

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der  
Technischen Universität München  
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle)

**Verträglichkeit und Durchführbarkeit einer adjuvanten  
Chemotherapie mit sequentieller Applikation von Epirubicin und  
Docetaxel bei Mammakarzinom- Patientinnen mit 1-3 befallenen  
axillären Lymphknoten**

Katrin Lossagk

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. W. Chr. Kuhn, Universität Bonn
2. Univ.-Prof. Dr. B. Schmalfeldt

Die Dissertation wurde am 11.09.2006 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.10.2006 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	5
1.1 Inzidenz	5
1.2 Prognose	6
1.3 Standardtherapien	8
1.3.1 Operative Therapie des Mammakarzinoms	8
1.3.2 Strahlentherapie des Mammakarzinoms	9
1.3.3 Die adjuvante systemische Therapie des Mammakarzinoms	9
1.3.3.1 Adjuvante systemische Therapie nodalpositiver Patientinnen	10
1.3.3.2 Anthrazykline in der adjuvanten Therapie	11
1.3.3.3 Taxane in der adjuvanten Therapie	13
1.3.4 Zytostatische Therapie, Wirkungsweise und Nebenwirkungen	14
1.3.4.1 Epirubicin	15
1.3.4.2 Docetaxel	16
2. Fragestellung	18
3. Patientengut und Methode	19
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	19
3.2 Maßnahmen vor Studieneinschluß	21
3.2.1 Operation	21
3.2.2 Apparative Untersuchungen	21
3.2.3 Allgemeine Untersuchungen	21
3.2.4 Laboruntersuchungen	22
3.3 Untersuchungen während der Therapie	23
3.4 Chemotherapie, Dosierung und Applikation	24
3.4.1 Applikation von Epirubicin	24
3.4.2 Applikation von Docetaxel	24
3.4.3 Dosismodifikationen	25
3.4.3.1 Dosismodifikation aufgrund hämatologischer Toxizität	25
3.4.3.2 Dosismodifikation aufgrund nicht-hämatologischer Toxizität	25
3.4.4 Abbruchkriterien	26
3.5 Untersuchungen nach Abschluß der Chemotherapie	28

3.6 Datenerfassung	29
3.6.1 Evaluation der Toxizität	29
3.6.2 Form der Datenerfassung	30
3.6.2.1 Datenerfassung durch Dokumentationsbogen	30
3.6.2.2 Internetbasierte Datenerfassung	31
3.6.2.3 Studienziel	32
3.6.2.3.1 Datenmanagement	32
3.6.2.3.2 Fallzahlberechnung	33
3.6.2.3.3 Auswertkategorien der Patientinnen	34
3.6.2.4 Statistisches Verfahren	34
4. Ergebnisse	35
4.1 Patientinnen	35
4.1.1 Patientencharakteristika	36
4.2 Operation	38
4.3 Tumorcharakteristika	39
4.3.1 TNM-Stadium und Grading	39
4.3.2 Histologische Charakteristika	41
4.3.3 Hormonrezeptor- und HER-2-Status	41
4.4 Chemotherapie	42
4.4.1 Anzahl der applizierten Zyklen	42
4.5 Dosismodifikationen	43
4.5.1 Dosisreduktionen	43
4.5.2 Intervallverlängerungen	45
4.5.3 Vorzeitige Therapieabbrüche	46
4.6 Toxizität	48
4.6.1 Hämatologische Toxizität nach Gabe von Epirubicin	49
4.6.2 Hämatologische Toxizität nach Gabe von Docetaxel	50
4.6.3 Hämatologische Toxizität von Epirubicin und Docetaxel im Vergleich	51
4.6.4 Nicht-Hämatologische Toxizität	56
4.6.4.1 Alopezie	56
4.6.4.2 Kardiotoxizität	56
4.6.4.3 Gastrointestinale Nebenwirkungen	56
4.6.4.4 Hautveränderungen	58
4.6.4.5 Neurosensorische Toxizität	58

4.6.4.6 Flüssigkeitsretention	59
4.7 Gewichtsverlauf	61
4.8 Allgemeinzustand (nach WHO)	62
4.9 Internetbasierte Datenerfassung	63
5. Diskussion	64
5.1 Allgemeine Diskussion	64
5.1.1 Einleitung	64
5.1.2 Adjuvante Chemotherapie	64
5.1.3 Innovative Therapiekonzepte	66
5.1.4 Rationale für das vorliegende Studienkonzept	67
5.2 Spezielle Diskussion	68
5.2.1 Fragestellung und Studiendesign	68
5.2.2 Toxizität unter der Therapie mit Epirubicin	68
5.2.3 Toxizität unter der Therapie mit Docetaxel	70
5.2.4 Internetbasierte Datenerfassung	72
6. Schlussfolgerung	74
7. Zusammenfassung	76
8. Literaturangaben	77
9. Lebenslauf	87
10. Danksagung	89
Tabellenverzeichnis	90
Abbildungsverzeichnis	92
Anhang	93
Toxizität nach NCI-CTC	93
National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria	93

## Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartat Aminotransferase
BC	Breast Cancer
BRCA 1/2	Breast Cancer Gen 1/2
CA 15-3	Cancer Antigen 15-3
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CTC	Common Toxicity Criteria
DFS	Disease free survival
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists`Collaborative Group
ER	Östrogen Rezeptor
G-CSF	Granulocyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GM-CSF	Granulocyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
HER2	<b>H</b> umaner <b>E</b> pidermaler Wachstumsfaktor <b>R</b> ezeptor Nr.2
KOF	Körperoberfläche
LVEF	Left ventricular ejection fraction
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NCI	National Cancer Institute
OS	Overall survival
PTS	Patients
SAE	Serious Adverse Event
vs	versus

# 1. Einführung

## 1.1 Inzidenz

Das Mammakarzinom ist in den westlichen Industrieländern die häufigste Krebserkrankung der Frau. Jährlich erkranken alleine in Deutschland etwa 46.000 Frauen an einem Mammakarzinom, etwa jede neunte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. 2003 verstarben an dieser Erkrankung in Deutschland etwa 19.000 Frauen. In der Altersgruppe der 45- bis 55- jährigen Frauen stellt Brustkrebs damit die häufigste Todesursache dar. Innerhalb der letzten 20 Jahre kam es dabei zu einem Anstieg der Inzidenz um 10 bis 20 Prozent (statistisches Bundesamt 1999) [44]. Eine Ursache für den Anstieg ist die gestiegene Lebenserwartung, da die Inzidenz des Mammakarzinoms mit dem Alter korreliert. Etwa 10 Prozent aller Mammakarzinompatientinnen haben eine familiäre Disposition, dieser Risikofaktor ist vor allem bei anamnestisch bekannten, prämenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom relevant. Epidemiologische Studien zeigen, dass Frauen mit einer an Mammakarzinom erkrankten Verwandten ersten Grades ein erhöhtes Risiko haben. Die Höhe des Risikos ist weiterhin abhängig vom Erkrankungsalter, der Zahl der betroffenen Familienmitglieder und ob ein uni- oder bilateraler Befall vorliegt. Lediglich ein kleiner Teil der Patientinnen mit Mammakarzinom (5-10%) ist Genträger mit mutiertem Gen BRCA 1/2 und dadurch mit erhöhtem Risiko für das familiäre Mamma- und / oder Ovarialkarzinom, die Mehrzahl der Mammakarzinomerkrankungen sind nicht erblich bedingt. Weitere Gründe für den Anstieg der Inzidenz sind vielschichtig, wobei ein geändertes soziales Verhalten und zivilisatorische Einflüsse, wie Ernährung und Umweltbedingungen, eine maßgebliche Rolle zu spielen scheinen [40].

Bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms handelt es sich bei der Mehrzahl der Patientinnen um eine lokalisierte Erkrankung, es versterben jedoch etwa 30 Prozent aller Mammakarzinompatientinnen an den Folgen der generalisierten Erkrankung.

## 1.2 Prognose

Die Prognose der erkrankten Frauen hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. Über die Hälfte der Patientinnen kann durch eine lokale und eine systemische Behandlung geheilt werden. In den Frühstadien kann durch eine adjuvante („helfende“) Behandlung nach Operation des Tumors die Heilungsrate erhöht werden. Dazu stehen die zytostatische Chemotherapie sowie, bei hormonempfindlichen Tumoren, die adjuvante endokrine Therapie zur Verfügung. Eine zusätzliche adjuvante Therapieoption ist der Antikörper Trastuzumab (Herceptin®), der bei HER-2 überexprimierenden Tumoren in Studien untersucht wird und für den sehr viel versprechende Ergebnisse vorliegen [33, 36].

Obwohl in den letzten Jahren bei der Entwicklung adjuvanter Therapieformen große Fortschritte erzielt wurden, ist die Mortalität des Mammakarzinoms weiterhin sehr hoch. In Deutschland ist das Mammakarzinom bei Frauen im Alter zwischen 45 und 55 die häufigste Todesursache.

Die Heilungschance sinkt signifikant bei später Diagnosestellung und bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren.

Nach wie vor ist der wichtigste Prognosefaktor beim Mammakarzinom der Lymphknotenstatus (Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten). Weitere etablierte Prognosefaktoren sind: Tumorgroße, histologischer Tumortyp, das histologische Grading und der Steroidhormonrezeptorstatus (Vorhandensein von Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren auf der Tumoroberfläche). Zusätzlich werden tumorbiologische Faktoren wie die S- Phase, uPA/ PAI-1 sowie das Vorhandensein des Onkogens HER-2/neu bestimmt.

Die Prognose von Patientinnen mit Mammakarzinom in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten und der Tumorgroße zeigt eine Übersicht von Fisher et al. [13].

Tabelle 1 : Überleben nach 5, 10 und 15 Jahren in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (nach Fisher [13])

Anzahl befallener LK	5J. (%)	10J. (%)	15J. (%)	rel. Risiko	p-Wert
0	82	67	53	1,00	
1-3	76	47	34	1,63	0,0004
4-9	46	30	20	2,78	0,0001
> 9	37	12	12	3,92	0,0001

In der 1993 von Fisher et al. publizierten NSABP-Studie (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), einer an nicht adjuvant therapierten Mammakarzinom-Patientinnen vorgenommenen Beobachtungsstudie, wird die wesentliche Bedeutung des axillären Nodalstatus für die Prognose der Patientinnen mit Mammakarzinom deutlich:

Patientinnen mit 1-3 positiven axillären Lymphknoten hatten im Vergleich zu den nodal-negativen Patientinnen ein signifikant kürzeres 5-, 10- und 15-Jahres Überleben. Die Überlebenszeit war jedoch gleichzeitig signifikant länger als bei Patientinnen mit 4 bis 9 und mehr als 9 befallenen axillären Lymphknoten [13].

Diese Daten machen deutlich, dass neben tumorbiologischen Faktoren der Nodalstatus, d.h. die Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten, für die Prognoseabschätzung von Patientinnen mit Mammakarzinom und auch für die Therapieentscheidung wesentlich ist.



## **1.3 Standardtherapien**

### **1.3.1 Operative Therapie des Mammakarzinoms**

Die operative Therapie des Mammakarzinoms ist heute durch die Individualisierung des Vorgehens gekennzeichnet. Das Ausmaß des Eingriffs wird in erster Linie durch den klinischen und histopathologischen Befund bestimmt. Die brusterhaltende Therapie (BET) hat sich weltweit zu einem etablierten Verfahren entwickelt, deren Indikation zunehmend weiter gestellt wird. Bei der brusterhaltenden Therapie wird der Tumor im Gesunden entfernt, sowie eine Axilladisektion und eine postoperative Bestrahlung des Restparenchyms durchgeführt. Als Kontraindikation für die BET gelten multizentrisch wachsende Karzinome, Karzinome mit ausgeprägter multifokaler Komponente, diffuse Mikrokalzifikation, ungünstige Tumorbrustgrößenrelation, und fehlende Möglichkeit der Nachbestrahlung aufgrund von z.B. Kollagenosen oder einer bereits bestrahlten Brust. Bei der Mastektomie wird die vollständige Brustdrüse mit Mamille, Hautmantel und Faszie des M.pectoralis major entfernt. Hierbei besteht die Möglichkeit der Rekonstruktion der Brust durch subpectorale Protheseneinlagen oder Eigengewebsaufbau mit myokutanen Verschiebelappen, die entweder simultan oder zeitlich versetzt als sekundäre Brustrekonstruktion durchgeführt werden kann. Publierte Langzeitergebnisse verschiedener Studien haben gezeigt, dass die brusterhaltende Therapie bei angemessener Indikationsstellung und Technik der eingeschränkt radikalen Mastektomie gleichwertig ist [12,51]. Bei kleinen Tumoren und klinisch nicht befallener Axilla hat sich in den letzten Jahren die Sentinel-Lymphknotenoperation als Standard etabliert. Nach präoperativer Markierung (szintigraphisch und /oder mit Farbstoff) wird der sogenannte Sentinel- oder Wächterlymphknoten separat entfernt. Ist dieser histologisch nicht befallen, kann auf die konventionelle Axilladisektion bei vergleichbarer onkologischer Sicherheit verzichtet werden [1, 43,45].

### **1.3.2 Strahlentherapie des Mammakarzinoms**

Nach brusterhaltender Operation wird das Restparenchym bestrahlt. Die angewandte Dosis beträgt im Regelfall 46-56 Gy mit einer Fraktionierung von 5 x 1,8-2,0 Gy pro Woche. Bei tumorfreien axillären Lymphknoten ist eine Radiatio der regionären Lymphwege nicht indiziert, da hierdurch die Prognose des Mammakarzinoms nicht verbessert werden kann. Bei einem ausgedehnten Lymphknotenbefall kann eine lokale Strahlentherapie der operativ nicht resektablen höher gelegenen supra- und infraclaviculären Lymphknoten die Lokalrezidivrate und möglicherweise das Langzeitüberleben positiv beeinflussen. Somit ist bei einem ausgedehnten Tumorbefall axillärer Lymphknoten postoperativ die Bestrahlung der infra- und supraclaviculären Lymphknoten empfehlenswert, wobei die Bestrahlung der parasternalen und axillären Lymphknoten fakultativ ist und unterschiedlich gehandhabt wird. Nach modifiziert radikaler Mastektomie ist bei fortgeschrittenen Tumorstadien (>5cm Durchmesser, Pectoralisinfiltration oder R1-Resektion) eine postoperative Strahlentherapie der Thoraxwand indiziert, um das Risiko des Lokalrezidivs zu reduzieren [25,27,49].

### **1.3.3 Die adjuvante systemische Therapie des Mammakarzinoms**

Das Mammakarzinom ist nicht nur eine lokale, auf die Brust beschränkte Erkrankung, die durch lokale Maßnahmen therapiert werden kann. Vielmehr zeichnet sich das Mammakarzinom durch eine Vielzahl einzelner Tumortypen unterschiedlicher Tumorbiologie mit zum Teil großer Wachstums- und Metastasierungstendenz und früher okkulten Generalisierung aus [42]. In der klinischen Routine existieren neben lokalen (Operation und Nachbestrahlung), medikamentöse systemische Behandlungsprinzipien, die einerseits über einer Blockierung der hormonellen Stimulation und andererseits über direkt zytotoxische Effekte das Tumorwachstum hemmen können. Bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose kann eine okkulte Fernmetastasierung vorhanden sein.

Die Entscheidung über eine systemische Primärtherapie sollte nach individueller Risikoeinschätzung erfolgen. Die Einteilung in Risikogruppen richtet sich nach der

Tumorgröße, dem axillären Lymphknotenstatus, dem Grading, dem Hormonrezeptorstatus und dem Alter [19,20].

### 1.3.3.1 Adjuvante systemische Therapie nodalpositiver Patientinnen

Der Nutzen adjuvanter systemischer Therapie konnte in der 1992 erstmals veröffentlichten Metaanalyse der "Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group", in die Daten von 75.000 Mammakarzinom- Patientinnen eingingen, eindeutig belegt werden [8]. Hierbei zeigte sich, dass prämenopausale Patientinnen vor allem von einer Polychemotherapie, postmenopausale dagegen von einer endokrinen Therapie profitieren. Bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren können durch eine Kombination aus Chemotherapie und endokriner Therapie die Ergebnisse im Vergleich zur alleinigen Hormontherapie verbessert werden, so dass in den Consensus- Konferenzen von St. Gallen diese Form der adjuvanten Therapie sowohl für prä- als auch für postmenopausale Patientinnen empfohlen wurde [19,20,47]. Abhängig von der Anzahl der befallenen Lymphknoten profitieren Patientinnen unterschiedlich stark von einer adjuvanten Chemotherapie: In einer 1995 von Bonadonna veröffentlichten Studie mit 20- jähriger Nachbeobachtungszeit wurde für nodal-positive Mammakarzinom-Patientinnen, die eine adjuvante CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5- Fluorouracil)- Chemotherapie erhalten hatten, ein signifikant längeres rezidivfreies und Gesamtüberleben gezeigt als für die Patientinnen in der Kontrollgruppe ohne adjuvante Therapie [3] (siehe Tabelle 2). In der Subgruppenanalyse wurde deutlich, dass eine signifikante Prognoseverbesserung nur bei prämenopausalen Patientinnen sowie bei Patientinnen mit 1- 3 befallenen Lymphknoten zu erzielen war. Bei Patientinnen mit 4- 10 befallenen Lymphknoten konnte dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen der CMF- Gruppe und der Kontrollgruppe festgestellt werden.

Tabelle 2 : 20-Jahres Daten zur CMF- Chemotherapie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Chemotherapie  
\* signifikant ( $p < 0,05$ ), [3]

Subgruppe	Kontrollgruppe	CMF- Gruppe	DFS		OS	
			Kontrolle	CMF	Kontrolle	CMF
Nodal +						
1-3 LK	126	141	29%	37%*	24%	38%*
4-10 LK	46	48	18%	26%*	27%	27%

Die Ergebnisse von Bonadonna machen deutlich, dass sowohl für die Prognoseeinschätzung von Mammakarzinom-Patientinnen als auch für die Therapieentscheidung neben tumorbiologischen Faktoren die Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten wesentlich ist. Aufgrund der oben dargestellten Daten erscheint es daher sinnvoll, eine entsprechend der Anzahl der befallenen Lymphknoten risikoadaptierte adjuvante Therapie im Rahmen prospektiv randomisierter Studien zu überprüfen.

In den Metaanalysen der „Early Breast Cancer Trialists`Collaborative Group“ unter Leitung des Epidemiologen R.Peto wurde gezeigt, dass durch eine adjuvante Chemotherapie eine deutliche Prognoseverbesserung erzielt werden kann [9].

In der aktuell publizierte Analyse mit 15-Jahres Daten [10] zeigte sich durch eine anthrazyklinhaltige adjuvante Chemotherapie eine absolute Verbesserung von rezidivfreiem und Gesamtüberleben von 4% gegenüber nicht anthrazyklinhaltigen Schemata (in überwiegend CMF).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patientinnen mit Befall der axillären Lymphknoten in der Regel einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt werden sollten, um eine eventuell bestehende klinisch nicht manifeste Mikrometastasierung zu behandeln. Bei hormonrezeptorpositiven Tumoren führt dabei eine Kombination von Chemotherapie und Hormontherapie sowohl bei prä- als auch bei postmenopausalen Patientinnen zu den besten Ergebnisse [6,11,19, 45].

### **1.3.3.2 Anthrazykline in der adjuvanten Therapie**

Die Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin zählen zu den aktivsten Substanzen in der Behandlung des Mammakarzinoms. Die Überlegenheit einer anthrazyklinhaltigen adjuvanten Chemotherapie gegenüber dem herkömmlichen CMF- Schema konnte in mehreren Studien belegt werden.

In einer kanadischen Phase III Studie von Levine et al. [25] wurde bei mehr als 700 Patientinnen das klassische CMF Schema nach Bonadonna mit 6 Zyklen FEC (500 mg/m<sup>2</sup> 5- Fluorouracil i.v. d1+8; 60mg/m<sup>2</sup> Epirubicin i.v. d1+8; 75mg/m<sup>2</sup> Cyclophosphamid oral d1-14; q4w) verglichen. Es ergab sich für das krankheitsfreie und Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des dosisintensivierten Epirubicin-haltigen Therapieregimes (s. Tabelle 3).

Tabelle 3 : Adjuvante Chemotherapie im Vergleich: FEC 120 versus CMF klassisch, Fünf-Jahres-Daten [25]

	Krankheitsfreies Überleben			Gesamtüberleben		
	FEC	CMF	p-Wert	FEC	CMF	p-Wert
<b>Alle</b>	63%	53%	0,009	77%	70%	0,03
<b>1-3 LK</b>	69%	62%	n.s.	82%	78%	n.s
<b>&gt; 4 LK</b>	53%	39%	n.s.	70%	58%	n.s

Bonneterre et al. [5] untersuchte die Bedeutung der Anthrazyklindosis. Im FEC-Regime wurden zwei Epirubicindosen von 50 mg/m<sup>2</sup> und 100 mg/m<sup>2</sup> KOF randomisiert verglichen. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens zugunsten des hochdosierten Epirubicinarms mit einem Unterschied 5,4 bzw. 4,8% absolut nach 10 Jahren (siehe Tabelle 4). Thomssen et al. zeigten in ihrer Studie ebenfalls die Überlegenheit einer dosisintensivierten EC-Therapie im Vergleich zu einer konventionell dosierten EC/CMF Therapie [46].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass anthrazyklinhaltige Chemotherapie-regime derzeit den Standard in der adjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms darstellen. Dabei wird aufgrund der vorliegenden Daten eine Dreierkombination (FEC oder FAC) mit adäquat dosiertem Anthrazyklin empfohlen (Epirubicin mindestens 30mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche, Adriamycin 20mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche).

Tabelle 4: Adjuvante Chemotherapie mit FEC 50 versus FEC 100 bei nodal-positiven Hochrisiko-Patientinnen mit Mammakarzinom, 10-Jahres-Daten [5]

	FEC 50	FEC 100	p-Wert
<b>Krankheitsfreies Überleben</b>	45.3%	50,7%	0,036
<b>Gesamtüberleben</b>	50%	54.8%	0,038

### 1.3.3.3 Taxane in der adjuvanten Therapie

Zusätzlich zum Einsatz der Anthrazykline erscheint die Verwendung von Taxanen in der adjuvanten Situation zu einer Prognoseverbesserung zu führen. Henderson konnte bei nodal- positiven Mammakarzinom- Patientinnen zeigen, dass durch den sequentiellen Einsatz von Paclitaxel nach vorausgegangener AC (Adriamycin/ Cyclophosphamid) – Therapie eine signifikante Verbesserung von rezidivfreiem und Gesamtüberleben erreicht werden kann. Die Fünfjahresdaten dieser Studie zeigen ein signifikant höheres rezidivfreies (70% vs. 65%) und Gesamtüberleben (80% vs. 77%) für den Therapiearm mit zusätzlicher sequenzieller Gabe von 4 Zyklen Paclitaxel nach vier Zyklen AC [21].

Die NSABP B-28 Studie untersuchte in einem sehr ähnlichen Ansatz die zusätzliche Therapie mit vier Zyklen Paclitaxel im Anschluss an vier Zyklen AC, wobei eine höhere Paclitaxel Dosis von 225mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben wurde [28]. Es zeigte sich nach 5 Jahren ein statistisch signifikant höheres rezidivfreies Überleben für den Paclitaxel-Arm (76% vs. 72%, p=0,008), allerdings kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben.

In der BCIRG-001 -Studie wurde eine FAC- Chemotherapie mit einer Kombination von Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC-Schema) verglichen [26]. Nach einem Follow-up von 55 Monaten zeigt sich im TAC-Arm ein signifikant höherer Wert für das rezidivfreie Überleben (75% vs. 68%, p=0,001) und für das Gesamtüberleben (87% vs. 81%, p=0,008).

Die vorgestellten Daten zeigen, dass durch den Einsatz von Taxanen in der adjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms, zumindest in Subgruppen, eine Verbesserung der Prognose zu erreichen ist. Ob dabei der kombinierte oder der sequentielle Einsatz der Taxane bezüglich Wirksamkeit und Toxizität günstiger erscheint, ist derzeit Gegenstand laufender Studien.

Tabelle 5: Rezidivfreies und Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 3121 Patientinnen mit nodal- positiven Mammakarzinom in Abhängigkeit von der adjuvanten Therapie (Henderson et al [21]) \*= Adriamycin/ Cyclophosphamid, \*\*= AC→Paclitaxel

	AC*	AC-T**	p
Rezidivfreies Überleben %	65	70	0,0023
Gesamtüberleben %	77	80	0,0064

### 1.3.4 Zytostatische Therapie, Wirkungsweise und Nebenwirkungen

Zytostatika sind Zellgifte, die eine hemmende Wirkung auf proliferierende Zellsysteme ausüben.

Bei systemischer Anwendung kommt es zu einer unspezifischen Wirkung, dies bedeutet, dass alle regenerierenden Zellverbände in unterschiedlichem Maße betroffen sind. Durch die Wirkung auf normales Wechselgewebe und die damit verbundenen Nebenwirkungen sind diese die limitierenden Faktoren beim Einsatz von Zytostatika. Durch Polychemotherapieschemata, durch den Einsatz möglichst tumorspezifischer Zytostatika und durch hohe Konzentration am Wirkungsort wird versucht, die Wirksamkeit auf das Tumorgewebe zu verbessern und die Nebenwirkungen gering zu halten.

Zytostatika greifen in den Zellzyklus ein. Es werden neben den Zellen in der Ruhephase (G<sub>0</sub>), die jederzeit in den Zellzyklus eintreten können (recruitment), 4 Zyklusphasen unterschieden:

G<sub>1</sub>: Erste Wachstumsphase, präsynthetische oder postmitotische Phase, RNS-Synthese.

S: DNS-Synthese

G<sub>2</sub>: Zweite Wachstumsphase, postsynthetische oder prämitotische Phase-Aufbauphase mit Vorbereitung der Zellmembran für die Mitosephase.

M: Mitosephase, Phase der morphologisch erkennbaren Zellteilung.

Die Angriffspunkte der einzelnen Zytostatika sind unterschiedlich, einige wirken in allen Zyklusphasen, andere phasenspezifisch.

Die derzeit gebräuchlichen Zytostatika lassen sich in unterschiedliche Gruppen einteilen: Alkylierende Substanzen, Antimetabolite, Antimikrotubuläre Substanzen, onkologische Antibiotika, eine unspezifische Gruppe, die nicht in diese genannten Gruppen einzuordnen ist, und Hormone.

Allgemeine Nebenwirkungen sind hervorgerufen durch die Schädigung sämtlicher Wechselgewebe in unterschiedlichem Ausmaß, insbesondere der Leuko- und Thrombozytopenie. Für viele Zytostatika ist die resultierende Leuko- und Neutropenie deshalb dosislimitierend. Außerdem kommt es unter Zytostatikatherapie, unterschiedlich stark ausgeprägt, oft zu Haarausfall (Alopezie), Übelkeit, Erbrechen und Mukositis. Andere Nebenwirkungen sind substanzspezifisch und kommen nur bei bestimmten Zytostatika vor. Dazu gehören die Kardiotoxizität der Anthrazykline

Epirubicin und Doxorubicin sowie die Neurotoxizität der Taxane Paclitaxel und Docetaxel.

#### **1.3.4.1 Epirubicin**

Die bisher in der adjuvanten Therapiesituation untersuchten Anthrazykline sind Doxorubicin und Epirubicin. Doxorubicin wurde in den 1970er Jahren klinisch eingeführt, Epirubicin wurde in den 1980er Jahren in Europa eingeführt.

Epirubicin und Doxorubicin sind zytotoxische Substanzen aus der Gruppe der onkologischen Antibiotika.

Epirubicin enthält den Aminosucker Acosamin, der mit einer Glykosidbindung mit dem C7 des tetrazyklischen Aglykons Doxorubicin verbunden ist.

Die Pharmakokinetik ist bei beiden Substanzen sehr ähnlich und gekennzeichnet durch ein polyexponentielles Plasmaprofil, eine ausgedehnte Gewebeverteilung und eine hohe systemische Clearance durch biliäre Exkretion. Epirubicin wird aufgrund seiner Glukuronidierung schneller eliminiert als Doxorubicin, und hat somit eine kürzere Halbwertszeit.

Die unter der Therapie mit Epirubicin und Doxorubicin möglichen auftretenden hämatologischen Toxizitäten sind: reversible Leukopenie und /oder Neutropenie, Thrombopenie und Anämie. Als nicht-hämatologische Toxizitäten werden beobachtet: Alopezie, Stomatitis, Haut- und Hypersensitivitätsreaktionen, Übelkeit, Erbrechen und Kardiomyopathie. Als mögliche Langzeittoxizität wurden Kardiotoxizität und das Auftreten einer sekundären Leukämie beobachtet.

Vergleicht man Doxorubicin mit Epirubicin, so zeigt sich, dass bei Verabreichung der beiden Substanzen in äquimolaren Dosen Epirubicin eine geringer ausgeprägte kardiale und hämatologische Toxizität aufweist [17,52]. Die äquitoxischen Dosen von Doxorubicin und Epirubicin sind wie folgt: Hämatologische Toxizität: 1:1,2; nicht hämatologische Toxizität: 1:1,5; kardiale Toxizität 1:1,8; Antitumorwirkung 1:1,5 [15,24]. Die kumulative Grenz dosis für Doxorubicin, bei der mit einem erhöhten Kardiotoxizitätsrisiko zu rechnen ist, liegt bei 500-550mg/m<sup>2</sup>KOF. Bei Epirubicin tritt dieses Risiko erst bei einer kumulativen Dosis von 900-1000mg/m<sup>2</sup>KOF auf [24]. Aufgrund der geringeren Kardiotoxizität wird in Europa in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms hauptsächlich Epirubicin eingesetzt.



#### 1.3.4.2 Docetaxel

Ein Zytostatikum aus der Gruppe der Taxane ist Docetaxel (Handelsname Taxotere), eine Substanz, die semisynthetisch aus den Nadeln der europäischen Eibe, *Taxus baccata*, gewonnen wird.

Das Molekül besteht aus einem Taxanring mit einem viergliedrigen Oxetanring an den Kohlenstoffatomen 4 und 5 sowie einer „voluminösen“ Esterkette am Kohlenstoff. Die zytotoxische Wirkung beruht auf einer Verstärkung der Tubulipolymerisation und einer Hemmung der Depolymerisation der Mikrotubuli.

Die Pharmakokinetik von Docetaxel wurde an Groß- und Kleintieren untersucht. Docetaxel wird in praktisch allen Geweben außer dem Zentralnervensystem aufgenommen und schnell aus dem Organismus eliminiert. Aus dem Tumor erfolgt die Elimination langsamer als aus gesunden Organen, somit ist die Konzentration im Tumorgewebe höher als im Plasma.

Die Metabolisierung erfolgt in der Leber. Docetaxel und seine Metabolite werden vor allem über die Galle ausgeschieden.

Das toxikologische Profil von Docetaxel steht im Einklang mit der zytoziden Wirkung der Substanz. Hauptzielgewebe bzw.-organe sind das blutbildende System, der Gastrointestinaltrakt, Keimdrüsen und periphere Drüsen.

Die häufigsten hämatologischen Toxizitäten sind eine nicht kumulative und reversible Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie, wobei die Neutropenie als dosislimitierende Nebenwirkung gilt. Nicht-hämatologische Toxizitäten, die beobachtet werden, sind: Alopezie, Mukositis, neurosensorische Störungen und gastrointestinale Störungen. Selten wurde ein kardiovaskuläres Ereignis im Zusammenhang mit Docetaxel gesehen. Die dosislimitierende nicht-hämatologische Toxizität ist das reversible Fluid-retention-Syndrom. Dieses zeichnet sich durch periphere Ödeme, aber auch durch Pleura- und Perikardergüsse aus. Seine Häufigkeit kann durch die inzwischen obligate Prämedikation mit Dexamethason deutlich gesenkt werden.

In der First-line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms ist Docetaxel die Substanz, für die als Monotherapie die höchsten Ansprechraten (55-68%) beschrieben sind.

Dies konnte in Phase II- Studien von Hudis et al. [23], Fumoleau et al. [16] und Trudeau et al. [48] gezeigt werden. Ebenfalls wurde die Monotherapie mit Docetaxel in 7 Phase II- Studien in Europa, Kanada, den Vereinigten Staaten und Japan an insgesamt 366 zytostatisch vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom geprüft. Docetaxel zeigte in diesen Studien in der Second- line Therapie nach Versagen von Anthrazyklinen und Alkylanzien eine gute Wirksamkeit. Als bestmögliche Dosierung im konventionellen Dosisbereich konnte in Phase I- Studien eine dreiwöchentliche Gabe von 100 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel als ein- Stunden- Infusion ermittelt werden [37].

Auch beim so genannten „anthrazyklinresistenten“ Mammakarzinom sind in der palliativen Situation mit Docetaxel viel versprechende Ergebnisse erzielt worden: In den Phase II- Studien von Radvin et al. [34] und Valero et al. [50] fanden sich Ansprechraten von über 50 %. In einer Phase III Studie von Nabholz lag die Ansprechrate unter Docetaxel Monotherapie mit 28% signifikant höher als unter einer Kombinationstherapie mit Mitomycin C und Vinblastin (14%) [31].

In der First-line Therapie des metastasierten Mammakarzinoms zeigt sich Docetaxel als Monotherapie in einer Phase III Studie einer Doxorubicin- Monotherapie signifikant überlegen bei insgesamt etwas günstigerem Toxizitätsprofil [7].

## 2. Fragestellung

Anthrazykline stellen heute den Standard in der adjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms dar. Der Einsatz neuerer Zytostatika, z.B. der Taxane, ist eine Möglichkeit, die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie weiter zu steigern.

In der vorliegenden Phase II Studie sollen durch den Einsatz des Taxans Docetaxel, durch die sequentielle Applikation der beiden eingesetzten Substanzen Epirubicin und Docetaxel und die hierdurch möglich gewordene Dosisintensivierung neue Therapieansätze integriert werden.

Primäres Studienziel der prospektiven, multizentrischen Phase- II- Studie bei Patientinnen mit operiertem Mammakarzinom und 1-3 befallenen Lymphknoten, die eine adjuvante Chemotherapie mit sequentieller Gabe von Epirubicin und Docetaxel erhalten, ist die Erfassung der hämatologischen und nicht- hämatologischen Toxizität. Es soll dabei die Frage beantwortet werden, ob die geprüfte Therapie mit der Gabe von 3 Zyklen Epirubicin (120mg/m<sup>2</sup> KOF) und 3 Zyklen Docetaxel (100mg/m<sup>2</sup> KOF) in einem hohen Prozentsatz durchführbar ist, ohne dass es zu relevanten toxizitätsbedingten Einschränkungen wie Dosisreduktionen oder Therapieabbrüchen kommt.

Sekundäres Studienziel ist die Durchführung und Evaluation einer internetbasierten Datenerfassung.

### 3. Patientengut und Methode

In einer prospektiven multizentrischen Phase II Studie soll die Verträglichkeit und Sicherheit einer adjuvanten Chemotherapie mit sequentieller Applikation von Epirubicin und Docetaxel bei Patientinnen mit operiertem Mammakarzinom und 1- 3 befallenen Lymphknoten geprüft werden.

In die Studie eingeschlossen werden Patientinnen mit einem histologisch gesicherten, primär operierten Mammakarzinom der Tumorstadien T1-T3 mit 1 - 3 befallenen axillären Lymphknoten. Für die Untersuchungen qualifizieren sich nur Patientinnen ohne vorausgegangene Strahlen-, Chemo- oder Hormontherapie.

#### 3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Vorraussetzung für die Aufnahme in die Studie sind folgende Kriterien:

- Patientinnen mit primär operiertem, histologisch gesicherten Mammakarzinom (brusterhaltende Operation oder Ablatio), Tumorstadien T1-T3, mit 1-3 befallenen bei mindestens 10 entfernten Lymphknoten und R0- Resektion im Bereich des Tumors und der Axilla
- M0 gesichert durch Röntgen- Thorax, Oberbauchsonographie und Skelettszintigraphie
- Alter 18-70 Jahre
- WHO- Performance- Index 0-1
- Normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion ( LVEF ) in Echokardiographie bzw. Radionuklidventrikulographie
- Adäquate hämatologische, renale und hepatische Funktion, definiert durch folgende Laborkriterien:
  - Absolute Neutrophilenzahl  $> 1,5 \times 10^9 /L$
  - Thrombozyten  $> 100 \times 10^9 /L$
  - Gesamtbilirubin  $< 1.25 \times$  oberer Normwert
  - Transaminasen  $< 3 \times$  oberer Normwert
  - Serumkreatinin  $< 1.25 \times$  oberer Normwert

- Beginn der Chemotherapie nicht später als vier Wochen postoperativ (Operation definiert als Zeitpunkt der Axilladisektion)
- Patientinnen müssen ihre Einwilligung zur Teilnahme und zur anonymisierten Speicherung ihrer Daten nach Aufklärung schriftlich gegeben haben
- Patientinnen müssen für die Behandlung und Nachbeobachtung erreichbar sein
- Patientinnen müssen am teilnehmenden Zentrum behandelt werden

Es werden folgende Ausschlusskriterien formuliert:

- Mammakarzinom im Stadium IIIb (T4 oder N3 ). Ausgeschlossen ist ebenfalls das inflammatorische Mammakarzinom
- Vorausgegangene Strahlen-, Chemo- oder Hormontherapie des Mammakarzinoms ( im Sinne einer neoadjuvanten oder primären Therapie )
- Zweitneoplasie. Ausnahmen sind kurativ behandeltes Basaliom der Haut bzw. Carcinoma in situ der Zervix. Ebenso können Patientinnen aufgenommen werden mit einer Neoplasie, die ausschließlich operativ behandelt wurden mit einem rezidivfreiem Intervall von über 5 Jahren.
- Simultanes oder sequentielles kontralaterales Mammakarzinom
- Schwangerschaft und Stillzeit. Vor Therapiebeginn muß bei Frauen im empfängnisfähigen Alter ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen, während der Therapie muß eine adäquate Kontrazeption durchgeführt werden.
- Schwere Herzerkrankung, insbesondere Herzinfarkt in der Anamnese, Herzrhythmusstörung > Lown II, Überleitungsstörung zweiten und dritten Grades sowie Stauungsinsuffizienz bzw. Kardiomyopathie, auch wenn diese Erkrankung medikamentös kontrolliert ist.
- Aktive Infektion oder andere bestehende gravierende medizinische Beeinträchtigung, die die protokollgerechte Durchführung der Therapie verhindern könnte. Dazu gehört unter anderem HIV- Infektion und immunsuppressive Therapie sowie floride Hepatitis.

## **3.2 Maßnahmen vor Studieneinschluß**

### **3.2.1 Operation**

Die operative Therapie des Mammakarzinoms besteht entweder aus der brusterhaltenden Therapie (Tumorektomie bzw. Segmentresektion mit entsprechendem Sicherheitsabstand) oder der Ablatio mammae (mit oder ohne simultanem Wiederaufbau mit Eigengewebe oder Prothese). Bei der Axilladisektion ist die Entfernung der Lymphknoten aus Level I und II obligat, Level III fakultativ. Histologisch müssen mindestens 10 entfernte axilläre Lymphknoten nachgewiesen werden.

### **3.2.2 Apparative Untersuchungen**

Es werden folgende Untersuchungen durchgeführt, um Fernmetastasen auszuschließen:

- Röntgen- Thorax
- Oberbauchsonographie
- Skelettszintigraphie
- Mammographie der kontralateralen Brust

Zusätzlich werden ein EKG und eine Echokardiographie zum Ausschluss einer eingeschränkten Herzfunktion durchgeführt (wegen der bekannten Kardiotoxizität von Epirubicin).

### **3.2.3 Allgemeine Untersuchungen**

Vor Aufnahme der Patientinnen in die Studie werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Umfassende Anamnese
- Klinische Untersuchung

- Erfassung von Körpergröße, Gewicht, Körperoberfläche und Allgemeinzustand nach WHO- Performance- Status.

### **3.2.4 Laboruntersuchungen**

Folgende Laboruntersuchungen sind vor Studieneinschluß obligat:

- Gesamtbilirubin
- Serumkreatinin
- ASAT ( SGOT)
- ALAT (SGPT)
- Tumormarker CEA und CA 15-3
- Bestimmung des Menopausenstatus (bei perimenopausalen Patientinnen durch Untersuchung von FSH und Estradiol)
- Ausschluss einer Schwangerschaft durch Bestimmung von HCG im Serum oder Urin bei prämenopausalen Patientinnen
- Urinstatus.

### **3.3 Untersuchungen während der Therapie**

Während der Dauer der Behandlung wird vor jedem erneuten Chemotherapiezyklus eine Anamnese erhoben, in der anhand von Fragebögen auf die Befindlichkeit der Patientin nach dem zuletzt erfolgten Zyklus eingegangen wird. Die unerwünschten Wirkungen werden entsprechend den NCI-CTC- Kriterien in den Stufen 0-4 klassifiziert.

In der gesamten Zeit der Therapie soll das Differentialblutbild zweimal pro Woche bestimmt werden, vor jedem Chemotherapiezyklus zusätzlich die klinisch-chemischen Parameter. Ebenfalls wird vor jedem Zyklus das aktuelle Körpergewicht der Patientinnen bestimmt, um die Körperoberfläche neu zu berechnen.



### **3.4 Chemotherapie, Dosierung und Applikation**

Die adjuvante Chemotherapie soll spätestens 28 Tage nach erfolgter Operation (definiert durch den Zeitpunkt der Axilladissektion) beginnen.

Alle Zytostatikadosierungen sind Angaben in Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche. Bei einer Körperoberfläche von mehr als zwei Quadratmetern soll die Gesamtdosis maximal einer Dosis entsprechend zwei Quadratmetern Körperoberfläche berechnet werden. Es werden keine hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel G-CSF oder GM-CSF prophylaktisch verabreicht. Es werden supportive Maßnahmen durchgeführt, um die Verträglichkeit der Therapie zu verbessern. Insbesondere wird auf eine angemessene antiemetische Therapie geachtet und den Patientinnen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten verabreicht.

#### **3.4.1 Applikation von Epirubicin**

Es erfolgen zunächst drei Zyklen einer Epirubicintherapie in einer Dosis von 120 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i.v. in dreiwöchentlichen Intervallen. Aufgrund der lokalen Toxizität des Medikamentes (Fibrosen, Thrombosen, Schmerzen) wird empfohlen, die Applikation über einen zentralen Venenkatheter oder ein Portsystem durchzuführen.

#### **3.4.2 Applikation von Docetaxel**

Im Anschluss erfolgt eine Gabe von drei Zyklen Docetaxel in einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i.v., ebenfalls dreiwöchentlich, als 1- Stunden- Infusion über einen peripheren Venenkatheter. Vor der Gabe von Docetaxel wird eine kortikoidhaltige Prämedikation durchgeführt. Die Patientinnen erhalten am Tag vor der Chemotherapie, am Tag der Chemotherapie und am folgenden Tag jeweils 2 x 8 mg Dexamethason, wobei diese Dosis unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös als Kurzinfusion, sonst oral appliziert wird.

### 3.4.3 Dosismodifikationen

Es sind folgende Dosismodifikationen vorgesehen:

Tabelle 6: Dosismodifikationen der Substanzen Epirubicin und Docetaxel

Level	-1	0
Epirubicin (mg/m <sup>2</sup> )	90	120
Docetaxel (mg/m <sup>2</sup> )	75	100

#### 3.4.3.1 Dosismodifikation aufgrund hämatologischer Toxizität

Epirubicin und Docetaxel werden um ein Dosislevel reduziert, wenn eine febrile Neutropenie, eine Neutropenie  $< 0,5 \times 10^9/L$  über mehr als 7 Tage, eine Neutropenie  $< 0,1 \times 10^9/L$  oder eine Thrombopenie  $< 25 \times 10^9/L$  auftreten.

Die hämatopoetische Erholung vor jeden Zyklus beinhaltet, dass die Werte der neutrophilen Granulozyten  $1,5 \times 10^9/L$  und die der Thrombozyten  $100 \times 10^9/L$  übersteigen.

Ist diese Voraussetzung nicht gegeben, muss die Fortsetzung der Therapie verschoben werden. Das Differentialblutbild wird alle zwei Tage kontrolliert, um so bald wie möglich die Therapie fortzusetzen. Kommt es zu keiner Erholung der Blutwerte innerhalb von zwei Wochen, wird die Patientin aus der Studie ausgeschlossen.

#### 3.4.3.2 Dosismodifikation aufgrund nicht-hämatologischer Toxizität

Es wird die Dosis um ein Level reduziert, wenn neurologische Komplikationen oder andere nicht hämatologische Toxizitäten Grad 2 nach NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) auftreten, sowie die Therapie abgebrochen bei Toxizitäten  $>$  Grad 2. Bei einer Mukositis  $\geq$  Grad 3 wird die Dosis reduziert. Die Behandlung wird bei kardialen Komplikationen in Form von asymptomatischer Bradykardie, isolierten und asymptomatischen ventrikulären Extrasystolen oder eines AV-Block 1. Grades unter Monitoring fortgesetzt.

Beim Auftreten von Hypersensitivitätsreaktionen wie die einer therapiebedingten Hypotonie, eines Angioödems, Atemnot und einer generalisierten Urticaria soll die Infusion von Epirubicin bzw. Docetaxel unterbrochen werden. Bei anderen Hypersensitivitätsreaktionen bleibt es der Beurteilung des behandelnden Arztes überlassen, ob die Infusion fortgesetzt wird. Das Auftreten der genannten Hypersensitivitätsreaktionen unter der Therapie mit Docetaxel hat einen Ausschluss aus der Studie zu Folge.

#### **3.4.4 Abbruchkriterien**

Zum Abbruch der Therapie führen schwere unerwünschte Ereignisse in Folge der Therapie.

Ein unerwünschtes Ereignis wird als schwerwiegend (SAE) definiert, wenn es:

- letal oder lebensbedrohlich ist
- zu einer schwerwiegenden oder permanenten Behinderung führt
- eine Hospitalisierung notwendig macht oder eine solche verlängert
- ein sekundäres Malignom ist
- eine genetische Missbildung ist
- Folge einer Überdosierung ist.

Es gelten als Abbruchkriterien:

- eine lebensbedrohliche hämatologische Toxizität
- eine neurologische Toxizität >Grad 2 nach NCI-CTC
- eine kardiale Toxizität in Form einer therapiebedürftigen Arrhythmie, eines AV-Block 2. und 3. Grades, eines Abfalls der LVEF um über 20% oder um über 10% und unter den Normalwert der behandelnden Klinik
- gravierende Organtoxizitäten > Grad 2 nach NCI-CTC ( als Ausnahmen gelten: Alopezie, Mukositis, Erbrechen und Myalgie/Arthralgie )
- Tod der Patientin
- Weigerung der Patientin, die Therapie weiter protokollgemäß durchführen zu lassen
- signifikante Protokollverletzung durch die Patientin oder den behandelnden Arzt
- Progression der Erkrankung

- Therapieverschiebung um mehr als zwei Wochen aufgrund bestehender Hämatoxizität.

### **3.5 Untersuchungen nach Abschluß der Chemotherapie**

Nach Applikation der letzten zytostatischen Therapie sollen innerhalb einer abschließenden Untersuchung ein EKG und eine Echokardiographie durchgeführt werden. Zusätzlich erfolgt die Bestimmung der Tumormarker CEA und CA 15-3, falls diese vor Beginn der Therapie erhöht waren, sowie FSH und Estradiol bei prätherapeutisch prämenopausalen Patientinnen. Das Differentialblutbild soll bis zur vollständigen Erholung (Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/L$ , absolute Neutrophilenzahl  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ) kontrolliert werden.

## **3.6 Datenerfassung**

### **3.6.1 Evaluation der Toxizität**

Um die Nebenwirkungen und die Toxizität der anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie zu erfassen, wird wie folgt verfahren:

Die hämatologische Toxizität wird durch die Bestimmung der Leukozyten, der Thrombozyten, des Hämoglobins, sowie der neutrophilen Granulozyten untersucht und entsprechend den hämatologischen Toxizitätskriterien nach NCI-CTC eingestuft. Die Dokumentation der unerwünschten Wirkungen wie der Myelotoxizität, der gastrointestinalen, kardialen und neurologischen Symptome erfolgt bei allen Patientinnen, die mindestens einen Zyklus Chemotherapie erhalten haben, ebenfalls nach den Kriterien der NCI-CTC. Beim Auftreten schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse wird untersucht, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Applikation der Chemotherapie besteht.

### **3.6.2 Form der Datenerfassung**

#### **3.6.2.1 Datenerfassung durch Dokumentationsbogen**

Für jede Patientin wird ein eigener Dokumentationsbogen angelegt. Jeder Patientin wird eine Nummer zugeteilt, die Zuordnung erfolgt in der Reihenfolge des Studieneinschlusses. Die Kennzeichnung des Dokumentationsbogens erfolgt zum einen durch die zugeordnete Nummer, zum anderen durch die Initialen der Patientin. Als weitere Kennzeichen werden Geburtsdatum und Tag der Tumorerstdiagnose erfasst.

Das Deckblatt des Dokumentationsbogens ist das Stammdatenblatt. Auf dem Stammdatenblatt wird der Tag der Erstdiagnose, die Art des operativen Eingriffs mit Op-Datum, Größe, Gewicht und Körperoberfläche der Patientin, die Ejektionsfraktion und die behandelnde Klinik erfasst.

Das zweite Blatt des Dokumentationsbogens ist der Tumorbogen. Dort wird die Tumorgröße, der Lymphknotenbefall, Fernmetastasen, der histologische Tumortyp, der Differenzierungsgrad, die Anzahl der befallenen und entfernten Lymphknoten, der Hormonrezeptorstatus, MIB-1 und der HER-2- Score dokumentiert.

Für jeden durchgeführten Therapiezyklus wird ein eigener Bogen angelegt, auf dem die durchgeführte Chemotherapie mit der Dosierung der entsprechenden Medikamente erfasst wird, zusätzlich Größe, Gewicht und Körperoberfläche der Patientin, die Begleitmedikation und der WHO-Performance Index. Zudem wird vermerkt, ob es zu einer Dosisreduktion oder einer Therapieverschiebung kommt.

Der vierte Bogen beinhaltet die Labordaten des Tages der Chemotherapie und die Verlaufsmessungen zwischen den einzelnen Therapiezyklen (Bestimmung des Differentialblutbildes 2 x pro Woche).

Der fünfte und letzte Bogen ist der Bogen, der die Toxizität nach NCI- CTC- Common Toxicity Criteria dokumentiert. Er ist gegliedert in die hämatologische Toxizität (Erfassung von Leukozyten, Thrombozyten, neutrophilen Granulozyten und des Hämoglobinwerts) und die nicht hämatologische Toxizität. Hier werden Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Parästhesien, Schmerzen, Fieber, Infektion, Hautreaktion, Allergie und Alopezie erfasst und in den Schweregraden 0 (keine Toxizität) bis 4 (sehr schwere Toxizität) klassifiziert.

Wird ein unerwünschtes Ereignis nicht durch die vorgegebenen Begriffe erfasst, kann dieses unter einem Feld „Bemerkungen“ genau dokumentiert werden. Anhand dieser Dokumentation können sämtliche im Verlauf der Therapie auftretenden Nebenwirkungen oder Komplikationen sorgfältig erfasst werden. Damit ist eine Aussage über die Durchführbarkeit der vorgestellten sequentiellen Chemotherapie möglich. Zur möglichst lückenlosen Dokumentation der Nebenwirkungen erhalten die Patientinnen Tagebücher für zu Hause, in denen auftretende Nebenwirkungen täglich protokolliert werden können.

### **3.6.2.2 Internetbasierte Datenerfassung**

Zusätzlich zur Datenerfassung durch handschriftliche Dokumentationsbögen besteht die Möglichkeit, die Daten internetbasiert zu erfassen. Dafür steht eine von der Firma Trium- Analysis Online GmbH eigens für die Studie entworfene Internetplattform zur Verfügung, die erstmals ein komplett internetbasiertes Datenmanagement ermöglicht. Somit ist jedem an der Studie teilnehmenden Zentrum die Möglichkeit gegeben, die Daten über das Internet zu erfassen.

Für die Übertragung zwischen dem Webbrowser und dem Server wird ein sicheres Übertragungsprotokoll verwendet, was sich durch die Verwendung des Präfixes „https“ auszeichnet. Jeder zur Eingabe Berechtigte erhält ein Passwort und das damit verbundene Benutzerprofil. Je nach Benutzerprofil können die Daten eingegeben oder auch nur eingesehen werden. Welche Zugriffsrechte die Prüfarzte innerhalb der Anwendung besitzen, wird vom Administrator bzw. der Studienleitung festgelegt. Diese Rechte werden bei jedem Login- Versuch im Hintergrund überprüft und entsprechend zugeordnet.

Die Prüfarzt- Berechtigung beinhaltet die Möglichkeit, Patientinnen des eigenen Zentrums hinzuzufügen, anzusehen, zu bearbeiten und zu löschen. Mit Ausnahme der Ein- und Ausschlusskriterien können alle Formulare nachträglich bearbeitet werden.

Die Eingabefelder in der internetbasierten Datenerfassung sind identisch mit denen der handschriftlichen Dokumentationsbögen. Über eine so genannte Navigationsleiste kann der Prüfarzt die einzelnen Bögen (Stammdaten, Tumor- und Verlaufsbogen, CTC-Toxizität) aufrufen und ausfüllen. Bei unkorrekter Eingabe wird der Eingebende auf diesen Fehler hingewiesen und kann sofort eine Korrektur



vornehmen. Die Studienleitung überprüft ebenfalls die aktuellen Eingaben und kann sich bei Fragen an den jeweiligen Prüfarzt wenden. Somit ist eine schnelle und sorgfältige Erfassung der Daten möglich.

Es ist den Prüfarzten zu jeder Zeit möglich, Daten zu erfassen.

Jedem Prüfarzt wird ein „Benutzermanual“ ausgehändigt, in dem schrittweise die Benutzung des Programms erklärt wird.

### **3.6.2.3 Studienziel**

Im Rahmen dieser Studie soll primär die Frage beantwortet werden, ob die vorgesehene Chemotherapie in einem hohen Prozentsatz praktikabel ist. Dies bedeutet, bei wie vielen Patientinnen die Chemotherapie appliziert werden kann ohne Dosisreduktionen, Therapieverzögerungen oder Therapieabbrüche. Diese Aussage sollte soweit abgesichert sein, dass mit dem geprüften Chemotherapieschema der Übergang in eine geplante randomisierte Phase III Studie vertretbar ist.

Durch klinische Erfahrung mit adjuvanter Chemotherapie beim Mammakarzinom wird eine Rate von den Therapieverlauf relevant beeinflussenden Komplikationen in einer Höhe von 10-15 % als akzeptabel angesehen.

Wichtig erscheint es, das Design der Studie so zu wählen, dass nicht fälschlicher Weise die Komplikationsrate als zu niedrig beurteilt wird. Das würde in der geplanten Phase III Studie zum Einsatz eines nicht praktikablen experimentellen Studienarms führen.

#### **3.6.2.3.1 Datenmanagement**

Die Daten werden zentral per EDV erfasst und ausgewertet.

Die folgende Software wird verwendet:

BASE SAS, SAS/Stat und SAS/ Graph von SAS Institute Inc., Cary, NC, USA

S-PLUS, AXUM by MathSoft, Inc., Cambridge, MA, USA

Report/DialogTestimate/Nsurv der Fa. IDV, Gauting

VisualFoxpro für Windows von der Fa. Microsoft, Unterschleißheim.

### 3.6.2.3.2 Fallzahlberechnung

Die Fallzahlberechnung basiert auf einem einstufigen Design von Fleming [15]. Die Rahmenbedingungen dieses Designs basieren darauf, dass die Therapie als nicht praktikabel angesehen wird, wenn bei nur 75 % oder weniger der Patientinnen diese ohne Einschränkungen durchführbar ist. Dagegen wird sie als sehr aussichtsreich angesehen, wenn die Therapie bei 90 % der Fälle problemlos durchgeführt werden kann.

Die Wahrscheinlichkeit, die Therapie irrtümlich als gut praktikabel (> 90%) zu bezeichnen, obwohl die wahre Praktikabilitätsrate unter 75 % liegt, soll nur 5 % betragen ( $\alpha$ -Fehler).

Die Wahrscheinlichkeit, die Therapie irrtümlich als nicht praktikabel zu verwerfen, obwohl die wahre Praktikabilitätsrate hoch (> 90 %) ist, soll 20 % betragen ( $\beta$ -Fehler). Nach diesen Parametern lässt sich eine benötigte Fallzahl von  $n = 42$  Patientinnen errechnen, die bezüglich der Durchführbarkeit auswertbar sind.

Die Präzision der Abschätzung der Praktikabilitätsrate ist in der folgenden Tabelle beschrieben, für tatsächlich ermittelte Ergebnisse:

Tabelle 7: Praktikabilitätsrate bei 42 geplanten Patientinnen

Fallzahl	Anzahl mit nicht akzeptablem Therapieverlauf (Rate)	Exaktes 90%-Konfidenzintervall
42	4 ( $\approx 10\%$ )	3-20%
42	6 ( $\approx 15\%$ )	6-26%
42	8 ( $\approx 20\%$ )	10-32%

Dies bedeutet, wenn bei geplanten 42 Patientinnen bei 4 ( $\approx 10\%$ ) Patientinnen ein nicht akzeptabler Verlauf auftritt, liegt das 90%ige Konfidenzintervall, das heißt die mit 90%iger Sicherheit bestimmte „wahre“ Rate zwischen 3 und 20%. Bei nicht akzeptablem Verlauf bei 6 Studienteilnehmerinnen liegt die „wahre“ Rate zwischen 6 und 26%, bei 8 Patientinnen mit nicht akzeptablem Verlauf liegt das 90%ige Konfidenzintervall zwischen 10 und 32%.

### **3.6.2.3.3 Auswertkategorien der Patientinnen**

Patientinnen, bei denen ein grober Verstoß gegen die Aufnahmekriterien vorliegt („non-eligible“), werden von der statistischen Analyse ausgeschlossen. Über diese Fälle wird lediglich kasuistisch berichtet.

Alle übrigen Patientinnen fließen im Sinne einer „Intention-to-treat-Analyse“ in die Bewertung des primären Zielkriteriums, Praktikabilität, ein, soweit die Patientin nicht eindeutig aus einem Grund vorzeitig ausscheidet, der in keinem Zusammenhang mit einer therapiebedingten Komplikation steht.

Alle Patientinnen, die mindestens einen Therapiezyklus gemäß Protokoll erhalten haben, sind bezüglich der Toxizität auswertbar.

### **3.6.2.4 Statistisches Verfahren**

Die Analyse aller Parameter erfolgt deskriptiv unter Angabe von Häufigkeiten, Mittelwerten, Medianen, Wertebereichen und Konfidenzintervallen. Bei eventuell zum Vergleich von Subgruppen durchgeführten statistischen Tests werden explizite p-Werte angegeben. Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus in Hinblick auf eine Multiplizität der Analyse wird in der Regel nicht vorgenommen, so dass die p-Werte einen auf den Einzelvergleich und nicht auf das Gesamtexperiment bezogenen  $\alpha$ -Fehler reflektieren.

Es werden folgende statistische Methoden für die Auswertung der Daten verwendet:

- Praktikabilitäts- und Nebenwirkungsraten werden in ihrem exakten Konfidenzintervall berechnet und je nach Ausprägungsart und Umfang mittels des Fisher's Exact Tests, des  $\chi^2$ -Tests oder des Mantel Haenzel Tests (bzw. COCHRAN/ARMITAGE) verglichen.
- Kontinuierliche Parameter (wie Laborwerte) werden anhand ihrer Kennwerte charakterisiert und mittels des Wilcoxon- Tests für verbundene bzw. unverbundene Stichproben verglichen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientinnen

Das Patientenkollektiv dieser Untersuchung setzt sich aus Patientinnen zusammen, die in den Jahren 1999 bis 2000 mit einem primären Mammakarzinom und 1 - 3 befallenen axillären Lymphknoten im Rahmen einer Phase II- Studie eine adjuvante sequentielle Chemotherapie mit Epirubicin und Docetaxel erhielten.

Insgesamt konnten 32 Patientinnen in die Phase II- Studie aufgenommen werden. Die Patientinnen wurden von 7 Zentren in Deutschland in die Studie eingeschlossen, die meisten (15 Patientinnen = 46,9%) von der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar in München.

Tabelle 8: Rekrutierende Zentren in Deutschland

	<b>Klinik</b>	<b>N</b>	<b>Anteil (%)</b>
<b>1</b>	<b>Frauenklinik rechts der Isar, TU München</b>	15	46.9
<b>2</b>	<b>Frauenklinik der Medizinischen Hochschule Hannover</b>	8	25.0
<b>3</b>	<b>Frauenklinik Großhadern LMU München</b>	3	9.4
<b>4</b>	<b>Universitätsfrauenklinik Ulm</b>	2	6.3
<b>5</b>	<b>Gynäkologische Abteilung, Kreis Krankenhaus Ebersberg</b>	2	6.3
<b>6</b>	<b>Gynäkologische Abteilung, Kreis Krankenhaus Sigmaringen</b>	1	3.1
<b>8</b>	<b>Universitätsfrauenklinik Innenstadt, LMU München</b>	1	3.1

Von 32 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen waren insgesamt 31 Patientinnen auswertbar, da eine Patientin sofort nach Studieneinschluß aufgrund einer Studienprotokollverletzung von der weiteren Therapie ausgeschlossen wurde (der Patientin wurde fälschlicherweise an einem Tag Epirubicin und im Anschluss Docetaxel appliziert).

#### 4.1.1 Patientencharakteristika

Vor Beginn des ersten Chemotherapiezyklus wurde eine kardiale Diagnostik (EKG und Echokardiographie) bei allen Patientinnen durchgeführt. Insbesondere wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mittels Echokardiographie ermittelt. Bei allen eingeschlossenen Patientinnen zeigten sich die Untersuchungen ohne pathologischen Befund.

Zur Verlaufskontrolle der hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizität wurden folgende Laborparameter als Ausgangswert erfasst: Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, Kreatinin, GOT und GPT.

Zur Berechnung der Zytostatikadosis wurde die Körperoberfläche der Patientinnen mittels Rechenschieber durch Eingabe von Gewicht (kg) und Größe(cm) ermittelt. Die Körpergröße der Patientinnen lag zwischen 150 cm und 172 cm, das Gewicht variierte zwischen 48 kg und 110 kg.

Tabelle 9: Größe (cm), Gewicht (kg) und Körperoberfläche (m<sup>2</sup>) der Patientinnen

	Größe in cm	Gewicht in kg	Körperoberfläche in m <sup>2</sup>
N	31	31	
Mittelwert	162.7	67.1	1.711
Standardabweichung	6.0	14.8	0.162
Minimum	150	48	1.45
Maximum	172	110	2.15
Median	165	61	1.70

Das mediane Alter der Patientinnen betrug 51 Jahre. Bei Therapiebeginn war die jüngste Patientin 27 Jahre alt, die älteste 70 Jahre.

Tabelle 10: Altersverteilung in Jahren

Alter (Jahre)	N	31
	Mittelwert	47.8
	Standardabweichung	12.1
	Minimum	27
	Maximum	70
	Median	51

Entsprechend der WHO- Klassifizierung des Allgemeinzustandes bestand bei 19 Patientinnen vor Beginn der Chemotherapie volle Arbeitsfähigkeit (WHO-Grad 0= „keinerlei Beschwerden“), bei 8 Patientinnen war diese gering eingeschränkt (WHO-Grad1) und bei 4 Patientinnen stärker eingeschränkt (WHO-Grad 2).

Tabelle 11: Allgemeinzustand nach WHO

WHO- Grad	N	Anteil (%)
0	19	61,3
1	8	25.8
2	4	12.9

Von den 31 Patientinnen befanden sich 15 (48,4%) vor der Menopause und 16 (51,6%) nach der Menopause.

## 4.2 Operation

26 Patientinnen (83,9%) waren brusterhaltend operiert worden, bei 5 Patientinnen (16,1%) war eine modifiziert radikale Mastektomie durchgeführt worden.

Tabelle 12: Operationsmethoden

Operationsverfahren	N	Anteil (%)
BET	26	83.9
Mastektomie	5	16.1

Alle Patientinnen erhielten eine Axilladisektion mit obligatorischer Entfernung der Lymphknoten aus Level I und Level II. Histologisch sollten laut Studienprotokoll mindestens 10 axilläre Lymphknoten nachgewiesen werden. Bei einer Patientin wurden nur 8 entfernte Lymphknoten dokumentiert. Im Median wurden 17 axilläre Lymphknoten entfernt.

Tabelle 13: Anzahl der entfernten Lymphknoten

Anzahl der entfernten Lymphknoten	N	31
	Mittelwert	16.4
	Standardabweichung	5.2
	Minimum	8
	Maximum	29
	Median	17

## 4.3 Tumorcharakteristika

### 4.3.1 TNM-Stadium und Grading

Die pathologisch bestimmte Tumorgröße betrug bei 15 Patientinnen (48,4%) mehr als 1cm, aber nicht mehr als 2cm entsprechend einem Tumorstadium p T1c.

Bei 10 Patientinnen (32,3%) lag ein Tumor von mehr als 2cm, aber nicht mehr als 5cm in größter Ausdehnung vor (pT2). Im Einzelnen kam es zu folgender Verteilung der pT- Stadien:

Tabelle 14: T-Stadium

pT- Stadium	N	Anteil (%)
pT1a	2	6.5
pT1b	2	6.5
pT1c	15	48.4
pT2	10	32.3
pT3	2	6.5

Der Differenzierungsgrad der Karzinome (Grading) wurde vom Pathologen nach Bloom und Richardson bestimmt. Hierbei betrug der Anteil geringgradig differenzierter Tumoren 54,8% (G3), 38,7% der Tumore waren mäßig differenziert (G2) und 6,5% gut differenziert (G1).

Tabelle 15: Grading

Grading	N	Anteil (%)
G1	2	6.5
G2	12	38.7
G3	17	54,8



Nach Entnahme und histologischer Aufarbeitung der entnommenen Lymphknoten zeigte sich, dass bei 11 Patientinnen (35,5%) 2 Lymphknoten, bei weiteren 11 Patientinnen (35,5%) 1 und bei 9 Patientinnen (29%) 3 Lymphknoten befallen waren.

Tabelle 16: Anzahl der befallenen Lymphknoten

Befallene Lymphknoten	N	Anteil (%)
1	11	35.5
2	11	35.5
3	9	29.0

Vorraussetzung für den Studieneinschluss war der Ausschluss einer Fernmetastasierung mit Hilfe von Oberbauchsonographie, Röntgen-Thorax und Skelettszintigraphie, sowie Mammographie der kontralateralen Brust.

Damit konnte bei allen 31 eingeschlossenen Patientinnen ein M0 Stadium nachgewiesen werden.

### 4.3.2 Histologische Charakteristika

Die histologische Aufarbeitung des Tumorgewebes ergab bei 25 Patientinnen ein invasiv duktales Karzinom, bei 4 ein invasiv lobuläres und bei 2 Patientinnen ein medulläres Karzinom.

Tabelle 17: Histologischer Tumortyp

Histologie	N	Anteil (%)
Invasiv duktal	25	80.6
Invasiv lobulär	4	12.9
Medullär	2	6.5

### 4.3.3 Hormonrezeptor- und HER-2-Status

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen erfolgte die immunhistochemische Bestimmung des Östrogen- und des Progesteronrezeptorstatus. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung des HER-2-Status mit Hilfe des DAKO-Herceptests<sup>®</sup>. 25 von 31 Tumoren waren östrogenrezeptorpositiv (80,6%), 17 progesteronrezeptorpositiv (54,8%).

Eine HER-2 Überexpression (Score 3+) lag bei 10 von 31 Tumoren (32,3%) vor.

Tabelle 18: Hormonrezeptor- und HER-2- Status

	positiv	negativ
Östrogenrezeptor	25 (80.6%)	6 (19.6%)
Progesteronrezeptor	17 (54.8%)	14 (45.2%)
HER-2	10 (32.3%)	21 (67.7%)

## 4.4 Chemotherapie

### 4.4.1 Anzahl der applizierten Zyklen

Bei den 31 für die Studie auswertbaren Patientinnen wurden insgesamt 168 von 192 geplanten Zyklen (Epirubicin und Docetaxel) appliziert. Median waren das 6 und im Mittel 5 Zyklen pro Patientin. Bei 24 Patientinnen konnte die angestrebte Zykluszahl von 6 Therapiezyklen durchgeführt werden. Eine Patientin wurde nach der ersten Gabe der Chemotherapie aus der Studie ausgeschlossen, da ihr fälschlicherweise Epirubicin und Docetaxel sequentiell an einem Tag appliziert wurde.

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und applizierten Chemotherapiezyklen (Epi=Epirubicin, Doc= Docetaxel)

Zyklus Nr.	Anzahl der Patientinnen, die den angegebenen Zyklus erhalten haben				Anzahl der Patientinnen mit Therapieende nach dem angegebenen Zyklus	
1	Epi	31	(100.0%)			1 (3,2%)
2	Epi	30	(96.8%)			1 (3.2%)
3	Epi	29	(93.5%)			1 (3.2%)
4	Doc	28	(90.3%)	28	(100.0%)	3 (9.7%)
5	Doc	25	(80.6%)	25	(89.3%)	1 (3.2%)
6	Doc	24	(77.4%)	24	(85.7%)	24 (77.4%)

## 4.5 Dosismodifikationen

Dosismodifikationen wurden entsprechend den Vorgaben des Studienprotokolls (siehe Methodenteil) durchgeführt.

### 4.5.1 Dosisreduktionen

Bei insgesamt 7 Patientinnen kam es zu einer Dosisreduktion. Unter der Therapie mit Epirubicin wurde bei einer Patientin die Dosis reduziert, unter der Therapie mit Docetaxel bei 6 Patientinnen.

Für Epirubicin wurde eine Dosisreduktion um ein Dosislevel (90 statt 120mg/m<sup>2</sup> KOF) bei einer Patientin auf Grund einer stark ausgeprägten Leukopenie NCI-CTC Grad 3 und einer Stomatitis NCI-CTC Grad 3 für zwei Zyklen notwendig.

Docetaxel wurde bei sechs Patientinnen und insgesamt neun Therapiezyklen um ein Dosislevel reduziert (75mg/m<sup>2</sup> statt 100mg/m<sup>2</sup> KOF). Alle diese Dosisreduktionen erfolgten aus nicht- hämatologischen Toxizitätsgründen. Eine Patientin litt nach dem 5. Zyklus unter starker Myalgie (Grad 3), Nagelveränderung mit Lockerung und späterem Totalverlust aller Fingernägel, sowie schweren Muskelschmerzen. Nach dem 4. Zyklus wurde bei einer anderen Patientin eine neurosensorische Toxizität Grad 3-4 in den Grundphalangen, eine Mukositis Grad 3, sowie eine Flüssigkeitsretention Grad 3 diagnostiziert. Mukositis Grad 2, Myalgie Grad 3 und Neurotoxizität waren die Gründe für eine Verringerung der Dosis im 5. und 6. Zyklus bei einer weiteren Patientin. Eine Neurosensorische Toxizität, die sich durch Taubheitsgefühle in den Fingerspitzen und den Fußsohlen zeigte, sowie Übelkeit Grad 3 und massive Muskelschmerzen führte zur Dosisreduktion der Zyklen 5 und 6 bei Patientin Nr.19. Eine Hautveränderung, die sich durch ein ausgeprägtes Erythem an den Handinnenflächen und Fußsohlen äußerte, führte im 5. Zyklus zu einer Reduktion der vorgesehenen Dosis bei Patientin Nr.34.

Nach dem 5. Zyklus wurde bei einer Patientin Haut- und Nagelveränderungen Grad 3 festgestellt.

Die Tabelle 20 gibt einen Überblick über die Dosisreduktionen in Bezug auf die einzelnen Zyklen der Medikamente und die Anzahl der Patientinnen, Tabelle 21

bezogen auf die einzelnen Patientinnen mit Angabe der Gründe für die Dosisreduktionen.

Tabelle 20: Dosisreduktionen bezogen auf die einzelnen Zyklen (Epi=Epirubicin, Doc=Docetaxel)

Zyklus	Med.	Zyklus			Patientinnen		
		Keine Dosisreduktion	Dosisreduktion		Keine Dosisreduktion	Dosisreduktion	
1	Epi	31 (100.0%)			31 (100.0%)		
2	Epi	29 (96.6%)	1 (3.3%)		29 (96.6%)	1 (3.3%)	
3	Epi	28 (96.5%)	1 (3.4%)		28 (96.5%)	1 (3.4%)	
<b>Summe</b>	<b>Epi</b>	<b>88 (97.7%)</b>	<b>2 (2.3%)</b>		<b>30 (96.8%)</b>	<b>1 (3.1%)</b>	
<b>Summe</b>	<b>Doc</b>	<b>28 (100.0%)</b>			<b>28 (100.0%)</b>		
	<b>Doc</b>	<b>21 (84.0%)</b>	<b>4 (16.0%)</b>		<b>21 (84.0%)</b>	<b>4 (16.0%)</b>	
	<b>Doc</b>	<b>19 (79.1%)</b>	<b>5 (20.8%)</b>		<b>19 (79.1%)</b>	<b>5 (20.8%)</b>	
	<b>Doc</b>	<b>68 (88.3%)</b>	<b>9 (11.6%)</b>		<b>22 (78.5%)</b>	<b>6 (21.4%)</b>	
<b>Gesamt</b>		<b>156 (93.4%)</b>	<b>11 (6.5%)</b>		<b>24 (77.4%)</b>	<b>7 (22.5%)</b>	

Tabelle 21: Ursachen für Dosisreduktionen bezogen auf die einzelnen Patientinnen mit Angabe der dosisreduzierten Zyklen (PID= Patientenidentifikation, Epi=Epirubicin, Doc= Docetaxel)

PID	Zentrum	Zyklus	Med.	Toxizität	Grund
1	1	6	Doc	nicht-hämatologische Toxizität	Myalgie Grad 3, Nagelveränderung Grad 3/4
3	1	5	Doc	nicht-hämatologische Toxizität	Neurotoxizität Grad 3/4, Flüssigkeitsretention Grad 3/4
3	1	6	Doc	nicht-hämatologische Toxizität	Neurotoxizität Grad 3/4, Flüssigkeitsretention Grad 3/4
5	1	2	Epi	hämatologische Toxizität	Leukopenie Grad 3, Stomatitis Grad 3
5	1	3	Epi	hämatologische Toxizität	Leukopenie Grad 3, Stomatitis Grad 3
11	2	6	Doc	nicht-hämatologische Toxizität	Haut-und Nagelveränderungen Grad 3
18	1	5	Doc	nicht-hämatologische Toxizität	Mukositis Grad 2, Neurotoxizität Grad 3
18	1	6	Doc	nicht-hämatologische Toxizität	Mukositis Grad 2, Neurotoxizität Grad 3
19	1	5	Doc	nicht-hämatologische Toxizität	Neurotoxizität Grad 2, Myalgie Grad 3, Nausea Grad 3
19	1	6	Doc	nicht-hämatologische Toxizität	Neurotoxizität Grad 2, Myalgie Grad 3, Nausea Grad 3
34	8	5	Doc	nicht-hämatologische Toxizität	Hautveränderung Grad 3/4

#### 4.5.2 Intervallverlängerungen

Eine Verlängerung des Zyklusintervalls war bei 3 Patientinnen und insgesamt 4 Zyklen erforderlich. Jeweils 2 Zyklen wurden unter Therapie mit Epirubicin und 2 unter Therapie mit Docetaxel verlängert.

Eine Patientin musste den 2. Zyklus, eine weitere Patientin den 3. Zyklus Epirubicin wegen eines grippalen Infektes verschieben. Unter Docetaxel- Therapie kam es ebenfalls in 2 Fällen zu einer Zyklusverschiebung, jeweils im 6. Zyklus. Ursache hierfür war bei einer Patientin ein reduzierter Allgemeinzustand mit Anämie und bei einer Patientin eine Bronchitis mit Verdacht auf Lungenödem, welches sich im weiteren Verlauf nicht bestätigte.

Tabelle 22: Zyklusverschiebungen unter der Chemotherapie mit Epirubicin und Docetaxel (Med.=Medikament, Epi= Epirubicin, Doc= Docetaxel)

Zyklus	Med.	Anzahl pro Zyklus			Anzahl pro Patientin		
		Keine Zyklusverschiebung	Zyklusverschiebung		Keine Zyklusverschiebung	Zyklusverschiebung	
1	<b>Epi</b>	31 (100.0%)			31 (100.0%)		
2	<b>Epi</b>	27 (96.4%)	1 (3.5%)		27 (96.4%)	1 (3.5%)	
3	<b>Epi</b>	25 (96.1%)	1 (3.8%)		25 (96.1%)	1 (3.8%)	
Summe	<b>Epi</b>	83 (97.6%)	2 (2.3%)		29 (93.7%)	2 (6.5%)	
4	<b>Doc</b>	24 (100.0%)			24 (100.0%)		
5	<b>Doc</b>	21 (100.0%)			21 (100.0%)		
6	<b>Doc</b>	15 (88.2%)	2 (11.7%)		15 (88.2%)	2 (11.7%)	
Summe	<b>Doc</b>	60 (96.7%)	2 (3.2%)		22 (91.6%)	2 (8.3%)	
Gesamt		143 (97.2%)	4 (2.7%)		28 (90.3%)	3 (9.7%)	

Tabelle 23: Ursachen für Zyklusverschiebungen (PID= Patientenidentifikation, Med.= Medikament, Epi= Epirubicin, Doc= Docetaxel)

PID	Zentrum	Zyklus	Med.	Toxizität	Grund
26	2	3	Epi	nicht-hämatologische Toxizität	Grippaler Infekt
28	3	6	Doc	nicht-hämatologische Toxizität	Bronchitis, Verdacht auf Lungenödem
35	4	2	Epi	nicht-hämatologische Toxizität	Grippaler Infekt
35	4	6	Doc	hämatologische Toxizität	Hämatopoetische Erholung nach Anämie

#### 4.5.3 Vorzeitige Therapieabbrüche

Zu einem Abbruch der Therapie kam es in acht Fällen, davon viermal während der drei Epirubicin Zyklen. Zusätzlich wurde bei einer Patientin die Behandlung nach dem ersten Zyklus beendet und die Patientin wegen einer Protokollverletzung durch den behandelnden Arzt (Gabe von Epirubicin und Docetaxel am gleichen Tag) aus der Studie ausgeschlossen. Bei einer anderen Patientin kam es nach der Applikation von Epirubicin im ersten Zyklus über einen zentralen Venenkatheter zu einer tiefen Armvenenthrombose der linken V.jugularis und der V. subclavia. Die Patientin wurde daraufhin aus der Studie ausgeschlossen. Eine Patientin litt nach dem ersten Zyklus Epirubicin an einer Leukopenie Grad 3, Anämie Grad 3 und einer schweren Seitenstrangangina, die antibiotisch behandelt werden musste. Eine schwere Wundinfektion im zweiten Zyklus mit Verdacht auf Sepsis führte bei einer weiteren Patientin zum Therapieabbruch. Im dritten Zyklus von Epirubicin wurde bei einer Patientin wegen einer hypertensiven Krise die Chemotherapie beendet.

Unter Docetaxel waren ebenfalls 4 Abbrüche zu beobachten: dabei war bei 3 Patientinnen ein „Fluid-Retention-Syndrom“ (generalisierte Flüssigkeitseinlagerung mit Pleuraerguß) zu beobachten, bei einer Patientin kam es nach dem 1. Zyklus Docetaxel zu starker Beeinträchtigung des Allgemeinbefinden mit generalisierten Schmerzen, so dass die Patientin eine weitere Docetaxelbehandlung ablehnte.

Tabelle 24: Therapieabbrüche und Ursachen (PID= Patientenidentifikation, Med.= Medikament; Epi= Epirubicin, Doc= Docetaxel)

PID	Zentrum	Zyklus	Med.	Grund
10	1	1	Epi	Leukopenie Grad 3, Anämie Grad 3, Seitenstrangangina
14	2	5	Doc	Fluid-retention Syndrom
17	2	4	Doc	Fluid-retention Syndrom
21	1	1	Epi	Armvenenthrombose
23	1	2	Epi	Wundinfektion mit Verdacht auf Sepsis
26	2	3	Epi	Hypertensive Krise während Chemotherapie
27	2	4	Doc	Fluid-retention Syndrom
30	2	4	Doc	Schmerzen Grad 4



## 4.6 Toxizität

Für die graphischen Darstellungen und statistischen Berechnungen wurde die hämatologische und nicht hämatologische Toxizität im Gesamtkollektiv, für die einzelnen Medikamente Epirubicin und Docetaxel getrennt, untersucht. Für Epirubicin lagen 91 auswertbare Zyklen vor und für die Docetaxel- Therapie 77 Zyklen.

Die Verträglichkeit der Chemotherapie wurde entsprechend der NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) dokumentiert (siehe Anhang).

### *Hämatologische Toxizität*

Erwartungsgemäß führte die durchgeführte Chemotherapie vor allem zu einer Leukopenie und Neutropenie. Ausgeprägte Leukopenien (Grad 3/4) traten bei 13 Patientinnen (38,7%) unter Epirubicin und bei 11 Patientinnen (39,2%) unter Docetaxel auf. Febrile Neutropenien wurden bei 2 Patientinnen, beide nach Epirubicingabe, dokumentiert und führten jeweils zum Therapieabbruch. Eine dieser Patientinnen hatte zusätzlich eine Anämie Grad 3, bei 5 Patientinnen trat eine Anämie Grad 2 (4 unter Epirubicin, 1 unter Docetaxel) auf.

Eine Thrombozytopenie Grad 2 war nur bei einer Patientin zu beobachten (s. Tabelle 25,26).

Die folgenden Tabellen und Graphiken geben einen Überblick über die aufgetretenen hämatologischen Toxizitäten.

Tabelle 25:Hämatologische Toxizität nach Gabe von Epirubicin. Angegeben ist jeweils die maximale Toxizität pro Patientin

NCI-Toxizitätsgrad	0		1		2		3		4	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
<b>Anämie</b>	12	38.7	14	45.1	4	12.9	1	3,2	0	
<b>Leukopenie</b>	3	9.6	8	25.8	8	25.8	12	38.7	1	3,2
<b>Thrombopenie</b>	20	64.5	8	25.8	1	3.2	0		0	

Tabelle 26: Hämatologische Toxizität nach Gabe von Docetaxel. Angegeben ist jeweils die maximale Toxizität pro Patientin

NCI-Toxizitätsgrad	0		1		2		3		4	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Anämie	8	28.5	19	67.8	1	3.5	0		0	
Leukopenie	4	14.2	9	32.1	4	14.2	11	39.2	0	
Thrombopenie	22	78.5	3	10.7	0		0		0	

#### 4.6.1 Hämatologische Toxizität nach Gabe von Epirubicin

##### *Anämie*

Unter der Chemotherapie mit Epirubicin trat eine Anämie NCI-CTC Grad 1 bei 14 Patientinnen (45,1%) auf, bei 4 Patientinnen (12,9%) wurde eine Anämie Grad 2 und bei einer Patientin eine Anämie Grad 3 festgestellt. Bei keiner Patientin war eine Therapie in Form einer Bluttransfusion oder Erythropoietingabe notwendig.

Die Mittelwerte der Hämoglobinverläufe sind in der Tabelle 27 dargestellt. Der mittlere Ausgangswert vor dem 1. Zyklus lag bei 12,7 g/dl, der Nadir lag in der 3. Woche bei 12,2 g/dl. Der Ausgangswert vor dem 2. Zyklus lag bei 12,0 g/dl, der Nadir wurde mit 11,5 g/dl in der 2. Woche gemessen. In der dritten Woche stieg der Hämoglobinwert wieder leicht an, so dass ein Wert von 12,1 g/dl gemessen werden konnte. Während des 3. Zyklus erreicht der Hämoglobinwert seinen Nadir bei 11,2 g/dl in der 2. Woche. Dies stellt auch den absoluten Nadir der drei Zyklen Epirubicin da.

##### *Leukopenie*

Während der Therapie mit Epirubicin lag der mittlere Ausgangswert der Leukozyten bei 7,3 G/l, der Nadir bei 3,1 G/l in der 2. Zykluswoche. Die Leukozytenwerte verhielten sich im weiteren Verlauf ähnlich: im 2. und 3. Zyklus lag der mittlere Leukozytennadir bei jeweils 3,0 G/l (siehe Tabelle 28).

Nach NCI-CTC klassifiziert, wurde bei 8 Patientinnen (25,8%) eine Leukopenie Grad 2, bei insgesamt 12 Patientinnen (38,7%) eine Leukopenie Grad 3 und bei einer Patientin (3,2%) eine Leukopenie Grad 4 festgestellt.

#### *Thrombopenie*

Eine Thrombozytopenie Grad 1 wurde bei 8 Patientinnen (25,8%) und eine Thrombopenie Grad 2 bei einer Patientin (3,2%) dokumentiert. Eine Thrombopenie Grad 3 und Grad 4 wurde nicht beobachtet.

Die Mittelwerte sind in Tabelle 29 dargestellt. Auch bei den Thrombozyten lag der Nadir in jedem Zyklus in der 2. Woche: 239 G/l im 1. Kurs, 251 G/l im 2. Kurs und 251 G/l im 3. Kurs.

### **4.6.2 Hämatologische Toxizität nach Gabe von Docetaxel**

#### *Anämie*

Unter der Chemotherapie mit Docetaxel trat eine Anämie NCI-CTC Grad 1 bei 19 Patientinnen (67,8%) auf und bei einer Patientin (3,2%) eine Anämie Grad 2 im 2. Zyklus Docetaxel. Die Patientin erhielt zwei Erythrozytenkonzentrate, der 3. Zyklus wurde dosisreduziert.

Die Mittelwerte der Hämoglobinverläufe sind in der Tabelle 27 dargestellt. Der mittlere Ausgangswert lag bei 12,0 g/dl. Während der drei Zyklen kam es nach einem anfänglichen Absinken, Nadir 11,3 g/dl in der 2. Woche, insgesamt zu einer hämatopoetischen Erholung. Im Mittel lagen die Werte nach dem 3. Zyklus Docetaxel in der 3. Woche bei 12,6 g/dl.

#### *Leukopenie*

Die Mittelwerte der Leukozytenverläufe sind in der Tabelle 28 dargestellt. Der Ausgangswert vor Gabe der Chemotherapie liegt bei 7,4 G/l im 1. Zyklus, bei 13,6 G/l im 2. Zyklus und bei 12,2 G/l im 3. Zyklus. Die Leukozytenerhöhung vor Gabe der Chemotherapie ist auf die Begleitmedikation mit Dexamethason zurückzuführen. Der

Nadir liegt im 1. und 3. Zyklus in der 1. Woche mit 3,5 G/l bzw. 2,8 G/l, im 2. Zyklus in der 2. Woche mit 2,6 G/l.

Insgesamt konnten, nach NCI-CTC klassifiziert, bei 9 Patientinnen (32,1%) eine Leukopenie Grad 1, bei 4 Patientinnen (14,2%) eine Leukopenie Grad 2 und bei 11 Patientinnen (39,2%) eine Leukopenie Grad 3 festgestellt werden.

### *Thrombopenie*

Die in Tabelle 29 dargestellten Mittelwerte der Thrombozyten zeigen, dass unter der Therapie mit Docetaxel keine großen Schwankungen in der Thrombozytenzahl festzustellen sind.

Der Ausgangswert vor Beginn der Docetaxelgabe lag bei 451 G/l. Der Nadir lag mit 266 G/l in der 1. Woche des 3. Zyklus. Der Abschlusswert in der dritten Woche des letzten Zyklus lag bei 409 G/l.

Nach NCI-CTC wurden bei 3 Patientinnen (10,7%) eine Thrombopenie Grad 1 festgestellt. Eine Thrombopenie Grad 2, 3 und 4 trat in keinem Fall auf.

### **4.6.3 Hämatologische Toxizität von Epirubicin und Docetaxel im Vergleich**

Vergleicht man die beiden Medikamente Epirubicin und Docetaxel unter dem Gesichtspunkt der hämatologischen Toxizität, so lässt sich bei der Häufigkeit von Anämie, Thrombopenie und Leukopenie kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.

In den Abbildungen 1-3 sind die Verläufe der Hämoglobin-, Leukozyten- und Thrombozytenwerte anhand des Ausgangswertes vor Beginn der Therapie und im Verlauf wöchentlich für jede einzelne Patientin prozentual errechnet und diese dann gemittelt.

Die Abbildungen 1-3 zeigen für alle Laborparameter in jedem Therapiezyklus den Nadir in der 2. Woche nach Chemotherapieapplikation.

Der Hämoglobinwert sinkt unter der Epirubicingabe auf 95% vom Ausgangswert, dagegen erreicht er nach Abschluss des letzten Docetaxelzyklus einen Wert von 105%.

Der Leukozytenwert unterliegt während der Docetaxeltherapie stärkeren Schwankungen mit Werten zwischen 46% und 180%, was unter anderem auf die

Gabe von Dexamethason vor Applikation von Docetaxel zurückzuführen ist. Der Leukozytenabfall ist bei beiden Medikamenten vergleichbar.

Die Thrombozytenwerte erreichen bei beiden Medikamenten nach dem 3. Therapiezyklus wieder ihren Ausgangswert. Dabei liegt der Thrombozytenwert während der Docetaxeltherapie zwischen 65% und 90% des Ausgangswertes, bei Epirubicin zwischen 70% und 145%.

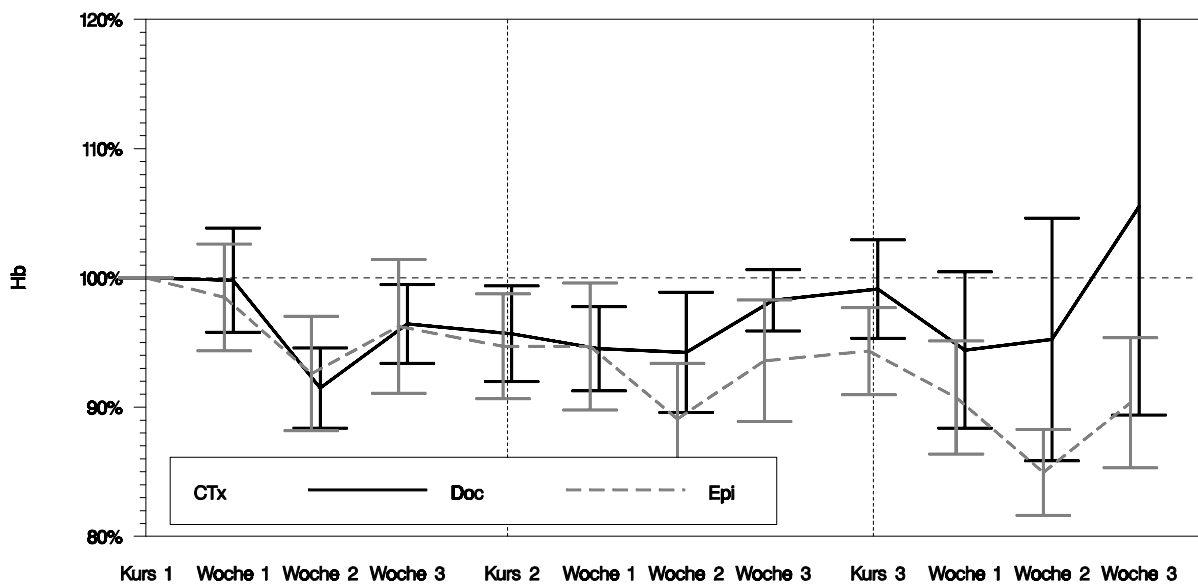


Abbildung 1: Veränderung des Hämoglobinwertes gegenüber dem 1. Zyklus (Mittelwerte +/- 2 Standardabweichungen)

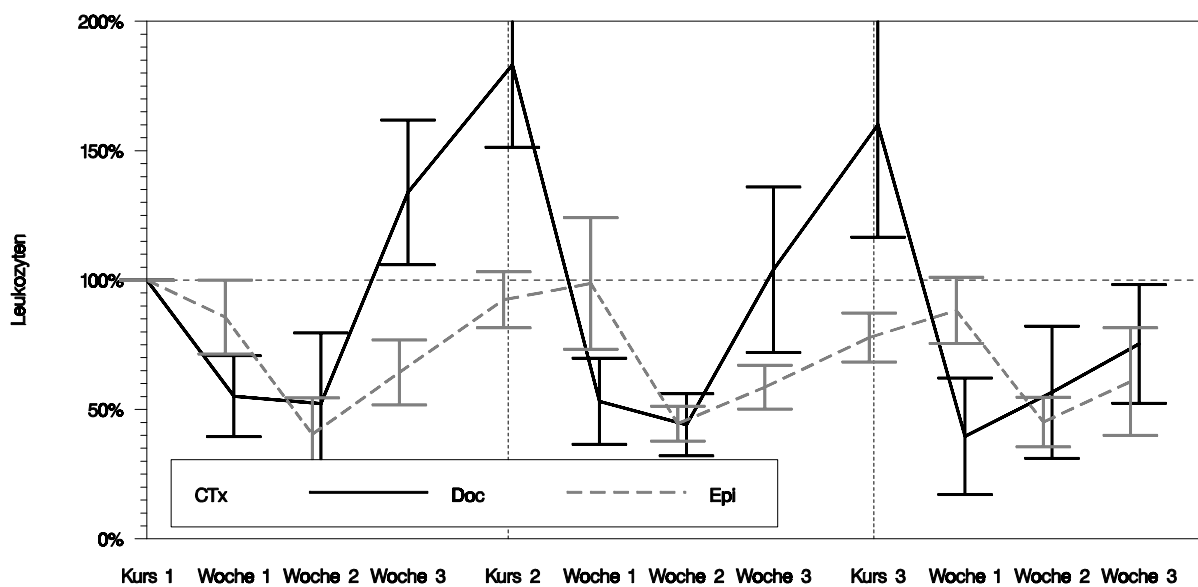


Abbildung 2: Veränderung der Leukozyten gegenüber dem 1. Zyklus (Mittelwerte +/- 2 Standardabweichungen )

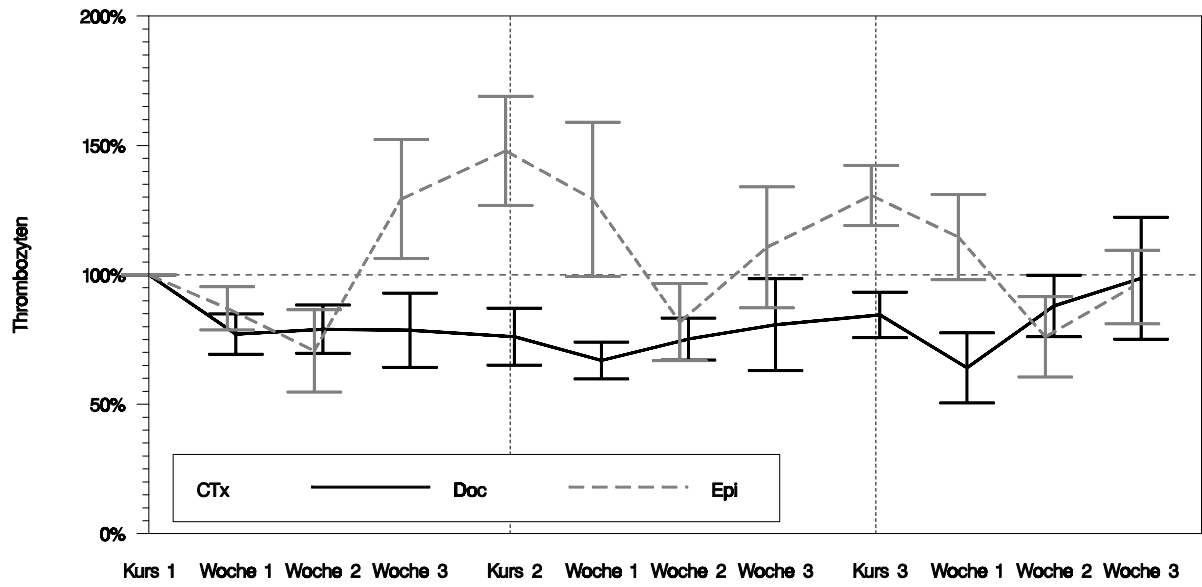


Abbildung 3 :Veränderung der Thrombozyten gegenüber dem 1. Zyklus (Mittelwerte+/- 2 Standardabweichungen)

Tabelle 27: Hämoglobin im Verlauf (Mean: Mittelwert, Std: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, Werte in G/l)

Hämoglobin		Epirubicin					Docetaxel				
		Mean	Std	Min	Max	Median	Mean	Std	Min	Max	Median
Zyklus											
1	Tag 0	12.7	1.2	10.0	14.6	12.9	12.0	1.0	10.0	14.4	12.2
	Wo 1	12.4	0.9	10.1	13.8	12.4	12.0	0.7	10.9	13.7	11.9
	Wo 2	12.1	1.3	8.9	15.2	12.2	11.3	0.8	10.0	13.2	11.2
	Wo 3	12.2	0.7	11.2	13.8	12.1	11.8	1.0	10.2	13.3	12.0
2	Tag 0	12.0	1.0	9.3	13.9	12.1	11.6	1.1	8.7	13.3	11.6
	Wo 1	12.3	0.9	10.9	14.0	12.2	11.8	0.8	10.5	13.4	11.9
	Wo 2	11.5	0.5	10.8	12.3	11.5	11.3	0.7	10.6	12.6	11.1
	Wo 3	12.1	0.6	10.8	13.1	12.2	12.3	0.7	11.4	13.8	12.2
3	Tag 0	12.2	0.8	9.8	14.2	12.2	12.1	1.1	9.8	13.7	12.1
	Wo 1	11.7	0.9	10.8	14.0	11.7	11.9	0.9	10.8	13.7	11.8
	Wo 2	11.2	0.7	10.5	13.0	11.1	11.9	1.1	10.7	14.3	11.7
	Wo 3	11.8	0.9	10.8	13.6	11.7	12.6	2.2	10.9	15.2	11.9

Tabelle 28 : Leukozyten im Verlauf (Mean: Mittelwert, Std: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, Werte in G/l)

Leukozyten		Epirubicin					Docetaxel				
		Mean	Std	Min	Max	Median	Mean	Std	Min	Max	Median
Zyklus											
1	Tag 0	7.3	2.4	3.4	13.3	6.8	7.4	3.85	2.5	16.8	6.3
	Wo 1	6.1	2.1	2.9	11.0	5.9	3.5	1.39	1.7	6.1	3.7
	Wo 2	3.1	2.1	1.1	9.5	2.6	3.7	2.32	1.5	10.3	3.3
	Wo 3	5.2	2.6	1.9	10.8	4.5	10.7	5.37	5.4	24.0	10.3
2	Tag 0	6.5	2.1	3.0	12.0	6.7	13.6	7.14	4.4	25.8	10.8
	Wo 1	6.8	3.1	2.9	14.4	5.9	3.8	1.84	1.6	7.4	3.4
	Wo 2	3.0	1.0	1.4	5.1	2.8	2.6	0.93	1.5	4.3	2.6
	Wo 3	4.1	1.9	1.4	9.1	3.6	7.8	5.02	3.5	20.4	6.5
3	Tag 0	6.0	2.2	3.2	11.6	5.7	12.2	6.76	4.3	26.0	10.1
	Wo 1	6.4	2.4	2.8	11.1	5.7	2.8	1.08	1.4	4.4	3.0
	Wo 2	3.0	0.9	1.7	4.9	2.8	5.1	1.85	2.9	7.3	4.7
	Wo 3	4.3	3.4	1.5	15.7	3.4	8.6	5.12	4.7	14.4	6.7

Tabelle 29 : Thrombozyten im Verlauf (Mean: Mittelwert, Std: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, Werte in G/l)

Thrombozyten		Epirubicin					Docetaxel				
		Mean	Std	Min	Max	Median	Mean	Std	Min	Max	Median
Zyklus											
1	Tag 0	317.9	95	188	563	276.0	451.1	142	281	748	402.0
	Wo 1	310.1	142	168	733	310.0	340.5	120	203	638	304.5
	Wo 2	238.6	91	113	411	225.2	337.9	100	216	530	324.0
	Wo 3	432.3	146	230	712	379.8	337.7	52	290	446	327.5
2	Tag 0	444.9	138	124	712	454.0	335.1	111	181	590	311.5
	Wo 1	415.0	158	207	755	391.0	271.0	62	162	420	270.3
	Wo 2	250.9	59	146	357	251.8	340.7	82	193	456	333.0
	Wo 3	350.6	126	198	643	335.8	328.8	103	191	519	313.0
3	Tag 0	417.4	124	226	738	399.0	362.4	103	214	577	339.5
	Wo 1	375.0	86	251	526	366.0	266.1	77	166	381	258.0
	Wo 2	250.5	83	104	391	239.5	342.0	67	258	432	339.5
	Wo 3	336.4	109	162	541	336.0	409.3	77	340	492	396.0



#### **4.6.4 Nicht-Hämatologische Toxizität**

##### **4.6.4.1 Alopezie**

Bei allen Patientinnen führte die anthrazyklinhaltige Chemotherapie zu einer fast vollständigen Alopezie (Grad 2 nach NCI-CTC).

Unter der taxanhaltigen Chemotherapie kam es bei 3 Patientinnen bereits zu einem Nachwachsen der Kopfbehaarung.

##### **4.6.4.2 Kardiotoxizität**

Es wurden keine klinisch manifesten kardialen Nebenwirkungen festgestellt. Eine Echokardiographie zur Beurteilung der LVEF wurde nach Abschluß der Chemotherapie nur bei 9 von 31 Patientinnen durchgeführt. In keinem Fall zeigte sich eine relevante Veränderung der LVEF.

Eine Patientin erlitt eine hypertensive Krise während der Infusion von Epirubicin. Nach Unterbrechung der Therapie und Gabe von blutdrucksenkenden Medikamenten wurde die Patientin noch 24 Stunden stationär überwacht. Es waren keine weiteren Maßnahmen notwendig, da die Patientin sich gut erholt hatte und beschwerdefrei war. Die Chemotherapie wurde jedoch nach diesem Ereignis abgebrochen.

##### **4.6.4.3 Gastrointestinale Nebenwirkungen**

Gastrointestinale Nebenwirkungen traten in beiden Therapieregimen auf, unter Epirubicin waren diese stärker ausgeprägt als unter Docetaxel. In den meisten Fällen konnte durch eine entsprechende Begleitmedikation die Symptomatik verbessert oder beseitigt werden.

##### Stomatitis

Stomatitis NCI-CTC Grad 1 wurde bei jeweils 15 Patientinnen unter Epirubicin und Docetaxel beobachtet.

Stomatitis NCI-CTC Grad 2 wurde bei 2 Frauen unter Epirubicin und bei 7 unter Docetaxel festgestellt.

Stomatitis NCI-CTC Grad 3 trat in beiden Therapieregimen jeweils bei einer Patientin auf.

### Nausea

Bei 65% aller Patientinnen trat Nausea in unterschiedlicher Ausprägung auf:

Nausea NCI-CTC Grad 1 wurde bei 9 Patientinnen unter Epirubicin und bei 10 unter Docetaxel beobachtet.

Nausea NCI-CTC Grad 2 trat bei 8 Patientinnen nach Epirubicin, bei 2 nach Docetaxel auf.

Nausea NCI-CTC Grad 3 zeigte sich bei jeweils 3 Patientinnen nach Epirubicin und Docetaxel.

### Emesis

Erbrechen trat bei insgesamt 20 Patientinnen (64,5%) auf:

Unter der Therapie mit Epirubicin wurde bei 11 Frauen Erbrechen Grad 1, bei drei Grad 2 und bei einer Patientin Grad 3 beobachtet. Unter Docetaxel kam es bei 2 Patientinnen zu Erbrechen Grad 1, bei einer Patientin zu Grad 2 und bei zwei Patientinnen zu Erbrechen Grad 3.

### Diarrhoe und Obstipation

Diarrhoe und Obstipation Grad 1 trat unter Epirubicin jeweils bei 5 Patientinnen, Grad 2 ebenfalls bei jeweils 5 Patientinnen und Grad 3 jeweils bei einer Patientin auf. Dagegen wurde unter Docetaxel Diarrhoe Grad 1 nur bei einer Patientin und Grad 2 bei 2 Patientinnen festgestellt. Obstipation Grad 1 unter Docetaxel wurde bei 3 Patientinnen, Grad 2 bei 3 und Grad 3 bei einer Patientin dokumentiert. Insgesamt wurde Obstipation bei 58% der Patientinnen als Nebenwirkung dokumentiert.

#### **4.6.4.4 Hautveränderungen**

Reversible Hautveränderungen wurden unter Epirubicin in 9 Fällen beobachtet und allgemein als mild bis mäßig beurteilt (NCI-CTC Grad 1-2). Unter der Therapie mit Docetaxel kam es ebenfalls zum Teil zu milden Verläufen von Hautveränderungen (bei 14 Patientinnen Grad 1-2). Bei einer Patientin trat ein schweres Erythem an den Handinnenflächen und Fußsohlen (Grad 4) auf und führte zu einer Dosisreduktion. Unter Docetaxel konnten in zahlreichen Fällen Nagelveränderungen beobachtet werden. Bei 9 Patientinnen wurde neben einer bräunlichen Verfärbung der Nägel auch eine Lockerung der Fingernägel im Nagelbett beobachtet. Bei einer Patientin kam es zum vollständigen Verlust der Fingernägel nach dem 2.Zyklus Docetaxel. Die Therapie wurde dosisreduziert fortgeführt.

#### **4.6.4.5 Neurosensorische Toxizität**

Milde bis moderate neurosensorische Nebenwirkungen waren gekennzeichnet durch Parästhesien, Sensibilitätsstörungen oder Schmerzen. Insgesamt traten diese unter Epirubicin in 6 Fällen (19,3%) auf (alle Grad 1). Unter Docetaxel kam es bei 16 Patientinnen (51,6%) zu einer Neurotoxizität, davon 10-mal Grad 1, 5-mal Grad 2 und einmal Grad 3. Bei 4 Patientinnen wurde wegen der Neurotoxizität die Therapie im folgenden Zyklus dosisreduziert.

Die Neurotoxizität bildete sich in den meisten Fällen nach kurzer Zeit vollständig zurück.

#### 4.6.4.6 Flüssigkeitsretention

Ausschließlich unter Docetaxel kam es zu Flüssigkeitsretentionen, die sich vor allem durch periphere Ödeme und Gewichtszunahme äußerten. Bei insgesamt 3 Patientinnen wurde die Therapie aufgrund eines „Fluid-Retention-Syndroms“ abgebrochen. Dabei kam es jeweils zu ausgeprägten Wassereinlagerungen mit Pleura- und / oder Perikarderguß. Bei einer weiteren Patientin musste ein Zyklus aufgrund peripherer Ödeme und Verdacht eines Lungenödems, der nicht bestätigt wurde, verschoben werden. Wegen einer Flüssigkeitsretention NCI-CTC Grad 3 wurde bei einer anderen Patientin ein Zyklus dosisreduziert.

Tabelle 30: Nicht-hämatologische Toxizität unter der Gabe von Epirubicin (Klassifikation nach NCI-CTC). Angegeben ist jeweils die maximale Toxizität pro Patientin

NCI-CTC	0		1		2		3		4	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Allergie	28	90.3	3	9.6	0		0		0	
Alopezie	0		0		31	100	0		0	
Diarrhoe	20	64.5	5	16.1	5	16.1	1	3.2	0	
Erbrechen	16	51.6	11	35.4	3	9.6	1	3.2	0	
Fieber	22	70.9	5	16.1	4	12.9	0		0	
Haut	22	70.9	7	22.5	2	6.4	0		0	
Neurotoxizität	25	80.6	6	19.3	0		0		0	
Infektion	19	61.2	8	25.8	2	6.4	2	6.4	0	
Obstipation	20	64.5	5	16.1	5	16.1	1	3.2	0	
Schmerzen	13	41.9	11	35.4	7	22.5			0	
Stomatitis	13	1.9	15	48.3	2	6.4	1	3.2	0	
Übelkeit	11	35.4	9	29.0	8	25.8	3	9.6	0	
Fluid-retention	31	100							0	

Tabelle 31: Nicht –hämatologische Toxizität unter der Gabe von Docetaxel (Klassifikation nach NCI-CTC).  
 Angegeben ist jeweils die maximale Toxizität pro Patientin

NCI-CTC	0		1		2		3		4	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Allergie	23	82.1	3	10.7	2	2	0		0	
Alopezie	0		0		28	100	0		0	
Diarrhoe	25	89.2	1	3.5	2	7.1	0		0	
Erbrechen	23	82.1	2	7.1	1	3.5	2	7.1	0	
Fieber	24	85.7	2	7.1	2	7.1	0		0	
Haut	14	50.0	8	28.5	6	20.6	0		1	3.2
Neurotoxizität	13	46.4	10	35.7	5	17,2	1	3,2	0	
Infektion	22	78.5	4	14.2	2	7.1	0		0	
Obstipation	21	75.0	3	10.7	3	10.7	1	3.5	0	
Schmerzen	1	3.5	16	57.1	10	35.7	1	3.5	0	
Stomatitis	5	17.8	15	53.5	7	25.0	1	3.5	0	
Übelkeit	13	46.4	10	35.7	2	7.1	3	10.7	0	
Fluidretention	23	82.1	0		1	3.5	4	14.2	0	

## **4.7 Gewichtsverlauf**

Das Körpergewicht der Patientinnen zeigte im Verlauf der Chemotherapie keine großen Schwankungen. In einigen Fällen kam es zu einer Gewichtszunahme, die ursächlich durch eine Flüssigkeitsretention bzw. periphere Ödeme unter Docetaxel begründet war.

## 4.8 Allgemeinzustand (nach WHO)

Der Allgemeinzustand der Patientinnen wurde vor Beginn und im Verlauf der Chemotherapie vom behandelnden Arzt beurteilt und nach WHO klassifiziert.

Eine deutliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes im Verlauf der Chemotherapie kann anhand der vorliegenden Daten nicht nachgewiesen werden.

Vor Beginn der Chemotherapie wurden die meisten Patientinnen (14 von 31) als WHO Grad 0 (volle Aktivität) eingestuft, 8 Patientinnen als WHO Grad 1 (eingeschränkte Aktivität) und 7 als WHO Grad 2 (nicht arbeitsfähig). Ein deutlich reduzierter Allgemeinzustand (WHO Grad 3) wurde bei einer Patientin während des letzten Chemotherapiezykluses beobachtet.

Tabelle 32: Allgemeinzustand nach WHO im Verlauf (Med.: Medikament, Epi: Epirubicin, Doc: Docetaxel)

WHO-Grad		fehlend		0		1		2		3	
Zyklus	Med.										
1	Epi	2	(6.5%)	14	(45.7%)	8	(25.8%)	7	(22.6%)	0	
2	Epi	5	(16.6%)	10	(33.3%)	9	(30.0%)	6	(20.0%)	0	
3	Epi	4	(13.7%)	10	(34.4%)	10	(34.4%)	5	(17.2%)	0	
4	Doc	5	(17.8%)	10	(35.7%)	9	(32.1%)	4	(14.2%)	0	
5	Doc	5	(20.0%)	6	(24.0%)	9	(36.0%)	5	(20.0%)	0	
6	Doc	8	(33.3%)	2	(8.3%)	7	(29.1%)	6	(25.0%)	1	(4.1%)

## **4.9 Internetbasierte Datenerfassung**

Insgesamt wurden Patientinnen von 8 Zentren in Deutschland eingeschlossen. Davon dokumentierten 5 Zentren die Studiendaten über das Internet. Die anderen Zentren erfassten die Daten über Papierdokumentationsbögen, die eingesendet und in der Studienzentrale in die internetbasierte Datenerfassung eingegeben wurden.

Die Gründe für die Nichtteilnahme an der internetbasierten Datenerfassung war bei allen drei Zentren der fehlende Internetzugang.



## **5. Diskussion**

### **5.1 Allgemeine Diskussion**

#### **5.1.1 Einleitung**

Das Mammakarzinom stellt in den meisten Industrieländern und in zunehmendem Maß auch in den Entwicklungsländern ein großes Gesundheitsproblem und eine führende Todesursache dar. Es ist bei Frauen die häufigste maligne Erkrankung. Weltweit werden jedes Jahr 500.000 neue Fälle diagnostiziert [29]. In Deutschland gibt es nach Hochrechnung des Saarländischen Krebsregisters jährlich ca. 46.000 Neuerkrankungen. Anhand dieser Zahlen wird deutlich, welch hohen Stellenwert sowohl die kurative als auch die palliative Therapie des Mammakarzinoms besitzt. In den letzten Jahren wurden neue Daten zur Chemo- und Hormontherapie des Mammakarzinoms veröffentlicht und durch den Einsatz des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab (Herceptin®) eine neue Therapieform etabliert [33]. Auch zu prädiktiven und prognostischen Parametern konnten neue Erkenntnisse gewonnen werden. Wesentliches Ziel ist es, eine effektivere, individualisierte und risikoadaptierte Therapie für Mammakarzinom- Patientinnen zu finden. Dieser Ansatz erfordert eine ständige Überprüfung der gängigen Behandlungsmöglichkeiten. Um gesicherte Daten mit klinischer Relevanz zu erhalten und diese in neue Therapiestandards umzusetzen, ist es notwendig, möglichst viele Patientinnen im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien zu behandeln.

#### **5.1.2 Adjuvante Chemotherapie**

Ziel der adjuvanten Therapie bei Patientinnen, bei denen klinisch und apparativ kein Anhaltspunkt für eine Fernmetastasierung besteht, ist es, durch Polychemotherapie und /oder endokrine Therapie die Rezidivkrankung zu verhindern und somit ein Langzeitüberleben zu ermöglichen. Unter der Führung des Epidemiologen R. Peto hat die Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) eine zusammenfassende Auswertung von randomisierten Studien zur systemischen

adjuvanten Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom vorgelegt. Aus den in regelmäßigen Abständen durchgeführten Metaanalysen geht hervor, dass durch die adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom eine Verbesserung des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens erreicht werden kann [8,9]. Die aktuelle, 2005 veröffentlichte Metaanalyse von randomisierten Studien bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom der EBCTCG bestätigt diesen Effekt, der unabhängig von anderen Einflußfaktoren wie Nodalstatus, Östrogenrezeptorstatus, Tamoxifengabe u.a. nachweisbar ist [10].

Bonadonna et al. [3] konnten nach 20 Jahren Follow-up bei prämenopausalen, nodal- positiven Mammakarzinompatientinnen durch eine CMF- Chemotherapie im Vergleich zu keiner adjuvanten systemischen Therapie eine relative Reduktion der Mortalität um 23 % erreichen. In dieser Studie hatten Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten den größten Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie, während Patientinnen mit 4-10 positiven Lymphknoten nur einen Vorteil bezüglich des rezidivfreien Überlebens aufwiesen, nicht aber bezüglich des Gesamtüberlebens. Bei der Subgruppenanalyse wurde deutlich, dass eine signifikante Prognoseverbesserung ausschließlich bei den prämenopausalen Patientinnen erzielt werden konnte. In der Patientinnengruppe mit 1-3 positiven axillären Lymphknoten konnte durch den Einsatz einer CMF- Chemotherapie das Rezidivrisiko um 25% gesenkt und das Gesamtüberleben verlängert werden.

Durch den Einsatz von Anthrazyklinen kann die Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie verbessert werden. In der Studie von Levine et al. [25] wurde ein FEC-Schema mit intensivierter Epirubicin-Dosis (Epirubicin 60mg/m<sup>2</sup> KOF Tag 1+8, 4 wöchentlich) mit dem klassischen CMF-Schema bei nodalpositiven Mammakarzinom- Patientinnen verglichen. Es zeigte sich sowohl bei Patientinnen mit 1-3 als auch mit mehr als 3 befallenen Lymphknoten eine Verbesserung von rezidivfreiem und Gesamtüberleben, was allerdings nur in der Gesamtgruppe Signifikanzniveau erreichte.

Durch eine Dosisintensivierung von Epirubicin von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF auf 100mg/m<sup>2</sup> KOF in einem 3-wöchentlichen FEC- Schema konnten Bonneterre et al. [5] eine Verbesserung von rezidivfreiem und Gesamtüberleben erreichen und dadurch die Bedeutung der Dosisintensität insbesondere für Epirubicin nachweisen.

Die Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [10] ergibt für die anthrazyklinhaltige adjuvante Chemotherapie im Vergleich zu nicht-anthrazyklinhaltiger (in der Mehrzahl CMF-) Chemotherapie einen absoluten Vorteil von etwa 4% bezüglich des rezidivfreien wie des Gesamtüberlebens.

### **5.1.3 Innovative Therapiekonzepte**

In den letzten Jahren wurde versucht, die Effektivität der adjuvanten Chemotherapie beim Mammakarzinom weiter zu verbessern. Durch Einführung der Taxane Paclitaxel und Docetaxel, für die eine hohe Aktivität beim Mammakarzinom gezeigt werden konnte [7,16,18,23,34,38,50], steht eine neue hochpotente Substanzgruppe für die adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms zur Verfügung. Inzwischen liegen mehrere große, randomisierte Phase III- Studien vor, die die signifikante Überlegenheit einer taxanhaltigen gegenüber einer nicht taxanhaltigen Chemotherapie zeigen [21, 26, 28, 35].

Noch nicht geklärt ist die Frage, ob die beim Mammakarzinom wirksamsten Medikamente, die Anthrazykline und die Taxane, besser in Kombination oder sequentiell appliziert werden sollten.

Bonadonna et al. [4] konnten zeigen, dass durch sequentielle Gabe von 4 Zyklen Doxorubicin, gefolgt von 8 Zyklen CMF, gegenüber einer alternierenden Gabe sowohl das rezidivfreie (42 vs 28%) als auch das Gesamtüberleben (58 vs 44%) nach 10 Jahren signifikant verbessert wurden. Dieser Vorteil wird durch die höhere Dosisintensität (= Dosis pro Zeitintervall) insbesondere von Doxorubicin im sequentiellen Therapiearm erklärt.

Nach der Norton-Simon-Hypothese [32] hat der sequentielle Einsatz nicht kreuzresistenter Zytostatika den Vorteil, dass bei soliden Tumoren, die in der Regel polyklonal sind, einzelne Zellklone gezielt eradiziert werden können. Der Grund hierfür liegt in der unterschiedlichen Sensibilität der verschiedenen Zellklone gegenüber den einzelnen Medikamenten.

Da bei sequentieller Applikation von Zytostatika überlappende Toxizitäten vermieden werden, ist eine höhere Dosierung der Einzelsubstanzen und somit auch eine höhere Dosisintensität möglich.

Für die neuesten Zytostatika stellt die Leukopenie bzw. Neutropenie die dosislimitierende Akut-Toxizität dar. Durch den prophylaktischen Einsatz der

Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF kann diese Toxizität verringert werden. Dadurch ist eine Verkürzung der Intervalle zwischen den Chemotherapiezyklen und damit eine weitere Erhöhung der Dosisintensität möglich.

Die "ETC-Studie", von Möbus et al. 1998 initiiert, stellt ein Chemotherapiekonzept vor, welches alle oben beschriebenen innovativen Therapieansätze integriert: den Einsatz eines Taxans (Paclitaxel), die sequentielle Gabe der einzelnen Zytostatika Epirubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid in maximal möglicher Dosierung (welche zuvor in einer Dosisfindungsstudie ermittelt wurden), sowie eine Verkürzung der Chemotherapieintervalle von 21 auf 14 Tage, welche erst durch den Einsatz von G-CSF möglich gemacht wird.

Diese dosisintensivierte, sequentielle Therapie mit 3 Zyklen Epirubicin 150 mg/m<sup>2</sup> KOF, 3 Zyklen Paclitaxel 225 mg/m<sup>2</sup> KOF und 3 Zyklen Cyclophosphamid 2500 mg/m<sup>2</sup> KOF, jeweils 14-tägig unter Einsatz von G-CSF appliziert, zeigt sich nach ersten Ergebnissen einer dreiwöchentlich applizierten Chemotherapie der gleichen Medikamente in Standarddosierung signifikant überlegen [30].

#### **5.1.4 Rationale für das vorliegende Studienkonzept**

In der vorliegenden Phase II- Studie werden ebenfalls zwei der oben beschriebenen Therapieansätze verfolgt:

erstens wird ein Taxan (hier Docetaxel) im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie eingesetzt, zweitens werden Zytostatika sequentiell und nicht kombiniert verabreicht, wodurch eine hohe Dosisintensität der Einzelsubstanzen möglich ist. Auf den Einsatz von Wachstumsfaktoren und die dadurch mögliche Verkürzung des Zyklusintervalls wurde zur Vermeidung möglicherweise erhöhter Toxizität bewusst verzichtet.

Die Studie wurde in einer Zeit konzipiert, in der für den adjuvanten Einsatz von Taxanen beim Mammakarzinom noch relativ wenige Daten vorlagen. Um eine möglicherweise erhöhte Toxizität durch die taxanhaltige Chemotherapie frühzeitig zu erkennen, werden die Abbruchkriterien der Studie vorsichtig formuliert, d.h. schon bei mäßig erhöhter Toxizität soll das untersuchte Chemotherapieschema als zu toxisch beurteilt und die Studie abgebrochen werden.

## **5.2 Spezielle Diskussion**

### **5.2.1 Fragestellung und Studiendesign**

Durch den Einsatz neuerer hochwirksamer Zytostatika wie der Taxane in Kombination mit Anthrazyklinen sowie durch sequentielle Applikation und damit erreichbare höhere Dosisintensität der eingesetzten Substanzen kann die Effektivität der adjuvanten Chemotherapie möglicherweise gesteigert werden.

In der vorliegenden Phase II- Studie soll die Frage überprüft werden, ob eine adjuvante Chemotherapie mit sequentieller Applikation von Epirubicin in einer Dosis von 120 mg/m<sup>2</sup> KOF und Docetaxel in einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF bei Patientinnen mit Mammakarzinom und 1-3 befallenen Lymphknoten vor allem im Hinblick auf die zu erwartende Toxizität praktikabel ist.

Insgesamt wurden 32 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom und 1-3 befallenen axillären Lymphknoten in die Studie eingeschlossen. Spätestens 28 Tage postoperativ erhielten die Patientinnen 3 Zyklen Epirubicin 120 mg/m<sup>2</sup> KOF gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> KOF, jeweils an Tag 1 in dreiwöchentlichen Intervallen. Im Anschluss an die Chemotherapie erfolgte die adjuvante Strahlentherapie bei allen brusterhaltend operierten Patientinnen sowie eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen 20 mg/Tag über 5 Jahre bei allen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Tumor. Bezüglich der Toxizität waren 31 Patientinnen auswertbar (eine Patientin musste wegen einer Protokollverletzung mit gleichzeitiger Gabe von Epirubicin und Docetaxel am Tag 1 ausgeschlossen werden).

### **5.2.2 Toxizität unter der Therapie mit Epirubicin**

In der Studie wird zunächst eine dosisintensivierte Epirubicin-Chemotherapie über drei Zyklen untersucht. Die Epirubicindosis ist dabei gegenüber einer Standard EC-Chemotherapie (Epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup> KOF und Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> KOF dreiwöchentlich) von 30 auf 40 mg/m<sup>2</sup> KOF/ Woche erhöht worden, Cyclophosphamid dagegen nicht appliziert worden.

Rationale dafür ist die Bedeutung der Dosisintensität einer adjuvanten Epirubicintherapie, welche durch die Studie von Bonneterre et al. [5] gezeigt werden konnte. Eine FEC-Therapie mit 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Epirubicin hatte sich dabei einer FEC-Therapie mit 50 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin als signifikant überlegen gezeigt.

Unter der dosisintensivierten Epirubicintherapie kommt es bei vier Patientinnen zum Therapieabbruch (Armvenenthrombose nach zentralem Venenkatheter, febrile Neutropenie mit Infektion, Wundinfektion/Sepsis, hypertensive Krise), bei einer Patientin zu einer Dosisreduktion (Leukopenie Grad 3 und Stomatitis Grad 3) sowie zu einer Zyklusverschiebung (grippaler Infekt). Dies bedeutet, dass nur bei 25 von 31 Patientinnen (80%) die Epirubicintherapie in geplanter Dosierung und geplantem Zeitintervall durchgeführt werden kann. Die unerwartet hohe Toxizität, insbesondere vier Therapieabbrüche (entsprechend 13%), decken sich nicht mit den Daten, die für ähnliche Epirubicin-Schemata aus der Literatur vorliegen.

Bonneterre et al. [5] berichtet bei 261 Patientinnen, die bezüglich der FEC100-Therapie auswertbar waren, eine Rate von 24,5% Grad 3/4 Neutropenien, jedoch keine febrile Neutropenie und keine schwere Infektion. Grad 2/3-Anämien kommen unter FEC100-Therapie bei 8,8% der Patientinnen vor.

Diese Daten sind weitgehend vergleichbar mit der in unserer Studie aufgetretenen Hämatotoxizität unter Epirubicin 120 mg/m<sup>2</sup> KOF: Leukopenien Grad 3/4 bei 38,7% und Anämien Grad 2/3 bei 16% der Patientinnen, wobei hier eine febrile Neutropenie bei 2 von 31 Patientinnen (= 6,4%) aufgetreten war. Vergleicht man die Daten der nicht-hämatologischen Toxizität von Bonneterre mit den Daten unserer Studie, so zeigt sich auch hier eine gleiche Tendenz. Dort traten bei 34,7% der Patientinnen Nausea/Erbrechen Grad 3/4 auf und bei 3,8% Stomatitis Grad 3/4. In unserer Studie kam es zu keiner gastrointestinalen Nebenwirkung Grad 4, aber bei 9,2% der Patientinnen zu Erbrechen Grad 3 und bei 3,2% zu Stomatitis Grad 3. Obstipation wurde bei 58% der Patientinnen als Nebenwirkung dokumentiert. Ob die Ursache hierfür die applizierte Chemotherapie darstellt, ist fraglich, da alle Patientinnen

5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten als Antiemetika erhielten und Obstipation als häufige Nebenwirkung dieser Substanzklasse bekannt ist.

Die von Bonneterre beschriebene Kardiotoxizität bei 4 Patientinnen unter der Therapie mit FEC 100 (bei 3 Patientinnen als Spättoxizität auftretende Nebenwirkung) trat in unserer Studie in keinem bekannten Fall auf.

In der Studie von Levine et al. [25] kommt es unter einer FEC120-Chemotherapie (vierwöchentlich) bei 94% der Patientinnen zu einer Grad 3/4 Leukopenie und bei 8,5% der Patientinnen zu einer febrilen Neutropenie (die Anämierate ist in der Publikation nicht angegeben). Im Vergleich dazu ist die Rate von 38,7% Grad 3/4 – Leukopenien der durchgeführten Epirubicin120- Therapie deutlich niedriger. Auch die gastrointestinale Toxizität liegt unter der von Levine et al. angegebenen, so. trat Erbrechen Grad 2 oder höher nur in 12,8% der Patientinnen auf, während dies unter FEC120 in 42% angegeben wird.

Betrachtet man die erwähnten gravierenden Toxizitäten unter Epirubicin genauer, zeigt sich, dass nur zwei (febrile Neutropenie mit Infektion, Leukopenie Grad 3 und Stomatitis Grad 3) direkt dem applizierten Medikament anzulasten sind. Andere Toxizitäten wie eine Armvenenthrombose nach Anlegen eines zentralen Venenkatheters, eine Wundinfektion mit Sepsis, eine hypertensive Krise sowie ein grippaler Infekt (der zur Zyklusverschiebung führte) sind durch die intensivierete Chemotherapie nur fraglich bzw. indirekt bedingt. Somit erscheint bei dem insgesamt kleinen Kollektiv mit 31 auswertbaren Patientinnen eine Überschätzung der tatsächlichen Toxizität des eingesetzten Epirubicinschemas nicht nur möglich, sondern sogar wahrscheinlich.

### **5.2.3 Toxizität unter der Therapie mit Docetaxel**

Im Anschluss an die dreiwöchentlich verabreichten 3 Zyklen Epirubicin erfolgten, ebenfalls dreiwöchentlich appliziert, 3 Zyklen einer Docetaxel- Chemotherapie in der empfohlenen (Standard-) Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF. Auch unter der Docetaxeltherapie kam es zu einer unerwartet hohen Rate an gravierenden Toxizitäten:

Bei drei Patientinnen wurde die Therapie wegen eines „Fluid-Retention-Syndroms“ und bei einer Patientin wegen generalisierter Schmerzen abgebrochen. Bei sechs Patientinnen erfolgten Dosisreduktionen, vor allem wegen Neurotoxizität, Mukositis, Haut- und Nagelveränderungen, und bei zwei Patientinnen wurden Zyklen verschoben (wegen Bronchitis und Anämie). Somit konnten nur bei 16 von 28 Patientinnen, die Docetaxel erhielten, die drei Zyklen in geplanter Dosis und im geplanten Intervall appliziert werden (57,1%).

Die aufgetretene Hämatotoxizität liegt mit 39,2% Grad 3/4- Leukopenien ohne Auftreten von febrilen Neutropenien in einem akzeptablen Rahmen und niedriger als in der Literatur angegeben: So beschreiben Chan et al. [7] bei 161 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom unter einer drei-wöchentlichen Docetaxel-Therapie 100mg/m<sup>2</sup> KOF (allerdings mit median 7 applizierten Zyklen) eine Rate von 93,5% Grad 3/4 Neutropenien und 5,7% febrilen Neutropenien. In der NSABP B27 Studie, in der 4 Zyklen Docetaxel sequentiell nach 4 Zyklen AC entweder adjuvant oder neoadjuvant appliziert wurden, werden bei 1584 Patientinnen, die Docetaxel erhielten, in 21,2% febrile Neutropenien beschrieben [2]. Diese im Vergleich zu unserer Studie deutlich höhere Hämatotoxizität ist möglicherweise durch die höhere Anzahl an applizierten Zyklen (acht versus sechs) zu erklären.

Bei der detaillierten Analyse der Therapieabbrüche fällt auf, dass von vier Therapieabbrüchen unter Docetaxel drei wegen „Fluid-Retention-Syndrom“ auftraten. Diese generalisierte Einlagerung von Flüssigkeit (Ödeme, Pleuraergüsse, Aszites) wird in den frühen Arbeiten zu Docetaxel (Fumoleau et al. [16]) vor allem dann als „häufig“ beschrieben, wenn keine corticoidhaltige Prämedikation verabreicht wird. Nach der obligaten Einführung einer Dexamethason-Prämedikation vor der Docetaxelgabe (2x 8mg Dexamethason an drei Tagen, beginnend am Tag vor der Chemotherapie) kommen schwere Flüssigkeitsretentionen laut Literatur nur noch selten vor: Chan et al. [7] beschreibt 59,7% von 159 Patientinnen mit Flüssigkeitsretention, davon 5% schwer, und 1,9% Therapieabbrüche.

Alle vier Therapieabbrüche in unserer Studie unter Docetaxel traten im Studienzentrum 2 auf, davon 3 wegen schwerer Flüssigkeitsretention. Es muss spekuliert werden, dass bei dieser überzufälligen Häufung an schweren Komplikationen die Prämedikation nicht oder nicht korrekt appliziert worden ist.

Dagegen liegen die unter Docetaxel aufgetretenen Haut- und Nageltoxizitäten, die Neurotoxizität und Mukositisrate, die zu Dosisreduktionen geführt haben, in einem Bereich, der mit anderen Studien [2,22,41] vergleichbar ist.

Fasst man die unter der Chemotherapie mit je drei Zyklen Epirubicin 120 mg/m<sup>2</sup> KOF und Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> KOF aufgetretenen Toxizitäten zusammen, liegen diese sicher höher als vor Beginn der Studie erwartet und auch höher als vergleichbare Angaben in der Literatur. Da bei Studienplanung nur eine bestimmte Rate an schweren Toxizitäten, die zu Therapieabbrüchen, Dosisreduktionen oder



Therapieverschiebungen führen, akzeptiert wurde, musste die Studie nach Auftreten dieser Toxizitäten vorzeitig geschlossen werden. Somit wurden nur 32 (von geplanten 42) Patientinnen eingeschlossen. Eine Überschätzung der tatsächlich auftretenden Toxizität erscheint bei dieser kleinen Fallzahl möglich, und, nach Vergleich mit den Daten in der Literatur, sogar wahrscheinlich.

Trotzdem wurde für die auf die vorliegende Phase II-Studie folgende Phase III Studie, die eine konventionelle CMF oder FEC- Therapie mit einer sequentiellen anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie vergleicht, ein anderer experimenteller Studienarm gewählt: 4 Zyklen EC (90/600 mg/m<sup>2</sup> KOF) gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup> KOF), jeweils dreiwöchentlich appliziert („EC-DOC-Studie“). In dieser Phase III Studie, deren Rekrutierung inzwischen mit über 2000 Patientinnen abgeschlossen ist, wurden Interim-Toxizitätsanalysen durchgeführt [41]. Dabei zeigte sich im experimentellen Studienarm 4x EC gefolgt von 4x Docetaxel eine gegenüber dem Kontrollarm erhöhte Toxizität (Verhältnis 1,5:1) mit im Vordergrund stehender Hämatoxizität. Nach über 4000 ausgewerteten Chemotherapiezyklen wird diese Toxizität jedoch als akzeptabel eingeschätzt, die vor Studienbeginn definierten Abbruchkriterien wegen zu hoher Toxizität wurden nicht erreicht.

#### **5.2.4 Internetbasierte Datenerfassung**

Die in der vorliegenden Phase II Studie eingesetzte, zum Zeitpunkt der Studiendurchführung sehr fortschrittliche internetbasierte Datenerfassung erwies sich als praktikabel und wurde von den teilnehmenden Studienzentren gut akzeptiert. Diese Möglichkeit der Datenerfassung wurde deshalb auch in der nachfolgenden Phase III Studie eingerichtet. Sie bietet unter anderem folgenden Vorteile:

- schnelle gezielte Eingabe mit Fehlerminimierung bei der Dateneingabe
- Qualitätsmanagement durch Plausibilitätskontrollen der Eingaben möglich
- jederzeit Einsicht in die bereits erfassten Daten
- sofortige Datenauswertung möglich ohne Zeitverlust durch Eingabe der sonst papierdokumentierten Daten in ein Auswertungsprogramm
- Fehlerminimierung und Kostenersparnis, da Daten nicht von Papier auf EDV übertragen werden müssen

- Erleichtertes Datenmanagement, v.a. bei großen, multizentrisch angelegten Studien

Demgegenüber sind als Nachteile einer Internetbasierten Datenerfassung nur die Notwendigkeit eines Internetzugangs im teilnehmenden Zentrum zu nennen.

## 6. Schlussfolgerung

- Die geprüfte Chemotherapie (sequentielle Chemotherapie mit 3 Zyklen Epirubicin 120 mg/m<sup>2</sup>KOF, gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>KOF, jeweils dreiwöchentlich) ist mit 8 Therapieabbrüchen und 7 Dosisreduktionen bei 31 auswertbaren Patientinnen relativ toxisch.
- Die Toxizitäten verteilen sich etwa zu gleichen Teilen auf die beiden eingesetzten Medikamente.
- Unter der Gabe von Epirubicin zeigen sich als häufige Nebenwirkungen Nausea/Emesis sowie Leukopenie.
- Unter der Gabe von Docetaxel zeigt sich ebenfalls häufig Leukopenie, daneben ein gehäuftes Auftreten von Flüssigkeitsretention, Haut- und Nagelveränderungen, sowie Neurotoxizität.
- Es treten keine relevanten Kardiotoxizitäten auf.
- Die gastrointestinale Toxizität, entsprechend Nausea, Erbrechen und Stomatitis, liegt im Bereich des Erwarteten und ist meist durch eine angemessene Begleitmedikation gut zu behandeln.
- Schwere hämatologische Toxizität im Sinne einer febrilen Neutropenie zeigt sich bei 2 Patientinnen, von denen eine eine Seitenstrangangina und eine eine Wundinfektion entwickelt.
- In Einzelfällen tritt unter Docetaxel eine ausgeprägte Haut- und Nageltoxizität auf, die in einem Fall zum Verlust aller Fingernägel führt.
- Die adjuvante Chemotherapie mit sequentieller Applikation von Epirubicin und Docetaxel in der eingesetzten Dosierung bei Patientinnen mit primärem

Mammakarzinom stellt sich in der vorliegenden Phase II Studie als so toxisch heraus, dass ein weiterer Einsatz in einer randomisierten Phase III Studie nicht empfohlen werden kann.

- Die Datenerfassung über das Internet zeigt sich in der vorliegenden Studie als praktikabel und wird von der Mehrzahl der teilnehmenden Zentren gut akzeptiert.

## 7. Zusammenfassung

Die vorliegende prospektive Phase II Studie analysiert die Verträglichkeit und die Praktikabilität einer adjuvanten Chemotherapie mit sequentieller Applikation von Epirubicin und Docetaxel bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und 1-3 befallenen axillären Lymphknoten. In die multizentrische Studie wurden 32 Patientinnen eingebracht, von denen 31 bezüglich Toxizität auswertbar waren. Diese erhielten drei Zyklen Epirubicin in einer Dosisierung von 120 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. und 3 Zyklen Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v., jeweils dreiwöchentlich appliziert.

Im geprüften Chemotherapieregime kommt es zum Teil zu relativ schweren hämatologischen und nicht hämatologischen Toxizitäten, die zu 7 Therapieabbrüchen und zu 7 Dosisreduktionen führen, wobei sich die Toxizitäten etwa zu gleichen Teilen auf die beiden eingesetzten Medikamente verteilen. Damit erweist sich dieses Chemotherapieregime in der Phase II Studie als relativ toxisch. Da die vor Studienbeginn festgelegten tolerierbaren Raten an Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen deutlich überschritten werden, muss das überprüfte Chemotherapieregime als nicht praktikabel eingestuft werden.

Die in der vorgestellten Phase II Studie eingesetzte Internetbasierte Datenerfassung zeigt sich als praktikabel und wurde von den teilnehmenden Zentren überwiegend gut akzeptiert.

In der auf die vorgestellte Studie folgende Phase III Studie der AGO (Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie) in Zusammenarbeit mit der WSG (Westdeutsche Studiengruppe) wird derzeit eine sequentielle anthrazyklin- und taxanhaltige Chemotherapie (4 Zyklen EC, gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel) gegen eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie mit ausreichender Anthrazyklindosis (6 Zyklen FEC 100) bei Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten geprüft, die Rekrutierung wurde vor kurzem mit über 2000 eingeschlossenen Patientinnen beendet.

Dabei wird sich möglicherweise der in anderen Studien [20, 25, 35] gezeigte Vorteil einer taxanhaltigen adjuvanten Chemotherapie bei Mammakarzinompatientinnen bestätigen. Erste Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit sind in 2-3 Jahren zu erwarten.

## 8. Literaturangaben

- [1] **Bauerfeind, J., Himsel, J., Kuehn, T., Untch, M., Hepp, H.**  
Sentinel lymphnode biopsy in breast cancer:  
state of the art.  
Gynäkolog Geburtsh Rundsch 2004; 44:84-91
- [2] **Bear, H., Anderson, St., Brown, A., Smith, R., Mamounas, EP., Fisher, B., Margolese, R., Theoret, H., Soran, A., Wickerham, D.L., Wolmark, N., National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27**  
The Effect on Tumor Response of Adding Sequential Preoperative Docetaxel to Preoperative Doxorubicin and Cyclophosphamide: Preliminary Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27  
J Clin Oncol. 2003; 21(22):4165-4174
- [3] **Bonadonna, G., Valagussa, P., Moliterni, A., Zambetti, M., Brambilla, C.**  
Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up.  
N Engl J Med 1995; 332:901-6
- [4] **Bonadonna, G., Zambetti, M., Valagussa, D., Norris, B., Findlay, B.**  
Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimes in breast cancer with more than three positive nodes. Ten years results.  
JAMA 1995; 273:542-7
- [5] **Bonnetterre, J., Roche, H., Kerbrat, P., Bremond, A., Fumoleau, P., Namer, M., Goudier, M.J., Schraub, S., Fargeot, P., Chapelle-Marcillac, I.**  
Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial.  
J Clin Oncol. 2005 Apr 20; 23(12):2686-93

- [6] **Castiglione- Gertsch, M., Johnson, C., Goldhirsch, A., Gelber, R.D., Rudenstam, C.M., Collins, J., Lindtner, J., Hacking, A., Cortes-Funes, H., Forbes, J., Simpson, J., Tattersall, M.H.N., Brunner, K., Cavalli, F., Senn, H.J.**  
The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group Trials I-IV: 15 years follow-up.  
Ann Oncol 1994; 5:717-24
- [7] **Chan, S., Friedrichs, K., Noel, D., Pinter, T., Van Belle, S., Vorobiof, D., Duarte, R., Gil Gil, M., Bodrogi, I., Murray, E., Yelle, L., von Minckwitz, G., Korec, S., Simmonds, P., Buzzi, F., Gonzalez Mancha, R., Richardson, G., Walpoe, E., Ronzoni, M., Murawsky, M., Alakl, M., Riva, A., Crown, J., 303 Study Group**  
Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer.  
J Clin Oncol 1999; 17 (8):2341-2354
- [8] **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)**  
Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy.  
Lancet 1992; 339:1-5, 71-85
- [9] **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)**  
Polychemotherapy for early breast cancer:  
an overview of the randomised trials.  
Lancet 1998; 352: 930-942
- [10] **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)**  
Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.  
Lancet 2005 May; 365(9472):1687-717.

- [11] **Fisher, B., Redmond, C., Legaul-Poisson, S., Dimitrov, N.V., Brown, A.M., Wickerham, D.L., Wolmark, N., Margolese, R.G., Bowman, D., Glass, A.G.**  
Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive- node breast cancer patients aged 50 years and older with tumor responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16.  
J Clin Oncol 1990; 8(6):1005-18
- [12] **Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., Margolese, R.G., Deutsch, M., Fisher, E.R., Jeong, J-H., Wolmark, N.**  
Twenty- year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer.  
New Engl J Med 2002, 347: 1233-1241
- [13] **Fisher, E.R., Constantino, J., Fisher, B., Redmond, C.**  
Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (Protocol 4).  
Cancer 1993, 71: 2141-2150
- [14] **Flemming, T.R.**  
One- sample multiple testing procedure for phase II clinical trails.  
Biometrics 1982, 38: 143-151
- [15] **French Epirubicin Study Group**  
A prospective randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluorouracil and either doxorubicin or epirubicin.  
J. Clin Oncol 1988: 679-688



- [16] **Fumoleau, P., Chevallier, B., Kerbrat, P., Krakowski, Y., Misset, J.L., Maugard-Louboutin, C., Dieras, V., Azli, N., Riva, A., Roche, H.**  
A multicentre phase II study of the efficacy and safety of Docetaxel as first-line treatment of advanced breast cancer; report of the Clinical Screening Group of the EORTC.  
Ann Oncol 1996;7 (2);165-171
- [17] **Ganzina, F., Di Pietro, N.**  
Clinical toxicity of 4 epidoxorubicin (epirubicin). Aktuelle Onkologie Band 15: Farmorubicin: Klinische Erfahrungen. Zuckschwerdt, München Bern Wien San Francisco 1984 , p66
- [18] **Gianni, L., Munzone, E., Capri, G., Fulfaro, F., Villani, F., Spreafico, C., Tarenzi, E., Fulfaro, F., Caraceni, A., Martini, C., Laffranchi, A.**  
Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: High antitumor efficacy and cardiac effects in dose-finding and sequence- finding study.  
J Clin Oncol 1995; 13:2688-99
- [19] **Goldhirsch, A., Wood, W.C., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thürlimann, B., Senn, H.J.**  
Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer.  
J Clin Oncol 2003, 21 (17): 3357-3365
- [20] **Goldhirsch, A., Glick, J.H., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thürlimann, B., Senn, H.J., Panel members.**  
Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005.  
Ann Oncol.2005, 16(10): 1569-83

- [21] **Henderson, I., Berry, D., Demetri, G., Cirrincione, C., Goldstein, L., Martino, S., Ingle, J.N., Cooper, M.R., Canellos, G., Borden, E., Gleming, G., Holland, J.F., Graziano, S., Carpenter, J., Muss, H., Norton, L.**  
Improved outcome from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer.  
J Clin Oncol 2003, 21: 976-983
- [22] **Heys, S., Hutcheon, A., Sarkar, T., Ogston, K.N., Miller, I.D., Payne, S., Smith, I., Walker, L.G., Eremin, O., Aberdeen Breast Group**  
Neoadjuvant Docetaxel in breast cancer: 3-years survival results from the Aberdeen trial.  
Clin Breast Cancer 3 (suppl2), 2002:S69-S74
- [23] **Hudis, C.A., Seidmann, A.D., Crown, J.P.A., Balmaceda, C., Freilich, R., Gilwesi, T.A., Bruno, R., Norton, L.**  
Phase II pharmacologic study of Docetaxel as initial chemotherapy for metastatic breast cancer.  
J Clin Oncol 1996; 14(1):58-64
- [24] **Launchbury, A.P., Habboubi, N.**  
Epirubicin and Doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity.  
Cancer Treatment Rev. 19, 1993: 197-228
- [25] **Levine, M.N., Bramwell, V.H., Pritchard, K.I., Norris, B.D., Shepard, L.E., Abu-Zahra, H., Findlay, B., Warr, D., Bowman, D., Myles, J., Arnold, A., Vandenberg, T., MacKenzie, R., Robert, J., Ottaway, J., Burnell, M., Williams, C.K., Tu, D.**  
Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer.  
J. Clin Oncol 16 (8), 1998: 2651-8

- [26] **Martin, P.T., Mackey, J., Pawlicki, M., Guastalla, J.P., Weaver, C., Tomiak, E., Al-Tweigeri, T., Chap, L., Juhos, E., Guevin, R., Howell, A., Fornander, T., Haimsworth, J., Coleman, R., Vinholes, J., Modiano, M., Pinter, T., Tang, S.C., Colwell, B., Prady, C., Provencher, I., Walde, D., Rodriguez-Lescure, A., Hugh, J., Loret, C., Rupin, M., Blitz, S., Jacobs, P., Murawsky, M., Riva, A., Vogel, C.; Breast Cancer International Research Group 001 Investigators**  
Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer.  
N Engl J Med. 2005 Jun 2;352(22):2302-13
- [27] **von Minckwitz, G. (ed)**  
Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mamma-  
karzinome.  
Zuckschwerdt, München, Wien, New York, 2002
- [28] **Mamounas, E.P., Bryant, J., Lembersky, B.C., Fehrenbacher, L., Sedlacek, S.M., Fisher, B., Wickerham, D.L., Yothers, G., Soran, A., Wolmark, N.**  
Paclitaxel (T) after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant  
chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28.  
J Clin Oncol, 2005 Jun 1;23(16):3686-96
- [29] **Mc Pherson, K., Steel, C.M., Dixon, J.M.**  
Breast Cancer Epidemiology, Risk Factors and Genetics.  
BMJ 1994;309:1003-1006
- [30] **Möbus, V.J., Untch, M., Du Bois, A., Lueck, H., Thomssen, C., Kuhn, W., Kurbacher, C., Nitz, U., Kreienberg, R., Jackisch, C.**  
Dose- dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and  
cyclophosphamide is superior to conventional dosed chemotherapy in high-risk  
breast cancer patients (=4+LN). First results of an AGO-trial.  
Proc ASCO 23, 2004: abstr 513

- [31] **Nabholtz, M.N., Thürlimann, B., Bezwoda, W.R., Melnychuk, D., Deschenes, L., Douma, J., Vandenberg, G., Rapoport, B., Rosso, R., Trillet-Lenoir, V., Drbal, J., Aparo, M., Alaki, M., Murawsky, M., Riva, A., on a behalf of the international 304 study group**  
Taxotere (T) improves survival over Mitomycin C Vinblastine (MV) in Patients (PTS) with metastatic breast cancer (MBC) who have failed an anthrazykline (ANT) containing regimen: Final results of a phase III randomized trial.  
Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17:390
- [32] **Norton, L., Simon, R.**  
The Norton-Simon hypothesis revisited.  
Cancer Treat Rep 1986; 17:163-9
- [33] **Piccart-Gebhardt, M.J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., Gianni, L., Baselga, J., Bell, R., Jackisch, C., Cameron, D., Dowsett, M., Barrios, C.H., Steger, G., Huang, C.S., Andersson, M., Inbar, M., Lichinitser, M., Lang, I., Nitz, U., Iwata, H., Thomssen, C., Lohrisch, C., Suter, T.M., Ruschoff, J., Suto, T., Greatorex, V., Ward, C., Straehle, C., McFadden, E., Dolci, M.S., Gelber, R.D., Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team**  
Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer.  
N Engl J Med, 2005; 353: 1659-1672
- [34] **Ravdin, P.M., Burris, III H.A., Cook, G., Eisenberg, P., Kane, M., Bierman, W.A., Mortimer, J., Genevois, E., Bellet, R.**  
Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer.  
J Clin Oncol 1995; 13(12); 2879-85
- [35] **Roche, H., Fumoleau, P., Spielmann, M.**  
Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC 100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer.  
Breast Cancer Res Treat 2004; 88 (suppl1):abstr. 27

- [36] **Romond, E.H., Perez, E.A., Bryant, J., Suman, V.J., Geyer, C.E. Jr, Davidson, N.E., Tan-Chiu, E., Martino, S., Paik, S., Kaufman, P.A., Swain, S.M., Pisansky, T.M., Fehrenbacher, L., Kutteh, L.A., Vogel, V.G., Visscher, D.W., Yothers, G., Jenkins, R.B., Brown, A.M., Dakhil, S.R., Mamounas, E.P., Lingle, W.L., Klein, P.M., Ingle, J.N., Wolmark, N.**  
Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.  
N Engl J Med, 2005; 353: 1673-1684
- [37] **Rousseau, F, Brumno, R., Clavel, M., Le Bail, N., Marty, M.**  
Phase I and pharmacokinetic study of Taxotere (RP 56976;NSC 628503) given as a short intravenous infusion.  
Cancer Res 1993; 53(5): 1037-42
- [38] **Sattler, D., Kuhn, W., Scholz, M., Wührschildt, F.**  
Adjuvante Chemotherapie mit sequentieller Applikation von Epirubicin und Docetaxel bei Patientinnen mit Mammakarzinom und 1-3 befallenen axillären Lymphknoten.  
Pilotphase.  
Studienprotokoll, Frauenklinik rechts der Isar, 1999
- [39] **Sauer, R., Schulz, K.D., Hellriegel, K.P.**  
Strahlentherapie nach Mastektomie - Interdisziplinärer Konsensus beendet Kontroverse.  
Strahlenther Onkol 177, 2001: 1-9
- [40] **Schmidt-Matthiesen, H., Bastert, G.**  
Gynäkologische Onkologie  
Schattauer Verlag; 7. Auflage; 2002

- [41] **Schuett, G.J., Gluz, O., Mohrmann, S., Kuhn, W., Huober, J., Bornträger, J., Möbus, V., Harbeck, N., Bergmann, T., Nitz, U.**  
Current status and results of the second toxicity analysis of a WSG/AGO-Intergroup phase III trial AM02 "EC- DOC" for patients with primary breast cancer and 1-3 positive axillary lymph nodes.  
The Breast, 2005: Vol. 14, Suppl.1, page S37, abstr P75
- [42] **Schulz, K.D.**  
Die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.  
Gynäkologische Onkologie Band 83; 1995;150-155
- [43] **Schwartz, G.F., Giuliano, A.E., Veronesi, U., Consensus Conference Committee**  
Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy on carcinoma of the breast.  
Philadelphia, Pennsylvania 2001; Cancer 94: 2542-2551
- [44] **Statistisches Bundesamt**  
Fachserie 12 (Gesundheitswesen), Reihe 4:  
Todesursachenstatistik in Deutschland (jährliche Ausgabe)  
Metzger Poeschel, Stuttgart, 2000
- [45] **The National Institute of Health Consensus Development Conference**  
Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Bethesda, Maryland, USA.  
November 1-3, 2001  
J Natl Cancer Inst 2001
- [46] **Thomssen, C., Untch, M., Konecny, G., Kahlert, S., Sattler, D., Oberlechner, E., Kuhn, W., Ulm, K., Hoffmann, R., Schill E., Hepp, H., Graeff, H., Jänicke, F.**  
Dose-intensive adjuvant chemotherapy of high- risk breast cancer patients: first results of a prospective randomized trial.  
Br Canc Res Treatm 1998; 50(3): Abstr.28

- [47] **Thürlimann, B.**  
6<sup>th</sup> International Consensus Conference on the Treatment of Primary Breast Cancer.  
February 25-28, 1998, St.Gallen, Switzerland. *Onkologie* 1998; 21:345-7
- [48] **Trudeau, M.E., Eisenhauer, E.A., Higgins B.P., Lentendre, F., Lofters, W.S., Norris, B.D., Vandenberg, T.A., Delorme, F., Muldal, A.M.**  
Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada- Clinical Trials Group.  
*J Clin Oncol* 1996; 14(2):422-8, 29
- [49] **Tumorzentrum München: Mammakarzinome.**  
„Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“  
10. Auflage 2005, Zuckschwerdt Verlag, München, Wien, New York
- [50] **Valero, V., Holmes, F., Walters, R.S., Theriault, R.L., Esparza, L., Fraschini, G., Fonseca, G.A., Bellet, R.E., Buzdar, A.U., Hortobagyi, G.N.**  
Phase II trial of docetaxel: a new high effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline – resistant metastatic breast cancer.  
*J Clin Oncol* 1995; 13(12):2886-94
- [51] **Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., Aguilar, M., Marubini, E.**  
Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer.  
*N Engl J Med*, 2002; 347:1227-1232
- [52] **Young, C.**  
Epirubicin: a therapeutically active doxorubicin analogue with reduced cardiotoxicity. In Bonadonna G (ed) *Advances in anthracycline chemotherapy: Epirubicin*  
Masson Milano 1999: p 183

## 9. Lebenslauf

Name: Katrin Lossagk  
Geburtsdatum: 13.06.1974  
Geburtsort: Frankfurt am Main  
Adresse: Kaulbachstr. 61  
80539 München

### Hochschulausbildung:

1994 Studium Diplom Biologie  
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt  
1995 Studium der Humanmedizin  
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt  
August 1997 Ärztliche Vorprüfung  
1997 Auslandsemester  
Leopold-Franzens-Universität Innsbruck  
März 1998 1. Staatsexamen  
1998 Studium der Humanmedizin  
Technische Universität München  
März 2001 2. Staatsexamen  
März 2002 3. Staatsexamen

### Famulaturen:

März 1998 Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar/  
TU München  
August 1999 Internistische Praxis Dr. Manfred Möller, Hanau  
September 1999 Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar/  
TU München  
September 2000 Dermatologische Praxis Dr. Antje Pfitzmann,  
Traben-Trarbach



**Praktisches Jahr:**

- |             |  |
|-------------|--|
| 1. Tertial: | Psychiatrie des Klinikums rechts der Isar/<br>TU München               |
| 2. Tertial: | Innere Medizin des Klinikums rechts der Isar/<br>TU München            |
| 3. Tertial: | Transplantationschirurgie des Klinikums rechts der<br>Isar/ TU München |

**Ärztin im Praktikum:**

April 2003- Oktober 2004	Abteilungen für Unfall-, Gefäß- und Viszeralchirurgie Chirurgische Klinik Dr. Rinecker, München
--------------------------	---

**Medical Advisor:**

Februar–Juli 2005	GKM- Gesellschaft für Therapieforschung, München
-------------------	---

**Assistenzärztin:**

September 2005- Januar 2006	Abteilung für Gefäßchirurgie Städtisches Klinikum Karlsruhe
-----------------------------	--

seit Januar 2006	Chirurgische Assistentin Diakoniewerk München- Maxvorstadt
------------------	---

## 10. Danksagung

Hiermit möchte ich Herrn Prof. Dr. med. H. Graeff, ehemaliger Direktor und Frau Prof. Dr. med. M. Kiechle, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar danken, an deren Klinik ich die Möglichkeit erhielt, diese Promotionsarbeit zu erstellen.

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Walther Kuhn, der das Thema stellte und mir mit großer Hilfsbereitschaft und Geduld, sowie mit Anregungen und Ratschlägen zur Seite stand.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Daniel Sattler für die außerordentliche Betreuung und die jederzeit freundschaftliche Unterstützung während der gesamten Entstehungszeit dieser Arbeit. Durch seinen Elan und Einsatz wurde die Vollendung dieser Arbeit erst möglich gemacht.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dipl.-Stat. Michael Scholz und Herrn Dr. Martin Daumer von Trium Analysis Online GmbH für die gute Zusammenarbeit bei der Entwicklung der internetbasierten Datenerfassung bedanken.

Ich danke meiner Familie und Freunden, die mir über die gesamte Zeit bei der Erstellung dieser Arbeit behilflich waren.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Überleben nach 5, 10 und 15 Jahren in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (nach Fisher [13]) .....	7
Tabelle 2 : 20-Jahres Daten zur CMF- Chemotherapie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Chemotherapie * signifikant ( $p < 0,05$ ), [3].....	10
Tabelle 3 :Adjuvante Chemotherapie im Vergleich: FEC 120 versus CMF klassisch, Fünf-Jahres-Daten [25].....	12
Tabelle 4:Adjuvante Chemotherapie mit FEC 50 versus FEC 100 bei nodal-positiven Hochrisiko-Patientinnen mit Mammakarzinom, 10-Jahres-Daten [5].....	12
FEC 50 .....	12
FEC 100 .....	12
p-Wert.....	12
Tabelle 5: Rezidivfreies und Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 3121 Patientinnen mit nodal- positiven Mammakarzinom in Abhängigkeit von der adjuvanten Therapie (Henderson et al [21]) *= Adriamycin/ Cyclophosphamid, **= AC→Paclitaxel .....	13
Tabelle 6: Dosismodifikationen der Substanzen Epirubicin und Docetaxel .....	25
Tabelle 7: Praktikabilitätsrate bei 42 geplanten Patientinnen .....	33
Tabelle 8: Rekrutierende Zentren in Deutschland .....	35
Tabelle 9: Größe (cm), Gewicht (kg) und Körperoberfläche (m <sup>2</sup> ) der Patientinnen...	36
Tabelle 10: Altersverteilung in Jahren .....	37
Tabelle 11: Allgemeinzustand nach WHO .....	37
Tabelle 12: Operationsmethoden .....	38
Tabelle 13: Anzahl der entfernten Lymphknoten .....	38
Tabelle 14: T-Stadium .....	39
Tabelle 15: Grading .....	39
Tabelle 16: Anzahl der befallenen Lymphknoten.....	40
Tabelle 17: Histologischer Tumortyp .....	41
Tabelle 18: Hormonrezeptor- und HER-2- Status.....	41
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und applizierten Chemotherapiezyklen (Epi=Epirubicin, Doc= Docetaxel).....	42
Tabelle 20: Dosisreduktionen bezogen auf die einzelnen Zyklen (Epi=Epirubicin, Doc=Docetaxel).....	44
Tabelle 21: Ursachen für Dosisreduktionen bezogen auf die einzelnen Patientinnen mit Angabe der dosisreduzierten Zyklen (PID= Patientenidentifikation,Epi=Epirubicin, Doc= Docetaxel).....	44
Tabelle 22: Zyklusverschiebungen unter der Chemotherapie mit Epirubicin und Docetaxel (Med.=Medikament, Epi= Epirubicin, Doc= Docetaxel) .....	45
Tabelle 23: Ursachen für Zyklusverschiebungen (PID= Patientenidentifikation, Med.= Medikament, Epi= Epirubicin, Doc= Docetaxel) .....	46
Tabelle 24: Therapieabbrüche und Ursachen (PID= Patientenidentifikation, Med.= Medikament; Epi= Epirubicin, Doc= Docetaxel) .....	47
Tabelle 25:Hämatologische Toxizität nach Gabe von Epirubicin. Angegeben ist jeweils die maximale Toxizität pro Patientin .....	48
Tabelle 26: Hämatologische Toxizität nach Gabe von Docetaxel. Angegeben ist jeweils die maximale Toxizität pro Patientin .....	49
Tabelle 27: Hämoglobin im Verlauf (Mean: Mittelwert, Std: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, Werte in G/l).....	54

Tabelle 28 : Leukozyten im Verlauf (Mean: Mittelwert, Std: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, Werte in G/l).....	54
Tabelle 29 : Thrombozyten im Verlauf (Mean: Mittelwert, Std: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, Werte in G/l).....	55
Tabelle 30: Nicht-hämatologische Toxizität unter der Gabe von Epirubicin (Klassifikation nach NCI-CTC). Angegeben ist jeweils die maximale Toxizität pro Patientin .....	59
Tabelle 31: Nicht –hämatologische Toxizität unter der Gabe von Docetaxel (Klassifikation nach NCI-CTC). Angegeben ist jeweils die maximale Toxizität pro Patientin .....	60
Tabelle 32: Allgemeinzustand nach WHO im Verlauf (Med.: Medikament, Epi: Epirubicin, Doc: Docetaxel) .....	62

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Veränderung des Hämoglobinwertes gegenüber dem 1. Zyklus (Mittelwerte+/- 2 Standardabweichungen ).....	52
Abbildung 2 :Veränderung der Leukozyten gegenüber dem 1. Zyklus (Mittelwerte+/- 2 Standardabweichungen).....	53
Abbildung 3 : Veränderung der Thrombozyten gegenüber dem 1. Zyklus (Mittelwerte+/- 2 Standardabweichungen).....	53

## **Anhang**

**Toxizität nach NCI-CTC**

**National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria**

## Hämatologie

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Leukozyten (x 10 <sup>9</sup> /L)	≥ 4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
Thrombozyten (x 10 <sup>9</sup> /L)	normal	75.0-normal	50.0-74.9	25.0-49.9	< 25.0
Hämoglobin (g/ 100 ml)	normal	10.0-normal	8.0-10.0	6.5-7.9	<6.5
Granulozyten (x 10 <sup>9</sup> /L)	≥ 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Lymphozyten (x 10 <sup>9</sup> /L)	≥ 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	0.5
Andere Blutwerte	Keine	Geringe	Mäßige	Schwere	Lebens- bedrohlich

## Magen-Darm-Trakt

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Übelkeit		Nahrungsaufnahme möglich	Reduzierte Nahrungsaufnahme, Essen möglich	Keine Nahrungsaufnahme, behandlungsbedürftig	
Erbrechen		1x /Tag	2-5 x /Tag	6-10 x /Tag	> 10x/Tag od. Parenterale Substitution
Diarrhoe		Ver mehrt (2-3 Stühle/Tag)	Ver mehrt (4-6 Stühle/Tag) od. nächtliche Stühle od. nächtliche Krämpfe	Ver mehrt (7-9 Stühle/Tag) od. Inkontinenz od. schwere Krämpfe	≥ 10 Stühle/Tag od. blutige Diarrhoen od. Parenterale Substitution
Stomatitis		Schmerzlose Ulcera Erytheme od. mildes Wundsein	Schmerzhafte Erytheme, Ödeme, Ulzera feste Speisen möglich	Schmerzhafte Erytheme, Ödeme, Ulzera Flüssignahrung erforderlich	Enterale oder parenterale Ernährung erforderlich



## Dermatologie

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Haut	Keine Veränderung	Gestreute makuläre od. papulöse Eruption od. asymptomatisches Erythem	Gestreute makuläre od. papulöse Eruption od. Pruritus od. andere assoziierende Symptome	Generalisierte makulöse Symptomatik, papulöse oder vesikuläre Eruption	Exfoliative Dermatitis oder ulzerierende Dermatitis
Lokal	Keine	Schmerz	Schmerz od. Schwellung mit Inflammation od. Phlebitis	Ulzeration	Plastische Chirurgie erforderlich

## Neurologie

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Neurotoxizität sensorisch	Keine	Milde Parästhesien, Verlust der tiefen Sehnenreflexe	Geringer od. mäßiger objekt. sensibler Verlust; mäßig-gradige Parästhesien	Schwere objektiver sensibler Verlust od. Parästhesien mit Funktions-einbußen	
Schmerzen	Keine	Leichte	Mäßiggradig	Schwere	Unerträglich
Obstipation	Keine	Leichte	Mäßiggradig	Starke	Ileus <96 Std.

## Sonstige

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Infektion	Keine	Gering	Mäßig	Ausgeprägt	Lebensbedrohlich
Fieber	Kein	37,1-38 °C	38,1-40 °C	>40 °C ≤24 h	>40 °C für > 24h oder mit Hypotonie
Allergie	Keine	Transientes Erythem, medik.Fieber< 38°C	Urticaria, medik. Fieber ≥ 38°C, geringer Broncho- spasmus	Serum- krankheit, Broncho- spasmen mit paren. Therapie- notwendigkeit	Anaphylaxie

## WHO Index

WHO Index	
Grad 0	normale Aktivität, keine Beschwerden, keine Krankheitszeichen
Grad 1	normale Aktivität nur mit Anstrengung, geringe bis mäßige Krankheitssymptome
Grad 2	reduzierte Aktivität, versorgt sich weitgehend selbst
Grad 3	braucht Krankenpflege, überwiegend bettlägrig
Grad 4	dauernd bettlägrig, schwerstkrank, moribund
Grad 5	tot