



## Cetuximab nel trattamento del tumore del colon retto

**Data** 13 luglio 2008  
**Categoria** oncologia

Non tutti gli inibitori dell'EGFR sono ugualmente efficaci, nel trattamento del cancro del colon-retto ed il rash cutaneo indotto da cetuximab, pur costituendo un grave effetto collaterale, rappresenta un potenziale biomarker dell'efficacia del farmaco.

Il cetuximab (\*) è un anticorpo monoclonale chimerico IgG1 che lega il dominio extracellulare del recettore per l'Epidermal Growth Factor (EGFR) bloccando la trasduzione del segnale e modulando la crescita tumorale; inoltre, determina citotossicità anticorpo dipendente. Il cetuximab è attivo nei confronti del cancro colorettale che esprime l'EGFR e, in associazione con irinotecan, può revertire in questi pazienti la farmaco-resistenza.

Lo studio è stato condotto dal National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group in collaborazione con l'Australasian Gastro-intestinal Trials Group. Secondo gli autori, l'elemento di novità è la dimostrazione di un effetto del cetuximab, in associazione a sola terapia di supporto, in pazienti con cancro colorettale avanzato.

Il reclutamento è avvenuto da Dicembre 2003 ad Agosto 2005 e ha coinvolto 572 pazienti con diagnosi di cancro colorettale avanzato risultato positivo al test immunostochimico per l'EGFR; i pazienti erano stati precedentemente trattati con una fluoropirimidina (fluorouracile o capecitabina), irinotecan e oxaliplatino senza risposta alla terapia o avevano delle controindicazioni al trattamento con questi farmaci. Sono stati esclusi i pazienti trattati con farmaci anti-EGF (ad es. inibitori tirosinchinasici quali erlotinib e gefitinib, e anticorpi monoclonali contro l'EGFR quali panitumumab (\*\*)) e lo stesso cetuximab); era consentito un precedente trattamento con bevacizumab (\*\*\*).

I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: 285 trattati con una terapia di supporto, ossia una cura palliativa dei sintomi con l'obiettivo di migliorare il più possibile la qualità di vita; 287 hanno ricevuto, oltre alla terapia di supporto, cetuximab dose iniziale 400 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea (endovena in 120 min), seguita dalla infusione settimanale di 250 mg/m<sup>2</sup> (in 120 min) (\*\*). Un antistaminico è stato somministrato 30-60 min prima del cetuximab.

La durata media del trattamento con cetuximab è stata di 8,1 settimane (range 1-60).

L'end point primario è stato la sopravvivenza complessiva, definita come l'intervallo di tempo dalla randomizzazione alla morte per qualsiasi causa e il 6 marzo 2006 è stato stabilito come data di cutoff. Gli end point secondari sono stati: sopravvivenza libera da progressione, definita come intervallo di tempo tra la randomizzazione e la prima verifica di progressione della malattia o la morte da qualsiasi causa; percentuale di risposta, definita in accordo al Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor Recist; qualità della vita, valutata in termini di funzionalità fisica e stato complessivo di salute; profilo di sicurezza del cetuximab, secondo il National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), versione 2.0.

I due gruppi erano omogenei per età (in media 63,3 anni, con un range complessivo di 28,6-88,1), di sesso maschile per circa i due terzi, sito primario di malattia (solo colon: 58,05%; solo retto: 23,3%; colon e retto: 18,7%), sedi di metastasi (fegato: 80,95%; polmone: 64,35%; linfonodi: 43,2%; cavità peritoneale: 15,05%).

Sono state registrate 456 morti: 222 nel gruppo del cetuximab e 234 nel gruppo con la sola terapia di supporto; tutti i pazienti, tranne 6, sono morti di cancro colorettale. L'aggiunta del cetuximab è risultata in una sopravvivenza complessiva più lunga di quella della sola terapia di supporto (hazard ratio per morte: 0,77; 95% CI 0,64 - 0,92; p=0,005). La sopravvivenza media è stata di 6,1 mesi nel gruppo cetuximab, e 4,6 mesi nel gruppo terapia di supporto.

Il cetuximab ha determinato un significativo miglioramento nella sopravvivenza libera da progressione (hazard ratio per progressione di malattia o morte: 0,68; 95% CI 0,57 - 0,80; p<0,001). Una parziale risposta è stata osservata nell'8% dei pazienti trattati con cetuximab, non riscontrata in alcun paziente assegnato all'altro gruppo (p<0,001). La malattia era stabile nel 31,4% e nel 10,9% dei pazienti trattati rispettivamente con cetuximab o terapia di supporto (p<0,001). Il gruppo cetuximab ha presentato una migliore qualità di vita, sia in termini di funzionalità fisica che di stato generale di salute (p<0,05), valutata a 8 e 16 settimane.

Il trattamento con cetuximab era associato ad un rash cutaneo caratteristico (morfologia papulo-pustolosa acneiforme, alla faccia e al tronco) insorto entro 10 giorni, in media, dal trattamento e progredito nel 90% dei casi entro 29 giorni. L'entità del rash è risultata direttamente proporzionale ad un miglioramento della sopravvivenza complessiva (hazard ratio per morte: 0,33; 95% CI 0,22 - 0,50; p<0,001) che risultava essere di 2,6 mesi in assenza di rash, 4,8 e 8,4 mesi in presenza rispettivamente di rash di grado 1 e 2.

Rispetto al gruppo randomizzato alla sola terapia di supporto, i pazienti trattati con cetuximab hanno presentato una maggiore incidenza di ipomagnesemia (15,1% vs 53,3%) e reazioni da infusione (0,0% vs 20,5%) di qualsiasi grado. Oltre alle sopracitate, il gruppo cetuximab presentava una maggiore incidenza di reazioni avverse di grado 3 quali infezioni senza neutropenia (5,5% vs 12,8%), confusione (2,2% vs 5,6%) e dolore, definito come altro in accordo alla NCI-CTC (7,3% vs 14,9%).

I risultati ottenuti dimostrano che il cetuximab, migliora la sopravvivenza complessiva in pazienti con cancro colorettale avanzato nei quali altri trattamenti farmacologici avevano fallito. Risultano, inoltre, migliorate la sopravvivenza libera da progressione e la qualità di vita. Questi ultimi due risultati trovano un limite, rispettivamente, nella modalità in aperto



dello studio e nella diversa compliance alla terapia nei due gruppi.

Gli autori sottolineano che lo studio valida l'uso dell'EGFR come target farmacologico nella terapia del cancro colorettale, ed affermano che non tutti gli inibitori dell'EGFR sono ugualmente efficaci, in presenza di dati indicativi di una minore attività degli inibitori tirosinchinasici, erlotinib e gefitinib, rispetto agli anticorpi monoclonali.

Un risultato significativo dello studio è la dimostrazione che il rash cutaneo indotto da cetuximab, pur costituendo un grave effetto collaterale, rappresenta un potenziale biomarker dell'efficacia del farmaco.

### Riferimentobibliografico

Jonker DJ et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2007; 357: 2040-48.

**Dottorresse Arianna Carolina Rosa e Daniela Piccioni**

### Precisazioni

(\*) In Italia, il Cetuximab (Erbix®) è un farmaco di classe H OSP 1, cioè ad esclusivo utilizzo in ambito ospedaliero. È inserito nel registro dei farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio da parte dell'AIFA e nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo delle sospette reazioni avverse di cui al decreto del 21 novembre 2003 (G. U. 279 del 1 dicembre 2003), e successivi aggiornamenti.

L'Erbix® è approvato per le seguenti indicazioni terapeutiche:

- in combinazione con irinotecan per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto esprimente il recettore per l'epidermal growth factor (EGFR) dopo fallimento di terapia citotossica contenente irinotecan.
- in combinazione con radioterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo localmente avanzato.

(\*\*) Panitumumab è un anticorpo monoclonale umano anti EGFR non in commercio in Italia.

(\*\*\*) Bevacizumab (Avastin®: un anticorpo monoclonale anti vascular endothelial growth factor), è indicato in combinazione con 5-fluorouracile/acido folinico o 5-fluorouracile/acido folinico/irinotecan per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto, e in combinazione con paclitaxel è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico. Il farmaco in Italia segue lo stesso regime di dispensazione del cetuximab.

(\*\*\*\*) Lo schema terapeutico utilizzato nello studio rispecchia il regime di trattamento previsto dalla scheda tecnica del farmaco.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)[/url]