

Metasztatikus kolorektális daganatok másodvonalon túli kezelése

Cikkreferátum

A metasztatikus kolorektális daganatok (mCRC) terápiájában másodvonalon túl hatékonyan alkalmazható, optimális kezelési séma még nem tisztázott, a terápia kései vonalaiban a kezelés megválasztásában kiemelt jelentőséggel bír az életminőség megtartása, illetve javítása. Tényleges evidenciával, megfelelő kutatási háttérrel csak a trifluridin/tipiracil és a regorafenib rendelkezik, melyek ezért a fenti indikációban engedélyezett és ajánlott gyógyszerek, míg a rechallenge-stratégiákkal kapcsolatban nem rendelkezünk kellően magas szintű evidenciával.

BEVEZETÉS

A kolorektális daganatok az egyik legnagyobb mértékben járulnak hozzá a daganatos halálozási mutatókhoz, mindamelllett az mCRC-s betegek másodvonalat követő, optimális kemoterápiás kezelési sémájának meghatározása még mindig várat magára. A kemoterápia-rechallenge (visszaadás) megfontolható megoldás, azonban ez nem opció, amennyiben az előzetes kezelések következményeként toxicitás maradt vissza, valamint hatékonysága elmaradhat olyan betegeknél, akik korábban progrediáltak hasonló kezelés mellett. Egy korábban készült irodalmi áttekintés, mely mCRC-ben szenvedő, előkezelt (5-fluorouracil, oxaliplatin, illetve irinotekán citosztatikum célzott terápiával kombinálva vagy anélkül) betegek további kezelését alkalmazó vizsgálatokat elemzett, arra a következtetésre jutott, hogy a konvencionális kemoterápiák, mint pl. kapecitabin, mitomicin-C és gemcitabin, korlátozott hatékonyságúak e betegcsoportban.

Ezt követően újabb evidenciák jelentek meg, melyek alátámasztják az orális nukleozidanalóg trifluridin/tipiracil, és a több célpontú tirozinkináz-inhibitor regorafenib hatékonyságát mCRC-ben másodvonalat követően. Mind a két terápia ajánlott harmadvonalbeli alkalmazásra olyan betegeknél, akik korábban progrediáltak minden elérhető kezelés mellett (I. szintű evidencia). A terápiás lehetőségek tárháza e betegcsoportban nagyon komplex, és a megfelelő kezelési séma megtalálása, definiálása igen nehéz. A jelen írásban összefoglalt irodalmi áttekintés a leghatékonyabb terápia azonosításának céljából megvizsgálta a másodvonalú alkalmazást követően használható különböző szisztémás terápiás lehetőségeket hatékonyság, biztonságosság, valamint a beteg által jelentett kimenetel (PRO) szempontjából.

MÓDSZEREK

A jelen írásban összefoglalt irodalmi áttekintés több nagy adatbázis (Cochrane-adatbázis, EMBASE és Medline) használatával készült, ennek során 2002. január és 2017. május között megjelent közleményeket, valamint az onkológiai témájú konferenciákon 2014. január és 2017. június között publikált anyagokat tekintették át.

Az összefoglalóban elemzett vizsgálatoknak az alábbi beválasztási kritériumoknak kellett megfelelniük:

- mCRC-s betegeknél másodvonalat követően mono- vagy kombinációs terápiát alkalmazó, a hatékonyságot, biztonságosságot és PRO-t elemző klinikai vizsgálat;

- II. vagy III. fázisú, randomizált vagy nem randomizált, legalább 30 beteget bevonó tanulmányok, melyek lehetnek egykarú prospektív, megfigyelésen alapuló vagy retrospektív, a mindennapi klinikai gyakorlatot elemző („real-world”) vizsgálatok;

- a feldolgozott tanulmányok olyan, metasztatikus vagy előrehaladott CRC-ben szenvedő betegeket vizsgáltak, akiknél elmaradt a terápiás válasz, vagy progresszió jelentkezett első- és másodvonalban alkalmazott kemoterápia mellett;

- az elemzett kimenetek a teljes túlélés (OS), a progressziómentes túlélés (PFS), az objektív válaszarány (ORR), egészségi állapottal összefüggő életminőség (QOL) vagy teljesítménystátusz (PS), valamint a grade 3-4 fokozatú, kezeléssel összefüggő adverz események (AE) voltak.

EREDMÉNYEK

A szisztematikus keresés 938 találatot eredményezett, ezek közül kétkörös szűrést követően végül 68 vizsgálat adatait elemezték. Ennek alapján jelenleg két hatóanyag indikációs körében szerepel az mCRC-ben történő, másodvonalon túli alkalmazás; ezek a trifluridin/tipiracil és a regorafenib. Ezek mellett a cetuximab és a panitumumab ugyancsak ajánlott olyan RAS vad genotípusú daganatok kezelésében, melyeknél korábban nem alkalmaztak EGFR-gátló hatóanyagokat.

Trifluridin/tipiracilt alkalmazó, kiemelt jelentőségű tanulmány a RE COURSE, mely III. fázisú, placebokontrolltos, randomizált-kontrollált vizsgálat (RCT), ebbe 800 beteget vontak be, illetve a regorafenib hatékonyságát elemző CORRECT és a CONCUR, ugyancsak III. fázisú, RCT vizsgálatok 960 betegnél vizsgálták a regorafenib hatékonyságát.

A RECURSE frissített, újabb túlélési adatokat elemző analízise megerősítette az OS-előnyt az aktív karon a placebokezeléssel szemben, melyet az eredeti analízis is igazolt már. A placebohoz viszonyított, OS-re vonatkoztatott kockázati arány (hazard ratio, HR) hasonló volt a trifluridin/tipiracilt, illetve a regorafenibet alkalmazó vizsgálatokban, indirekt összehasonlítás a két szer azonos hatékonyságát bizonyította. A RECURSE vizsgálatban nem elemezték külön a QOL-eredményeket, azonban azt kimutatták, hogy az aktív karon szignifikánsan később jelentkezett ECOG- (European Cooperative Oncology Group) PS romlás a placebokarhoz viszonyítva.

A másodvonalon túli alkalmazásban vizsgált szerek hatékonysága és biztonságossága

A jelenleg I. és II. vonalban elfogadott EGFR-gátlókkal kapcsolatos vizsgálatokban a cetuximab-irinotekán kombinációt hasonlították össze cetuximab-monoterápiával Cunningham és munkatársai. 2004-ben megjelent tanulmányukban 329 olyan beteget vizsgáltak, akik korábban irinotekántartalmú kezelésben részesültek másod- (21%), illetve harmadvonalban (36%) vagy ezt követő vonalakban (43%), és azt találták, hogy a kísérleti karon a progresszióig eltelt medián idő nőtt, azonban az OS nem javult a kontrollkarhoz viszonyítva. A jelenleg érvényben lévő ajánlások KRAS/NRAS vad genotípusú betegségben a cetuximab vagy panitumumab használatát javasolják kezdő terápiaként, illetve harmadvonalban azon pácienseknél, akik korábban nem részesültek EGFR-gátló kezelésben.

A II. vonalbeli kezelést követően visszaadott szerek hatékonysága és biztonságossága

A korábban irinotekán- és oxaliplatin alapú kemoterápiával (pl. fluoropirimidinek, bevacizumab, illetve RAS vad státuszú daganatnál a cetuximab vagy panitumumab) kezelt betegeknél az egyik választható lehetőség a rechallenge, azaz olyan, korábban alkalmazott kezelés visszaadása, melynek használata mellett vagy azt követően progresszió, illetve rekurrencia jelentkezett. A reindukcióval szemben, ahol olyan kezelést alkalmaznak ismét, mely mellett nem jelentkezett progresszió, a rechallenge során olyan szert adnak vissza a betegnek, melyre korábban már kialakult rezisztencia a tumorban. Bár a rechallenge hatásmechanizmusa még nem teljesen világos és kevés evidenciával rendelkezünk e terápiás megközelítéssel kapcsolatban, lehet szerepe olyan, tünetekkel bíró betegeknél, akiknél a kezelés célja egy rövid távú tumorelleses válasz elindítása.

Egyéb, új célzott terápiák

Számos klinikai vizsgálat alkalmaz új, az mCRC kezelésére még nem befogadott szereket. Ilyen például a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptort (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) gátló fruquintinib, illetve ugyanezen célpontot gátló brivanib, melyek placebóval

összehasonlítva a PFS-t javították, viszont az OS-re nem voltak hatással. A magas mikroszatellita-instabilitás (MSI-H) a CRC-k körülbelül 15%-ában van jelen, e pácienseknél jó terápiás válasz várható immunterápia alkalmazása mellett.

Egyéb vizsgált szerek (pl. dalotuzumab, nintedanib) nem mutattak meggyőző eredményeket előrehaladott mCRC esetén.

MEGBESZÉLÉS ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

Az ezen írásban összefoglalt irodalmi áttekintés eredményei alapján korlátozott mennyiségű evidenciával rendelkezünk az mCRC második vonalon túli kezelésével kapcsolatban, melyekre ajánlásokat lehetne alapozni. Ugyancsak kevés magas szintű evidencia áll rendelkezésünkre, mely alátámasztaná a konvencionális kemoterápia rechallenge eredményességét kettő vonalbeli progressziót követően. A befogadott harmad- és negyedvonalbeli kezeléseket tekintve mind a trifluridin/tipiracilt, mind a regorafenibet nagy esetszámú, megfelelően lefolytatott II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban elemezték. A kezelések hatékonyságával kapcsolatos eredmények szerint a trifluridin/tipiracilt, illetve a regorafenib is megfelelő első választás mCRC-ben másodvonalat követően, amellett, hogy a beteg teljesítménystátusza, illetve az adott szer biztonságossági profilja a két szer közötti választást befolyásoló legfontosabb faktor. A trifluridin/tipiracilt használatával elsősorban hematológiai toxicitás tapasztalható, míg regorafenib alkalmazása mellett kéz-láb szindróma, magas vérnyomás és májtoxicitás fordul elő.

Összefoglalásul elmondható, hogy bár számos célzott terápia (HER2, PD-1) alkalmazásával kapcsolatban rendelkezünk biztató eredményekkel, ezek a betegek csak kis hányadában alkalmazhatóak, a jelen írásban összefoglalt áttekintés eredményei alátámasztják a trifluridin/tipiracilt vagy regorafenib preferált használatát. Jelenleg ez az a kezelés, mely mellett a legnagyobb eséllyel számíthatunk OS-javulásra a második vonalon túl kezelést kapó mCRC-s betegek esetében. Nem adódott olyan evidencia, mely a fenti két kezelés között hatékonysági különbséget mutatott volna, a második vonalon túli kezelés kiválasztásakor a tolerálhatóság és a betegek életminősége az, amelyeket figyelembe kell vennünk. Ezzel szemben korlátozott mennyiségű evidencia támogatta a rechallenge-et konvencionális kemoterápiák esetén, ennek alapján ezt ajánlott későbbi vonalakra halasztani olyan, jó teljesítménystátuszú pácienseknél, akik nyitottak további kezelésre.

Az összefoglaló az alábbi közlemény alapján készült:

Arnold D, Prager GW, Quintela A, et al. *Beyond second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review.* *Ann Oncol* 29:835–856, 2018

A cikk megjelenését a **Servier** támogatta.

A cikkben szereplő tartalom a szerzők véleménye.

Az összefoglalót készítette: Dr. Székely Borbála