

Цетуксимаб плюс химиотерапия FOLFIRI в лечении метастатического колоректального рака — влияние биомаркеров *KRAS* и *BRAF* на результаты: обновленные данные исследования CRYSTAL

Конференция ASCO GI 2010, абстракт № 281

Эрик Ван Катсем
Университетская больница Гастуисберга
Левен, Бельгия

Цетуксимаб плюс химиотерапия FOLFIRI в лечении метастатического колоректального рака — влияние биомаркеров KRAS и BRAF на результаты: обновленные данные исследования CRYSTAL

Э. Ван Катсем¹, И. Ланг², Г. Фолпрехт³, М.П. Новацки⁴, С. Касцини⁵, И. Щепотин⁶, Д. Маурел⁷, Д. Канингхем⁸, И. Селик⁹, С.Х. Кюхне¹⁰

¹Университетская больница Гаустинберг, Левен, Бельгия; ²Национальный институт онкологии, Будапешт, Венгрия; ³Университетская больница Карла Густава Каруса, Дрезден, Германия; ⁴МСК Мемориальный онкологический центр, Варшава, Польша; ⁵Политехнический университет Марше, Анкона, Италия; ⁶Национальный институт рака, Киев, Украина; ⁷Клиническая больница, Барселона, Испания; ⁸Фонд Роял Мардсен НСЗ, Лондон, Великобритания; ⁹Компания Мерск KGaA, Дармштадт, Германия; ¹⁰Клиника Олденбург, Олденбург, Германия

Конференция ASCO GI 2010, абстракт № 281

Обоснование

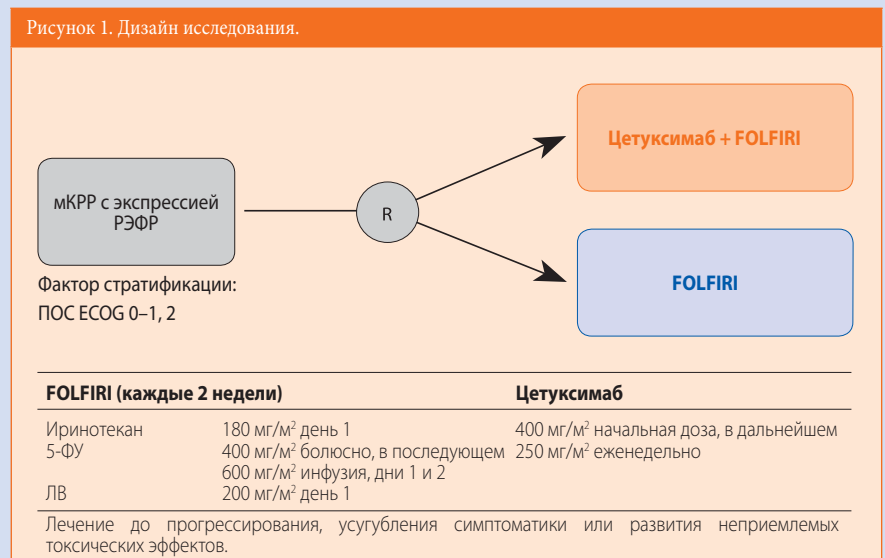
- В исследовании CRYSTAL наблюдалось выраженное снижение риска прогрессирования (коэффициент риска 0,68, $p = 0,02$) наряду с увеличением частоты ответа опухоли (коэффициент вероятности 1,91) у пациентов с диким типом гена *KRAS* (*KRAS* дт) в группе цетуксимаба в комбинации с химиотерапией FOLFIRI по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию FOLFIRI¹.
- Данные исследования CRYSTAL подтверждают результаты предыдущих рандомизированных и одногрупповых исследований в отношении эффективности цетуксимаба исключительно у пациентов с дт гена *KRAS* опухоли^{2,3,4}.
- Серин-треониновая киназа *BRAF* является прямым эффектором гена *KRAS*. Мутации гена *BRAF* выявляются примерно в 8% случаев колоректального рака⁵, а мутационный статус гена *BRAF* считается прогностическим фактором эффективности цетуксимаба у пациентов, ранее получавших специальное лечение⁶.
- В данном буклете приводятся результаты обновленного анализа данных исследования CRYSTAL на материале большей популяции пациентов с известным мутационным статусом *KRAS* при более продолжительном периоде контрольного наблюдения.
- Оценивалось влияние мутаций гена *BRAF* опухоли на эффективность цетуксимаба у пациентов с дт гена *KRAS*.

Цели исследования:

- Первичная: – Оценить показатели выживаемости без прогрессирования болезни (ВБП) у пациентов, получавших цетуксимаб в комбинации с химиотерапией FOLFIRI, по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию FOLFIRI.
- Вторичная цель – Сравнение двух схем лечения относительно показателей общей выживаемости (ОВ), лучшего общего ответа (ОО) и безопасности.
- В ретроспективном подгрупповом анализе оценивалась взаимосвязь между мутациями *KRAS/BRAF* и показателями ВБП, ОО и ОВ.

Методы

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



5-ФУ — 5-фторурацил; ПОС ECOG — показатель общего состояния по шкале ECOG; РЭФР — рецептор эпидермального фактора роста; ЛВ, лейковорин; МКРР — метастатический колоректальный рак; Р — рандомизация.

Пациенты

- Основные критерии включения/выключения 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 опухолей, подготовленных для оценки экспрессии РЭФР.
- Мутации гена *KRAS* в кодонах 12/13 и мутации гена *BRAF* (V600E) идентифицировались по методу полимеразной цепной реакции¹.

Пограничные даты для анализа данных

- Пограничные даты исследования CRYSTAL: ВБП (независимый комитет по анализу данных), ОВ (независимый комитет по анализу данных) 27 июля 2006 года, ОВ 31 мая 2009 года.

Результаты

Исходные характеристики (таблица 1)

- Число пациентов с известным мутационным статусом гена *KRAS* увеличилось с 540/1198 (45%) до 1063 (89%)
- Число пациентов с известным мутационным статусом гена *BRAF* увеличилось с 529/1198 (44%) до 1000 (83%)
- Мутации *BRAF* наблюдались в 60/1000 (6%) подходящих препарата опухоли – У одного пациента были обнаружены мутации обоих генов *KRAS* и *BRAF*
- У 666/1063 (63%) пациентов ген *KRAS* опухоли относился к дикому типу (дт)
- 625 препаратов опухолей с дт гена *KRAS* подходили для тестирования мутационного статуса *BRAF* – в 566 (91%) присутствовал *BRAF* дт – 59 (9%) присутствовал *BRAF* мт

Таблица 1. Исходные характеристики заболевания у пациентов с дт гена *KRAS* с распределением в зависимости от мутационного статуса *BRAF* и лечения

Характеристика, n (%), если не указано иначе	<i>KRAS</i> дт (n=666)		<i>KRAS</i> дт/ <i>BRAF</i> дт (n=566)		<i>KRAS</i> дт/ <i>BRAF</i> мт (n=59)	
	FOLFIRI (n=350)	Цетуксимаб + FOLFIRI (n=316)	FOLFIRI (n=289)	Цетуксимаб + FOLFIRI (n=277)	FOLFIRI (n=33)	Цетуксимаб + FOLFIRI (n=26)
Пол						
Мужчины	211 (60)	196 (62)	177 (61)	176 (64)	18 (55)	15 (58)
Женщины	139 (40)	120 (38)	112 (39)	101 (36)	15 (45)	11 (42)
Средний возраст, годы	59 (19–84)	61 (24–79)	59 (19–84)	60 (24–79)	58 (25–75)	65 (34–79)
Возрастные категории						
<65 лет	234 (67)	200 (63)	194 (67)	177 (64)	22 (67)	13 (50)
≥65 лет	116 (33)	116 (37)	95 (33)	100 (36)	11 (33)	13 (50)
ПОС ECOG						
0/1	336 (96)	303 (96)	280 (97)	266 (96)	30 (91)	26 (100)
2	14 (4)	13 (4)	9 (3)	11 (4)	3 (9)	0 (0)
Изолированные метастазы в печень	72 (21)	68 (22)	62 (22)	57 (21)	4 (12)	9 (35)
Количество вовлеченных зон ≤2	295 (84)	277 (88)	247 (86)	245 (88)	24 (72)	21 (81)
Адьювантная химиотерапия в анамнезе	73 (21)	80 (25)	62 (21)	75 (27)	6 (18)	4 (15)

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

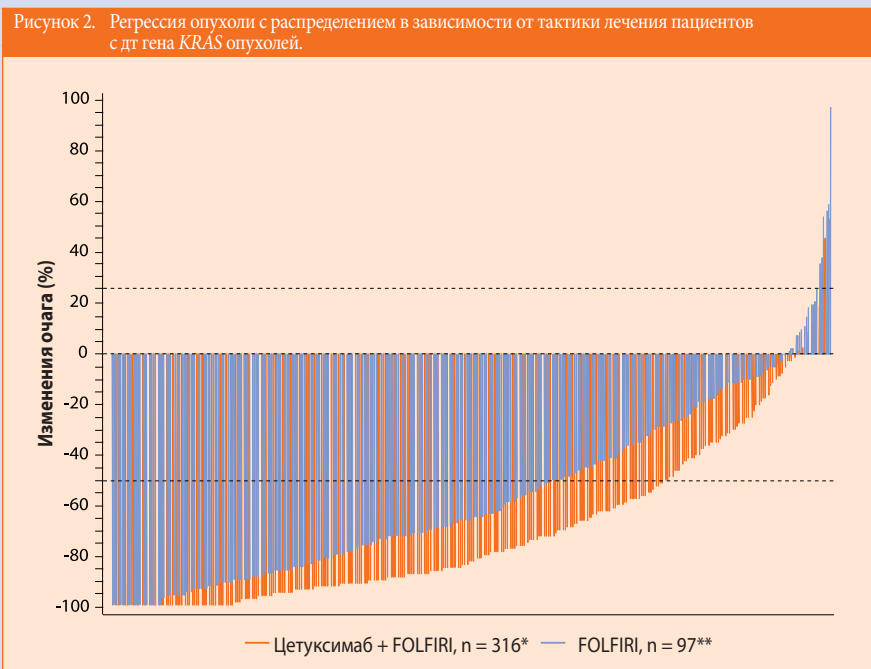
Клиническая эффективность (таблица 2)

- Добавление цетуксимаба к химиотерапии FOLFIRI по сравнению только с химиотерапией FOLFIRI у пациентов с дт гена *KRAS* приводило к:
 - Существенному улучшению ОВ (медиана контрольного наблюдения 46,2 месяца в противовес 46,9 месяца соответственно; рисунок 3)
 - Существенному улучшению ВБП (рисунок 4)
 - Существенному улучшению ОО (рисунок 2) со средней разницей наилучшего процента изменения очага (по критериям ВОЗ) 13,9
- Наблюдалась существенная зависимость результатов лечения от мутационного статуса гена *KRAS* по всем показателям эффективности: ответу опухоли ($p = 0,0005$), ВБП ($p = 0,003$) и ОВ ($p = 0,046$)⁹.
- Наличие мутаций гена *BRAF* ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом в обеих группах лечения (таблица 2).

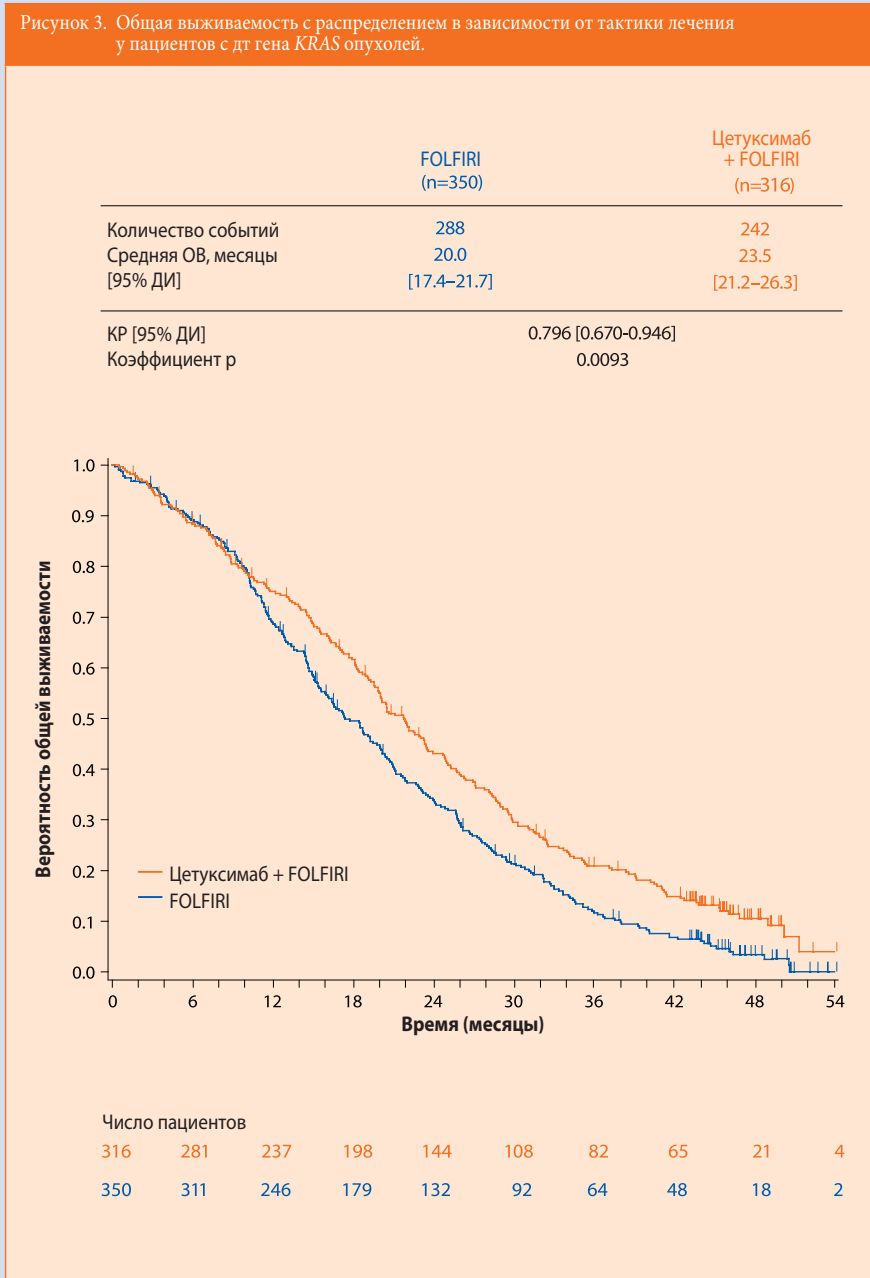
Таблица 2. Показатели эффективности у пациентов с дт гена *KRAS* с распределением в зависимости от мутационного статуса *BRAF* и лечения

	<i>KRAS</i> дт (n=666)		<i>KRAS</i> дт/ <i>BRAF</i> дт (n=566)		<i>KRAS</i> дт/ <i>BRAF</i> мт (n=59)	
	FOLFIRI (n=350)	Цетуксимаб + FOLFIRI (n=316)	FOLFIRI (n=289)	Цетуксимаб + FOLFIRI (n=277)	FOLFIRI (n=33)	Цетуксимаб + FOLFIRI (n=26)
ОВ						
Средняя ОВ, месяцы [95% ДИ]	20.0 [17.4–21.7]	23.5 [21.2–26.3]	21.6 [20.0–24.9]	25.1 [22.5–28.7]	10.3 [8.4–14.9]	14.1 [8.5–18.5]
Коэффициент риска [95% ДИ]	0.796 [0.670–0.946]		0.830 [0.687–1.004]		0.908 [0.507–1.624]	
Коэффициент p	0.0093		0.0549		0.7440	
ВБП						
Средняя ВБП, месяцы [95% ДИ]	8.4 [7.4–9.2]	9.9 [9.0–11.3]	8.8 [7.6–9.4]	10.9 [9.4–11.8]	5.6 [3.5–8.1]	8.0 [3.6–9.1]
Коэффициент риска [95% ДИ]	0.696 [0.558–0.867]		0.679 [0.533–0.864]		0.934 [0.425–2.056]	
Коэффициент p	0.0012		0.0016		0.8656	
Ответ опухоли						
Частота ОО (%) [95% ДИ]	39.7 [34.6–45.1]	57.3 [51.6–62.8]	42.6 [36.8–48.5]	61.0 [55.0–66.8]	15.2 [5.1–31.9]	19.2 [6.6–39.4]
Коэффициент риска [95% ДИ]	2.0693 [1.5154–2.8258]		2.1750 [1.5505–3.0511]		1.0842 [0.2644–4.4456]	
Коэффициент p ^b	<0.0001		<0.0001		0.9136	

^aСтратифицированный тест Кокрейна-Мантеля-Хензеля; ^bСтратифицированный 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.



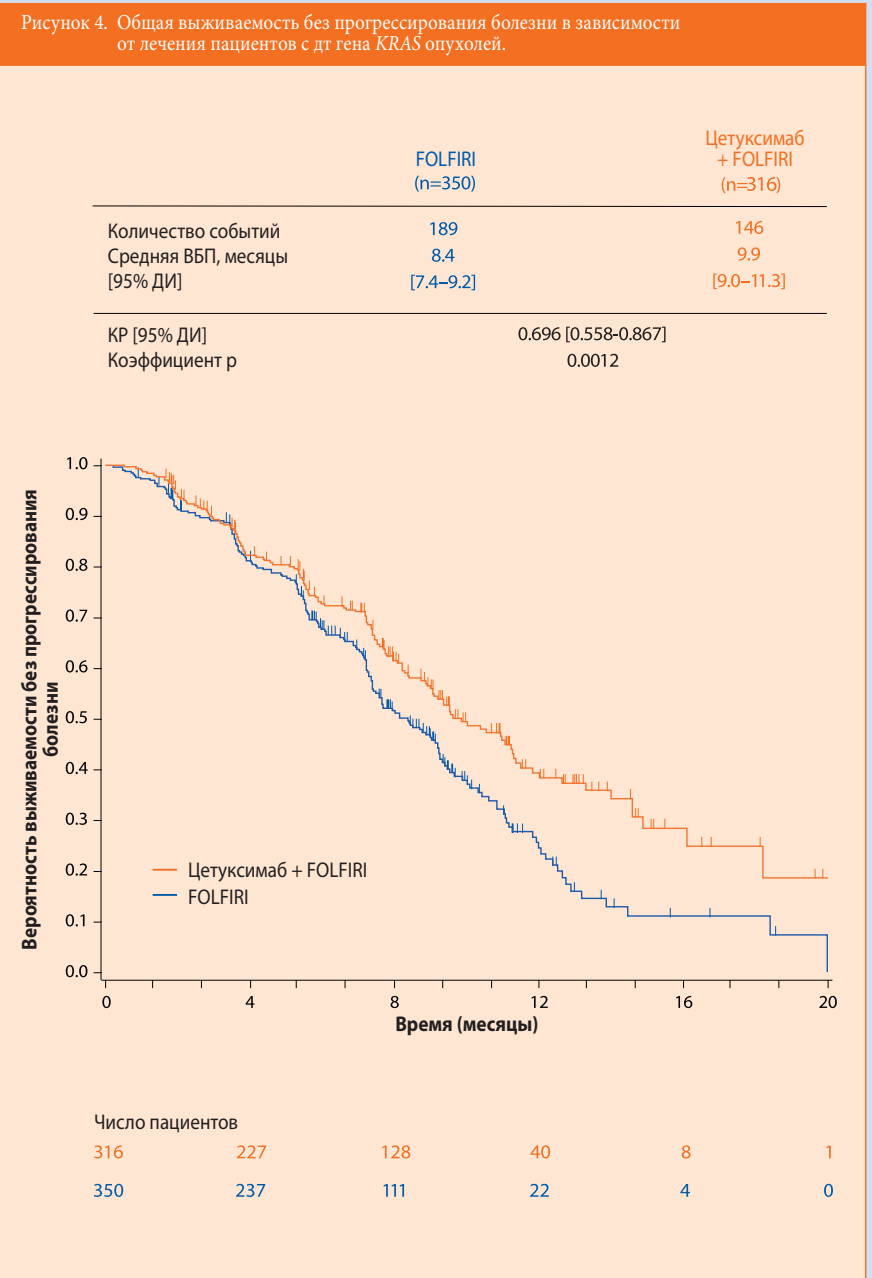
^aДанные не доступны относительно 16 пациентов; ^bДанные не доступны относительно 21 пациента.



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

Выводы

- Окончательный анализ впервые засвидетельствовал в рандомизированном исследовании, что добавление таргетного препарата (цетуксимаб) к химиотерапии FOLFIRI в первой линии лечения пациентов с мКРР и дт гена *KRAS* опухоли значительно увеличивает ОВ по сравнению с самой химиотерапией FOLFIRI.
- Данный окончательный анализ подтверждает, что мутационный статус гена *KRAS* опухоли является прогностическим фактором относительно всех конечных показателей эффективности цетуксимаба в комбинации с химиотерапией FOLFIRI.
- Результаты анализа свидетельствуют о том, что мутации гена *BRAF* опухоли являются фактором неблагоприятного прогноза в первой линии лечения мКРР.
- Определение статуса *BRAF* не играет дополнительной прогностической роли относительно эффективности цетуксимаба в первой линии лечения мКРР в комбинации с химиотерапией



ДИ — доверительный интервал; КР — коэффициент риска; ВБП — выживаемость без прогрессирования болезни; 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.
- De Roock W, et al. Ann Oncol 2008;19:508-15.
- Lievre 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.
- Köhne C, et al. J Clin Oncol 2009;27(15s). Abstract 4068.
- Lang I, et al. Eur J Cancer Suppl 2009;7(2):345. Abstract P-6078.