

ESMO 2015: Co nového v léčbě mCRC

Jan Bauer

Onkologie 2015; 9(5): 251–254

Možnosti systémové léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu (mCRC) se s rozšiřujícím se spektrem použitelných léčiv a jejich přesnějším zacílením významně zlepšují a přispívají k postupnému prodlužování přežití pacientů s tímto onemocněním a snižování rizika úmrtí v důsledku progresu nádorového onemocnění. I v průběhu letošní zářijové konference ESMO, která se konala ve Vídni, byly zveřejněny četné nové výsledky, které přispívají k dalšímu zlepšení komplexní onkologické péče o pacienty s mCRC.

Význam vyšetření RAS mutací

Vyšetření RAS mutací je podle ESMO směrnice pro léčbu metastazujícího kolorektálního karcinomu (mCRC) „mandatorní“ před zahájením anti-EGFR léčby, ale je doporučeno jako standardní u všech pacientů s mCRC. Mutace RAS nejsou jen negativním prediktivním faktorem při anti-EGFR terapii, ale jsou rovněž negativním prognostickým faktorem, když pacienti s nádory exprimujícími mutaci RAS genu (RAS-mut) mají výrazně horší celkové výsledky léčby než pacienti s nádory nesoucími nemutovanou/divokou formu RAS genu (RAS-wt). Proto je testování RAS mutací z hlediska terapeutického rozhodování opodstatněné u všech pacientů s mCRC.

Dosud se vyšetření stavu RAS genu provádí ze vzorku nádorové tkáně. Tento přístup je vždy limitován dostupností reprezentativního a dostatečně velkého vzorku nádorové tkáně. Dalším omezením je to, že tento přístup prakticky neumožňuje sledování případných změn v průběhu léčby a dalšího sledování. Nově se nabízející možností, která by nebyla takto limitována je vyšetřování RAS mutací v plazmě krevního vzorku odebraného pacientovi s mCRC pomocí technologie BEAMing (Beads, Emulsions, Amplification, Magnetics). Před zavedením tohoto vyšetření do praxe je nezbytné provést validaci metody ve srovnání s již ověřenou standardní metodou vyšetření ze vzorku tkáně. V tomto roce byly na mezinárodních odborných konferencích prezentovány 3 práce, které hodnotily shodu výsledků vyšetření RAS mutací z plazmy a z nádorové tkáně pacientů s mCRC (1–3).

Ve všech 3 provedených srovnáních byla zjištěna vysoká míra jak celkové shody, tak pozitivní i negativní shody (viz tabulka 1a). Prevalence RAS mutací se v jednotlivých srovnáních významně

nelišila při stanovení v plazmě nebo v nádorové tkáni (viz tabulka 1b). Tyto výsledky naznačují, že stanovení RAS mutací v plazmě pomocí OncoBEAM je zcela ekvivalentní standardnímu vyhodnocení ve tkáňovém vzorku (1–3).

Možnost vyšetření RAS mutací z krve pacientů s mCRC bude přínosné nejen v rámci budoucích klinických studií, ale především v klinické praxi. Vyšetření z krve pomocí technologie BEAMing zjednoduší a zrychlí určení stavu RAS genu před zahájením léčby. Současně umožní opakovaná kontrolní vyšetření stavu RAS genu v průběhu léčby, což může být důležité z hlediska rozhodování o pokračující léčbě. Některá zjištění z poslední doby totiž naznačují, že v průběhu léčby se může situace měnit. U pacientů s nádory, které původně vykazovaly nemutovanou formu RAS genu (RAS-wt) se v průběhu léčby mohou objevit RAS mutace a opačně, po přerušení anti-EGFR léčby mohou mutace RAS postupně vymizet (4).

Potvrzení vyšší účinnosti anti-EGFR léčby u pacientů s nádory nesoucími divoké formy RAS genu (RAS-wt)

V průběhu roku 2015 byly zveřejněny konečné analýzy týkající se účinnosti anti-EGFR léčby v populaci pacientů s mCRC, jejichž nádory vyka-

zují pouze divoké formy RAS genů (KRAS i NRAS). Jednalo se o hodnocení z kontrolovaných klinických studií, srovnávajících kombinaci anti-EGFR a chemoterapie s chemoterapií samotnou a ze 2 kontrolovaných klinických studií, které přímo srovnávaly účinnost anti-EGFR a anti-VEGF léčby v kombinaci se standardní chemoterapií (studie FIRE-3 a PEAK). Výsledky těchto dodatečných analýz shodně potvrdily, že v populaci pacientů s mCRC exprimujícími nemutované formy RAS genu (RAS-wt) je anti-EGFR léčba v kombinaci s cytostatickými dublety účinnější než chemoterapie samotná, zatímco u pacientů, jejichž nádory nesou jakoukoli mutaci RAS genů, účinná není. Totéž platilo i pro studie srovnávající anti-EGFR a anti-VEGF terapii. Definitivně tedy platí, že zatímco anti-VEGF terapii (bevacizumab, aflibercept) lze u pacientů s mCRC použít bez ohledu na stav RAS genů, respektive RAS mutací, použití anti-EGFR léčby je limitováno výlučně na pacienty s nádory nesoucími nemutované formy RAS genu (RAS-wt). Na konferenci ESMO Heinemann a spol. zveřejnili výsledky metaanalýzy tří randomizovaných klinických studií, ve kterých byla přímo srovnávána anti-EGFR léčba (cetuximab nebo panitumumab) s anti-VEGF léčbou (bevacizumab) v léčbě 1. linie u pacientů s RAS-wt mCRC (5). Prakticky ve stejné době byly publikovány výsledky dalších 3 meta-

Tabulka 1a. Srovnání detekce RAS mutací z krevní plazmy nebo vzorku nádorové tkáně pacientů s mCRC (1–3)

Autoři	Hahn	Jones	Scott
Počet hodnocených pacientů, n	46	76	31
Celková shoda mezi metodami, %	96	93	94
Pozitivní shoda, %	92	93	89
Negativní shoda, %	100	94	100

Tabulka 1b. Prevalence RAS mutací při vyšetření v krevní plazmě a v nádorové tkáni (1–3)

Autoři	Hahn	Jones	Scott
Počet hodnocených pacientů, n	46	76	31
Prevalence RAS mutací v plazmě, %	48	54	53
Prevalence RAS mutací ve tkáni, %	52	55	58

Tabulka 2. Hodnocení rizika úmrtí v metaanalýzách 3 randomizovaných studií, přímo srovnávajících anti-EGFR s bevacizumabem v léčbě 1. linie pacientů s RAS-wt mCRC (5–8)

	Tamburini	Heinemann	Khattak	Pietrantonio
Počet hodnocených pacientů	1 096	1 038	1 096	1 171
Heterogenita (I ²)	59 %	30 %	neuvezena	40 %
OS HR (95% CI)	0,76 (0,61–0,96)	0,77 (0,67–0,93)	0,77 (0,63–0,95)	0,80 (0,69–0,92)
P	0,018	-	0,016	0,003

Tabulka 3. Výsledky přežití ve studii MACRO-2, v populaci pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem, vykazujícím nemutovanou formu RAS genu (RAS-wt mCRC) (9)

Přežití bez progresse (PFS) Celkové přežití (OS)	Cetuximab + mFOLFOX 8× Cetuximab udržovací n = 92	Cetuximab + mFOLFOX kontinuálně n = 44	HR (95%CI)	p
Počet PFS událostí, %	63	52		
PFS, medián (95% CI), m.	9,1 (7,2–9,9)	9,8 (7,1–12,6)	0,86 (0,53–1,4)	0,54
Počet OS událostí, %	66	55		
OS, medián (95%CI), m.	24,8 (19,2–31,5)	26,7 (17,8 – NE)	0,80 (0,50–1,29)	0,37

Tabulka 4. Přehled mediánů celkové doby přežití (OS) ve vztahu k časné regresi nádoru (ETS) v jednotlivých klinických studiích (10–15)

	OS, medián (měsíce)			
	ETS > 20 %	ETS ≤ 20 %	HR (95 % CI)	p
Bevacizumab + FOLFIRI/FOLFOXIRI	35,8	22,4	0,54	< 0,0001
Bevacizumab + FOLFIRI (RAS-wt)	30,8	22,7	0,71	0,0043
Cetuximab + FOLFIRI (RAS-wt)	38,2	20,5	0,43	0,0005
Cetuximab + FOLFIRI (RAS-wt)	31,7	15,5	neuvedeno	
Cetuximab + FOLFOX (RAS-wt)	29,7	16,9	neuvedeno	
Panitumumab + FOLFOX (RAS-wt)	34,5	18,2	0,52	< 0,0001
FOLFOX (RAS-wt)	30,7	16,0	0,46	< 0,0001
Panitumumab + FOLFOX/FOLFIRI (RAS-wt)	51,5	26,6	0,31	0,020

Tabulka 5. Studie TRIBE a OLIVIA: Srovnání účinnosti bevacizumabu v kombinaci s cytostatickým tripletem FOLFOXIRI proti kombinaci s dublety FOLFIRI nebo mFOLFOX6 (20, 21)

	Studie TRIBE		Studie OLIVIA *	
	Bevacizumab + FOLFOXIRI n = 252	Bevacizumab + FOLFIRI n = 256	Bevacizumab + FOLFOXIRI n = 41	Bevacizumab + mFOLFOX6 n = 39
ORR, % (95 % CI)	65 % (59–71 %)	53 % (47–59 %)	81 % (65–91 %)	62 % (45–77 %)
PFS, medián (95 % CI)	12,1 (10,9–13,2) m.	9,7 (9,3–10,9) m.	18,6 m. (12,9–22,3)	11,5 m. (9,6–13,6)
OS, medián (95 % CI)	31,0 (26,9–35,1)	25,8 (22,7–30,8) m.	zatím nehodnoceno	
R0 resekce metastáz	15 %	12 %	49 %	23 %

*Studie OLIVIA byla provedena u pacientů s mCRC a výlučně jatelnými metastázami

Tabulka 6. Studie TRIBE: Celková doba přežití ve studii TRIBE v závislosti na léčbě a stavu RAS a BRAF genů (20)

Celková doba přežití (OS), medián	Bevacizumab + FOLFOXIRI	Bevacizumab + FOLFIRI
ITT populace (N = 508)	29,8 m.	25,8 m.
RAS-wt/ BRAF-wt (N = 93)	41,7 m.	33,5 m.
RAS-mut (N = 236)	27,3 m.	23,9 m.
BRAF-mut (N = 28)	19,1 m.	10,8 m.

nalýz se stejným zaměřením (6–8). Všechny 4 meta-analýzy shodně naznačují, že u pacientů s RAS-wt mCRC je v léčbě 1. linie anti-EGFR léčba v kombinaci s dublety FOLFOX nebo FOLFIRI účinnější než anti-VEGF léčba (5–8). Přehled výsledků týkajících se rizika úmrtí vyhodnoceného v uvedených 4 metaanalýzách je uveden v tabulce 2.

Udržovací léčba v 1. linii

Toxicita chemoterapie v léčbě 1. linie se s přibývajícím počtem cyklů léčby zvyšuje, zejména

při použití režimů založených na oxaliplatině, kdy rozvoj periferní senzorické neuropatie je limitujícím faktorem prodloužené kontinuální chemoterapie. Výsledky již dříve publikovaných studií ukázaly, že u pacientů, u kterých po 8 cyklech kombinované biochemoterapie nedošlo k progresi, je méně toxická udržovací léčba bevacizumabem v kombinaci s kapecitabinem nebo udržovací léčba cetuximabem samotným efektivnější než přerušování veškeré léčby a její obnovení až při progresi onemocnění.

ni. Aktuálně zveřejněné výsledky studie noninferiority MACRO-2 navíc ukazují, že udržovací léčba cetuximabem samotným není méně efektivní než pokračující kombinovaná léčba mFOLFOX6 plus cetuximab (tabulka 3) (9). Tyto výsledky posilují důkazy podporující možnost použití monoterapie cetuximabem, jako udržovací léčby u pacientů s RAS-wt mCRC, u kterých při kombinované léčbě cetuximab plus chemoterapie nedošlo k progresi, ale toxicita chemoterapie již není akceptovatelná.

Prognostický význam časné regrese nádoru (ETS)

Zmenšení rozsahu měřitelného metastatického postižení v průběhu prvních 6–8 týdnů léčby minimálně o 20 % při léčbě 1. linie a o 10 % při léčbě 2. linie bylo v klinických studiích u mCRC definováno jako časná nádorová regrese (ETS). Časná regrese nádorového postižení svědčí nejen o citlivosti nádoru vůči podávané léčbě, ale též o rychlosti nástupu účinku léčiva.

Explorativní analýzy ze studií FIRE-3 (10) a TRIBE (11) ukázaly, že ETS významně koreluje s celkovou dobou přežití. V rámci ESMO konference byly zveřejněny výsledky post-hoc analýz ETS i z dalších randomizovaných studií u mCRC, které potvrzují významné prodloužení doby přežití pacientů s ETS, ve srovnání s pacienty, kteří ETS nedosáhli, bez ohledu na to, jakou léčbu dostávali (13–15). Platí to jak pro populaci pacientů bez rozlišení stavu RAS genů, tak pro populaci pacientů s RAS-wt mCRC. Přehled výsledků hodnocení celkové doby přežití (OS) ve vztahu k časné regresi nádorového postižení je uveden v tabulce 4 (10–15).

Kombinace biologické léčby s cytostatickým tripletem

Vyšší účinnost cytostatického tripletu obsahujícího fluoropyrimidin, oxaliplatinu i irinotekan (FOLFOXIRI), ve srovnání s cytostatickými dublety (FOLFIRI nebo FOLFOX), byla dokumentována již dříve ve 4 randomizovaných studiích (16–19).

Výsledky nekontrolovaných studií fáze 2 následně naznačily, že je možné použít kombinaci tripletu FOLFOXIRI s biologickou léčbou a dosáhnout vyššího terapeutického účinku, při akceptovatelné toxicitě léčby. Tyto výsledky však vyžadují potvrzení v randomizované kontrolované studii. Takové byly dosud provedeny pouze s anti-VEGF léčbou (bevacizumab). Jedná se o studie TRIBE (20) a OLIVIA (21). Jejich výsledky svědčí o tom, že bevacizumab v kombinaci s tripletem FOLFOXIRI je v léčbě 1. linie mCRC účinnější než při kombinaci s cytostatic-

kými dublety FOLFIRI nebo FOLFOX (tabulka 5). Subanalýzy ve studii TRIBE (20) pak naznačily, že vyšší účinnost kombinace bevacizumab s tripletem FOLFOXIRI je nezávislá na RAS nebo BRAF mutacích, nicméně přítomnost těchto mutací zhorší konečné výsledky léčby v obou srovnávaných skupinách (tabulka 6). Přínos samotné biologické léčby přidané k tripletu FOLFOXIRI by měly zjistit probíhající randomizované studie s anti-EGFR léčbou (cetuximab, panitumumab), ve kterých je porovnávána účinnost a toxicita kombinované léčby cetuximab/panitumumab + FOLFOXIRI proti chemoterapii FOLFOXIRI samotné (22, 23). V případě, že v budoucnu bude akceptována kombinace biologické léčby s cytostatickým tripletem jako léčba 1. linie, bude nutné odpovědět na otázku, jaké možnosti se v tom případě nabízejí pro léčbu 2. linie, při progresi onemocnění.

Literatura

- Hahn S, et al. Clinical performance comparison of RAS mutation detection in plasma and tissue samples from stage IV colorectal cancer patients for first-line anti-EGFR therapy selection. ESMO, 2015, abstract No. 402.
- Jones FS, et al. Blood based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in metastatic CRC patients: Concordance of results from circulating tumor DNA and tissue-based RAS testing. ESMO 2015, poster No. 2012.
- Scott R, et al. Concordance of RAS mutation status in CRC patients by comparison of results from circulating tumour DNA and tissue-based testing. Ann Oncol. 2015;26: Suppl 4, abstract P-273.
- Siravegna G, et al. Raise and decline of KRAS mutant clones in colorectal cancers (CRCs) treated with multiple rounds of anti-EGFR antibodies. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 11073).
- Heinemann V, et al.: A study level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs) vs bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). Ann Oncol. 2015;26: Suppl 4, abstract PD-013.
- Tamburini E, et al. Cetuximab or Panitumumab versus Bevacizumab in the treatment of first line RAS wild type colorectal cancer: pooled analysis of randomized clinical trials. J Clin Oncol 33:5s, 2015 (suppl; abstr e14634).
- Khattak MA, et al.: Role of First-Line Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy Compared With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Advanced Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Clinical Colorectal Cancer 2015; Vol. 14 (2): 81-90.
- Pietrantonio F, et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2015 Jun 5. pii:S1040-8428(15)00114-6.
- Aranda E, et al. Treatment outcomes according to extended RAS mutation testing in a phase II study of first-line mFOLFOX plus cetuximab followed by cetuximab in monotherapy as maintenance therapy or mFOLFOX plus cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer: The MACRO-2 trial. ESMO 2015, abstract (poster) 2122.
- Cremolini C, et al. Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. Ann Oncol 2015; 26(6): 1188-1194.
- Heinemann V, et al. Ann Oncol, 2014; 25(2): abstr. O-0030.
- Douillard JY, et al. Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. European Journal of Cancer 2015; 51: 1231-1242.
- Rivera F, et al. Final analysis of the PEAK trial: Overall survival (OS) and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 + either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in patients (pts) with metastatic colorectal carcinoma (mCRC). ESMO 2015, abstract No. 2014.
- Cheng AI, et al. Association between early tumour shrinkage and outcomes in RAS-wild type patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line FOLFOX or FOLFIRI + cetuximab once every 2 weeks in the APEC study. ESMO 2015, abstract No. 2112.
- Abad A, et al. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) with first-line panitumumab (P) plus FOLFOX4 (P-FOLFOX4) or FOLFIRI (P-FOLFIRI) in patients (pts) with wild-type (WT) RAS colorectal cancer (CRC) and liver-limited disease (LLD). ESMO 2015, abstract No. 2128.
- Souglakos J, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG) British Journal of Cancer 2006; 94: 798-805.
- Falcone A, et al. Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest J Clin Oncol 2007; 25: 1670-1676.
- Masi G, et al. Randomized Trial of Two Induction Chemotherapy Regimens in Metastatic Colorectal Cancer: An Updated Analysis. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 21-30.
- Ychou M, et al.: A randomized phase II trial of three intensified chemotherapy regimens in first-line treatment of colorectal cancer patients with initially unresectable or not optimally resectable liver metastases. The METHEP trial. Ann Surg Oncol 2013; 20(13): 4289-4297.
- Cremolini C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as initial treatment for metastatic colorectal cancer (TRIBE study): updated survival results and final molecular subgroups analyses. Ann Oncol. 2015; 26: Suppl 4, abstract LBA-09.
- Gruenberger T, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. Ann Oncol 2015; 26(4): 702-708.
- Yanhong Deng, et al. Folfexiri with or without cetuximab as first-line treatment of patients with non-resectable liver, only metastatic colorectal cancer and KRAS/NRAS wild type (FOCULM study). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl 3; abstr TPS798).
- Martens U, et al. An open-label 2:1 randomized phase I/II study of Panitumumab plus FOLFOXIRI or FOLFOXIRI alone as first line treatment of patients with non-resectable metastatic colorectal cancer and ras wild type (VOLFI / AIO-KRK-0109). ESMO 2015., abstract No. 2049.

doc. MUDr. Jan Bauer, CSc., MBA
honza.bauer@email.cz