

Adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms

Erheblich weniger Rezidive mit neuem Therapieschema

CHICAGO – Im Rahmen einer grossen internationalen Studie zur adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms ist es gelungen, dank zusätzlicher Behandlung mit Oxaliplatin das Rezidivrisiko in beträchtlichem Ausmass zu verringern. Im Vergleich mit der bisherigen Standardtherapie nahmen Rezidive im Verlauf von drei Jahren relativ um 23 % und absolut um fast 5 % ab. Die Aufsehen erregenden Resultate wurden erstmals am 39. Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vom Studienleiter Professor Dr. Aimery de Gramont, Hôpital Saint-Antoine, Paris, vorgestellt.



Professor Dr. Aimery de Gramont

An der MOSAIC-Studie (Multi-center International Study of Oxaliplatin/5FU-LV in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) beteiligten sich insgesamt 2246 Patienten in 148 Zentren von 20 Ländern. Am meisten Patienten wurden in Frankreich, Grossbritannien, Spanien und Italien behandelt. Als einziges Schweizer Zentrum beteiligte sich das Universitätsspital Genf mit drei Patienten. Bei 60 % der Patienten war ein Kolonkarzinom im Stadium III (mit Lymphknotenbefall), bei 40 % im Stadium II (Tumor überschreitet Darmwand ohne Lymphknotenbefall) diagnostiziert worden.

Nach kompletter chirurgischer Tumorresektion wurden 1123 Patienten (Durchschnittsalter 61 Jahre) während sechs Monaten (zwölf Zyklen alle zwei Wochen) mit dem neuen Kombinationschemo-

pie-Schema FOLFOX4 behandelt. Die im FOLFOX4-Schema enthaltene zusätzliche Behandlung mit Oxaliplatin (zu Beginn jedes Zyklus jeweils Infusion von 85 mg/m² Oxaliplatin innerhalb von zwei Stunden), bildete den einzigen Unterschied zur Standardbehandlung der Vergleichsgruppe, die ebenfalls 1123

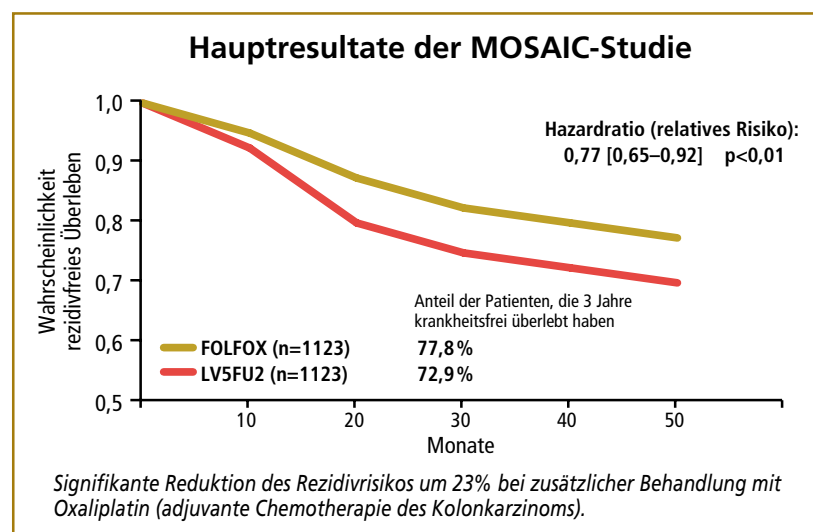
Patienten mit Durchschnittsalter 60 Jahre umfasste. Diese Vergleichstherapie (LV5FU2) bestand nur aus der hoch dosierten 2-Stunden-Infusion von Folinsäure (200 mg/m²), gefolgt von einem 5-Fluorouracil-Bolus (400 mg/m²) und einer niedrig dosierten, 22-stündigen, kontinuierlichen 5-Fluorouracil-Infusion (600 mg/m²) während zwei konsekutiven Tagen.

Oxaliplatin reduziert Rezidivrisiko um 23 %

Die Compliance war sehr gut, erhielten doch 75 % der Patienten alle zwölf FOLFOX4-Zyklen (86 % in der Kontrollgruppe). Die Patienten wurden anschliessend während durchschnittlich 37,2 Monaten nachkontrolliert (klinische Unter-

suchung, bildgebende Verfahren, Messung des Tumormarkers CEA). Im Laufe von drei Jahren blieben 77,8 % der mit FOLFOX4 behandelten Patienten ohne Rezidiv, 4,9 % mehr als in der Kontrollgruppe (72,9 % krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben). Die erzielte Differenz ist statistisch hoch signifikant. Die zusätzliche Oxaliplatin-Therapie reduzierte das Rezidivrisiko um 23 %. Die überlegene therapeutische Wirksamkeit von FOLFOX4 war in allen Patientenuntergruppen nachweisbar. Bei Patienten mit einem Stadium-III-Kolonkarzinom betrug die Reduktion des Rezidivrisikos 24 %, im Stadium II 18 %.

Mit dem FOLFOX4-Schema steht eine gut verträgliche adjuvante Behandlung zur Verfügung. Die Gesamtmortalität während der Behandlung war in beiden Studienarmen gleich (0,5 %). Im FOLFOX4-Arm machte sich bei 12,4 % der Patienten als bekannte Nebenwirkung von Oxaliplatin eine periphere sensorische Neuropathie vom Grad 3 bemerkbar (Parästhesien oder Dysästhesien mit funktioneller Beeinträchtigung bei alltäglichen Verrichtungen). Die MOSAIC-Studie wies nach, dass sich diese Nebenwirkung nach der Therapie häufig wieder zurückbildet. Nach einem Jahr wurde nur noch bei 1 % der Patienten eine Grad-3-Neuropathie festgestellt.



Metastasiertes Kolorektalkarzinom

Länger leben mit hochwirksamer Chemotherapie

CHICAGO – Eine neue amerikanische Studie hat eindrücklich nachgewiesen, dass die FOLFOX4-Chemotherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom als überlegene Primärtherapie gelten kann. Die Behandlung, die Oxaliplatin enthält, bewirkte einen Überlebensvorteil von fast fünf Monaten. „Für Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die demnächst mit dem Tod rechnen müssen, ist es höchst bedeutsam, wenn sie fünf Monate länger leben können“, betonte der Studienleiter Dr. Richard Goldberg, Mayo Clinic Cancer Center, Rochester, Minnesota, USA, am 39. ASCO-Jahreskongress.

An der Studie N9741, die von der North Central Cancer Treatment Group koordiniert wurde, beteiligten sich in ganz Nordamerika 140 Zentren mit 795 Patienten, bei denen ein metastasiertes Kolorektalkarzinom diagnostiziert worden war. Randomisiert wurden drei Behandlungsgruppen gebildet:

- FOLFOX4-Therapieschema (Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin=Folinsäure).
- IFL-Schema, das in den USA bisher für die Primärtherapie als Standardschema galt (Irinotecan/ Bolus von 5-Fluorouracil und Leucovorin). In der Studie wurde damit die Kontrollgruppe behandelt.

- IROX-Therapieschema (Irinotecan/ Oxaliplatin).



Dr. Richard Goldberg

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 22 Monaten resultierte für die FOLFOX4-Gruppe eine signifikant längere Überlebenszeit (median 19,5 Monate gegenüber 14,8 Monaten in der Kontrollgruppe). Mit dem IROX-Schema lag die Überlebenszeit dazwischen (17,4 Monate). „Der Überlebensvorteil von fast fünf Monaten stellt nur einen Mittelwert dar – manche Patienten gewannen durch die FOL-

FOX4-Therapie weit mehr Lebenszeit“, ergänzte Dr. Goldberg.

Das 1-Jahres-Überleben betrug mit FOLFOX4 72 %, mit der bisherigen Standardtherapie IFL 59 % und mit IROX 67%. Die Zeit bis zur Progression betrug im Mittel 8,7 (FOLFOX4) und 6,9 Monate (IFL). Die Ansprechrate auf FOLFOX4 war signifikant höher (45 % gegenüber 31 %). Manche Nebenwirkungen, die häufig durch Chemotherapien ausgelöst werden, traten mit FOLFOX4 seltener auf, z.B. Infektionen, Durchfall, Erbrechen, Haarausfall.

Fortschritte bei der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms

- Bis kurz vor 1990 stand keine Chemotherapie nach der Kolonkarzinom-Operation zur Verfügung.
- Die erste adjuvante Chemotherapie, die sich als Standardbehandlung durchsetzte, bestand aus dem Zytostatikum 5-Fluorouracil und dem Antihelminthikum/Immunistimulans Levamisol.
- Diese Behandlung wurde vor fast zehn Jahren durch die Standardtherapie 5-Fluorouracil/Leucovorin abgelöst. Leucovorin (=Folinsäure) verstärkt die zytotoxischen Wirkungen von 5-Fluorouracil.
- Jetzt ist das FOLFOX4-Schema daran, neuer Standard der adjuvanten Chemotherapie des Kolonkarzinoms zu werden. FOLFOX4 besteht aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und dem Zytostatikum Oxaliplatin, einem Platinderivat der dritten Generation.
- FOLFOX4 hat als erste Kombination im Vergleich zur bisherigen Standardbehandlung überlegene Resultate erzielt. Dank Oxaliplatin-Zusatz gelang es in der MOSAIC-Studie, Rezidive im Verlauf von drei Jahren absolut um fast 5 % und relativ um 23 % zu reduzieren.
- Beim metastasierten Kolorektalkarzinom hat sich die FOLFOX4-Chemotherapie als überlegene First-Line-Behandlung erwiesen. Eindrückliche Resultate lieferte die Studie N9741 der North Central Cancer Treatment Group.

Zu febriler Neutropenie kam es nur bei 0,7 % (im Kontrollarm bei 0,1 %).

Adjuvante Chemotherapie beim Kolonkarzinom

- Adjuvante Chemotherapie bedeutet zusätzliche Behandlung nach potenziell kurativer Tumoroperation.
- Mit adjuvanter Therapie werden verbliebene maligne Zellen vernichtet.
- Im Stadium III (Kolonkarzinom mit Lymphknotenbefall) gehört die adjuvante Chemotherapie zur Standardbehandlung.
- Im Stadium II (Tumor überschreitet Darmwand, aber kein Lymphknotenbefall) kann eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden (z.B. im Rahmen klinischer Studien oder bei erhöhtem Rezidivrisiko).
- Im Stadium I (Tumor beschränkt sich auf die Darmwand) wird keine adjuvante Chemotherapie empfohlen.

Quelle: Deborah Berg: Pocket Guide to Colorectal Cancer, Jones and Bartlett Publishers, Boston, 2003, S. 179–196

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: Sanofi-Synthelabo (Schweiz) AG
Redaktion: Alfred Lienhard, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patricia Stachniss

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.