Cetuximab più irinotecan nel cancro del colonretto metastatico

Data 16 febbraio 2009
Categoria oncologia

Lo studio EPIC dimostra che l'aggiunta di cetuximab ad irinotecan dopo fallimento del protocollo FOLFOX, rallenta la progressione della malattia, migliora la frequenza di risposta e la qualità della vita.

Il trattamento del cancro metastatico del colon-retto (mCRC) si è evoluto nell'ultimo decennio; i pazienti che ricevono irinotecan, oxaliplatino e 5-fluorouracile (FU) hanno i migliori outcome (sopravvivenza media circa 21 mesi). Le terapie biologiche forniscono ulteriori miglioramenti, in particolare i farmaci rivolti verso il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) sono efficaci in pazienti refrattari a FU, irinotecan e oxaliplatino.
Lo studio EPIC è stato disegnato per determinare se l'aggiunta del cetuximab (Erbitux), immunoglobulina monoclonale chimerica verso EGFR, ad irinotecan come terapia di seconda linea (fallimento di una precedente terapia con fluoropirimidine e oxaliplatino) potesse prolungare la sopravvivenza in pazienti irinotecan-naive con mCRC esprimente EGFR.
Si tratta di uno studio di fase III, in aperto, condotto tra maggio 2003 e febbraio 2006, in cui i pazienti (n=1298), arruolati in 221 centri (tra cui alcuni italiani), sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a cetuximab + irinotecan (n=648) o irinotecan da solo (n=650); la monoterapia con irinotecan (ogni 3 settimane) è stata scelta come comparatore, perché unico regime terapeutico con irinotecan approvato da FDA ed EMEA quando lo studio è stato progettato.

I criteri di inclusione sono stati: mCRC documentato istologicamente, misurabile bidimensionalmente (=1 tumore con un diametro =20mm e l'altro =10mm), con evidenza immunoistochimica di espressione di EGFR; fallimento (progressione della malattia/interruzione per tossicità) entro 6 mesi dall'ultima dose della terapia di prima linea con fluoropirimidina e oxaliplatino. Sono stati esclusi pazienti trattati precedentemente con irinotecan o farmaci anti-EGFR e inclusi quelli trattati con bevacizumab.

I pazienti assegnati al braccio irinotecan + cetuximab ricevevano una dose iniziale di cetuximab di 400 mg/m2 (2h ev) e poi di 250 mg/m2 (1h ev) settimanalmente, con premedicazione antistaminica. In entrambi i gruppi, l'irinotecan veniva somministrato ogni 3 settimane alla dose di 350 mg/m2 (90 min ev), ridotta a 300 mg/m2 in pazienti di età =70 anni, con ECOG PS di 2 o con precedente radioterapia pelvica-addominale; nel braccio con cetuximab, l'irinotecan veniva somministrato 1h dopo la fine dell'infusione del primo farmaco. La terapia è stata interrotta in caso di progressione della malattia o di tossicità inaccettabile (per il cetuximab ipersensibilità di grado 3/4, per entrambi tossicità non ematologica di grado 4); in caso di reazioni di ipersensibilità di grado 1/2 veniva dimezzata la velocità di infusione del cetuximab, mentre per neutropenia di grado 3/4, trombocitopenia, febbre neutropenica, diarrea e vomito/nausea di grado 3 si riduceva la dose di irinotecan e/o cetuximab.
Le caratteristiche demografiche e cliniche sono state simili nei due gruppi.

L'end point primario è stato l'overall survival (OS); gli end point secondari sono stati il progression-free survival (PFS), il tasso di risposta (RR) e la qualità della vita (QOL); la progressione della malattia era definita come incremento del 25% della lesione più piccola registrata, progressione di lesioni non misurabili o comparsa di nuove lesioni. La valutazione del follow up è stata condotta 6 settimane dopo il completamento della terapia.
La durata media della terapia è stata maggiore per il gruppo cetuximab + irinotecan (14 e 13,1 vs 9,9 settimane irinotecan da solo). La riduzione della dose di irinotecan è stata più frequente nel braccio cetuximab + irinotecan (43,7% vs 36,2%), soprattutto per la tossicità gastrointestinale (13,2% vs 9,5%) e ematologica ritardata (12,5% vs 9,7%). La dose di cetuximab è stata ridotta in 129 pazienti (20,2%), tra cui 28 pazienti (4,4%) per la tossicità cutanea.

Alla fine dello studio, 203 pazienti del gruppo cetuximab + irinotecan (31,3%) e 221 del gruppo irinotecan (34,0%) erano vivi. L'OS era comparabile tra i due gruppi: 10,7 mesi per cetuximab + irinotecan e 10,0 mesi per irinotecan; i dati sulla sopravvivenza potrebbero essere mal interpretati a causa della terapia post-studio, non limitata dal protocollo: il 46,9% dei pazienti trattati con irinotecan hanno ricevuto il cetuximab.
Il cetuximab ha migliorato significativamente il PFS (4,0 vs 2,6 mesi, p = 0,0001), con riduzione del rischio di progressione del 31%. L'RR è stato del 16,4% e del 4,2% rispettivamente per il gruppo cetuximab + irinotecan e per quello irinotecan (p < 0,0001); 9 pazienti a cui è stata somministrata la terapia di combinazione hanno avuto una risposta completa vs 1 paziente trattato con la monoterapia. Il tempo medio di risposta (2,5 vs 2,7 mesi) e la durata media di risposta (5,7 vs 5,5 mesi) non differivano tra i due gruppi. La superiorità dell'associazione è stata evidenziata anche in sottogruppi in base all'età (< 65, = 65 anni), sesso, razza.
La terapia con cetuximab + irinotecan si è dimostrata significativamente più efficace della monoterapia nel mantenimento della QOL, valutata come status di salute globale (p = 0,05).

Il cetuximab non ha esacerbato la tossicità dell'irinotecan, eccetto per rash acneiformi e diarrea. A 30 giorni dalla fine dell'ultimo trattamento, 97 pazienti sono morti, 57 (8,9%) nel gruppo cetuximab + irinotecan e 40 (6,4%) nel gruppo irinotecan; 7 morti (rispettivamente 5 e 2) sono state attribuite alla tossicità dei farmaci in studio.
La neutropenia e la diarrea sono state le reazioni avverse gravi più comune in entrambi i bracci, ma più frequenti nel gruppo trattato con la combinazione. Il 76% dei pazienti appartenenti al braccio cetuximab + irinotecan ha manifestato rash acneiformi, gravi nell'8% dei casi; l'ipomagnesemia e altri squilibri elettrolitici sono stati più frequenti nel gruppo

irinotecan + cetuximab (33,8% vs 8,4%), ma con pochi casi gravi (3,3% vs 0,4%).
L'interruzione della terapia per tossicità da farmaci è stata simile nei due bracci (cetuximab + irinotecan 6,5% vs irinotecan 4,8%). L'ospedalizzazione per tossicità gastrointestinale (15,4% vs 12,6%) ed ematologica (9,7% vs 7,9%) è stata leggermente più frequente nel gruppo dei soggetti trattati con la terapia di combinazione. Sono tuttavia necessari ulteriori accertamenti per stabilire se questo incremento della tossicità sia dovuto al solo cetuximab o ad una dose cumulativa più alta di irinotecan nell'associazione.

In conclusione lo studio EPIC, il più grande studio sull'efficacia e sicurezza del cetuximab aggiunto a irinotecan dopo fallimento del protocollo FOLFOX, ha dimostrato che l'aggiunta di cetuximab rallenta la progressione della malattia, migliora la frequenza di risposta e la qualità della vita.

L'overall survival era simile nei due gruppi, probabilmente per il grande numero di pazienti del braccio irinotecan trattati poi con cetuximab: in un recente studio di fase III (NCIC-017 – Jonker DJ et al. New Engl J Med 2007, 357: 2040-48) si è infatti osservato che il cetuximab aumenta significativamente la sopravvivenza in pazienti trattati precedentemente con fluoropirimidine, irinotecan e oxaliplatino.
I risultati dello studio EPIC supportano l'inserimento del cetuximab nel gruppo di farmaci per il trattamento di mCRC, ma sono necessari ulteriori studi per meglio definirne un uso ottimale.

Valentina Boscaro e Sara Castiglia

Riferimentobibliografico

Sobrero AF. et al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer Journal of Clinical Oncology 2008, 26: 2311-19.

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