

# Wöchentliche Applikation von Docetaxel/Epirubicin in der First-line-Therapie bzw. Second-line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Ammon/Meyer/Müller, Göttingen; Tessen, Goslar; Kindler/Dietzmann, Berlin; Rohrbach/Hurtz/Schmidt, Halle; Wysk/Gaede/Ehlers, Hannover; Sauer/Günther, Potsdam; Heine, Wolfsburg; Becker/Kreisel-Büstgens, Minden; Hülsheger, Peine; Siehl/Söling, Kassel; Schick/Schick/Thiel, München; Koschuth/Weißenfels, Berlin; Luhn, Hamburg; Stauch, Kronach; Luft/Tschechne, Lehrte; Lakner, Rostock; Kairies, Greifswald; Eschenburg, Güstrow; Keitel-Wittig/Herrenberger/Karsch, Berlin; Strohbach, Berlin; Eschenburg, Güstrow; Spohn, Halle

## Einleitung

In Deutschland erkranken pro Jahr ca. 43 000 Frauen neu an einem Mammakarzinom. Damit ist das Mammakarzinom mit 23% aller malignen Erkrankungen der häufigste Tumor der Frau mit zunehmender Inzidenz. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr.

In der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms als nicht heilbare Erkrankung kommt es vor allem auf die Erhaltung der Lebensqualität an. Eine individuelle, dem Verlauf angepasste Therapieführung soll die körperliche Leistungsfähigkeit erhalten, tumorbedingte Beschwerden lindern und eine rasche Progredienz verhindern.

Patientinnen mit einem hohen Risiko aufgrund einer vital bedrohenden Metastasierung, einer raschen Progredienz oder starker tumorbedingter Beschwerden benötigen initial eine schnell und zuverlässig wirkende Chemotherapie mit den effektivsten Substanzen. Dabei erreichen Kombinationstherapien höhere Remissionsraten als Monotherapien.

Eine Kombination aus Docetaxel und einem Anthrazyklin erhöht nicht nur die Ansprechrate, sondern induziert auch eine schnelle Remission. Für die Patientinnen bedeutet dies einen Erhalt ihrer Lebensqualität bei reduzierter bzw. keiner tumorbedingten Symptomatik.

Mit der Kombination Docetaxel/Doxorubicin<sup>1</sup> bzw. Epirubicin<sup>2</sup> konnte in verschiedenen Phase-III-Studien Remissionsraten von 60% und 65% beim metastasierten Mammakarzinom erreicht werden. Hauptnebenwirkung war die Neutropenie mit 97% bzw. 68% (WHO-Grad 3/4).

## Beobachtungsplan

Im Rahmen eines Qualitätssicherungsprojektes sollten Durchführbarkeit, Verträglichkeit und Effektivität einer Kombinationstherapie aus Epirubicin und Docetaxel unter ambulanten Bedingungen dokumentiert werden.

### 1st-line:

Es wurden Patientinnen mit visceraler Metastasierung eingeschlossen (high-risk-Situation). Sie konnten chemotherapeutisch adjuvant vorbehandelt sein. Hormonelle Vortherapien waren adjuvant und palliativ erlaubt. Nicht eingeschlossen wurden Patientinnen mit ausschließlich kutaner, lymphogener und/oder ossärer Metastasierung.

### 2nd-line:

Es wurden Patientinnen sowohl mit visceraler als auch mit ausschließlich kutaner, lymphogener und/oder ossärer Metastasierung eingeschlossen. Die Patientinnen konnten chemotherapeutisch adjuvant vorbehandelt sein und maximal eine Chemotherapie im metastasierten Stadium erhalten haben. Ebenso waren hormonelle Vor-behandlungen erlaubt. Es konnten alle Metastasierungsformen eingeschlossen werden.

## Therapieplan

Ein Behandlungsblock bestand aus der wöchentlichen Applikation von 30 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel als 1-stündige Infusion an 5 aufeinander folgenden Wochen (Tag 1, 8, 15, 22, 29) und der Verabreichung von 60 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin alle 3 Wochen (Tag 1 und 22 als 30-minütige Infusion, jeweils vor Docetaxelgabe). Gegebenenfalls konnten nach jeweils 14-tägiger Therapiepause zwei weitere Therapieblocks verabreicht werden (Beginn Tag 43 bzw. 85).

Behandlungsblock	Tag	Epirubicin (60 mg/m <sup>2</sup> )	Docetaxel (30 mg/m <sup>2</sup> )
I	1	x	x
	8		x
	15		x
	22	x	x
	29		x
Pause	36		
II	43	x	x
	50		x
	57		x
	64	x	x
	71		x
Pause	78		
III	85	x	x
	92		x
	99		x
	106	x	x
	113		x

## Begleitmedikation

Alle Patientinnen erhielten eine antiallergische Prophylaxe mit Dexamethason (8 mg i.v. 30 min vor Docetaxel, 2 x 4 mg p.o. am Tag nach jeder Docetaxelgabe) als Prä- bzw. Begleitmedikation.

Zusätzlich sollte eine antiemetische Prämedikation mit 5HT<sub>3</sub>-Antagonisten zumindest an den Tagen, an denen Epirubicin verabreicht wurde, gegeben werden.

## Patientencharakteristik

### Demographische Angaben

Anzahl der auswertbaren Patientinnen: 79

Altersmedian der Patientinnen: 58 Jahre (31-75 Jahre)

medianer Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der Ersterhebung: 90% (50-100%)

### Anamnese, Metastasenlokalisierung

Primär-OP	n	%
Mastektomie	54	68
BET	21	27
primär metastasiert	4	5

Vorbehandlung	n	%
adjuvante Hormon- und/oder Chemotherapie	65	82
keine palliative Therapie	30	38
palliative Hormontherapie	26	33
palliative Chemotherapie	23	29

rezidivfreies Intervall:	n	%
Zeit von Erstdiagnose bis zur 1. palliativen Therapie		
≤ 2 Jahre	23	29
> 2 Jahre	56	71

Karnofsky-Index	n	%
50-60	4	5
70-80	31	39
90-100	44	56

Metastasenlokalisierung	n	%
Leber	42	50
Lunge	25	30
Lymphknoten	17	22
Knochen	40	48
multiple Metastasen	54	68

## Ergebnisse

Von 1999-2002 wurden 104 Patientinnen behandelt. Zum Zeitpunkt der Auswertung (01. März 2002) lagen 79 auswertbare Dokumentationsbögen vor.

56 Patientinnen (71%) erhielten Docetaxel/Epirubicin als First-line-Therapie und 23 (29%) als Second-line-Therapie.

Zentren (n = 21)	Anzahl der Patientinnen
1 (%)	> 10
6 (%)	5-9
14 (%)	1-4

### Behandlungsdauer

Bei 32 Patientinnen (41%) wurde die Chemotherapie nach 3 Behandlungsblöcken planmäßig beendet.

Die Gesamtzahl der Therapietage (Docetaxel alleine oder zusammen mit Epirubicin) betrug 850 (durchschnittlich 10,8 pro Patientin, Spanne 2 - 15).

Bei 11,5% aller Therapieanwendungen wurde die Verabreichung um mehr als 5 Tage verschoben, wobei dies in knapp der Hälfte der Fälle mit hämatologischer Toxizität begründet wurde. Eine Dosisreduktion war nur in 3% aller Fälle erforderlich.

### Gründe für Therapiebeendigung

Grund	Anzahl der Patientinnen (%)
planmäßig	32 (41)
Tumorprogression	16 (20)
Toxizität	15 (19)
Verweigerung	7 (9)
andere Gründe	7 (9)
Tod	2 (2)

## Wirksamkeit

Therapieerfolg	n = 74
CR	8 (10%)
PR	30 (38%)
OR	38 (48%)
NC	26 (33%)
PD	10 (13%)

Zwischen First- und Second-line-Situation bestand kein Unterschied in der Ansprechrate (jeweils 48%; First-line: 6 CR + 21 PR; Second-line: 2 CR + 9 PR). Bei Patientinnen mit einem rezidivfreien Intervall (Zeit zwischen Erstdiagnose und erster palliativer Therapie) von ≤ 2 Jahren betrug die Ansprechrate 39%, bei denen mit einem rezidivfreien Intervall von > 2 Jahren 52%.

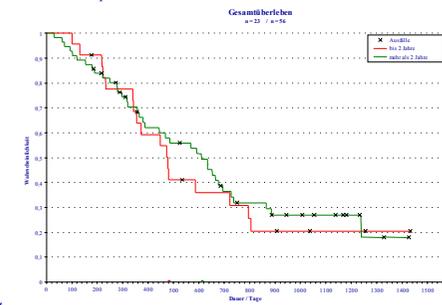
## Remissionsdauer/Progressionsfreies bzw. ereignisfreies Überleben

	n	Monate	≤ 2 Jahre rezidivfreies Intervall (Monate)	> 2 Jahre rezidivfreies Intervall (Monate)
mediane Remissionsdauer (Patientinnen mit CR)	8	10,1+	2,8	15,5+
medianes progressionsfreies Intervall (Patientinnen mit CR/PR)	38	8,0+	3,5+	8,9+
medianes ereignisfreies Intervall	79	7,1+	6,4+	7,5+

## Gesamtüberleben

Die mediane Gesamtüberlebenszeit (von Therapiebeginn bis zum Tod bzw. letztem Kontakt) beträgt nach Kaplan-Meier bei Patientinnen mit einem rezidivfreien Intervall ≤ 2 Jahre 16,1 Monate, für Patientinnen mit einem rezidivfreien Intervall > 2 Jahre 19,9 Monate. Zum Zeitpunkt der Abschlussauswertung waren 25 Patientinnen noch am Leben, 9 von ihnen progressionsfrei.

## Überlebenskurve nach Kaplan-Meier



## Toxizität

	alle Grade		Grad 3		Grad 4	
	n	%	n	%	n	%
<b>Hämatologische Toxizität</b>						
Leukozytopenie	51	65	13	17	9	11
Anämie	15	19	2	3	0	0
Thrombozytopenie	14	18	6	8	0	0
<b>Nicht-hämatologische Toxizität</b>						
Alopezie	59	75	45	57	1	1
Übelkeit	53	67	4	5	0	0
Mukositis	30	38	3	4	1	1

## Diskussion

Die Therapie Docetaxel/Epirubicin bei high-risk Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in einem unselektierten Patientengut zeigte bei knapp 50% der Patientinnen eine objektive Remission und lag damit nur knapp unter den Ergebnissen der vorhandenen Phase-III-Studien.

Durch die wöchentliche Docetaxel-Applikation betrug die Rate an Neutropenien WHO-Grad 3/4 nur 29%, war also niedriger als in den veröffentlichten Studien, in denen Docetaxel 3-wöchentlich verabreicht wurde. Docetaxel/Epirubicin in der beschriebenen Dosierung ist ein wirksames Regime für die ambulante Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.

Es hat sich allerdings herausgestellt, dass sich dieses 5-wöchige Applikationsschema nicht gut in den Praxisablauf integrieren ließ. Deshalb wird in einem Nachfolgeprojekt ein 3-wöchiges Schema bevorzugt.