

Rak okrężnicy

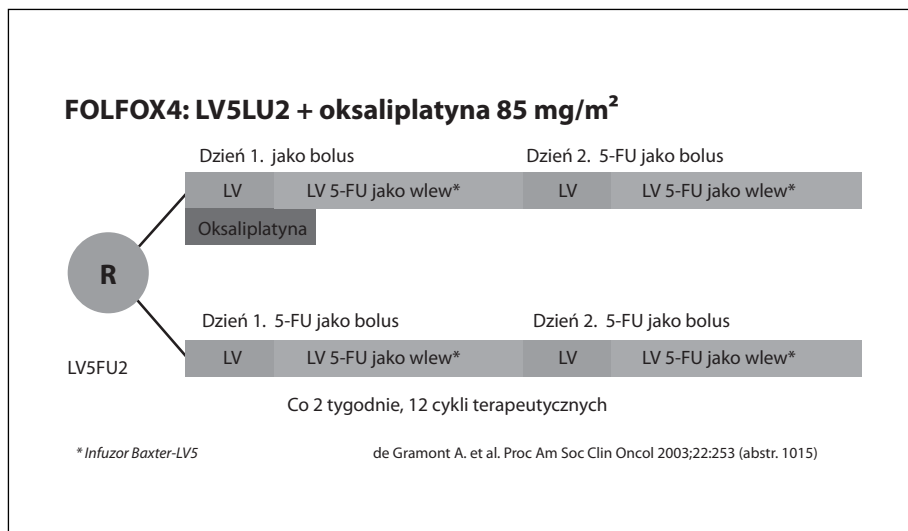
Badanie MOSAIC, część 1, chemioterapia adiuwantowa

U prawie połowy wszystkich potencjalnie leczniczo operowanych chorych na raka jelita grubego występują nawroty i chorzy ci umierają w następstwie późniejszych przerzutów.

Gdy już udowodniono skuteczność oksaliplatin w terapii raka okrężnicy z przerzutami, o czym świadczą zwłaszcza dane uzyskane ze schematu FOLFOX przez francuski zespół roboczy zgrupowany wokół de Gramonta, zaczęto ją stosować również ze wskazań adiuwantowych.

Wyniki międzynarodowego wielodyscyplinarnego badania MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) otworzyły nowe perspektywy przed adiuwantowym leczeniem raka okrężnicy (André T. et al. NEJM 2004;350:23433-51). Do tego prospektywnego randomizowanego badania włączono ogółem 2246 chorych w stadium II i III, których w trakcie każdej z 6-miesięcznych terapii leczono, stosując bolus, a także wlew 5-FU/FA ± oksaliplatyna.

SCHEMAT BADANIA



LV5FU2 + oksaliplatyna

Kwas folinowy 200 mg/m²/wlew 2-godzinny dzień 1. + 2.

5-FU 400 mg/m² jako bolus + 5-FU 600 mg/m² jako wlew 22-godzinny dzień 1. + 2.

Oksaliplatyna 85 mg/m² jako wlew 2-godzinny dzień 1.

co 14 dni, 12 cykli

LV5FU2

Kwas folinowy 200 mg/m²/wlew 2-godzinny dzień 1. + 2.

5-FU 400 mg/m² jako bolus + 5-FU 600 mg/m² jako wlew 22-godzinny dzień 1. + 2.

co 14 dni, 12 cykli

KRYTERIA DOBORU CHORYCH

- Chorzy po resekcji R0 z rakiem okrężnicy w stadium II i III.
- Początek leczenia w ciągu 7 tygodni po wycięciu guza.
- Brak wcześniejszej chemio-, immuno- i radioterapii.
- WHO PS ≤ 2.
- Wiek 18-75 lat.

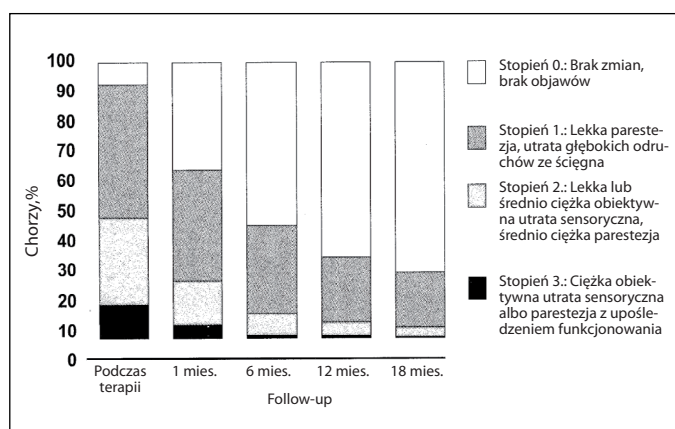
Cel: Pierwotny – przeżycie bez objawów choroby, wtórny – toksyczność, przeżycie całkowite.

TOKSYCZNOŚĆ

Istotne znaczenie w badaniu terapii nowotworów przypisuje się toksyczności. Umieralność kojarzona z terapią była w obu grupach jednakowo niska (0,5%). Główne objawy toksyczności to biegunka, neutropenia i wymioty, przy czym stopień 3.-4. neutropenii występował wyraźnie częściej w terapii zawierającej oksaliplatynę (41,1% vs. 4,7% w grupie kontrolnej), ale do gorączki/infekcji prowadził zaledwie w 1,8% wobec 0,2%.

Ważny problem stanowi neurotoksyczność. W grupie oksaliplatin 92,1% chorych cierpiało na neuropatię obwodową, jednak stopień 3. lub wyższy występował tylko u 12,4%. Objawy były najczęściej odwracalne. U 1,1% toksyczność 3. stopnia utrzymywała się jeszcze po upływie 12, a u 0,5% 18 miesięcy.

Częstotliwość występowania i przebieg objawów neurosensorycznych w grupie otrzymującej oksaliplatynę					
Stopień	W okresie leczenia (n = 1106)	Po 1 mies. (n = 1092)	Po 6 mies. (n = 1058)	Po 12 mies. (n = 1018)	Po 18 mies. (n = 967)
	Liczba (%)				
0	87 (7,9)	424 (38,8)	624 (59,0)	718 (70,5)	737 (76,3)
1	533 (48,2)	439 (40,2)	338 (31,9)	240 (23,6)	192 (19,8)
2	349 (31,6)	174 (15,9)	82 (7,8)	49 (4,8)	33 (3,4)
3	137 (12,4)	55 (5,0)	14 (1,3)	11 (1,1)	5 (0,5)



Rak okrężnicy

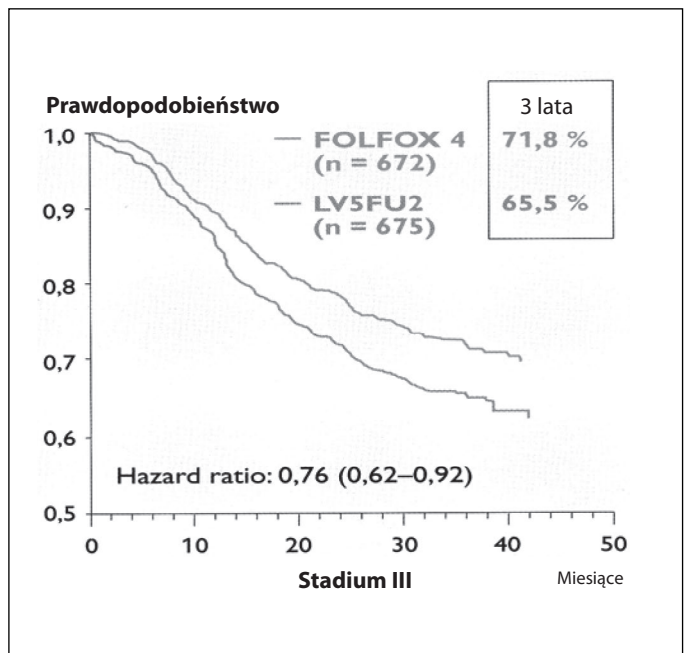
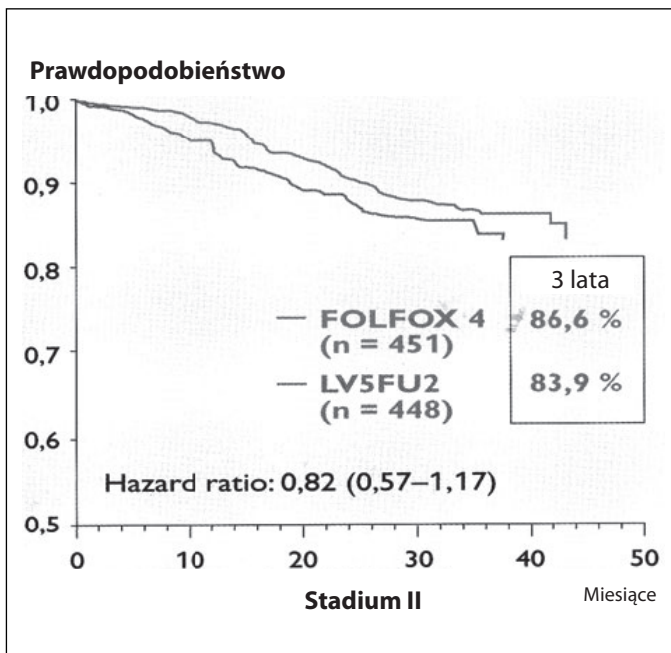
Badanie MOSAIC 3, 3-letnie DFS, chemioterapia adiuwantowa

Po upływie średnio 38 miesięcy obserwacji po leczeniu okazało się, że przeżycie bez objawów choroby w grupie otrzymującej oksaliplatinę wyniosło 78,2% wobec 72,9% w grupie otrzymującej LV5FU (p = 0,01). Oznacza to 4-6% wzrost. Tym samym skojarzenie 5-FU/kwas folinowy z oksaliplatiną wzbogaca terapię nawet w warunkach leczenia adiuwantowego. Przeżycia 3-letnie wybrano celowo, ponieważ po pierwsze większość nawrotów zdarza się właśnie w pierwszych 3 latach, po drugie taki termin umożliwia szybkie przeniesienie wyników do praktyki onkologicznej.

Terapia oksaliplatiną wykazała korzyści zarówno w analizie całej grupy, jak i podgrup.

Korzystne działania obserwowano zwłaszcza u osób w stadium III z zajętymi węzłami chłonnymi. Korzyść odnieśli również chorzy w stadium II, co zostało przedstawione na rycinie poniżej. Różnica nie była jednak znamienna, ponieważ badanie nie było pod tym kątem zaplanowane statystycznie.

André et al. NEJM 2004; 350:23	FL + oksaliplatiną n = 1123	FL n = 1123
Follow-up		
Średnia (miesiące)	37,9	37,8
DFS 3-letnie	78,2	72,9
Epizody	237 (21,1%)	293 (26,1%)
Nawroty	208 (18,5%)	279 (24,8%)
Przerzuty	169 (15,0%)	229 (20,4%)
Drugi [metachroniczny – przyp. red.] rak okrężnicy	6 (0,5%)	9 (0,8%)
Wznowa miejscowa	38 (3,4%)	51 (4,5%)
Zgon bez nawrotu	29 (2,6%)	14 (1,2%)



Aktualizacja wyników badania przedstawiona podczas ASCO 2007 (de Gramont A. et al. ASCO 2007, Abstr. #4007) potwierdziła istnienie znamiennej różnicy co do DFS również po 5 latach na korzyść FOLFOX w porównaniu z terapią 5-FU/kwas folinowy.

MOSAIC: DFS		
5 lat (czerwiec 2006)	FOLFOX4 (n = 1123)	LV5FU2 (n = 1123)
Średnie follow-up (mies.)	73,5	73,4
Epizody (%)	27,1	32,1
DFS (%)	73,3	67,4
HR/korzyść bezwzględna (%)	0,80%/5,9%	
Wartość p	0,003	

Na podstawie tych danych FOLFOX 4 jest standardem w adiuwantowej terapii raka okrężnicy w stadium III.

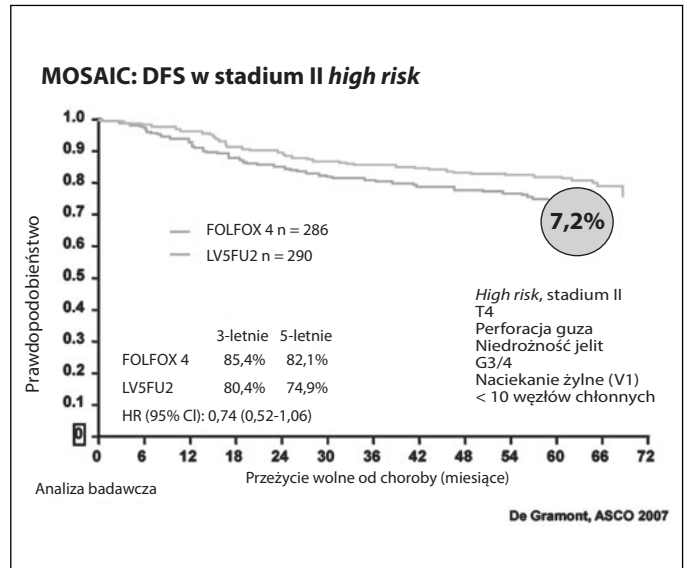
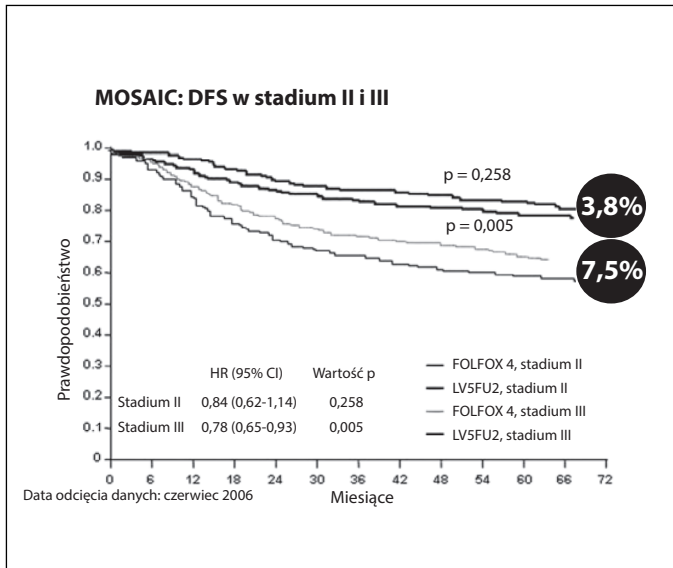
Rak okrężnicy

Badanie MOSAIC, 5-letnia aktualizacja, chemioterapia adiuwantowa

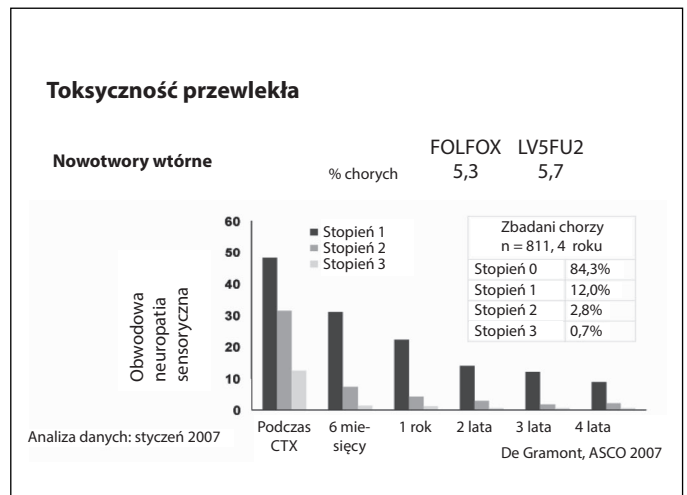
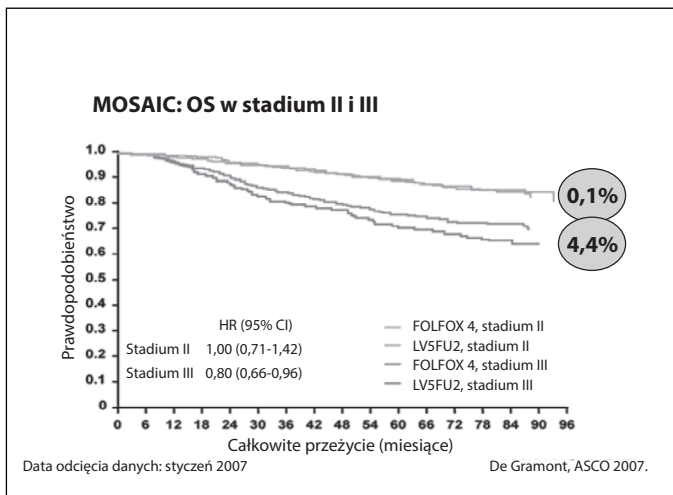
Pięcioletnia aktualizacja została przedstawiona na ASCO 2007 (de Gramont A. et al. ASCO 2007, Abstr. #4007). Patrz także Andre T. i wsp. (J Clin Oncol 2009; 27:3109-16).

Po raz pierwszy wykazano znamiennej korzyść dla przeżywalności całkowitej (OS), jaką niesie podawanie FOLFOX chorym w stadium III wg klasyfikacji UICC (redukcja ryzyka – 20%).

W stadium II, zgodnie z oczekiwaniami, nie wykryto znamiennej różnicy dla DFS i OS (przeżyć całkowitych), ponieważ badanie nie było na to statystycznie ukierunkowane. U chorych z guzami w stadium II z czynnikami ryzyka, a mianowicie z guzem T4, perforacją guza, niedrożnością jelit, G3/4, naciekaniem żylnym i mniej niż 10 usuniętymi węzłami chłonnymi, absolutna korzyść wyniosła jednak 7,2% dla DFS po terapii FOLFOX.



Neurotoksyczność 2. lub 3. stopnia w czasie obserwacji miało 3,5% chorych.



Wniosek: Zalety skojarzonej terapii na bazie oksaliplatyny adiuwantowej u chorych na raka okrężnicy w stadium III znalazły potwierdzenie.

ANALIZA PODGRUP CHORYCH WYSOKIEGO RYZYKA W STADIUM II

(Teixeira L. et al. ASCO 2010, Abstr. 3524)

Randomizacji pomiędzy grupę FOLFOX i 5-FU/LV poddano 503 chorych w stadium II z czynnikami wysokiego ryzyka (*high risk* – HR) (T4 i/lub < 12 LK) i 396 chorych w stadium II, bez czynników ryzyka (*low risk* – LR). Średni czas obserwacji wynosił 6 lat. U chorych z czynnikami wysokiego ryzyka w stadium II współczynnik ryzyka dla DFS wynosił 0,72, a dla całkowitego przeżycia 0,81 (CI 0,52-1,26) na korzyść FOLFOX. Oznacza to nieistotną statystycznie przewagę 2,3% dla 6-letniego okresu przeżycia całkowitego w grupie wysokiego ryzyka na rzecz FOLFOX w stosunku do 5-FU/LV. Chorzy w stadium II, z niskimi czynnikami ryzyka, nie odnoszą korzyści z terapii oksaliplatyną.

Wniosek: FOLFOX stanowi opcję leczenia dla chorych wysokiego ryzyka w stadium II, nie jest jednak zalecany u chorych w stadium II z niskimi czynnikami ryzyka.