Sequential Treatment with Epirubicin/Cyclophosphamide, Followed by Docetaxel vs. FEC_{120} in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer Patients with Extensive Lymph Node Involvement: Final Survival Analysis of 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]Frauenkliniken LMU Muenchen, [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 Overall observation time (median – 95%CI) was 49.5 (47.4 – 51.3) months

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, 369 events of recurrence of breast cancer, were observed:

166 events in the FE120C group and 193 in the E90C–D group. The unadjusted hazard ratio (HR) was 0.877 (95 percent confidence interval, 0.722 to 1.065; p=0.3819, log-rank test). Overall survival in the two groups was not significantly different: (131 deaths with FE120C vs. 134 with E90C–D (HR 0.996, 0.783-1.267, p=0.9691). 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 provides a feasible and effective alternative option to dose-intensified FEC with different saftey profile in this high risk breast cancer cohort.

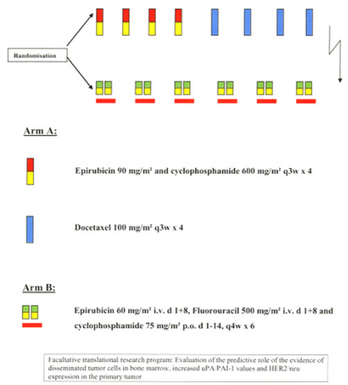

Fig 1: Study design of the ADEBAR study

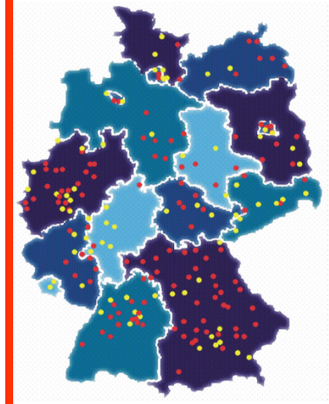

Fig. 2: Participating Centers of the ADEBAR-Study in Germany

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 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 Walblingen, 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 Ellenburg, Knappschaftskrankenhaus Dortmund, St. Johannes Krankenhaus, Landstuhl, Gem.Praxis Drs. Hecker und Lorenz, Braunschweig, Marienkrankenhaus Schwerte, Universitätsfrauenklinik, Homburg, MOP Eliisenhof, 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. Blaes, Fr. Kiesseyer, 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

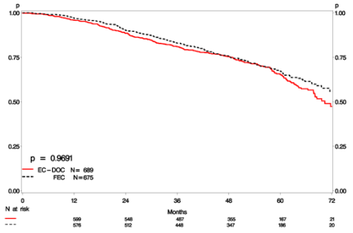

Fig 3: Disease Free Survival Analysis Total Population

Factor	DSF		OS	
	HR	95%-CI	HR	95%-CI
Therapy (EC-DOC vs. FEC)	1.009	0.818 – 1.243	0.925	0.719 – 1.190
Tumor size (T1 vs. T2-4)	1.279 *	1.119 – 1.463	1.259 *	1.071 – 1.480
Lymph node involvement (N0. vs. N1-3.)	1.470 *	1.267 – 1.705	1.230 *	1.029 – 1.472
Grading (G1 vs. G2-3)	2.261	0.933 – 5.477	2.493	0.797 – 7.799
Hormone Receptor Status (neg. vs. pos.)	1.843 *	1.474 – 2.304	2.210 *	1.696 – 2.880
Her-2-neu (neg. vs. pos.)	0.803	0.640 – 1.007	1.060	0.972 – 1.156

Tab1: Multivariate Survival Analysis PH model

Fig 4 a-d: Disease Free Survival Analysis in Subgroups

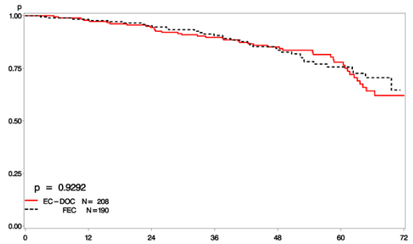

Fig 4a: DFS Subgroup HER2 neg/HR pos

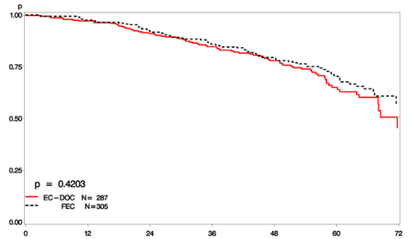

Fig 4d: DFS Subgroup HER2 pos/HR pos

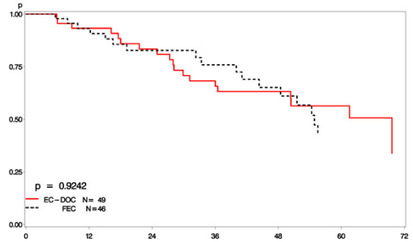

Fig 4b: DFS Subgroup HER2 neg/HR neg

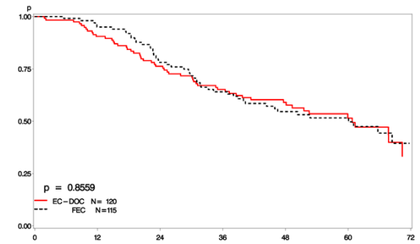

Fig 4d: DFS Subgroup HER2 pos/HR neg