

EC-Paclitaxel und Paclitaxel-EC in der primären Therapie des Mammakarzinoms

Konias/Rombeck-Matatz, Oranienburg; **Hayungs/Innig/Berning/Berkeymer**, Rheine; **Otremba/Reschke/Zirpel/Kühn**, Oldenburg; **Spohn/Moeller**, Halle; **Tessen/Zahn**, Goslar; **Domagalski/Hegge**, Osnabrück; **Lorenz**, Braunschweig; **Göhler**, Dresden; **Wehmeyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers/Timmer/Munster**; **Priebe-Richter/Stange-Budumlu**, Stadthagen; **Kassel**; **Petersen**, Heidenheim; **Ammon/Meyer**, Göttingen; **Eschenburg/Wilhelm**, Güstrow; **Onkomedi**, GbR; **Halle**; **Huttschneuter/Sauer**, Nordhorn; **Müller-Hagen/Bertram/Kollegen**, Hamburg; **Däfler**, Freital; **Müller**, Leer; **Langen-Wannhoff**, Osnabrück; **Hälbig**, Eisenach; **Kalhor/Nusch**, Velbert; **Schardt/Azeh**, Gelsenkirchen; **Baerens/Schmedes**, Groß Ilse; **Heinig**, Spremberg; **Harich/Kasper**, Hof; **Uhlig**, Naunhof; **Ehscheidt**, Neuwied; **Valdik**, Schwerin; **Schubert**, Scheibenberg; **Dietz**, Salzgitter; **Sarfert**, Bautzen; **Reichert/Jansen**, Westerstede; **Penke**, Lohne; **Blumenstengel**, Eisenach; **Rubanov**, Hameln; **Kittel/Klare/Wetzel**, Berlin; **Schulze**, Zittau; **Josten/Klein**, Wiesbaden; **Maintz/Hinske**, Würselen; **Kroning**, Magdeburg; **Nawka/Kühn**, Berlin; **Kröger/Schütz**, Bremerhaven; **Broszeit-Luft**, Lehrte; **Arzberger**, Meissen; **Franz-Werner**, Otterstadt; **Rodemer**, Wilhelmshaven; **Baake/Leonhardt/Moelling**, Pinneberg; **Ruhmland**, Berlin; **Buschmann**, Bonn; **Gropler/Trieglaff**, Wismar; **Hauch**, Erfurt; **Eisel**, Glauchau; **Schneider-Obermeyer/Schweiger/Ströbach/Weber**, Berlin; **Schulz**, Bad Kreuznach; **Mainka/Dietze/Rothe**, Köln; **Prugl**, Zwiesel; **Schroder/Kamal**, Hannover; **Ringel/Ringel/Wartenberg**, Friedberg; **Nijme**, Bocholt; **Gaede/Ehlers/Rodewig/Königsmann**, Hannover; **Grundeis/Teich**, Chemnitz; **Kingreen/Koschuth**, Berlin; **Resch**, Brandenburg; **Süttmann**, Wunstorf; **Schwittay/Stieglar**, Grotzsch; **Kindler**, Berlin; **Schmidt/Klaproth**, Neunkirchen; **Schuback**, Döberlug-Kirchhain; **Schwindt**, Plauen; **Korfer**, Peine; **Krafft**, Eisenach; **Lange**, Bonn; **Maintz/Hinske**, Würselen; **Müller**, Verden; **Lakner/Decker**, Rostock; **Mittlermüller**, Germering; **Kohlstädt**, Zwonitz; **Peuser**, Leipzig; **Fries**, Mohrendorf; **Kairies**, Grefswald; **Rieß**, Niefem-Oschelbrunn; **Steffens**, Stade; **Groschek**, Stolberg; **Stauch**, Kronach; **Hansen/Reeb**, Kaiserslautern; **Schwindt**, Bonn; **Widing**, Berlin; **Kayser**, Dannenberg; **Lenk/Leitsmann**, Zwickau; **Papke**, Neustadt/Sachsen; **Marquard/Tilgemyer/Varvenne**, Celle; **weitere Praxen**

Einleitung

In Deutschland erkranken pro Jahr fast 60 000 Frauen an Brustkrebs. Primäre Behandlungskonzepte verbessern die 10-Jahres-Heilungsraten beim Mammakarzinom signifikant. Die AGO empfiehlt als präoperative Standardregime u.a. EC → D 21 d bzw. P wöchentlich. Das Regime Taxan → Anthrazyklin wird nur eingeschränkt empfohlen. Für die adjuvante Therapie sollten u.a. Anthrazykline, Taxane, EC → T verwendet werden.

Methodik

Das Register ONCOReg beinhaltet die Verlaufsdocumentation von 11493 Mammakarzinomen aus 132 Praxen bundesweit. Die Datenerfassung hat im Jahr 2003 begonnen.

10866 Patienten mit 42844 Therapien sind zum 19.06.2017 auswertbar. 1613 (14,8%) Patienten erhielten eine präoperative und 7830 (72,1%) eine adjuvante Chemotherapie. EC-Paclitaxel (EC-P) wurde bei 1389 (14,7%) Patienten verwendet, Paclitaxel-EC (P-EC) bei 203 (2,1%) Patienten. In dieser Auswertung werden Daten von 1510 Therapien analysiert (Tab. 1).

Tabelle 1: Therapien

Therapie	n	Adjuvant	Präoperativ	Praxen	Behandlungszeitraum (TB)
EC – Paclitaxel	1312	924 (70,4%)	388 (29,6%)	62	04.11.2003 – 15.12.2016
Paclitaxel – EC	198	99 (50,0%)	99 (50,0%)	11	10.05.2012 – 08.09.2016

Patientencharakteristik

Tabelle 2: Patientencharakteristik

n (%)	n	ER+*	ER-*	Her2neu-positiv	Triple-negativ	invasiv ductal	Alter (Jahre)
präoperativ	487	292 (60,0)	193 (39,6)	131 (26,9)	129 (26,5)	447 (91,8)	53 (25-80)
adjuvant	1023	750 (73,3)	272 (26,7)	239 (23,4%)	156 (15,2)	869 (84,9)	59 (28-81)

* 51 bilaterale Erkrankungen; jeweils therapeutische Parameter berücksichtigt; *3 unbekannt

Tabelle 3: Patientencharakteristik

n (%)	T1/2*	T3/4*	R0-Resektion	Nachresektionen	BET	Mastektomie
präoperativ	508**	379 (74,6)	118 (23,2%)	500 (98,4)	55 (10,8)	345 (67,9)
adjuvant	1051**	964 (91,7)	82 (7,8)	1040 (98,7)	190 (18,0)	718 (68,1)
						336 (31,9)

* präoperativ cT, adjuvant pT (bilateral, größter Wert berücksichtigt); ** Operationen: 508 präoperativ, 1051 adjuvant aufgrund 51 bilateraler Erkrankungen

Der Zeitraum zwischen Ende der Chemotherapie und Operation bei präoperativen Therapien betrug im Median 26 Tage (28 d für P-EC und 25 d für EC-P, der Zeitraum von Operation bis Beginn der adjuvanten Therapie 31 Tage (28 d P-EC, 31 d EC-P).

Durchführung der Therapie

Es wurden im Median 8 Zyklen durchgeführt (Tab. 3).

Tabelle 4:

Therapie	n	Zyklen (median)	n (%)	Schema
EC – Paclitaxel	1312	8 (1-9)	807 (61,5)	EC 4 x 90/600 mg/m ² , d1 → Paclitaxel 4 x 80 mg/m ² , d1, 8, 15; 21d
			188 (14,3)	EC 4 x 90/600 mg/m ² , d1 → Paclitaxel 4 x 175 mg/m ² , d1; 21d
			63 (4,8)	EC 4 x 90/600 mg/m ² , d1 → Paclitaxel 4 x 90 mg/m ² , d1, 8, 15; 21d
			52 (4,0)	EC 4 x 100/600 mg/m ² , d1 → Paclitaxel 4 x 175 mg/m ² , d1; 21d
			49 (3,7)	EC 4 x 90/600 mg/m ² , d1; 14d → Paclitaxel 4 x 80 mg/m ² , d1, 8, 15; 21d
Paclitaxel – EC	198	8 (1-8)	197 (99,5)	EC 4 x 100/500 mg/m ² , d1 → Paclitaxel 4 x 80 mg/m ² , d1, 8, 15; 21d
				Paclitaxel 4 x 80 mg/m ² , d1, 8, 15 → EC 4 x 90/600 mg/m ² , d1; 21d

Ein Therapieabbruch erfolgte bei 4,5 - 14,2% aufgrund von Toxizität, bei 1,8 - 5,1% aufgrund einer Therapieverweigerung (Abb. 1A). 71,7 - 93,7% der geplanten Dosis konnte gegeben werden (Abb. 1B). Dosisreduktionen erfolgten bei 3,9 - 10,6%, Therapieverschiebungen bei 12,2 - 29,6% (Abb. 1C). Der Einsatz von G-CSF und Antibiotika war mit 25,8 bzw. 37,4% höher im Schema P-EC gegenüber 19,1 bzw. 9,0% für EC-P (Abb. 1D).

Überleben

Das krankheitsfreie Überleben ab Operation nach 3 Jahren liegt für adjuvante Therapien bei 95%, für präoperative Therapien bei 90%, das Gesamtüberleben nach 3 Jahren bei 86% bzw. 70%. Bei einer pCR (ypT 0 N0 M0) nach präoperativer Therapie sind 93% krankheitsfrei (Abb. 4) und 98% der Patienten leben nach 3 Jahren noch.

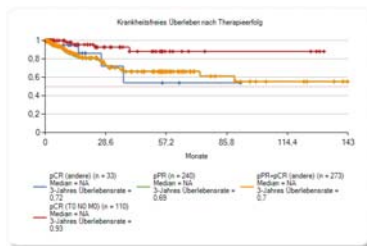
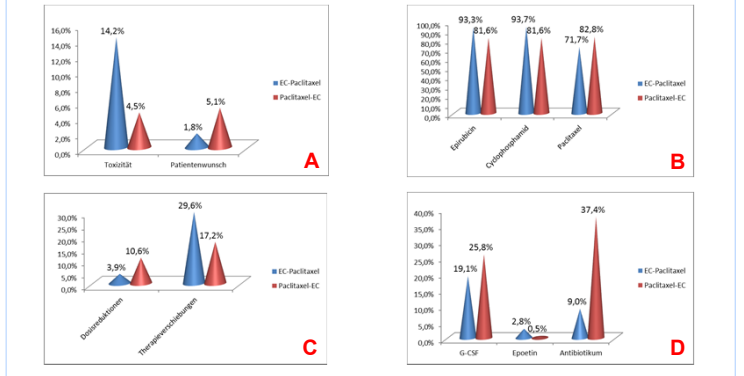


Abb. 4: DFS nach Therapieerfolg

Abbildung 1: Grund für Therapieende pro Patient (A), 100% Dosis (B), Interventionen pro Patient (C), Begleitmedikation pro Patient (D)



Toxizität

Eine hämatologische Toxizität vom Grad 1/2 trat bei 86,4% (P-EC) bzw. 78,9% (EC-P) auf, Grad 3/4 bei 35,9% bzw. 32,5% EC-P. Eine nicht-hämatologische Toxizität vom Grad 1/2 gab es bei 89,9% für P-EC und 84,4% EC-P. Vom Grad 3/4 sind es 62,6% und 64,5%.

Abbildung 2: Hämatologische Toxizität pro Patient Grad 1/2 (A), Grad 3/4 (B), Nicht-hämatologische Toxizität pro Patient, Grad 1-4 (C), PNP Grad 1-3 (D)

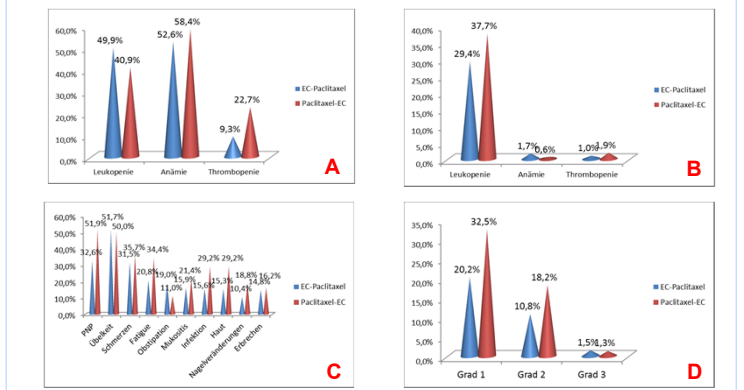
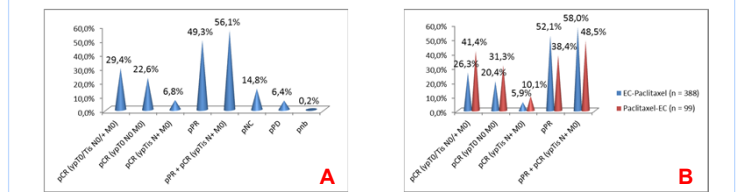


Abbildung 3: Ansprechraten*, (A) alle Patienten mit präoperativer Therapie (n = 487), (B) EC-P vs. P-EC



* bei n = 21 bilateralen Erkrankungen wurde der Therapieerfolg aus dem schlechtesten Ergebnis (Verkleinerung) beider Läsionen bestimmt

Die Rate an kompletten pathologischen Remissionen (ypT0 N0 M0) lag bei 22,6% und war mit 31,3% für P-EC gegenüber 20,4% für EC-P signifikant höher (p = 0,00003, Abb. 3).

Schlussfolgerung

Paclitaxel-EC ist toxischer und erfordert mehr Begleitmedikation als EC-Paclitaxel. Die Chemotherapeutika, mit denen die Therapie jeweils begann, konnten zu 82,8% - 93,7% gegeben werden. Bei den dann folgenden Medikamenten waren nur noch 71,7% - 81,6% verabreichbar. Mit P-EC präoperativ konnte eine signifikant höhere pCR-Rate erreicht werden. Die Datenerfassung wird fortgeführt.