

Retrospektive Analyse zur Dosisintensität von Epirubicin beim Mammakarzinom

G. Konecny M. Frank S. Kahlert M. Untch H. Hepp

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Klinikum Grosshadern der Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland

Schlüsselwörter

Mammakarzinom · Chemotherapie · Epirubicin, Dosierung

Key Words

Breast cancer · Chemotherapy · Epirubicin, dosage

Zusammenfassung

Fragestellung: Die Wirksamkeit von Epirubicin wird in der Therapie des Mammakarzinoms möglicherweise von der applizierten Dosisintensität (DI) beeinflusst. Wir haben den Einfluss der tatsächlich applizierten DI auf die Verträglichkeit und das Ansprechen in der adjuvanten und metastasierten Situation überprüft. **Patientinnen und Methoden:** Epirubicin, Fluorouracil und Cyclophosphamid (FEC) wurden entweder in einer Dosierung von 500/50/500 mg/m² (FE₅₀C) oder in einer intensivierten Dosierung von 500/75/500 mg/m² (FE₇₅C) 3-wöchentlich gegeben. Die tatsächlich applizierte DI wurde berechnet und mit den Nebenwirkungen und dem Therapieansprechen korreliert. Von 66 Patientinnen waren 63 auswertbar; 43 hatten eine metastasierte Erkrankung, und 20 wurden adjuvant behandelt. **Ergebnisse:** Adjuvant wurden für FE₅₀C und FE₇₅C 81 bzw. 96% der geplanten DI und 70 bzw. 88% der geplanten Gesamtdosis tatsächlich appliziert. In der metastasierten Situation wurden 94 bzw. 92% der geplanten FE₅₀C- bzw. FE₇₅C-DI gegeben. Dies entsprach einer tatsächlichen Erhöhung der DI von Epirubicin um 81% in der adjuvanten und um 53% in der metastasierten Situation. Die hämatologischen und nicht hämatologischen Toxizitäten beider Regime waren vergleichbar. Im retrospektiven Vergleich liess sich das mittlere Gesamtüberleben nach 4 Jahren in der adjuvanten Situation von 40 auf 48% verbessern ($p = 0.47$), und die Remissionsrate beim metastasierten Mammakarzinom konnte von 34 auf 44% erhöht werden. **Schlussfolgerung:** Die applizierte DI von Epirubicin war in allen Gruppen niedriger als initial geplant. Höhere DI von Epirubicin führten beim primären und fortgeschrittenen Mammakarzinom zu vergleichbaren Toxizitäten. Die Einhaltung der geplanten DI scheint eine wichtige Voraussetzung für den optimalen Therapieerfolg zu sein. Unsere Ergebnisse unterstreichen ferner die Notwendigkeit, eine Intensivierung von Anthrazyklinen beim Mammakarzinom weiter in prospektiven Studien zu untersuchen.

Retrospective Analysis of Dose Intensity of Epirubicin in Breast Cancer

Objective: In breast cancer the efficacy of epirubicin-based chemotherapy is possibly related to the actual dose intensity applied. We retrospectively determined the administered dose intensity and the relative toxicity and efficacy of an epirubicin-containing regimen in patients with primary or metastatic breast cancer. **Patients and Methods:** Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) were either given at a standard dose of 500/50/500 mg/m² (FE₅₀C) or at an intensified dose of 500/75/500 mg/m² (FE₇₅C) every 3 weeks. Of the 66 patients treated, 63 were evaluable; 43 had metastatic breast cancer, and 20 patients with an increased risk of relapse received FEC as an adjuvant treatment. **Results:** Dose intensity and absolute dose of adjuvant treatment were 81 and 70% for FE₅₀C and 96 and 88% for FE₇₅C. In metastatic breast cancer, the dose intensity for FE₅₀C was 94% and for FE₇₅C 92%. In a retrospective comparison, the 4-year overall survival following adjuvant FE₅₀C and FE₇₅C was 40 and 48%, respectively ($p = 0.47$). The dose intensification led to a higher response rate of 34 vs. 44%. There were no significant differences in response duration and survival time. The toxicity profiles were comparable between FE₅₀C and FE₇₅C. **Conclusions:** In general, the doses applied were lower than initially planned. Higher doses of epirubicin did not result in a significant increase of toxicity. Despite the limitations of a retrospective analysis, our observations support the importance of adherence to the planned dose intensity as a prerequisite for optimal treatment of patients suffering from breast cancer. As our results could be related to selection bias, dose-intensified anthracycline-containing regimens should be further evaluated in prospective trials.

Copyright © 2001 S. Karger AG, Basel

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2001 S. Karger AG, Basel

Accessible online at:
www.karger.com/journals/ggr

Gottfried Konecny, UCLA School of Medicine, Dept. of Medicine
Division of Hematology-Oncology, 12-145 Factor Building
Los Angeles, CA 90095 (USA), Tel. +1 310 206 4156
Fax +1 310 825 6192, E-Mail gkonecny@ucla.edu

Analyse rétrospective sur l'intensité de la dose d'épirubicine dans le cancer du sein

Objectif: L'efficacité de l'épirubicine dans le traitement du cancer du sein dépend vraisemblablement de l'intensité de la dose (ID) effectivement administrée. Nous en avons étudié l'influence sur la tolérance et la réponse. Le traitement était appliqué, soit en tant que traitement adjuvant, soit pour des métastases. **Patientes et méthodes:** L'épirubicine, le fluorouracile et le cyclophosphamide (FEC) ont été administrés à intervalles de 3 mois à la dose prévue de 500/50/500 mg/m² (FE₅₀C) ou à une posologie plus forte de 500/75/500 mg/m² (FE₇₅C). L'ID effectivement administrée a été calculée et corrélée aux effets secondaires et à la réponse thérapeutique. Soixante-trois patientes sur les 66 ont pu être évaluées: 43 étaient porteuses de métastases et 20 ont bénéficié d'un traitement adjuvant. **Résultats:** En ce qui concerne le traitement adjuvant, 81 et 96% de l'ID de FE₅₀C et FE₇₅C et 70 et 88%, de la dose totale prévue ont été effectivement administrés. Dans le cas de métastases, 94 et 92% de l'ID ont été administrés pour FE₅₀C et de FE₇₅C. Ceci correspond à une augmentation de l'ID d'épirubicine de 81% pour le traitement adjuvant et de 53% pour le traitement de métastases. Les toxicités hématologique et non hématologique des deux traitements ont été comparables. L'analyse rétrospective a fait apparaître une amélioration de la survie moyenne à 4 ans de 40% pour le traitement adjuvant et de 48% pour le traitement des métastases ($p = 0.47$) et le taux de rémission chez les patientes porteuses de métastases de cancer du sein a passé de 34 à 44%. **Conclusions:** Dans les deux groupes, l'ID d'épirubicine a été plus faible que prévu. Des ID d'épirubicine augmentées ont eu une toxicité comparable dans les deux groupes. Le respect de l'ID prévue semble constituer une condition indispensable au succès thérapeutique. Nos résultats soulignent par ailleurs la nécessité de conduire des études prospectives sur l'opportunité d'intensifier la dose d'anthracyclines dans le cancer du sein.

Einleitung

Die Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin zählen zu den aktivsten Substanzen für die systemische Behandlung des Mammakarzinoms. In der adjuvanten Therapie werden derzeit bei einem erhöhten Rezidivrisiko mit >3 positiven axillären Lymphknoten anthrazyklinhaltige Chemotherapieprotokolle empfohlen, da die Hinzunahme eines Anthrazyklins in mehreren Studien zu einem verbesserten rezidivfreien Überleben sowie zu einem verbesserten Gesamtüberleben geführt hat (Tab. 1) [1–8]. In der metastasierten Situation zeichnen sich anthrazyklinhaltige Schemata wie FEC, FAC, EC und AC im Vergleich zu CMF durch eine höhere Wirksamkeit aus, die sich in höheren Remissionsraten und in einem rascheren Wirkungseintritt widerspiegelt, wobei jedoch bisher nur in zwei randomisierten Studien eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens belegt werden konnte (Tab. 2) [9–13]. Einige retrospektive [14, 15] und prospektive [16, 17] Studien geben Hinweise darauf, dass eine Dosisintensivierung von Anthrazyklinen in der adjuvanten Therapie zu einer Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und teilweise des Gesamtüberlebens führen kann. Beim metastasierten Mammakarzinom führte die

Dosisintensivierung in einigen Studien ebenso zu höheren Remissionsraten, wobei bisher aber kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte [18–21]. Wir haben daher den Einfluss einer Dosisintensivierung von Epirubicin an einem eigenen Patientenkollektiv der Frauenklinik im Klinikum Grosshadern in der adjuvanten und metastasierten Situation untersucht.

Patientinnen und Methoden

Zwischen Mai 1993 und Februar 1995 erhielten 66 Mammakarzinompatientinnen an der Frauenklinik im Klinikum Grosshadern sechs Zyklen FEC-Chemotherapie 3-wöchentlich. Im ersten Studienzeitraum erhielten Patientinnen FEC in einer Standarddosierung von 500/50/500 mg/m² (FE₅₀C). Im weiteren Studienverlauf wurde die geplante Epirubicindosis von 50 auf 75 mg/m² erhöht, FEC wurde dann dosisintensiviert mit 500/75/500 mg/m² (FE₇₅C) appliziert. Von 63 auswertbaren Patientinnen wurden 20 adjuvant bzw. neoadjuvant behandelt. Für diese Patientinnen betrug die mittlere Follow-up-Periode 32 Monate. Weitere 43 Patientinnen hatten eine metastasierte Erkrankung, für die die mittlere Follow-up-Periode 15 Monate betrug. Von diesen Patientinnen erhielten 39 FEC als First-line- und 4 als Second-line-Therapie. Die Stadieneinteilung erfolgte nach der TNM-Klassifikation. Die Definition des Menopausenstatus erfolgte nach Anamnese oder laborchemischer Bestimmung der E₂/FSH-Werte. Der Hormonrezeptorstatus wurde quantitativ mit einem Enzymimmunoassay bestimmt (Cutoff 10 fmol/mg Protein). Rezidivfreies Überleben, Gesamtüberleben und Remissionsdauer wurden nach Kaplan und Meier [22] berechnet. Die Signifikanzberechnungen in den univariaten Analysen wurden nach dem Log-rank-Verfahren durchgeführt. In der adjuvanten Therapie erfolgte die Indikation zur anthrazyklinhaltigen Chemotherapie auf Grund eines erhöhten Rezidivrisikos (>3 positive axilläre Lymphknoten, grosser Primärtumor, Haut- oder Pektoralisinfiltration oder Vorliegen eines inflammatorischen Karzinoms). In der metastasierten Situation erfolgte die Indikation zur anthrazyklinhaltigen Therapie bei überwiegend viszeraler Metastasierung oder starker Beschwerdesymptomatik. Hämatopoetische Wachstumsfaktoren wurden nicht verabreicht. Zur antiemetischen Therapie wurden Metoclopramid und, nach der Einführung der Serotoninantagonisten, Ondansetron 2 × 8 mg/Tag während 2–3 Tagen gegeben. Alle Patientinnen wurden eingehend über die Risiken und den zu erwartenden Nutzen der anthrazyklinhaltigen Chemotherapie aufgeklärt. Gemeinsam mit den Patientinnen wurden Vorgehensweise und Art des Therapieschemas ausgewählt.

Ergebnisse

Die Patientencharakteristika sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt. Bei einer 3-wöchentlichen Applikation von FE₅₀C bzw. FE₇₅C ergibt sich eine geplante Dosisintensität (DI) für Epirubicin von 16 bzw. 25 mg/m²/Woche. Im adjuvant behandelten Kollektiv wurde dagegen nur eine DI für Epirubicin von 13 bzw. 24 mg/m²/Woche nach FE₅₀C oder FE₇₅C erreicht, was 81 bzw. 96% der geplanten DI entsprach. Aufgrund der Diskrepanz zwischen geplanter und applizierter DI war nicht, wie geplant, eine Erhöhung der DI um 50%, sondern tatsäch-

Tabelle 1. Übersicht prospektiv randomisierter Studien zum Stellenwert der Anthrazykline in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Studie	n	Regime	Follow-up-Monate	Rezidivfreies Überleben, %	Gesamtüberleben, %
Oncofrance N+ [1]	249	AVCF CMF	192	53* 36	56* 41
NSABP B-11 N+, ER- [2]	697	PAF PF	72	51* 44	65* 59
NSABP B-12 N+, ER+ [2]	1093	PAFT PFT	72	64 63	77 78
ICCG <50, N+ [3]	636	FEC CMF	54	85* 82	93* 89
SWOG 8313 N+, ER- [4]	331	FAMC CMFVP	60	50 55	61 64
NSABP B-15 N+, <50 oder <60, PR- [5]	2194	AC CMF AC-CMF	36	62 63 68	83 82 81
Swedish Trial <50, N ₀ G ₂₋₃ oder N+ ER- [6]	874	FEC CMF	72		76* 69
NCI Canada <50, N+ [7]	710	FEC CMF	60	63* 53	77* 70
Southeastern Cancer Study Group N+ [8]	528	FAC CMF	72		74 68

N+ = Nodal positiv; N₀ = nodal negativ; ER- = Östrogenrezeptor negativ; ER+ = Östrogenrezeptor positiv; PR- = Progesteronrezeptor negativ; <50 = prämenopausal; G₂₋₃ = Grading 2-3; A = Doxorubicin; V = Vincristin; C = Cyclophosphamid; F = Fluorouracil; M = Methotrexat; P = Prednisolon; E = Epirubicin; T = Tamoxifen.

* Signifikanter Unterschied.

Tabelle 2. Prospektiv randomisierte Studien zum Stellenwert von Anthrazyklinen in der Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms

Regime	n	Remissionsrate %	Gesamtüberleben Monate	Literatur
CAFVP vs. CMFVP	216	71 vs. 50	19 vs. 13*	9
CAF vs. CMF	181	55 vs. 37	24 vs. 18*	10
CAF vs. CMF	78	82 vs. 62	27,2 vs. 17	11
CAF vs. CMFP	155	53 vs. 53	18,6 vs. 15,8	12
CAF vs. CMFVP	265	55 vs. 40	22 vs. 19	13

C = Cyclophosphamid; A = Doxorubicin; F = 5-Fluorouracil; V = Vincristin; P = Prednisolon; M = Methotrexat.

* Signifikanter Unterschied.

lich eine Erhöhung um 81% erfolgt. Adjuvant wurden nach FE₅₀C und FE₇₅C im Mittel 357 mg und 671 mg Epirubicin appliziert, was 70 bzw. 88% der geplanten Gesamtdosis entsprach. Nach adjuvanter FE₅₀C- oder FE₇₅C-Therapie betrug das mittlere rezidivfreie Überleben nach 4 Jahren 20 bzw. 40% und das Gesamtüberleben 40 bzw. 48% (Abb. 1). Das mittlere rezidivfreie Intervall betrug nach FE₅₀C 20 Monate und nach FE₇₅C 33

Monate (p = 0,2) und die mittlere Gesamtüberlebenszeit 32 bzw. 39 Monate (p = 0,47).

In der metastasierten Situation wurde nach FE₅₀C und FE₇₅C eine DI Epirubicin von 15 bzw. 23 mg/m²/Woche erreicht, was 94 und 92% der geplanten DI entsprach. Als absolute Dosen wurden in der metastasierten Situation im Mittel 403 bzw. 714 mg Epirubicin appliziert. Im Mittel wurden 4,5 Zyklen FE₅₀C und 5,7 Zyklen FE₇₅C ver-

Tabelle 3. Charakteristika der adjuvant therapierten Patientinnen

	FE ₇₅ C	FE ₅₀ C
Auswertbare Patientinnen	14	6
Mittleres Alter, Jahre (Bereich)	46 (30–65)	58 (40–74)
Histologie		
Invasiv-duktral	10	3
Lobulär	1	0
Inflammatorisch	3	3
Operation		
Tumorentfernung	4	1
Erweiterte Mastektomie	10	5
Positive Lymphknoten		
1–3	8	1
>3	6	5
Im Mittel befallene Lymphknoten	10	8
Hormonrezeptorstatus		
Positiv ^a	7	3
Negativ	7	3
Prämenopausal	12	2
Postmenopausal	2	4
Tumorgrösse		
T ₁	0	1
T ₂	5	0
T ₃	3	0
T ₄	6	5
Grading		
G ₁	0	0
G ₂	6	2
G ₃	8	4

T₁ = ≤2 cm; T₂ = >2 cm; T₃ = >5 cm; T₄ = Tumor mit Thoraxwand- oder Hautinfiltration; G₁ = hoch differenziert; G₂ = mässig differenziert; G₃ = niedrig differenziert.

^a Wenn Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor positiv.

abreicht. In der metastasierten Situation ergab sich im Gesamtkollektiv eine Remissionsrate von 37% (16% komplette Remissionen). Nach FE₅₀C betrug die Remissionsrate 34% (15% komplette Remissionen) und nach FE₇₅C 44% (19% komplette Remissionen). Die mittlere Remissionsdauer betrug nach FE₅₀C und FE₇₅C 20,5 bzw. 25 Wochen (p = 0,6). Die mittlere Überlebenszeit betrug nach FE₅₀C und FE₇₅C 60 bzw. 85 Wochen (p = 0,15; Abb. 2). Die hämatologischen Toxizitäten wurden jeweils für FE₅₀C oder FE₇₅C für adjuvant behandelte Patientinnen und Patientinnen mit fortgeschrittenen Mammakarzinomen gemeinsam ausgewertet. Für FE₅₀C lagen 77 und für FE₇₅C 73 auswertbare Zyklen vor. Im Standardtherapiearm lag der Leukozyten-Nadir am 8. Tag bei 2,75 G/l und nach dosisintensivierter Therapie am 14. Tag bei 2,5 G/l. Der Thrombozyten-Nadir lag nach FE₅₀C am 10. Tag bei 225 G/l und nach FE₇₅C am 12. Tag bei 220 G/l. Im Standardtherapiearm lag der niedrigste Hämoglobinwert während der gesamten Therapie bei 10,75 g/dl und nach dosisintensivierter Therapie bei 10,7 g/dl. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Studiengrup-

Tabelle 4. Charakteristika von Patientinnen mit metastasierter Erkrankung

	FE ₇₅ C		FE ₅₀ C	
	n	%	n	%
Auswertbare Patientinnen	16	100	27	100
Mittleres Alter, Jahre (Bereich)	48	(30–72)	47	(27–73)
Hormonrezeptorstatus				
Positiv ^a	9	56	16	59
Negativ	7	44	11	41
Prämenopausal	7	44	17	63
Postmenopausal	9	56	10	37
Vorausgegangene Chemotherapie				
Keine	12	75	15	56
Adjuvant	3	19	9	33
Metastasiert	1	6	3	11
Anzahl befallene Organe ^b				
1	1	6	1	4
2	8	50	8	30
3	3	19	12	44
4	4	25	6	22

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Merkmale zwischen beiden Therapiegruppen (Chi-Square).

^a Wenn Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor positiv.

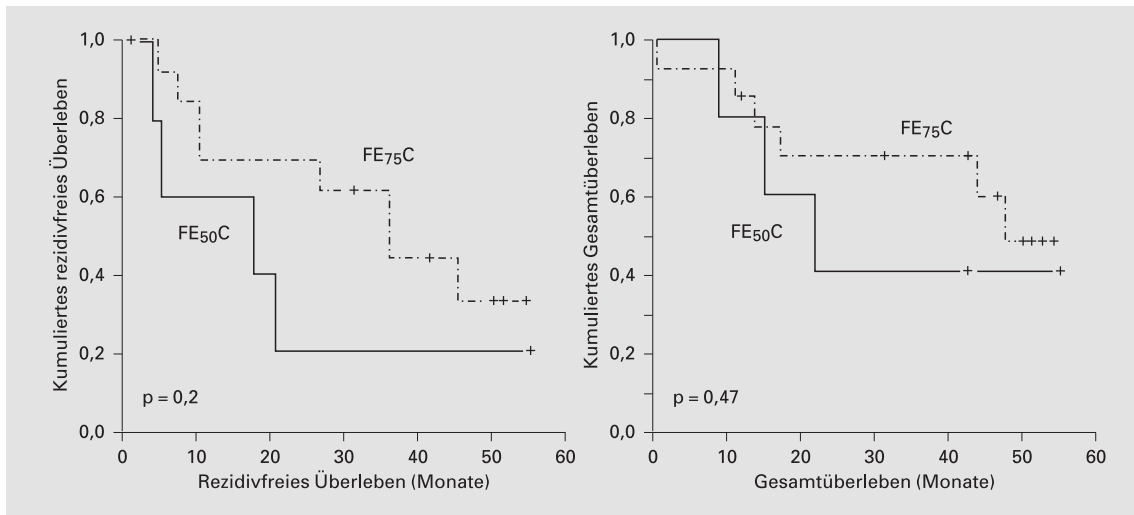
^b Hepatisch, pulmonal/pleural, kutan, ossär, Zentralnervensystem oder andere.

pen bezüglich der hämatologischen Toxizitäten liessen sich nicht nachweisen. Die mittleren Leukozyten- und Hämoglobinwerte für 77 FE₅₀C- und für 73 FE₇₅C-Zyklen sind in der Abbildung 3 dargestellt.

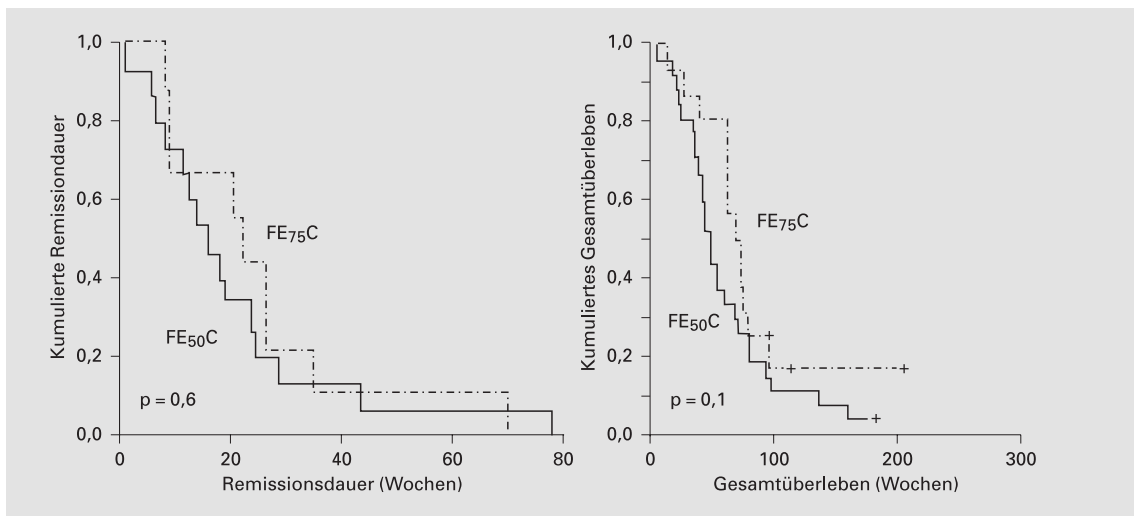
Eine Grad-III-Emesis trat nach FE₅₀C und nach FE₇₅C bei 33 bzw. 43% der Patientinnen auf. Zu einer Grad-III-Infektion kam es bei 2 Patientinnen nach FE₅₀C. Epirubicin führte bei allen Patientinnen zu einer vollständigen, aber reversiblen Alopezie (Grad III). Unter FE₅₀C oder FE₇₅C wurden keine klinisch relevanten Kardiotoxizitäten (Grad III und IV) beobachtet. Die Dosisintensivierung von Epirubicin führte nicht zu einer Erhöhung von klinisch relevanten Toxizitäten (WHO-Grad III und IV).

Diskussion

In unserem adjuvant therapierten Kollektiv waren rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben nach 4 Jahren mit 30 bzw. 45% deutlich niedriger als in vergleichbaren Studien über den Einsatz von Anthrazyklinen in der adjuvanten Therapie (Tab. 1). Die in der Tabelle 3 dargestellten Patientencharakteristika verdeutlichen, dass Patientinnen dieses Kollektives ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko aufwiesen. So waren im Mittel neun axilläre



1

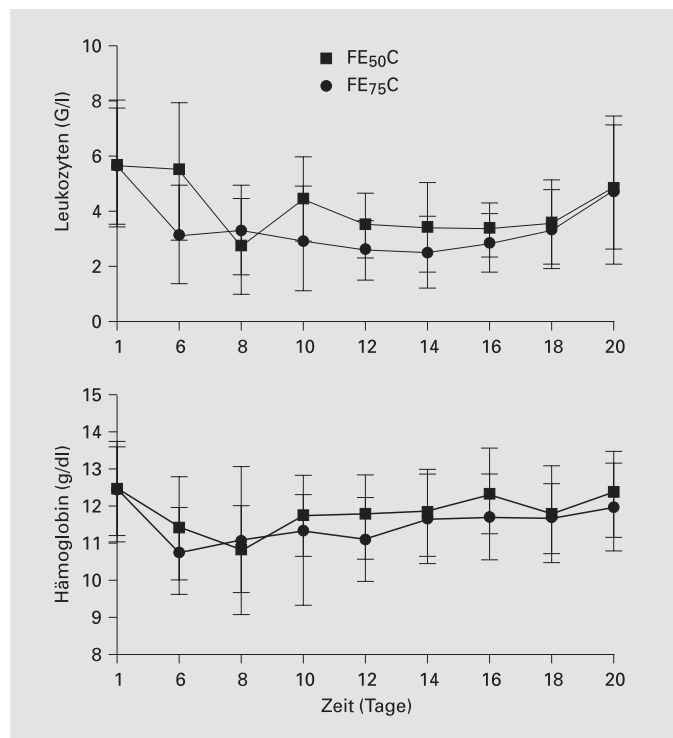


2

Abb. 1. Rezidivfreies und Gesamtüberleben nach Kaplan und Meier [22] nach adjuvanter Chemotherapie mit FE₅₀C und FE₇₅C.

Abb. 2. Remissionsdauer und Gesamtüberleben nach Kaplan und Meier [22] von metastasierten Patientinnen nach FE₅₀C- und FE₇₅C-Therapie.

Abb. 3. Verläufe der Leukozyten- und Hämoglobinwerte im Mittel mit Standardabweichungen für jeweils 77 und 73 auswertbare FE₅₀C- bzw. FE₇₅C-Zyklen.



3

Tabelle 5. Randomisierte Studien, in denen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung von Anthrazyklinen in der adjuvanten Therapie des nodalpositiven Mammakarzinoms untersucht wurde

Regime	Dosierung mg/m ²	n	DI mg/m ² / Woche	Follow-up- Periode Monate	Rezidivfreies Überleben %	Gesamt- überleben %	Literatur
CAF	300/30/300 q4w 600/60/600 q4w	1572	7.5 15	36	65 75*	–	17
A/CMF	alternierende Gabe sequentielle Gabe	403	9 25	120	28 42*	44 58*	25
FEC	500/50/500 q3w 500/100/500 q3w	565	16 30	60		70 80*	16
EC/CMF EC	90/600 q3w 120/600 q2w	180	29 54	26	43 65*		24
CMF FEC	1400/80/1200 q4w 1000/120/1050 q4w	710	30	60	53 63*	70 77*	7

C = Cyclophosphamid; A = Doxorubicin; F = 5-Fluorouracil; M = Methotrexat; E = Epirubicin; q4w = 4-wöchentlich; q3w = 3-wöchentlich; q2w = 2-wöchentlich.

* Signifikanter Unterschied.

Lymphknoten befallen, 50% der Tumoren waren hormonrezeptornegativ, und 14 von 20 Primärtumoren waren >5 cm bzw. hatten eine Haut- oder Pektoralisinfiltation zur Folge. Alle Primärtumoren waren schlecht oder mässig differenziert. Ein inflammatorisches Mammakarzinom wiesen 6 von 20 Patientinnen auf. Während Anthrazyklone für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms eine gesicherte Indikation haben, sind die potentiellen Vorteile in der adjuvanten Therapie bisher weniger gut belegt. In der NSABP B-11/12-Studie [2] wurde bei lymphknotenpositiven, hormonrezeptornegativen Patientinnen ein signifikanter Vorteil bezüglich rezidivfreiem Überleben und Gesamtüberleben im mit Anthrazyklin behandelten Therapiearm beobachtet. Bemerkenswert ist, dass in einer aktuellen Auswertung dieser Studie der Vorteil einer anthrazyklinhaltigen Therapie insbesondere bei ErbB-2-positiven Patientinnen ausgeprägt war [23]. Ebenso konnten in einer französischen Studie von Misset et al. [1] rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben nach 10 Jahren durch eine anthrazyklinhaltige Therapie signifikant verbessert werden. In einer aktuellen schwedischen Studie von Mouridsen et al. [6] führte FEC beim prämenopausalen Mammakarzinom – Einschlusskriterien: nodal negativ (G₂–G₃) oder nodal positiv, Hormonrezeptor negativ – nach 6 Jahren im Vergleich zu CMF zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (p = 0.01). In der NSABP B-15-Studie [5] konnte dagegen nach einer 3-jährigen Beobachtungszeit bei lymphknotenpositiven, rezeptornegativen Patientinnen bisher keine signifikante Verbesserung des rezidivfreien oder des Gesamtüberlebens durch eine anthrazyklinhaltige Therapie mit Doxorubicin im Vergleich zu CMF erzielt werden. Levine et al. [7] konnten

in einer kanadischen Studie wiederum durch ein intensiviertes FEC-Schema im Vergleich zu CMF bei prämenopausalen, lymphknotenpositiven Patientinnen einen signifikanten Vorteil in bezug auf rezidivfreies und Gesamtüberleben erreichen. Vor dem Hintergrund dieser Studien scheint der Einsatz von Anthrazyklinen in der adjuvanten Therapie, insbesondere bei einem erhöhten Rezidivrisiko, gerechtfertigt zu sein. Unklar ist jedoch weiterhin der Stellenwert einer Dosisintensivierung von Anthrazyklinen in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms. In unserer Untersuchung hatten Patientinnen nach dosisintensivierter Therapie längere rezidivfreie Intervalle und höhere Gesamtüberlebensraten. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant, was möglicherweise auf die geringe Zahl der untersuchten Patientinnen zurückzuführen ist. Das es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt, in welcher die Ergebnisse durch die Selektion und die ungleiche Verteilung von Patientinnen mit unterschiedlicher Prognose in den jeweiligen Behandlungsarmen erheblich beeinflusst werden können, sind allgemeine Schlussfolgerungen nicht zulässig. Die Ergebnisse retrospektiver Untersuchungen können aber die Grundlage für eine Entwicklung neuer Behandlungskonzepte sein, die in prospektiven Studien weiter überprüft werden müssen. Unsere Ergebnisse bestätigen die Notwendigkeit, eine Dosisintensivierung mit Anthrazyklinen beim Mammakarzinom in weiteren prospektiven Studien zu untersuchen. Bisher sind nur drei prospektiv randomisierte Studien, die in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms eine echte Dosisintensivierung von Anthrazyklinen untersucht haben, veröffentlicht worden [7, 16, 24], und nur zwei dieser Studien [16, 24] setzten Anthrazyklone in beiden Studien-

armen ein (Tab. 5). Die Studie der French Adjuvant Study Group [16] (Einschlusskriterien: >3 positive axilläre Lymphknoten oder 1–3 Lymphknoten und negativer Hormonrezeptorstatus und hohes Grading) konnte durch die Verdoppelung der Epirubicin-DI eine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebensrate nachweisen. Gemeinsam mit der Frauenklinik Rechts der Isar der Technischen Universität München, der Universitätsfrauenklinik Hamburg-Eppendorf und dem Klinikum Landshut haben wir im Rahmen einer randomisierten Studie eine Dosisintensivierung von Epirubicin bei 180 Mammakarzinompatientinnen mit mehr als neun positiven axillären Lymphknoten oder mit perinodaler Lymphknoteninfiltration untersucht [24]. Die Patientinnen erhielten entweder Epirubicin/Cyclophosphamid 120/600 mg/m² 14-tägig mit Gabe von G-CSF (Filgrastim) von Tag 2 bis Tag 12 oder eine EC/CMF-Therapie in Standarddosierung. Durch die Dosisintensivierung konnte eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Intervalls bereits nach einer kurzen Beobachtungszeit von 26 Monaten erzielt werden.

In einer amerikanischen Studie der Cancer and Leukemia Group B [17] führte die Dosisintensivierung eines FAC-Regimes beim lymphknotenpositiven Mammakarzinom zu einer signifikanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens. Ebenso führte die Erhöhung der DI durch eine sequentielle Applikation von Doxorubicin in der Studie von Bonadonna et al. [25] zu einem verbesserten Therapieansprechen. Beide Studien werden häufig zitiert, um den Benefit einer Dosisintensivierung in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms zu belegen. Der signifikante Unterschied in diesen Studien ist jedoch am ehesten auf das Unterschreiten einer erforderlichen Schwellendosis in den sehr niedrig dosierten Vergleichsarmen zurückzuführen.

Beim metastasierten Mammakarzinom ist durch Studien gut belegt, dass anthrazyklinhaltige Regime zu höheren Remissionsraten, längeren Remissionsdauern und teilweise zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führen können [26]. Der Nutzen einer Dosisintensivierung von Anthrazyklinen beim metastasierten Mammakarzinom scheint dagegen geringer zu sein, da in bisherigen Studien nur eine Verbesserung der Remissionsraten und der Remissionsdauer, aber keine Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt werden konnte (Tab. 6) [18–21, 27, 28]. In unserer Untersuchung liess sich die Remissionsrate durch eine Dosisintensivierung von 34 auf 44% erhöhen. Die mittlere Remissionsdauer und das Gesamtüberleben unterschieden sich zwischen beiden Kollektiven jedoch nicht signifikant. Da eine Erhöhung der DI insbesondere bei der metastasierten Erkrankung zu höheren Toxizitäten und damit zu einer grösseren Belastung für die Patientin führen kann, ist eine Dosisintensivierung von Anthrazyklinen trotz höherer Remissionsraten

Tabelle 6. Randomisierte Studien, in denen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung von anthrazyklinhaltigen Kombinationschemotherapien oder Monochemotherapien in der metastasierten Situation untersucht wurde

Regime	Dosierung mg/m ²	n	Remissionsrate, %	Gesamtüberleben Monate	Literatur
FEC	500/50/500	456	41	17	19
	500/100/500		57*	18	
FEC	standard	62	42	17	27
	intensiviert		69	24	
FAC	standard	59	78	20	28
	intensiviert		78	20	
EP	50	211	23	11	21
	100		41*	10	
A	35	48	25	8	20
	70		58*	20	
E	40	287	20	14	18
	60		20	14	
	90		38*	15	
	135		36	11	

F = 5-Fluorouracil; E = Epirubicin; C = Cyclophosphamid, A = Doxorubicin; P = Prednisolon.

* Signifikanter Unterschied.

bei unverändertem Gesamtüberleben beim metastasierten Mammakarzinom ausserhalb von Studien nicht gerechtfertigt. Die Einhaltung der geplanten DI scheint dagegen jedoch wichtig zu sein, da das Unterschreiten einer erforderlichen Schwellendosis die Effektivität deutlich senken kann. Da Symptomlinderung und eine Verbesserung der Lebensqualität Therapieziele darstellen, kann in selten Fällen eine dosisintensivierte anthrazyklinhaltige Therapie indiziert sein, um rascher und zuverlässiger Beschwerden lindern zu können. Die möglichen Therapievorteile müssen im Einzelfall gegenüber den zu erwartenden Nebenwirkungen abgewogen werden.

Zusammenfassend rechtfertigen unsere Ergebnisse, die in Einklang mit den Ergebnissen prospektiver Studien stehen, den Einsatz von Anthrazyklinen beim metastasierten Mammakarzinom oder in der adjuvanten Therapie bei erhöhtem Rezidivrisiko. Die Einhaltung der geplanten DI ist auf Grund der beobachteten Dosis-Wirkungs-Beziehung von Anthrazyklinen zur Optimierung des Therapieerfolges notwendig. Empfehlungen zur Dosisintensivierung von Anthrazyklinen ausserhalb von Studien können derzeit aber noch nicht gegeben werden.

Dank

Die vorliegende Auswertung wurde ermöglicht durch die Unterstützung der Ernst und Berta Grimmke-Stiftung, Düsseldorf.

Literatur

- Misset JL, di Palma M, Dalgado M, Plagne R, Chollet PH, Fumoleau P, Le Mevel B, Belpomme D, Guerrin J, Fargeot P, Metz R, Ithzaki M, Hill C, Mathe G: Adjuvant treatment of node-positive breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, and vincristine versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: Final results after a 16-year median follow-up duration. *J Clin Oncol* 1996; 14:1136-1145.
- Fisher B, Redmond C, Wickerham DL, Bowman D, Schipper H, Wolmark N, Sass R, Fisher ER, Jochimsen P, Legault-Poisson S: Doxorubicin-containing regimens for the treatment of stage II breast cancer: NSABP B-11/12. *J Clin Oncol* 1989;7:572-582.
- Coombes RC, Bliss JM, Wils J, Morvan F, Espie M, Amadori D, Gambrosier P, Richards M, Aapro M, Villar-Grimalt A, McArdle C, Perez-Lopez FR, Vassilopoulos P, Ferreira EP, Chilvers CE, Coombes G, Woods EM, Marty M: Adjuvant cyclophosphamide methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: Results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14:35-45.
- Budd GT, Green S, O'Bryan RM, Martino S, Abeloff MD, Rinehart JJ, Hahn R, Harris J, Tormey D, O'Sullivan J: Short course FAC-M vs. 1 year of CMFVP in node-positive hormone receptor-negative breast cancer: An intergroup study. *J Clin Oncol* 1995;13:831.
- Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, Bowman D, Wolmark N, Wickerham DL, Kardinal CG: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-1496.
- Mouridsen HAT, Andersen J, Andersson M, Dombrowsky P, Ejlertsen B, Rose C, Sørensen S, Sandberg E, Andersen KW, Jensen MB, Bengtson NO, Bergh J, Nordenskjöld B, Swedish Oncology Centers Umeå, Uppsala, Linköping, Sweden: Adjuvant anthracycline in breast cancer: Improved outcome in premenopausal patients following substitution of methotrexate in CMF with epirubicin (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:254.
- Levine M, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, Findlay B, Warr D, Bowman D, Myles J, Arnold A, Vandenberg T, MacKenzie R, Robert J, Ottaway J, Burnell M, Williams CK, Tu D: Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2651-2658.
- Carpenter JT, Velez-Garcia E, Arton BS: Five year results of a randomized comparison of cyclophosphamide, doxorubicin and fluorouracil (CAF) vs. cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) for node-positive breast cancer: Southeastern Cancer Study Group (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;13:68.
- Tormey DC, Weinberg VE, Leone LA, Gilde-well OJ, Perloff M, Kennedy BJ, Cortes E, Silver RT, Weiss RB, Aisner J: A comparison of intermittent vs. continuous and of Adriamycin vs. methotrexate 5-drug chemotherapy for advanced breast cancer. A Cancer and Leukemia Group B study. *Am J Clin Oncol* 1984;7:231-239.
- Aisner J, Weinberg V, Perloff M, Weiss R, Perry M, Korzun A, Ginsberg S, Holland JF: Chemotherapy vs. chemoimmunotherapy for metastatic carcinoma of the breast: A CALGB study. *Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol* 1987;5:1523-1533.
- Bull JM, Tormey DC, Li SH, Carbone PP, Falkson G, Blom J, Perlin E, Simon R: A randomized comparative trial of Adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 1978;41:1649-1657.
- Cummings FJ, Gelman R, Horton J: Comparison of CAF versus CMFP in metastatic breast cancer: Analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1985;3:932-940.
- Smalley RV, Lafante J, Bartolucci A, Carpenter J, Vogel C, Krauss S: A comparison of cyclophosphamide, Adriamycin, and 5-Fluorouracil (CAF) and cyclophosphamide, methotrexate, 5-Fluorouracil, vincristine, and prednisone (CMFVP) in patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1983;3:209-220.
- Bonadonna G, Valagussa P: Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981;304:10-15.
- Hryniuk W, Frei E 3rd, Wright FA: A single scale for comparing dose-intensity of all chemotherapy regimens in breast cancer: Summation dose-intensity. *J Clin Oncol* 1998;16:3137-3147.
- Bonneterre J, Roche H, Bremond A, French Adjuvant Study Group: A randomized trial of adjuvant chemotherapy with FEC 50 versus FEC 100 for node-positive operable breast cancer: Early report (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:104.
- Wood WC, Budmann DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, Moore A, Ellerton JA, Norton L, Ferree CR: Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994;330:1253-1259.
- Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, Pfeiffer P, Pedersen D, Sandberg E, Kjær M, Mouridsen HT, Rose C, Nielsen OS, Jakobsen P, Benzen 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.
- Brufman G, Colajori E, Ghilezan N, Lassus M, Martoni A, Perevodchikova N, Tosello C, Viaro D, Zielinski C: Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m² versus 50 mg/m²) in the FEC regimen significantly increases response rates: An international randomised phase III study in metastatic breast cancer. The Epirubicin High Dose (HEPI 010) Study Group. *Ann Oncol* 1997;8:155-162.
- Carmo-Pereira J, Costa FO, Henriques E, Godinho F, Cantino-Lopes MG, Sales-Luis A, Rubens RD: A comparison of two doses of Adriamycin in the primary chemotherapy of disseminated breast carcinoma. *Br J Cancer* 1987;56:471-473.
- Habeshaw T, Paul J, Jones R, Stallard S, Stewart M, Kaye SB, Soukop M, Symonds RP, Reed NS, Rankin EM: Epirubicin at two dose levels with prednisolone as treatment for advanced breast cancer: The results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1991;9:295-304.
- Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.
- Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D, Fisher ER, Lippman ME, Wickerham DL, Wolmark N: erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1361-1370.
- Thomssen C, Untch M, Schill E, Sattler D, Konecny G, Oberlechner D, Hoffmann R, Kahlert S, Kuhn W, Ulm K, Hepp H, Graeff H, Jänicke F: Dose-intensive adjuvant chemotherapy of high-risk breast cancer patients. First results of a prospective randomized study. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;124(suppl):P1.0926.
- Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P: Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes: Ten-year results. *JAMA* 1995; 273:542-547.
- A'Hern RP, Smith IE, Ebbs SR: Chemotherapy and survival in advanced breast cancer: The inclusion of doxorubicin in Cooper type regimens. *Br J Cancer* 1993;67:801-805.
- Ardizzone A, Venturini M, Sertoli MR, Giannesi PG, Brema F, Danova M, Testore F, Mariani GL, Pennucci MC, Queriolo P: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor allows acceleration and dose intensity increase of CEF chemotherapy: A randomized study in patients with advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1994;69:385-391.
- Hortobagyi GN, Bodey GP, Buzdar AU, Frye D, Legah SS, Malik R, Smith TL, Blumen-schein GR, Yap HY, Rodriquez V: Evaluation of high-dose versus standard FAC chemotherapy for advanced breast cancer in protected environment units: A prospective randomized study. *J Clin Oncol* 1987;5:354-364.