

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. Kühne¹, P. Rougier², C. Stroh³, M. Schlichting³, C. Bokemeyer⁴, E. Van Cutsem⁵

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

Конференция ASCO GI 2010, абстракт № 406

Обоснование

- В рандомизированных контролируемых исследованиях CRYSTAL¹ и OPUS² 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 рака³, и мутационный статус гена *BRAF* считается прогностическим фактором эффективности лечения цетуксимабом пациентов, ранее получавших специальное лечение⁴.
- 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 2009⁵.
- 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 (CRYSTAL¹) или FOLFOX4 (OPUS²) 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%)² до 315 (93%) в исследовании OPUS.
- Количество образцов, пригодных для определения мутационного статуса *BRAF*, увеличилось с 529/1198 (44%)² 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)
Пол						
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)
Средний возраст, годы	59 (19–84)	61 (24–79)	59 (19–84)	61 (24–79)	59 (25–75)	64 (34–79)
Возрастные категории						
<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)
ПОС ECOG						
0/1	423 (95)	379 (95)	363 (95)	332 (95)	34 (90)	32 (100)
Изолированные метастазы в печень	95 (21)	93 (23)	85 (22)	80 (23)	4 (11)	10 (31)
Количество вовлеченных зон ≤2	370 (83)	344 (86)	321 (84)	305 (87)	25 (66)	25 (78)
Адьювантная химиотерапия в анамнезе	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)

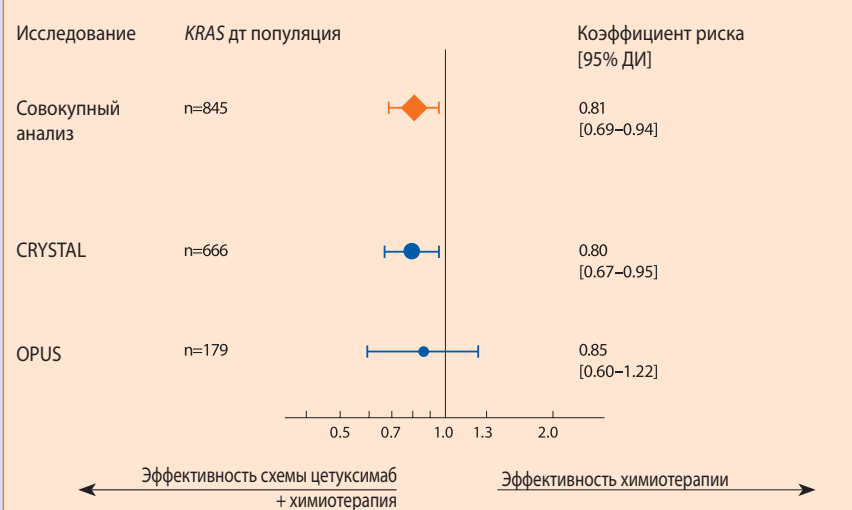
- У пациентов с дт гена *KRAS* наблюдалась более выраженная польза по показателям ОВ (рисунки 1 и 4), ВБП (рисунки 2 и 5) и ОО (рисунок 3) от добавления цетуксимаба к химиотерапии по сравнению с применением только химиотерапии.

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)
ОВ						
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 ^a [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)	
ВБП						
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 ^a [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)	
Ответ опухоли						
Частота ОО (%)	38.5	57.3	40.9	60.7	13.2	21.9
Коэффициент вероятности ^a [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)	

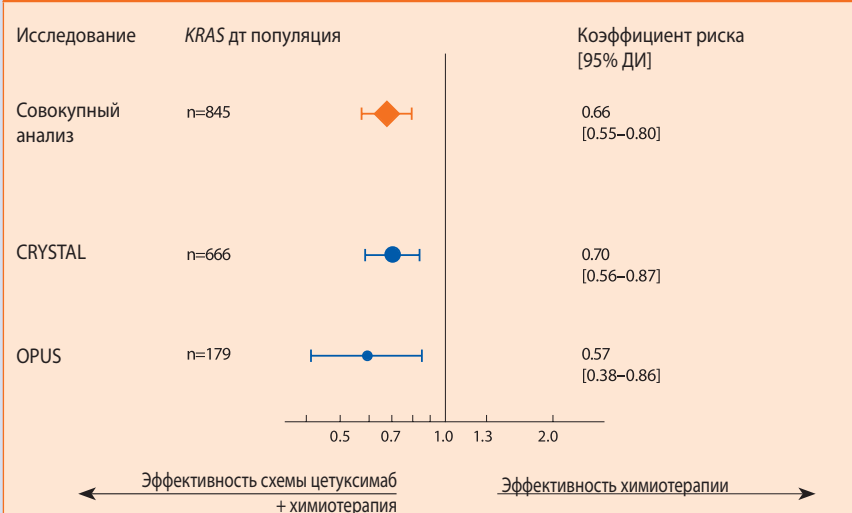
^aКоэффициент риска <1 для ОВ и ВБП и коэффициент вероятности >1 для ОО свидетельствуют о пользе от добавления цетуксимаба к химиотерапии по сравнению с применением только химиотерапии. ^bТест показателя вероятности эффекта лечения в стратифицированной модели пропорционального риска Кокса. ^cСовокупный (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.



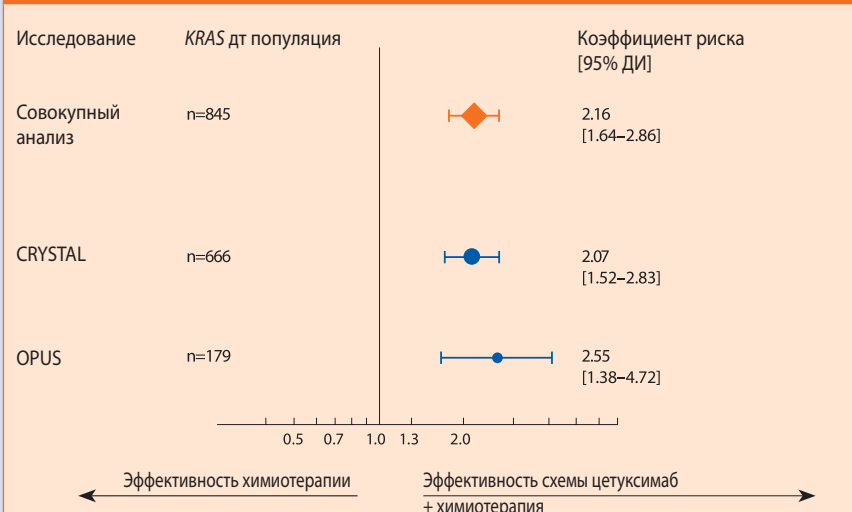
ДИ — доверительный интервал; ОВ — общая выживаемость; дт — дикий тип.

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



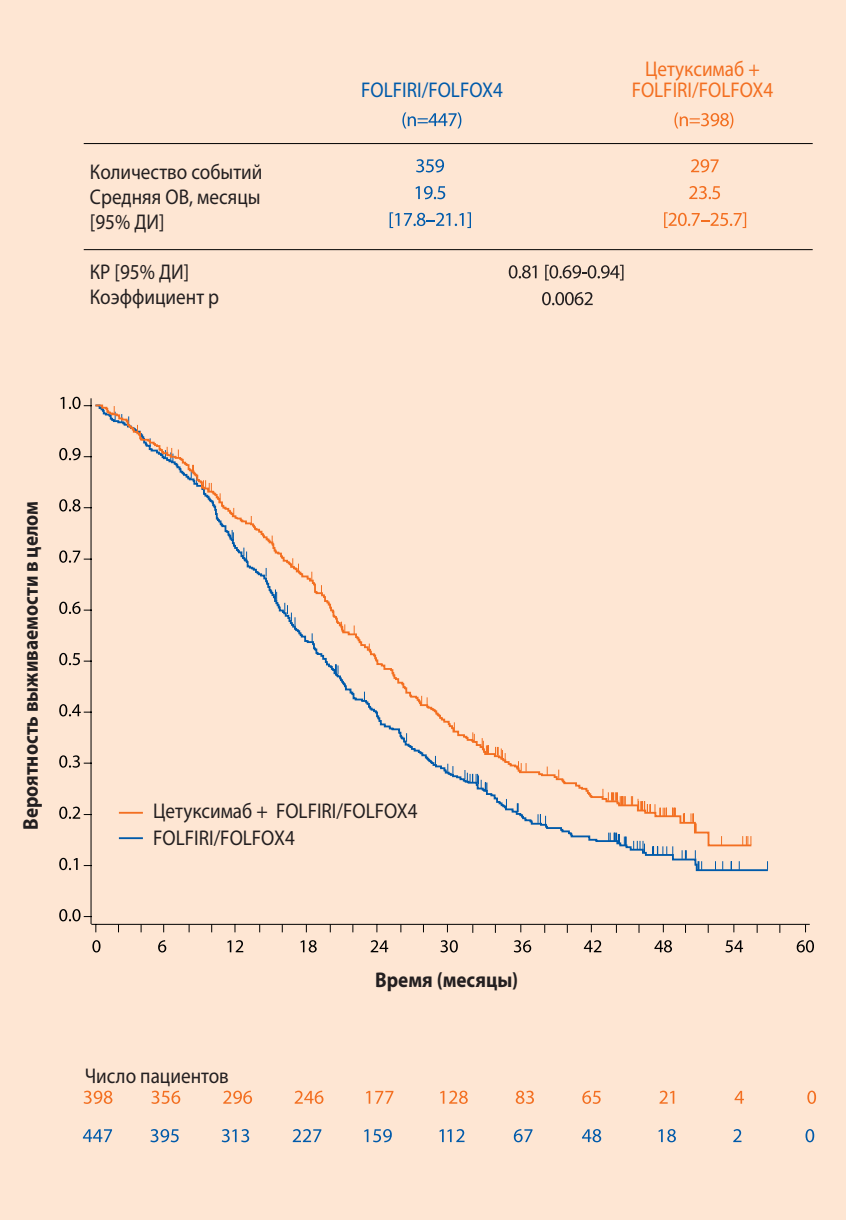
ДИ — доверительный интервал; ВБП — выживаемость без прогрессирования; дт — дикий тип.

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*.



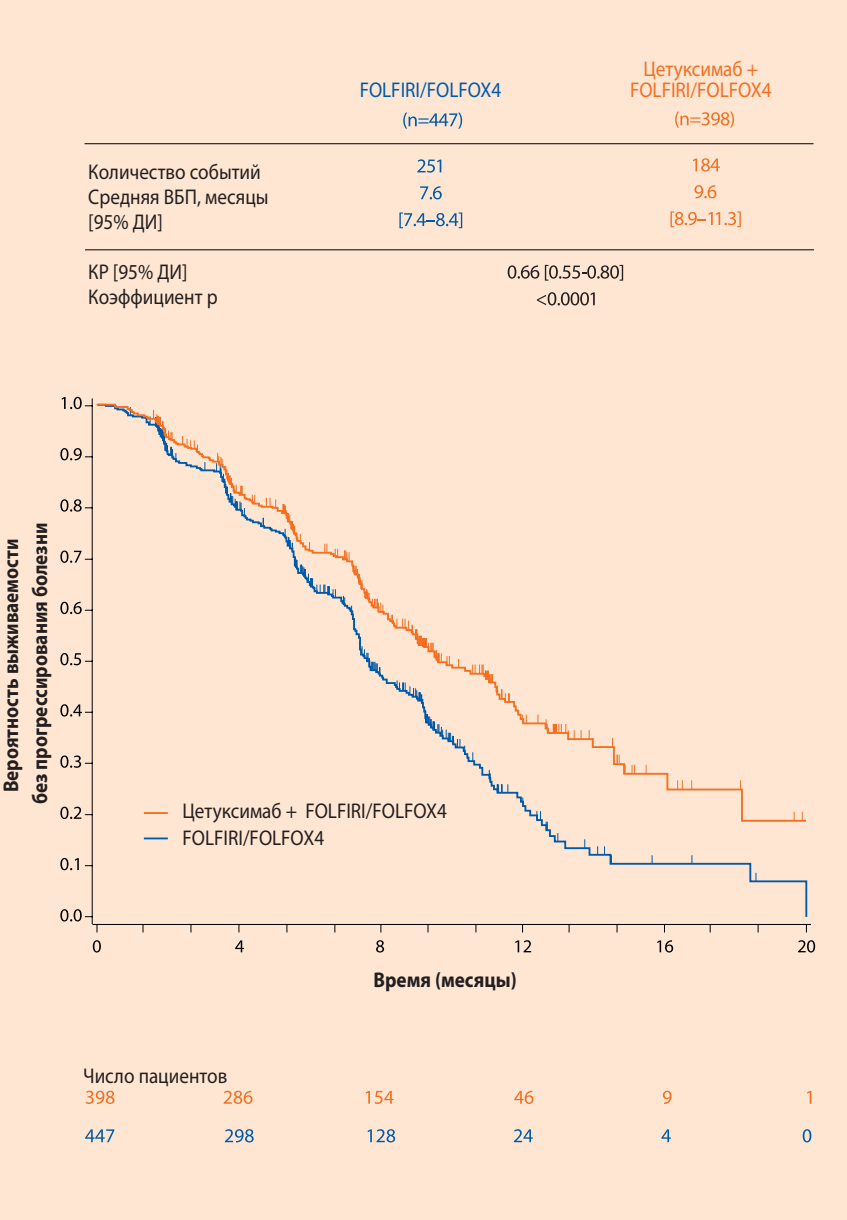
ДИ — доверительный интервал; КР — коэффициент риска; ОВ — общая выживаемость; дт — дикий тип.

- 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.