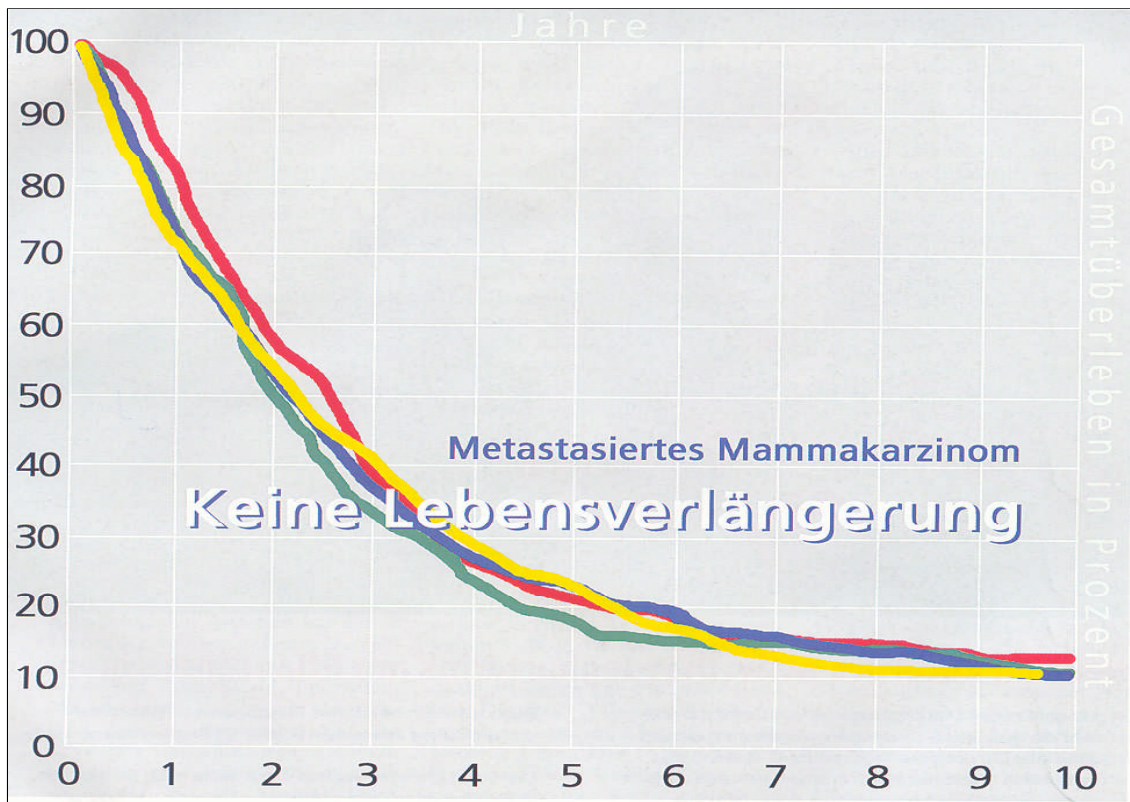


- Version 2002: von Minckwitz
- Version 2003: Schneeweiß/Friedrichs
- Version 2004: Harbeck
- Version 2005: Untch
- Version 2006: Möbus, Stickeler



Deutsches Ärzteblatt, Ausgabe B, 7. Oktober 2005, S.1

- Docetaxel > Paclitaxel
- Docetaxel > Mitomycin/Vinblastin
- Doxorubicin/Paclitaxel > FAC
- Doxorubicin/Docetaxel > FAC
- Docetaxel/Capecitabin > Docetaxel
- Vinorelbin > Melphalan
- CMF Tag 1+8 > CMF q3w
- FAC > CMF
- Taxanhaltige CHT vs. taxanfreie CHT (Cochrane Analyse 2003)

Diagnose Rezidiv	Pat. (N)	Medianes Über- leben (Mon.)	3-Jahre OAS (%)	5-Jahre OAS (%)
1974-79	93	15 (11-19)	15%	10%
1980-84	217	16 (13-19)	27%	14%
1985-89	236	21 (18-24)	36%	23%
1990-94	188	27 (21-33)	42%	29%
1995-2000	108	51 (33-69)	61%	40%

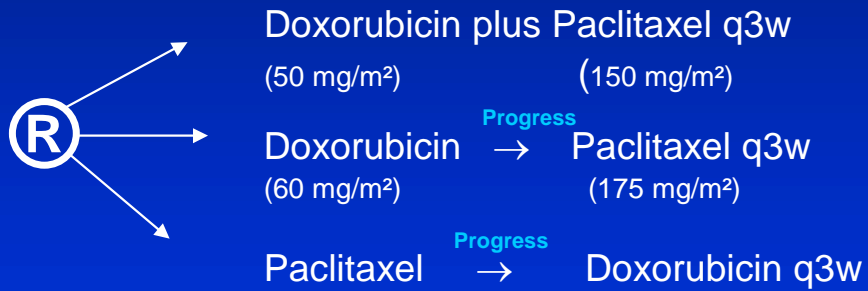
S.H. Giordano et al., Proc ASCO 21 (2002) 212 (abstract)

Studie	Regime Stand vs Invest		Cross-over Substanz Häufigkeit		Überlebens- vorteil
	Mono A or T	AT komb	andere Subst.		
<i>Sledge 2003</i>	Mono A or T	AT komb	andere Subst.	57%	Nein
<i>Paridaens 2000</i>	DOX	T	T	47%	Nein
<i>Nabholtz 1999</i>	MV	T	T	24%	Ja
<i>O'Shaughnessy 2002</i>	T	XT	X	17%	Ja
<i>Albain 2004</i>	T	GT	G	14%	starker Trend
<i>Bishop 1999</i>	CMFP	T	T	6%	Ja

- Negative Hormonrezeptoren
- Nach endokriner Therapie
(Nichtansprechen oder nach letzter Stufe der Hormontherapie)
- Vital bedrohende (viszerale) Metastasierung
(z.B. diffuse Lebermetastasen, pulmonale Lymphangiosis)
- Starke Beschwerden

- Mono- oder Kombination?
(z.B. Anthrazykline und Taxane)
- Optimale Sequenz der Substanzen?
- Kritischer Dosislevel?
- Kombiniert mit Hormontherapie?
- Kombiniert mit Bisphosphonaten?
- Wie lange geben?
- Konsolidierungstherapie?

N = 739 Pat.



Sledge et al., JCO 2003

	Doxorubicin plus Paclitaxel	Doxorubicin → Paclitaxel	Paclitaxel → Doxorubicin	p
RR	47%	36%	34%	s.
TTF	8,0 Mon.	5,8 Mon.	6,0	s.
OAS (median)	22,0 Mon.	18,9 Mon.	22,2 Mon.	n.s.

Sledge et al., JCO 2003



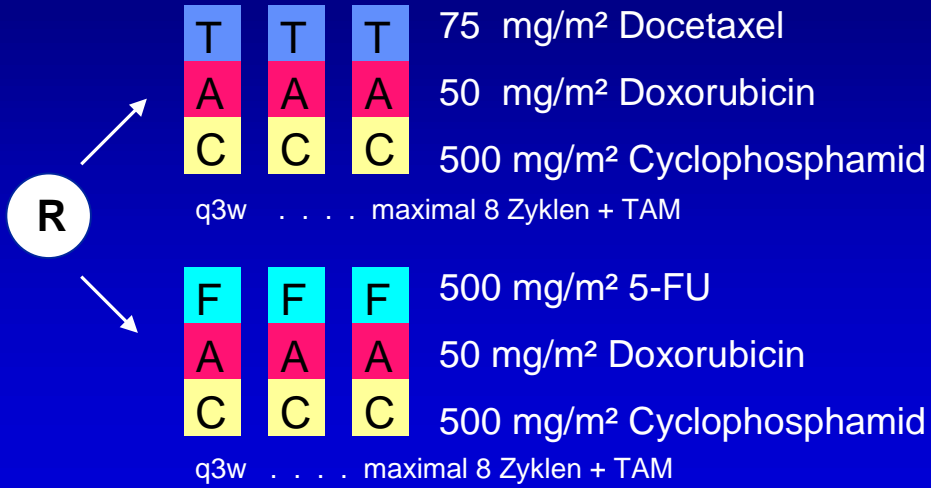
**Among patients randomized to single-agent docetaxel, only those given poststudy single-agent capecitabine had significantly prolonged survival compared with those given any other poststudy chemotherapy
(HR 0,50; p=0,0046; median survival 21,0 vs. 12,3 months)**

Miles et al. Clin Breast Cancer
5(4): 273-8, 2005

Metastasiertes Mammakarzinom

TAC vs. FAC als first-line Therapie

N=484 Pat.; Visc. metastasiert 73%, Knochen 51%, ≥ 3 Organe 46%



J. A. Nabholz et al., Proc. ASCO (2001), 20:83 (abstract)

	TAC	FAC	
Mittlere rel. DI	96 %	95 %	
Therapiestop (Tox)	15 %	7 %	
Neutropenie (III°/IV°)	94 %	81 %	
Febrile Neutropenie	30 %	4 %	
CHF	2 %	1 %	
Therapiebed. Mortalität	N=5	N=2	
Ansprechen	54 %	43 %	p=0,023

J. A. Nabholz et al., Proc. ASCO (2001), 20:83 (abstract)

Dreifach- oder Zweifachkombinationen der wirksamsten Substanzen führen zu höheren Remissionsraten und höherer Toxizität, aber nicht zu einer Verlängerung des Überlebens. Sie sind daher ausschließlich symptomatischen Hochrisikopat. (diffuse viscerale Metastasierung) vorbehalten

- 9 randomisierte Studien zur Kombinationstherapie (n = 3337 Pat.), 3 Studien zur Monotherapie (n = 919 Pat.)
- Monotherapie: Anthrazyklin besser als Taxan in Bezug auf PFS, kein Unterschied in Bezug auf das Ansprechen
- Kombinationstherapie: Taxan-/anthrazyklinhaltige Kombinationen besser als anthrazyklinhaltige Kombinationen hinsichtlich ORR ($p < 0,001$) und PFS ($p = 0,06$)
- Kein Unterschied im Gesamtüberleben für Mono- oder Kombinationstherapien

Daten aus 12 / 20 Studien (8 Studien berichten keine
Überlebensdaten)

2659 Todesfälle bei 3643 Patientinnen

*Statistisch signifikanter Vorteil der Taxanhaltigen Therapie
gegenüber Taxanfreien Therapien*

Hazard Ratio (HR): 0,90

95% Konfidenzintervall (CI): 0,84-0,97

P-value: 0,009

Manta Studie

Erhaltungstherapie mit Paclitaxel bei CR, PR und SD

EPI 90 + P 200 (3 Std.)

or

Doxo 50 (d1)+ P 200 (d2) (3 Std.)

q3w x 8 Zyklen

CR+ PR+ SD

R

P 175 (3 Std) q3w x 8
±
Hormontherapie

Beobachtung
±
Hormontherapie

Gennari A. et al., JCO 23 (Suppl) 2005, 9s

Intermittierende Chemotherapie vs Erhaltungstherapie (Randomised, (A)= Abstract)

N	Line	Induktion	Status	Therapie	Kontrollarm	TTP (Mo)	OS (Mo)	Tox .	Quelle
Intermittierende vs kontinuierliche Therapie									
43	1 st	Mx x 4	³ NC	Mx	nil	ns	ns	-	Harris 1990
100	1 st	VA(E)C MxMMc x6	³ NC	VA (E)C MxMMc x6	nil	10 vs 7	ns	-	Gregory 1997
Zytostatische Erhaltung vs keine Erhaltung									
145	1 st	CAF x 6	³ NC	CMF	nil	9 vs 3	ns	-	Muss 1991
141	1 st	A based x 6	CR†	CMFPTH	nil	19 vs 8	ns	-	Falkson 1998
184	1 st	CA (M)F x 4-6	³ PR	CMF x24	HD-CaCTh x 1	ns	ns	®	Stadtmauer 200,2002 (a)

A, Doxorubicin; C, Cyclophosphamid; Ca, Carboplatin; CR, complete remission; E, Epirubicin; F, Fluorouracil; H, Halotestin; HD, Hochdosis mit Stammzelltransplantation; M, Methotrexat; Mx, Mitoxantron; Mc, Mitomycin; Mo, Monate; n, Anzahl auswertbare Pat.; NC, no change/stable disease; ND, keine Angaben; ns, nicht signifikant; OS, overall survival; P, Prednison; PR, partial remission; QoL, quality of life; T, Tamoxifen; Th, Thiotepa; TTP, time to progression; V, Vincristin. † bez. Knochenmetastasen Response ausreichend

Ziele

Oxford LOE 1b

GR A

AGO ++

Monotherapie:

- Günstiger therapeutischer Index
(Wirkung, Toxizität, Lebensqualität)
- Indiziert bei
 - Langsamer, nicht lebensbedrohlicher Progression
 - Nicht wirksamer endokriner Therapie oder Progression unter endokriner Therapie

Polychemotherapie:

- Ungünstiger therapeutischer Index
(Wirkung, Toxizität, Lebensqualität)
- Indiziert zum Erreichen einer schnellen Remission

Monotherapy has a better therapeutic index than polychemotherapy. Monochemotherapy is indicated if progression is slow and not life threatening or if endocrine therapy becomes ineffective. Polychemotherapy has a less favorable therapeutic index and is indicated if a fast remission should be achieved.

With two exceptions (*O'Shaughnessy et al, 2003, Albain, 2004*) polychemotherapy could not show an advantage over sequential monotherapy with anthracyclines, taxanes, capecitabine, vinorelbin in a prospective randomised study in the last more than 10 years. Life quality tends to be worse under polychemotherapy compared to monochemotherapy.

An example for the similar survival of patients with combination versus monotherapy with the same cytotoxic drugs is a phase 2 study: AP vs A →P vs P→A. (*Sledge et al, 2003*).

A recent metaanalysis found a modest advantage for combination chemotherapy regimens compared with single agents with a hazard ratio (HR) for overall survival of 0.88 (95% CI=0.83-0.94, P<0.0001).

Combination regimens are favourably associated with time to progression (overall HR of 0.78 (95% CI=0.73-0.83, P<0.00001) and tumour response rates (OR 1.28, CI=1.15-1.42, P<0.00001)

(*S Carrick et al, The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005*)

	Oxford LOE	/	AGO GR
Monotherapie:			
➤ Doxo, Epi, Mitox (A), liposomal (A _{lip})	1b	A	++
➤ Taxanes (T)	1b	A	++
➤ Vinorelbin	3b	B	+
Polychemotherapie:			
➤ A + T	1b	A	++
➤ Doc + Cap nach adj. A	1b	A	+
➤ T + Gemcitabin nach adj. A	2b	B	++
➤ (F) + A + C or A _{lip} + C	1b	B	++
➤ CMF(1+8)	2b	B	+/-
➤ BMF (Bendamustin)	1b	B	+/-

The most effective drugs in breast cancer are anthracyclines (including liposomal anthracyclines), taxanes and vinorelbin. Therefore these drugs should be used in first line monotherapy.

Metanalysis of 4256 pts. In 12 trials showed single agent A was better than single agent T in terms of PFS, marg. better in terms of RR, no differences in terms of OS. T-based combinations were significantly better than A-based comb. in terms of RR, PFS, but not better in terms of OS (Piccart SABCS 2005).

Liposomal doxorubicin is equally effective to doxorubicin but has less cardio and myelotoxicity but more skin toxicity (O'Brien et al, 2004).

Polychemotherapy with anthracyclines and taxanes induce high remission rates but are more toxic than anthracycline or taxane free combinations.

After anthracycline treatment two studies could show a survival benefit with gemcitabine paclitaxel or with Docetaxel/Capecitabine (O'Shaughnessy et al, 2002 and Albain, 2004).

Retrospective data show that patients who respond to first line therapy with a complete response have a survival benefit compared to patients without CR (Greenberg et al, 1996).

	Oxford LOE	/ GR	AGO
➤ Docetaxel	1a	A	++
➤ Paclitaxel	1a	A	++
➤ Capecitabin	2b	B	++
➤ pegliposomales Doxorubicin	2b	B	+
➤ Vinorelbin	2b	B	+
➤ Gemcitabin	3b	B	+/-

Nach Versagen von Anthrazyklinen werden empfohlen (alphabetisch und nicht nach Effektivität sortiert): Capecitabin, Docetaxel, experimentelle Therapien in Studien, Gemcitabin, Pegliposomales Doxorubicin, Paclitaxel und Vinorelbin.

Als Monotherapie konnte bisher nur Docetaxel in einer randomisierten Studie beim Anthrazyklin-vorbehandelten, metastasierten Mammakarzinom das Überleben gegenüber einer Standardtherapie verbessern (*Nabholtz et al, 1999*).

Die Cochrane-Metaanalyse zur Wertigkeit der Taxane beim metastasierten Mammakarzinom (*Ghersi et al, 2003*) kommt zu dem Ergebnis, daß der Einsatz von Taxanen einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Nicht-Taxanhaltigen Therapien mit sich bringt. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Lebensqualität oder Therapie-assoziiertes Todesfälle wurde nicht gefunden. Die endgültige Beurteilung weiterer Endpunkte dieser Metaanalyse wird durch die signifikante Heterogenität der zugrundeliegenden Studien erschwert.

Beim indirekten bzw. direkten Vergleich Docetaxel vs Paclitaxel deuten einige Daten (*Ghersi et al, 2003; Ravdin et al, 2003*) auf eine erhöhte Wirksamkeit von Docetaxel hin. Aufgrund des unterschiedlichen Nebenwirkungsspektrums beider Substanzen muß jedoch die Indikation für ein bestimmtes Taxan im Einzelfall geprüft werden.

	Oxford LOE	/	AGO GR
➤ Experimentelle Therapie in Studien			++
➤ Capecitabin	2b	B	++
➤ pegliposomales Doxorubicin	2b	B	+
➤ Vinorelbin	2b	B	+

Nach Versagen von Anthrazyklinen und Taxanen werden empfohlen (alphabetisch und nicht nach Effektivität sortiert): Capecitabin, experimentelle Therapien in Studien, Pegliposomales Doxorubicin und Vinorelbin.

In Studien mit mehr als 100 Patientinnen wurden mit Vinorelbin und pegyliertem, liposomalem Doxorubicin bzw. Capecitabin Ansprechraten von 9% bzw. 20% und ein medianes Überleben von 9 Monaten bzw. 13 Monaten erreicht.