

Прогностические биомаркеры результатов лечения у пациентов с метастатическим колоректальным раком, получавших химиотерапию первой линии по схеме FOLFOX4 ± цетуксимаб: обновленные данные исследования OPUS

Конференция ASCO GI 2010, абстракт № 428

Карстен Бокемейер
Университетская клиника Гамбурга-Эппендорф
Гамбург, Германия

Прогностические биомаркеры результатов лечения у пациентов с метастатическим колоректальным раком, получавших химиотерапию первой линии по схеме FOLFOX4 ± цетуксимаб: обновленные данные исследования OPUS

К. Бокмейер¹, И. Бондаренко², Д.Т. Хартман³, Ф. Де Брауд⁴, Г. Шух¹, А. Зюбель⁵, И. Селик⁵, П. Коралевски⁶

¹Университетская клиника Гамбурга-Эппендорф, Гамбург, Германия; ²Государственная медицинская академия, Городская больница №4, Днепрпетровск, Украина; ³Университетская клиника Кристиана-Альбрехтс-Университет Келя, Кель, Германия; ⁴Европейский институт онкологии, Милан, Италия; ⁵Компания Мерк KGaA, Дармштадт, Германия; ⁶Отдел химиотерапии Воеводской больницы им. Л. Ридигера, Краков, Польша

Конференция ASCO GI 2010, абстракт № 428

Обоснование

- Согласно данным исследования OPUS у пациентов с метастатическим колоректальным раком (МКРР) и диким типом гена *KRAS* (дт *KRAS*), получавших цетуксимаб в комбинации с химиотерапией по схеме FOLFOX4, показатели общего ответа (ОО) оказались значительно лучшими: 61% в противовес 37% (коэффициент вероятности 2,54, p = 0,011), при меньшем риске прогрессирования болезни (коэффициент риска [КР] 0,57, p = 0,0163) по сравнению с больными, получавшими только химиотерапию FOLFOX4¹.
- Результаты исследования OPUS подтвердили результаты предыдущих ретроспективных однокрупных исследований, в частности то, что цетуксимаб эффективен только у пациентов с дт гена *KRAS* опухолей^{2,3}.
- Серин-треониновая киназа *BRAF* является непосредственным эффектором гена *KRAS*. Мутации гена *BRAF* наблюдаются примерно в 8% случаев колоректального рака⁴, а статус гена *BRAF* считается прогностическим фактором эффективности цетуксимаба у пациентов, ранее получавших специальное лечение⁵.
- В данном буклете приводятся показатели общей выживаемости (ОВ), обновленные данные выживаемости без прогрессирования болезни (ВБП) и ОО у пациентов с известным статусом гена.
- Влияние мутаций гена *BRAF* опухолей на эффективность цетуксимаба изучалась у пациентов с дт гена *KRAS*.

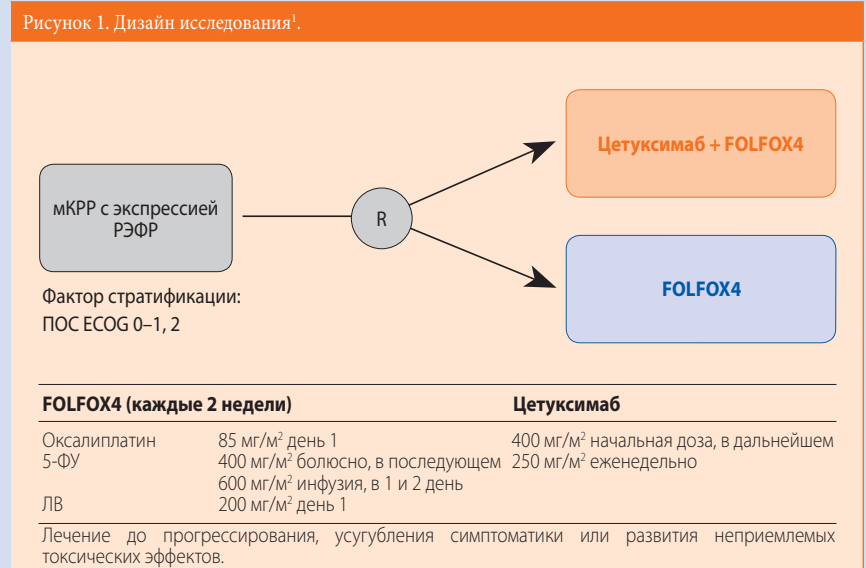
Цели исследования

- Первичная цель исследования:
 - Оценить, сопровождается ли добавление цетуксимаба к химиотерапии FOLFOX⁴ увеличением ОО, по сравнению только с химиотерапией FOLFOX⁴
- Вторичные цели:
 - Сравнение схем лечения по показателям ВБП и ОВ, а также безопасности лечения
- Ретроспективный подгрупповой анализ взаимосвязи между ОО, ВБП и ОВ и статусом *KRAS/BRAF* опухолей.

Методы

Дизайн исследования

- Проект представлял собой открытое рандомизированное мультицентровое исследование II фазы (рисунок 1).



ЛВ — лейковорин; мКРР — метастатический колоректальный рак; Р — рандомизация; 5-ФУ — 5-фторурацил.

Пациенты

- Основные критерии включения/исключения были приведены в других публикациях¹.

Анализ мутаций *KRAS/BRAF*

- Количество препаратов для оценки статуса *KRAS* и *BRAF* было увеличено благодаря извлечению ДНК из фиксированных формалином парафиновых блоков с образцами опухоли, подготовленных для оценки экспрессии РЭФР.
- Мутации гена *KRAS* в кодонах 12/13 и мутации гена *BRAF* (V600E) идентифицировались с помощью методики полимеразной цепной реакции¹.

Пограничные даты для анализа данных

- Пограничные даты исследования OPUS: ВБП (независимый комитет по обзору данных), ОО (независимый комитет по обзору данных) — 01 марта 2007 года, ОВ — 30 ноября 2008 года.

Результаты

Исходные характеристики (таблица 1)

- Количество препаратов опухолей в популяции ПЛН (n = 337) с известным статусом мутаций гена *KRAS* увеличилось с 233 (69%) до 315 (93%)
- 309 (92%) препаратов опухолей подходили для анализа мутационного статуса *BRAF*
- Мутации гена *BRAF* были выявлены в 11/309 (4%) подходящих препаратах опухолей ПЛН
 - Ни у одного пациента не было выявлено мутаций обоих генов *KRAS* и *BRAF*
- У 179/315 (57%) пациентов ген *KRAS* опухоли был дикого типа (дт).
- 175 препаратов опухолей с дт гена *KRAS* подходили для тестирования мутационного статуса *BRAF*
 - 164 (94%) являлись носителями *BRAF* дт
 - 11 (6%) являлись носителями *BRAF* мт

Характеристика, n (%), если не указано иное	<i>KRAS</i> дт (n=179)		<i>KRAS</i> дт/ <i>BRAF</i> дт (n=164)		<i>KRAS</i> дт/ <i>BRAF</i> мт (n=11)	
	FOLFOX4 (n=97)	Цетуксимаб + FOLFOX4 (n=82)	FOLFOX4 (n=92)	Цетуксимаб + FOLFOX4 (n=72)	FOLFOX4 (n=5)	Цетуксимаб + FOLFOX4 (n=6)
Пол						
Мужчины	55 (57)	42 (51)	51 (55)	38 (53)	4 (80)	2 (33)
Женщины	42 (43)	40 (49)	41 (45)	34 (47)	1 (20)	4 (67)
Средний возраст, годы	59 (36–82)	62 (24–75)	59 (37–82)	63 (24–75)	61 (36–74)	51 (40–74)
Возрастные категории						
<65 лет	63 (65)	46 (56)	60 (65)	39 (54)	3 (60)	5 (83)
≥65 лет	34 (35)	36 (44)	32 (35)	33 (46)	2 (40)	1 (17)
ПОС ECOG						
0/1	86 (89)	76 (93)	82 (89)	66 (92)	4 (80)	6 (100)
Изолированные метастазы в печень	23 (24)	25 (31)	23 (25)	23 (32)	0	1 (17)
Количество вовлеченных зон ≤2	75 (77)	67 (82)	74 (80)	60 (83)	5 (100)	4 (67)
Адювантная химиотерапия в анамнезе	21 (22)	13 (16)	21 (23)	12 (17)	0	1 (17)

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

Клиническая эффективность (таблица 2)

- Добавление цетуксимаба к химиотерапии FOLFOX4, по сравнению только с химиотерапией FOLFOX4, у пациентов с дт гена *KRAS* привело к:
 - значительному улучшению ОО (рисунок 2) со средней разностью в оптимальном относительном изменении очага, по сравнению с исходным состоянием (на основании критериев ВОЗ) 11,6
 - значительному улучшению ВБП (рисунок 3)
 - улучшению ОВ, хотя разность между группами лечения не являлась статистически значимой (рисунок 4)
- Наблюдалась выраженная взаимосвязь между результатами лечения и мутационным статусом *KRAS* относительно показателей ОО и ВБП (<0,001), однако не для ОВ (p = 0,12)⁶.
- Также наблюдалась значительное улучшение ВБП и ОО при добавлении цетуксимаба к химиотерапии FOLFOX4 у пациентов с *KRAS* дт / *BRAF* дт опухолей; улучшение ОВ не являлось статистически значимым (таблица 2)

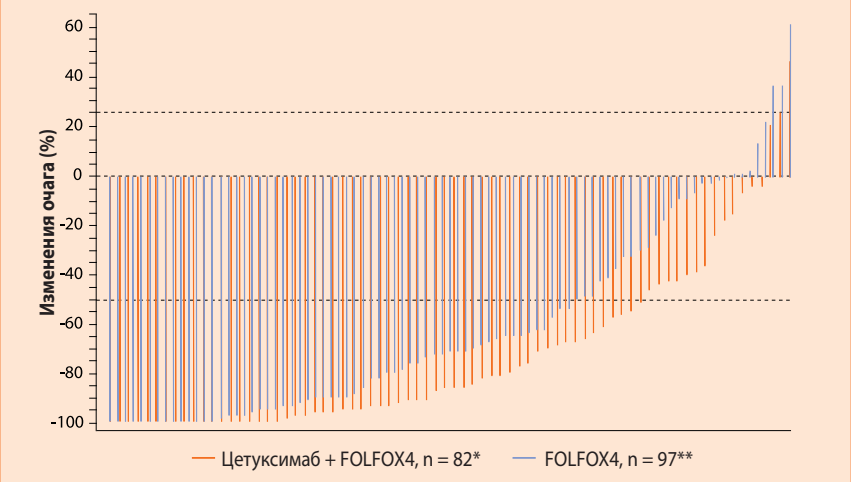
Лечение по окончании исследования

- Относительное число больных, получавших лечение по окончании исследования, сообщалось в предыдущих публикациях⁶.
- 54 (66%) пациентов в группе использования комбинации цетуксимаб + FOLFOX4 и 59 (61%) пациентов в группе только химиотерапии FOLFOX4 получали противоопухолевое лечение.
 - Чаще всего в обеих группах лечения применялась схема 5-ФУ/ФК (41% в противовес 44%)
 - Соответственно, 10% и 16% пациентов получали цетуксимаб по окончании исследования

	<i>KRAS</i> дт (n=179)		<i>KRAS</i> дт/ <i>BRAF</i> дт (n=164)		<i>KRAS</i> дт/ <i>BRAF</i> мт (n=11)	
	FOLFOX4 (n=97)	Цетуксимаб + FOLFOX4 (n=82)	FOLFOX4 (n=92)	Цетуксимаб + FOLFOX4 (n=72)	FOLFOX4 (n=5)	Цетуксимаб + FOLFOX4 (n=6)
Ответ опухоли						
Частота ОО (%) [95% ДИ]	34.0 [24.7–44.3]	57.3 [45.9–68.2]	35.9 [26.1–46.5]	59.7 [47.5–71.1]	0 [0.0–52.2]	33.3 [4.3–77.7]
Коэффициент вероятности [95% ДИ]	2.5512 [1.3799–4.7169]	2.6491 [1.3901–5.0483]	2.6491 [1.3901–5.0483]	2.6491 [1.3901–5.0483]	NA [0.087–2.303]	NA [0.087–2.303]
Коэффициент р ^a	0.0027	0.0029	0.0029	0.0029	0.2207	0.2207
ВБП						
Средняя ВБП, месяцы [95% ДИ]	7.2 [5.6–7.4]	8.3 [7.2–12.0]	7.2 [5.6–7.4]	8.3 [7.3–12.7]	1.7 [0.9–7.9]	7.1 [4.2–NA]
Коэффициент риска [95% ДИ]	0.567 [0.375–0.856]	0.556 [0.358–0.864]	0.556 [0.358–0.864]	0.556 [0.358–0.864]	0.449 [0.087–2.303]	0.449 [0.087–2.303]
Коэффициент р ^b	0.0064	0.0083	0.0083	0.0083	0.3255	0.3255
ОВ						
Средняя ОВ, месяцы [95% ДИ]	18.5 [16.4–22.6]	22.8 [19.3–25.9]	19.5 [17.0–23.8]	22.8 [19.3–25.8]	4.4 [0.9–10.1]	20.7 [10.3–30.4]
Коэффициент риска [95% ДИ]	0.855 [0.599–1.219]	0.855 [0.615–1.301]	0.855 [0.615–1.301]	0.855 [0.615–1.301]	0.104 [0.011–0.964]	0.104 [0.011–0.964]
Коэффициент р ^b	0.3854	0.5582	0.5582	0.5582	0.0167	0.0167

^a Стратифицированный тест Кохрейна-Мантеля-Хензеля; ^b Стратифицированный тест логарифмического ряда. ДИ — доверительный интервал; мт — мутантный; НД — нет данных; ОО — оптимальный общий ответ; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования; дт — дикий тип;

Рисунок 2. Регрессия опухоли с распределением по группам лечения у пациентов с дт гена *KRAS* опухолей.

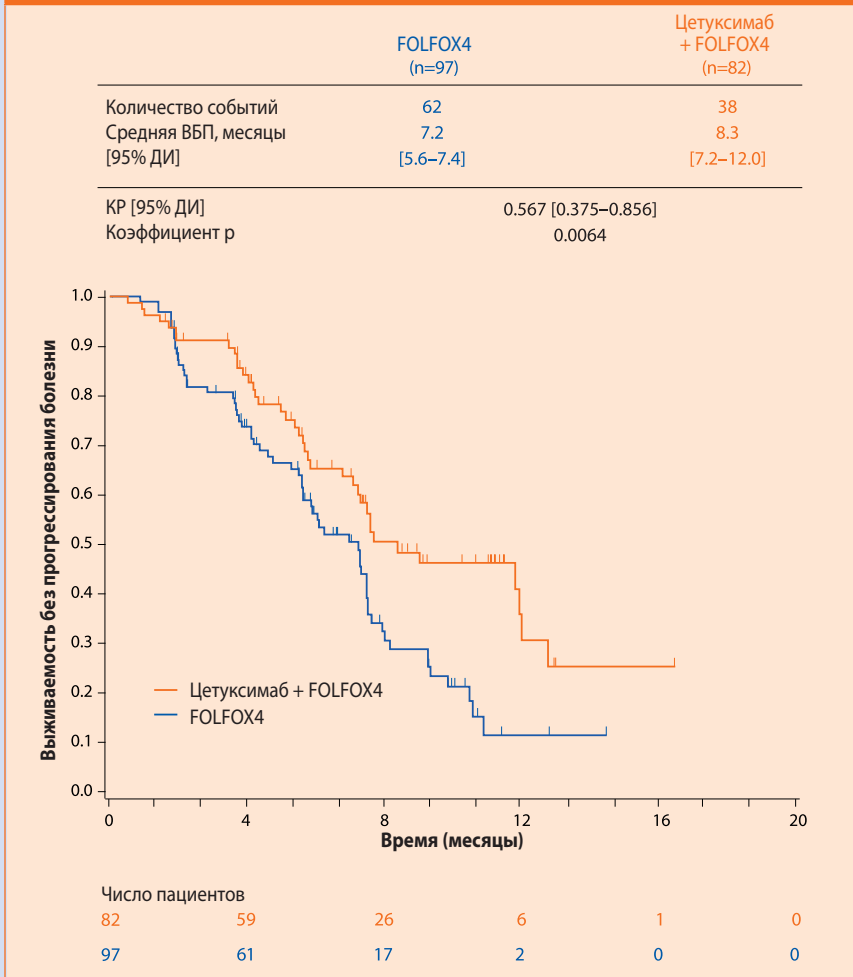


* Данные не доступны относительно 5 пациентов; ** Данные не доступны относительно 4 пациентов; дт — дикий тип.

Данные безопасности у пациентов с *KRAS* дт / *BRAF* дт опухолей (таблица 3)

- Данные безопасности были опубликованы ранее для ПЛН¹ и популяции пациентов с дт гена *KRAS*⁶, и в целом они не отличались у пациентов с *KRAS* дт / *BRAF* дт опухолей.
- В группе применения цетуксимаба + FOLFOX4
 - 5 пациентов (7%) прекратили прием только цетуксимаба
 - 17 пациентов (24%) прекратили прием только химиотерапии
 - 8 пациентов (11%) прекратили прием цетуксимаба и химиотерапии
- В группе применения только химиотерапии FOLFOX4 26 пациентов (28%) прекратили прием химиотерапии.
- 46 пациентов (64%) умерли от прогрессирования болезни в группе использования цетуксимаба и 63 (68%) умерли в группе использования только химиотерапии. Не наблюдалось случаев смерти, обусловленной приемом цетуксимаба.

Рисунок 3. Выживаемость без прогрессирования болезни с распределением по группам лечения у пациентов с дт гена *KRAS* опухолей.



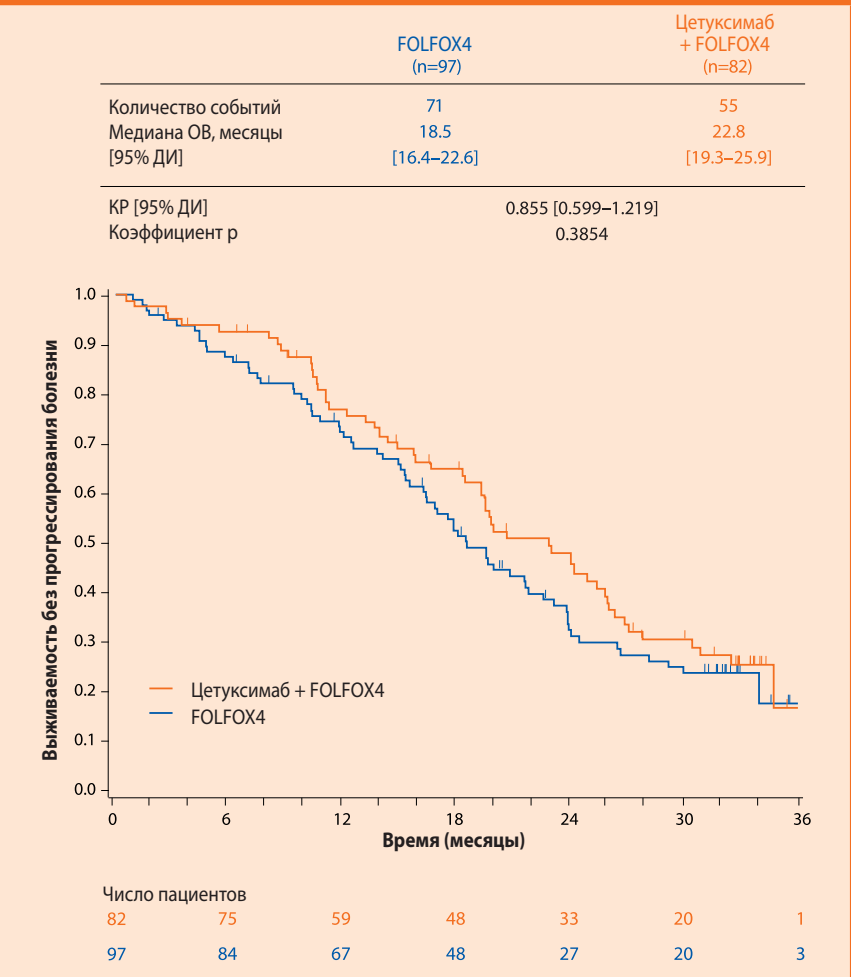
ДИ — доверительный интервал; КР — коэффициент риска; ВБП — выживаемость без прогрессирования; дт — дикий тип.

Таблица 3. Побочные эффекты 3 и 4 степени тяжести у пациентов с дт гена *KRAS* с распределением по мутационному статусу *BRAF* и лечению

Побочные эффекты*, n (%)	<i>KRAS</i> дт (n=179)		<i>KRAS</i> дт/ <i>BRAF</i> дт (n=164)	
	FOLFOX4 (n=97)	Цетуксимаб + FOLFOX4 (n=82)	FOLFOX4 (n=92)	Цетуксимаб + FOLFOX4 (n=72)
Любые побочные эффекты 3/4 степени тяжести	62 (64)	67 (82)	58 (63)	72 (81)
Нейтропения	31 (32)	29 (35)	30 (33)	26 (36)
Сыпь**	0	9 (11)	0	8 (11)
Диарея**	5 (5)	7 (9)	5 (5)	5 (7)
Периферическая сенсорная нейропатия**	8 (8)	3 (4)	8 (9)	3 (4)
Лейкопения	5 (5)	6 (7)	5 (5)	6 (8)
Эмболия легочной артерии	1 (1)	4 (5)	1 (1)	4 (6)
Смешанные категории** , n (%)				
Кожные реакции**	0	15 (18)	0	12 (17)
Нейротоксические эффекты**	0	6 (7)	14 (15)	6 (8)
Сердечные события	0	6 (7)	0	3 (4)

* Наблюдалась у >5% пациентов с дт гена *KRAS* опухолей в любой группе; ** Не было зарегистрировано явлений 4 степени тяжести; † Включая термины, внесенные в медицинский словарь регуляторных действий. дт — дикий тип.

Рисунок 4. Общая выживаемость в зависимости от лечения у пациентов с дт гена *KRAS* опухолей



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

Выводы

- Добавление цетуксимаба к химиотерапии FOLFOX4 у пациентов с дт гена *KRAS* сопровождается значительным улучшением показателей ВБП и ОО по сравнению с пациентами, получающими только химиотерапию FOLFOX4
- У пациентов с дт гена *KRAS* добавление цетуксимаба к химиотерапии FOLFOX4 в первой линии лечения МКРР сопровождается улучшением ОВ, по сравнению с пациентами, получающими только химиотерапию FOLFOX4 (с 18,5 до 22,8 месяца); данная разность не достигла статистической значимости, что может быть связано с небольшим размером выборки.
- Данный анализ подтверждает, что наличие или отсутствие мутаций гена *KRAS* опухоли является прогностическим фактором эффективности цетуксимаба по показателям ОО и ВБП.
- В исследовании OPUS распространенность мутаций *BRAF* у пациентов с дт гена *KRAS* (11 пациентов) не позволяет сделать выводы относительно его использования в качестве прогностического биомаркера.

Литература

- Bokemeyer C, et al. J Clin Oncol 2009;27:663-71.
- De Roock W, et al. Ann Oncol 2008;19:508-15.
- Lièvre A, et al. J Clin Oncol 2008;26:374-9.
- 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.
- Bokemeyer C, et al. Eur J Cancer Suppl 2009;7(2):346. Abstract P-6079.