

Nejmodernější anti-EGFR cílená léčba u metastazujícího kolorektálního karcinomu

2. edukační setkání středo-evropských onkologů organizované skupinou CECOG

26. dubna 2013 proběhlo v Praze druhé edukační setkání onkologů organizované skupinou CECOG (Central European Cooperative Oncology Group). Cílem CECOG je šíření nejnovějších poznatků v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu (mCRC). Pro českou onkologii je toto téma nanejvýš zajímavé, protože se řadíme mezi státy na smutných předních místech v incidenci a mortalitě na toto onemocnění. Odhady pro rok 2013 hovoří o 8764 nových případech CRC, přičemž více než polovina z nich bude v době diagnózy ve stadiu III a IV. CECOG zorganizovala studie CORE-1 a CORE-2, jejichž cílem bylo zhodnotit možnosti léčby pacientů s neresekabilním mCRC. CORE-1 ukázala, že riziko progresu choroby a mortalita byly při kombinaci FOLFOX6 nebo FOLFIRI s cetuximabem významně nižší u pacientů s divokým typem KRAS v porovnání s pacienty s mutací tohoto genu. Mezi oběma režimy chemoterapie nebyl zjištěn významný rozdíl z hlediska přežití bez progresu choroby (PFS). CORE-2 ukázala, že cetuximab lze podávat synchronizovaně s FOLFOX4 pouze jednou za 2 týdny v dávce 500–700 mg/m² při dosažení srovnatelné účinnosti a bezpečnosti jako při podávání 250 mg/m² každý týden. To umožňuje zjednodušit terapeutický režim a snížit náklady na léčbu.

V roce 2012 byla vytvořena první mezinárodní doporučení pro léčbu mCRC. Stav každého pacienta s mCRC by měl posoudit multidisciplinární tým, který stanoví terapeutický cíl, strategii léčby a zvolí terapii. Zásadní je vybrat pacienty s možnou resekcí metastáz buď primárně, nebo po konverzi iniciálně neresekabilního nálezu. Cílem »konverzní« chemoterapie je maximální zmenšení velikosti metastáz a vymizení mikrometastáz. Nejvyšší úroveň důkazů je pro kombinaci FOLFIRI s cetuximabem nebo panitumumabem u pacientů s divokým typem KRAS a pro FOLFOX/XELOX s bevacizumabem u pacientů s mutací KRAS. Od července 2011 funguje v České republice registr CORECT určený ke sběru epidemiologických a klinických dat pacientů s mCRC, kteří jsou léčeni cílenou léčbou (bevacizumabem, cetuximabem a panitumumabem). Údaje z tohoto registru, které byly prezentovány na setkání CECOG, umožňují porovnat oficiální doporučení s reálnou praxí v České republice.

Úvod

Skupina CECOG organizuje v řadě středo-evropských zemí odborná setkání onkologů, jejichž cílem je šíření poznatků ze studií CORE-1 a CORE-2. Tyto studie hodnotily léčbu pacientů s mCRC chemoterapií (FOLFOX a FOLFIRI) a inhibitory EGFR (receptor pro epidermální růstový faktor). Pražský mítink, který proběhl 26. dubna 2013, nesl název »Nejmodernější anti-EGFR cílená léčba u mCRC«. Pod předsednictvím prof. L. Petruželky z Prahy a prof. Ch. Zielinského z Vídně se ho zúčastnilo ke 30 onkologů z Rakouska, Německa a České republiky. Program setkání obsahoval kromě výsledků uvedených studií řadu dalších sdělení včetně epidemiologických dat z klinické praxe v ČR, nových evropských standardů léčby mCRC, možnosti dosažení resekability jaterních metastáz a personalizace léčby mCRC.

Epidemiologie kolorektálního karcinomu

CRC patří v České republice k nádorům s nejvyšší incidencí. Za rok je diagnostikováno téměř 8000 nových případů. Incidence zaznamenala v letech 2000–2010 nárůst o 7,7 %, od roku 2004 lze pozorovat spíše stagnaci nebo mírný pokles. Nejvyšší incidence je v Plzeňském kraji. Křivky ukazují, že přibývá pacientů diagnostikovaných ve II. a III. stadiu onemocnění. Mortalita ve stej-

ném období mírně klesla (–9,4 %), což vedlo k nárůstu prevalence o 64,1 %. **Odhad pro rok 2013 hovoří o 8764 nových případech CRC, přičemž více než polovina z nich bude v době diagnózy ve stadiu III a IV.** V České republice by tedy v letošním roce mělo žít přes 57 000 pacientů, kteří mají nebo prodělali kolorektální karcinom.

Cetuximab a KRAS

Cetuximab je inhibitor epidermálního růstového faktoru (EGFR) podávaný od roku 2009 v léčbě mCRC a spinocelulárního karcinomu hlavy a krku. Jde o monoklonální protilátku, která se podává v intravenózních infuzích. V souvislosti s cetuximabem byl zaveden první genetický test, podle jehož výsledků je možné nasměrovat léčbu mCRC. Jde o testování mutace genu KRAS, který kóduje malý protein G zapojený do dráhy EGFR. Ukázalo se, že stav KRAS určuje odpověď na léčbu inhibitory EGFR (cetuximab, panitumumab). Významně větší přínos má inhibice EGFR u pacientů s mCRC s divokým typem KRAS, kterých je asi 60 %, na rozdíl od pacientů s mutací tohoto genu. Vyšetření stavu KRAS je prvním krokem k personalizaci léčby mCRC, který umožňuje opustit přístup jednotné terapie vhodný pro všechny pacienty.

Studie CORE-1, CORE-2

Cílem studií CORE-1 a CORE-2, které zorganizovala skupina CECOG v několika středo-evropských zemích, bylo **zhodnotit možnosti léčby pacientů s neresekabilním mCRC.** S výsledky těchto studií seznámil účastníky setkání prezident CECOG, prof. Ch. Zielinski z Vídně.

Onkologie 2013; 7(3): 151–153

Studie CORE-1 byla publikována v roce 2010 v časopise *Journal of Gastroenterology*. Porovnávala účinnost chemoterapie FOLFOX6 (oxaliplatin 100 mg/m² + 5-fluorouracil 400 mg/m² bolus + 2400 mg/m² v 46hodinové infuzi + kyselina listová každé 2 týdny) a FOLFIRI (irinotecan 180 mg/m² + 5-fluorouracil 400 mg/m² bolus + 2400 mg/m² v 46hodinové infuzi + kyselina listová každé 2 týdny) vždy v kombinaci s cetuximabem (400 mg/m² 1. den, poté 250 mg/m² jednou za týden) u 151 pacientů. Pacienti byli léčeni touto kombinovanou léčbou 6 měsíců a poté pokračovala monoterapie cetuximabem až do progresu choroby. Primárním sledovaným parametrem bylo PFS, dále bylo sledováno celkové přežití (OS), bezpečnost léčby a vliv mutace KRAS na sledované parametry. CORE-1 neukázala **žádný významný rozdíl mezi FOLFOX6 a FOLFIRI při kombinaci s cetuximabem** z hlediska primárního sledovaného parametru ani u celé populace (PFS 8,6 měsíce, resp. 8,3 měsíce) ani u populace s divokou formou genu KRAS (PFS 8,5, resp. 8,3 měsíce). **Riziko progresu choroby a mortalita byly významně nižší u pacientů s divokým typem KRAS v porovnání s mutací tohoto genu** (PFS 8,9, resp. 7,8 měsíce, OS 20,8, resp. 15,9 měsíce). **Nezávislými prediktory OS byly mutace KRAS (negativní korelace) a výskyt vyrážky v prvních 6 týdnech léčby (pozitivní korela-**

ce). Prediktivní význam mutace KRAS byl více vyjádřen u pacientů s kombinací cetuximab + FOLFOX6. Stav KRAS neovlivnil bezpečnostní profil léčby.

Studie CORE-2 byla publikována on-line zcela nedávno (v dubnu 2013) v časopise *Annals of Oncology*. Hodnotila, zda je možné podávat cetuximab pouze jednou za 2 týdny, což by umožnilo synchronizaci jeho podávání s chemoterapií. Zahrnuto bylo 152 pacientů s mCRC s divokým typem KRAS, kteří byli randomizováni k podávání cetuximabu buď jednou týdně (400 mg/m² 1. den, poté 250 mg/m² jednou za týden), nebo jednou za dva týdny, a to v dávce 400, 500, 600 nebo 700 mg/m² vždy v kombinaci s FOLFOX4. Po 6 týdnech byla určena maximální tolerovaná dávka. Primárním sledovaným parametrem byl ORR (podíl pacientů s objektivní odpovědí na léčbu). Sledováno bylo také PFS, OS a bezpečnost léčby. Maximální tolerované dávky po 6 týdnech léčby nebylo dosaženo. Průměrná délka léčby byla u podávání cetuximabu jednou za týden 26,1 měsíců, u dávkování jednou za 2 týdny 26,4 měsíce. Při dávkování ob týden byl ORR 62 %, zatímco při dávkování každý týden byl ORR nižší, 53 % (OR = 1,40, p = 0,31). PFS a OS se mezi oběma skupinami významně nelišilo (9,5 vs. 9,2 měsíců, p = 0,67, resp. 25,8 vs. 23,0 měsíců, p = 0,46). U obou skupin byl zjištěn podobný a očekávaný bezpečnostní profil. **Výsledky studie CORE-2 ukázaly, že cetuximab lze podávat synchronizovaně s FOLFOX4 pouze jednou za 2 týdny v dávce 400–700 mg/m² při dosažení srovnatelné účinnosti a bezpečnosti s podáváním jednou za týden v dávce 250 mg/m². To umožňuje zjednodušit terapeutický režim, snížit počet návštěv v nemocnici i náklady na léčbu.** V České republice je cetuximab hrazen pouze v dávkování jednou za týden.

Doporučení ESMO pro léčbu metastazujícího kolorektálního karcinomu

Doporučení ESMO (Evropská onkologická společnost) z roku 2012 shrnul prof. J. Fínek z Plzně. Vedle amerických doporučení NCCN jde o **první mezinárodní doporučení pro léčbu mCRC** vytvořené na základě konsenzu a medicíny založené na důkazech. Doporučení vznikla ve spolupráci 37 odborníků ze 19 zemí (13 evropských zemí, Brazílie, Chile, Austrálie, Rusko, Egypt, Turecko). Důkazy, z nichž doporučení vycházejí, jsou rozděleny do 5 kategorií, kterým pak odpovídá stupeň doporučení A–E. Doporučení vycházejí nejen z klinických důkazů, ale i z praktických zkušeností předních odborníků.

Prvním a velmi zásadním doporučením, jehož význam podtrhly i prezentované kazuistiky a diskuse, je mezioborový přístup. **Stav a léčbu každého pacienta s mCRC by měl posoudit multidisciplinární tým.** Pro jeho práci a stanovení stagingu je nutné znát přinejmenším výsledky klinického vyšetření pacienta, krevní obraz, funkci jater a ledvin, hladinu karcinoembryonálního antigenu a mít k dispozici například CT břicha a hrudníku. **Multidisciplinární tým poté stanoví terapeutický cíl, strategii léčby a zvolí terapii.** U většiny pacientů s metastazujícím onemocněním není možné iniciálně metastázy resekovat. Proto **je zásadní vybrat pacienty, u nichž je resekce metastáz možná a pacienty s iniciálně neresekabilním nálezem, u nichž by resekce připadala v úvahu po významné odpovědi na kombinovanou chemoterapii.**

Pacienty je tak možné rozdělit do 4 skupin:

- **skupina 0** – pacienti s resekabilním nálezem, u nichž je primárním terapeutickým zákrokem operace,
- **skupiny 1** – pacienti, u nichž nelze provést R0 resekci (s negativními okraji), ale je možné dosáhnout resekability po indukční chemoterapii. Zde je cílem co největší zmenšení tumoru pomocí agresivní kombinované terapie,
- **skupina 2** – pacienti s mnohozetnými metastázami, rychlou progresí a/nebo nádorovou symptomatologií. U těchto pacientů se snažíme dosáhnout rychlého klinicky významného zmenšení tumoru pomocí agresivní kombinace alespoň 2 preparátů,
- **skupina 3** – pacienti bez možnosti resekce v celkově špatném stavu. Zde je doporučeno spíše pečlivé sledování, symptomatická léčba, případně prevence progresu onemocnění pomocí sekvenční minimálně toxické léčby.

Tabulka doporučených režimů chemoterapie a biologické léčby u jednotlivých skupin pacientů zahrnuje řadu možností. Léčbu je tedy možno i nutno individualizovat. **Multidisciplinární tým by při rozhodování o terapeutickém cíli a postupu měl vycházet z doporučení vytvořených na základě důkazů, ale i z vlastních klinických zkušeností a léčbu přizpůsobit individuálním okolnostem u daného pacienta s přihlédnutím k možnosti dalších linií léčby.**

Možnosti dosažení resekability jaterních metastáz

Tématu resekability jaterních metastáz se ve své přednášce věnoval prof. K. Kacizirek z Vídne. Podmínkou resekce jaterních metastáz

je ponechání 30 % zdravé jaterní tkáně s adekvátním cévním zásobením. V současné době neexistují absolutní kontraindikace resekce jaterních metastáz (počet ani velikost metastáz, přítomnost synchronních metastáz, postižení hepatoduodenálních uzlin). Jak ukazuje řada studií, u velké části pacientů s původně neresekabilním nálezem lze pomocí chemoterapie docílit možnosti R0 resekce. Studie u 184 pacientů s mCRC s iniciálně neresekabilním nálezem průměrně 5,3 metastáz v játrech, ukázala, že po 1. linii chemoterapie bylo možno provést resekci u 74 % pacientů a ve zbývajících 26 % po dalších liniích chemoterapie. Bylo dosaženo 5letého přežití 33 % a 10letého přežití 27 %. Podle doporučení ESMO je cílem »konverzní« chemoterapie maximální zmenšení velikosti metastáz a vymizení mikrometastáz. Nejvyšší úroveň důkazů je pro kombinaci FOLFIRI s cetuximabem nebo panitumumabem u pacientů s divokým typem KRAS a pro FOLFOX/XELOX s bevacizumabem u pacientů s mutací KRAS. Nelze zapomínat, že chemoterapie může zhoršit jaterní funkce (steatóza jater, sinusoidální obstrukční syndrom, portální hypertenze). V takovém případě je nutné při resekci zachovat větší část jaterní tkáně. Rizika a přínos velké resekce jaterní tkáně u pacientů s mCRC s iniciálně neresekovatelnými metastázami hodnotila studie s 257 pacienty. Ukázala, že mortalita i závažná morbidita byla významně vyšší u pacientů s pomalou odpovědí na léčbu. Kratšího přežití bez choroby (DFS) bylo dosaženo také u pacientů bez adjuvantní chemoterapie.

Registr CORECT

Porovnat oficiální doporučení s reálnou klinickou praxí v ČR umožňuje registr CORECT, který funguje od července 2011. Jedná se o **neinterventní databázi zaměřenou na sběr epidemiologických a klinických dat pacientů s mCRC, kteří jsou léčeni cílenou léčbou (bevacizumabem, cetuximabem a panitumumabem)**. Prof. R. Vyzula z Brna seznámil účastníky pracovního setkání s údaji z tohoto registru k 18. březnu 2013. Údaje 1263 pacientů léčených cetuximabem pocházejí ze 13 onkologických center. Od roku 2004, kdy byl cetuximabem léčen v ČR 1. pacient se jejich počet zvýšil na 270 v roce 2012. Nejčastěji jsou léčeni muži ve věku 55 až 70 let. V 76 % byl cetuximab podán ve 2. nebo 3. linii léčby (vzhledem k šíři úhrady v jednotlivých letech). Důležité je porovnání podílu pacientů léčených cetuximabem s vyšetřením genu KRAS (zaznamenávaný od roku 2009). Zatímco v období 2004–2008 byl tento gen vyšetřen u 26,1 % pacientů, v období 2009–2013 již byl cetuximab podáván v 86 % pacientům s divo-

kým typem KRAS. Zarážející ovšem je, že po roce 2009 byl v 10,7% podáván pacientům, u nich nebyl KRAS vyšetřen, a dokonce ve 3,3% případů pacientům s mutací KRAS. Důvodem ukončení léčby cetuximabem byla ve většině případů progresse choroby, nežádoucí účinky pouze v 9,2% případů. **Nápadně lepších výsledků bylo dosaženo u podskupiny pacientů se stanoveným divokým typem KRAS.** Cetuximab byl u těchto pacientů kombinován ve 42,1% s FOLFOX a ve 39,8% s FOLFIRI. Úplné odpovědi na léčbu bylo dosaženo u 9,4% pacientů a částečné odpovědi u 24%. OS bylo průměrně ve všech liniích léčby 19,9 měsíce,

roční přežití 79,0%, 2leté přežití 46,1%. PFS bylo průměrně 8,6 měsíce.

U registru CORECT je však nutné si uvědomit, že se jedná pouze o sběr epidemiologických a klinických dat pacientů s mCRC. Registr nemá charakter klinických studií, které mají daný protokol a kritéria hodnocení. Z tohoto důvodu je zapotřebí být obezřetný při interpretaci zjištěných hodnot parametrů účinnosti.

Závěr

Účastníci pražského setkání CECOG odcházeli ve shodě, že rozhodnutí o léčebné

strategii s mCRC patří do rukou mezioborového týmu. Mělo by vycházet jak z nových oficiálních doporučení založených na důkazech, ale i z vlastních klinických zkušeností. Mezi pacienty s neresekabilním nálezem je třeba určit ty, u nichž je možná chemoterapeutická konverze na resekabilní stav. Léčbu lze v dnešní době již personalizovat a při rozhodování o biologické léčbě se řídit podle vyšetření genu KRAS. To jsou kroky, jak maximalizovat výsledky léčby mCRC v jehož incidenci a mortalitě drží naše země neslavné prvenství.

TISKOVÁ ZPRÁVA ze 49. setkání Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO)

Chicago, USA

Ústní prezentace abstraktů: GI (kolorektální karcinom)

Autor studie: Volker Heinemann, MD, PhD, Univerzita v Mnichově, Mnichov, Německo

Sobota, 1. červen 2013, 16:45–17:00

Posluchárna: E Hall D1

Studie fáze III prokázala, že cetuximab je lepší než bevacizumab v první linii léčby pokročilého kolorektálního karcinomu (souhrn obsahuje aktualizované údaje nezařazené do abstraktu)

Německá studie fáze III FIRE-3 zjistila, že první linie léčby cetuximabem (Erbix[®]) plus FOLFIRI (kyselina listová, fluorouracil, irinotekan) nabízí zhruba čtyřměsíční navýšení přežití u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem ve srovnání s bevacizumabem (Avastin[®]) v kombinaci s FOLFIRI. Cílené léky cetuximab a bevacizumab jsou oba v kombinaci s chemoterapií schváleny a obecně používány jako úvodní léčba, ale v této studii nebylo jasné, jaký přístup je lepší u pacientů s nemutovanými formami genu KRAS.

Výsledky studie naznačují, že první linie léčby cetuximabem v kombinaci s FOLFIRI je lepší, zatímco bevacizumab by měl být rezervován pro druhou linii léčby.

„Toto navýšení přežívání odpovídalo přínosu u přežívání pozorovanému v klinických studiích, které vedly ke schválení cetuximabu a bevacizumabu za daných podmínek,“ řekl Dr. Volker Heinemann, Ph.D., profesor lékařské onkologie

na Univerzitě v Mnichově, Mnichov, Německo. „Předpokládali jsme, že cetuximab poskytne lepší odpověď, ale netušili jsme, že by to mohlo vést k navýšení přežití.“

Ve studii bylo 592 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s nemutovaným (divokým typem) genu KRAS náhodně zařazeno do první linie léčby zahrnující FOLFIRI plus cetuximab nebo FOLFIRI plus bevacizumab. **Celková odpověď byla lepší u kombinace FOLFIRI plus cetuximab**, ale dosáhla hladiny významnosti pouze u hodnotitelných pacientů. Tito pacienti (n=526) museli mít minimálně jednu zobrazovací proceduru po výchozím stavu. Střední doba do progresse onemocnění (přežívání bez progresse) byla téměř identická v obou ramenech (10,0 vs. 10,3 měsíce), **ale celkové přežití bylo výrazně delší v ramenu s cetuximabem (28,7 měsíce) ve srovnání s ramenem s bevacizumabem (25,0 měsíce).**

Zatímco režim FOLFIRI je standardní chemoterapií pro pacienty s metastazujícím kolorektálním karcinomem v Německu, ve Spojených státech dostávají pacienti častěji režim FOLFOX (kyselina listová, 5-fluorouracil, oxaliplatin). V předchozích studiích bylo zjištěno, že oba režimy chemoterapie jsou velmi účinné v kombinaci s cetuximabem a bevacizumabem. Studie

zahrnující přímé srovnání bevacizumabu plus FOLFOX vs. cetuximabu plus FOLFOX probíhají.

„Pacienti s pokročilým kolorektálním karcinomem a jejich lékaři bojují o prodloužení života. Ve studii FIRE-3 pomohla úvodní léčba pomocí kombinace FOLFIRI a cetuximabu dosáhnout cíle,“ řekl Dr. Richard M. Goldberg, přednášející na ASCO a odborník na gastrointestinální malignity. „Studie indikovala úvodní chemoterapii a v obou skupinách nakonec nádory rostly stejnou rychlostí. Bude třeba ještě dalšího výzkumu, abychom vysvětlili rozpor v významným navýšení celkového přežití oproti nedostatečnému zlepšení v přežití bez progresse.“

Cetuximab je zacílený na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR), čímž blokuje růst nádoru. Tato látka je nyní schválena pouze u pacientů bez mutací genu KRAS v jejich nádorech, což odpovídá asi 60 procentům všech případů kolorektálních karcinomů. Předchozí studie prokázaly, že mutace genu KRAS podmiňují aktivitu anti-EGFR léčby. Bevacizumab je zacílený na protein označený jako VEGF, který se účastní růstu krevních cév zásobujících nádor. Zdá se, že stav mutace genu KRAS neovlivňuje odpověď na bevacizumab. Výzkumníci také pracují na identifikaci molekulárních markerů, které predikují odpověď na bevacizumab vs. cetuximab.

Onkologie 2013; 7(3): 153–154

Tento výzkum byl sponzorován společností Merck KGaA.

Důležité odkazy z internetových stránek Cancer.Net s informacemi o nádorech schválených onkology z Americké společnosti pro klinickou onkologii:

- Průvodce kolorektálním karcinomem
- Pochopení cílených typů léčby
- Co je třeba znát: Průvodce ASCO nádorovými markery pro gastrointestinální karcinomy

Abstrakt #LBA3506: Randomizované srovnání FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab v první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu s divokým typem genu KRAS. Německá studie AIO KRK-0306 (FIRE-3).

Autoři: Volker Heinemann, Ludwig Fischer von Weikersthal, Thomas Decker, Alexander Kiani, Ursula Vehling-Kaiser, Salah-Eddin Al-Batran, Tobias Heintges, Juergen Lerchenmueller, Christoph Kahl, Gernot Seipelt, Frank Kullmann, Martina Stauch, Werner Scheithauer, Joerg Hielscher, Michael Scholz, Sebastian Mueller, Britta Schaefer, Dominik Paul Modest, Andreas Jung, Sebastian Stintzing; Department of Hematology and Oncology, Klinikum Grosshadern and Comprehensive Cancer Center, LMU Munich, Munich, Germany; Health Center St. Marien GmbH, Amberg, Germany; Onkonet – Onkologie Ravensburg, Ravensburg, Germany; Klinik Herzoghöhe, Bayreuth, Germany; Practice for Medical Oncology, Landshut, Germany; Krankenhaus Nordwest, University Cancer Center, Frankfurt, Germany; Städtisches Klinikum Neuss Lukaskrankenhaus GmbH, Medical Department II, Neuss, Germany; Gemeinschaftspraxis fuer Haematologie und Onkologie, Muenster, Germany; Klinikum Magdeburg, Department

for Hematology, Magdeburg, Germany; Onkologische Schwerpunktpraxis, Bad Soden, Germany; Klinikum Weiden, Weiden, Germany; Onkologische Schwerpunktpraxis Kronach, Kronach, Germany; Medical University of Vienna, Vienna, Austria; Klinikum Chemnitz gGmbH, Klinik fuer Allgemein- und Viszeralchirurgie, Chemnitz, Germany; Klinikum Stuttgart, Innere Medizin, Stuttgart, Germany; Ambulantes Onkologie Centrum, Ansbach, Germany; Westpfalz-Klinikum GmbH, Klinik fuer Innere Medizin I, Kaiserslautern, Germany; Department of Pathology, Ludwig-Maximilians University of Munich, Munich, Germany

Základní informace: U pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s genem KRAS divokého typu zatím nebylo provedeno přímé srovnání léčby 1. linie zacílené proti EGFR a VEGF s použitím režimu FOLFIRI. Studie AIO KRK-0306 byla proto navržena jako randomizovaná multicentrická studie srovnávající účinnost kombinace FOLFIRI plus cetuximab s kombinací FOLFIRI plus bevacizumab u pacientů s mCRC, kteří nebyli předléčení pro metastazující onemocnění.

Metody: Pacienti byli randomizováni do režimu zahrnujícího FOLFIRI (režim Tournigand) každé dva týdny plus cetuximab (400 mg/m² den 1, následně 250 mg/m² týdně = rameno A) nebo bevacizumab (5 mg/kg každé dva týdny = rameno B). Populace intent-to-treat (ITT) zahrnovala všechny pacienty, kteří dokončili minimálně jednu aplikaci léčby. Zatímco nábor byl zpočátku nezávislý na stavu KRAS, následný dodatek protokolu omezil zařazování na nádory s divokým genem KRAS. Nábor pacientů byl dokončen v říjnu 2012. Primárním cílovým ukazatelem byla objektivní odpověď (ORR, hodnocená zkoušejícím).

Výsledky: Ze 735 pacientů v ITT populaci byl KRAS-WT identifikován u 592 pacientů. Z těchto pacientů bylo 297 randomizováno do ramena A a 295 do ramena B. Průměrný věk byl 64 let, 66% pacientů byli muži a ECOG PS 0–1 byl pozorován u 98% pacientů. Průměrná délka léčby byla 4,7 měsíců vs 5,3 měsíců, v uvedeném pořadí. Zatímco analýza ITT byla srovnatelná v ramenech A a B (62% vs 57%, poměr šancí 1,249), byla zjištěna významná superiorita pro hodnotitelné pacienty v ramenu A. Střední PFS u ITT populace bylo téměř identické (10,3 vs 10,4 měsíce, HR 1,04, p=0,69), avšak celkové přežití (OS) prokázalo významně lepší výsledek v ramenu A vs ramenu B (28,8 vs 25,0 měsíců, HR 0,77, p=0,0164, 95% CI: 0,620–0,953). 60denní mortalita byla v obou ramenech nízká (1,01% vs 2,71%).

Závěr: Celková odpověď byla v obou ramenech srovnatelná v analýze ITT, ale byla lepší v ramenu A u hodnotitelných pacientů. Bylo pozorováno významně lepší celkové přežití u pacientů s KRAS-WT léčených cetuximabem plus FOLFIRI v první linii léčby.

Prohlášení: Volker Heinemann, MD honorář od společností Merck a Roche, výzkumný grant od společnosti Merck, další odměny od společností Merck a Roche, Dominik Paul Modest, MD honorář od společnosti Merck, další odměny od společnosti Merck, Andrea Jung, PhD, honorář od společnosti Merck, výzkumný grant od společnosti Merck, další odměny od společnosti Merck, Sebastian Stintzing, MD, honorář od společnosti Merck, výzkumný grant od společnosti Merck, další odměny od společnosti Merck

Plné znění tiskové zprávy si můžete přečíst na webových stránkách časopisu Onkologie: <http://www.onkologiecs.cz/>