

Cetuximab e chemioterapia come trattamento iniziale del cancro colorettale metastatico

Data 25 febbraio 2010 Categoria oncologia

il trattamento iniziale del cancro colorettale metastatico con una combinazione di cetuximab + FOLFIRI (irinotecan, fluorouracile e leucovirina), confrontato a FOLFIRI da solo, riduce il rischio di progressione di malattia ma solo nei pazienti KRAS wild-type.

Il cancro colorettale rappresenta il terzo tumore più frequente nel mondo e circa il 25% dei pazienti mostra metastasi, già presenti nel 40-50% dei casi alla diagnosi. Il trattamento farmacologico standard di prima scelta comprende fluorouracile con leucovorina e irinotecan o oxaliplatino, da solo o in associazione a bevacizumab.

Cetuximab (*), anticorpo monoclonale immunoglobulina G1 contro il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), si è dimostrato efficace in pazienti con cancro colorettale metastatico in combinazione con irinotecan o da solo nei casi non responsivi all'irinotecan.

Non esistono marker biologici predittivi di responsività del tumore al cetuximab, ma l'analisi delle mutazioni del gene KRAS, che codifica per una proteina G coinvolta nella cascata di trasduzione intracellulare di EGFR, sembra promettente: evidenze crescenti indicano, infatti, che la mutazione di KRAS è associata ad inefficacia terapeutica del cetuximab.

Lo studio multicentrico di fase III, in aperto si colloca in quest'ambito con l'obiettivo di dimostrare l'efficacia e la sicurezza di irinotecan, fluorouracile e leucovirina (FOLFIRI) in associazione a cetuximab rispetto al FOLFIRI da solo, somministrati ogni 14 giorni, nel trattamento iniziale del cancro colorettale metastatico. Inoltre è stata condotta un'analisi retrospettiva sull'influenza dello status di mutazione di KRAS nei confronti dell'outcome.

Rappresentavano criteri di inclusione allo studio: età >=18 anni, adenocarcinoma del colon o del retto istologicamente confermato, primo riscontro di malattia metastatica non resecabile chirurgicamente, conferma immunoistochimica di espressione tumorale di EGFR, performance status con punteggio di 2 o meno in base all'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), funzionalità ematologica, epatica e renale nella norma.

I pazienti sono stati randomizzati nei due gruppi di trattamento secondo un rapporto 1:1.

End point primario era il tempo di sopravvivenza libera da progressione della malattia, definito come il tempo intercorso tra la randomizzazione e la progressione della malattia o la morte per altre cause entro 60 giorni dall'ultima valutazione del tumore o dalla randomizzazione.

End point secondari includevano il tempo di sopravvivenza totale, la percentuale della migliore responsività complessiva ela sicurezza.

End point dell'analisi retrospettiva era l'associazione tra il tempo libero da progressione di malattia, il tempo complessivo di sopravvivenza e la percentuale di responsività con lo status di mutazione di KRAS.

Il giorno 1 di ogni 14 giorni, i pazienti del gruppo FOLFIRI hanno ricevuto un'infusione di 30-90 minuti di irinotecan alla dose di 180 mg/m2 superficie corporea; un'infusione di 120 minuti di leucovorina racemica o L-leucovorina alla dose di 400 o 200 mg/m2; fluorouracile in un unico bolo di 400 mg/m2 seguito da un'infusione continua per 46 ore alla dose di 2400mg/m2.

I pazienti del gruppo cetuximab + FOLFIRI hanno ricevuto un'infusione iniziale di 120 minuti di cetuximab alla dose di 400 mg/m2, seguita da un'infusione di 60 minuti di cetuximab alla dose di 250 mg/m2 una volta a settimana; FOLFIRI è stato somministrato dopo la prima infusione di cetuximab il giorno 1 di ogni periodo.

Il trattamento è proseguito fino all'evidenza di progressione di malattia o all'insorgenza di effetti tossici non accettabili o all'interruzione volontaria dello studio.

I pazienti sono stati sottoposti a tomografia computerizzata o a risonanza magnetica ogni 8 settimane fino all'osservazione di progressione della malattia e si sono sottoposti a visite a cadenza trimestrale. L'analisi delle mutazioni del gene KRAS è stata eseguita mediante estrazione del DNA dalle biopsie tumorali seguita da amplificazione mediante PCR (Polymerase Chain Reaction).

Su un totale di 1217 pazienti randomizzati nel periodo luglio 2004-novembre 2005, 1198 sono stati effettivamente trattati (n=599 in ciascuno gruppo). La durata media del follow-up è stata di 29.9 settimane nel gruppo cetuximab + FOLFIRI e di 29.4 settimane nel gruppo FOLFIRI. I due gruppi presentavano le stesse caratteristiche al basale, in particolare il 60.5% dei partecipanti era di sesso maschile, il 96.5% presentava un performance status ECOG di 0 o 1 e nel 60.2% dei casi il sito primitivo del tumore era stato il colon.

La progressione della malattia si è verificata in 298 pazienti del gruppo cetuximab + FOLFIRI vs 322 del gruppo FOLFIRI; rispetto a FOLFIRI da solo, cetuximab + FOLFIRI ha ridotto del 15% il rischio di progressione della malattia. Il tempo medio di sopravvivenza libera di progressione di malattia è stato di 8.9 mesi con cetuximab + FOLFIRI e di 8 mesi con FOLFIRI da solo. Al 31 dicembre 2007 sono stati registrati 412 decessi nel gruppo cetuximab + FOLFIRI e 416 nel gruppo FOLFIRI.

Il tempo medio di sopravvivenza totale è stato 19.9 mesi nel gruppo cetuximab + FOLFIRI vs 18.6 mesi nel gruppo



FOLFIRI. Una risposta completa o parziale si è verificata nel 46.9% dei pazienti nel gruppo cetuximab + FOLFIRI vs il 38.7% dei pazienti nel gruppo FOLFIRI.

L'analisi delle mutazioni di KRAS è stata eseguita in 540 pazienti: a fronte di 348 tumori (64.4%) risultati wild-type, 192 (35.6%) hanno mostrato KRAS mutato. In particolare, un maggior numero di tumori del gruppo FOLFIRI sono risultati wild-type rispetto a quelli del gruppo cetuximab + FOLFIRI.

L'associazione tra lo status di mutazione di KRAS e la sopravvivenza libera da progressione di malattia non è risultata significativa (p=0.07), così come l'associazione con la sopravvivenza complessiva (p=0.44). Una significativa interazione è stata invece dimostrata tra lo status di mutazione di KRAS e la responsività tumorale alla terapia (p=0.03). Il dato significativo è che l'hazard ratio per la sopravvivenza libera da progressione di malattia fra i pazienti con tumori KRAS wild-type è stato 0.68 nel gruppo cetuximab + FOLFIRI versus 1.07 nel gruppo FOLFIRI da solo.

L'incidenza complessiva degli eventi avversi di grado 3 e 4 è stata del 79.3% vs il 61% nel gruppo cetuximab + FOLFIRI e nel gruppo FOLFIRI, rispettivamente. Nel primo gruppo, rispetto al secondo, si è registrata una maggiore incidenza di reazioni cutanee (19.7% versus 0.2%), di rash simil acne (16.2% versus 0.0%), di diarrea (15.7% versus 10.5%) e di reazioni correlate all'infusione (2.5% versus 0%). L'incidenza di eventi avversi seri correlati al trattamento è stata del 79.3% nel gruppo cetuximab + FOLFIRI vs il 61% nel gruppo FOLFIRI.

Alla luce dei risultati ottenuti, il trattamento iniziale del cancro colorettale metastatico con una combinazione di cetuximab + FOLFIRI, confrontato a FOLFIRI da solo, riduce il rischio di progressione di malattia del 15% (hazard ratio 0.85).

L'associazione con cetuximab, inoltre, aumenta la responsività del tumore del 10% circa. Questi effetti benefici del cetuximab si sono però dimostrati limitati ai pazienti con tumore KRAS wild-type.

(*) Cetuximab, classe H OSP1, è attualmente autorizzato per il trattamento del carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con gene KRAS non mutato (wild-type) in combinazione con chemioterapia; in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan.

In combinazione con radioterapia è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo localmente avanzato.

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Dottoressa Francesca Parini

Riferimentobibliografico

Van Cutsem E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:1408-17.

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