The ADEBAR-trial
Final Toxicity Analysis of a Phase III study evaluating the role of Docetaxel in the adjuvant therapy of breast cancer patients with extensive lymph node involvement

W. Janni[2], H. Sommer[2], B. Rack[2], D. Augustin, W. Simon, M. Heinrigs[2], K. Annecke, M. Kiechle[1], N. Harbeck[1], K. Friese[1]
[1]Frauenklinik der Technischen Universität, München and [2]I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians Universität, Germany.
[4]Mammazentrum Ostbayern, Deggendorf, Germany, [5]Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart, Germany

Background

Taxane based adjuvant chemotherapy has been established as standard treatment in node-positive breast cancer. However, toxicity concerns of combined anthracycline-taxane regimens have compromised its acceptance. We analyzed the toxicity of a sequential anthracycline-taxane chemotherapy compared to a conventional anthracycline regimen.

Patients and Methods

ADEBAR was a multicenter phase III trial (n=1502) to evaluate whether breast cancer (BC) pts with > 3 axillary lymph metastases benefit from a sequential anthracycline-docetaxel regimen (E90C–D: 4 cycles epirubicin [E] 90 mg/m2 plus cyclophosphamide [C] 600 mg/m2 q21 days followed by 4 cycles docetaxel [D] 100mg/m2 q21 days) compared to dose-intensive anthracycline-containing polychemotherapy (FE120C: 6 cycles E 60 mg/m² d 1+8, 5-FU 500mg/m² d 1+8 and C 75 mg/m² d 1-14, q4 weeks). We present the final toxicity analysis.

Results

Complete toxicity data were available from 1,338 pts. Treatment was stopped prematurely in 3.7% of the pts in the E90C–D arm and in 8.0% in the FE120C arm due to toxicity (p=0.0009). Antibiotic treatment was given in 10.4% (E90C–D) vs. 19.7% (FE120C), G-CSF support in 39.2% vs 61.4 % and erythropoietin stimulation in 8.7% vs. 20.0%, respectively (p<0.0001).

Hematologic and non-hematological grade 3-4 toxicities are summarized in the table. In summary, haematological toxicity (leucopenia, infection thrombocytopenia, anemia) was significantly greater in the FE120C-arm. Skin toxicity, edema and vomiting occurred significantly more often in pts treated with E90C–D.

Conclusions

Different toxicity profiles given, overall toxicity of a sequential anthracycline-taxane regimen is not necessarily greater than that of an adequately dosed anthracycline chemotherapy, which needed to be interrupted more frequently due to toxicity.

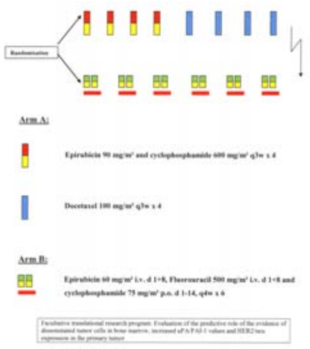

Fig 1: Study design of the ADEBAR study

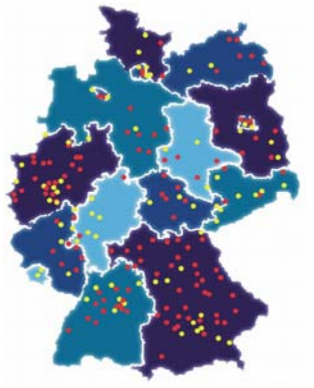

Fig. 2: Participating Centers of the ADEBAR-Study in Germany

Participating ADEBAR-Centers

The following institutions contributed significantly to the ADEBAR-study by patient enrolment:

Zentralklinikum Augsburg, Hämat./Onkologische Gemeinschaftspraxis Troisdorf, Robert Bosch Krankenhaus Stuttgart, Mammazentrum Ostbayern Deggendorf, Klinikum der Hansestadt Stralsund, Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Klinikum Chemnitz gGmbH, Drs. Wehmeyer/Lerchenmüller Münster, Universitätsfrauenklink Würzburg, Helios Klinikum Erfurt GmbH, Dr. Holger Deertz, Essen, Klinikum Fürth, Charité Virchow Klinikum, Berlin, Unifrauenklinik Erlangen, Städtisches Krankenhaus Lüneburg, Klinikum Rosenheim, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin, Kreisklinik Ebersberg, Dr. Werner Fett, St. Elisabeth Krankenhaus, Köln, Frauenklinik Nordstadt, Hannover, Onkologische Schwerpunktpraxis Kassel, Klinikum St. Marien, Amberg, Frauenklinik Marienhospital Stuttgart, Onkologische Praxis Regensburg, Klinikum Schwäbisch Gmünd, Mutlangen, St. Vincenz Krankenhaus Limburg, Klinikum Fichtelgebirge, Marktredwitz, Henriettenstiftung, Hannover, Diakonie-Krankenhaus SHA, SchwäbischHall, Onkologische Praxis, Wuppertal, Krankenhaus Eggenfelden, Universitätsfrauenklinik, Mannheim, Pius-Hospital Oldenburg, Südharz-Krankenhaus Nordhausen gGmbH11, Uni-Frauenklinik Jena, Oskar-Ziethen-Krankenhaus, Berlin, Klinikum Meiningen GmbH, Klinikum Großhadern, München, Frauenklinik und Brustzentrum KH Elim, Hamburg, Klinikum Frankfurt/Oder, Kreiskrankenhaus Waiblingen, Klinikum Ludwigshafen, Dr. Matthias Demandt, Straubing, Klinikum Biberach, Praxis Dr. Ursula Vehling-Kaiser, Landshut, Klinikum Bayreuth, Luisenhospital Aachen, Hämato-Onkologische Schwerpunktpraxis, München, Städt. Krankenhaus Wertheim, Gem.Praxis Drs. Hahn und Müller, Ansbach, Krankenhaus Mittweida, Asklepios Kreiskrankenhäuser, Weißenfels, Kreisklinik Tuttlingen, Vivantes Humboldt Klinikum, Berlin, Westpfalzklinikum Kaiserslautern, Praxis Lerchenfeld, Hamburg, St. Marienhospital Vechta, Klinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald, Zentralklinikum Suhl gGmbH, Paracelsus Klinik, 24558 Henstedt-Ulzburg, Albertinen Krankenhaus, Hamburg, Klinikum Schaumburg, Stadthagen, Leopoldina-Krankenhaus, Schweinfurt, Klinikum Landshut, St. Elisabeth Krankenhaus, Mayen, Klinikum CTK Cottbus, Praxis Drs. Schmitz + Steinmetz, Köln, Allg. Krankenhaus Barmbek, St. Vincentius Kliniken AG, Karlsruhe, DRK-Kliniken Köpenick, Berlin, Klinikum der Joh.Gutenberg-Universität, Mainz, Onkolog. Schwerpunktpraxis, St. Barbara Klinik Heessen, Hamm, Frauenarztpraxis, Waldmünchen, Onkologische Praxis, Bremen, Klinikum Weiden i.d OPf., Onkologische Schwerpunktpraxis, KrefeldFEK-Friedrich-Ebert-Krankenhaus, Neumünster, St. Marien Hospital GmbH, Düren, Evangelisches Krankenhaus Köln, Kliniken Landkreis Sigmaringen GmbH, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt am M 6, Ev. Krankenhaus Mülheim, Stadtisches Klinikum Neunkirchen, Katholisches Klinikum Mainz, Gelsenkirchen Marienhospital GmbH, St. Antonius Hospital Eschweiler, Städtisches Klinikum Brandenburg GmbH, 14770 Brandenburg a.d.Havel, Ev. Diakonie-Krankenhaus gGmbH, Bremen, Onkologische Schwerpunktpraxis, Pinneberg, Henneberg-Klinik, Hilburghausen, Frauenklinik, Halle/Saale, St.Lukas-Klinik GmbH, Solingen, Praxis Dr. Klare, Berlin, Gem.Praxis Muhr am See, Krankenhaus Belzig, Kreiskrankenhaus Eilenburg, Knappschaftskrankenhaus Dortmund, St. Johannes Krankenhaus, Landstuhl, Gem.Praxis Drs. Hecker und Lorenz, Braunschweig, Marienkrankenhaus Schwerte, Universitätsfrauenklinik, Homburg, MOP Elisenhof, München, Gynäkologie Kreiskrankenhaus, Hassfurt, St. Elisabeth Krankenhaus GmbH, Bad Kissingen, Klinikum Landsberg am Lech, Marienhospital Brühl, Paracelsus Krankenhaus Ruit, Ostfildern, Evangelisches Krankenhaus Köln, Kreiskrankenhaus, Torgau, Dr. Blees, Fr. Kieseyer, Altenkirchen, St. Joseph Krankenhaus, Berlin, Dr. Brigitte Sarfert, Bautzen, Praxis Drs. Brudler, Heinrich, Bangertner, Augsburg, Krankenhaus Neuwerk, Mönchengladbach, Klinikum Garmisch, Johanniter Krankenhaus, Bonn, Klinik am Eichert, Göppingen, Brustzentrum Dresden, Klinikum Stuttgart, Onkologische Praxis Dr. Wilke, Fürth, Onkologische Schwerpunktpraxis Herrsching, Krankenhaus Neuhaus/Rug, Harzklinikum Wernigerode GmbH 38855, KKH Schorndorf, Krankenhaus Forchheim, Gem.Praxis Drs. Neutzling und Wagner, Völklingen, St. Elisabeth Krankenhaus, Krankenhaus der Augustinerinnen GmbH, Köln, Marienhospital Arnsberg, Stadtkrankenhaus Worms, Gem.-Praxis Dr. med. Martina Stauch, Kronach, St. Martinus Hospital, Olpe, Kreiskrankenhaus Grevenbroich, Marienhospital, Herne, Praxis, Schmiedeberg, Helfenstein Klinik, Geislingen an der Steige, Josephs-Hospital, Warendorf, Klinikum am Urban Berlin, Klinikum Ansbach, Kreisklinik Fürstenfeldbruck, St. Elisabeth Krankenhaus, Salzgitter Bad, Marienkrankenhaus Bergisch Gladbach, Städtisches Krankenhaus München, Onkologische Praxis Traunstein, Krankenhaus Wurzen, Bethanien Krankenhaus, Moers, Praxis Dr. Katrin Heine, Wolfsburg, Städtisches Klinikum Magdeburg, Städt. Krankenhaus, München, Asklepios Klinik, Lich, Heidekreisklinikum Walsrode, Kreiskrankenhaus Wolgast, Zollernalb Klinikum gGmbH, Albstadt, Onkologische Schwerpunktpraxis, Cottbus, Schlossbergklinik, Oberstaufen, Medizinisches Zentrum Kreis Aachen gGmbH, Würselen, Amalie-Sieveking-Krankenhaus, Hamburg, Elblandklinken, Radebeul, Georg-August-Universität Göttingen, Wuppertaler Brustzentrum, Krankenhaus Ludmillenstift, Meppen, Franziskus Hospital, Bielefeld, Klinikum Traunstein, Krankenhaus Halle, Kreisklinik Trostberg, Ev.-Krankenhaus, Holzminden, Kreiskrankenhaus Schmalkalden GmbH, St. Elisabeth Krankenhaus Wittlich, Hämatolog.-Onkolog. Praxis Isartor, München, OSP Neunkirchen, Klinikum Kassel GmbH, Raphaelsklinik Münster, Frauenklinik Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim, St. Josefs-Hospital, Wiesbaden, Helios Klinik, Titisee-Neustadt, Universitätsklinikum Aachen, Dr. Christine Baer, Fürstenzell, „Klinikum ""D.C. Ertleben"" Quedlinburg", Asklepios Klinik Germersheim, Evangelisches Krankenhaus Wesel, Erzgebirgsklinikum Annaberg, Hämatologische / Onkologische Praxis, Würzburg, Dr. med. Hans-Roland Schmitt, Gerlingen, Klinik St. Hedwig, Regensburg, St. Anna Krankenhaus, Sulzbach-Rosenberg, Klinikum Landshut, Krankenhaus Güstrow gGmbH, Diakonissen Krankenhaus, Dresden, St. Salvator-Krankenhaus gGmbH, Halberstadt, Asklepios Klinik, Pasewalk, Klinikum Nürnberg, Gyn.Onkologische Praxis, Augsburg, Klinikum Riesa-Großenhain, Praxis Dres. Kowoloik/Prechtl, München, Krankenhaus München – Schwabing, Klinikum Darmstadt

Hematologic Toxicity

Tox. Event (NCI-grade 3 or 4)	Group	EC-DOC [%]	FEC [%]	Rel. risk EC-Doc / FEC	p-value (Chi-square test)
Neutropenia	all	59.2	61.1	0.90	0.49
	Cycle 1-3	62.5	68.4	0.91	0.27
	Cycle 4-6	57.9	58.0	0.99	1.0
Anemia	all	2.7	15.4	0.18	<0.001
	Cycle 1-3	7.9	16.6	0.47	0.031
	Cycle 4-6	1.5	14.6	0.10	<0.001
Thrombocytopenia	all	2.0	23.9	0.08	<0.001
	Cycle 1-3	7.2	18.0	0.40	0.009
	Cycle 4-6	0.6	25.3	0.02	<0.001
Leukopenia	all	72.0	79.8	0.90	0.001
	Cycle 1-3	55.8	81.6	0.68	<0.001
	Cycle 4-6	76.9	79.2	0.97	0.43
Infections	all	9.4	15.5	0.61	0.001
	Cycle 1-3	15.3	29.2	0.52	0.004
	Cycle 4-6	7.8	9.6	0.82	0.36

Non-Hematologic Toxicity

Tox. Event (NCI-grade 3 or 4)	Group	EC-DOC [%]	FEC [%]	Rel. risk EC-Doc / FEC	p-value (Chi-square test)
Nausea	all	5.1	4.6	1.11	0.70
	Cycle 1-3	6.4	8.5	0.75	0.39
	Cycle 4-6	3.8	2.8	1.37	0.52
Vomiting	all	6.2	2.8	2.22	0.003
	Cycle 1-3	12.9	5.6	2.32	0.014
	Cycle 4-6	1.5	1.9	0.82	0.79
Mucositis	all	8.9	8.6	1.03	0.92
	Cycle 1-3	6.0	10.8	0.55	0.16
	Cycle 4-6	9.6	7.8	1.24	0.36
Edema	all	2.6	0.3	8.29	0.0007
	Cycle 1-3	4.6	2.3	1.97	0.65
	Cycle 4-6	2.4	0	-	0.0001
Skin	all	4.2	0.8	5.46	0.0001
	Cycle 1-3	1.3	2.6	0.49	0.65
	Cycle 4-6	4.6	0.4	12.25	<0.0001
Diarrhoea	all	2.7	2.3	1.17	0.75
	Cycle 1-3	0.0	8.1	-	0.0061
	Cycle 4-6	3.1	0.9	3.26	0.0183

Supportive Treatment

	Group	EC-DOC [%]	FEC [%]
i.v. antibiotic treatment	All	10.4	19.7
G-CSF	all	39.2	61.4
Erythropoetin	all	8.7	20.0