

Länger rezidivfrei mit Oxaliplatin-Zugabe

Die standardmässige adjuvante Therapie beim Kolonkarzinom besteht aus der Kombination aus Fluorouracil und Leucovorin (FL). Gut belegt ist zudem, dass Oxaliplatin (Eloxatin®) die Effektivität dieser Kombination beim metastasierten kolorektalen Karzinom erhöht. Mit der kürzlich publizierten MOSAIC-Studie konnte gezeigt werden, dass von diesem Dreifachschema auch Patienten in einem früheren Krankheitsstadium ohne Metastasen profitieren.

Das Kolonkarzinom ist der Tumor mit der zweithöchsten Todesrate in der westlichen Welt. Wenn die Patienten nur einem potenziell kurativen Eingriff unterzogen werden, erleiden 40 bis 50 Prozent von ihnen ein Rezidiv und versterben schliesslich an einer metastasierten Erkrankung. Nachdem sich gezeigt hatte, dass die postoperative adjuvante Therapie mit Fluorouracil (5-FU) und Levamisol die Mortalität von Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium III um 33 Prozent verringert, wurden weitere Studien initiiert. Diese führten dazu, dass sich eine sechsmonatige Therapie mit 5-FU und Leucovorin (FL) als standardmässige adjuvante Chemotherapie im Stadium III etablieren konnte.

In mehreren Untersuchungen (1–4) konnte ausserdem gezeigt werden, dass durch Hinzunahme von Oxaliplatin, einem Platinderivat der dritten Generation, zu dieser Kombination eine der effektivsten Chemotherapien beim metastasierten Kolonkarzinom entsteht. Ob dieses Dreierschema die adjuvante Therapie auch in einem früheren Stadium des Kolonkarzinoms gegenüber FL noch verbessern kann, sollte die MOSAIC-Studie (5) klären.

Phase-III-Studie mit 2246 Patienten

Als Laufzeit der international geführten Phase-III-Studie wurden sechs Monate angesetzt; als primären Endpunkt hatte man das krankheitsfreie Überleben gewählt. Die beteiligten 2246 Patienten hatten eine komplette Resektion eines histologisch bestätigten Karzinoms im

Stadium II (T3 oder T4, N0, M0) oder III (jedes T, N1 oder N2, M0) hinter sich. Diese Operation durfte bei Beginn der Studie maximal sieben Wochen zurückliegen. Die Patienten gehörten der Altersgruppe zwischen 18 und 75 Jahren an und hatten einen Karnofsky Performance Index von mindestens 60. Ebenfalls gefordert war ein Spiegel des karzinoembryonalen Antigens (CEA) von unter 10 ng/ml. Als Ausschlusskriterium galt eine vorausgegangene Chemo-, Immun- oder Radiotherapie.

Für die MOSAIC-Studie wurden zwei Behandlungsgruppen mit jeweils 1123 Teilnehmern gebildet, die als adjuvante Chemotherapie über sechs Monate entweder 5-FU plus Leucovorin oder diese Kombination plus Oxaliplatin bekamen. In den demografischen Daten stimmten beide Gruppen gut überein. Dies galt sowohl für die Aufteilung nach Tumorstadien (60% Stadium III und 40% Stadium II) als auch für die mittlere Zeitspanne zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie (5,7 Wochen).

In der FL-Gruppe erhielten die Patienten pro Zyklus eine zweistündige Infusion von 200 mg/m² Körperoberfläche Leucovorin, nachfolgend einen Bolus von 400 mg/m² Körperoberfläche Fluorouracil und schliesslich zwei Infusionen zu 22 Stunden von 600 mg/m² 5-FU an zwei aufeinander folgenden Tagen. Insgesamt wurden zwölf Zyklen alle 14 Tage verabreicht. In der Parallelgruppe kam das gleiche FL-Schema zum Einsatz, ergänzt durch eine zweistündige Infusion von 85 mg/m² Oxaliplatin am Tag 1 eines jeden Zyklus. Oxaliplatin wurde über

eine entsprechende Vorrichtung gleichzeitig mit Leucovorin appliziert.

Rezidivrisiko um 23 Prozent gesenkt

Die geplante Anzahl von zwölf Zyklen erreichten in der FL-Oxaliplatin-Gruppe 74,7 Prozent der Behandelten, in der Kontrollgruppe ohne Oxaliplatin 86,5 Prozent.

Nach einem medianen Follow-up von 37,9 Monaten hatten in der Gruppe, die zusätzlich mit Oxaliplatin adjuvant behandelt worden war, 237 (21,1%) ein Rezidiv erlitten oder waren verstorben. In der Parallelgruppe waren es 293 (26,1%). Dies bedeutet einen signifikanten Rückgang des Rezidivrisikos um 23 Prozent. Der positive Effekt in dieser Grössenordnung durch zusätzliches Oxaliplatin errechnete sich durchgehend für alle Subgruppen, unabhängig vom Tumorstaging zu Beginn der MOSAIC-Studie.

Meist tolerable Toxizität

Was die Sicherheit der Kombination FL plus Oxaliplatin angeht, so fanden die Autoren der MOSAIC-Studie als häufigste Grad-3- oder Grad-4-Toxizitäten-Neutropenie, Diarrhö und Erbrechen. Neutropenien dieser Schweregrade traten

merksätze

- ▲ Durch Hinzunahme von Oxaliplatin lässt sich die Effektivität der adjuvanten Chemotherapie des Kolonkarzinoms mit dem Standardschema FL signifikant steigern.
- ▲ Das krankheitsfreie Überleben nach kompletter Resektion eines Tumors der Stadien II oder III verbesserte sich mit zusätzlichem Oxaliplatin in der MOSAIC-Studie um 23%.
- ▲ 1,8% der Patienten bekamen eine febrile Neutropenie; 12,4% eine periphere Neuropathie Grad 3, die nach einem Jahr noch bei 1,1% vorhanden war.

unter der Dreierkombination sehr viel öfter auf als unter FL (41,1% vs. 4,7%). Sie wurden jedoch nur bei der geringen Zahl von 20 Patienten durch Fieber oder Infektionen verkompliziert. Die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse lag in beiden Gruppen mit 5,7 Prozent (FL plus Oxaliplatin) respektive 6,5 Prozent (FL) etwa gleich hoch.

Eine periphere Neuropathie, für die Oxaliplatin bekannt ist, trat bei 12,4 Prozent der Patienten mit dem Schweregrad 3 auf. Nach einem Jahr waren solche Symptome noch bei 1,1 Prozent der Patienten vorhanden. Die Mortalität aufgrund

von Nebenwirkungen war in beiden Gruppen vergleichbar und lag auf einem niedrigeren Niveau als in anderen Studien. ▲

Angelika Bischoff

Quellen:

1. Andre, T. et al.: Multicenter phase II study of bi-monthly highdose leucovorin fluorouracil infusion, and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3560–8.
2. Giacchetti, S. et al.: Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of

metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136–47.

3. De Gramont, A. et al.: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–47.

4. Goldber, R.M. et al.: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 23–30.

5. Andre, T. et al.: Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343–51.