

Novinky ze světa cetuximabu

Tomáš Svoboda

Komplexní onkologické centrum FN Plzeň

Cetuximab v neadjuvantní léčbě kolorektálního karcinomu s neresekabilními metastázami

Prognóza metastatického kolorektálního karcinomu není příliš dobrá, přesto došlo v posledních 20 letech k jejímu výraznému zlepšení. Hlavním momentem, díky němuž k tomuto došlo, je pokrok v chirurgických metodách léčby především v těch případech, kdy je metastaticky postižen pouze jeden orgán (např. v Nizozemí došlo k 2,5násobnému zvýšení počtu výkonů jaterní chirurgie). Samozřejmě je potenciální resekabilita založena na celé řadě faktorů, které souvisejí jak s daným pracovištěm (kvalitní spolupráce mezi onkologem a chirurgem, zkušenosti operátora, vybavení), tak s pacientem či vlastním nádorovým onemocněním (velikost, počet a lokalizace metastáz, dosažený DFS, komorbidita a další).

Jelikož v řadě případů je metastatické onemocnění primárně neresekabilní nebo resekabilní jen potenciálně, nabízí multimodální léčba se zařazením neadjuvantní chemoterapie pacientům jedinou možnost, být léčen kurativně. O přínosu spojeném s tímto postupem není pochyb, již v dávno publikovaných pracích bylo doloženo 5 a 10leté přežití kolem 33 % a 25 %, zatímco při samostatné léčbě paliativní chemoterapií nepřesahovalo OS hranici 2 let. Na počátku tohoto období byla chemoterapie založena na dubletu s fluorouracilem, který byl posléze doplněn o nová léčiva do podoby režimů FOLFOX nebo FOLFIRI dosahujících RR kolem 50 %. Možností, jak dále zlepšit počty odpovědí následných resekcí (pokud možno R0) a prodloužit přežití, je polychemoterapie s kombinací všech účinných léčiv (FOLFOXIRI, FOLFIRINOX). Ta je ale spojena s vyšší toxicitou a benefit nebyl v řadě studií statisticky významný. Bylo tedy třeba i nadále hledat vhodnější způsob léčby. Jako v současné době optimální postup se jeví běžné režimy cytostatické léčby doplnit o léčbu cílenou. V terapii kolorektálního karcinomu našly uplatnění jak antiangiogenní látky (především bevacizumab), tak inhibitory EGFR – cetuximab a panitumumab.

Zatímco v původních studiích s cetuximabem CRYSTAL (v kombinaci s režimem FOLFIRI) a OPUS (v kombinaci s režimem FOLFOX), i když nebyly cíleny neadjuvantně, došlo v ramenech

s chemobioterapií ve srovnání se samostatnou chemoterapií ke zvýšení počtu léčebných odpovědí o přibližně 20 % na hodnoty RR téměř 60 % a bylo provedeno 2,5x více R0 resekcí, v primárně neadjuvantní studii CELIM (cetuximab s FOLFIRI nebo FOLFOX) bylo u WT KRAS nemocných dosaženo RR 70 % (71 % s režimem FOLFIRI a 76 % s FOLFOX, zatímco ve skupinách se samostatnou chemoterapií pouze 44 % a 39 %) a R0 resekcí výkon byl proveden u 34 % nemocných. V podobně koncipované studii PRIME s panitumumabem s režimem FOLFOX však byl zaznamenán pouze trend ke zvýšení počtu léčebných odpovědí ve prospěch kombinované léčby (55 % vs. 45 %, $p = 0,07$). Statisticky významné byly rozdíly v počtech odpovědí ve studii s bevacizumabem (45 % vs. 35 %), jednalo se však o kombinaci s režimem IFL, který není v klinické praxi používán, navíc byly tyto počty nižší než v případě cetuximabu. V další studii byl bevacizumab podáván s režimem FOLFOX/XELOX, ale proti samostatné chemoterapii nebylo prokázáno zvýšení RR (38 % vs. 38 %), ani počtu R0 resekcí výkonů a přes zlepšení PFS nedošlo ke zmenšení jaterních metastáz.

Zapotřebí je z hlediska operability rovněž přihlédnout k možné toxicitě jednotlivých látek. Podávání oxaliplatiny bývá provázeno sinusoidální obstrukcí, irinotecan je spojen s rizikem vzniku steatofibrózy a při jejich současné aplikaci je vznik jaterního poškození výrazně častější a mohl by omezit eventuální možnost provedení resekce. Tuto skutečnost navíc potvrzuje řada prací, ve kterých lze doložit zvýšení morbidita a mortality. Perioperační morbiditu navíc ovlivňuje také počet aplikovaných cyklů léčby, kdy dosahuje 14 % u pacientů chemoterapií neléčených, ale 19 % po aplikaci ≤ 5 cyklů, již 42 % při 6–9 cyklech a dokonce 62 % po ≥ 10 cyklech neadjuvantní chemoterapie. Léčba bevacizumabem je spojena s vyšším rizikem hojení ran a hepatotoxicity a lék by tedy neměl být podáván v intervalu asi 6 týdnů před operací. Navíc je vhodné neadjuvantní léčbu zkrátit, neboť i při jejím delším podávání již další zlepšení vyhlídek pacienta na možné provedení resekce a její radikalitu příliš neovlivní. Této tendenci nahrávají také současné doporučení, na jejichž základě není nutné a zřejmě ani vhodné dosažení kom-

pletní regrese nálezu, neboť stejně bude zřejmě lepší i při negativním grafickém nálezu resekci provést a naopak orientace, přesnost a radikalita chirurga bude při dosažení CR ztížena.

Přestože byly provedeny také studie s polychemoterapií FOLFOXIRI či FOLFIRINOX v kombinaci s cílenými léčivy bevacizumabem a cetuximabem, většinou dominovala jejich větší toxicita, která si vyžádala podávání nestandardně snížených dávek cytostatik a spíše převládala zlepšené počty RR (kolem 80 %). PFS však v nich byl zlepšen buď jen minimálně, nebo nepříliš významně.

Závěrem lze konstatovat, že dosud není jednoznačně definováno, jakým způsobem přistupovat k lokálně pokročilému a primárně operabilnímu metastatickému kolorektálnímu karcinomu. Komparace předoperační a adjuvantní systémové léčby nebyla zatím provedena nebo nemáme potřebná data k dispozici. Pokud bychom extrapolovali závěry z podobných studií u karcinomu rekta, dalo by se spíše přiklonit k výhodnosti podání onkologické léčby před chirurgickým výkonem. Tento postup je rovněž doporučován v případě hraničně operabilních a v první době neoperabilních metastáz. Jak bylo v souhrnu doloženo, je vhodné podat terapii dosahující nejvyššího počtu léčebných odpovědí, přitom relativně dobře tolerovanou a pokusit se o dosažení snížení počtu metastáz a jejich zmenšení (nikoliv kompletní remise onemocnění) v časovém horizontu maximálně 3–4 měsíců. V současnosti je nejlepších výsledků (a tím pádem přenesení i nejlepšího přežití díky vyššímu počtu R0 resekcí) dosahováno režimy typu FOLFOXIRI, nebo u KRAS WT tumorů klasické chemoterapie FOLFOX či FOLFIRI v kombinaci s cetuximabem. Z hlediska toxického profilu je zařazení cílené léčby právě u těchto pacientů nejpřínosnější a mělo by být jednoznačně upřednostněno.

Cetuximab:

Novinky z konference ESMO 2011

Na letošní konferenci ESMO (23.–27. 9. 2011, Stockholm, Švédsko) byla prezentována řada prací zabývajících se podáváním cetuximabu u různých nádorových onemocnění. Wasan, a kol. předvedli výsledky studie fáze II. s intermitentní chemoterapií + kontinuálním nebo intermitentním podá-

váním cetuximabu v 1. linii léčby metastatického WT-KRAS kolorektálního karcinomu (COIN-B). Lék byl podáván ve 12týdenním režimu v kombinaci s oxaliplatinovým režimem s následným přerušením a pokračováním ve stejné podobě v případě progresu, nebo s přerušením pouze chemoterapie při pokračování v aplikaci samotného cetuximabu, ke kterému byla při PD opět přidána stejná chemoterapie, v obou případech na dalších 12 týdnů. Léčba v prvním, intermitentním rameni byla v porovnání s terapií cetuximabem kontinuální, spojena s kratší dobou PFS (3,1 vs. 6,0 měsíců, HR 0,67, $p = 0,039$), ale v mediánu OS nebyly zjištěny významnější rozdíly (20,1 vs. 18,4 měsíce). Reintrodukce léčby proběhla ve skupině s kompletním přerušením u 66% pacientů s mediánem 16 týdnů a 25% nemocných mělo 2 a více léčebných pauz, v rameni s pokračujícím cetuximabem došlo k opětovnému přidání chemoterapie u 43% pacientů, ale při mediánu doby bez chemoterapie 24 týdnů a 12% nemocných mělo cytostatickou léčbu přerušeno 2 a vícekrát.

Studie COIN-B prokázala, že lze cetuximab podávat různým způsobem intermitentně. Kontinuální režim v podobě udržovací (maintenance) léčby byl spojen s delším intervalem bez chemoterapie a delší dobou do progresu a úmrtí. Toxicita v obou skupinách byla srovnatelná, většinou pouze G1 a 2 a s nepatrně zvýšenou frekvencí kožního rashe, průjmu a periferní neuropatie v rameni s kontinuální aplikací. Vhodnost udržovací léčby cetuximabem by měla potvrdit studie III. fáze.

Velký význam cetuximabu v terapii tohoto onemocnění podtrhují aktualizované výsledky studie CELIM prezentované Folprechtem a kol. V jejím rámci byli pacienti s neresekabilními metastázami v játrech (počet ≥ 5 metastáz, inoperabilní z technických důvodů pro infiltraci důležitých struktur nebo nedostatečné velikosti zdravého zbylého jaterního parenchymu) randomizováni k cetuximabu podávanému s režimem FOLFOX 6 nebo FOLFIRI. Možnost provedení resekce byla přehodnocena po 8 cyklech, kdy byli nemocní odoperováni a následně absolvovali dalších 6 sérií

kombinované léčby, nebo pokračovali 4 cykly před dalším zhodnocením odpovědi a resekability. Dříve publikované výsledky hovořily ve prospěch kombinace cetuximabu s oxaliplatinovým režimem, která měla proti režimu s irinotecanem poněkud vyšší počty CR a PR (68% vs. 57%) i R0 resekci (38% vs. 30%). Léčebných odpovědí bylo výrazně více u pacientů s WT-KRAS tumory proti nemocným s KRAS mutovaným (70% vs. 41%), v počtu R0 resekci se tyto podskupiny příliš nelišily (33% vs. 30%).

Poslední čerstvá data v rameni s oxaliplatinou vs. irinotecanem prokázala medián PFS 11,2 vs. 10,5 měsíce (HR 1,15) a medián OS 35,7 vs. 29,0 měsíce (HR 1,09, v celkové populaci 33,1 měsíce), tedy bez významného rozdílu, ale delší než v dosud publikovaných studiích 1. linie léčby metastatického kolorektálního karcinomu. Podle stavu KRAS činily mediány těchto intervalů ve skupině s WT proti mutovaným 11,9 vs. 9,9 měsíce u PFS a 36,1 vs. 27,4 měsíce u OS. U pacientů s WT KRAS byly mediány v obou léčebných ramenou shodné (12,1 vs. 11,5 měsíce, HR 1,09), ale medián OS byl delší při léčbě v kombinaci s irinotecanem (41,6 vs. 36,8 měsíce, HR 1,01).

Nejdůležitějším výstupem je potvrzení benefitu spojeného s provedením resekčního výkonu. Pokud byla provedena R0 resekce, došlo oproti pacientům bez jejího dosažení k téměř zdvojnásobení PFS s přibližně 10 na 18 měsíců i OS s asi 25 na 48 měsíců. K dispozici jsou již také závěry hodnotící medián DFS podle počtu metastáz. Zatímco v celé populaci činil 9,9 měsíců (u WT-KRAS 11,5 měsíců), v podskupinách s méně než 5,5–10 a více než 10 metastázami byl 16,8, resp. 8,2 a 2,5 měsíce ($p < 0,001$, přestože v poslední skupině byli pouze 3 nemocní). Výsledky byly potvrzeny také hodnocením chirurgů, kteří po neadjuvantní léčbě s cetuximabem pozorovali na rozdíl od vstupních dat založených na grafických vyšetřeních CT a MR výrazné zvýšení počtu pacientů s resekabilním onemocněním. Vypovídají také o nutné multiborové spolupráci, neboť i přes dlouhodobější přežití je u nemocných po R0 resekci medián DFS na hranici 10 měsíců stále neuspokojivý, i když

je ovlivněn zejména špatným přežitím pacientů s větším počtem metastáz. Efekt obou režimů podávaných v kombinaci s cetuximabem (FOLFOX 6 a FOLFIRI) byl srovnatelný a po provedené R0 resekci bylo dosaženo 3 a 4letého OS v 64% a 49%, což jsou výborné výsledky neporovnatelné s pacienty léčenými pouze systémovou léčbou bez zařazení chirurgie (HR 2,34, $p = 0,002$).

Na kongresu ESMO Samyshkin, a kol. prezentovali rovněž nákladovou efektivitu cetuximabu v porovnání s bevacizumabem a panitumumabem v první linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu s WT-KRAS tumory ve Velké Británii. Nákladové efektivitě je totiž celosvětově věnována stále větší pozornost a Velká Británie také díky své kontrolní instituci NICE v tomto ohledu hraje prim, když řada nových léčiv nebo režimů v zemi nedostane doporučení a jejich využití je tak silně omezeno. V rámci hodnocení byly porovnávány kombinace panitumumabu s FOLFOX a bevacizumabu s FOLFOX/XELOX vs. chemoterapie samostatná a kombinace cetuximabu s FOLFIRI vs. samotné FOLFIRI. Samozřejmě, že náklady spojené s podáváním cytostatik byly nižší, než při přidání cílené léčby, navíc režim FOLFIRI byl spojen s významnou úsporou proti režimům na bázi oxaliplatin (necelých 24 vs. 57 a 71 tisíc £). Jako nejvíce nákladově efektivní se při hodnocení ICER/QALY (náklady vynaložené na rok získaného kvalitního života) pak jevila kombinace FOLFIRI s cetuximabem (30,6 tisíce £), než FOLFOX s panitumumabem (cca 72,5 tisíce £). Režim chemoterapie a bevacizumabu pak dosahoval nákladů ve výši cca 89,5 tisíce £. Při porovnání léčebných možností u nemocných s WT KRAS tumory se cetuximab jeví v 1. linii léčby jako nejvýhodnější a navíc náklady s touto léčbou spojené nedosahují ani výše, která je ve Velké Británii považována za všeobecně akceptovatelnou.

MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.

KOC FN Plzeň

Doudlevecká 69, 301 33 Plzeň

svobodat@fnplzen.cz
