

Nový prediktivní biomarker RAS: křižovatka nebo pokračování v nastolené cestě?

Luboš Holubec, Ondřej Fiala, Lucie Šefrhanová, Matějka Vít Martin, Václav Liška, Vladislav Třeška, Jindřich Fínek

Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, Plzeň

Onkologické a radioterapeutické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň

Chirurgická klinika Fakultní nemocnice Plzeň

Kolorektální karcinom má v České republice nejvyšší četnost výskytu a zaujímá jednu z čelních příček incidence na světě. Pouze nemocní s resekovatelnými vzdálenými metastázami mají naději na vyléčení. Hlavním cílem onkologické léčby tedy zůstává prodloužení přežití a zlepšení kvality života. Možnosti klasické chemoterapie se v současnosti zdají být vyčerpány. Další prodloužení přežití pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mKRK) přinesla cílená biologická léčba. Klíčové je nalezení vhodných prediktivních biomarkerů, které dovolí identifikaci cílové populace pacientů. V přehledovém článku je analyzován stav mutace RAS vzhledem k možné sekvenci cílené biologické léčby u nemocných s mKRK.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, sekvence cílené léčby, RAS.

Novel predictive biomarker RAS: a crossroads or continuing the path taken?

Colorectal cancer has the highest incidence rate in the Czech Republic and occupies one of the leading positions in incidence worldwide. Only patients with resectable distant metastases have hope for a cure. Prolongation of survival and improvement in the quality of life thus remain the main goal of cancer treatment. The possibilities of classic chemotherapy appear to be currently exhausted. Further prolongation of survival of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) has been provided by targeted biological therapy. It is crucial to find suitable predictive biomarkers that will allow identification of a target population of patients. The review article analyses the RAS mutation status with respect to the possible sequence of targeted biological therapy in patients with mCRC.

Key words: colorectal cancer, sequence of targeted therapy, RAS.

Onkologie 2013; 7(5): 246–247

Úvod

Kolorektální karcinom se vyznačuje jednou z nejvyšších četností výskytu mezi maligními onemocněními. Česká republika zaujímá jednu z čelních příček incidence, o kterou se střídavě dělí s Maďarskem, Slovenskem, Izraelem a Novým Zélandem (1). Navzdory screeningu se nedaří dlouhodobě snížit počet pacientů, kteří přicházejí až ve III. a IV. klinickém stadiu onemocnění, což negativně ovlivňuje jejich prognózu. Zatímco v časných stadiích onemocnění zůstává základní léčebnou modalitou chirurgická léčba, u inoperabilních pacientů představuje základ léčby systémová chemoterapie nebo chemobioterapie.

Onkologická léčba mKRK

S výjimkou malé skupiny pacientů s potenciálně resekabilními vzdálenými metastázami, kteří mají po chirurgickém zákroku naději na vyléčení, zůstává hlavním cílem léčby prodloužení přežití při zlepšení nebo alespoň zachování kvality života. V uplynulých desetiletích bylo dosaženo významného prodloužení přežití pacientů. Medián celkového přežití (OS), který u neléčených pacientů dosahoval půl roku, byl zavedením 5-fluorouracilu/leukovorinu prodloužen na dvojnásobek a zavedení cytostatik vyšší generace oxaliplatinu a irinotekanu do léčebných schémat vedlo k posunutí mediánu OS až k hranici 20 měsíců. Možnosti chemoterapie se v současnosti zdají být vyčerpány, přestože zajímavých výsledků dosahují i chemoterapie, z nichž preferovanou volbou by měl být dle současných evropských doporučení režim FOLFOXIRI (2). Tato možnost je však vzhledem k značné toxicitě použitelná jen u velmi omezeného počtu pacientů v dobrém výkonnostním stavu.

Další prodloužení přežití pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) přinesla cílená léčba. Kombinace biologické léčby s režimy na bázi fluoropyrimidinů, oxaliplatinu a irinotekanu prodloužuje medián přežití pacientů až ke dvěma rokům (3, 4, 5). Zatímco chimerická monoklonální protilátka cetuximab prokázala prodloužení celkového přežití s režimem FOLFIRI (medián OS 23,5 měs. vs. 20,0, HR 0,80, 95 %CI 0,67; 0,95, $p = 0,0093$), humanizovaná monoklonální protilátka bevacizumab dosáhla pozitivních výsledků ve smyslu přežití pouze s režimem IFL (medián OS 20,3 vs. 15,6, HR 0,66, $p < 0,001$), který je toxický a málo účinný a není v nejnovějších evropských doporučeních vůbec zmiňován.

V aktuální analýze studie PRIME prokázala také plně humánní monoklonální protilátka panitumumab statisticky i klinicky významné prodloužení přežití pacientů s wt KRAS ve srovnání se samotnou chemoterapií FOLFOX (mOS 23,8 měs. vs. 19,4 měs., HR 0,83, 95 % CI 0,70; 0,98, $p = 0,03$) (6).

Cílená léčba umožňuje zaměřit terapeutickou intervenci na pacienty, u kterých můžeme očekávat největší prospěch z léčby. Tím se vyhneme nežádoucí toxicitě u pacientů bez benefitu z léčby a současně tak snížíme neúčelně vynaložené náklady. Klíčové je nalezení vhodných prediktivních biomarkerů, které dovolí identifikaci cílové populace pacientů. Vůbec prvním objeveným prediktivním biomarkerem v oblasti kolorektálního karcinomu byl onkogen KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), který ukončil éru necíleného podávání cílené léčby. Analýza studií s panitumumabem a cetuximabem ukázala, že pacienti s mutací genu pro KRAS protein nemají z léčby prospěch, na rozdíl od pacientů s nemutovaným (wild-type) genem (7, 8).

Cílená léčba – prediktivní biomarker RAS

Cílená léčba umožňuje zaměřit terapeutickou intervenci na pacienty, u kterých můžeme očekávat největší prospěch z léčby. Tím se vyhneme nežádoucí toxicitě u pacientů bez benefitu z léčby a současně tak snížíme neúčelně vynaložené náklady. Klíčové je nalezení vhodných prediktivních biomarkerů, které dovolí identifikaci cílové populace pacientů. Vůbec prvním objeveným prediktivním biomarkerem v oblasti kolorektálního karcinomu byl onkogen KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), který ukončil éru necíleného podávání cílené léčby. Analýza studií s panitumumabem a cetuximabem ukázala, že pacienti s mutací genu pro KRAS protein nemají z léčby prospěch, na rozdíl od pacientů s nemutovaným (wild-type) genem (7, 8).

Na letošních kongresech ASCO (American Society of Clinical Oncology) a WCGIC (Congress on Gastrointestinal Cancer) v roce 2013 byla prezentována předem plánovaná retrospektivní analýza biomarkerů ze studie PRIME s panitumumabem, která představila nový prediktivní biomarker RAS. V původní wt KRAS populaci pacientů byl vyšetřován stav mutace genu pro KRAS protein na exonu 2 (kodony 12 a 13). V předem plánované retrospektivní analýze byl u těchto pacientů vyšetřen stav mutace genu KRAS dále na exonu 3 (kodon 61) a exonu 4 (kodony 117 a 164) a stav mutace NRAS na stejných exonech (tj. kodonech 12, 13, 61, 117, 164). Dodatečně byl analyzován ještě kodon 59 na exonu 3. Celkem bylo nalezeno dalších 17,2% mutací. Onkogeny RAS kódují stejnojmenné proteiny, které hrají důležitou roli v dostředivé signalizační kaskádě receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). V buňce se vyskytuje současně KRAS, NRAS i HRAS. Zatímco mutace HRAS se u kolorektálního karcinomu prakticky nevyskytují, zdá se na základě in vitro studií, že KRAS podporuje hyperproliferaci, na rozdíl od onkogenu NRAS, který se podílí na kancerogenezi spíše inhibicí apoptózy. Výsledky pacientů s nemutovanou formou genu ve všech kodonech (wt RAS) potvrdily, že správný výběr pacientů pro léčbu vede k lepším výsledkům než u pacientů s wt KRAS pouze na exonu 2. Medián přežití pacientů s wt RAS na všech exonch dosáhl 26,0 měsíců ve srovnání s 20,2 měsíci v rameni se samotnou chemoterapií FOLFOX, což představuje nejdelší rozdíl mediánů (5,8 měsíce) v randomizované studii fáze III srovnávající biologickou léčbu (v kombinaci s chemoterapií) se samotnou chemoterapií a jasně potvrzuje správnost konceptu cílené léčby (9).

Možné sekvence cílené léčby u mKRK

Panuje shoda, že při plánování biologické léčby je klíčová volba terapie v 1. linii. Při absenci studií přímo srovnávající biologickou léčbu navzájem nebylo dosud jasné, jaký je optimální algoritmus léčby pacientů s mKRK. Zatímco u pacientů s mutovaným RAS máme pro kombinaci s chemoterapeutickými režimy k dispozici pouze bevacizumab, u wt RAS je situace složitější: výsledky studií podporují podání kteréhokoliv z přípravků biologické léčby. Určitým vodítkem mohou být nyní dvě studie prezentované na světových kongresech ASCO 2013 a WCGIC 2013, přímo srovnávající bevacizumab s EGFR inhibitory.

V lednu roku 2013 byly na kongresu ASCO GI (ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium) prezentovány výsledky prvního head to head srovnání EGFR inhibitoru panitumumabu s inhi-

bitorem angiogeneze bevacizumabem. Ve studii fáze II PEAK byli pacienti s wt KRAS (exon 2) randomizováni do ramene FOLFOX + panitumumab nebo FOLFOX + bevacizumab. Primárním cílem bylo PFS, dalšími cíli pak OS, četnost odpovědí (RR), četnost R0 resekcí a analýza biomarkerů. Ta byla prezentována v červnu na kongresu ASCO. Pacienti s wt RAS dosáhli PFS 13,1 měsíce v rameni s panitumumabem vs. 10,1 měsíce v rameni s bevacizumabem (HR 0,66, 95% CI 0,46; 0,95; $p = 0,03$). Mutace RAS je negativním prediktorem účinnosti panitumumabu, což se potvrdilo i ve výsledcích pacientů s wt KRAS (exon 2) s mutací na některém z kodonů na dalších exonch. Přežití bez progresu u nich bylo kratší v rameni s panitumumabem nežli v rameni s bevacizumabem (7,8 měsíce vs. 8,9 měsíce, HR = 1,39 (95% CI: 0,73–2,64) $p = 0,32$) (10). Velmi zajímavé bylo srovnání celkového přežití. V rameni s bevacizumabem činil medián OS 28,9 měsíce, což je v souladu s výsledky z řady jiných studií i registrů. V rameni s panitumumabem dosáhl medián OS 41,3, což představuje rozdíl 12,4 měsíce ve prospěch panitumumabu (HR 0,63; 95% CI 0,39; 1,02; $p = 0,058$). HR 0,63 představuje přitom 37% snížení rizika úmrtí ve srovnání s léčbou bevacizumabem (11).

Prodloužené přežití ve srovnání s bevacizumabem je v korelaci s výsledkem jiné head to head studie – studie FIRE 3 (12). V tomto klinickém hodnocení fáze III byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 do ramene s FOLFIRI v kombinaci s cetuximabem nebo FOLFIRI v kombinaci s bevacizumabem. Primárním sledovanému ukazatelem ve studii byla četnost objektivních odpovědí, sekundárními cíli pak PFS, OS, doba do selhání léčby 1. linie (TTF), hloubka odpovědi a bezpečnost. Četnost objektivních odpovědí byla numericky vyšší v rameni s cetuximabem (62% vs. 57%, odds ratio 1,249); rozdíl však nedosáhl statistické signifikance. Zajímavé bylo srovnání přežití pacientů v obou ramenech. Pacienti v rameni s cetuximabem přežívali déle než pacienti v rameni s bevacizumabem (28,7 vs. 25 měsíců, HR 0,77; 95% CI 0,62; 0,96; $p = 0,017$), rozdíl byl statisticky signifikantní.

Uvedené výsledky naznačují možnou výhodu EGFR inhibitorů u pacientů s wt RAS mCRC v 1. linii léčby, zvláště pokud uvážíme, že prodloužení přežití bylo ve 2. linii léčby prokázáno pouze ve studiích s bevacizumabem a afliberceptem (13, 14, 15). Na základě dat z randomizovaných studií fáze III v paliativních liniích léčby se zdá vhodné zahájit paliativní léčbu EGFR inhibitorem a pokračovat v druhé linii léčby inhibitorem angiogeneze. Tato sekvence se ve světle nových dat jeví výhodnější nežli sekvence opačná.

Závěr

Definitivní potvrzení a srovnání účinnosti cetuximabu a bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií přinesou výsledky rozsáhlé randomizované studie CALGB 80405, očekávané v příštím roce. Ať však budou její výsledky jakékoli, je zřejmé, že došlo k dalšímu posunu na poli cílené léčby metastatického kolorektálního karcinomu, které vyžadují změnu přístupu k diagnostice a léčbě. Především bude nutné znát stav mutace RAS již před zahájením paliativní léčby mKRK, neboť bez této znalosti není možné se kvalifikovaně rozhodnout o typu cílené léčby (16). Na základě uvedených dat se zdá, že správnou volbou léčby v 1. linii můžeme ovlivnit prognózu pacientů s nemutovanými RAS onkogeny a prodloužit jejich přežití.

*Podporováno projektem ED 2.1.00/03.0076
Evropského fondu pro regionální rozvoj.*

Literatura

1. <http://www.cba.muni.cz/svod>.
2. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23: 2479–2516.
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–2342.
4. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011–2019.
5. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697–4705.
6. Douillard JY, Siena S, Tabernero J, et al. Overall survival (OS) analysis from PRIME: randomized phase 3 study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for 1st line metastatic colorectal cancer (mCRC). ASCO 2013 (poster): 3620.
7. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626–1634.
8. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757–1765.
9. Oliner K, Douillard JY, Siena S, et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). ASCO 2013 (poster discussion): 3511.
10. Schwartzberg L, Rivera F, Karthaus M, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) *Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 3631).
11. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK (study 20070509): A randomized phase II study of mFOLFOX6 with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) in patients (pts) with unresectable wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013; 30(Suppl 34): 446.

12. Heinemann V, et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). ASCO 2013 (Abstract No. LBA3506).

13. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007; 25: 1539–1544.

14. Arnold D, Andre T, Bennouna J, et al. Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in pa-

tients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study). J Clin Oncol 2012; 30(Suppl): CRA3503.

15. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. J Clin Oncol 2012; 30: 3499–506.

16. <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.

Článek přijat redakcí: 19. 9. 2013

Článek přijat k publikaci: 4. 10. 2013

doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D.

Onkologické a radioterapeutické oddělení LF UK
a FN Plzeň

Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

lubosholubec@seznam.cz
