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 e la 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

Riferimento bibliografico

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]