

## Adjuvante Mammakarzinom-Therapie

# Noch mehr Sicherheit bei hohen Epirubicin-Dosen

**BASEL – Die beiden Anthrazykline Epirubicin (Farmorubicin®) und Doxorubicin sind Standard in der adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms. Bei der Wahl des Anthrazyklins muss das Nebenwirkungsprofil in die Entscheidung mit einfließen. Epirubicin bietet den Vorteil, weniger toxisch zu sein, vor allem weniger kardiotoxisch. Die dadurch möglichen höheren Dosierungen sind für die Therapieresultate von Bedeutung.**

Zwei wichtige Arbeiten haben bestätigt, dass Behandlungsschemata mit hohen Dosierungen von Epirubicin zu besseren Überlebensraten und zu einem verlängerten krankheitsfreien Überleben führen im Vergleich zu Schemata mit niedrigeren Epirubicin-Dosen oder mit einem anderen Chemotherapeutikum. So zeigte Bonnetterre<sup>1,2</sup> die Überlegenheit von FEC 100 über FEC 50 (FEC: Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid) sowohl nach fünf als auch nach zehn Jahren Nachbeobachtungsdauer (Tabelle 1). Levine<sup>3,4</sup> belegte bessere Resultate unter

hängt von der kumulativen Gesamtdosis des Anthrazyklins ab (siehe Grafik) und ist bei Epirubicin und Doxorubicin unterschiedlich. Eine geringere Kardiotoxizität von Epirubicin wurde in vitro, beim Tier und beim Menschen etabliert. Kardiale Nebenwirkungen treten nach Launchbury<sup>7</sup> bei Epirubicin erst unter 1,8-mal höheren Dosen auf. Das Kardiotoxizitätspotenzial von Epirubicin wurde in den grossen Studien gründlich untersucht.

Nun erschien aktuell die Untersuchung der French Adjuvant Study Group von Bonnetterre und

	FEC 50	FEC 100	p-Wert
krankheitsfrei nach 5 Jahren	54,8 %	66,3 %	0,03
krankheitsfrei nach 10 Jahren	45,3 %	50,7 %	0,03
Gesamtüberleben nach 5 Jahren	65,3 %	77,4 %	0,007
Gesamtüberleben nach 10 Jahren	50,0 %	54,8 %	0,03

Tabelle 1: Krankheitsfreies und Gesamtüberleben unter FEC-50 und FEC-100-Schema. 5 und 10 Jahre Nachbeobachtung (nach FASG<sup>1,2</sup>)

einem CEF-Schema gegenüber einem Regime, das statt Epirubicin Methotrexat einsetzte. Hier betrug das krankheitsfreie Überleben nach fünf Jahren unter CEF 63 %, unter CMF 53 % (p=0,009). Auch nach 10 Jahren war der Vorteil des Epirubicin-Schemas noch signifikant (52 % vs. 45 %, p=0,005). Die Gesamtüberlebensrate lag unter dem Epirubicin-Schema ebenfalls signifikant höher als unter CMF (nach 5 Jahren 77 vs. 70 %, nach zehn Jahren 62 vs. 58 %, p=0,03 bzw. 0,047).

## „Die Kardiotoxizität ist ein vertretbares Risiko“

Beim Abwägen der Therapieentscheidung muss die Toxizität des jeweiligen Regimes jedoch mit einbezogen werden. Neben akuten unerwünschten Wirkungen muss vor allem die Langzeit-Kardiotoxizität im Auge behalten werden. Sie

Mitarbeitern<sup>8</sup>. Sie legten eine prospektive Studie vor, die bei 150 Frauen über 7 bis 10 Jahre (im Mittel 8,5 Jahre) die kardiologischen Parameter verfolgte. Sie hatten entweder 50 oder 100 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin in mindestens sechs FEC-Zyklen erhalten (FEC 50: n=65, FEC 100: n=85). Ermittelt wurden kardiale Befunde über die gesamte Beobachtungsdauer und zu Studienende.

Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich klinischer Zeichen für eine kardiale Störung bestand zwischen beiden Gruppen nicht (20 % unter FEC 50, 14 % unter FEC 100). Zwei Patientinnen unter dem FEC-100-Schema erkrankten an einer Herzinsuffizienz, wobei bei beiden weitere Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz (schlecht eingestellter Diabetes, massive Hypertension) hinzukamen. Die Diagnose wurde bei einer Proban-

Erstautor	Regime (mg/m <sup>2</sup> )	Kumulative Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Patientenzahl	Nachbeobachtung (Monate)	HI (%)	KM (%)
Bonnetterre 2004	FEC (500/50/500)	E 300 (median)	65	102	0,0	0,0
Bonnetterre 2004	FEC (500/100/500)	E 600 (median)	85	102	2,3	0,0
Chacon 1992	Verschiedene mit Doxorubicin	320	188	k.A.	0,0	0,0
Chacon 1992	Verschiedene mit Epirubicin	E 360	1100	k.A.	0,0	0,0
Basser 1999	EC (200/400)	E 600	99	39	2,0	0,0
Levine 2002	CEF (60 d 1,8)	E 608 (Mittelwert)	351	59	1,1	0,0
Piccart 2001	EC (60/500)	E 480	267	74	0,4	0,0
Piccart 2001	EC (100/830)	E 800	255	74	1,2	0,0
Wils 1999	E (50 d 1,8)	E 571 (median)	303	58	0,7	0,0
Fumoleau 2002	FEC (500/50 bis 100/500)	E 150 bis 600	2553	84	1,3	0,04

Tabelle 2: Kardiotoxizität in Studien mit adjuvant eingesetztem Epirubicin (aufgeführt in Bonnetterre<sup>8</sup>).

HI=Herzinsuffizienz; KM=kardiale Mortalität; F=Fluorouracil, E=Epirubicin, C=Cyclophosphamid; k.A.=keine Angabe; d=Tag

am Studienende gestellt, bei der anderen lag sie bereits 3 Jahre zurück, und die Frau war unter einem ACE-Hemmer beschwerdefrei.

Bei 18 Frauen wurde nach FEC 100 eine asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion (LVD) diagnostiziert und bei einer Patientin nach FEC 50. In 57 % waren Begleitkrankheiten wie Diabetes, hoher Blutdruck oder Hypercholesterinämie zu verzeichnen. 72 % der Frauen mit LVD hatten eine normale linksventrikuläre Auswurffraktion. Alle Frauen waren hinsichtlich der LVD zwei Jahre nach deren Diagnose klinisch beschwerdefrei.

Die Autoren beobachteten, dass die linksventrikuläre Dysfunktion

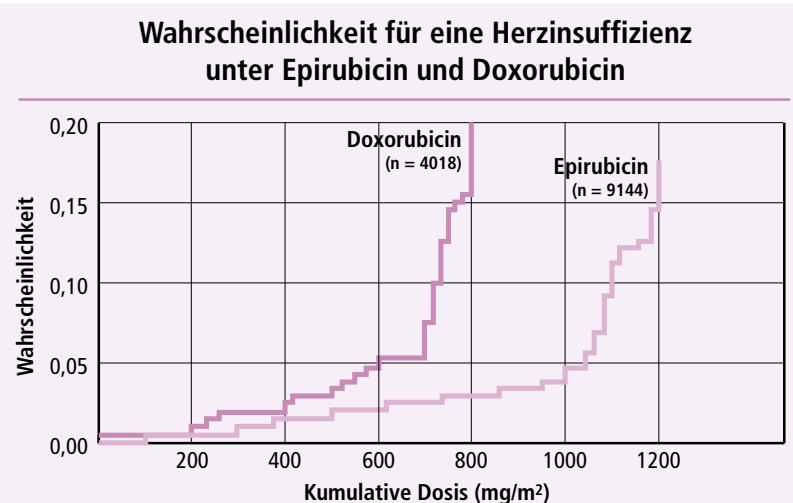
unter Frauen mit einer linksseitigen Radiotherapie im Trend häufiger war.

Insgesamt bestätigt diese Publikation die gute kardiologische Verträglichkeit von Epirubicin auch bei der höheren Dosis, die zur signifikant verlängerten krankheitsfreien Zeit und zum höheren Anteil an Gesamtüberlebenden führt. Mit einer entsprechenden Patientenselektion hinsichtlich kardialer Risiken beschreiben die Autoren das Risiko der Kardiotoxizität als akzeptabel, wie bereits in anderen Studien beschrieben (Tabelle 2). **Ihr Fazit: „Die Waage schlägt trotz möglicher kardialer Folgen deutlich zugunsten des potenziellen Gewinns aus, und wir meinen, dass**

**eine wichtige Strategie zur Steigerung des therapeutischen Index von Anthrazyklinen darin besteht, Doxorubicin durch Epirubicin zu ersetzen.“**

## Referenzen:

- Bonnetterre J et al: French Adjuvant Study Group 05 trial (FEC 50 vs FEC 100): 10-year update of benefit/risk ratio after adjuvant chemotherapy (CT) in node-positive (N+), early breast cancer (EBC) patients (pts). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 24 abstr. 93
- French Adjuvant Study Group: Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. J Clin Oncol 2001; 19: 602–11
- Levine MN, et al. 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 1998; 16: 2651–8
- Levine MN et al: A randomized trial comparing CEF to CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. Update of CEF CTG MA 5. Breast Cancer Res Treat 2002; 76: 533 abstr. 17 suppl 1
- Von Hoff DD, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med 1979; 91: 710–7
- Praga C et al: Anthracycline-induced cardiotoxicity and its relevance in cancer treatment. In Nimmo WS et al (eds): Clinical Measurement in Drug Evaluation. Boca Raton 1991; 131–142
- Launchbury AO, et al: Epirubicin and doxorubicin. A comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. Cancer Treat Rev 1993; 19: 197–228
- Bonnetterre J et al: Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer. French Adjuvant Study Group. J Clin Oncol 2004; 22: 3070–3079



Die Wahrscheinlichkeit für Manifestation kardiotoxischer Wirkungen (Herzinsuffizienz) ist mit der kumulativen Dosis korreliert (nach van Hoff<sup>5</sup> und Praga<sup>6</sup>).

**Farmorubicin® RD / - Solution/ - Solution Cytosafe. Zusammensetzung:** Epirubicinhydrochlorid. **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten:** Mammakarzinom, maligne Lymphome, Weichteilsarkome, Magenkarzinom, Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom und adjuvante Behandlung des frühen Mammakarzinoms, Behandlung und Rezidivprophylaxe von oberflächlichen papillomatösen Harnblasenkarzinomen. **Dosierung/Anwendung:** Erwachsene 75-90 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i.v.. Diese Dosis kann in 21-Tage-Intervallen wiederholt werden. Blaseninstillation: 50 mg / 50 ml NaCl-Lösung. **Spezielle Dosierungsanweisungen:** Adjuvante Therapie des frühen Mammakarzinoms (Monotherapie) 135 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, bei Kombinationstherapie mit anderen Cytostatika: 100-120 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Bei alten und intensiv vorbehandelten Patienten: 60-75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Monotherapie beim frühen Mammakarzinom: 100-120 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Dosis reduzieren. **Anwendungseinschränkungen:** Kontraindikationen ausgeprägte Knochenmarksdepression, akute Herzerkrankung, Vorbehandlung mit maximalen kumulativen Dosen anderer Anthrazykline, bestehende generalisierte Infektionen, deutlich eingeschränkte Leberfunktion, Überempfindlichkeit gegenüber Epirubicin oder andere Anthrazykline oder Anthracenedione. Blaseninstillation nicht bei invasiven Tumoren, die die Blasenwand durchbrochen haben. **Vorsichtsmassnahmen:** hämatologische Kontrollen, Herzfunktionsüberprüfung. Schwangerschaft/Stillzeit: Kategorie X. **Unerwünschte Wirkungen:** Knochenmarksdepression und Kardiopathien, Alopezie, „radiation recall reaction“, Fieber, Schüttelfrost und Urtikaria. Nausea, Erbrechen, Mucositis, Hyperurikämie. **Sonstige Hinweise:** Inkompatibilitäten: nicht mit Heparin mischen, nicht mit anderen Lösungen mischen. Haltbarkeit: Farmorubicin RD bei Raumtemperatur (15-25 °C) lagern. Farmorubicin Solution im Kühlschrank (2-8 °C) lagern. **Verkaufskategorie:** A. **Handelsformen:** Farmorubicin RD Trockensubstanz, Farmorubicin Solution, Farmorubicin Solution Cytosafe: 1 x 10 mg, 1 x 20 mg, 2 x 50 mg. Die vollständige Information entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz.

**Idee und Konzeption:** INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel  
Information: Pfizer AG  
Redaktion: Dr. med. Ulrike Novotny, Winfried Powollik  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patricia Hunziker  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.