

E. Diaz-Rubio, A. Gomez-Espana, B. Massuti и др., от имени Испанской кооперативной группы по лечению опухолей пищеварительного тракта

Роль статуса KRAS у пациентов с метастатическим колоректальным раком, получающих первую линию химиотерапии плюс бевацизумаб

В настоящее время стандартная первая линия терапии у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) состоит из комбинированной химиотерапии плюс либо анти-EGFR препарат (EGFR – рецептор эпидермального фактора роста) – цетуксимаб или панитумумаб, либо антиангиогенный препарат – бевацизумаб. Важнейшим вопросом является отбор пациентов, которые получат пользу от лечения этими биологическими препаратами. В случае применения анти-EGFR препаратов наличие мутации KRAS является негативным прогностическим фактором ответа на лечение, и в США и Европе эти лекарственные средства сегодня могут назначаться только после определения статуса KRAS.

Прогностическая значимость статуса KRAS опухоли у пациентов с локализованным и распространенным КРР широко изучалась, однако результаты были неоднозначными: в одних исследованиях наблюдался достоверный прогностический эффект, в других – статистически значимую связь между статусом KRAS и прогнозом продемонстрировать не удалось.

Взаимодействие EGFR и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) изучено достаточно хорошо; тем не менее мутационный статус KRAS у пациентов, получающих бевацизумаб, остается предметом научных исследований. Ретроспективные исследования показали, что бевацизумаб в комбинации с химиотерапией иринотеканом/5-фторурацилом/лейковорином обеспечивает значительную клиническую пользу у пациентов с опухолями как с мутантным (mutant type KRAS, MT-KRAS), так и с «диким» типом KRAS (wild type KRAS, WT-KRAS), при этом польза от лечения при WT-KRAS выше, чем при MT-KRAS. В то же время в ряде исследований не было выявлено прогностического эффекта статуса KRAS опухоли на выживаемость больных, получающих комбинированную терапию с включением бевацизумаба.

Цель настоящей работы – проанализировать данные исследования MACRO и оценить прогностическую значимость статуса KRAS опухоли у пациентов, получающих комбинированную терапию капецитабином/оксалиплатином (XELOX) + бевацизумаб. Изучено влияние статуса KRAS на частоту ответа, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ).

Методы

В исследовании MACRO включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с гистологически подтвержденным диагнозом мКРР, функциональным статусом ECOG ≤2, адекватной почечной и печеночной функцией и отсутствием противопоказаний к лечению бевацизумабом. Терапии по поводу распространенного КРР пациенты ранее не получали. Первичной конечной точкой была ВБП; вторичными конечными точками – ОВ, частота объективного ответа (ЧОО), токсичность и др. В период с июля 2006 по сентябрь 2008 года было включено 480 пациентов. После индукционной терапии XELOX + бевацизумаб пациентов рандомизировали для получения поддерживающей терапии XELOX + бевацизумаб (n=239) либо монотерапии бевацизумабом (n=241). Индукционная терапия XELOX состояла из 6 циклов (бевацизумаб 7,5 мг/кг внутривенно – в/в – в 1-й день, капецитабин 1000 мг/м² перорально 2 р/сут с 1-го по 14-й день, оксалиплатин 130 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед). Поддерживающее лечение по схеме XELOX + бевацизумаб или бевацизумабом в монотерапии продолжали до прогрессирования заболевания.

Оценку статуса KRAS проводили ретроспективно. В Испании определение статуса KRAS при КРР является стандартной процедурой, соответственно, этот анализ проводился либо непосредственно в клиническом центре, либо в центральной референтной лаборатории. Главной задачей данного анализа исследования MACRO было оценить роль статуса KRAS как прогностического фактора у пациентов с мКРР, получающих химиотерапию с бевацизумабом. Основные результаты MACRO показали, что в условиях поддерживающей терапии бевацизумаб, назначаемый как единственный препарат, по эффективности не уступал комбинированному лечению XELOX + бевацизумаб.

Результаты

В ИТТ-популяции (ИТТ = intention-to-treat; пациенты, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата) исследования MACRO вошли 480 больных; из них 394 (82,1%) имели информацию по статусу KRAS и были включены в настоящий анализ. Группы WT-KRAS и MT-KRAS статистически значимо различались по трем исходным показателям: предшествующей адьювантной химиотерапии (11,4 vs 20,0%) / лучевой терапии (5,5 vs 11,4%) и хирургическому лечению метастазов до включения в исследование (5,5 vs 11,4%).

Для определения статуса KRAS чаще всего использовали метод DxS (76,4% случаев), затем секвенирование (13,3%), метод StripAssay (10,0%) и пиросеквенирование (0,3%). В целом 219 пациентов из 394 (55,6%) имели опухоли с WT-KRAS, а у 175 больных опухоль содержала MT-KRAS. Наиболее частыми мутациями были G12D (33,3%), G12V (26,9%), G13D (21,8%), G12C (8,3%), G12S (1,9%), G12A (3,9%) и G12R (2,6%). В 19 случаях (10,9%) тип мутации KRAS не указывался.

Показатель ЧОО составил 57,5% у пациентов с WT-KRAS и 43,4% у больных с MT-KRAS (относительный риск – ОР – 1,7; 95% ДИ 1,18–2,64; p=0,0054). Медиана ВБП была значительно больше в группе WT-KRAS по сравнению с таковой в группе MT-KRAS – 10,9 vs 9,4 мес соответственно (ОР 1,40; 95% ДИ 1,12–1,77; p=0,0038) (рис. 1А). Статистически значимая разница наблюдалась и для ОВ: у пациентов с WT-KRAS медиана ОВ составила 26,7 мес vs 18,0 у больных с MT-KRAS (ОР 1,55; 95% ДИ 1,23–1,96; p=0,0002) (рис. 1Б).

При анализе ВБП в группах WT-KRAS vs MT-KRAS согласно назначенному лечению была выявлена схожая зависимость от типа KRAS. Медиана ВБП в группе XELOX + бевацизумаб составила 12,6 мес vs 10,0 мес у пациентов с WT- и MT-KRAS соответственно (ОР 1,39; 95% ДИ 0,99–1,95; p=0,0560), в группе монотерапии бевацизумабом – 10,8 vs 8,7 у пациентов с WT- и MT-KRAS соответственно (ОР 1,38; 95% ДИ, 1,00–1,89; p=0,0492).

Резекция метастазов как «операция отчаяния» проведена 47 пациентам (11,9%), из которых 28 имели опухоли с WT-KRAS и 19 – опухоли с MT-KRAS (p=0,5574). Резекция была полной (R0) у 20 больных (71,4%) с WT-KRAS и у 12 (63,2%) – с MT-KRAS (p=0,0769). Медиана ВБП у пациентов, перенесших резекцию метастазов, составила 16,2 мес vs 12,7 мес у больных с WT- и MT-KRAS соответственно (ОР 1,91; 95% ДИ 0,86–4,22; p=0,1048). Медиана ОВ составила 23,3 мес в группе MT-KRAS и не была достигнута в группе WT-KRAS.

После отмены исследуемых препаратов 54 (24,7%) из 219 пациентов с WT-KRAS не получали последующего лечения, 109 (49,8%) получали анти-EGFR терапию и 56 (25,6%) – терапию, не воздействующую на EGFR. Из 175 больных в группе MT-KRAS 37 (21,1%) не получали дальнейшего лечения, 23 (13,1%) получали анти-EGFR терапию, 55 (31,4%) – только химиотерапию и 60 (34,3%) – химиотерапию в комбинации с бевацизумабом.

Медиана ОВ составила 28,0 мес у пациентов с WT-KRAS, получавших после завершения исследования анти-EGFR терапию, по сравнению с 20,2 мес у таких же больных с MT-KRAS

(ОР 1,68; 95% ДИ 1,25–2,26; p=0,0006). ОВ была выше у пациентов с WT-KRAS, не получавших анти-EGFR препаратов, чем у больных с MT-KRAS (26,9 мес vs 20,2 мес; ОР 1,48; 95% ДИ 1,02–2,16; p=0,0379). У пациентов с WT-KRAS, не получавших и получавших анти-EGFR терапию, показатель ОВ не различался (28,0 vs 26,9 мес; ОР 1,13, 95% ДИ 0,77–1,67; p=0,5373) (рис. 2).

Причины досрочного выхода из исследования от статуса KRAS не зависели. Наиболее частыми причинами выступали прогрессирование заболевания (WT-KRAS n=104 [48,4%]; MT-KRAS n=102 [58,6%]), токсичность, побочные эффекты или интеркуррентные заболевания (WT-KRAS n=52 [24,2%]; MT-KRAS n=39 [22,4%]), хирургическое вмешательство (WT-KRAS n=36 [16,7%];

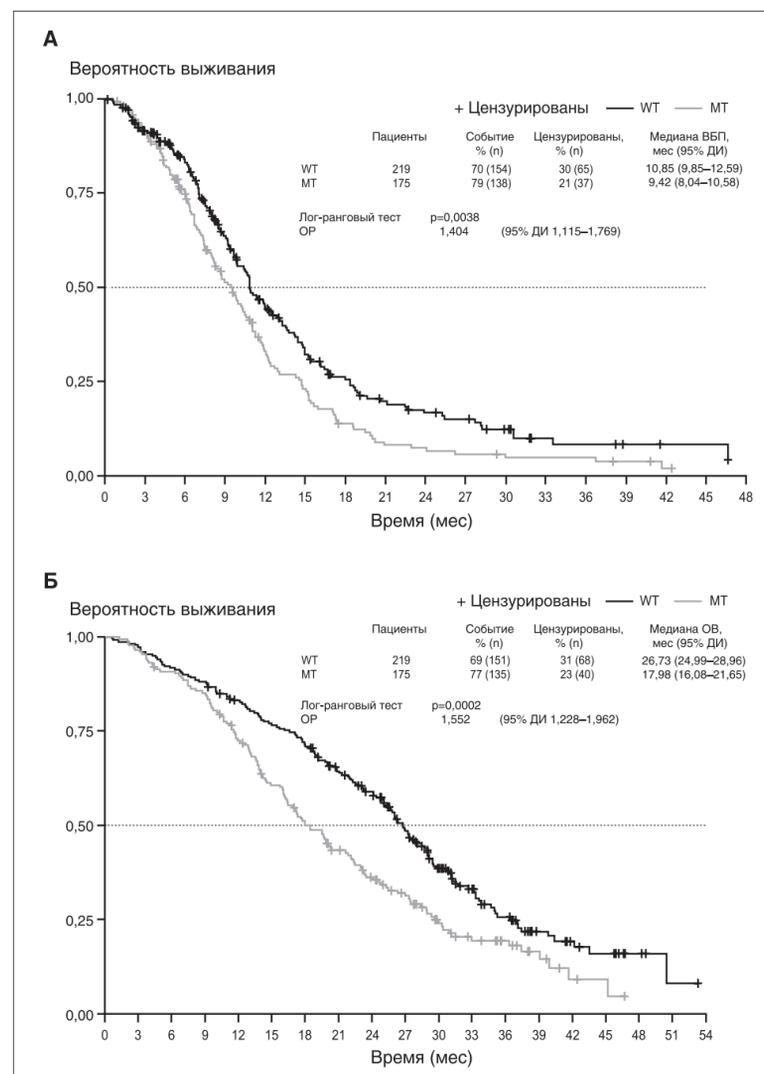


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования (А) и общая выживаемость (Б) в зависимости от статуса KRAS

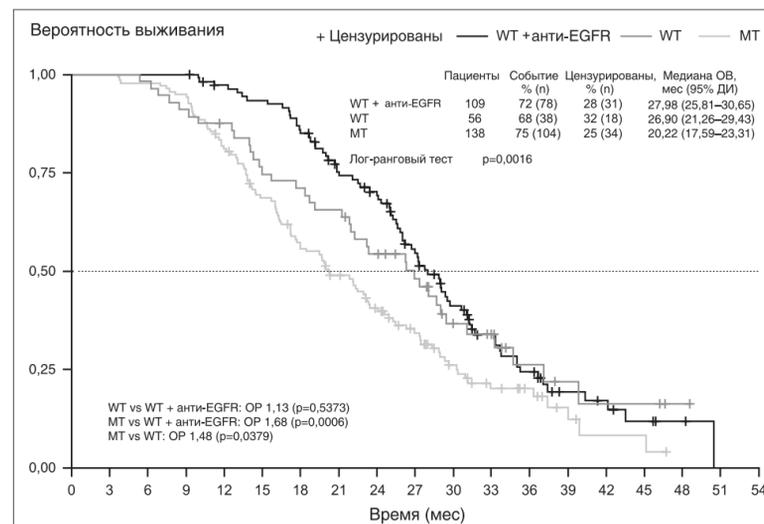


Рис. 2. Влияние анти-EGFR терапии, проводимой после прогрессирования заболевания, на выживаемость

MT-KRAS n=17 [9,8%]) и смерть (WT-KRAS n=6 [2,8%]; MT-KRAS n=5 [2,9%]). В этом отношении статистически значимые различия между группами отсутствовали (p=0,1815).

Результаты одно- и многомерного анализов по ВВП представлены в таблице 1. В одномерном анализе с ВВП независимо ассоциировались следующие переменные: возраст (ОР 1,32; 95% ДИ 1,02-1,70; p=0,032), уровень лактатдегидрогеназы – ЛДГ (ОР 2,02; 95% ДИ 1,57-2,60; p=0,0001), уровень щелочной фосфатазы (ОР 1,30; 95% ДИ 1,03-1,64; p=0,0264), статус KRAS (ОР 1,40; 95% ДИ 1,12-1,77; p=0,0040) и хирургическая резекция метастазов до включения

в исследование (ОР 1,61; 95% ДИ 1,01-2,57; p=0,0457). В многомерном анализе достоверными предикторами ВВП были возраст (ОР 1,34; 95% ДИ 1,01-1,76; p=0,0422), количество вовлеченных органов (ОР 1,39; 95% ДИ 1,07-1,81; p=0,0142), уровень ЛДГ (ОР 2,24; 95% ДИ 1,68-3,01; p=0,0001), статус KRAS (ОР 1,47; 95% ДИ 1,14-1,91; p=0,0031) и хирургическая резекция метастазов до включения в исследование (ОР 1,75; 95% ДИ 1,04-2,94; p=0,0367).

Предикторами ОВ в одномерном анализе были количество вовлеченных органов (ОР 1,45; 95% ДИ 1,14-1,83; p=0,0023), уровень ЛДГ (ОР 2,13; 95% ДИ 1,65-2,75; p=0,0001), уровень

щелочной фосфатазы (ОР 1,47; 95% ДИ 1,16-1,86; p=0,0012) и статус KRAS (ОР 1,55; 95% ДИ 1,23-1,96; p=0,0002). Статистическими значимыми предикторами ОВ в многомерном анализе выступали количество вовлеченных органов (ОР 1,58; 95% ДИ 1,22-2,06; p=0,0006); уровень ЛДГ (ОР 2,27; 95% ДИ 1,71-3,01; p=0,0001) и статус KRAS (ОР 1,60; 95% ДИ 1,24-2,08; p=0,0004) (табл. 2).

Обсуждение

Настоящий анализ исследования MACRO свидетельствует о том, что у больных мКРР, получающих бевацизумаб в комбинации с капецитабином и оксалиплатином, статус KRAS опухоли является значимым прогностическим фактором. Пациенты с WT-KRAS получали значительно больше клинической пользы, чем больные с MT-KRAS, в отношении ЧОО (57,5 vs 43,4%), ВВП (10,9 vs 9,4 мес) и ОВ (26,7 vs 18,0 мес). При анализе двух групп терапии в целом и по отдельности наблюдалась одинаковая зависимость вышеуказанных показателей от статуса KRAS. Одномерный и многомерный анализы показали, что статус KRAS является независимым прогностическим фактором для ВВП и ОВ.

На прогностическую роль статуса KRAS впервые указали результаты исследования RASCAL I, включившего 2721 пациента. Многомерный анализ выявил, что влияние KRAS не зависело от других переменных, таких как пол, локализация опухоли и стадия по Dukes. Данные, полученные в исследовании RASCAL I, свидетельствовали о значимости KRAS не только для канцерогенеза КРР, но и для прогноза пациентов со всеми стадиями этого заболевания. Впоследствии прогностическая значимость статуса KRAS была подтверждена в других исследованиях.

Роль статуса KRAS у пациентов с мКРР, получающих бевацизумаб в первой линии терапии, изучалась в нескольких крупных исследованиях (табл. 3). В исследовании Ince и соавт. (2005) статистически значимые различия по ОВ между больными с WT- и MT-KRAS отсутствовали (27,7 vs 19,9 мес соответственно; ОР 0,64; 95% ДИ 0,35-1,15). Последующий анализ, проведенный Hurwitz и соавт. (2009), показал, что частота ответа (60 vs 43%) и ВВП (13,5 vs 9,3 мес) были выше у пациентов с WT-KRAS, хотя разница в ВВП не достигла статистической значимости (ОР 0,66; p=0,09). В других исследованиях сообщалось, что мутационный статус KRAS

не является прогностическим фактором в отношении клинических исходов. Несоответствие результатов может быть обусловлено различными факторами, такими как количество пациентов, участвовавших в разных исследованиях; процент больных, у которых определялся статус KRAS, и используемый метод определения; исследуемая схема химиотерапии; последующие вторая и третья линии терапии.

Настоящее исследование не ставило цель установить, является ли статус KRAS предикторным при лечении бевацизумабом, так как этот препарат получали все пациенты. Результаты исследований Hurwitz и соавт. и Ince и соавт. указывают на то, что статус KRAS, вероятно, не является прогностическим и что все пациенты могут получать пользу от лечения бевацизумабом. В настоящем исследовании отсутствовала контрольная группа, не получавшая бевацизумаб, соответственно, нельзя с уверенностью утверждать, что пациенты с MT-KRAS получали пользу от лечения бевацизумабом; в то же время бевацизумаб, очевидно, не оказывал негативного влияния на выживаемость таких больных, что отмечалось в некоторых исследованиях с анти-EGFR препаратами. В целом польза от лечения бевацизумабом, очевидно, выше у пациентов с WT-KRAS.

Настоящему исследованию присущ ряд ограничений. Во-первых, мутационный статус KRAS оценивали ретроспективно, однако такой подход часто используется в рандомизированных исследованиях, изучающих роль биомаркеров. Во-вторых, тестирование KRAS проводили либо непосредственно в клиническом центре, либо в референтной лаборатории (Испания) с использованием различных методов. Тем не менее процент и тип мутаций в исследовании MACRO в целом соответствовали таковым в других работах, в частности в проекте Determina KRAS, в котором в пяти испанских референтных лабораториях были проанализированы опухоли, полученные от 12 262 пациентов. В-третьих, для 18% популяции данные по KRAS были недоступны, что могло привести к смещению отбора. Наконец, пациенты с WT- и MT-KRAS имели отличия по некоторым исходным характеристикам (предшествующей адьювантной терапии и хирургическому вмешательству на метастазах до включения в исследование), что может быть следствием случайности либо различий в естественном течении заболевания (более агрессивном при опухолях с MT-KRAS). Однако ни одна из этих клинических характеристик не была значимой величиной как в одномерном, так и многомерном анализе.

Существует вероятность, что наблюдаемая разница в ОВ является следствием получения анти-EGFR терапии пациентами с WT-KRAS после завершения исследования. В настоящем исследовании после лечения бевацизумабом такую терапию получали 49,8% больных. Кривые выживаемости заметно расходились у пациентов с WT-KRAS, получавших/не получавших анти-EGFR препараты, и у больных с MT-KRAS. У пациентов с WT-KRAS, которые получали анти-EGFR терапию, ОВ была значительно выше, чем у больных с MT-KRAS (28,0 vs 20,2 мес; ОР 1,68; p=0,0006), однако ОВ у пациентов с WT-KRAS, получавших и не получавших анти-EGFR препараты, достоверно не различалась (28,0 vs 26,9 мес; p=0,5373). На ОВ могли повлиять последующие линии терапии; тем не менее показатели ЧОО и ВВП, не зависящие от второй и третьей линий терапии, также были лучше при WT-KRAS, соответственно, они могут рассматриваться как более достоверные маркеры пользы от лечения, чем ОВ.

Таким образом, настоящий анализ исследования MACRO подтверждает прогностическую роль мутационного статуса KRAS опухоли у пациентов, получающих химиотерапию в комбинации с бевацизумабом, что согласуется с результатами других исследований (но не всех). Причины расхождения результаты пока не ясны, и для ответа на этот вопрос необходимо провести проспективные исследования с достаточной статистической силой. Кроме того, необходимо изучить значимость типа мутаций KRAS, на которую указали исследования RASCAL, а также корреляцию статуса KRAS с микросателлитной нестабильностью (исследование PETACC-3) и другими биомаркерами, такими как BRAF, PTEN и PIK3CA.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Diaz-Rubio E., Gomez-Espana A., Masutti B. et al. Role of Kras Status in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Receiving First-Line Chemotherapy plus Bevacizumab: A TTD Group Cooperative Study. PLOS One 2012; 7 (10): e47345

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**
UA.PrM.AVA. 2013.03.01

	Hurwitz et al., 2009	CAIRO-2	AGITG MAX	PACCE	MACRO
Схема	IFL + Bev	Capec + Ox + Bev	Capec + Bev ± MitC	XT (Iri, Ox) + Bev	Capec + Ox + Bev
Количество пациентов, обследованных/принявших участие	129/402	264/368	212/314	425/525	394/480
Пациенты с мутацией KRAS, %	34	41	29	40	44
Доступность для анализа KRAS, %	32	72	67	82	82
Частота ответа, %					
WT-KRAS	60	50	41-45	48-56	58
MT-KRAS	43	59	24-46%	38-44	43
	p=н/з	P=0,16	p=н/з	p=н/з	p=0,0054
ВВП, мес					
WT-KRAS	13,5	10,6	8,8	11,5-12,5	10,9
MT-KRAS	9,3	12,5	8,2	11,0-11,9	9,4
	p=0,09	P=0,80	p=н/з	p=н/з	p=0,0038
ОВ, мес					
WT-KRAS	27,7	22,4	19,8	19,8-24,5	26,7
MT-KRAS	19,9	24,9	17,6	19,3-20,5	18
	-	p=0,82	p=н/з	-	p=0,0002

Примечание. Bev – бевацизумаб, Capec – капецитабин, XT – химиотерапия, MitC – митоминин C, Ox – оксалиплатин, н/з – разница статистически не значима.

Параметр	Одномерный анализ			Многомерный анализ		
	p	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ
ФС ECOG (2 vs 0-1)	0,1773	1,748	0,777-3,932	0,7731	1,144	0,458-2,861
Возраст (≥70 vs <70 лет)	0,0320	1,318	1,024-1,696	0,0422	1,335	1,010-1,763
Количество вовлеченных органов (≥2 vs 1)	0,1908	1,168	0,926-1,474	0,0142	1,392	1,069-1,814
ЛДГ (↑ vs норма)	0,0001	2,018	1,566-2,600	0,0001	2,244	1,675-3,007
ЩФ (↑ vs норма)	0,0264	1,300	1,031-1,639	0,4705	0,901	0,680-1,195
Пол (женщины vs мужчины)	0,6592	1,056	0,829-1,346	0,9184	1,014	0,775-1,326
Статус KRAS (MT vs WT)	0,0040	1,404	1,115-1,769	0,0031	1,473	1,139-1,905
Поддерживающая терапия (XELOX-Bev vs Bev)	0,3017	1,129	0,896-1,423	0,4513	1,104	0,854-1,428
Предшествующая химиотерапия (нед vs да)	0,7756	0,956	0,703-1,301	0,4418	0,845	0,550-1,299
Предшествующая лучевая терапия (нед vs да)	0,7988	0,951	0,643-1,404	0,5954	1,159	0,672-2,000
Хирургическое удаление метастазов до включения в исследование (нет vs да)	0,0457	1,610	1,009-2,568	0,0367	1,746	1,035-2,944

Примечание: ФС – функциональный статус; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЩФ – щелочная фосфатаза; ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск; XELOX – оксалиплатин + капецитабин.

Параметр	Одномерный анализ			Многомерный анализ		
	p	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ
ФС ECOG (2 vs 0-1)	0,3518	1,469	0,654-3,302	0,8815	0,933	0,376-2,314
Возраст (≥70 vs <70 лет)	0,1682	1,198	0,927-1,548	0,3342	1,150	0,866-1,526
Количество вовлеченных органов (≥2 vs 1)	0,0023	1,445	1,140-1,831	0,0006	1,584	1,217-2,062
ЛДГ (↑ vs норма)	0,0001	2,130	1,647-2,754	0,0001	2,266	1,706-3,011
ЩФ (↑ vs норма)	0,0012	1,472	1,164-1,861	0,7607	1,044	0,792-1,377
Пол (женщины vs мужчины)	0,7310	0,958	0,752-1,221	0,3318	0,875	0,668-1,146
Статус KRAS (MT vs WT)	0,0002	1,552	1,228-1,962	0,0004	1,604	1,236-2,083
Поддерживающая терапия (XELOX-Bev vs Bev)	0,3503	1,117	0,886-1,409	0,2184	1,175	0,909-1,518
Предшествующая химиотерапия (нед vs да)	0,1665	1,266	0,906-1,769	0,3616	1,244	0,778-1,989
Предшествующая лучевая терапия (нед vs да)	0,5676	1,135	0,735-1,755	0,9887	1,004	0,542-1,861
Хирургическое удаление метастазов до включения в исследование (нет vs да)	0,6795	1,098	0,704-1,714	0,6656	1,118	0,674-1,855

Примечание: ФС – функциональный статус; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЩФ – щелочная фосфатаза; ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск; XELOX – оксалиплатин + капецитабин.