

MOSAIC-Studie beweist:

Bessere Wirkung und weniger Rezidive durch adjuvante Therapie mit Oxaliplatin bei Kolonkarzinomen im Frühstadium

CLAUDIA REINKE

Schon seit Jahren gilt Oxaliplatin (Eloxatin®) in Kombination mit 5-FU und Folinsäure (FOLFOX) aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber der herkömmlichen Standardtherapie (5-FU-LV) als Mittel der Wahl beim metastasierenden Kolorektalkarzinom. Jetzt hat es sich auch in der adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Intervention bei Patienten im Frühstadium der Erkrankung etabliert. Grundlage dafür sind die eindrücklichen Ergebnisse der MOSAIC-Studie. Aktualisierte Daten wurden anlässlich des 29. Jahreskongresses der European Society for Medical Oncology (ESMO) im Oktober 2004 in Wien vorgestellt.

Zur obligaten Erstbehandlung eines Dickdarmkarzinoms gehört die chirurgische Entfernung des Tumors. Erfahrungsgemäss ist dies allerdings nicht immer ausreichend: Ohne weitere therapeutische Massnahmen müssen 40 bis 50 Prozent der Patienten mit dem Auftreten eines metastasierenden Karzinomrezidivs rechnen, das mit einer entsprechend drastischen Verringerung der Überlebenschancen einhergeht. Als wichtigster prognostischer Indikator für die Überlebensprognose gilt das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose. Dieses wird definitionsgemäss von der Eindringtiefe des Tumors in das gesunde Darmwandgewebe sowie von der Anzahl der befallenen Lymphknoten bestimmt. Demnach sind Patienten im Stadium III, in dem bereits ein Befall der Lymphknoten nachweisbar ist, besonders rückfallgefährdet. Patienten im Stadium II – wenn also noch keine Tumorzellen in den resezierten Lymphknoten nachgewiesen werden konnten – haben postoperativ ohne weitere therapeutische Massnahmen zwar bessere Überlebenschancen, dennoch besteht ein gewisses Rezidivrisiko.

Adjuvante Chemotherapie steigert das rezidivfreie Überleben

Ziel einer adjuvanten (postoperativen) Chemotherapie ist es, das Risiko eines rezidivierenden Kolonkarzinoms durch möglichst vollständiges Ausmerzen aller postoperativ eventuell verbleibenden Krebszellen und Mikrometastasen weitgehend zu reduzieren. Damit steigen die Heilungs- und Überlebenschancen der betroffenen Patienten ganz erheblich, betonte der Onkologe Prof. Norman Wolmark, Pittsburgh, USA. Das höchste Rezidivrisiko besteht in den ersten drei Jahren nach dem chirurgischen Eingriff; erst danach nimmt die Rückfallrate ab, und mit

jedem weiteren rezidivfreien Jahr steigt die Aussicht auf eine definitive Heilung. Das krankheitsfreie Dreijahres-Überleben (Three-year Disease Free Survival [3-Y-DFS]) gilt demnach als Surrogatmarker für die Fünfjahres-Überlebensrate. Jahrelang galt 5-Fluorouracil (5-FU) mit der Zugabe von Folinsäure (Leukovorin; LV) als einzig verfügbare Chemotherapie zur postoperativen Behandlung von Kolonkarzinomen. Erst durch die Kombination mit Oxaliplatin, das den zytotoxischen Effekt von 5-FU synergistisch zu verstärken vermag, liess sich die Wirksamkeit dieser Therapie signifikant optimieren. Aufgrund seiner Überlegenheit gilt das Oxaliplatin-Kombinationsschema (FOLFOX) heute als Mittel der Wahl zur Erstbehandlung des fortgeschrittenen metastasierenden Kolonkarzinoms. Die MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-FU-LV in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer)-Studie legt nun auch die Grundlage für neue Standards in der adjuvanten Therapie bei Frühstadien (Stadien II/III) des Kolonkarzinoms.

MOSAIC: Aktualisierte Daten bestätigen die signifikante Überlegenheit des Oxaliplatin-Kombinationsschemas

Die im Juni 2004 im renommierten New England Journal of Medicine veröffentlichte MOSAIC-Studie (1) untersuchte erstmals die zusätzliche Gabe von Oxaliplatin zur derzeitigen Standard-Chemotherapie des Kolonkarzinoms (5-FU-LV) bei Patienten mit einer Erkrankung im

Auf den Inhalt der Beiträge in der Rubrik Pharma Forum nimmt die Redaktion keinen Einfluss. Die Verantwortung trägt der Autor oder die auftraggebende Firma.

Bessere Wirkung und weniger Rezidive durch adjuvante Therapie mit Oxaliplatin bei Kolonkarzinomen im Frühstadium

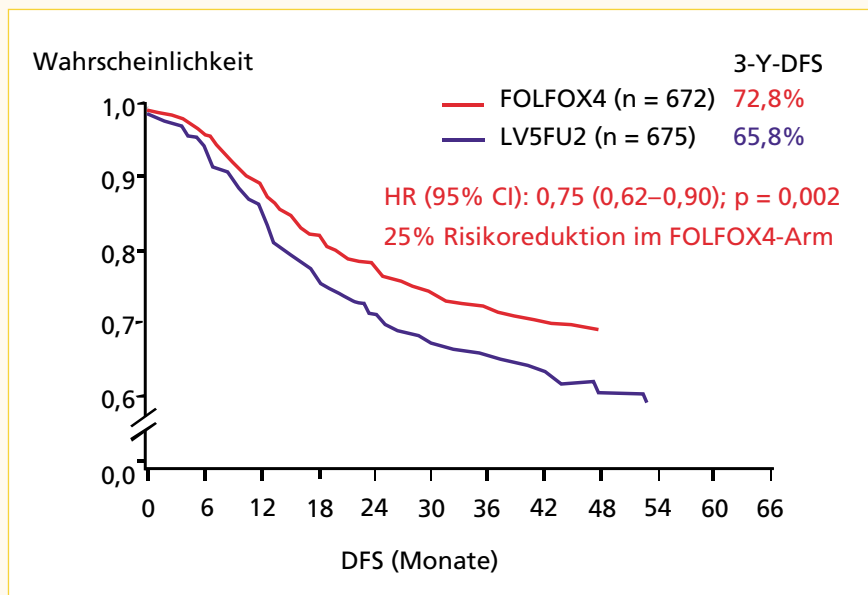


Abbildung: Krankheitsfreies Überleben bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III (n = 1347) mit FOLFOX4 gegenüber LV5FU2 nach einem Follow-up von mindestens 36 Monaten.

Frühstadium nach operativer Entfernung des Tumors. Wie der Studienleiter Professor Aimery de Gramont, Paris, berichtete, handelt es sich bei der MOSAIC-Studie um eine grosse internationale randomisierte Phase-III-Studie, in die 2246 Patienten mit erfolgreich reseziertem Dickdarmkarzinom im Stadium II (40% der Patienten) und Stadium III (60% der Patienten) einbezogen wurden. Zur anschliessenden Chemotherapie erhielten die Patienten randomisiert entweder eine FOLFOX-Behandlung mit 5-FU-LV und Oxaliplatin (85 mg/m² und LV 200 mg/m² plus 400 mg/m² 5-FU als Bolus gefolgt von 600 mg/m² als Infusion) oder die herkömmliche Standardtherapie 5-FU-LV. Die Behandlungsdauer war auf sechs Monate festgelegt. Als primärer Endpunkt galt das krankheitsfreie dreijahres-Überleben, sekundäre Endpunkte waren Sicherheit und Verträglichkeit sowie die Gesamtüberlebenszeit. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 44 Monaten betrug die rezidivfreie dreijahres-Überlebensrate mit Oxaliplatin 78,7 Prozent gegenüber 73,3 Prozent in der Vergleichsgruppe, was einer relativen Risikoreduktion von 24 Prozent

(p < 0,0008) entsprach. Noch ausgeprägter war der Unterschied im rezidivfreien Überleben bei Patienten im Stadium III: Im Gegensatz zur Vergleichsgruppe (65,8%) blieben hier 72,8 Prozent der FOLFOX-Patienten mehr als drei Jahre nach der Operation rückfallfrei; dies entspricht einer Reduktion des Rezidivrisikos um 25 Prozent (p = 0,002) (Abbildung). Die unerwünschten Wirkungen im FOLFOX-Arm umfassten sensorische Neuropathien (12%), die nach Ende der Behandlung allerdings in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wieder verschwanden. Professor de Gramont wertete diese Ergebnisse als bedeutenden Erfolg: Nicht nur bei metastasierendem Kolonkarzinom, sondern auch im Frühstadium (Stadium II/III) der Erkrankung profitieren die Patienten von der adjuvanten Kombinationstherapie auf Basis von Oxaliplatin. Oxaliplatin ist seit kurzem in Europa und den USA als Adjuvans in Kombination mit konventioneller Chemotherapie zur postoperativen Behandlung im Stadium III des Kolonkarzinoms zugelassen. In der Schweiz ist der Zulassungsantrag für die Indikationserweiterung bei der Swissmedic eingereicht.

Quelle:

Media Seminar («Adjuvant Therapy of colorectal cancer: what it means for patients») und Satellitensymposium («Changing standards in early stage colon cancer») Sanofi Aventis anlässlich des 29. Jahreskongresses der European Society for Medical Oncology (ESMO), 29. Oktober 2004, Wien.

Literatur:

1. André T., Corrado B., Mounedji-Boudiaf L. et al.: Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Eng J Med* 2004; 350: 2343–2351.

MedSciences
Dr. Claudia Reinke
4051 Basel

Eloxatin®: Zytostatikum. **Zusammensetzung:** Oxaliplatinum (praeparatio cryodesiccata) 50 mg bzw. 100 mg. **Indikationen:** Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folsäure. **Dosierung/Anwendung:** Eloxatin® wird in Wasser für Injektionszwecke (ppi) oder in 5%-iger Glukoselösung rekonstituiert und als intravenöse Infusion über 2 Stunden verabreicht. Die empfohlene Dosierung beträgt 85 mg/m² alle 2 Wochen. Oxaliplatin ist inkompatibel mit alkalischen oder NaCl-haltigen Lösungen und soll immer vor Fluoropyrimidinen verabreicht werden. **Kontraindikationen:** bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Oxaliplatin oder andere Medikamente, welche Platin enthalten; vor Beginn der ersten Anwendung auftretende Myelosuppression (Neutrophile < 2000/mm³ und/oder Thrombozyten < 50 000/mm³); vor Beginn der ersten Anwendung auftretende periphere sensorische Neuropathie mit Funktionseinschränkung; schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min); Stillzeit; Schwangerschaft. **Vorsichtsmassnahmen:** nur in spezialisierten medizinischen Einheiten verwenden! Infusion im Falle einer Extravasation abbrechen. Neurologische Verträglichkeit überwachen. **Nebenwirkungen:** Oxaliplatin hat eine dosislimitierende Neurotoxizität (meist reversible periphere sensorische Neuropathie); Neutropenien, Thrombopenien; Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen; Erhöhung der Leberenzymwerte (ALAT/ASAT); allergische Reaktionen; mässige Alopezie; febrile Neutropenie. **Interaktionen:** Oxaliplatin wird nicht durch das Cytochrom P450 metabolisiert. **Packungen:** 1 Durchstichfläschchen enthält 50 mg bzw. 100 mg Oxaliplatin zur Herstellung einer Infusionslösung. **Zulassungskategorie:** A. Ausführliche Informationen siehe «Arzneimittel-Kompendium der Schweiz». **Vertrieb:** Sanofi-Synthelabo (Schweiz) AG, Rue de Veyrot 11, 1217 Meyrin. Mise-à-jour DA, juin 2004.