

# Die Rolle der Anthrazykline beim metastasierten Mammakarzinom

W. Kuhn

Frauenklinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

## Schlüsselwörter

Anthrazykline · Metastase · Mammakarzinom

## Zusammenfassung

Anthrazykline gehören zu den wirksamsten Zytostatika beim metastasierten Mammakarzinom. Mit einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie scheint bei Erreichen einer kompletten Remission bei manchen Patientinnen sogar ein Langzeitüberleben möglich. Anthrazyklinkombinationen sind dabei der Monotherapie mit Anthrazyklinen und dosisintensivierte Schemata der Behandlung in Standarddosierung überlegen. Epirubicin ist nahezu gleich wirksam und weniger toxisch als Doxorubicin. Durch die Kombination von Anthrazyklinen mit Taxanen lässt sich möglicherweise die Wirksamkeit der Chemotherapie noch steigern.

## Key Words

Anthracyclines · Metastasis · Breast cancer

## Summary

Anthracyclines are among the most active agents in the treatment of metastatic breast cancer. Anthracycline-containing chemotherapy may even result in long-term survival in some patients who achieve a complete response. Anthracycline combinations have been shown to be superior to single-agent anthracyclines, and dose-intensive regimens to be more effective than standard-dose regimens. Epirubicin is nearly as effective as doxorubicin, but with significantly reduced toxicity. Recent results indicate that the efficacy of chemotherapy may be further enhanced by the combination of anthracyclines with taxanes.

Das metastasierte Mammakarzinom ist nicht kurativ behandelbar, Therapieentscheidungen sollten daher in dieser palliativen Krankheitssituation insbesondere auf die Verbesserung der Lebensqualität ausgerichtet sein. Dies gilt für den Einsatz der Chemotherapie im Allgemeinen und speziell auch für die Anthrazykline.

Eine primäre Chemotherapie ohne vorgeschaltete endokrine Therapie ist in folgenden Fällen angezeigt:

- bei schneller Progredienz der Tumorerkrankung,
- bei foudroyanter Entwicklung der Beschwerdesymptomatik,
- bei negativem Rezeptorstatus der Metastase(n).

## Therapierichtlinien

Nach den Empfehlungen, die am Tumorzentrum München ausgearbeitet wurden, bilden hormonelle Ansätze grundsätzlich die Therapie der ersten Wahl im metastasierten Stadium. Eine Chemotherapie kommt in der Regel erst dann zum Einsatz, wenn

- die Patientin auf die endokrine Therapie nicht anspricht,
- starke Beschwerden vorliegen,
- die hormonelle Therapie in allen ihren Varianten (Ovariablation, Antiöstrogene, Aromatasehemmer, Gestagene) bereits verabreicht wurde.

Die Dynamik des Krankheitsgeschehens entscheidet darüber, ob eine zytostatische Monotherapie oder eine Polychemotherapie angemessen ist.

## Stellenwert der Anthrazykline

Interessante Aufschlüsse zum Stellenwert der Anthrazykline in der palliativen Situation ergibt eine 1996 von Greenberg et al. publizierte Arbeit [1], in der der Krankheitsverlauf von Mammakarzinom-Patientinnen über eine lange Beobachtungszeit von 20 Jahren in Abhängigkeit vom Ansprechen auf eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie untersucht wurde. Es zeigte sich, dass unter den Patientinnen, die in eine komplette Remission gelangten, durchaus einige (zirka 2–3%) 5–20 Jahre rezidivfrei blieben. Demgegenüber ist die Überlebenszeit von Patientinnen mit partieller Remission, Tumorstabilisierung oder gar Progression in der Regel nur sehr kurz. Aus diesen Ergebnissen ist zu folgern, dass es zum Erreichen eines Langzeitüberlebens durchaus sinnvoll ist, durch Einsatz einer

**Tab. 1.** Zusammenfassung der Behandlungsergebnisse beim metastasierten

Mammakarzinom mit verschiedenen chemotherapeutischen Therapieansätzen<sup>a</sup>

	Remissionsrate		
	%	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall
Poly-CT vs. Mono-CT	48 vs. 34	1,79	1,51–2,12
CT mit vs. CT ohne Anthrazykline	51 vs. 45	1,30	1,16–1,46
Andere CT vs. CMF	49 vs. 44	1,22	1,05–1,42
Epirubicin vs. Doxorubicin	44 vs. 47	0,87	0,71–1,08
CT mit hoher vs. CT mit niedriger Intensität	44 vs. 33	1,67	1,43–1,95

CMF = Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil; CT = Chemotherapie.

<sup>a</sup>Ergebnisse einer Meta-Analyse von 31 510 Patientinnen [2].

effektiven Chemotherapie eine komplette Remission anzustreben.

In der kürzlich von Fossati et al. [2] publizierten Meta-Analyse von randomisierten Studien wurden die Behandlungsergebnisse von 31 510 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ausgewertet (Tab. 1). Die Polychemotherapie induzierte dabei signifikant höhere Ansprechraten als die Monotherapie (48% vs. 34%, Odds-Ratio 1,79). Überlegen zeigte sich auch die anthrazyklinhaltige Chemotherapie gegenüber der Chemotherapie ohne Anthrazykline (Ansprechraten 51% vs. 45%, Odds-Ratio 1,30). Epirubicin wies eine etwas geringere Aktivität auf als Doxorubicin, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Dagegen zeigte sich auch in der palliativen Situation die Bedeutung der Dosisintensität für den Therapieerfolg: Höher dosierte Chemotherapieregimes induzierten deutlich mehr Remissionen als niedriger dosierte (44% vs. 33%, Odds-Ratio 1,67).

### Doxorubicin vs. Epirubicin

Doxorubicin und Epirubicin haben den gleichen Wirkmechanismus, sie wirken auf DNA-Ebene und hemmen die DNA-Replikation durch Interaktion mit der Topoisomerase II. Chemisch handelt es sich bei den beiden Anthrazyklinen um Epimere, sie unterscheiden sich lediglich in der sterischen Anordnung einer Hydroxylgruppe (Abb. 1). Dennoch haben beide Substanzen voneinander abweichende Eigenschaften.

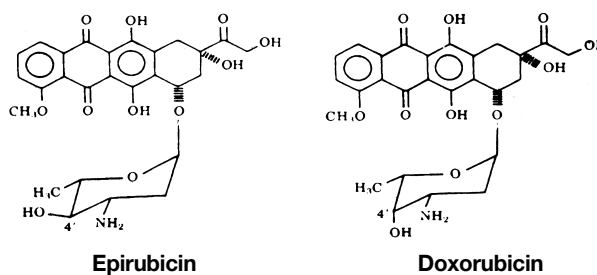
In einer prospektiv randomisierten Phase-II/III-Studie der EORTC wurde Epirubicin in der Second-line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms mit Doxorubicin verglichen [3]. Hinsichtlich der Remissionsdauer und des progressionsfreien Intervalls ergab auch diese Studie eine leichte Überlegenheit von Doxorubicin (jeweils grenzwertig signifikant mit  $p = 0,06$ ), die Überlebenskurven waren jedoch weitgehend deckungsgleich ( $p = 0,20$ ). Doxorubicin war allerdings deutlich toxischer als Epirubicin. Dies galt für die hämatologische Toxizität, insbesondere in Bezug auf Leukopenien und Thrombozytopenien einschließlich Blutungen, aber auch für die nichthämatologische Toxizität, wobei insbesondere Mukositis und Diarrhö mit Doxorubicin signifikant häufiger vorkamen.

Doxorubicin ist zudem deutlich kardiotoxischer als Epirubicin; entsprechend ist die kumulative Gesamtdosis, bei deren Erreichen oder Überschreiten mit einer Kardiomyopathie zu

**Tab. 2.** Toxizität von Doxorubicin und Epirubicin im Vergleich<sup>a</sup>

Toxizität	Toxizitätsindex Epirubicin:Doxorubicin
Hämatologische Toxizität	1:1,2
Nichthämatologische Toxizität	1:1,5
Kardiale Toxizität	1:1,8

<sup>a</sup>Toxizitätsindex nach Mouridsen [7].



**Abb. 1.** Chemische Struktur von Epirubicin und Doxorubicin.

rechnen ist, nur etwa halb so groß. Von Mouridsen wurde die Kardiotoxizität von Doxorubicin in äquieffektiver Dosierung um den Faktor 1,8 höher bewertet als die von Epirubicin (Tab. 2).

### Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung für Epirubicin, die sich in der Meta-Analyse von Fossati [2] bereits andeutete, wurde in der prospektiv randomisierten Studie von Bastholt et al. [4] an 287 postmenopausalen Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom bestätigt. Im Vergleich der 4 Monotherapie-Dosierungen von 40, 60, 90 und 135 mg/m<sup>2</sup> war bis zur Dosierung 90 mg/m<sup>2</sup> eine Wirkungssteigerung festzustellen, die sich in höheren Remissionsraten und einer Verlängerung des progressionsfreien Intervalls zeigte (Abb. 2). Insbesondere beim Übergang von 60 auf 90 mg/m<sup>2</sup> war eine deutliche Wirkungsverbesserung zu beobachten, so dass es auch in der palliativen Situation durchaus sinnvoll erscheint, eine höhere An-

**Tab. 3.** Ergebnisse einer Phase-III-Studie von Doxorubicin + Docetaxel vs. Doxorubicin + Cyclophosphamid in der First-line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms [6]

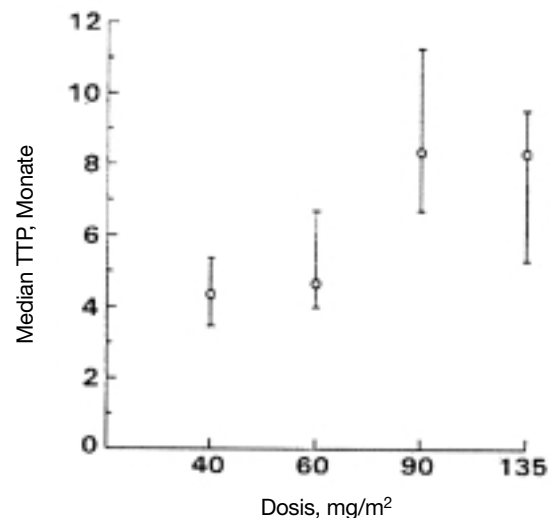
	Doxorubicin + Docetaxel	Doxorubicin + Cyclophosphamid	p-Wert
Gesamtansprechrage, %	60	47	0,008
CR, %	11	8	k.A.
PD, %	8	18	k.A.
Subgruppen (Ansprechrage, %)			
Viszerale/Lebermetastasen	58/60	43/48	k. A.
Befall von $\geq 3$ Organen	61	39	k. A.
Adjuvante Chemotherapie	60	45	k. A.

thrazyklindosis einzusetzen, sofern die allgemeine Situation der Patientin es erlaubt und die Toxizität vertretbar bleibt. Eine Erhöhung der Dosis von 90 auf 135 mg/m<sup>2</sup> zeigte in der Studie von Bastholt et al. [4] keinen zusätzlichen Effekt. Auch die Überlebenszeit wurde durch die Dosissteigerung von Epirubicin nicht signifikant verlängert.

Hinsichtlich der Ansprechrage wurde auch in Epirubicin-Kombinationsregimes bei einer Erhöhung der Anthrazyklindosis eine Steigerung der Wirkung festgestellt [5]. Unter Berücksichtigung der kumulativen Anthrazyklin-Gesamtdosis (450–550 mg/m<sup>2</sup> für Doxorubicin, 1000 mg/m<sup>2</sup> für Epirubicin) lässt sich durch die bisher standardmäßig erfolgende Kombination mit Cyclophosphamid eine Remissionsrate von etwa 40–60% erreichen. Die Frage, ob die Ansprechraten und möglicherweise auch das progressionsfreie Intervall durch die Kombination der Anthrazykline mit den hochwirksamen Taxanen verbesserbar sind, wurde in mehreren randomisierten Studien überprüft. In der Phase-III-Studie von Nabholz et al. [6], deren erste Ergebnisse auf der ASCO-Tagung 1999 vorgestellt wurden, ergab sich mit der Kombination von Doxorubicin und Docetaxel eine signifikant höhere Ansprechrage als mit der klassischen Kombination von Doxorubicin und Cyclophosphamid (60% vs. 47%, p = 0,008). In der Subgruppenanalyse waren diese Vorteile auch bei Lebermetastasierung, bei großer Tumorlast und nach vorausgegangener adjuvanter Chemotherapie nachzuweisen (Tab. 3).

## Literatur

- Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU: Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2197–2205.
- Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, Tinazzi A, Liberati A: Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: A systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998;16:3439–3460.
- Bontenbal M, Andersson M, Wildiers J, Cocconi G, Jassem J, Paridaens R, Rotmensz N, Sylvester R, Mouridsen HT, Klijn JG, van Oosterom AT: Doxorubicin vs epirubicin, report of a second-line randomized phase II/III study in advanced breast cancer. *EORTC Breast Cancer Cooperative Group. Br J Cancer* 1998;77:2257–2263.
- Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, Pfeiffer P, Pedersen D, Sandberg E, Kjaer M, Mouridsen HT, Rose C, Nielsen OS, Jakobsen P, Bentzen SM: Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: A randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1146–1155.
- Coukell AJ, Faulds D: Epirubicin. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of breast cancer. *Drugs* 1997;53:453–482.
- Nabholtz JM, Falkos G, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, Pienkowski T, Bezdoda WR, Zaluski J, Pinter T, Krzakowski M, Vorobiof D, Leonard R, Kennedy I, Azli N, Murawsky M, Riva A, Pouillart P: A phase III trial comparing doxorubicin (A) and docetaxel (T) (AT) to doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as first line chemotherapy for MBC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:485(abstract).
- Mouridsen HT: New cytotoxic drugs in treatment of breast cancer. *Acta Oncol* 1990;29:343–347.



**Abb. 2.** Dosis-Wirkungs-Beziehung von Epirubicin in der Behandlung postmenopausaler Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom [4]

Die von der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) vorgenommene Vergleichsstudie von Epirubicin/Cyclophosphamid (EC) vs. Epirubicin/Paclitaxel (ET) ist nach Rekrutierung von über 500 Patientinnen abgeschlossen. Die Daten werden derzeit ausgewertet.

## Fazit und Aussicht

Anthrazykline sind beim metastasierten Mammakarzinom hochwirksam, die Remissionsraten lassen sich durch eine Kombinations-Chemotherapie sowie eine Dosisintensivierung erhöhen. Epirubicin hat ein günstiges Toxizitätsprofil und ist gegenüber Doxorubicin nahezu äquieffektiv. Die Kombination mit Taxanen kann möglicherweise die Rate der Remissionen erhöhen, eine endgültige Auswertung der Daten steht aber noch aus. Aufgrund des zunehmenden Einsatzes der Anthrazykline in der adjuvanten Situation und der dosisabhängigen kumulativen Gesamtoxizität ist eine Verminderung der Anthrazyklintoizität bei gleicher Effektivität anzustreben, um auch noch in der palliativen Situation eine Anthrazyklineoption zu haben.