

Цетуксимаб в комбинации с химиотерапией в первой линии лечения метастатического колоректального рака: метаанализ данных исследований CRYSTAL и OPUS с учетом мутационного статуса *KRAS* и *BRAF*

Конференция ASCO GI 2010, абстракт № 406

Claus-Henning Köhne  
Клиника Ольденбурга,  
Ольденбург, Германия

# Цетуксимаб в комбинации с химиотерапией в первой линии лечения метастатического колоректального рака: метаанализ данных исследований CRYSTAL и OPUS с учетом мутационного статуса KRAS и BRAF

C.H. Kühne<sup>1</sup>, P. Rougier<sup>2</sup>, C. Stroh<sup>3</sup>, M. Schlichting<sup>3</sup>, C. Bokemeyer<sup>4</sup>, E. Van Cutsem<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Клиника Ольденбурга, Ольденбург, Германия; <sup>2</sup>Госпиталь Амбруаз Паре, Париж, Франция; <sup>3</sup>Merck KGaA, Дармштадт, Германия; <sup>4</sup>Клиника университета Гамбург-Эппендорф, Гамбург, Германия; <sup>5</sup>University Госпиталь университета Гастуисберг, Левен, Бельгия

## Конференция ASCO GI 2010, абстракт № 406

### Обоснование

- В рандомизированных контролируемых исследованиях CRYSTAL<sup>1</sup> и OPUS<sup>2</sup> было продемонстрировано, что добавление цетуксимаба к стандартной химиотерапии первой линии на основе иринотекана или оксалиплатина повышает эффективность лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) и диким типом гена (дт) *KRAS*.
- Серин-треониновая киназа *BRAF* является прямым эффектором гена *KRAS*. Мутации гена *BRAF* выявляются примерно в 8% случаев колоректального рака<sup>3</sup>, и мутационный статус гена *BRAF* считается прогностическим фактором эффективности лечения цетуксимабом пациентов, ранее получавших специальное лечение<sup>4</sup>.
- Влияние мутационного статуса генов *KRAS* и *BRAF* на выживаемость без прогрессирования (ВБП), наилучший общий ответ (ОО) и общую выживаемость (ОВ) у пациентов, получавших цетуксимаб в комбинации со стандартной химиотерапией первой линии, оценивалось в обновленном анализе совокупных данных исследований CRYSTAL и OPUS, представленных на конференции ECCO 2009<sup>5</sup>.
- Относительное число пациентов с известным статусом гена *KRAS* в исследованиях CRYSTAL и OPUS увеличилось по сравнению с предыдущими публикациями, и для анализа конечных показателей эффективности и мутационного статуса генов *KRAS* и *BRAF* использовались самые свежие данные о выживаемости.

### Цели исследования

- Оценить влияние мутаций генов *KRAS* и *BRAF* на эффективность цетуксимаба у пациентов с дт гена *KRAS* с использованием ключевых конечных показателей эффективности в обоих исследованиях — ВБП (CRYSTAL) и ОО (OPUS), а также вторичных конечных показателей согласно протоколу исследования.

### Методы

- Пациенты по методу рандомизации распределялись в группы лечения цетуксимабом в комбинации с химиотерапией FOLFIRI (CRYSTAL<sup>1</sup>) или FOLFOX4 (OPUS<sup>2</sup>) и группу применения только стандартной химиотерапии первой линии.
- Количество образцов, пригодных для определения мутационного статуса *KRAS*, увеличилось с 540/1198 (45%) до 1063 (89%) в исследовании CRYSTAL и с 233/337 (69%)<sup>2</sup> до 315 (93%) в исследовании OPUS.
- Количество образцов, пригодных для определения мутационного статуса *BRAF*, увеличилось с 529/1198 (44%)<sup>2</sup> до 1000 (83%) в исследовании CRYSTAL и 309 (92%) в исследовании OPUS.
- В исследованиях CRYSTAL и OPUS соответственно 625 и 175 препаратов опухолей с дт гена *KRAS* оказались пригодными для определения мутационного статуса *BRAF*.
- Были получены дополнительные данные о выживаемости в исследованиях CRYSTAL и OPUS (см. статистику ниже).
- В обоих исследованиях:
  - Первичный анализ ВБП и частоты ОО основывался на анализе компьютерных томограмм или результатов магнитно-резонансной томографии, проведенном экспертами Независимого комитета радиологического анализа (НКРА) с применением модифицированных критериев ВОЗ.
  - Был проведен дополнительный анализ опухолевого материала, подготовленного для оценки экспрессии РЭФР, на предмет наличия мутаций.
  - Мутации *KRAS* (кодоны 12/13) и *BRAF* (V600E) идентифицировались по методу полимеразной цепной реакции.

### Статистический анализ

- Анализ совокупных данных проводился на материале двух исследований.
- Пограничными датами для анализа в исследовании CRYSTAL являлись: для ВБП (НКРА), ОО (НКРА) — 27 июля 2006 года, ОВ — 31 мая 2009 года.
- Пограничными датами для анализа в исследовании OPUS являлись: для ВБП (НКРА), ОО (НКРА) — 01 марта 2007 года, ОВ — 30 ноября 2008 года.
- Группы лечения сравнивались при помощи модели пропорционального риска Кокса для ОВ и ВБП, а также с использованием модели логистической регрессии для ОО с учетом побочных эффектов и стратификацией по показателю общего состояния по шкале ECOG.
- Внутренняя гетерогенность исследований оценивалась путем определения эффектов лечения в обоих исследованиях.

### Результаты

#### Исходные характеристики

Таблица 1. Исходные характеристики заболевания у пациентов с дт гена *KRAS* с распределением по мутационному статусу *BRAF* и лечению согласно исследованиям CRYSTAL и OPUS

Характеристика, n (%), если не указано иное	<i>KRAS</i> дт (n=845)		<i>KRAS</i> дт/ <i>BRAF</i> дт (n=730)		<i>KRAS</i> дт/ <i>BRAF</i> мт (n=70)	
	ХТ (n=447)	Цетуксимаб + ХТ (n=398)	ХТ (n=381)	Цетуксимаб + ХТ (n=349)	ХТ (n=38)	Цетуксимаб + ХТ (n=32)
<b>Пол</b>						
Мужчины	266 (60)	238 (60)	228 (60)	214 (61)	22 (58)	17 (53)
Женщины	181 (40)	160 (40)	153 (40)	135 (39)	16 (42)	15 (47)
<b>Средний возраст, годы</b>	59 (19–84)	61 (24–79)	59 (19–84)	61 (24–79)	59 (25–75)	64 (34–79)
<b>Возрастные категории</b>						
<65 лет	297 (66)	246 (62)	254 (67)	216 (62)	25 (66)	18 (56)
≥65 лет	150 (34)	152 (38)	127 (33)	133 (38)	13 (34)	14 (44)
<b>ПОС ECOG</b>						
0/1	423 (95)	379 (95)	363 (95)	332 (95)	34 (90)	32 (100)
<b>Изолированные метастазы в печень</b>	95 (21)	93 (23)	85 (22)	80 (23)	4 (11)	10 (31)
<b>Количество вовлеченных зон ≤2</b>	370 (83)	344 (86)	321 (84)	305 (87)	25 (66)	25 (78)
<b>Адьювантная химиотерапия в анамнезе</b>	90 (20)	85 (21)	83 (22)	87 (25)	6 (16)	5 (16)

ХТ — химиотерапия; ECOG ПОС — показатель общего состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); мт — мутантный; дт — дикий тип.

#### Клиническая эффективность (таблица 2)

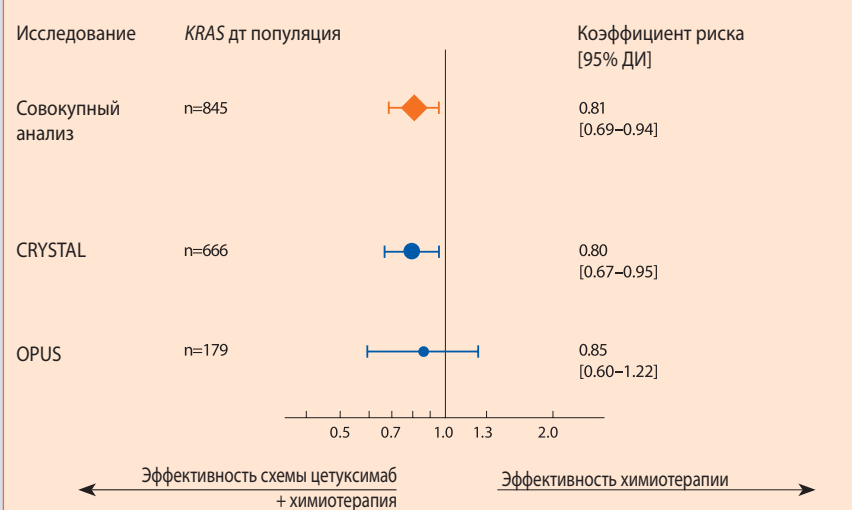
- У пациентов с дт гена *KRAS* наблюдалась более выраженная польза по показателям ОВ (рисунки 1 и 4), ВБП (рисунки 2 и 5) и ОО (рисунок 3) от добавления цетуксимаба к химиотерапии по сравнению с применением только химиотерапии.

Таблица 2. Данные эффективности в совокупном анализе пациентов с дт гена *KRAS* в зависимости от мутационного статуса *BRAF*

	<i>KRAS</i> дт (n=845)		<i>KRAS</i> дт/ <i>BRAF</i> дт (n=730)		<i>KRAS</i> дт/ <i>BRAF</i> мт (n=70)	
	ХТ (n=447)	Цетуксимаб + ХТ (n=398)	ХТ (n=381)	Цетуксимаб + ХТ (n=349)	ХТ (n=38)	Цетуксимаб + ХТ (n=32)
<b>ОВ</b>						
Средняя ОВ, месяцы [95% ДИ]	19.5 [17.8–21.1]	23.5 [20.7–25.7]	21.1 [19.5–23.6]	24.8 [22.1–27.0]	9.9 [5.7–13.6]	14.1 [8.8–18.5]
Коэффициент риска <sup>a</sup> [95% ДИ]	0.81 [0.69–0.94]		0.84 [0.71–1.00]		0.62 [0.36–1.06]	
Коэффициент $r^b$ (показатель гетерогенности $r^c$ )	0.0062 (0.6996)		0.0479 (0.6980)		0.0764 (0.0478)	
<b>ВБП</b>						
Средняя ВБП, месяцы [95% ДИ]	7.6 [7.4–8.4]	9.6 [8.9–11.3]	7.7 [7.4–9.0]	10.9 [9.2–11.9]	3.7 [2.1–7.9]	7.1 [3.7–9.1]
Коэффициент риска <sup>a</sup> [95% ДИ]	0.66 [0.55–0.80]		0.64 [0.52–0.79]		0.67 [0.34–1.29]	
Коэффициент $r^b$ (показатель гетерогенности $r^c$ )	<0.0001 (0.3332)		<0.0001 (0.3362)		0.2301 (0.3778)	
<b>Ответ опухоли</b>						
Частота ОО (%)	38.5	57.3	40.9	60.7	13.2	21.9
Коэффициент вероятности <sup>a</sup> [95% ДИ]	2.16 [1.64–2.86]		2.27 [1.68–3.07]		1.60 [0.45–5.67]	
Коэффициент $r^b$ (показатель гетерогенности $r^c$ )	<0.0001 (0.5568)		<0.0001 (0.5891)		0.4606 (0.1727)	

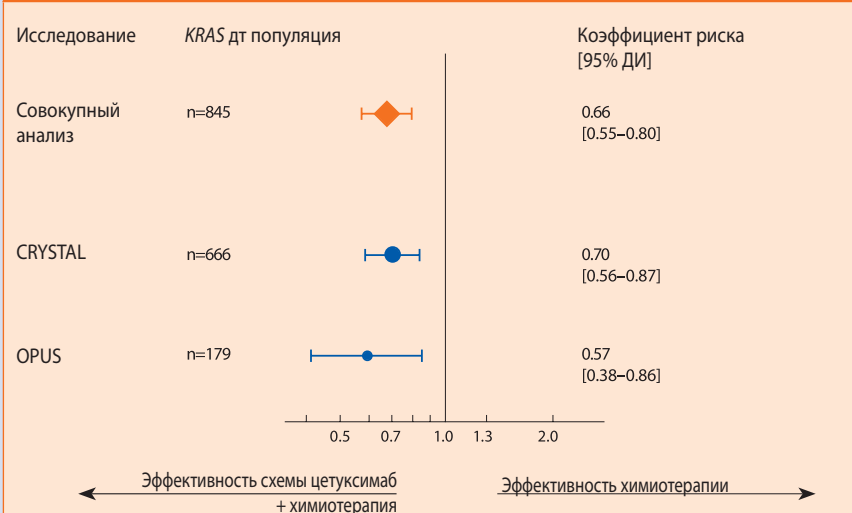
<sup>a</sup>Коэффициент риска <1 для ОВ и ВБП и коэффициент вероятности >1 для ОО свидетельствуют о пользе от добавления цетуксимаба к химиотерапии по сравнению с применением только химиотерапии. <sup>b</sup>Тест показателя вероятности эффекта лечения в стратифицированной модели пропорционального риска Кокса. <sup>c</sup>Совокупный (стратифицированный) показатель вероятности взаимодействия между исследуемыми методами лечения в стратифицированной модели пропорционального риска Кокса. ДИ — доверительный интервал; ХТ — химиотерапия; ОО — оптимальный общий ответ; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования; мт — мутантный; дт — дикий тип.

Рисунок 1. Анализ совокупных данных ОВ у пациентов с дт гена *KRAS* опухоли.



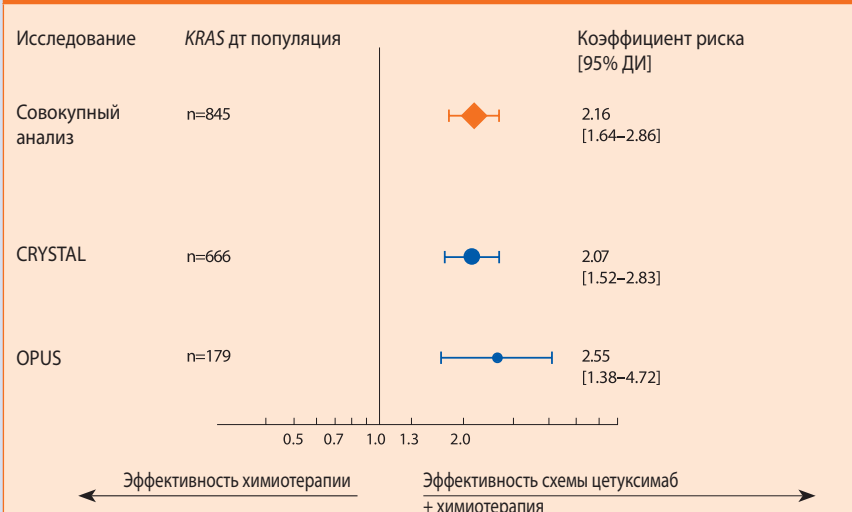
ДИ — доверительный интервал; ОВ — общая выживаемость; дт — дикий тип.

Рисунок 2. Анализ совокупных данных ВБП у пациентов с дт гена *KRAS*.



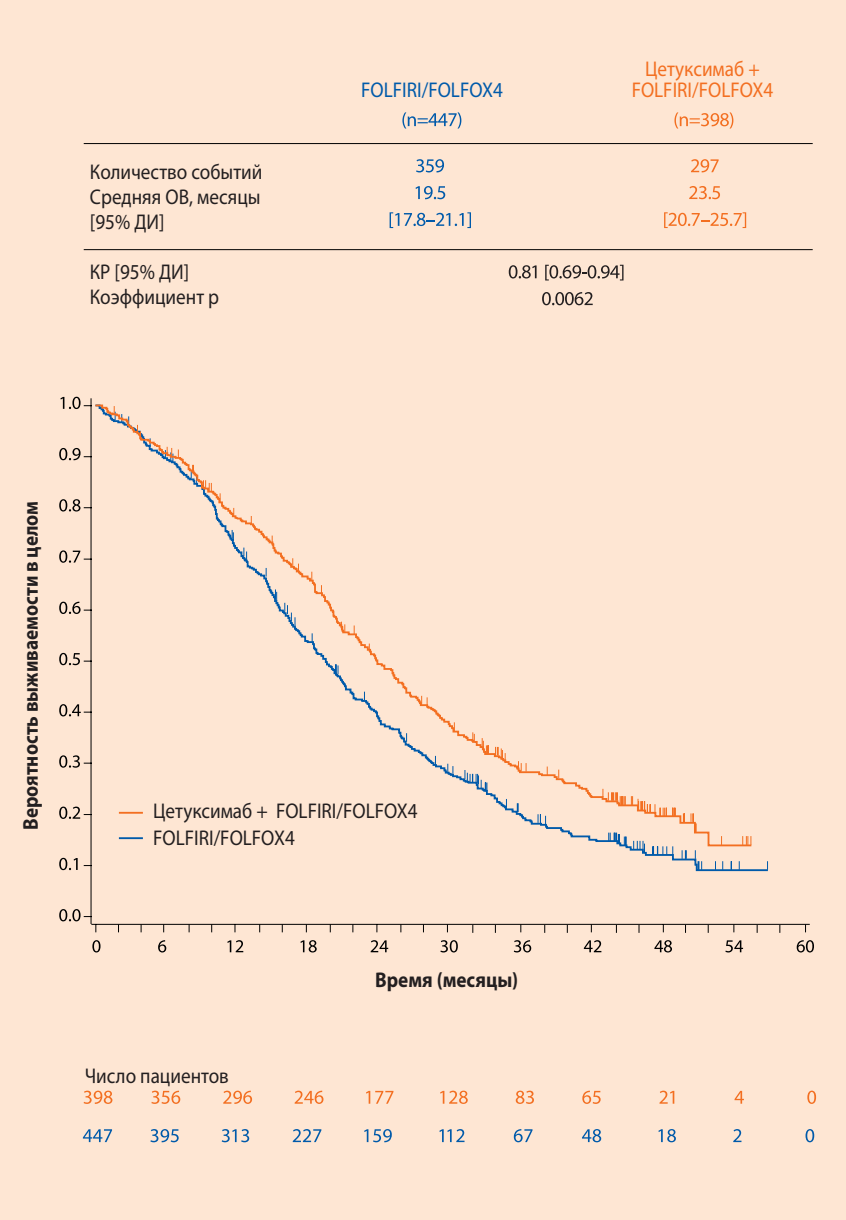
ДИ — доверительный интервал; ВБП — выживаемость без прогрессирования; дт — дикий тип.

Рисунок 3. Анализ совокупных данных ОО у пациентов с дт гена *KRAS*.



ДИ — доверительный интервал; ОО — наилучший общий ответ; дт — дикий тип.

Рисунок 4. Общая выживаемость по группам лечения в совокупной популяции пациентов с дт гена *KRAS*.



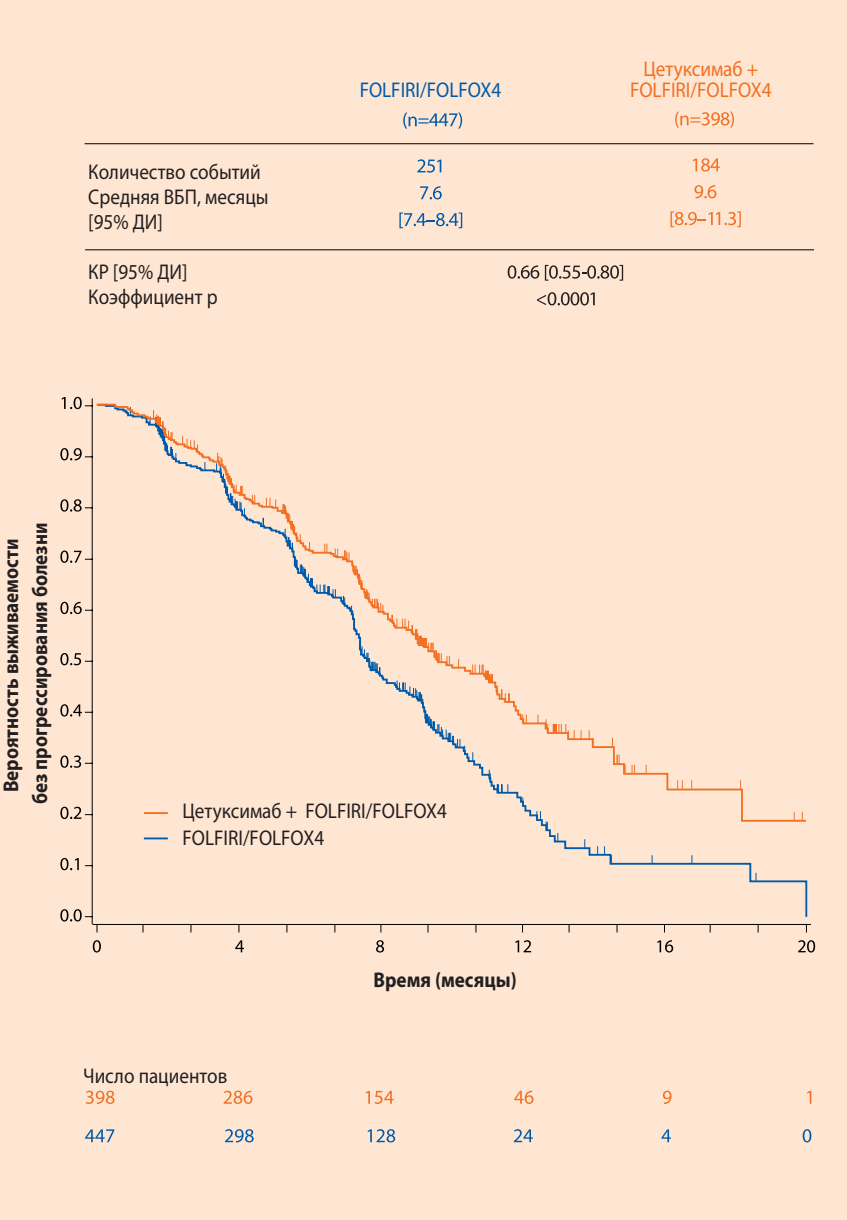
ДИ — доверительный интервал; КР — коэффициент риска; ОВ — общая выживаемость; дт — дикий тип.

- Результаты анализа чувствительности для моделей фиксированных случайных эффектов ОО были практически идентичными, что подтверждает целостность данных.

### Выводы

- В данном анализе совокупных данных было продемонстрировано выраженное улучшение ОВ у пациентов с дт гена *KRAS*, получавших цетуксимаб в комбинации с химиотерапией, по сравнению с химиотерапией в монорежиме.
- Данный анализ подтверждает результаты исследований CRYSTAL и OPUS относительно того, что добавление цетуксимаба к химиотерапии первой линии у пациентов с мКРР и дт гена *KRAS* приводит к выраженному улучшению ОО и ВБП.
- Эффект цетуксимаба не зависит от мутационного статуса *BRAF*. У пациентов с мутациями гена *BRAF* цетуксимаб оказался также эффективным.
- Анализ совокупных данных подтверждает эффективность при добавлении цетуксимаба к химиотерапии первой линии у пациентов с мКРР и дт гена *KRAS* по всем конечным показателям.

Рисунок 5. ВБП по группам лечения в совокупной популяции пациентов с дт гена *KRAS* опухоли.



ДИ — доверительный интервал; КР — коэффициент риска; ВБП — выживаемость без прогрессирования; дт — дикий тип.

### Литература

- Van Cutsem E, et al. N Engl J Med 2009;360:1408-17.
- Bokemeyer C, et al. J Clin Oncol 2009;27:663-71.
- Roth A, et al. J Clin Oncol 2009 E-pub doi/10.1200/JCO.2009.23.3452.
- Di Nicolantonio F, et al. J Clin Oncol 2008;26:5705-12.
- Van Cutsem E, et al. Eur J Cancer Suppl 2009;7(2):345. Abstract P-6077.
- Köhne C, et al. J Clin Oncol 2009;27(15). Abstract 4068.