

Seminář CECOG o cílené a individualizované léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu

MUDr. Zuzana Zafarová

Onkologie 2012; 6(1): 40–42

Na základě sdělení evropských odborníků: prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha, prof. dr. Thomas Brodowicz, Vídeň, MUDr. Štěpán Suchánek, Praha, doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., Plzeň, prof. Dr. Claus H. Köhne, Německo, prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha, doc. MUDr. Luboš Holubec, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc. Brno, doc. Dr. Janja Ocvirk, Slovinsko, připravila MUDr. Zuzana Zafarová.

Sérii edukačních seminářů pořádá nových skupinou CECOG (Central European Cooperative Oncology Group) zaměřených na léčbu metastazujícího kolorektálního karcinomu (mCRC) zahájilo pražské setkání předních odborníků v této oblasti. Důvodem uspořádání těchto seminářů je přesun terapeutických postupů k cílené, personalizované a multidisciplinární léčbě pacientů s mCRC, která vychází z nejnovějších poznatků klinického výzkumu v této oblasti. Významným zdrojem poznatků jsou 2 právě dokončené studie (CORE-1 a CORE-2), které hodnotily přínos inhibitorů receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) u mCRC. Výsledky ukázaly významný přínos cetuximabu s chemoterapeutickými režimy FOLFOX a FOLFIRI a potvrdily, že léčbu těchto pacientů je třeba individualizovat na základě genetických vyšetření nádorové tkáně (stav K-ras).

CECOG je nezisková organizace založená v roce 1999, která sdružuje odborníky z oblasti onkologie z 23 zemí nejen středoevropského regionu. Jejím cílem je spolupráce v oblasti onkologického klinického výzkumu a rychlé šíření spolehlivých a přesných výsledků klinických studií. Tímto způsobem se snaží přispívat ke stále kvalitnější léčbě pacientů s onkologickým onemocněním na základě personalizovaného a individualizovaného přístupu.

V roce 2011 dokončila skupina CECOG dvě studie s inhibitory EGFR. Studie CORE-1 porovnávala chemoterapeutické režimy FOLFOX a FOLFIRI v kombinaci s cetuximabem při léčbě mCRC a její výsledky byly publikovány v časopise Journal of Gastroenterology. Studie CORE-2 hodnotila možnost podávání cetuximabu jednou za

2 týdny synchronizovaně s FOLFOX a FOLFIRI a přinesla již zajímavé předběžné výsledky.

Do studie CORE-1 (1) bylo zařazeno 151 pacientů s neresekabilním adenokarcinomem kolon/recta, bez mozkových metastáz, předchozí chemoterapie a anti-EGFR terapie. Pacienti užívali cetuximab (nasycovací dávka 400 mg/m² 1. den, pak 250 mg/m² 1x týdně), u 77 pacientů byl současně podáván režim FOLFOX (oxaliplatin 100 mg/m² + 5-FU 400 mg/m² bolus + 2400 mg/m² ve 46h infuzi + kyselina listová každé 2 týdny) a u 74 pacientů FOLFIRI (irinotecan 180 mg/m² namísto oxaliplatinu), a to po dobu 6 měsíců. Poté všichni pacienti dostávali cetuximab v monoterapii. U 117 pacientů byl vyšetřen K-ras, přičemž u 62 nádorů byl zjištěn divoký typ K-ras a u 55 mutace K-ras. Primárním sledovaným parametrem bylo přežití bez progresu (PFS) po 9 měsících, dále byla hodnocena odpověď na léčbu RR, PFS po 3, 6 a 12 měsících, celkové přežití (OS) a bezpečnost, analyzován byl také vliv mutace K-ras na sledované parametry. Při porovnání obou chemoterapeutických režimů v kombinaci s cetuximabem nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v účinnosti (medián PFS při kombinaci cetuximab + FOLFOX: 8,6 měsíce, při kombinaci cetuximab + FOLFIRI: 8,3 měsíce). **Mutace K-ras byla spojena s vyšším rizikem progresu** (medián PFS u divokého typu K-ras: 8,9 měsíce, u mutace K-ras: 7,8 měsíce) (obrázek 1) **a úmrtí** (medián OS u divokého typu K-ras: 20,8 měsíce, u mutace K-ras: 15,9 měsíce). Stejně jako ve studiích CRYSTAL nebo OPUS byl prediktivní význam této mutace silnější při kombinaci cetuximab + FOLFOX. Multivariátní analýza ukázala, že **divoký typ K-ras byl jedním z nezávislých faktorů určujících delší OS**. Stav K-ras nijak neovlivnil bezpečnost léčby.

Cílem studie CORE-2 bylo zhodnotit možnost podávání cetuximabu v léčbě mCRC jednou za 2 týdny. Synchronizace podávání režimů FOLFOX nebo FOLFIRI (jednou za 2 týdny) s infuzemi cetuximabu by mohla zjednodušit dávkovací kalendář, snížit počet návštěv v nemocnici i celkové náklady na léčbu. Nejprve proběhla studie I. fáze (2), která hodnotila maximální tolerovanou dávku cetuximabu v monoterapii při podávání jednou za 2 týdny a poté účinnost kombinace tohoto dávkování cetuximabu

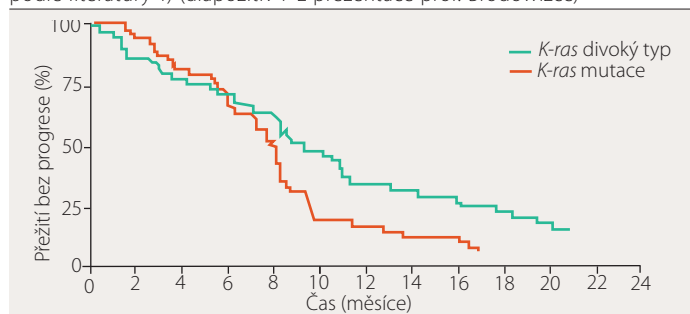
s FOLFIRI. Kromě vhodné dávky cetuximabu při podávání jednou za 2 týdny (500 mg/m²) ukázaly výsledky korelaci stavu K-ras s PFS, které u divokého typu činilo 9,4 měsíce, zatímco u mutace K-ras pouze 5,6 měsíce (p = 0,0475).

Do studie II. fáze CORE-2 (3) bylo zařazeno 152 pacientů s divokým typem K-ras, kteří byli randomizováni k podávání cetuximabu 250 mg/m² jednou týdně (po iniciační dávce 400 mg/m²) + FOLFOX4 nebo cetuximabu 500 mg/m² jednou za 2 týdny + FOLFOX4. Primárně byla hodnocena celková RR, sekundárními sledovanými parametry byly PFS, OS a bezpečnost. Výsledky ukázaly srovnatelnou RR (51 % při podávání jednou za týden vs. 62 % při podávání jednou za 2 týdny) a PFS (9,5 měsíce při podávání jednou za týden vs. 9,2 měsíce při podávání jednou za 2 týdny) v obou terapeutických skupinách. Rozdíly mezi skupinami nebyly zjištěny ani v celkové expozici cetuximabu, ani ve výskytu nežádoucích účinků 3. a 4. stupně. Z těchto zjištění vyplývá, že **je možné podávat cetuximab v dávce 500 mg/m² jednou za 2 týdny se srovnatelnou účinností a bezpečnostním profilem jako při obvyklém dávkování 250 mg/m² jednou týdně**.

U pokročilého CRC byla zkoumána řada mutací, které mohou ovlivnit účinnost nasazené léčby. Nejvýznamnějším biomarkerem je v současné době K-ras. K-ras hraje důležitou roli v procesu růstu a dělení buněk. Ukázalo se, že **inhibice receptoru EGF tlumí proliferaci nádorových buněk pouze u divokého (nemutovaného) typu K-ras**, zatímco při jeho mutaci je účinek inhibitorů EGFR neprůkazný. Nádory s mutací K-ras mají horší prognózu a nižší léčebnou odpověď na monoklonální protilátky proti EGFR při adjuvantní terapii. Stanovení biomarkerů nám tedy umožňuje vyhledat pacienty vhodné pro určitý typ terapie. **Již v 1. linii léčby je přínosem znát genový profil nádoru a určit nemocné s divokým typem K-ras, u nichž je vhodné nasadit »na míru« léčbu inhibitory EGFR.**

Význam identifikace pacientů vhodných k léčbě inhibitory EGFR je důležitý vzhledem k výsledkům řady studií (4, 5), které neprokázaly jednoznačný přínos inhibice VEGF (vasikulární endotelální růstový faktor) u mCRC v 1. linii léčby.

Obrázek 1. Přežití bez progresu u pacientů s mCRC při léčbě cetuximabem + FOLFOX/FOLFIRI ve studii CORE-1 podle přítomnosti mutace K-ras (upraveno podle literatury 1) (diapozitiv 7 z prezentace prof. Brodowizce)



HR = 0,55; $p = 0,0051$; Medián PFS (95 % CI) u divokého typu K-ras: 8,9 měsíce (7,3–11,1 měsíce); Medián PFS (95 % CI) u mutace: 7,8 měsíce (6,4–8,4 měsíce)

- bevacizumab prodlužuje dobu přežití bez progresu choroby (PFS) po přidání k fluoropyrimidinům,
- účinnost kombinace **CapeOx** (kapecitabin, oxaliplatin) s bevacizumabem byla srovnatelná se samotnou kombinací FOLFOX (**kyse-lina listová**, 5-fluorouracil, oxaliplatin),
- inhibice VEGF znamená jen malý přínos po přidání k FOLFOX,
- význam inhibice VEGF při podávání FOLFIRI je nejasný.

Naopak **studie s inhibitory EGFR u mCRC prokázaly** (6, 7, 8), že v 1. linii tyto léky v kombinaci s FOLFOX a FOLFIRI zvyšují podíl pacientů s odpovídáním na léčbu (RR), PFS a celkové přežití (OS). Při použití inhibitorů EGFR je však zásadní určení stavu K-ras. Pokud je tedy záměr léčby mCRC kurativní nebo chceme dosáhnout rychlého zmírnění symptomů, volíme při divokém typu K-ras optimálně inhibitor EGFR s agresivním režimem FOLFOXIRI, popř. FOLFOX nebo FOLFIRI. Podle výsledků studie CRYSTAL je u pacientů s divokým typem K-ras kombinace FOLFIRI + cetuximab jediným terapeutickým režimem, který statisticky významně a klinicky relevantně prodlužuje přežití. U mutace K-ras není vhodné používat protilátky proti EGFR, volíme samotný chemoterapeutický režim. Využití biomarkerů tedy pomáhá optimalizovat dosažený klinický výsledek léčby mCRC v 1. linii. V následných liniích léčby monoklonální protilátky proti EGFR významně prodlužují přežití i v monoterapii a zlepšují účinek chemoterapie.

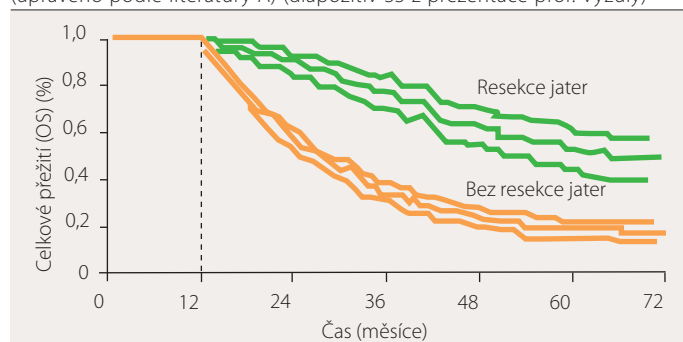
I při optimální farmakoterapii je však jediným kurativním postupem u mCRC její kombinace s **chirurgickou resekci**. Kombinace chemoterapie a biologické léčby s resekci zvyšuje 5leté přežití z 10 % na 37–58 %. Kromě resekce primárního nádoru se jedná o resekci lymfatických uzlin a metastáz, které až v 60 % postihují játra. Možnost resekce metastáz výrazně zvyšuje míru 5letého přežití (obrázek 2) (9). Kritéria, ze kterých vychází-

me při rozhodnutí o resekabilitě jaterních metastáz, se ovšem s pokrokem medicíny vyvíjejí (10). V současné době jsou hlavními kritérii kompletní (R0) resekce a dostatečné množství ponechané jaterní tkáně. Úplnost resekce významně ovlivňuje výsledek léčby. Bylo prokázáno, že postačí ponechat 20–25 % jaterní tkáně s portální, arteriální, venózní i žlučovou drenáží, přičemž počet lézí není pro výsledek léčby rozhodující. S relativně dobrou prognózou (5leté přežití až 30 %) jsou spojeny také opakované resekce.

Rozhodnutí o resekabilitě lézí je rozhodujícím parametrem pro stanovení terapeutického záměru. Primární resekabilitu nacházíme asi u 20–25 % nemocných. Proto je zásadní případná možnost **konverze původně neresekabilního nálezu na resekabilní. Kombinace radikální chemoterapie a biologické léčby zvyšuje podíl konverze nálezu na až na 40 %** (11). U každého pacienta připadá v úvahu několik scénářů. Rozhodnutí o strategii léčby mCRC má být vždy v rukou multidisciplinární komise, která by měla nejprve zvážit resekci, případně sekvenci chirurgické léčby a chemoterapie s biologickou léčbou a rozhodnout o symptomatické léčbě. Přínosem v procesu rozhodování jsou klinické registry, které umožňují sledovat a porovnávat výsledky protinádorové léčby. Proto bylo významným krokem také založení českého registru pacientů s CRC – CORECT v dubnu 2011, který na konci stejného roku obsahoval údaje o protinádorové léčbě více než 4000 pacientů.

Jedním z častých nežádoucích účinků spojených s podáváním inhibitorů EGFR je kožní toxicita. Při inhibici EGFR dochází k narušení normální homeostázy kůže, které se může projevit jako akneformní vyrážka, fotosenzitivita, fisury, alopecie aj. Studie s antibiotiky (tetracykliny, tazaroten, doxycylin, pimecrolim) u pacientů léčených inhibitory EGFR neprokázaly z hlediska kožní toxicity žádný významný přínos. Odborníci ve Slovinsku se proto pokusili využít schopnosti vitamínu K aktivovat mechanismy

Obrázek 2. Celkové přežití pacientů s mCRC v závislosti na jaterní resekci (upraveno podle literatury A) (diapozitiv 33 z prezentace prof. Vyzuly)



5leté přežití bylo častější u pacientů, kteří podstoupili resekci jater (55,2 %), než u pacientů bez této resekce (19,5 %)

zprostředkované EGFR u pacientů s mCRC léčebných cetuximabem. Vycházeli z předpokladu, že **topická aplikace vitamínu K** by mohla zabránit inhibici EGFR v kůži. Do studie (12) bylo zařazeno 79 pacientů s mCRC léčených cetuximabem a chemoterapií, kteří si dvakrát denně po dobu 12 týdnů aplikovali na kůži postiženou akneformní vyrážkou krém obsahující ureu a 0,1 % vitamín K. U všech pacientů došlo ke zmírnění vyrážky průměrně po 1,2 týdnu. V další studii hodnotili stejní autoři profylaktickou aplikaci krému s vitamínem K u 48 pacientů s mCRC léčených cetuximabem a chemoterapií. Aplikace krému byla zahájena 1. den léčby cetuximabem a pacienti si jej aplikovali dvakrát denně po dobu 8 týdnů. Výsledky ukázaly, že profylaktické podávání krému s vitamínem K1 velmi účinně snížilo závažnost i výskyt kožní toxicity a snížilo nutnost podávání antibiotik.

Terapeutický rozhodovací proces v onkologii nyní prochází vývojem od necíleného podávání stejné farmakoterapie u stejných nádorů k individualizované a personalizované léčbě. Dříve bylo terapeutické rozhodnutí založeno na údajích o velikosti nádoru, zasažení lymfatických uzlin a výskytu metastáz. Od této tzv. »centimetrové« medicíny se nyní posouváme k individualizaci léčby dle biologických vlastností nádoru a k její personalizaci zohledňující charakteristiky nemocného (věk, průvodní choroby, postoj pacienta). Pokrok v medicíně dnes umožňuje individualizaci a personalizaci léčby i u tak závažného stavu, jako je metastazující kolo-lorektální karcinom. V každodenní onkologické praxi je proto třeba využívat výsledky nejnovějších studií a při procesu rozhodování o nevhodnější terapii pacientů s mCRC se řídit nejen podle terapeutického záměru (kurativní vs. paliativní), biologie nádoru (agresivní vs. indolentní), ale i podle závislosti na prediktivních markerech (mutace K-ras vs. divoký typ

K-ras) a diskuze s pacientem. Opustit přední místa ve statistikách incidence a mortality na CRC, které Česká republika zaujímá, se může podařit jen při využití nejnovější poznatků z oblasti onkologie, k jejichž šíření významně přispívá CECOG.

Literatura

1. Ocvirk J, Brodowicz T, Wrba F, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. *J Gastroenterol* 2010; 16(25): 3133–3143.
2. Tabernero J, Ciardiello F, Rivera F, et al. Cetuximab administered once every second week to patients with metastatic colorectal cancer: a two-part pharmacokinetic/pharmacodynamic phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 2010; 21(7): 1537–1545.
3. Ciuleanu T, et al. *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl. 4): Abstract No. 494.
4. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology* 2010; 78(5–6): 376–381. Epub 2010 Aug 27.
5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2335–2342.
6. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 38–47. Epub 2009 Nov 26.
7. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11(8): 753–762. Epub 2010 Jul 8.
8. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1408–1417.
9. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3677–3683.
10. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008; 13(1): 51–64.
11. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(9): 845–852. Epub 2010 Aug 9.
12. Ocvirk J, Rebersek M. WCGIC 2009 Poster PD0021.

MUDr. Zuzana Zafarová

zafarova@seznam.cz
