

**Я.В. Шпарик**

*Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр, Львів, Україна*

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, Україна*

**Ключові слова:** злюкісні пухлини, хіміотерапія, антрацикліни, епірубіцин, доксорубіцин, порівняльні дослідження.

## ДОКСОРУБІЦИН ЧИ ЕПІРУБІЦИН: КЛІНІЧНІ ПАРАЛЕЛІ

**Резюме.** Протипухлинні антибіотики класу антрациклінів широко застосовують при багатьох типах пухлин і є стандартними складовими численних комбінованих протоколів хіміотерапії. В огляді літератури проаналізовано відносну ефективність і переносимість епірубіцину і доксорубіцину, які застосовують як самостійно, так і в складі комбінацій. В багатьох порівняльних дослідженнях на основі оцінки кількості регресії пухлинного процесу і медіані виживання хворих з'ясована однакова ефективність хіміотерапії за схемами, до яких входять епірубіцин або доксорубіцин у звичайних дозах, при різних типах пухлин (рак молочної залози, рак яєчників, недрібноклітинний і дрібноклітинний рак легенів, м'якотканинні саркоми, негоджкінські лімфоми). У двох великих багатоцентрових порівняльних дослідженнях доведено, що еквімолярні стандартні дози епірубіцину і доксорубіцину в комбінації з флуорурацилом і циклофосфамідом (FEC-50 проти FAC-50) сприяють досягненню ефекту лікування приблизно у 55% хворих при медіані виживання 15–20 міс. При застосуванні в еквімолярних дозах епірубіцин менш токсичний (особливо щодо впливу на гематологічні і серцеві показники), ніж доксорубіцин. Отже, епірубіцин можна застосовувати у вищих порівняно з доксорубіцином дозах, що має особливе клінічне значення, оскільки для антрациклінів з'ясована чітка залежність ефекту від дози.

Хіміотерапія (ХТ) хворих із злюкісними пухлинами є відносно новим методом лікування в онкології. Її теоретичні витоки пов'язують з іменем Пауля Ерліха, який вперше запропонував ідею так званої ідеальної кулі для знищення злюкісних клітин. Перші ж цитостатичні препарати були запроваджені в клінічну практику лише 50 років тому. У 1963 р. з бактерії *Streptomyces reisetius* було виділено червоний флуоресцентний барвник, який французькі дослідники (з компанії «Rhône-Poulenc Rorer») назвали рубідоміцином, а італійські («Farmitalia») — дауноміцином. Незабаром препаратові дали компромісну назву — даунорубіцин. Цей протипухлинний антибіотик суттєво змінив можливості лікування хворих з гострою лейкемією і дотепер застосовується в клініці. У другій половині 60-х років група дослідників під керівництвом F. Arcamone та A. Di Marco (з компанії «Farmitalia») виділила 14-гідроксипохідний антрациклін — адріаміцин (згодом його назвали доксорубіцином — DOX). Для DOX, на відміну від даунорубіцину, характерна активність проти солідних пухлин при збереженні дії при злюкісних процесах системи кровотворення.

За останні 30 років досліджено велике число антрациклінів, з яких майже десять — у вигляді комерційних препаратів — входять до арсеналу клініцистів-онкологів. Досить відомий, наприклад, епірубіцин (EPI), який за структурою дуже

сходий з DOX і відрізняється лише орієнтацією групи OH у ділянці атома 4'-С (4'-ОН): у DOX вона приєднана вздовж молекули, тоді як в EPI — поперек. Загалом, різні антрацикліни мають як спільні риси, так і відмінності щодо структури, фармакокінетики, особливостей дії в експериментальних та клінічних умовах. Якщо не брати до уваги DOX, який і нині є одним з найпоширеніших протипухлинних препаратів, інші антрацикліни неоднаково популярні в різних країнах. Мабуть, серед них немає жодної, де були б зареєстровані всі антрацикліни, які виробляються у вигляді комерційних препаратів. Наприклад, дуже популярний в Європі та Канаді EPI на постійному фармацевтичному ринку США дотепер не зареєстровано<sup>1</sup>.

Разом з тим, протипухлинні властивості EPI докладно вивчені у багатьох клінічних дослідженнях, що підсумовано у великій кількості оглядових статей [5, 30, 33]. Метою цього огляду літератури було порівняння терапевтичних характеристик (перш за все ефективності та токсичності) DOX і EPI і спроба з'ясувати ті клінічні ситуації, у разі яких доцільна взаємна заміна названих антрациклінів.

Як вже зазначалося, з урахуванням будови молекули єдиною відмінністю між DOX і EPI є епімеризація групи 4'-ОН. Ця структурна відмінність має два важливих наслідки щодо фізико-хімічних властивостей препаратів: різну здатність до іоні-

<sup>1</sup> У нашому відділенні лікували пацієнту, яка отримала 4 цикли неоад'ювантної ХТ комбінацією FEC (600/60/600 мг/м<sup>2</sup> відповідно). Щоб застосувати на території США EPI під час першого циклу ад'ювантної ХТ в аналогічному режимі, необхідно було отримати дозвіл FDA (Food and Drug Administration — Управління з контролю якості харчових продуктів і медикаментів США).

зациї (звідси відмінності щодо ліофільноті та ступеня проникнення через клітинну мембрани, внаслідок чого EPI в еквівалентних умовах краще проникає в клітини), а також неоднаковий метаболізм в організмі (період напіврозпаду EPI у 1,5–2 рази коротший, ніж DOX) [32].

Вказані фізико-хімічні відмінності визначають різну токсичність DOX і EPI, внаслідок чого виробники цих засобів вважають стандартною дозою DOX у режимі моноХТ  $60\text{--}75 \text{ mg/m}^2$ , а EPI –  $75\text{--}90 \text{ mg/m}^2$ , тобто рекомендована терапевтична доза EPI в 1,2 разу вища, ніж DOX. Що означає ця різниця? Що вона відображає: меншу токсичність EPI чи більшу активність DOX? Відповідь на це питання є дуже важливою з практичної точки зору, оскільки багато клініцистів вважають, що застосування EPI у вищих дозах зумовлюють його меншу ефективність.

Щодо токсичності, то мабуть, найважливішою перевагою EPI є майже вдвічі менша кардіотоксичність. Тому максимально допустима кумулятивна доза (нею вважається така, що спричинює виникнення застійної серцевої недостатності не більше ніж у 3–5% хворих) EPI складає  $900\text{--}1000 \text{ mg/m}^2$ , а DOX –  $450\text{--}550 \text{ mg/m}^2$  (рис. 1) [31]. Різною є і токсичність щодо інших органів і систем. Зазначимо, що за даними більшості клініцистів DOX має в 1,2 разу вищу, ніж EPI гематологічну токсичність, в 1,5 разу – негематологічну і в 1,8 разу – кардіотоксичність [26]. Отже, є принаймні три різних еквітоксичних співвідношення EPI і DOX. Яке з них слід взяти за основу, аналізуючи клінічні дані? Проялюструємо це на кількох моделях.

Рак молочної залози є найпоказовішою клінічною моделлю для порівняння ефективності DOX і EPI. Це зумовлено кількома його характеристиками. По-перше, рак молочної залози – одна з найпоширеніших злокісних пухлин, яка

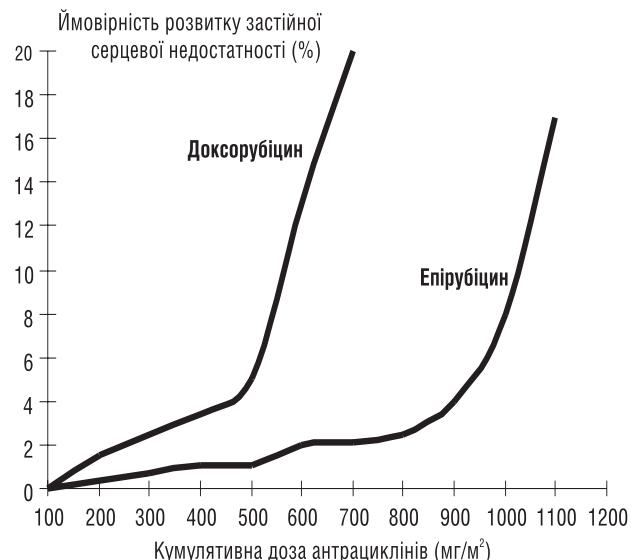


Рис. 1. Ризик розвитку застійної серцевої недостатності при застосуванні доксорубіцину та епірубіцину [31]

## КОРПОРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

до того ж є відносно чутливою до дії цитостатичних препаратів. Рандомізовані дослідження хворих на рак цієї локалізації проводять досить часто. По-друге, однією з найактивніших груп цитостатичних засобів щодо раку молочної залози є саме антрацикліни. У табл. 1 підсумовано результати всіх проведених дотепер рандомізованих досліджень, у яких порівнювали ефективність DOX і EPI як у режимі моноХТ, так і в комбінаціях (усього понад 2000 хворих). Ці дослідження планувалися так, щоб проаналізувати тотожні за біологічною активністю дози. Звертає на себе увагу те, що половина клініцистів при лікуванні хворих на рак молочної залози порівнювали однакові вагові кількості препаратів, ще третина виходила з біоеквівалентності доз DOX і EPI у співвідношенні 1:1,5.

Хоча безпосередня ефективність (кількість повних і часткових регресій захворювання) обох препаратів в деяких з досліджень на перший погляд відрізнялася, у жодному з них ця різниця не була статистично вірогідною. Те саме стосується і медіані виживання хворих. Особливо важливими є кооперовані дослідження, проведені французькими та італійськими клініцистами [11, 19], в яких з'ясовано, що ефективність режимів FAC і FEC (доза антрациклінів  $50 \text{ mg/m}^2$  кожні 3 тиж) тотожна і складає 50–55% при медіані виживання 15–20 міс. За даними метааналізу [10], показник виживання хворих через 1–2 роки після застосування DOX (чи комбінацій на його основі) краще на 4%, а через 3 роки – на 3% порівняно з EPI. Проте різниця теж не є статистично вірогідною ( $p = 0,55$ ).

Більшість дослідників підкреслюють меншу токсичність EPI [20, 22, 23] (табл. 2). Наприклад, за даними French Epirubicin Study Group, у разі застосування FEC вірогідно рідко виникають нейтропенія ( $p = 0,01$ ), нудота/блювання ( $p < 0,01$ ) і розвивається повна алопеція ( $p < 0,001$ ) [11]. Суттєво меншою є кардіотоксичність комбінацій на основі EPI, що продемонстрували, наприклад, італійські онкологи (рис. 2) [19]. Навіть якщо доза EPI була вищою, ніж доза DOX, токсичність першого препарату була менш вираженою. За даними кооперативної групи EORTC [4], у хворих, які отримували DOX ( $75 \text{ mg/m}^2$ ), частіше, ніж у разі застосування EPI ( $90 \text{ mg/m}^2$ ), виникали лейкопенія ( $p = 0,011$ ), тромбоцитопенія ( $p = 0,031$ ), мукозит ( $p < 0,001$ ), діарея ( $p = 0,005$ ), кровотечі ( $p = 0,048$ ) і застійна серцева недостатність (у 9 і 2 хворих відповідно). Можливість застосування EPI у вищих порівняно з DOX дозах має особливе клінічне значення, оскільки для антрациклінів з'ясована чітка залежність ефекту від дози. Лише G.N. Hortobagyi та співавтори [17] вказують на більш частий розвиток деяких симптомів токсичної дії (зокрема, гематологічної) EPI, але цей препарат вони застосовували у дозі в 1,5 разу вищій,

Таблица 1

| Дослідження  | Кількість хворих | Схеми ХТ*          | Доза антрацилінів (мг/м <sup>2</sup> )/інтервал | Співвідношення доз |       | Ефект (%) | Співвідношення ефективності (часткові + повні регресії) <sup>a</sup> | Медіана виживання (міс) |    | Співвідношення медіан виживання | Висновок          |
|--|------------------|--------------------|---|--------------------|-------|-----------|--|-------------------------|----|---------------------------------|-------------------|
|  |                  |                    |   | E                  | A     |           |  | E                       | A  |                                 |                   |
| <b>Паліативна моноХТ хворих на рак молочної залози</b>         |                  |                    |   |                    |       |           |  |                         |    |                                 |                   |
| [20]   | 52               | E vs A             | 85/3  | 60/3               | 1,42  | 25        | 25   | 1,0                     | 12 | 7                               | 1,71 <sup>b</sup> |
| [3]  | 42               | E vs A             | 75/3  | 75/3               | 1,0   | 62        | 52   | 1,19                    | 16 | 20                              | 0,8               |
| [37]   | 63               | E vs A             | 60/3  | 40/3               | 1,5   | 56        | 36   | 1,56                    | —  | —                               | E ≥ A             |
| [17]   | 48               | E vs A             | 90/3  | 60/3               | 1,5   | 26        | 29   | 0,90                    | 9  | 10                              | 0,9               |
| [13]   | 149              | E vs A             | 50/2  | 20/1               | 1,25  | 22        | 36   | 0,61                    | 14 | 14                              | E = A             |
| [12]   | 43               | E vs A             | 20/1  | 20/1               | 1,0   | 36        | 38   | 0,95                    | 12 | 11                              | 1,09              |
| [29]   | 138              | E vs A             | 90/3  | 60/3               | 1,5   | 49        | 47   | 1,04                    | 10 | 8                               | 1,25              |
| [21]   | 56               | E vs A             | 70/3  | 70/3               | 1,0   | 32        | 36   | 0,89                    | 8  | 8                               | 1,0               |
| [4]  | 232              | E vs A             | 90/3  | 60/3               | 1,2   | 28        | 36   | 0,78                    | 10 | 10                              | E = A             |
| <b>Комбінована паліативна ХТ хворих на рак молочної залози</b> |                  |                    |   |                    |       |           |  |                         |    |                                 |                   |
| [19]   | 443              | FEC vs FAC         | 50/3  | 50/3               | 1,0   | 54        | 57   | 0,95                    | 19 | 20                              | 0,95              |
| [11]   | 230              | FEC vs FAC         | 50/3  | 50/3               | 1,0   | 50        | 52   | 0,96                    | 15 | 17                              | 0,88              |
| [23]   | 94               | FEC vs FAC         | 50/3  | 50/3               | 1,0   | 44        | 46   | 0,96                    | 14 | 16                              | 0,88              |
| [14]   | 117              | EC vs AC           | 40/3  | 40/3               | 1,0   | 41        | 42   | 0,98                    | —  | —                               | EC = AC           |
| [18]   | 113              | CEVi vs CAVi       | 65/3  | 50/3               | 1,3   | 47        | 42   | 1,12                    | 16 | 14                              | 1,14              |
| <b>Неоад'юванта ХТ хворих на рак яєчників</b>                  |                  |                    |   |                    |       |           |  |                         |    |                                 |                   |
| [2]  | 51               | CEP vs CAP         | 50/4  | 40/4               | 1,25  | 79        | 59   | 1,34                    | —  | —                               | CEP ≥ CAP         |
| [15]   | 32               | CEP vs CAP         | 60/3  | 60/3               | 1     | 88        | 88   | 1                       | 14 | 26                              | 0,54              |
| [16]   | 116              | EP vs AP           | 75/4  | 60/4               | 1,25  | 42        | 55   | 0,76                    | 25 | 24                              | 1,04              |
| <b>Паліативна ХТ хворих з м'якотканинними саркомами</b>        |                  |                    |   |                    |       |           |  |                         |    |                                 |                   |
| EORTC, 1987  | 167              | E vs A             | 75/3  | 75/3               | 1,0   | 18        | 25   | 0,72                    | 11 | 9                               | 1,22              |
| <b>ХТ хворих з негоджкінськими лімфомами</b>                   |                  |                    |   |                    |       |           |  |                         |    |                                 |                   |
| [28]   | 211              | MECOP-B vs MACOP-B | 50/2  | 50/2               | 1     | 58        | 58   | 1                       | —  | 1                               | MECOP-B = MACOP-B |
| [6]  | 60               | CEOP-B vs CHOP-B   | 50–70/3   | 50/3               | 1–1,4 | 62        | 65   | 0,95                    | —  | —                               | CEOP-B = CHOP-B   |
| [1]  | 50               | CEOP vs CHOP       | 60/3  | 50/3               | 1,2   | 62        | 46   | 1,35                    | —  | —                               | CEOP = CHOP       |

\* Примітки:

E — епірубіцин; A — доксорубіцин; FEC/FAC — флуороурацикл + епірубіцин/доксорубіцин + циклофосфамід; EC/AC — епірубіцин/доксорубіцин + циклофосфамід; CEVi/CAVi — циклофосфамід + епірубіцин/доксорубіцин + віндезин; CEP/CAP — циклофосфамід + епірубіцин/доксорубіцин + цисплатин; EP/AP — епірубіцин/доксорубіцин + цисплатин; MECOP-B/MACOP-B — метотрексат + епірубіцин/доксорубіцин + циклофосфамід + вінкристин + преднізон + блеоміцин; CEOP-B/CHOP-B — циклофосфамід + епірубіцин/доксорубіцин + вінкристин + преднізон + блеоміцин.

<sup>a</sup> При негоджкінських лімфомах позначено лише повний ефект.<sup>b</sup> Медіана тривалості ефекту.<sup>c</sup> Тривала інфузія.

ніж DOX. Канадські клініцисти провели в 1998 р. метааналіз результатів 13 порівняльних досліджень і виявили, що у разі застосування EPI ризик розвитку нудоти/блювання знижується на 24%, нейтропенії — на 48%, кардіотоксичності — на 57%. Тому на практиці рекомендують застосовувати EPI (табл. 3) [9].

Як відомо, EPI часто використовують в ад'ювантній ХТ хворих на рак молочної залози. Зокрема, багато досліджень присвячено з'ясуванню значення інтенсивності дози цього антрациліну. Проте безпосереднього порівняння ефективності EPI і DOX у цій галузі дотепер не проводилося. Але, на думку H.T. Mouridsen [27], під час проведення ад'ювантої ХТ перевагу слід віддати EPI, оскільки повний курс лікування менше вичерпує ліміт максимальної кумулятивної дози.

Зупинимося на результатах кількох досліджень, в яких порівнювали активність цих антрацилінів при інших типах пухлин. У трьох рандомізованих дослідженнях у хворих на рак яєчників отримано різні результати. За даними

W.R. Bezwoda [2], комбінація СЕР більш ефективна, ніж CAP; за даними Z. Hemadi та співавторів [15], — навпаки. У великому дослідженні, прове-

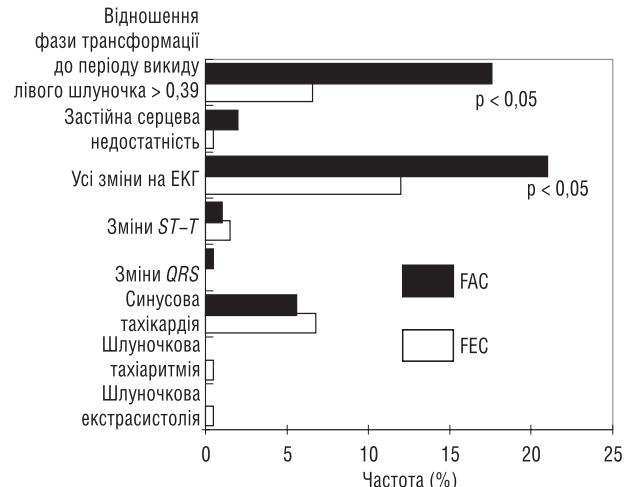


Рис. 2. Кардіотоксичність доксорубіцину та епірубіцину в складі комбінацій FAC/FEC у хворих на рак молочної залози [19].

Таблиця 2

## Частота розвитку значно виражених побічних ефектів EPI і DOX при ХТ хворих на рак молочної залози

| Дослідження | Порівнювані режими ХТ і разова доза (мг/м <sup>2</sup> ) антраціклінів* | Кількість хворих | Застійна серцева недостатність (кількість хворих) | Інші кардіотоксичні ефекти (кількість хворих) | Нудота/ блювання III-IV ступеня за B003 (%) | Нейтропенія III-IV ступеня за B003 (%) |
|-------------|---|------------------|---|---|---|--|
| [11]        | FEC-50  | 117              | 0   | 0   | 8   | 2                                      |
|             | FAC-50  | 113              | 3   | 5   | 13  | 5                                      |
| [19]        | FEO-50  | 221              | 4   | 21  | 47  | 28                                     |
|             | FAC-50  | 222              | 1   | 8   | 35  | 15                                     |
| [24]        | FEC-50  | 48               | 0   | 1   | 51  | 15                                     |
|             | FAC-50  | 46               | 3   | 0   | 72  | 24                                     |
| [21]        | E-70  | 28               | 1   | 0   | 18  | 3                                      |
|             | A-70  | 28               | 0   | 1   | 22  | 7                                      |
| [12]        | E-20  | 22               | 0   | 2   | 0   | 0                                      |
|             | A-20  | 21               | 1   | 3   | 5   | 5                                      |
| [29]        | E-90  | 72               | 2   | 5   | 32  | 3                                      |
|             | A-60  | 68               | 1   | 7   | 25  | 3                                      |
| [20]        | E-85  | 24               | 4   | —   | —   | 18                                     |
|             | A-60  | 28               | 5   | —   | —   | 20                                     |
| [18]        | CEVI-65   | 55               | 2   | 5   | 32  | —                                      |
|             | CAVI-50   | 58               | 4   | 11  | 25  | —                                      |

\* Скорочення див. у табл. 1.

деному H.D. Homesley та співавторами [16], показано однакову ефективність комбінацій ЕРІ і АР (див. табл. 1).

У рандомізованих дослідженнях J.P. Sculier та співавтори [35] порівнювали ефективність ЕРІ і DOX у складі комбінацій при лікуванні хворих з дрібноклітинним, а R. Rosell та співавтори [34] — з недрібноклітинним раком легенів. За даними цих авторів, ефективність обох антраціклінів не відрізнялася. Зокрема, R. Rosell та співавтори [34] у 44 хворих з недрібноклітинним раком легенів використовували комбінацію PAV (цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup>, DOX — 40 мг/м<sup>2</sup> і етопозид 150 мг/м<sup>2</sup>) або PEV (DOX заміняли ЕРІ в дозі 50 мг/м<sup>2</sup>). Ефективність складала 5 і 18% відповідно, але у зв'язку з невеликою кількістю хворих у групах ця різниця не була вірогідною ( $p = 0,2$ ). Медіана виживання цих хворих також не відрізнялася. Разом з тим автори дійшли висновку про досить низьку ефективність застосування ХТ в обох режимах у хворих на рак легенів і рекомендують проводити таке лікування лише хворим без порушень загального стану.

Відзначали однакову ефективність ЕРІ і DOX і при інтратезикальних інстиляціях за програмою ад'юvantної ХТ хворих на рак сечового міхура, причому тотожним був і ступінь токсичності щодо слизової оболонки сечового міхура (біль, полакурія, гематурія) [8, 36].

Вчені групи EORTC порівнювали ефективність ЕРІ і DOX (по 75 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні) при м'яко-

тканинних саркомах. Ефективність DOX складала 25%, а ЕРІ — 18% ( $p = 0,33$ ), медіана тривалості ефекту — 45 і 77 тиж ( $p = 0,08$ ), медіана часу до початку прогресування процесу — 15 і 12 тиж ( $p = 0,945$ ), а медіана виживання — 41 і 48 тиж ( $p = 0,363$ ) відповідно. Мієлотоксичність (зокрема, лейкопенія) була більш вираженою у разі застосування DOX ( $p = 0,002$ ). Те саме стосується алопеції ( $p = 0,02$ ) і нудоти/блювання ( $p = 0,06$ ). Автори дослідження дійшли висновку, що ефективність обох антраціклінів в еквімолярних дозах вірогідно не відрізняється, але токсичність ЕРІ більш низька [25].

При негоджінських лімфомах різні комбінації на основі ЕРІ і DOX виявляють однакову активність (див. табл. 1). Але деякі клініцисти в складі різних режимів із числа препаратів (CHOP-B/CEOP-B, MACOP-B/MECOP-B) II–III покоління рекомендують застосовувати ЕРІ, оскільки в таких випадках особливого значення набуває токсичність препаратів [6].

Як відомо, еквівалентна вагова доза ЕРІ дорожча, ніж DOX. Але слід врахувати, що застосування DOX частіше супроводжується розвитком ускладнень, зокрема фебрильної нейтропенії і серцевої недостатності. Усунення цих побічних ефектів відносно дороге, через що, за підрахунками канадських дослідників [7], загальна економічна перевага — на боці ЕРІ. Цей аспект проблеми є особливо важливим при високодозовій ХТ із застосуванням антраціклінів, яку рекомендують

Таблиця 3

## Результати метааналізу рандомізованих контролюваних досліджень, у яких порівнювали ефективність і токсичність ЕРІ і DOX в однакових дозах [9]

| Показник                                 | Кількість досліджень | Кількість хворих | Відносний ризик* | 95% допустимий інтервал |      | Вірогідність різниці ( $p$ ) |
|--|----------------------|------------------|------------------|-------------------------|------|------------------------------|
|  |                      |                  |                  | від                     | до   |                              |
| Ефективність (часткові + повні регресії) | 6                    | 983              | 1,04             | 0,92                    | 1,18 | 0,51                         |
| Повні регресії                           | 6                    | 983              | 1,05             | 0,74                    | 1,49 | 0,77                         |
| Смертність протягом 1-го року            | 5                    | 866              | 1,01             | 0,85                    | 1,21 | 0,87                         |
| Застійна серцева недостатність           | 6                    | 983              | 0,38             | 0,14                    | 1,04 | 0,59                         |
| Інші кардіотоксичні ефекти               | 6                    | 983              | 0,43             | 0,24                    | 0,77 | 0,0044                       |
| Нудота/блювання III–IV ступеня           | 4                    | 689              | 0,76             | 0,63                    | 0,92 | 0,0048                       |
| Нейтропенія III–IV ступеня               | 3                    | 634              | 0,52             | 0,35                    | 0,78 | 0,0017                       |

\* Відносний ризик &gt; 1 означає перевагу DOX, а &lt; 1 — ЕРІ (як щодо ефективності, так і токсичності).

## КОРПОРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

проводити під захистом кардіопротектора дексразоксану [24], а вартість останнього вища, ніж антрациклінів.

Отже, в численних клінічних дослідженнях з'ясовано однакову ефективність EPI та DOX при різних типах пухлин (рак молочної залози, яєчників, легенів, м'якотканинні саркоми, негоджінські лімфоми). З іншого боку, в біоеквівалентних дозах токсичність EPI (зокрема, мієлотоксичність, нудота/блювання, кардіотоксичність) значно нижча. Найдоцільнішою є заміна DOX на EPI в таких клінічних ситуаціях, коли передбачається застосування антрациклінів у відносно високих сумарних дозах або токсичність DOX є надто високою. Наприклад, при:

- паліативній ХТ (зокрема, після попереднього лікування DOX);
  - ад'ювантній (чи неад'ювантній) ХТ у хворих на рак молочної залози;
  - високодозовий ХТ із застосуванням антрациклінів;
  - розвитку під час лікування DOX гострої токсичності III–IV ступеня.

У цих випадках заміна DOX на EPI доцільна не лише з огляду на вплив на якість життя хворих, але й з економічного боку, оскільки вартість необхідної супутньої терапії суттєво підвищує загальну вартість лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Al-Ismail SA, Whitaker JA, Gough J. Combination chemotherapy including epirubicin for the management of non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Cancer Clin Oncol 1987; **23**: 1379–84.
2. Bezwoda WR. Treatment of advanced ovarian cancer: a randomised trial comparing adriamycin or 4'-epi-adriamycin in combination with cisplatin and cyclophosphamide. Med Pediatr Oncol 1986; **14**: 26–9.
3. Bonfante V, Ferrari L, Bramhilla C, et al. New anthracycline analogs in advanced breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1986; **22**: 1379–85.
4. Bontenbal M, Andersson M, Wildiers J, et al. 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**: 2257–63.
5. 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**: 453–82.
6. De Lena M, Maiello E, Lorusso V, et al. Comparison of CHOP-B vs CEOP-B in «poor prognosis» non-Hodgkin's lymphomas. A randomized trial. Med Oncol Tumor Pharmacother 1989; **6**: 163–9.
7. Dranitsaris G, Tran TM. Economic analyses of toxicity secondary to anthracycline-based breast cancer chemotherapy. Eur J Cancer 1995; **31A**: 2174–80.
8. Eto H, Oka Y, Ueno K, et al. Comparison of the prophylactic usefulness of epirubicin and doxorubicin in the treatment of superficial bladder cancer by intravesical instillation: a multicenter randomized trial. Kobe University Urological Oncology Group. Cancer Chemother Pharmacol 1994; **35** (Suppl): S46–51.
9. Findlay BP, Walker-Dilks C. Epirubicin, alone or in combination chemotherapy, for metastatic breast cancer. Provincial Breast Cancer Disease Site Group and the Provincial Systemic Treatment Disease Site Group. Cancer Prev Control 1998; **2**: 140–6.
10. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al. Cytotoxic and homional treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31510 women. J Clin Oncol 1998; **16**: 3439–60.
11. French Epirubicin study Group. A prospective randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluorouracil, and either doxorubicin or epirubicin. J Clin Oncol 1988; **6**: 679–88.
12. Gasparini G, Dal Fior S, Panizzoni GA, et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer: a randomized clinical trial. Am J Clin Oncol 1991; **14**: 38–44.
13. Gundersen S, Kvinnslund S, Klepp O, et al. Weekly adriamycin vs 4-epidoxorubicin every second week in advanced breast cancer: a randomized trial. The Norwegian Breast Cancer Group. Eur J Cancer 1990; **26**: 45–8.
14. Heidemann E, Steinke B, Hartlapp J, et al. Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with epirubicin and with doxorubicin, each combined with cyclophosphamide in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. Onkologie 1990; **13**: 24–7.
15. Hernadi Z, Juhasz B, Poka R, Lampe LG. Randomised trial comparing combinations of cyclophosphamide and cisplatin without or with doxorubicin or 4'-epi-doxorubicin in the treatment of advanced ovarian cancer. Int J Gynaecol Obstet 1988; **27**: 199–204.
16. Homesley HD, Harry DS, O'Toole RV, et al. Randomized comparison of cisplatin plus epirubicin or doxorubicin for advanced epithelial ovarian carcinoma. A multicenter trial. Am J Clin Oncol 1992; **15**: 129–34.
17. Hortobagyi GN, Yap HY, Kau SW, et al. Chawla SP, Benjamin RS. A comparative study of doxorubicin and epirubicin in patients with metastatic breast cancer. Am J Clin Oncol 1989; **12**: 57–62.
18. Humblet Y, Doyen C, Michel C, et al. A randomized phase III study in advanced breast cancer: cyclophosphamide and vindesine in association with either adriamycin or epirubicin: an interim analysis. Proc Am Soc Clin Oncol 1988; **7**: A105.
19. Italian multicentre Breast Study with epirubicin. Phase III randomized study of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide v fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced breast cancer: an Italian multicentre trial. J Clin Oncol 1988; **6**: 976–82.
20. Jain KK, Casper ES, Geller NL, et al. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. J Clin Oncol 1985; **3**: 818–26.
21. Lawton PA, Spittle MF, Ostrowski MJ, et al. A comparison of doxorubicin, epirubicin and mitozantrone as single agents in advanced breast carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1993; **5**: 80–4.
22. Lira-Puerto V, Zepeda G, Silva A, et al. 5FU, adriamycin and cytoxan (FAC) vs 5FU, epirubicin and cytoxan (FEC) as neoadjuvant chemotherapy in stage III breast cancer. Proc Amer Soc Clin Oncol 1992; **11**: A132.
23. Lopez M, Papaldo P, Di Lauro L, et al. 5-Fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide (FAC) vs. 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC) in metastatic breast cancer. Oncology 1989; **46**: 1–5.
24. Lopez M, Vici P. European trials with dextrazoxane in amelioration of doxorubicin and epirubicin-induced cardiotoxicity. Semin Oncol 1998; **25** (4 Suppl 10): 55–60.
25. Mouridsen HT, Bastholt L, Somers R, et al. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer Clin Oncol 1987; **23**: 1477–83.

26. Mouridsen HT. New cytotoxic drugs in treatment of breast cancer. *Acta Oncol* 1990; **29**: 343–7.
27. Mouridsen HT. The role of an anthracyclines in adjuvant chemotherapy of breast cancer: a critical appraisal. *Anticancer Drugs* 1995; **6** (Suppl 2): 35–6.
28. Nair R, Ramailkrisnan G, Nair NN, et al. A randomized comparison of the efficacy and toxicity of epirubicin and doxonibycin in the treatment of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1998; **82**: 2282–8.
29. Perez DJ, Harvey VJ, Robinson BA, et al. A randomized comparison of single-agent doxorubicin and epirubicin as first-line cytotoxic therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1991; **9**: 2148–52.
30. Plosker GL, Faulds D. Epirubicin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cancer chemotherapy. *Drugs* 1993; **45**: 788–856.
31. Praga C, Beretta G, Labianca R. Cardiac toxicity from antitumor therapy. *Oncology* 1980; **37** (Suppl 1): 51–8.
32. Robert J, Vrignaud P, Nguyen-Ngoc T, et al. Comparative pharmacokinetics and metabolism of doxorubicin and epirubicin in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1985; **69**: 633–40.
33. Robert J. Epirubicin. Clinical pharmacology and dose-effect relationship. *Drugs* 1993; **45** (Suppl 2): 20–30.
34. Rosell R, Abad-Esteve A, Morera J, et al. A randomized study comparing platinum, doxorubicin, and VP-16 with platinum, 4'-epidoxorubicin, and VP-16 in patients with non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1987; **10**: 245–8.
35. Sculier JP, Burean G, Giner V, et al. Induction chemotherapy with ifosfamide, etoposide, and anthracycline for small cell lung cancer: experience of the European Lung Cancer Working Party. *Semin Oncol* 1995; **22** (1 Suppl 2): 18–22.
36. Shuin T, Kubota Y, Noguchi S, et al. A phase II study of prophylactic intravesical chemotherapy with 4'-epirubicin in recurrent superficial bladder cancer: comparison of 4'-epirubicin and adriamycin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; **35** (Suppl): S52–6.
37. Taguchi T, Ogawa M, Izuo M, et al. A prospective randomized trial comparing epirubicin and doxorubicin in advanced or recurrent breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1986; **13**: 3498–507.

## КОРПОРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### DOXORUBICIN OR EPIRUBICIN: CLINICAL PARALLELS

Ya.V. Shparyk

**Summary.** Anthracycline antibiotics have been used extensively in the treatment of wide variety of malignancies, and are a standard component of many combination chemotherapy regimens. The relative efficacy and tolerability profiles of epirubicin and doxorubicin (alone or in combined chemotherapy) were discussed in this review. Several comparative trials have demonstrated equivalent efficacy, based on objective response rates and overall median survival, between regimens containing conventional doses epirubicin versus similar doxorubicin-containing regimens in treatment of various malignancies including breast cancer, ovarian cancer, non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, soft tissue sarcomas, non-Hodgkin's lymphomas. In two large multicentre comparative trials, equimolar conventional doses of epirubicin or doxorubicin, in combination with fluorouracil plus cyclophosphamide (FEC-50 vs FAC-50), achieved objective response rates of approximately 55% and median overall survival of approximately 15–20 months in patients with advanced breast cancer. When administered in equimolar doses, epirubicin produces less toxicity (especially haematological and cardiotoxicity) than doxorubicin. Consequently epirubicin may be administered at higher doses than doxorubicin, which is of particular clinical significance since dose-intensity correlates strongly with response for anthracyclines.

**Key Words:** cancer, chemotherapy, anthracyclines, doxorubicin, epirubicin, comparative studies.