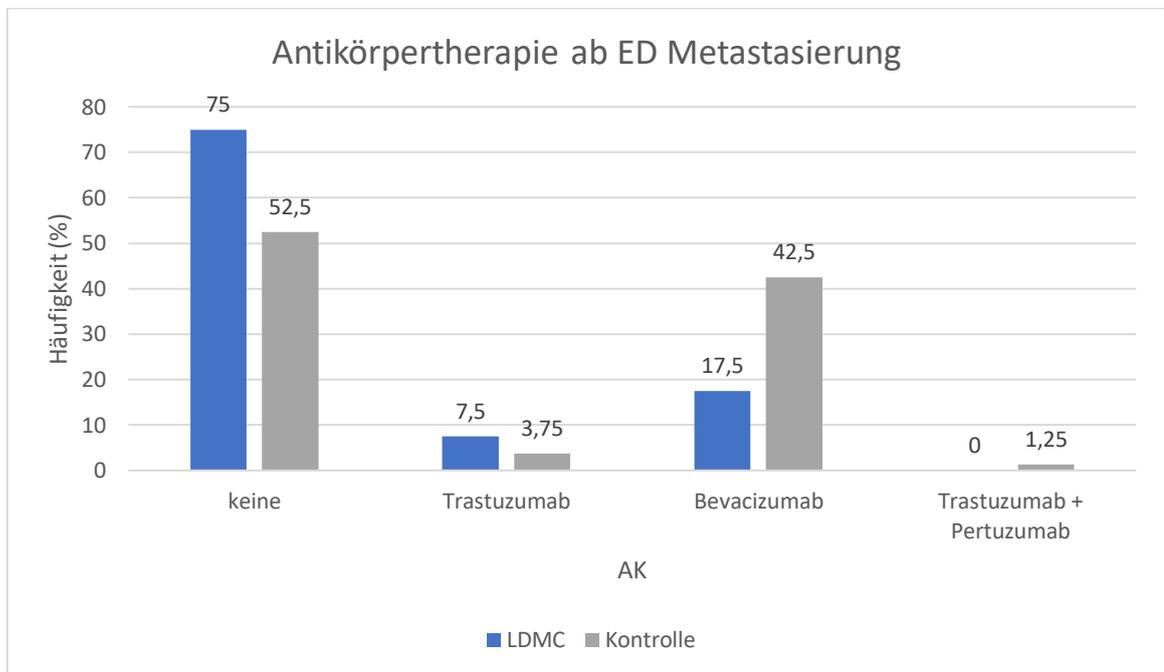


Abb.9 relative Anteile der Patientinnen mit Antikörpertherapie (AK) innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)

Die antiresorptiven Therapien wurden im Rahmen einer ossären Metastasierung eingesetzt, um einen Knochenabbau zu vermindern. Dabei wurden Bisphosphonate (Fallgruppe 47%, Kontrollgruppe 43,8%) oder der monoklonale Antikörper Denosumab (Fallgruppe 10%, Kontrollgruppe 15%), zum Teil im therapeutischen Verlauf auch Beides (Fallgruppe 2,5%, Kontrollgruppe 6,3%) ohne signifikanten Unterschied verwendet ($p= 0,679$) (Abb.10).

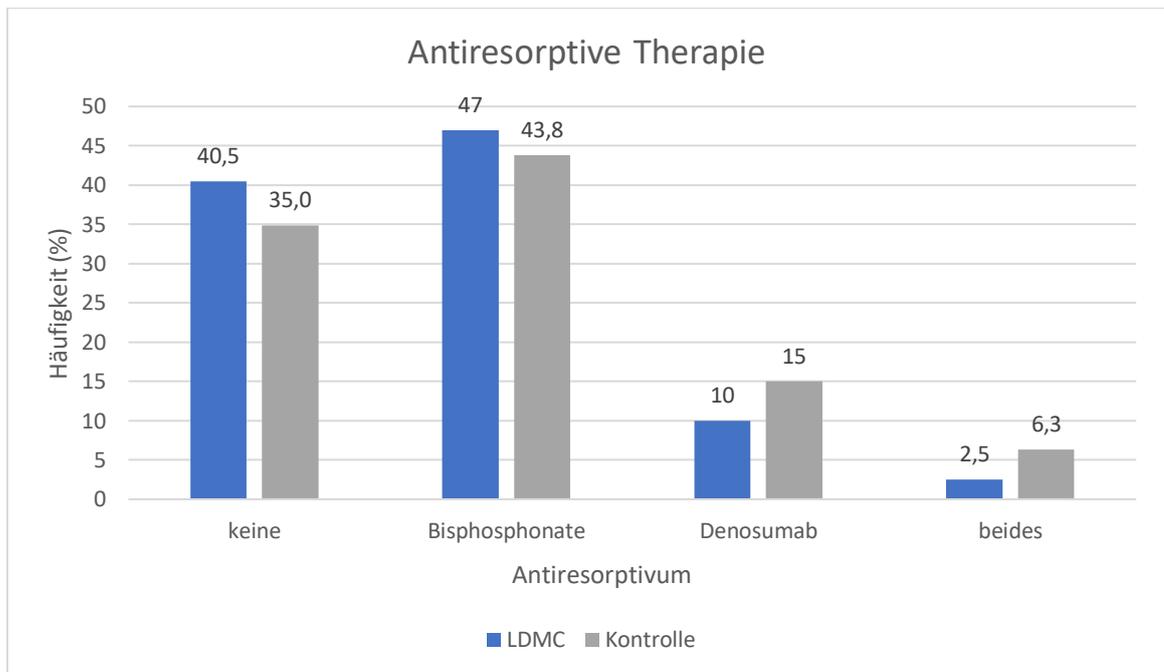


Abb.10 relative Anteile der Patientinnen mit antiresorptiver Therapie innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)

Aus der Fallgruppe erhielten 27,5% der Patientinnen, aus der Kontrollgruppe 23,7% eine zielgerichtete Therapie. Dabei wurden TKI mit einem Anteil von 12,5% bzw. 2,5% in der metronomisch behandelten Gruppe am häufigsten verwendet. In der mit konventioneller Chemotherapie behandelten Gruppe überwog Everolimus mit 15,0% bzw. 7,5%. Seltener kamen CDK 4/6-Inhibitoren (5% bzw. 2,5%) und PI3K-Inhibitoren (0% bzw. 1,3%) zum Einsatz. Der Vergleich beider Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,132$) (Abb.11).

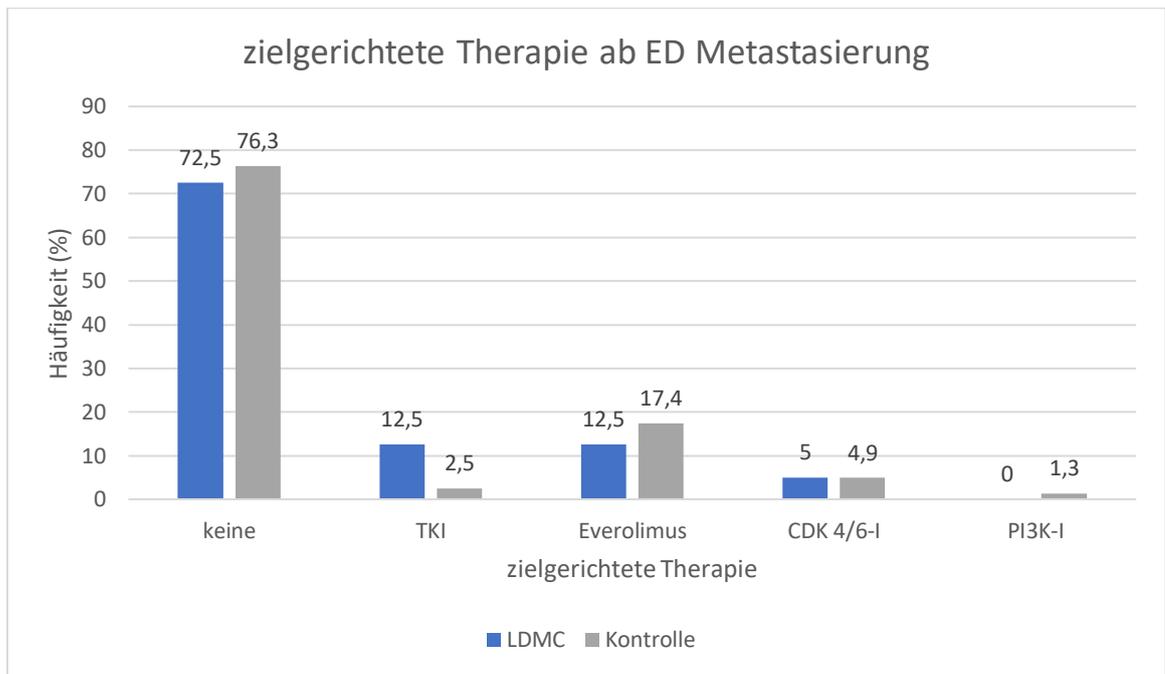


Abb.11 relative Anteile der Patientinnen mit zielgerichteter Therapie innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)

Im Rahmen der palliativen Behandlung erhielten 37,5% der Patientinnen aus der Fallgruppe und 46,3% der Patientinnen aus der Kontrollgruppe zusätzliche Bestrahlungen ($p=0,362$) (Abb.12).

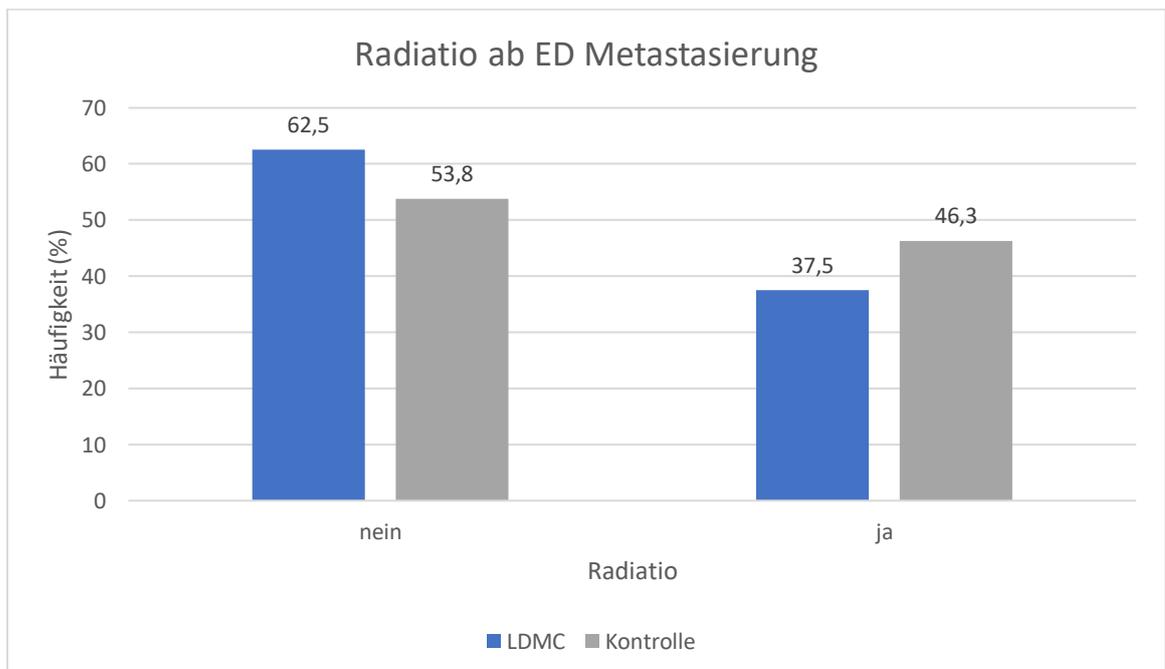


Abb.12 relative Anteile der Patientinnen mit zusätzlichen Bestrahlungen innerhalb der Fallgruppe (LDMC) und der Kontrollgruppe (Kontrolle)

b. Wirksamkeitsvergleich

Als primärer Endpunkt und somit wichtigstes Vergleichsinstrument diente die DCR. Sie beschrieb, wie viele der Patientinnen ein positives Therapieansprechen nach 24 Wochen aufwiesen. Sie lag in der Fallgruppe bei 12 Patientinnen (30,0%) und bei der Kontrollgruppe bei 18 Patientinnen (22,5%).

Im Einzelnen setzte sie sich in der metronomischen Gruppe aus einer SD von 5 (12,5%), einer PR von 6 (15,0%) und einer CR von 1 (2,5%) Patientinnen zusammen. In der mit konventioneller Chemotherapie behandelten Gruppe ergab sich eine SD von 15 (18,8%), eine PR von 3 (3,8%) und eine CR von 0 Patientinnen (Abb.13 und Tbl.5). Der DCR gegenüber stand der PD, welcher angab, wie viele Patientinnen ein Fortschreiten der Erkrankung aufzeigten. Die entsprechenden Werte lagen bei 28 Patientinnen (70%) in der Fallgruppe und 62 Patientinnen (77,5%) in der Kontrollgruppe. Im Wirksamkeitsvergleich konnten somit signifikante Unterschiede ausgeschlossen und eine Gleichheit gezeigt werden ($p= 0,380$).

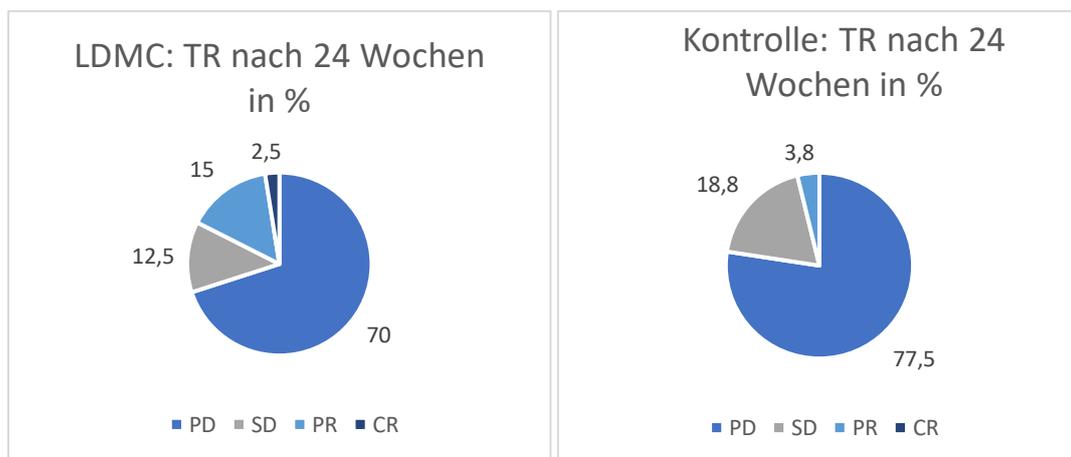


Abb.13 Die TR nach 24 Wochen für die Fallgruppe und die Kontrollgruppe

Tbl.6: Die DCR nach 24 Wochen für die Fallgruppe (LDMC) und die Kontrollgruppe (Kontrolle)

| | | LDMC | Kontrolle | p |
|-------------------|----|------------|------------|-------|
| DCR | | 12 (30,0%) | 18 (22,5%) | 0,380 |
| TR nach 24 Wochen | PD | 28 (70,0%) | 62 (77,5%) | |
| | SD | 5 (12,5%) | 15 (18,8%) | |
| | PR | 6 (15,0%) | 3 (3,8%) | |
| | CR | 1 (2,5%) | 0 (0,0%) | |

Die TR wurde im Rahmen des ersten Stagings kontrolliert, welches i.d.R. nach ca. drei Monaten Behandlungsdauer stattfand und ebenfalls wie die DCR durch SD, PR und CR definiert wurde. Hierbei erreichte die LDMC-Kohorte eine Ansprechrate von 15 Patientinnen (37,5%), die konventionelle Chemotherapie eine Ansprechrate von 24 Patientinnen (30%) bei keinerlei Signifikanz ($p= 0,417$). Die Therapie wurde solange fortgesetzt, bis ein Therapieansprechen ausblieb und die Erkrankung fortschritt, sprich ein PD vorlag. Im Median entsprach die Therapiedauer beider Kohorten 12,5 Wochen ($p= 0,245$).

Die DoR, ergo der Zeitraum ab dem Therapieansprechen bis zum nächsten Progress, entsprach im Median in der Fallgruppe 31 Wochen (Variationsbreite 12-74), in der Kontrollgruppe 20,5 Wochen (Variationsbreite 12-88, $p= 0,383$) (Tbl.6).

Tbl.7: mediane Dauer der Therapie und des Therapieansprechens, Anzahl der auf die Therapie angesprochenen Patientinnen

| | LDMC | Kontrolle | p |
|---|---------------|---------------|-------|
| Dauer des Therapieansprechens (Wochen) (Median, Variationsbreite) | 31,0 (12, 74) | 20,5 (12, 88) | 0,383 |
| Therapieansprechen (n (%)) | 15,0 (37.5 %) | 24,0 (30.0 %) | 0,417 |
| Therapiedauer (Wochen) (Median, Variationsbreite) | 12,5 (6, 86) | 12,5 (4, 100) | 0,245 |
| PFS insgesamt | 12,5 (6, 86) | 12,5 (4, 100) | 0,218 |

Das PFS entsprach erwartungsgemäß der Therapiedauer. Sowohl Fall-, als auch Kontrollgruppe zeigten im Median ein insgesamtes PFS von 12,5 Wochen ($p= 0,218$; 95%

CI 9,9–14,1 bzw. 95% CI 10,5–13,5). Die Hazard Ratio für ein Ereignis (Progress) lag bei 0,796 (95% CI 0,541–1,170; $p=0,245$) (Tbl.6, Abb.14 und Abb.23).

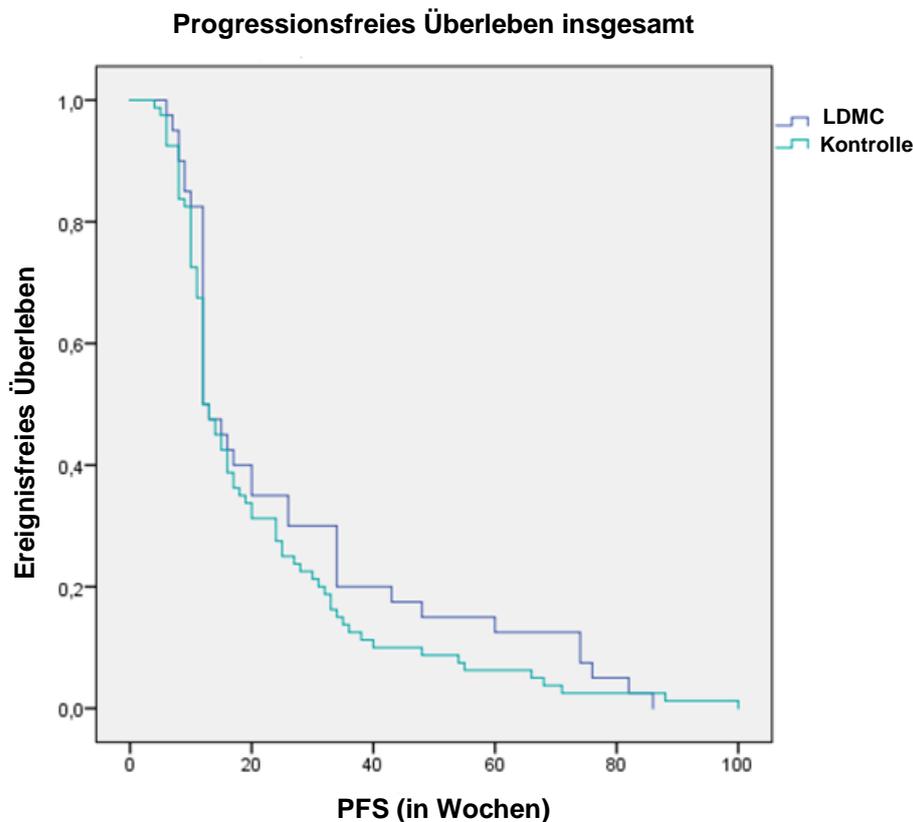


Abb.14 Insgesamtes PFS der Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)

c. Auswertung der Subgruppen

Bei der Auswertung der DCR, nach den durch die festgelegten Kriterien entstandenen Untergruppen, zeigte sich ebenfalls eine Gleichwertigkeit. Es ließen sich keine signifikanten Tendenzen erkennen (Tbl.7).

Bei Betrachtung des Alters konnte man sehen, dass die jüngeren Patientinnen, insbesondere der mit LDMC behandelten Gruppe, eine höhere DCR besaßen (40% in der Fallgruppe, 25% in der Kontrollgruppe, $p=0,249$) als die älteren Patientinnen (jeweils 20%, $p=1,000$).

Ebenso zeigte sich bei der Aufteilung nach Anzahl der bisherigen Chemotherapien eine höhere DCR bei den wenig vorbehandelten Patientinnen gegenüber den stark vorbehandelten Patientinnen. Die metronomische Chemotherapie wies mit 33,3% gegenüber 26,2% ($p=0,568$) bzw. 26,3% gegenüber 18,4% ($p=0,509$) leicht höhere Werte auf.

Beachtlich war, dass während in der Gruppe metronomisch behandelte Patientinnen die DCR bei den wenig metastasierten Patientinnen höher lag (36,0% gegenüber 20%, $p=0,096$), sie in der Kontrollgruppe mit 30% bei den mehrfach Metastasierten höher lag ($p=0,722$).

Verglich man beide Chemotherapieoptionen bezogen auf den Hormonrezeptorstatus, fiel auf, dass die konventionelle Chemotherapie bei den HR-positiven Patientinnen (28,3%) eine der metronomischen Gruppe gleichwertige DCR ($p=1,000$) zeigte und eine geringere DCR (5%) bei triple-negativen Tumoren ($p=0,095$) aufwies.

Die einzelnen Werte, aus denen sich die DCR zusammensetzte, befinden sich im Anhang (Abb.23-26).

Tbl.8: Die DCR nach 24 Wochen für die Fallgruppe (LDMC) und die Kontrollgruppe (Kontrolle), unterteilt in Subgruppen

| | | LDMC | Kontrolle | p |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------|---------------|-------|
| DCR nach Subgruppen | | | | |
| Alter bei Therapiebeginn | jünger | 8/20 (40,0%) | 10/40 (25,0%) | 0,249 |
| | älter | 4/20 (20,0%) | 8/40 (20,0%) | 1,000 |
| Anzahl der Chemotherapielinien | wenig vorbehandelt | 7/21 (33,3%) | 11/42 (26,2%) | 0,568 |
| | stark vorbehandelt | 5/19 (26,3%) | 7/38 (18,4%) | 0,509 |
| Anzahl der Metastasenlokalisationen | wenig metastasiert | 9/25 (36,0%) | 9/50 (18,0%) | 0,096 |
| | mehrfach metastasiert | 3/15 (20,0%) | 9/30 (30,0%) | 0,722 |
| HR-Status | HR-positiv | 9/30 (30,0%) | 17/60 (28,3%) | 1,000 |
| | triple-negativ | 3/10 (30,0%) | 1/20 (5,0%) | 0,095 |

Das PFS konnte ebenfalls in Bezug auf die Untergruppen betrachtet werden. Auch hierbei konnte jeweils eine Gleichwertigkeit der LDMC im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie aufgezeigt werden. Eine Übersicht ist in der folgenden Tbl.8 zu finden.

Tbl.9: medianes progressionsfreies Überleben der Fallgruppe (LDMC) und Kontrollgruppe (Kontrolle) in Wochen, unterteilt in Subgruppen

| | | LDMC | Kontrolle | p |
|---|--------------------------|--------------|---------------|-------|
| PFS nach Subgruppen | | | | |
| PFS insgesamt | | 12,5 (6, 86) | 12,5 (4, 100) | 0,218 |
| Alter bei Therapiebeginn | jünger | 15,5 (6, 86) | 14,0 (4, 100) | 0,212 |
| | älter | 12,0 (8, 76) | 12,0 (6, 88) | 0,627 |
| Anzahl Chemotherapie- linien | wenig vorbehandelt | 17,0 (7, 86) | 15,0 (4, 88) | 0,531 |
| | stark vorbehandelt | 12,0 (6, 76) | 12,0 (5, 100) | 0,235 |
| Anzahl Metastasierungs- lokalisationen | wenig metastasiert | 16,0 (6, 86) | 12,5 (4, 100) | 0,064 |
| | mehrfach metastasiert | 12,0 (8, 74) | 13,0 (6, 88) | 0,684 |
| HR status | HR-positiv | 14,5 (7, 82) | 12,5 (5, 100) | 0,570 |
| | triple-negativ | 14,0 (6, 86) | 12,0 (4, 35) | 0,081 |

Die mit LDMC behandelten Fälle erreichten bei den jüngeren Patientinnen (Abb.15) ein PFS von 15,5 (6, 86) Wochen (95% CI 6,2 – 23,8). Dem entgegen standen in der Kontrollgruppe 14,0 (4, 100) Wochen (95% CI 11,5 – 16,5, p= 0,212). Die Hazard Ratio für ein Ereignis (Progress) lag bei 0,719 (95% CI: 0,415-1,243; p= 0,237) (Abb.23).

Jüngere Patientinnen

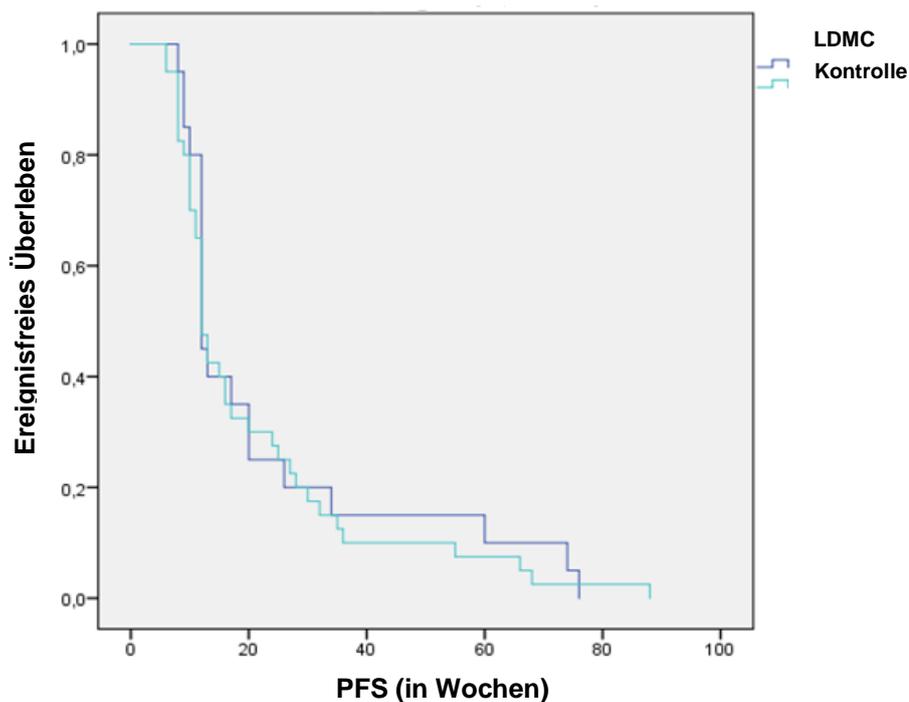


Abb.15 PFS der jüngeren Patientinnen in der Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)

Die älteren Patientinnen beider Kohorten (Abb.16) wiesen jeweils ein medianes PFS von 12,0 (8, 76 bzw. 6, 88) Wochen auf ($p= 0,627$, 95% CI 10,8-13,2 bzw. 10,6-13,4). Die Hazard Ratio für ein Ereignis (Progress) lag bei 0,881 (95% CI 0,512-1,515; $p= 0,646$) (Abb.23).

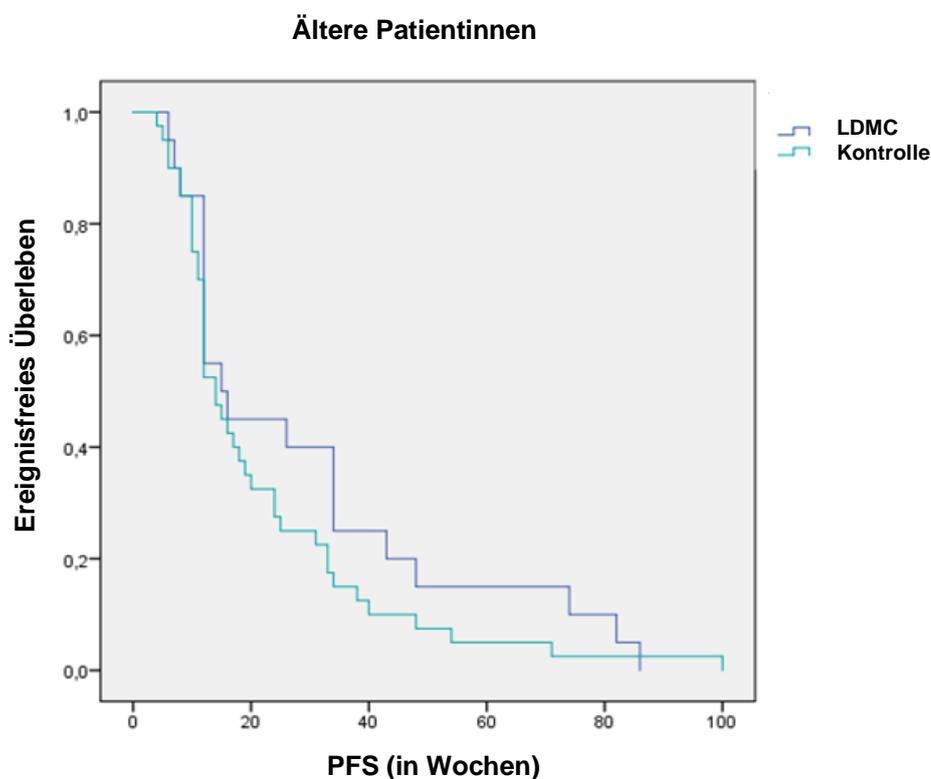


Abb.16 PFS der älteren Patientinnen in der Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)

Die PFS bei den wenig vorbehandelten Patientinnen (Abb.17) betrug in der LDMC Gruppe 17,0 (7, 86) Wochen, in der Kontrollgruppe 15,0 (4, 88) Wochen (95% CI 9,5-24,5 bzw. 1,5-19,5; $p= 0,531$). Die Hazard Ratio für ein Ereignis (Progress) lag bei 0,849 (95% CI 0,500-1,442; $p= 0,544$) (Abb.23).

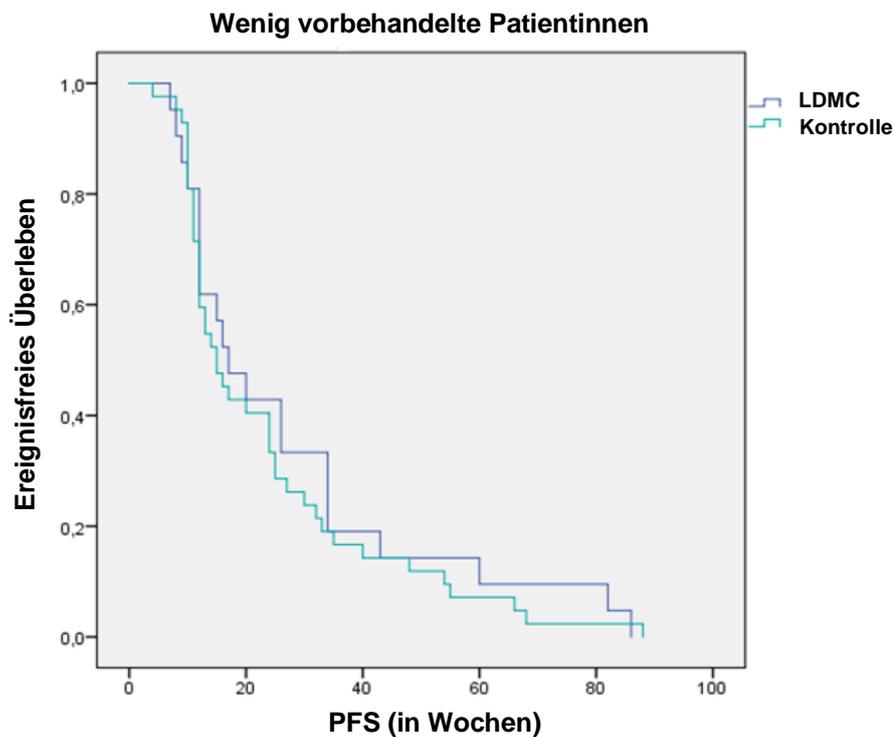


Abb.17 PFS der wenig vorbehandelten Patientinnen in der Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)

Die PFS der stark vorbehandelten Patientinnen (Abb.18) lag in der LDMC-Kohorte bei 12,0 (6, 76) Wochen (95% CI 10,6-13,4), in der Kontrollgruppe bei 12,0 (5, 100) Wochen (95% CI 10,7-13,3; $p=0,235$). Die Hazard Ratio für ein Ereignis (Progress) lag bei 0,735 (95% CI 0,418-1,293; $p=0,286$) (Abb.23).

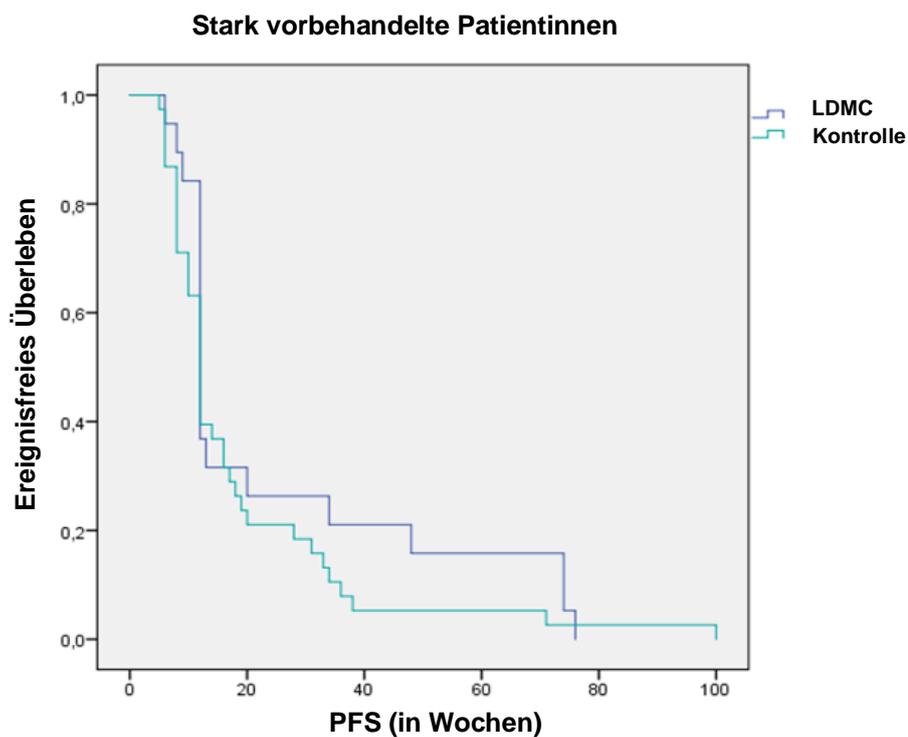


Abb.18 PFS der stark vorbehandelten Patientinnen in der Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)

Bei den wenig metastasierten Patientinnen (Abb.19) war die PFS mit 16,0 (6, 86) Wochen in der Fallgruppe, gegenüber der Kontrollgruppe mit 12,5 (4, 100) Wochen, höher, wenn auch nicht signifikant (95% CI 11,1-20,9 bzw. 9,9-14,1) ($p= 0,064$). Die Hazard Ratio für ein Ereignis (Progress) lag bei 0,642 (95% CI 0,392-1,053; $p= 0.079$) (Abb.23).

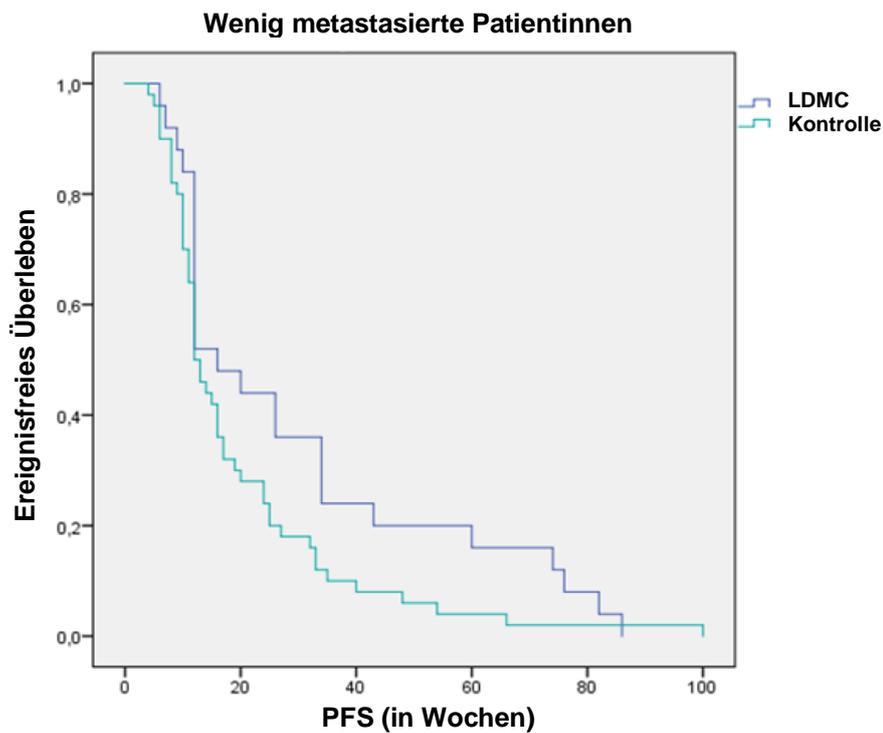


Abb.19 PFS der wenig metastasierten Patientinnen in der Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)

Bei den mehrfach metastasierten Patientinnen (Abb.20) bestand bezüglich der PFS mit 13,0 (8, 74) Wochen in der Kontrollgruppe, verglichen mit 12,0 (6, 88) Wochen in der Fallgruppe, nur ein geringer Unterschied (95% CI 9.6 - 14.4 bzw. 9,5-14,5; $p=0,684$). Die Hazard Ratio für ein Ereignis (Progress) lag bei 1,130 (95% CI 0,603-2,116; $p=0,703$) (Abb.23).

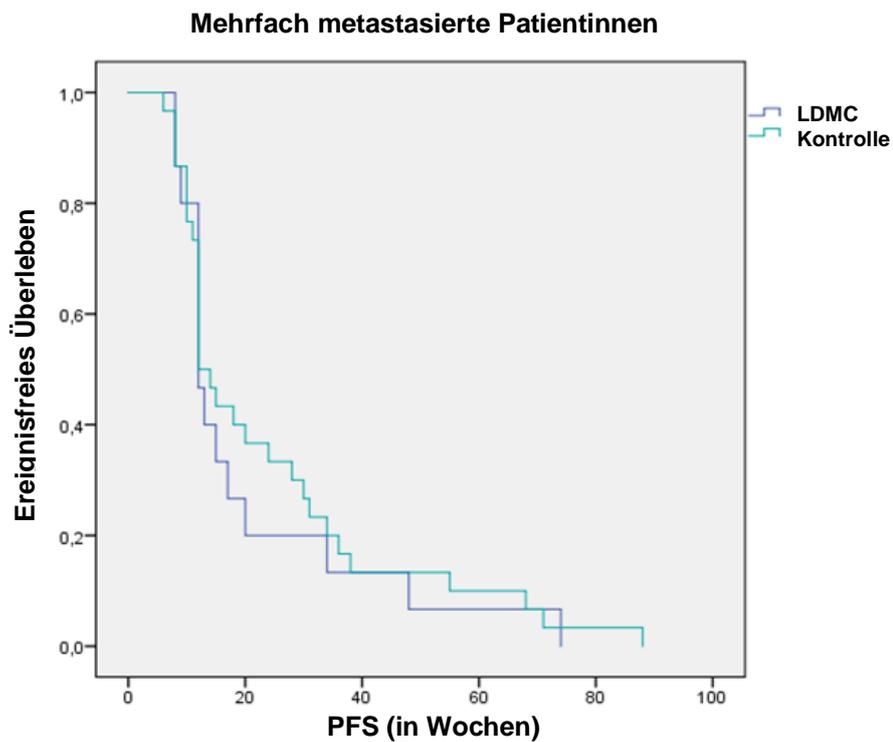


Abb.20 PFS der mehrfach metastasierten Patientinnen in der Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)

Die mit LDMC behandelten Patientinnen zeigten bei den HR-positiven Patientinnen (Abb.21) mit 14,5 (7, 82) Wochen höhere Werte, gegenüber 12,5 (5, 100) Wochen (95% CI 9,6-14,4; $p=0,570$). Die Hazard Ratio für ein Ereignis (Progress) lag bei 0,884 (95% CI 0,567-1,380; $p=0,588$) (Abb.23).

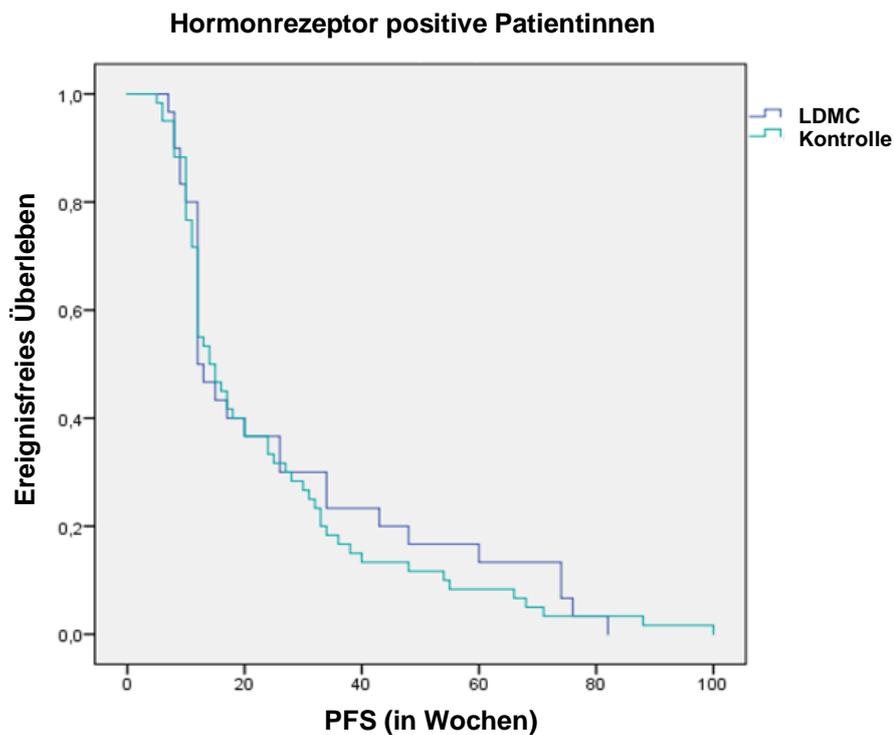


Abb.21 PFS der HR-positiven Patientinnen in der Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)

Bei den triple-negativen Patientinnen (Abb.22) wies die metronomisch behandelte Gruppe ein numerisch, aber nicht signifikant höheres PFS mit 14,0 (6, 86) Wochen, gegenüber 12,0 (4, 35) Wochen, (95% CI 5,8-18,2; $p=0,081$) auf. Die Hazard Ratio für ein Ereignis (Progress) lag bei 0,524 (95% CI 0,234-1,173; $p=0,116$) (Abb.23).

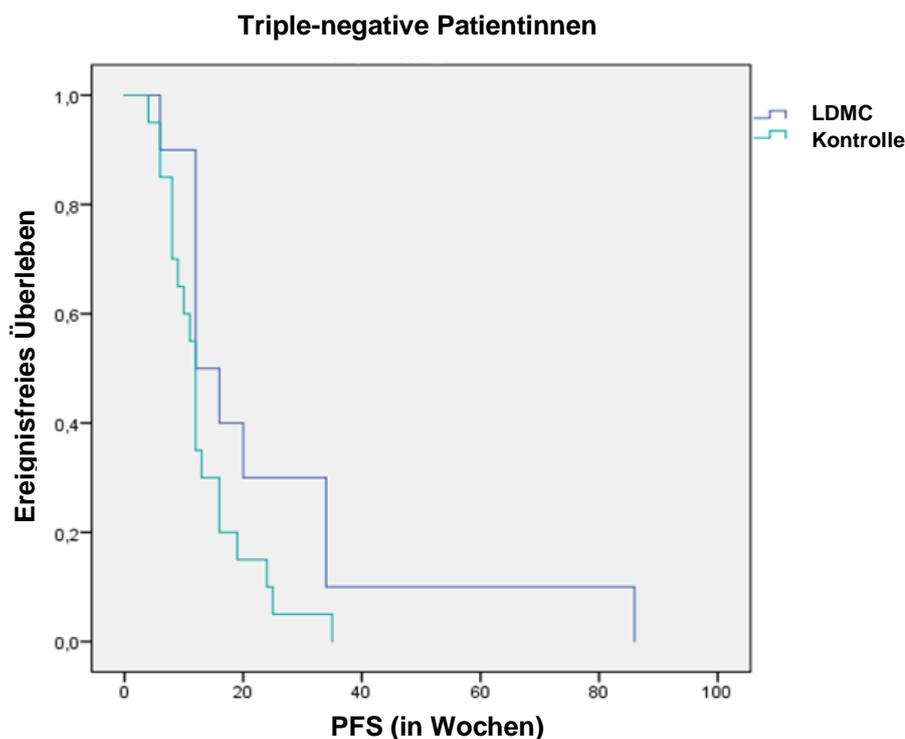


Abb.22 PFS der triple-negativen Patientinnen in der Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle)

d. Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt zeigten sich bei vergleichbaren Patientenkohorten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Wirksamkeit von metronomischer Chemotherapie und konventioneller Chemotherapie. Nach der DCR, dem primären Endpunkt, zeigte die LDMC ein tendenziell höheres Tumoransprechen (30% bzw. 22,5%, $p=0,380$). Die Kontrollgruppe wies zwar einen höheren Anteil an SD auf, die Fallgruppe allerdings an PR und auch die einzige CR wurde im Rahmen der LDMC Gabe erreicht.

Das PFS und die Therapiedauer lagen in beiden Gruppen gleichauf bei 12,5 Wochen ($p=0,218/0,245$). Die TR beim ersten Staging zeigte bei der LDMC ebenfalls tendenziell höhere Werte (37,5% vs. 30,0%, $p=0,417$), ebenso die DoR (31 Wochen vs. 20,5 Wochen, $p=0,383$).

Bei der Frage, welches Patientenkollektiv am besten auf die LDMC ansprach, zeigten sich trotz keinerlei signifikanter Unterschiede sowohl nach DCR, als auch nach PFS zu urteilen, kongruente Tendenzen. Ein besseres Ergebnis hatten in beiden Vergleichsgruppen die jüngeren und wenig vorbehandelten Patientinnen. Auffällig war,

dass in der Fallgruppe - im Gegensatz zu den mehrfach metastasierten (DCR 20%, PFS 12 Wochen) - die wenig metastasierten Patientinnen eine höhere DCR nach 24 Wochen (36%) und PFS (16 Wochen) aufwiesen. In der Kontrollgruppe hingegen zeigte sich eine umgekehrte Tendenz.

Während der HR-Status in der metronomischen Gruppe kaum einen Unterschied auszumachen schien (DCR 30%), war mit einer DCR von 5% (1/20 Patientinnen) die Ansprechrate der triple-negativen Patientinnen auf konventionelle Chemotherapie deutlich schlechter.

5. Diskussion

a. Repräsentativität der Kohorte

In dieser Fall-Kontroll-Studie wurden insgesamt 120 Patientinnen eingeschlossen.

Das in dieser Studie ermittelte mediane Alter bei Feststellung der Erstdiagnose des Mammakarzinoms betrug 50,5 Jahre (LDMC) bzw. 51,5 Jahre (Kontrolle). Damit lag es unter der Literaturangabe von 64,3 Jahren (9).

Es zeigten des Weiteren 75% der Patientinnen einen positiven HR-Status, 25% der Patientinnen waren triple-negativ, was somit bezüglich der Literatur als repräsentativ bezeichnet werden konnte (12). Selektiv war unsere Kohorte bezüglich des HER2-Status, welcher statt der durchschnittlichen Häufigkeit von 15% Überexpression, zu 0% überexprimiert vorlag (12).

Laut Literatur sind häufige Metastasenlokalisationen Lymphknoten, Knochen, Leber und Lunge (27, 29). Auch diese Angaben stimmten mit unserer Studie überein: ossäre Metastasen zeigten 62,5% (LDMC) / 70,0% (Kontrolle), je 52,5% Lebermetastasen, je 40% Lungenmetastasen und lymphogene Metastasierungen je ca. 30,0%. Am seltensten konnten zerebrale Metastasen festgestellt werden, was durch Nichtberücksichtigung von HER2-positiven Patientinnen erklärt werden kann (30).

In der metronomischen Gruppe kamen auf die 40 Patientinnen insgesamt 89 Metastasenlokalisationen, folglich 2,2 Metastasen pro Patientin. Damit war dieser Wert vergleichbar mit dem, was Colleoni et al. 2002 in ihrer Studie erhoben (38).

Auf eine Patientin kamen dort durchschnittlich zwei Metastasen, wobei auch hier Metastasen in Knochen, Leber und Lunge den Literaturreferenzen (27, 28) entsprechend am häufigsten auftraten. Ausnahmen stellten die an erster Stelle vorkommenden Weichteile dar, die durch fehlende Differenzierung und Erläuterung nicht verglichen werden konnten.

Als weiterer prognostischer Faktor wurde die TNM-Klassifikation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms untersucht. Dabei ergab unsere Studie folgende Verteilung in der Fall- bzw. Kontrollgruppe: T1 31,4 % bzw. 38,7%, T2 54,3 % bzw. 35,6%, T3 5,7% bzw. 13,7%, T4 8,6% bzw. 12,3%, N0 43,8% bzw. 30,0%, N+ 56,5% bzw. 70,0%, M0 85,0% bzw. 74,4%, M1 15,0% bzw. 25,6%. Im Vergleich zu den Daten des Tumorregisters München (77), welches eine Patientenanzahl von 52128 in den Diagnosejahrgängen von 1998-2019 umfasste, waren in unserer Studie eine größere

Anzahl höhergradiger Tumoren (T2-T4) vertreten. So zeigten die Daten des Tumorregisters eine Verteilung von 54,8% T1, 30,7% T2, 4,1% T3 und 3,0% T4. Während in unserer Studie 56,3% bzw. 70,0% der Patienten nodal-positiv waren, zeigte das Tumorregister deutlich niedrigere Vergleichswerte mit 30,8%. Im metastasierten Stadium befanden sich dort mit 7,3% ebenfalls deutlich wenig Patienten als in den Kohorten dieser Studie mit 15,0% bzw. 25,6%. Bezogen auf das Grading, übertrafen die festgestellten Differenzierungsgrade die Vergleichswerte. Während in dieser Studie G1 3,1% bzw. 7,8%, G2 43,8% bzw. 42,2% und G3 53,1% bzw. 50,0% der Patientinnen zuzuordnen waren, ergaben die Vergleichswerte des Tumorregisters G1 12,6%, G2 58,4%, G3 29%. Insgesamt schienen die untersuchten Patientinnen im Vergleich zur Literatur zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms folglich eine deutlich fortgeschrittenere und aggressivere Krebserkrankung aufzuweisen.

b. Endpunkt- und Wirksamkeitsvergleich

Die DCR zeigte in dieser retrospektiven Studie eine vergleichbare Wirksamkeit von metronomischer Chemotherapie (30%) und der konventionellen Chemotherapie (22,5%) beim metastasierten Mammakarzinom. Damit reiht es sich in das Ergebnis von Colleoni et al. (38) ein, die in ihrer Studie durch die Behandlung mit CTX/MTX einer DCR entsprechenden CBR von 31,7% feststellten.

Auch die TR nach 24 Wochen im Einzelnen betrachtet, zeigte ähnliche Werte: 3,2% CR, 15,9% PR, 12,7% SD. Im Vergleich erreichten die Patientinnen unserer Studie 2,5% CR, 15% PR und 12,5% SD. Colleoni et al. (38) zogen als Fazit aus ihrer Studie, dass durch metronomische Chemotherapie eine signifikante Wirksamkeit bei vorbehandeltem metastasierendem Brustkrebs nachgewiesen werden konnte und ein bedeutender Prozentsatz der Patienten von der metronomischen Therapie profitierte. Auch nach einigen Monaten (im Median 6,8) zeigte hierbei die metronomische Chemotherapie ein andauerndes Ansprechen, vergleichbar mit der Dauer des Therapieansprechens dieser Studie, welche bei 31 Wochen lag.

Die PFS unserer Studie betrug im median 12,5 Wochen und ist somit mit den 2,8 Monate der Studie Colleonis vereinbar. Colleoni et al. (38) ermittelten als weiteren Endpunkt den Serum-VEGF-Wert, welcher durch die metronomische Chemotherapie sig-

nifikant sank. Sie forderten deshalb, dass die langfristige Anwendung der metronomischen Chemotherapie häufiger in Betracht gezogen werden sollte. Eine Vergleichsgruppe wurde nicht erstellt, ebenso wurden keine gezielten prognostischen Faktoren für die Wirksamkeit untersucht, sodass keine Rückschlüsse auf weitere Einflussfaktoren oder ein profitierendes Patientenkollektiv gezogen werden konnte.

Kontani et al. (72) zeigten eine überzeugende Wirksamkeit der metronomischen Chemotherapie durch einen mit über 80 % signifikant hohen Anteil an metronomisch behandelten Patientinnen in der Kohorte, deren TTF > 12 Monate betrug und somit mit einer höheren TTP, ORR und OS assoziiert war. Ebenfalls zeigten sie eine höhere mediane TTF und OS im direkten Vergleich zur nicht metronomisch behandelten Kohorte und belegten somit den Nutzen der metronomischen Chemotherapie.

Als Ergänzung war allerdings die TTF als geeigneter Endpunkt zu diskutieren. Die TTF schien als Endpunkt zwar mit der PFS assoziiert, wurde jedoch selten in klinischen Studien verwendet, da insgesamt der Zusammenhang mit PFS und OS zu wenig belegt war (78). Die Autoren entschieden sich für diesen Endpunkt, da er am ehesten vor Behandlungsbeginn vorhersagbar sei und eng mit der Behandlungsdauer korreliere (72).

Darüber hinaus untersuchten wir in unserer Studie die TR und die DoR, welche ebenfalls die Wirksamkeit von metronomischer Chemotherapie belegten (TR 37,5% im Vgl. 30,0%; DoR 31,0 Wochen im Vgl. 20,5 Wochen) und den Vorteil hatten, dass bereits ein erstes Ansprechen beim Staging ausgewertet werden und der Zeitpunkt des Therapieversagens dokumentiert werden konnte.

c. Subgruppen und Setting

Diese retrospektive Fall-Kontroll-Studie konnte zeigen, dass die metronomische Chemotherapie der konventionellen Chemotherapie in Wirksamkeit nicht unterlegen, tendenziell sogar überlegen sein kann. Bei Betrachtung der Subgruppen nach DCR und PFS fiel auf, dass das höchste Ansprechen entgegen der Annahme und bisheriger Praxis, gemäß der AGO Leitlinie (31), die den Einsatz von metronomischer Chemotherapie in der palliativen Situation bei metastasiertem Mammakarzinom für Patientinnen mit HER2-negativen Status empfiehlt, die höchste DCR und PFS bei jüngeren, wenig vorbehandelten und triple-negativen Patientinnen festgestellt werden konnte. Eine

mögliche Erklärung für die bessere Wirkung bei triple-negativen Patientinnen wäre die größere Gewichtung der immunmodulatorischen Wirkung in dieser Kohorte. Diese erreicht die LDMC durch die Supprimierung von Tregs (s. 2.c.IV.ii). Dass das Immunsystem eine außerordentliche Rolle bei triple-negative Patientinnen spielt, zeigt sich zum einen an der höheren Mutationsrate durch die Assoziation mit Mutationen im Brustkrebsgen (Breast Cancer gene/ BRCA). Zum anderen belegten Studien, die die Wirkung von Immuntherapien mit den Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab (79) und Atezolizumab (80, 81) beim fortgeschrittenen triple-negativen Mammakarzinom untersuchten, diesen Zusammenhang durch ein verbessertes PFS und OS.

Die aktuelle Studienlage beinhaltete nur wenige Phase III Studien und größtenteils Studien, welche im palliativen Setting durchgeführt wurden. Wie unter dem Kapitel „aktuelle Studienlage“ beschrieben, gab es aber auch vielversprechende Ergebnisse im (neo-)adjuvanten Bereich.

Kontani et al. untersuchten ein mit unserer Studie vergleichbares Patientenkollektiv (72). In ihrer Studie verglichen sie metronomisch und nicht-metronomisch behandelte, mehrfach vorbehandelte und metastasierte Patientinnen auf die Wirksamkeit der Behandlung hin. Die beiden Kohorten glichen sich im HR- und HER2-Rezeptorstatus, Anzahl der Metastasen und Tumorgrading. Unterschieden haben sich die Gruppen sowohl in Alter als auch Anzahl der Chemotherapielinien seit der Feststellung der Metastasierung.

Kontani et al. schlossen daraus, dass metronomisch Chemotherapie für vorzugsweise ältere, mehrfach vorbehandelte Patientinnen geeignet seien oder Patienten, die alternativ einen schlechten Allgemeinzustand aufwiesen und eine möglichst hohe Lebensqualität durch minimale Toxizität erreicht werden sollte.

Colleoni et al (38) zeigten nicht nur, wie zuvor bereits beschrieben, die signifikante Wirkung auf mehrfach vorbehandelte, metastasierte Patientinnen, sondern stellten die theoretische Annahme auf, dass Patientinnen mit begrenzter Tumorlast, wie beispielsweise das frühe, nicht metastasierte Mammakarzinom, durch den Einsatz von metronomischer Chemotherapie profitieren könnten. Begründet wurde diese Annahme durch die Möglichkeit der dauerhaften nebenwirkungsarmen Verabreichung und die Kombination aus antiangiogenetischer und zytotoxischer Wirkungsweise.

Einen Schritt weiter gingen Colleoni et al. mit der 2016 veröffentlichten Studie, in der eine metronomische Erhaltungstherapie nach adjuvanter Chemotherapie untersucht

wurde (73). Dieses spiegelte sich im deutlich jüngeren Klientel wider, dessen medianes Alter mit 52 Jahren und dem hohen Anteil an prämenopausalen Patientinnen (43,9%) deutlich unter dem Alter der Patientinnen unserer Studie lag. Definitionsgemäß konnten bei diesen Patientinnen keine Metastasen nachgewiesen werden. Colleoni et al. konnten zwar in dieser Studie keinen signifikanten Nutzen in der Wirksamkeit für Hormonrezeptor-negative Patientinnen aufzeigen, allerdings war die Bewertung kritisch zu sehen. Die Leitlinie Anthrazykline bzw. Taxane als Erstlinientherapie einzusetzen, wurde Mitte in der Studie veröffentlicht, sodass nur 1/3 der Patientinnen dem heutigen Standard entsprechend behandelt wurden. Zudem lehnten 13% der geplanten metronomisch behandelten Patientinnen die Einnahme ihrer Medikamente ab. Bei der Herausrechnung dieser Patienten veränderten sich die Ergebnisse: Patientinnen, die mind. 75% der metronomischen Dosierung einnahmen, zeigten eine reduzierte Gefahr eines DFS-Ereignisses im Vergleich zu Patienten, denen keine metronomische Chemotherapie zugewiesen wurde (HR= 0,62; 95% CI, 0,39 - 1,0). Zudem schien die triple-negative und dabei nodal-positive Untergruppe der Patientinnen einen tendenziell signifikanten Nutzen aus der metronomischen Chemotherapie zu ziehen (5-Jahres DFS 72,5% für die metronomische Erhaltung; 64,6% für die Gruppe ohne Erhaltungstherapie (HR= 0,72; 95% CI 0,49 - 1,05).

Als Conclusio forderten Colleoni et al. die Erforschung des Einsatzes metronomischer Chemotherapie bei Hochrisiko- (triple-negativen, nodal-positiven) Patientinnen in einem postneoadjuvanten und postadjuvanten Setting.

Nasr et al (75) erstellten zu einem ähnlichen Zeitpunkt eine Studie, welche ebenfalls triple-negative Patientinnen nach adjuvanter Chemotherapie einschlossen. Sie folgerten aus ihren Ergebnissen, dass es, neben der bisher vielversprechenden Studienlage zur metronomischen Chemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom, auch Hinweise für die erfolgreiche Anwendung im (neo-)adjuvanten Rahmen geben würde, bisher sich allerdings nur wenige Studien diesem Thema gewidmet haben.

Crivallari et al. (76) erhoben eine Studie im adjuvanten Setting mit einer Nischen-Gruppe: ältere Patientinnen mit triple-negativem bzw. HR-negativem und HER2-positivem Status. Aufgrund der besseren Ergebnisse im Bereich der Lebensqualität und Ressourcenerhaltung schlussfolgerten sie, dass, basierend auf ihren eingeschränkten Ergebnissen, weitere Studien bei älteren Patientinnen mit nicht endokrin ansprechbarem Mammakarzinom mit CTX/MTX durchgeführt werden sollten.

2006 wurde eine der ersten Studien zur Untersuchung der potenziellen Rolle der metronomischen Chemotherapie im neoadjuvanten Umfeld von Bottini et al. veröffentlicht (67). Sie erreichten in der Studie eine signifikant höhere ORR in der Kohorte, welche zusätzlich zur endokrinen Therapie mit metronomischer Chemotherapie (87,7% gegenüber 71,9%, $p=0,04$) behandelt wurden. Bottini et al. folgerten aus ihren Ergebnissen, dass der Zusatz von metronomischer Chemotherapie zusätzlich zur endokrinen Therapie bei älteren Patientinnen die Behandlungsergebnisse verbessern würden. Auch die histologische Ki67-Restexpression ($p=0,03$) und die VEGF-Immunfärbung ($p=0,002$) von LET-CTX-Patientinnen waren signifikant geringer als bei LET-Patientinnen. Ob dieser Effekt allerdings bei alleiniger Gabe von CTX auftreten würde, konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden.

d. Ergebnisverfälschung durch besseren Allgemeinzustand?

Wie bereits beschrieben, profitierten in dieser Studie tendenziell die jüngeren, wenig metastasierten und wenig vorbehandelten Patientinnen am meisten von der Gabe der metronomischen Chemotherapie. Die Studienlage zeigte sich uneins. Zum einen sprachen die Studien von Colleoni et al. (38) und Kontani et al. (72) dafür, dass der mittlerweile etablierte Einsatz der metronomischen Chemotherapie im palliativen Rahmen durchaus seine Berechtigung hat. Jüngere Studien von Colleoni et al. (73) Crivallari et al. (76), Nasr et al. (75) und Bottini et al. (67) gaben nun auch Hinweise darauf, dass ein Einsatz im (neo-) adjuvanten Setting erfolgsversprechend sein kann. Kritisch zu sehen war die noch nicht ausreichende Studienlage in diesem Bereich. So konnte auch in dieser Studie nicht belegt werden, ob dieses Klientel der jüngeren, wenig metastasierten Patientinnen tatsächlich mehr von der metronomischen Chemotherapie profitierte oder diese durch einen von Beginn an besseren ECOG PS und möglicherweise mehr Ressourcen einen ausschlaggebenden Vorteil gegenüber dem älteren, in der Regel schwerer erkrankten und stärker metastasierten Kollektiv besaßen. Lebensalter und Metastasenanzahl sind nämlich prognostische Faktoren, die das Outcome, PFS und DCR, maßgeblich beeinflussen könnten (s. Epidemiologie).

e. Toxizität und Lebensqualität

Einige der vorgestellten Studien beschäftigten sich ebenfalls mit den Nebenwirkungen und der Auswirkung auf die Lebensqualität. Aufgrund mangelnder Datenlage war eine derartige Erhebung in dieser Arbeit nicht möglich. Eine solche retrospektive Analyse fand allerdings bereits durch Krajnak et al. statt (3), welche sowohl Wirkung, als auch Nebenwirkung der LDMC mit CTX/MTX beim metastasierten Brustkrebs untersuchten. Sie schlussfolgerten, dass mit einer Abbruchrate von 8,6% (CTX/MTX) und 11,4% (nur MTX) die LDMC eine gut verträgliche Therapieoption für Patienten ohne erhöhten Remissionsdruck darstellt.

Colleoni et al. betrachteten sowohl in der Studie von 2002 (38), als auch in der von 2016 (73) metronomische Chemotherapie zusätzlich zur Wirksamkeit, unter dem Gesichtspunkt der Toxizität. Dabei verwendeten sie NCI-CTG (National Cancer Institute of Canada – Clinical Trials Group) Kriterien. In der früheren Studie mussten nur 10% der Zyklen verzögert und 7% der Zyklen in reduzierter Dosierung verabreicht werden. Als stärkste Nebenwirkungen wurden Leukopenien und eine Erhöhung der Transaminasen festgestellt. Des Weiteren wurden Blutbildveränderungen wie Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, Übelkeit/Erbrechen/Magenschmerzen, Alopezie und Mukositis beschrieben. Sie schlossen aus ihren Ergebnissen, dass insgesamt eine niedrige Toxizität vorlag, welche gut durch Dosisreduktion in den Griff zu bekommen war.

Auch 2016 stellten sie ein gutes Nebenwirkungsprofil fest (73). Bei 14% der Patientinnen traten behandlungsbedürftige unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder 4 auf, die häufigsten waren reversibel erhöhte Transaminasen (7%) und Leukopenien (2%). Sonstige Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen und Infektionen. 2 Patienten (0,5%) entwickelten eine akute myeloische Leukämie. Zusätzlich betonten sie, dass die Patienten durch die ambulante orale Verabreichung der Chemotherapie an Lebensqualität gewonnen hätten.

Auch Nasr et al. (75) kamen zu dem Entschluss, dass mit metronomischer Chemotherapie behandelte Patienten durch die wenigen Nebenwirkungen und die geringe Toxizität profitierten. In Verbindung mit der metronomischen Erhaltungstherapie traten ins

Besondere ein Transaminasenanstieg zu 11%, Leukoneutropenien zu 2,8% und Anämien zu 1,5% auf. Diese waren maximal als drittgradig zu bewerten.

Verträglichkeit, unerwünschte Wirkungen und Lebensqualität wurden als sekundäre Endpunkte bei Crivellari et al (76) untersucht. Sie nutzten die patienteneigenen Angaben, ärztlich durchgeführte kognitive Untersuchungen (Mini-Cog-Test) und eine ärztliche Testung der körperlichen Funktion. Als häufigste Nebenwirkung trat unter metronomischer Chemotherapie Fatigue (49%), gefolgt von Übelkeit (40%) auf. Als höchstgradige Nebenwirkung wurde die Hypertension (26%) angegeben.

Patienten unter PLD-Behandlung berichteten im Vergleich zu Patienten unter LDMC-Behandlung bei allen Messungen über schlechtere Werte bezüglich der Lebensqualität mit Ausnahme von Übelkeit/Erbrechen. Außerdem erzielten die Patienten unter LDMC-Behandlung bessere Ergebnisse im Bereich der körperlichen und kognitiven Funktion.

Bottini et al. (67) beschrieben als Einzige der erwähnten Studien, keine Unterschiede in der Häufigkeit und der Stärke von Nebenwirkungen festgestellt zu haben. Allerdings wurden beide Vergleichsgruppen mit Letrozol, eine Gruppe zusätzlich mit metronomischer Chemotherapie, behandelt. Die Nebenwirkungen konnten also nicht eindeutig der Therapie zugeordnet werden, sodass lediglich eine Thrombozytopenie, zweimalig eine Grad 2 Leukopenie und jeweils einmalig eine Grad 2 und 3 Zystitis, vermutlich durch metronomische Chemotherapie, hervorgerufen wurde.

Sie untersuchten die Toxizität nach WHO-Kriterien und erhielten in beiden Kohorten als häufigste Nebenwirkung kardiovaskuläre und knochenassoziierte Ereignisse.

f. Studiendesign

Es ist bekannt, dass das geeignete Studiendesign über die Qualität einer medizinischen Studie entscheidet. Dabei ist der Studientyp ein Bestandteil des Studiendesigns (82). Bei dieser Arbeit handelte es sich um eine retrospektive Studie. Bei diesem Studientyp besteht grundsätzlich die Gefahr für eine Verzerrung (Selektionsbias) durch die Auswahl der Studienteilnehmer (83). Durch die begrenzte Anzahl an Patientinnen, welche sich durch das matching der Fall-und Kontrollgruppe ergab (s. 3.b. Methoden), konnte eine solche Verzerrung weitgehend ausgeschlossen werden.

Diese Tatsache führte aber auch gleichzeitig zu der Schwierigkeit, eine statistische Signifikanz nachzuweisen. Während der Typ-I-Fehler durch die Festlegung des alpha-Signifikanzniveaus ($p\text{-Wert} < 0,05$) geringgehalten werden könne, wird der Typ-II-Fehler durch die Teststärke (Power) bestimmt (84). Er beschreibt die falsche Annahme, dass die Studie keinen Unterschied zwischen den Therapien zeige, obwohl ein Unterschied vorliegt. Da die Teststärke maßgeblich durch die Größe der Fallzahl bestimmt wird (84), wäre eine höhere Patientenanzahl wünschenswert gewesen. Insbesondere betraf dieses auch die Analyse der Subgruppen.

Kontani et al. (72) schafften es in ihrer retrospektiven Arbeit eine signifikante Überlegenheit der metronomischen Gruppe in der medianen TTF, TTP und OS trotz einer Fallzahl von 55 Patienten zu zeigen. Bei den weiteren Studien, welche ich als Vergleichsmittel zu der Studie dieser Arbeit heranzog (s. V. aktuelle Studienlage), handelt es sich um Phase II oder Phase III Studien. Da Phase III Studien unter randomisierten, kontrollierten Bedingungen stattfinden, gelten sie als Goldstandard der klinischen Forschung (85). Weitere Phase III Studien wären nötig, um nicht nur die Ergebnisse dieser Studie zu validieren und das hier ermittelte, am meisten profitierende Patientenkollektiv weiter zu analysieren, sondern auch um die vielversprechenden Ergebnisse der in dieser Arbeit diskutierten (neo-)adjuvanten Studien zu festigen.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Effektivität der LDMC im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom zu zeigen.

Die LDMC beschreibt ein Konzept, das durch die orale, niedrig dosierte und kontinuierliche Gabe von Chemotherapeutika gekennzeichnet ist.

Hauptaspekte, die für die LDMC und gegen die konventionelle Chemotherapie sprechen, sind die geringere Toxizität und weniger starke Nebenwirkungen. Erreicht wird dieses (neben der geringeren Dosierung) durch die Wirkungsweise, die nicht nur durch den zytotoxischen Effekt, sondern vielmehr durch die Hemmung der Tumorangiogenese und Immunmodulation vermittelt scheint. Eine langfristige Anwendung ist möglich, da durch die Verlagerung der antineoplastischen Wirkung von der Tumorzelle hin zum Tumorendothel bisherige durch Chemotherapien entstandene Resistenzen umgangen werden könnten.

Somit ist die LDMC eine Therapieoption auch für ältere und vorerkrankte Patientinnen, für die aufgrund ihres reduzierten Allgemeinzustands keine konventionell dosierte Chemotherapie in Frage kommt. Durch die orale Gabe ist eine ambulante Versorgung der Patienten möglich, wodurch die Aufrechterhaltung der Lebensqualität unterstützt wird.

Die Ergebnisse der vorgelegten retrospektiven Fall-Kontroll-Studie konnten die Ergebnisse der beschriebenen Studien bestätigen und zeigen, dass die LDMC bei metastasiertem Mammakarzinom eine vergleichbare Wirksamkeit wie die konventionelle Chemotherapie aufweist. Die Subgruppenanalyse ergab darüber hinaus die Tendenz, bei jüngeren, wenig vorbehandelten und geringer metastasierten Patientinnen, wie auch bei denjenigen mit triple-negativem Mammakarzinom, höhere Zielwerte in der DCR und PFS zu erreichen.

7. Quellenverzeichnis

1. Prien D-JP. „wie häufig ist Brustkrebs? 2017 [Available from: www.krebsgesellschaft.de/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs.html].
2. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623-49.
3. Krajnak S, Battista M, Brenner W, Almstedt K, Elger T, Heimes AS, et al. Explorative Analysis of Low-Dose Metronomic Chemotherapy with Cyclophosphamide and Methotrexate in a Cohort of Metastatic Breast Cancer Patients. *Breast Care (Basel)*. 2018;13(4):272-6.
4. Kontani K, Hashimoto SI, Murazawa C, Norimura S, Tanaka H, Ohtani M, et al. Indication of metronomic chemotherapy for metastatic breast cancer: Clinical outcomes and responsive subtypes. *Molecular and clinical oncology*. 2016;4(6):947-53.
5. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2000;105(8):1045-7.
6. AGO Breast Committee, Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2020 [07.02.2021]. Available from: www.ago-online.de.
7. Banys-Paluchowski M, Schutz F, Ruckhaberle E, Krawczyk N, Fehm T. Metronomic Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer - a Systematic Review of the Literature. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016;76(5):525-34.
8. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
9. Institut RK. Brustkrebs (Mammakarzinom) [updated 06.12.2017. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html].
10. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International journal of biological sciences*. 2017;13(11):1387-97.
11. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast cancer research and treatment*. 2017;165(1):193-200.
12. Wallwiener G, Brucker, Taran, Bastert. *Gynäkologische Onkologie: Schattauer GmbH; 2017*.
13. Dall GV, Britt KL. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Frontiers in oncology*. 2017;7:110.
14. Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L, Bernstein L, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *International journal of epidemiology*. 2016;45(3):916-28.
15. Makarem N, Chandran U, Bandera EV, Parekh N. Dietary fat in breast cancer survival. *Annual review of nutrition*. 2013;33:319-48.
16. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)*. 2013;8(2):149-54.
17. Leitlinienprogramm Onkologie - Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 2019.
18. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2018;472(5):697-703.
19. Wallwiener G, Brucker, Taran, Bastert. *Gynäkologische Onkologie: Schattauer GmbH; 2017*.
20. Funke M. [Diagnostic imaging of breast cancer : An update]. *Der Radiologe*. 2016;56(10):921-38.
21. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9804):1707-16.

22. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(10):963-70.
23. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736-47.
24. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9472):1687-717.
25. Petrelli F, Barni S. Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2012;29(2):503-10.
26. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC cancer*. 2007;7:153.
27. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nature reviews Disease primers*. 2019;5(1):66.
28. Silva Z, Ortmann. *Brustkrebs - Diagnostik und Therapie*. München: Elsevier GmbH; 2007.
29. V. Heinemann SK-JS. Multimodale Therapiekonzepte beim metastasierten Mammakarzinom. *Der Internist*.51:1358- 65.
30. Buonomo OC, Caredda E, Portarena I, Vanni G, Orlandi A, Bagni C, et al. New insights into the metastatic behavior after breast cancer surgery, according to well-established clinicopathological variables and molecular subtypes. *PloS one*. 2017;12(9):e0184680.
31. (AGO) AGOeV. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs 2018 [updated 18.03.201908.11.219]. Available from: <https://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/>.
32. Gerber BF, Mathias; Reimer, Toralf. Rezidiertes Mammakarzinom- Therapiekonzepte zum Erhalt der Lebensqualität. *Deutsches Ärzteblatt*. 2010.
33. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen 04/2017.
34. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol*. 2017;28(1):16-33.
35. Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, Shi B, Marshall B, O'Reilly MS, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res*. 2000;60(7):1878-86.
36. Klement G, Baruchel S, Rak J, Man S, Clark K, Hicklin DJ, et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *The Journal of clinical investigation*. 2000;105(8):R15-24.
37. Emmenegger U, Kerbel RS. Five years of clinical experience with metronomic chemotherapy: achievements and perspectives. *Onkologie*. 2007;30(12):606-8.
38. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, Zorzino L, Masci G, Nole F, et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol*. 2002;13(1):73-80.
39. Wong NS, Buckman RA, Clemons M, Verma S, Dent S, Trudeau ME, et al. Phase I/II trial of metronomic chemotherapy with daily dalteparin and cyclophosphamide, twice-weekly methotrexate, and daily prednisone as therapy for metastatic breast cancer using vascular endothelial growth factor and soluble vascular endothelial growth factor receptor levels as markers of response. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):723-30.
40. Lien K, Georgsdottir S, Sivanathan L, Chan K, Emmenegger U. Low-dose metronomic chemotherapy: a systematic literature analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(16):3387-95.
41. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nature reviews Cancer*. 2004;4(6):423-36.

42. Liu Y, Gu F, Liang J, Dai X, Wan C, Hong X, et al. The efficacy and toxicity profile of metronomic chemotherapy for metastatic breast cancer: A meta-analysis. *PLoS one*. 2017;12(3):e0173693.
43. Schmidt M. Dose-Dense Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: Shortening the Time Interval for a Better Therapeutic Index. *Breast Care (Basel)*. 2016;11(1):22-6.
44. Riesco-Martinez M, Parra K, Saluja R, Francia G, Emmenegger U. Resistance to metronomic chemotherapy and ways to overcome it. *Cancer letters*. 2017;400:311-8.
45. Andre N, Carre M, Pasquier E. Metronomics: towards personalized chemotherapy? *Nature reviews Clinical oncology*. 2014;11(7):413-31.
46. Marcus Schmidt JE, Tobias Pukrop, Albrecht Reichle. Metronome Chemotherapiekonzepte *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2017;49: 68–77
47. Kerbel RS, Klement G, Pritchard KI, Kamen B. Continuous low-dose anti-angiogenic/metronomic chemotherapy: from the research laboratory into the oncology clinic. *Ann Oncol*. 2002;13(1):12-5.
48. Bocci G, Nicolaou KC, Kerbel RS. Protracted low-dose effects on human endothelial cell proliferation and survival in vitro reveal a selective antiangiogenic window for various chemotherapeutic drugs. *Cancer Res*. 2002;62(23):6938-43.
49. Vacca A, Iurlaro M, Ribatti D, Minischetti M, Nico B, Ria R, et al. Antiangiogenesis is produced by nontoxic doses of vinblastine. *Blood*. 1999;94(12):4143-55.
50. Bocci G, Francia G, Man S, Lawler J, Kerbel RS. Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(22):12917-22.
51. Dawson DW, Pearce SF, Zhong R, Silverstein RL, Frazier WA, Bouck NP. CD36 mediates the In vitro inhibitory effects of thrombospondin-1 on endothelial cells. *The Journal of cell biology*. 1997;138(3):707-17.
52. Gupta K, Gupta P, Wild R, Ramakrishnan S, Hebbel RP. Binding and displacement of vascular endothelial growth factor (VEGF) by thrombospondin: effect on human microvascular endothelial cell proliferation and angiogenesis. *Angiogenesis*. 1999;3(2):147-58.
53. Bertolini F, Paul S, Mancuso P, Monestiroli S, Gobbi A, Shaked Y, et al. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells. *Cancer Res*. 2003;63(15):4342-6.
54. Bates GJ, Fox SB, Han C, Leek RD, Garcia JF, Harris AL, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol*. 2006;24(34):5373-80.
55. Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, Ladoire S, Roux S, Martin F, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*. 2007;56(5):641-8.
56. Lutsiak ME, Semnani RT, De Pascalis R, Kashmiri SV, Schlom J, Sabzevari H. Inhibition of CD4(+)25+ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood*. 2005;105(7):2862-8.
57. Shurin GV, Tourkova IL, Kaneno R, Shurin MR. Chemotherapeutic agents in noncytotoxic concentrations increase antigen presentation by dendritic cells via an IL-12-dependent mechanism. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2009;183(1):137-44.
58. Martin-Padura I, Marighetti P, Agliano A, Colombo F, Larzabal L, Redrado M, et al. Residual dormant cancer stem-cell foci are responsible for tumor relapse after antiangiogenic metronomic therapy in hepatocellular carcinoma xenografts. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2012;92(7):952-66.
59. Vives M, Ginesta MM, Gracova K, Graupera M, Casanovas O, Capella G, et al. Metronomic chemotherapy following the maximum tolerated dose is an effective anti-tumour therapy affecting angiogenesis, tumour dissemination and cancer stem cells. *International journal of cancer*. 2013;133(10):2464-72.

60. Addeo R, Sgambato A, Cennamo G, Montella L, Faiola V, Abbruzzese A, et al. Low-dose metronomic oral administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2010;10(4):301-6.
61. Fedele P, Marino A, Orlando L, Schiavone P, Nacci A, Sponziello F, et al. Efficacy and safety of low-dose metronomic chemotherapy with capecitabine in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(1):24-9.
62. Wang Z, Lu J, Leaw S, Hong X, Wang J, Shao Z, et al. An all-oral combination of metronomic cyclophosphamide plus capecitabine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: a phase II study. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2012;69(2):515-22.
63. Saloustros E, Kalbakis K, Vardakis N, Kalykaki A, Milaki G, Rovithi M, et al. Metronomic vinorelbine plus bevacizumab as salvage therapy for patients with metastatic breast cancer. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2011;16(2):215-8.
64. Dellapasqua S, Bertolini F, Bagnardi V, Campagnoli E, Scarano E, Torrissi R, et al. Metronomic cyclophosphamide and capecitabine combined with bevacizumab in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(30):4899-905.
65. Kummur S, Wade JL, Oza AM, Sullivan D, Chen AP, Gandara DR, et al. Randomized phase II trial of cyclophosphamide and the oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor veliparib in patients with recurrent, advanced triple-negative breast cancer. *Investigational new drugs*. 2016;34(3):355-63.
66. Montagna E, Canello G, Bagnardi V, Pastrello D, Dellapasqua S, Perri G, et al. Metronomic chemotherapy combined with bevacizumab and erlotinib in patients with metastatic HER2-negative breast cancer: clinical and biological activity. *Clinical breast cancer*. 2012;12(3):207-14.
67. Bottini A, Generali D, Brizzi MP, Fox SB, Bersiga A, Bonardi S, et al. Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3623-8.
68. Schwartzberg LS, Wang G, Somer BG, Blakely LJ, Wheeler BM, Walker MS, et al. Phase II trial of fulvestrant with metronomic capecitabine for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2014;14(1):13-9.
69. Soriano JL, Batista N, Santiesteban E, Lima M, Gonzalez J, Garcia R, et al. Metronomic Cyclophosphamide and Methotrexate Chemotherapy Combined with 1E10 Anti-Idiotypic Vaccine in Metastatic Breast Cancer. *International journal of breast cancer*. 2011;2011:710292.
70. Wang X, Ren J, Zhang J, Yan Y, Jiang N, Yu J, et al. Prospective study of cyclophosphamide, thiotepa, carboplatin combined with adoptive DC-CIK followed by metronomic cyclophosphamide therapy as salvage treatment for triple negative metastatic breast cancers patients (aged <45). *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2016;18(1):82-7.
71. Khakoo GIC. Clinical trial end points relevant to patients and society for rare cancers. *clinical investigation*. 2015.
72. Kontani K, Hashimoto SI, Murazawa C, Norimura S, Tanaka H, Ohtani M, et al. Metronomic chemotherapy for metastatic breast cancer to prolong time to treatment failure to 12 months or more. *Molecular and clinical oncology*. 2013;1(2):225-30.
73. Colleoni M, Gray KP, Gelber S, Lang I, Thurlimann B, Gianni L, et al. Low-Dose Oral Cyclophosphamide and Methotrexate Maintenance for Hormone Receptor-Negative Early Breast Cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 22-00. *J Clin Oncol*. 2016;34(28):3400-8.
74. Munzone E, Colleoni M. Metronomics in the neoadjuvant and adjuvant treatment of breast cancer. *Cancer letters*. 2017;400:259-66.
75. Nasr KE, Osman MA, Elkady MS, Ellithy MA. Metronomic methotrexate and cyclophosphamide after carboplatin included adjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: a phase III study. *Annals of translational medicine*. 2015;3(19):284.
76. Crivellari D, Gray KP, Dellapasqua S, Puglisi F, Ribi K, Price KN, et al. Adjuvant pegylated liposomal doxorubicin for older women with endocrine nonresponsive breast cancer who are NOT

- suitable for a "standard chemotherapy regimen": the CASA randomized trial. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2013;22(2):130-7.
77. München T. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen), Survival 2020 [updated 19.10.2020. Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
78. Sridhara R, Zhou J, Theoret MR, Mishra-Kalyani PS. Time to treatment failure (TTF) as a potential clinical endpoint in real-world evidence (RWE) studies of melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):9578-.
79. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10265):1817-28.
80. Adams S, Diéras V, Barrios CH, Winer EP, Schneeweiss A, Iwata H, et al. Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(5):582-9.
81. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(1):44-59.
82. Röhrig BP, Jean-Baptist du; Wachtlin, Daniel; Blettner, Maria. Studientypen in der medizinischen Forschung -Teil 3 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Aerzteblatt*. 2009.
83. Röhrig BP, Jean-Baptist du; Blettner, Maria. Studiendesign in der medizinischen Forschung-Teil 2 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Aerzteblatt*. 2009.
84. Röhrig BP, Jean-Baptist du; Wachtlin, Daniel; Kwiecien, Robert; Blettner, Maria. Fallzahlplanung in klinischen Studien- Teil 13 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Aerzteblatt*. 2010.
85. Kabisch MR, Christian; Seibert-Grafe, Monika; Blettner, Maria. Randomisierte kontrollierte Studien- Teil 17 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Aerzteblatt*. 2011.

8. Anhang

Tbl.10: Therapieansprechen nach 24 Wochen und DCR bei jüngeren Patientinnen (≤ 63 bzw. 61 Jahre) und älteren Patientinnen (> 63 bzw. 61 Jahre) in der LDMC-Gruppe und der Kontrollgruppe

| TR nach Alter zu Beginn der Therapie | | | | | | p-wert |
|--------------------------------------|---------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| | | LDMC | | Kontrolle | | |
| TR nach 24 Wochen | Alter (Jahre) | ≤ 63 | > 63 | ≤ 61 | > 61 | |
| | PD | 12 (60,0%) | 16 (80,0%) | 30 (75,0%) | 32 (80,0%) | |
| | SD | 3 (15,0%) | 2 (10,0%) | 7 (17,5%) | 8 (20,0%) | |
| | PR | 4 (20,0%) | 2 (10,0%) | 3 (7,5%) | 0 (0,0%) | |
| | CR | 1 (5,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| DCR nach 24 Wochen | | 8 (40,0%) | 4 (20,0%) | 10 (25,0%) | 8 (20,0%) | 0,249/1,000 |

Tbl.11: Therapieansprechen nach 24 Wochen und DCR bei wenig vorbehandelten Patientinnen (≤ 2 Chemotherapielinien) und stark vorbehandelten Patientinnen (> 2 Chemotherapielinien) in der LDMC-Gruppe und der Kontrollgruppe

| TR nach Anzahl der Chemotherapielinien | | | | | | p-wert |
|--|--------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| | | LDMC | | Kontrolle | | |
| TR nach 24 Wochen | Anzahl | ≤ 2 | > 2 | ≤ 2 | > 2 | |
| | PD | 14 (66,7%) | 14 (73,7%) | 31 (73,8%) | 31 (81,6%) | |
| | SD | 4 (9,0%) | 2 (5,3%) | 9 (21,4%) | 6 (15,8%) | |
| | PR | 2 (9,5%) | 4(21,1%) | 2 (4,8%) | 1 (2,6%) | |
| | CR | 1 (4,8%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| DCR nach 24 Wochen | | 7 (33,3%) | 5 (26,3%) | 11 (26,2%) | 7 (18,4%) | 0,568/0,509 |

Tbl.12: Therapieansprechen nach 24 Wochen und DCR bei wenig metastasierten Patientinnen (≤ 2 Lokalisationen) und mehrfach metastasierten Patientinnen (> 2 Lokalisationen) in der LDMC-Gruppe und der Kontrollgruppe

| TR nach Anzahl der Metastasenlokalisationen | | | | | | p-wert |
|---|--------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| | | LDMC | | Kontrolle | | |
| TR nach 24 Wochen | Anzahl | ≤ 2 | > 2 | ≤ 2 | > 2 | |
| | PD | 16 (64,0%) | 12 (80,0%) | 41 (82,0%) | 21 (70,0%) | |
| | SD | 3 (12,0%) | 2 (13,3%) | 7 (14,0%) | 8 (26,7%) | |
| | PR | 5 (20,0%) | 1 (6,7%) | 2 (4,0%) | 1 (3,3%) | |
| | CR | 1 (4,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| DCR nach 24 Wochen | | 9 (36,0%) | 3 (20,0%) | 9 (18,0%) | 9 (30,0%) | 0,096/0,722 |

Tbl.13: Therapieansprechen nach 24 Wochen und DCR bei HR-positiven Patientinnen und triple-negativen Patientinnen in der LDMC-Gruppe und der Kontrollgruppe

| TR nach HR-Status | | | | | | p-wert |
|--------------------|-----------|------------|----------------|------------|----------------|-------------|
| | | LDMC | | Kontrolle | | |
| TR nach 24 Wochen | HR-Status | positiv | triple-negativ | positiv | triple-negativ | |
| | PD | 21 (70,0%) | 7 (70,0%) | 43 (71,7%) | 19 (95,0%) | |
| | SD | 3 (10,0%) | 2 (20,0%) | 14 (23,3%) | 1 (5,0%) | |
| | PR | 5 (16,7%) | 1 (10,0%) | 3 (5,0%) | 0 (0,0%) | |
| | CR | 1 (3,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| DCR nach 24 Wochen | | 9 (30,0%) | 3 (30,0%) | 17 (28,3%) | 1 (5,0%) | 1,000/0,095 |

| |
|--|
| <p>Insgesamt LDMC: medianes PFS: 12.0 Wochen (95% CI: 9.9 – 14.1) Kontrolle: medianes PFS: 12.0 Wochen (95% CI: 10.5 - 13.5) Log-rank: p= 0.218</p> |
| <p>Jüngere Patientinnen LDMC: medianes PFS: 15.0 Wochen (95% CI: 6.2 - 23.8) Kontrolle: medianes PFS: 14.0 Wochen (95% CI: 11.5 - 16.5) Log-rank: p= 0.212</p> |
| <p>Ältere Patientinnen LDMC: medianes PFS: 12.0 Wochen (95% CI: 10.8 - 13.2) Kontrolle: medianes PFS: 12.0 Wochen (95% CI: 10.6 - 13.4) Log-rank: p= 0.627</p> |
| <p>Weniger vorbehandelte Patientinnen LDMC: medianes PFS: 17.0 Wochen (95% CI: 9.5 - 24.5) Kontrolle: medianes PFS: 15.0 Wochen (95% CI: 10.5 - 19.5) Log-rank: p= 0.531</p> |
| <p>Stark vorbehandelte Patientinnen LDMC: medianes PFS: 12.0 Wochen (95% CI: 10.6 – 13.4) Kontrolle: medianes PFS: 12.0 Wochen (95% CI: 10.7 - 13.3) Log-rank: p= 0.235</p> |
| <p>Wenig metastasierte Patientinnen LDMC: medianes PFS: 16.0 Wochen (95% CI: 11.1 - 20.9) Kontrolle: medianes PFS: 12.5 Wochen (95% CI: 9.9 - 14.1) Log-rank: p= 0.064</p> |
| <p>Mehrfach metastasierte Patientinnen LDMC: medianes PFS: 12.0 Wochen (95% CI: 9.5 – 14.5) Kontrolle: medianes PFS: 13.0 Wochen (95% CI: 9.6 - 14.4) Log-rank: p= 0.684</p> |
| <p>HR-positive Patientinnen LDMC: medianes PFS: 12.5 Wochen (95% CI: 9.6 - 14.4) Kontrolle: medianes PFS: 14.5 Wochen (95% CI: 8.9 - 19.1) Log-rank: p= 0.570</p> |
| <p>triple-negative Patientinnen LDMC: medianes PFS: 14.0 Wochen (95% CI: 5.8 - 18.2) Kontrolle: medianes PFS: 12.0 Wochen (95% CI: 11.0 - 13.0) Log-rank: p= 0.081</p> |

Abb.23 Fallgruppe (LDMC) verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle): Medianes PFS mit Log-rank, Hazard Ratio und 95% CI