Sequential Treatment with Epirubicin/Cyclophosphamide, Followed by Docetaxel is Equieffective, but Less Toxic than FEC120 in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer Patients with Extensive Lymph Node Involvement: the German ADEBAR Phase III Study

W. Janni[7], N. Harbeck[6], H. Sommer[2], B. Rack[2], D. Augustin[4], W. Simon[5], J. Jueckstock[2], A. Wischnik[3], K. Annecke[1], K. Friese[2], M. Kiechle[1]

[1]Frauenklinik Technische Universitaet Muenchen, [2]Frauenklinik Innenstadt Ludwig-Maximilians Universitaet Muenchen, [3]Frauenklinik Zentralklinikum, Augsburg, [4]Mammazentrum Ostbayern Deggendorf, [5]Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart, [6]Brustzentrum Koeln Frechen Universitaetsklinik Koeln, [7]Frauenklinik Universitaetsklinikum Duesseldorf

Background

Based on meta-analytic evidence, taxane containing adjuvant chemotherapy has been established as standard treatment in node-positive breast cancer. However, in the MA-21 study, adriamycin-cyclophosphamide, followed by paclitaxel (AC-P) was significantly inferior to the gold standard of anthracycline treatment, FEC_{120} (Burnell, SABCS 2006). We prospectively compared a sequential epirubicin-docetaxel chemotherapy regimen to FEC_{120}.

Patients and Methods

The ADEBAR study was a multicenter phase III trial (n=1502) to evaluate whether breast cancer (BC) pts with > 3 axillary lymph node metastases benefit from a sequential anthracycline-docetaxel regimen ($E_{90}C$–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 ($FE_{120}C$: 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). The median follow-up time was 47 mts.(range 2-83 mts).

Results

Treatment was stopped prematurely in 3.7% of the pts in the $E_{90}C$–D arm and in 8.0% in the $FE_{120}C$ arm due to toxicity (p=0.0009). Antibiotic treatment was given in 10.4% ($E_{90}C$–D) vs. 19.7% ($FE_{120}C$), G-CSF support in 39.2% vs 61.4 % and erythropoietin stimulation in 8.7% vs. 20.0%, respectively (p<0.0001). Haematological toxicity (leucopenia, neutropenic fever, thrombocytopenia, anemia) was significantly higher in the $FE_{120}C$-arm.

At the time of the current analysis, 281 events of recurrence of breast cancer, were observed: 128 events in the $FE_{120}C$ group and 153 in the $E_{90}C$–D group. The unadjusted hazard ratio (HR) was 0.88 (95 percent confidence interval, 0.694 to 1.115; p=0.2197, log-rank test). Overall survival in the two groups was not significantly different: (84 deaths with $FE_{120}C$ vs. 88 with $E_{90}C$–D (HR 0.999, 0.738-1.352, p=0.99). Subgroup analyses, stratifying for tumor size, lymph node involvement, hormone receptor and HER2-neu status showed no significant difference between the two treatment arms.

Conclusions

Different toxicity profiles given, hematological toxicity in the FE120C group was more severe than in the E90C–D. In contrast to AC-P in earlier studies, EC-Doc rovides a feasible and effective alternative option to dose-intensified FEC with different saftey profile in this high risk breast cancer cohort.

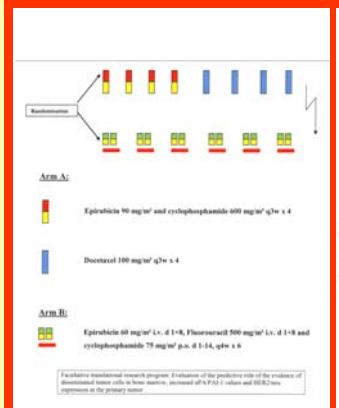


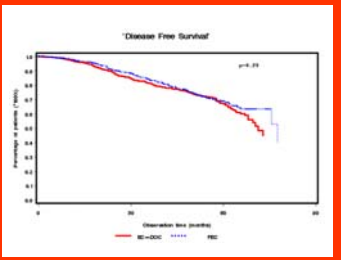
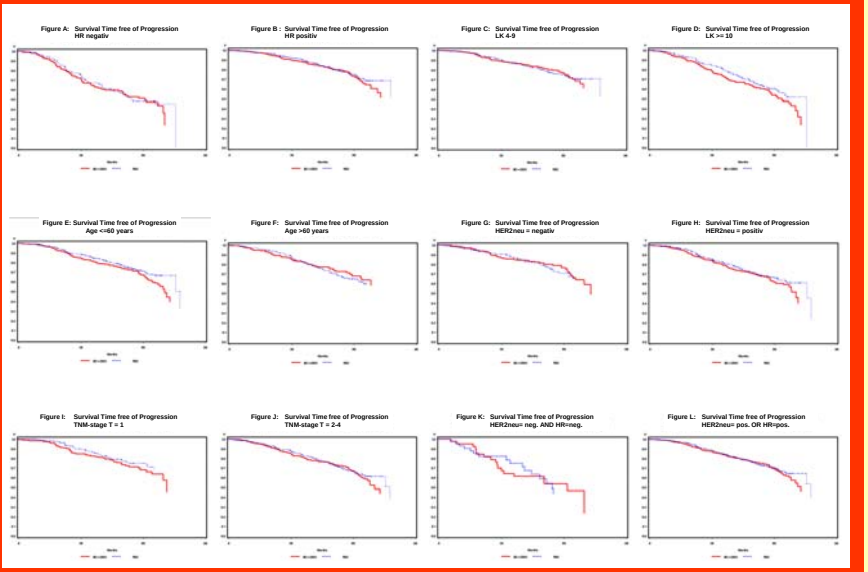
Fig 1: Study design of the ADEBAR study

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, Universitätsfrauenklinik 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 Neustadt, 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, Schwäbisch Hall, 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 Waldshut-Tiengen, Klinikum Ludwigshafen, Dr. Matthias Demandt, Straubing, Klinikum Bibera.h, 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 Hessen, 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, Geisenkirchen 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, Hillburghausen, Frauenklinik, Halle/Saale, St.Lukas-Klinik GmbH, Solingen, Praxis Dr. Klare, Berlin, Gem.Praxis Muhr am See, Krankenhaus Bebzig, 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, Bangentner, 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 NeuhausRug, 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, Ellbandkliniken, 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 Isator, München, OSP Nürnberkirchen, 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



Sub-Population		No. of Patients	No. of Events	Hazard Ratio	95%-CI	Figure
Hormon Receptor Status	negative	341	127	0.952	0.67 - 1.35	A
	positive	1018	188	0.888	0.66 - 1.18	B
LN Involvement	4-9	826	141	1.01	0.72 - 1.4	C
	>=10	533	174	0.81	0.6 - 1.1	D
Age	<= 60 y.	896	206	0.8	0.61 - 1.05	E
	>60 y.	463	109	0.45	0.17 - 1.19	F
HER2neu Status	negative	490	96	1.02	0.68 - 1.52	G
	positive	754	199	0.87	0.65 - 1.15	H
TNM-T Stage	pT=1	390	81	0.78	0.51 - 1.22	I
	pT=2-4	969	234	0.93	0.72 - 1.20	J
HER2neu und Hormone Receptor Status	HER2=neg. and HR=neg.	125	43	0.66	0.35 - 1.22	K
	HER2=pos. or HR=pos	1234	272	0.93	0.74 - 1.18	L