

ΥΠΑΡΞΗ KRAS ΣΤΟ ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝ DNA ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΕΠΑΝΑΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙ-EGFR ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΣΤΟ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΚΟΛΟΟΡΘΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ - ΜΕΤΑΑΝΑΛΥΣΗ

Maria Smaragdi Vlachou¹, Stefania Gkoura¹, Panagiotis Ntellas¹, Christos Tagkas¹, Giorgios Zarkavelis¹, Davide Mauri¹

¹Medical Oncology University Hospital of Ioannina

Περίληψη

Εισαγωγή: Ορισμένοι ασθενείς με μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο που εμφανίζουν επιδείνωση νόσου, ενώ αρχικά ανταποκρίθηκαν σε συνδυασμό χημειοθεραπείας με anti-EGFR αντισώματα, μπορεί να εμφανίσουν επιπλέον όφελος με την επαναχορήγηση θεραπείας με anti-EGFR αντισώματα. Ο έλεγχος του τίτλου του RAS στο ελεύθερο κυκλοφορούν DNA (ctDNA) του πλάσματος, αποτελεί μια υποσχόμενη, μη επεμβατική και εύκολα επαναλαμβανόμενη μέθοδο στην διαχρονική τεκμηρίωση του RAS status της υποκείμενης νόσου. Σκοπός της μελέτης: είναι να τεκμηριωθεί εάν στην επαναχορήγηση των anti-EGFR θεραπειών το ctDNA RAS status μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο πρόβλεψης ανταπόκρισης θεραπείας. Μέθοδος: συστηματική ανασκόπηση βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση. Αποτέλεσμα: Επιλέχθηκαν 4 μελέτες που περιέλαβαν συνολικά 117 ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς είχαν όγκους χωρίς μετάλλαξη του RAS και οφελήθηκαν από την θεραπεία πρώτης γραμμής σε συνδυασμό με anti-EGFR. Από αυτούς 65 υποβλήθηκαν σε μέτρηση του RAS στο ctDNA του πλάσματος και πληρούσαν τα κριτήρια για ανάλυση: 35 δεν έφεραν μετάλλαξη στο ctDNA ενώ σε 30 βρέθηκε μετάλλαξη του RAS στο ctDNA, γεγονός που δείχνει ότι σε 45% των ασθενών έγινε μετατροπή του στάτους του RAS, μετά τη λήψη anti-EGFR θεραπείας. Η χρήση anti-EGFR θεραπειών στους ασθενείς με RAS χωρίς μετάλλαξη στο ctDNA συσχετίστηκε με όφελος στο PFS (HR 0.40 95%CI 0.22-0.70 p=.001 I2=0.0%) και στο OS (HR 0.37 95%CI 0.16-0.85, p=.02 I2=74%) συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών που φέρανε μετάλλαξη στο RAS. Επιπλέον η ομάδα των ασθενών χωρίς μετάλλαξη στο RAS, είχε στατιστικά καλύτερο έλεγχο της νόσου, μικρότερο κίνδυνο επιδείνωσης της νόσου στους 3 και 6 μήνες και μικρότερο κίνδυνο θανάτου στους 6 και 12 μήνες. Συμπεράσματα: Η μελέτη αυτή αποτελεί την πρώτη μεταανάλυση που αξιολογεί το ρόλο του ctDNA RAS ως προβλεπτικό παράγοντα ανταπόκρισης στην επαναχορήγηση χημειοθεραπείας με anti-EGFR αντισώματα στο μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο. Παρόλο που τα δεδομένα είναι περιορισμένα, τα αποτελέσματα ενθαρρύνουν περαιτέρω έρευνα προς αυτή την κατεύθυνση.

Maria Smaragdi Vlachou
Medical Oncology University Hospital of Ioannina
Email: smaravlahou@hotmail.com
Phone: 6951410567

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

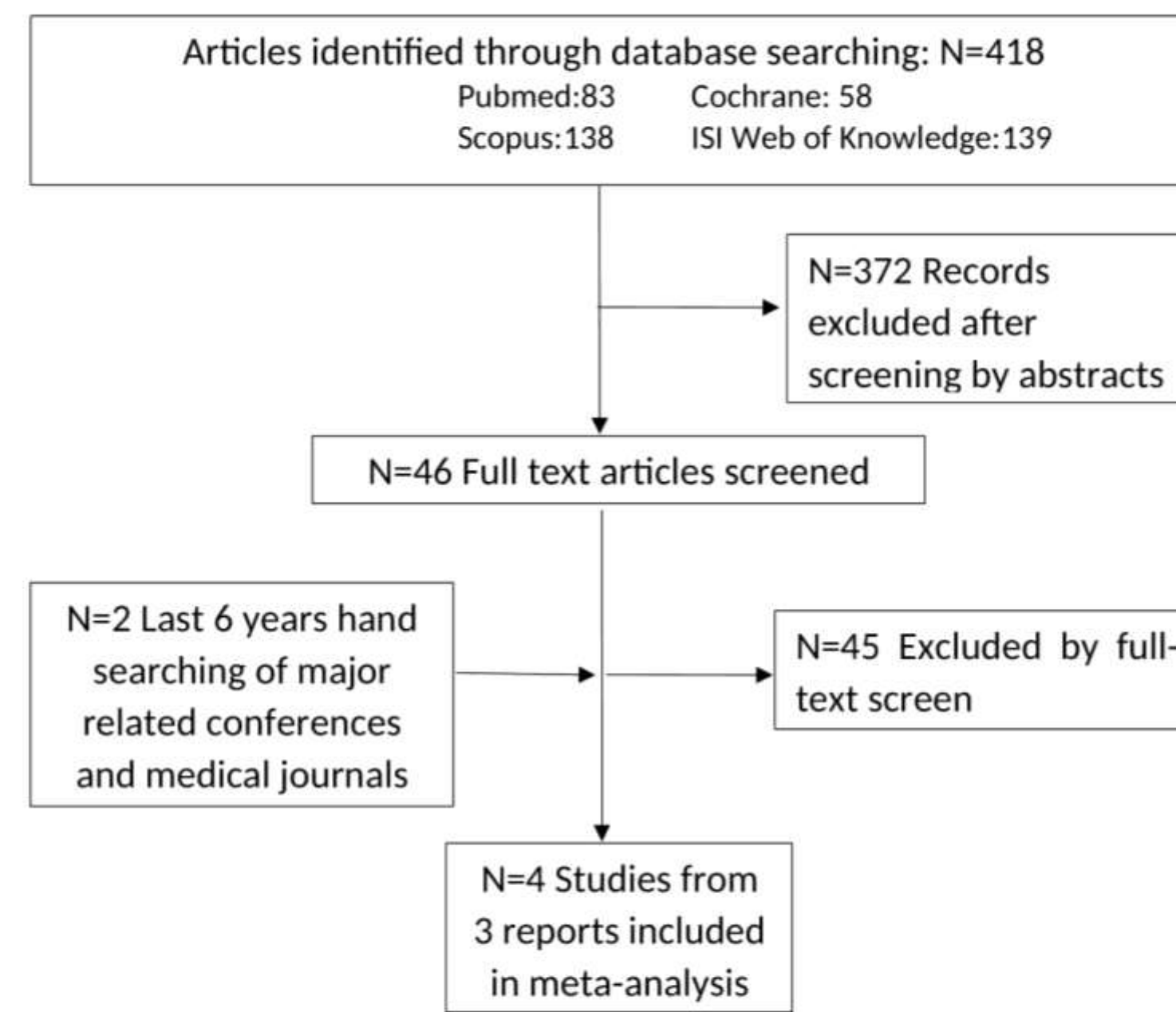
Η χρήση των anti-EGFR αντισωμάτων Cetuximab και Panitumumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς χωρίς μετάλλαξη του KRAS. Νέα στοιχεία υποστηρίζουν επίσης, ότι ορισμένοι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου, οι οποίοι είχαν αρχικά όφελος από την θεραπεία με anti-EGFR, μπορεί να επωφεληθούν και περαιτέρω από την επαναχορήγηση τους[1]. Όμως, έχει αποδειχθεί ότι το γονίδιο RAS μπορεί να υποστεί μετάλλαξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ποσοστό έως και 48% των ασθενών. Επιπλέον, ακόμη και μεταξύ των ασθενών που παραμένουν χωρίς μετάλλαξη RAS μετά την αρχική θεραπεία με anti-EGFR, μπορούν να δημιουργηθούν νέες μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια όπου θα οδηγήσουν σε αντίσταση στη θεραπεία. Η υγρή βιοψία, με την ανίχνευση του ελεύθερου κυκλοφορούντος DNA (ctDNA) στο πλάσμα, λόγω της υψηλής ειδικότητας και της ευαισθησίας του, είναι η πιο γρήγορη και μη επεμβατική μέθοδος με την οποία μπορούμε εύκολα να εξακριβώσουμε και να παρακολουθούμε την κατάσταση του RAS πριν, μετά και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο έλεγχος της κατάστασης του RAS με την ανίχνευση του ctDNA πριν από την επαναχορήγηση anti-EGFR μπορεί να αποτελέσει μια πολλά υποσχόμενη, μη επεμβατική μέθοδο για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Σκοπός της μελέτης: να εκτιμηθεί η αξία της υγρής βιοψίας ctDNA στην πρόβλεψη της απόκρισης στην επαναχορήγηση anti-EGFR (cetuximab OR panitumumab) σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία μεταξύ ασθενών που ωφελήθηκαν από προηγούμενη θεραπεία με anti-EGFR + χημειοθεραπεία. Πρωτεύον στόχος: συνοπτική ανάλυση των διαθέσιμων στοιχείων που αφορά την συνολική επιβίωση (OS) και ελεύθερη πρόοδο νόσου επιβίωση (PFS) μετά από επαναχορήγηση anti-EGFR μεταξύ ασθενών που είχαν την μετάλλαξη RAS έναντι αυτών που παρέμειναν χωρίς μετάλλαξη μέσω ανίχνευσης ctDNA. Δευτερεύον στόχος: η εκτίμηση των πιθανών διαφορών στον κίνδυνο θανάτου στους 6 και 12 μήνες, στον κίνδυνο επιδείνωσης στους 3 και 6 μήνες, στο ποσοστό ελέγχου της νόσου και στην επιδείνωση της νόσου μεταξύ των δύο προαναφερθέντων πληθυσμών. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη δοκιμή θα έπρεπε να μην έχουν μετάλλαξη RAS στον αρχικό όγκο και να είχαν κλινικό όφελος από προηγούμενη χορήγηση θεραπείας κατά του EGFR. Όλοι οι ασθενείς θα έπρεπε να είχαν υποβληθεί σε υγρή βιοψία ctDNA πριν την έναρξη της θεραπείας με anti-EGFR. Το anti-EGFR θα έπρεπε να έχει επαναχορηγηθεί σε συνδυασμό με μια χημειοθεραπεία που ενδείκνυται για καρκίνο του παχέος εντέρου. Οι μελέτες που περιλάμβαναν συνδυασμούς με ερευνητικές-μη επιβεβαιωμένες θεραπείες αποκλείστηκαν. Εάν ήταν διαθέσιμες πολλές δημοσιεύσεις για την ίδια δοκιμή χρησιμοποιήσαμε την πιο πρόσφατη έκδοση και την πιο ενημερωμένη. Δεν εφαρμόστηκε περιορισμός έτους ή γλώσσας. Μελέτες ενός σκέλους ή μελέτες ενός ασθενούς αποκλείστηκαν.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο παρακάτω σχήμα φαίνονται τα αποτελέσματα της ηλεκτρονικής αναζήτησης.

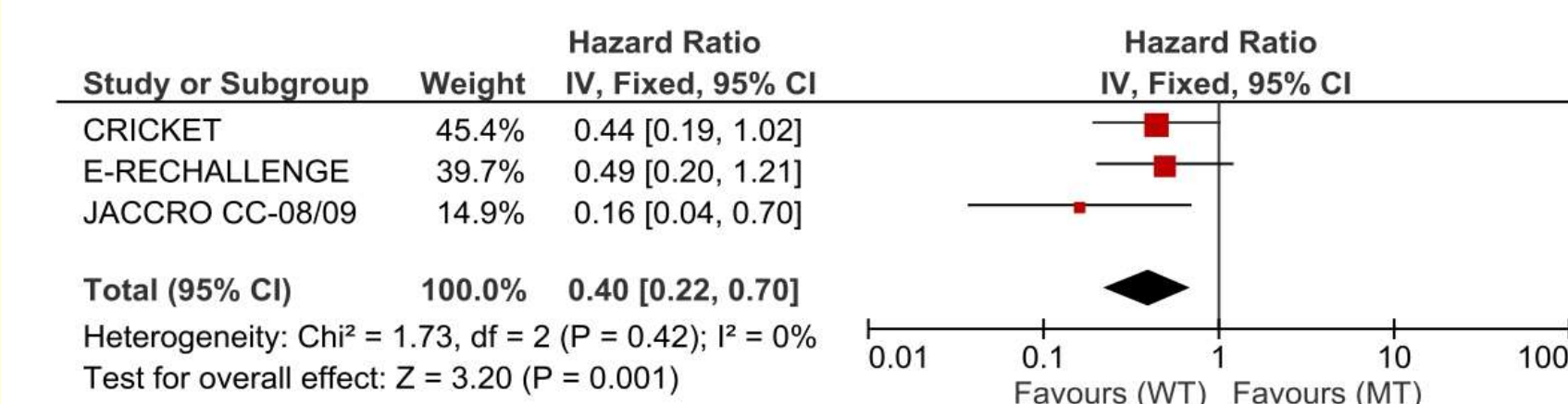


Τα στοιχεία των τεσσάρων μελετών είναι τα εξής:[2-6]

Study	All	Eligible	Original RAS status	1 st line	Rechallenge	ctDNA Rechallenge baseline	Gene mutated (number of patients)	RAS conversion rate
JACCRO CC-08 (JACCRO CC-09/09)	58	36	RAS wild type	1 st line Cetuximab + Doublet (JACCRO CC-08) (Panit) OR 1 st line Panitumumab + Doublet (JACCRO CC-09) (2:2:8)	Irinitocan + Cetuximab (JACCRO CC-08) (JACCRO CC-09)	RASmut 9	RAS Over 2 codon 12 / J over 3 codon 61 / RAS Over 3 codon 61 (2), RAS Over 2 codon 12 / RAS Over 3 codon 61 (2), RAS Over 2 codon 12 / J over 3 codon 61 / RAS Over 2 codon 12 (2), RAS Over 2 codon 12 / J over 3 codon 61 (2)	27%
CRICKET	38	25	RAS and BRAF wild type	1 st line Cetuximab + (FOLFIRI or FOLFIRINOX) 2 nd or 3 rd line non anti-EGFR Chemio	Irinitocan + Cetuximab	RASmut 13	RAS G12V (1), RAS G12V (2), RAS G12V (3), RAS G12V (4), RAS G12V (5), RAS G12V (6), RAS G12V (7), RAS G12V (8), RAS G12V (9), RAS G12V (10), RAS G12V (11), RAS G12V (12), RAS G12V (13), RAS G12V (14), RAS G12V (15), RAS G12V (16), RAS G12V (17), RAS G12V (18), RAS G12V (19), RAS G12V (20), RAS G12V (21), RAS G12V (22), RAS G12V (23), RAS G12V (24), RAS G12V (25), RAS G12V (26), RAS G12V (27), RAS G12V (28), RAS G12V (29), RAS G12V (30), RAS G12V (31), RAS G12V (32), RAS G12V (33), RAS G12V (34), RAS G12V (35), RAS G12V (36), RAS G12V (37), RAS G12V (38), RAS G12V (39), RAS G12V (40), RAS G12V (41), RAS G12V (42), RAS G12V (43), RAS G12V (44), RAS G12V (45), RAS G12V (46), RAS G12V (47), RAS G12V (48), RAS G12V (49), RAS G12V (50), RAS G12V (51), RAS G12V (52), RAS G12V (53), RAS G12V (54), RAS G12V (55), RAS G12V (56), RAS G12V (57), RAS G12V (58), RAS G12V (59), RAS G12V (60), RAS G12V (61), RAS G12V (62), RAS G12V (63), RAS G12V (64), RAS G12V (65), RAS G12V (66), RAS G12V (67), RAS G12V (68), RAS G12V (69), RAS G12V (70), RAS G12V (71), RAS G12V (72), RAS G12V (73), RAS G12V (74), RAS G12V (75), RAS G12V (76), RAS G12V (77), RAS G12V (78), RAS G12V (79), RAS G12V (80), RAS G12V (81), RAS G12V (82), RAS G12V (83), RAS G12V (84), RAS G12V (85), RAS G12V (86), RAS G12V (87), RAS G12V (88), RAS G12V (89), RAS G12V (90), RAS G12V (91), RAS G12V (92), RAS G12V (93), RAS G12V (94), RAS G12V (95), RAS G12V (96), RAS G12V (97), RAS G12V (98), RAS G12V (99), RAS G12V (100)	44%
E-RECHALLENGE TRIAL	33	24	RAS wild type	Earlier line Cetuximab + Chemio	Irinitocan + Cetuximab	RASmut 12	RAS G12V (1), RAS G12V (2), RAS G12V (3), RAS G12V (4), RAS G12V (5), RAS G12V (6), RAS G12V (7), RAS G12V (8), RAS G12V (9), RAS G12V (10), RAS G12V (11), RAS G12V (12), RAS G12V (13), RAS G12V (14), RAS G12V (15), RAS G12V (16), RAS G12V (17), RAS G12V (18), RAS G12V (19), RAS G12V (20), RAS G12V (21), RAS G12V (22), RAS G12V (23), RAS G12V (24), RAS G12V (25), RAS G12V (26), RAS G12V (27), RAS G12V (28), RAS G12V (29), RAS G12V (30), RAS G12V (31), RAS G12V (32), RAS G12V (33), RAS G12V (34), RAS G12V (35), RAS G12V (36), RAS G12V (37), RAS G12V (38), RAS G12V (39), RAS G12V (40), RAS G12V (41), RAS G12V (42), RAS G12V (43), RAS G12V (44), RAS G12V (45), RAS G12V (46), RAS G12V (47), RAS G12V (48), RAS G12V (49), RAS G12V (50), RAS G12V (51), RAS G12V (52), RAS G12V (53), RAS G12V (54), RAS G12V (55), RAS G12V (56), RAS G12V (57), RAS G12V (58), RAS G12V (59), RAS G12V (60), RAS G12V (61), RAS G12V (62), RAS G12V (63), RAS G12V (64), RAS G12V (65), RAS G12V (66), RAS G12V (67), RAS G12V (68), RAS G12V (69), RAS G12V (70), RAS G12V (71), RAS G12V (72), RAS G12V (73), RAS G12V (74), RAS G12V (75), RAS G12V (76), RAS G12V (77), RAS G12V (78), RAS G12V (79), RAS G12V (80), RAS G12V (81), RAS G12V (82), RAS G12V (83), RAS G12V (84), RAS G12V (85), RAS G12V (86), RAS G12V (87), RAS G12V (88), RAS G12V (89), RAS G12V (90), RAS G12V (91), RAS G12V (92), RAS G12V (93), RAS G12V (94), RAS G12V (95), RAS G12V (96), RAS G12V (97), RAS G12V (98), RAS G12V (99), RAS G12V (100)	50%

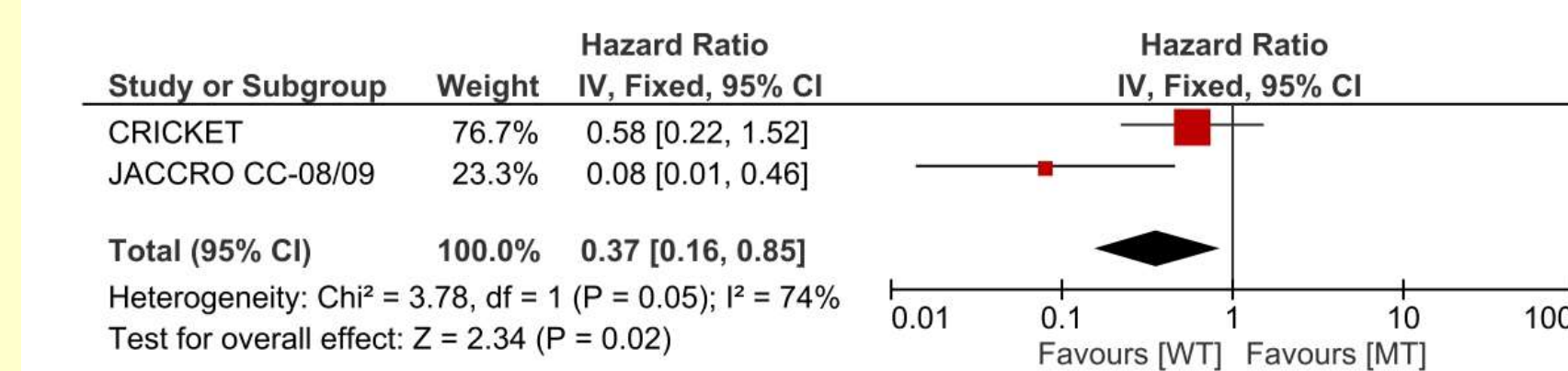
Πρωτεύοντα αποτελέσματα

Διαπιστώσαμε ότι η χορήγηση anti-EGFR σε ασθενείς χωρίς μετάλλαξη RAS στο ctDNA συσχετίστηκε με ένα σταθερό όφελος στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς με μετάλλαξη του RAS: σε 65 ασθενείς που αναλύθηκαν από τέσσερις μελέτες, HR 0,4 (95% CI 0,22-0,70) p = 0,001 παρατηρήθηκε, χωρίς ετερογένεια (I2 = 0,0%)



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παρατηρήθηκε επίσης όφελος υπέρ του πληθυσμού χωρίς μετάλλαξη RAS για τη συνολική επιβίωση. Σε τρεις μελέτες που περιλαμβάνονται (JACCRO 08-09, CRICKET), βρέθηκε HR 0,37 (95% CI 0,16-0,85) p = 0,02, αν και ο αριθμός των ασθενών που περιλήφθηκε ήταν ιδιαίτερα χαμηλός (41 ασθενείς), και παρατηρήθηκε μεγάλη ετερογένεια I2 = 73,6



Δευτερεύοντα αποτελέσματα

Δεν παρατηρήθηκε πλήρης ανταπόκριση σε κάποιες ομάδες ασθενών χωρίς μετάλλαξη του RAS στο ctDNA, καθώς και σε όλους τους ασθενείς που έφεραν μετάλλαξη του RAS στο ctDNA. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν επιδείνωση ήταν σημαντικά υψηλότερο σε αυτούς που έφεραν μετάλλαξη του RAS (κίνδυνος επιδείνωσης σε ασθενείς χωρίς μετάλλαξη έναντι αυτών που έφεραν την μετάλλαξη στο ctDNA RR = 0,44, 95% CI 0,20-0,98. Κατά συνέπεια, και ο κίνδυνος επιδείνωσης της νόσου στους 3 μήνες [RR = 0,44, 95% CI 0,23-0,83] και 6 μήνες [RR = 0,77, 95% CI 0,61-0,98] ήταν στατιστικά υψηλότερο μεταξύ των ασθενών με μετάλλαξη του RAS στο ctDNA. Αντίθετα, το ποσοστό ελέγχου της νόσου ήταν στατιστικά υψηλότερο μεταξύ των ασθενών χωρίς μετάλλαξη του RAS στο ctDNA [RR 1,74 95% CI 1,11-2,73] και ο κίνδυνος θανάτου και στους 6 μήνες [RR = 0,21, 95% CI 0,07-0,62] και 12 μήνες [RR = 0,46, 95% CI 0,25-0,83] ήταν στατιστικά υψηλότερος στους ασθενείς με μετάλλαξη του RAS.

Table 2: Fixed effects model meta-analyses for secondary outcomes: summary results (ctDNA RASwild vs ctDNA RASmutant).

	Studies N.	Patients analyzed	Meta-analysis	RR	95% CI	p.	I2	Stat. Sign
Disease Control Rate [11,14,15]	4	64	Fix effects	1.74	(1.11-2.73)	0.02	0%	*
Disease Progression [11,14]	2	49	Fix effects	0.44	(0.20-0.98)	0.04	0%	*
3 months PFS [11,14,15]	4	65	Fix effects	0.44	(0.23-0.83)	0.01	0%	*
6 months PFS [11,14,15]	4	65	Fix effects	0.77	(0.61-0.98)	0.03	0%	*
6 months OS [11,15]	3	41	Fix effects	0.21	(0.07-0.62)	0.005	0%	*
12 months OS [11,15]	3	41	Fix effects	0.46	(0.25-0.83)	0.01	0%	*

Legend: PFS=progression free survival, OS= overall survival, * =statistical significant, RR = risk ratio, 95% CI = 95% confidence interval

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Φανερό λοιπόν είναι ότι οι ασθενείς χωρίς μετάλλαξη του RAS στο ctDNA επωφελούνται περισσότερο σε σύγκριση με ασθενείς με μετάλλαξη του RAS. Συνολικά, μπορούμε να αναφέρουμε ότι η αξιολόγηση της κατάστασης του RAS είναι χρήσιμη στην πρόβλεψη του οφέλους τόσο στην έναρξη θεραπείας με anti-EGFR, όσο και στα πλαίσια της επαναχορήγησης, παρά την πιθανή παρουσία νέων μεταλλάξεων. Το υψηλό ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζει τελικά μετάλλαξη του RAS μετά την πρώτη θεραπεία με anti-EGFR (σχεδόν 50% στην μελέτη μας) καθώς και αυτών που παρουσιάζουν επιδείνωση, καθιστά υποχρεωτικό τον επανέλεγχο της κατάστασης του RAS πριν την επαναχορήγησης του. Ωστόσο, λόγω των μειονεκτημάτων της εκ νέου βιοψία του όγκου καθώς και της ετερογένειάς του, θεωρούμε ότι με την υγρή βιοψία, σαν μια μέθοδος που γρήγορη, πιο ευαίσθητη, πιο ειδική και μη επεμβατική, μπορούμε πιο εύκολα και με μεγαλύτερη ακρίβεια να παρακολουθήσουμε την κατάσταση του RAS πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ωστόσο, πρέπει να υπογραμμιστεί ότι, παρά τη στατιστική σημασία των στοιχείων που αναφέρουμε που είναι εμφανής, τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης βασίστηκαν σε μόνο 65 ασθενείς που είχαν προσληφθεί σε τέσσερις διαφορετικές δοκιμές (JACCRO CC-08, JACCRO CCC-09, E-RECHALLENGE και CRICKET). Επομένως απαιτούνται πιο εκτεταμένα δεδομένα για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

ΠΗΓΕΣ

- Mauri G, Pizzutilo EG, Amatu A, Bencardino K, Palmeri L, Bonazzina EF, Tosi F, et al. Retreatment with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: Systematic review of different strategies. *Cancer Treat Rev.* 2019 Feb;73:41-53. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.12.006.
- Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, Lonardi S, Conca E, Del Re M, Busico A, Pietrantonio F, Danesi R, Aprile G, Tamburini E, Barone C, Masi G, Pantano F, Pucci F, Corsi DC, Pella N, Bergamo F, Rofi E, Barbara C, Falcone A, Santini D. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Mar 1;5(3):343-350. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5080.
- Tsuji A, Eto T, Masuishi T, Satake H, Segawa Y, Tanioka H, Hara H, et al. Phase II study of third-line cetuximab rechallenge in patients with metastatic wild-type KRAS colorectal cancer who achieved a clinical benefit in response to first-line cetuximab plus chemotherapy (JACCRO-08). *Ann Oncol.* 2016;27, suppl_6, 510P
- Tsuji A, Nakamura M, Watanabe T, Manaka D, Matsuoka H, Kataoka M, et al. Phase II study of third-line panitumumab rechallenge in patients with metastatic wild-type KRAS colorectal cancer who achieved a clinical benefit in response to first-line panitumumab plus chemotherapy. (JACCRO-09) *Ann Oncol.* 2018;29, suppl 5, v68-v69, P-243
- Osawa H, Shinozaki E, Nakamura M, Ohhara Y, Shindo Y, Shiozawa M, Uetake H, Matsumoto H, Ureshino N, Satake H, Kobayashi T, Suto T, Kitano S, Ohashi Y, Uemura K, Yamaguchi K. Phase II study of cetuximab rechallenge in patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer: E-rechallenge trial. *Ann Oncol.* 2018 Oct;29 Suppl 8:viii161.
- Sunakawa Y, Nakamura M, Ishizaki M, Kataoka M, Satake H, Kitazono M, Yanagisawa H, Kawamoto Y, Kuramochi H, Ohori H, Nakamura M, Takahashi K, Maeda F, Komeno C, Takeuchi M, Fujii M, Yoshino T, Ichikawa W, Tsuji A. RAS mutations in circulating tumor DNA (ctDNA) and clinical outcomes of rechallenge treatments with anti-EGFR antibodies in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol.* 2019 Jul;30 Suppl 4:iv114.