

Cetuximab con quimioterapia como tratamiento de 1era línea para Cáncer Colorrectal Metastásico: Meta-análisis de los estudios CRYSTAL y OPUS de acuerdo al estado de mutación KRAS y BRAF

J.H. Köhne,¹ P. Rougier,² C. Stroh,³ M. Schlichting,³ C. Bokemeyer,⁴ E. Van Cutsem⁵

¹Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Alemania; ²Hôpital Ambroise Paré, Paris, Francia; ³Merck KGaA, Darmstadt, Alemania; ⁴Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Alemania; ⁵University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Bélgica

SCO GI 2010

Antecedentes

Los estudios aleatorios, controlados CRYSTAL¹ y OPUS² mostraron que la adición de cetuximab a la terapia de primera línea basada en irinotecan u oxaliplatino, mejora la eficacia en pacientes con KRAS no mutado (kw) del cáncer colorrectal metastático (CCRm).

La serina-treonina quinasa BRAF es un generador de efectos dirigidos de KRAS. Las mutaciones del gen BRAF se han detectado en el 8% de los tumores de CCRm³ y el estado de mutación BRAF, se ha sugerido ser predictivo de la eficiencia de cetuximab en pacientes con CCRm pre-tratados.⁴

El efecto del gen KRAS del tumor y el estado de mutación BRAF en la supervivencia libre de progresión (PFS), mejora de la respuesta global (OR) y la supervivencia global (OS) en pacientes tratados que recibieron cetuximab y quimioterapia estándar de primera línea, se investigó en este análisis actualizado combinado de los distintos datos de pacientes de las poblaciones CRYSTAL y OPUS presentados en ASCO 2009.⁵

La tasa de comprobación para el estado de mutación del gen KRAS en los estudios CRYSTAL y OPUS ha mejorado a partir de los estudios publicados y de los datos de supervivencia más reciente que se han utilizado para el análisis de las variables de eficacia y esto de mutación de KRAS y BRAF.

Objetivos del Estudio

Para investigar los efectos del estado de mutación KRAS y BRAF del tumor sobre la eficacia de cetuximab en pacientes con tumores KRAS wt utilizando puntos clave de eficacia de los dos estudios: PFS (CRYSTAL) y OR (OPUS), y las variables secundarias como se definen en los protocolos de estudio.

MÉTODOS

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir cetuximab en combinación con FOLFIRI (CRYSTAL)¹ o FOLFOX4 (OPUS)² o tratamiento estándar de primera línea solo.

El número de muestras evaluadas para el estado de mutación del gen KRAS incrementó de 540/1198 (45%) publicadas previamente¹ a 1063 (89%) en el estudio CRYSTAL y de 233/337 (69%) 2 a 315 (93%) en el estudio OPUS.

El número de muestras evaluadas para el estado de mutación BRAF, incrementó de 529/1198 (44%) reportadas anteriormente⁶ a 1000 (83%) en el estudio CRYSTAL y 309 (92%) en el estudio OPUS.

En el estudio CRYSTAL y OPUS, 625 y 175 tumores KRAS wt, respectivamente, fueron evaluados por el estado de mutación BRAF.

Datos adicionales de supervivencia estuvieron disponibles para los estudios CRYSTAL y OPUS (ver las estadísticas más abajo).

Para cada estudio:

Los análisis primarios de los índices de PFS y OR se basaron en tomografía computarizada o imágenes por resonancia magnética, según la evaluación del comité de revisión independiente de radiología (IRC) y de acuerdo con los criterios modificados de la OMS.

Se llevo a cabo un análisis adicional sobre la mutación del tumor en el material extraído de frotis previamente teñidos y recogidos para evaluar el estado de expresión EGFR en el tumor.

Las mutaciones de KRAS (codones 12/13) y BRAF (V600E) fueron detectadas mediante una reacción en cadena de polimerización, técnica de la curva de fusión y de fijación.

Consideraciones Estadísticas

El análisis de conjunto se realizó en los datos de pacientes individuales de los dos estudios.

Los datos al corte del estudio CRYSTAL fueron: PFS (IRC), OR (IRC), 27 de julio de 2006, OS el 31 de mayo de 2009.

Los datos al corte del estudio OPUS fueron: PFS (IRC), OR (IRC), 01 de marzo de 2007, OS 30 de noviembre de 2008.

Los grupos de tratamiento se compararon en un modelo de riesgos proporcionales Cox para OS y PFS en un modelo de regresión logística para OR que fueron corregidos para el estudio de efectos y estratificación por el estado funcional de Eastern Cooperative Oncology Group.

Se evaluó heterogeneidad entre los estudios, mediante el análisis de estimaciones del efecto del tratamiento en los estudios.

RESULTOS

Características de los datos basales

Tabla 1. Características del paciente y la enfermedad a los datos basales en el conjunto de pacientes con tumores KRAS wt de los estudios CRYSTAL y OPUS						
Característica n (%)	KRAS wt (n=845)		KRAS wt/BRAF wt (n=730)		KRAS wt/BRAF mt (n=70)	
	CT (n=447)	Cetuximab + CT (n=398)	CT (n=381)	Cetuximab + CT (n=349)	CT (n=38)	Cetuximab + CT (n=32)
Genero						
Masculino	266 (60)	238 (60)	228 (60)	214 (61)	22 (58)	17 (53)
Femenino	181 (40)	160 (40)	153 (40)	135 (39)	16 (42)	15 (47)
Edad media	59	61	59	61	59	64
Rango	(19-84)	(24-79)	(19-84)	(24-79)	(25-75)	(34-79)
Categoría de edad						
<65 años	297 (66)	246(62)	254(67)	216(62)	25(66)	18(56)
≥65 años	150 (34)	152 (38)	127(33)	133(38)	13(34)	14(44)
ECOG PS 0/1	423 (95)	379 (95)	363(95)	332(95)	34(90)	32(100)
Metástasis en hígado	95 (21)	93 (23)	85 (22)	80 (23)	4 (11)	10 (31)
Sitios de la enfermedad						
Sitios de la enfermedad	370 (83)	344 (86)	321(84)	305(87)	25(66)	25(78)
Quimioterapia adyuvante previa	90 (20)	85(21)	83(22)	87(25)	6(16)	5(16)

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; mt, mutado; wt, no mutado.

Eficacia Clínica (Tabla 2)

- Pacientes con tumores KRAS wt experimentaron un mayor beneficio en términos de OS (Figura 1 & 4), PFS (figura 2 & 5) y OR (figura 3) cuando recibieron cetuximab más quimioterapia en comparación con quimioterapia sola.

Tabla 2. Datos de eficacia en pacientes con tumores KRAS wt de acuerdo al estado de mutación BRAF y tratamiento

Característica n (%)	KRAS wt (n=845)		KRAS wt/BRAF wt (n=730)		KRAS wt/BRAF mt (n=70)	
	CT (n=447)	Cetuximab + CT (n=398)	CT (n=381)	Cetuximab + CT (n=349)	CT (n=38)	Cetuximab + CT (n=32)
OS time						
Median OS, months (95% CI)	19.5 [17.8-21.1]	23.5 [20.7-25.7]	21.1 [19.5-23.6]	24.8 [22.1-27.0]	9.9 [5.7-13.6]	14.1 [8.8-19.5]
Hazard ratio ^a (95% CI)	0.81 [0.69-0.94]		0.84 [0.71-1.00]		0.62 [0.36-1.06]	
p-value ^b (heterogeneity p-value)	0.0062 (0.8996)		0.0479 (0.6980)		0.0764 (0.0478)	
PFS time						
Median PFS, months (95% CI)	7.6 [7.4-8.4]	9.6 [9.3-11.3]	7.7 [7.4-9.0]	10.9 [9.2-11.9]	3.7 [2.1-7.9]	7.1 [3.7-9.1]
Hazard ratio ^a (95% CI)	0.68 [0.55-0.80]		0.64 [0.52-0.79]		0.67 [0.34-1.29]	
p-value ^b (heterogeneity p-value)	<0.0001 (0.3332)		<0.0001 (0.3362)		0.2301 (0.3778)	
Tumor response						
OR rate, %	38.5	57.3	40.9	60.7	13.2	21.9
Odds ratio ^a (95% CI)	2.16 [1.64-2.86]		2.27 [1.68-3.07]		1.60 [0.45-5.67]	
p-value ^b (heterogeneity p-value)	<0.0001 (0.5568)		<0.0001 (0.6891)		0.4606 (0.1727)	

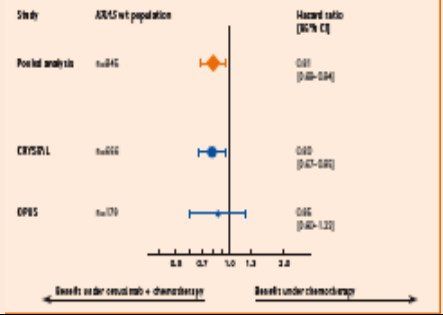
^a Razón de riesgo <1 para OS y PFS y razón de probabilidad > 1 para OR indica un beneficio por la adición de cetuximab a quimioterapia comprado con quimioterapia sola.

^b La prueba de razón de heterogeneidad sobre el efecto del tratamiento en el modelo de riesgos proporcionales Cox's.

^c La prueba de razón de heterogeneidad (estratificado) agrupado sobre el estudio de la interacción del tratamiento en el modelo de riesgos proporcionales Cox's.

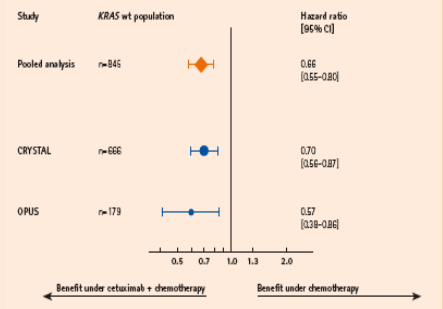
CI, intervalo de confianza; CT, quimioterapia; OR, mejora en la respuesta global; OS; supervivencia global; PFS, supervivencia libre de progresión; mt: mutado, wt. No mutado.

Figura 1. Análisis del conjunto de datos OS en pacientes con tumores KRAS wt



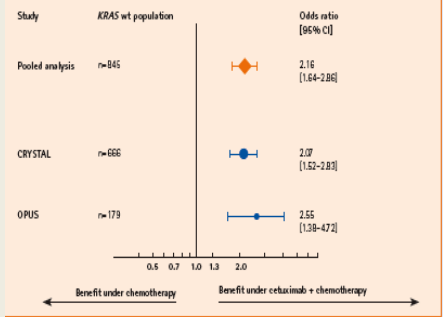
CI, intervalo de confianza; HR, razón de riesgo; OS, supervivencia global, wt, no mutado

Figura 2. Análisis del conjunto de datos PFS en pacientes con tumores KRAS wt



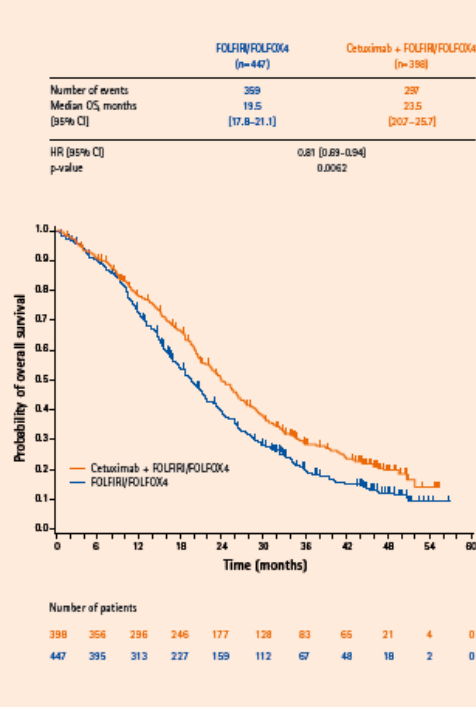
CI, intervalo de confianza; PFS, supervivencia libre de progresión; wt, no mutado

Figura 3. Análisis del conjunto de datos OR en pacientes con tumores KRAS wt



CI, intervalo de confianza; OR, mejora en la respuesta global; wt, no mutado

Figura 4. OS de acuerdo al grupo de tratamiento para la población en conjunto de pacientes con tumores KRAS wt



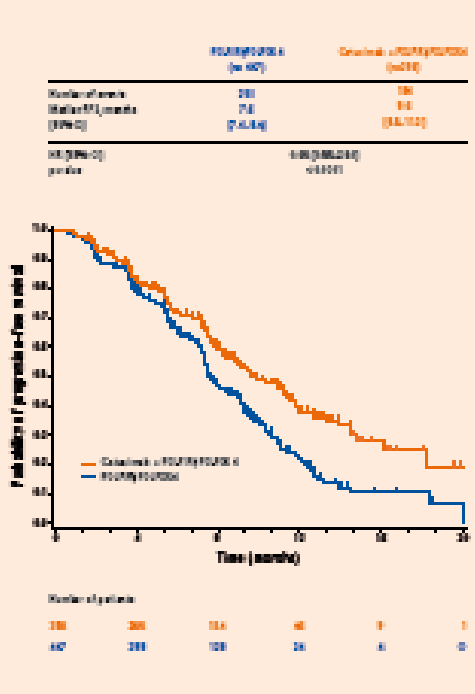
CI, intervalo de confianza; HR, razón de riesgo; OD supervivencia global, wt no mutado

Los resultados del análisis de sensibilidad de ajuste o aleatorio para el modelo de efecto es muy cercano a la confirmada por los datos de robustez.

Conclusiones

- En este análisis en conjunto demostró una mejora significativa en el tiempo OS para pacientes con tumores KRAS wt que recibieron cetuximab más quimioterapia en comparación con quimioterapia sola.
- Este análisis refuerza los hallazgos de los estudios CRYSTAL y OPUS, que la adición de cetuximab a quimioterapia de primera línea en pacientes con KRAS wt CCRm, mejora significativamente OR y PFS.
- El efecto del tratamiento con cetuximab no varía por estado de mutación BRAF. Los pacientes con mutaciones BRAF también parecen beneficiarse con cetuximab.
- El análisis en conjunto confirma la consistencia del beneficio de todas las variables obtenidas con cetuximab añadido a quimioterapia de primera línea en pacientes CCRm y KRASwt.

Figura 5. PFS de acuerdo al grupo de tratamiento para la población en conjunto de pacientes con tumores KRAS wt



CI, intervalo de confianza; HR, razón de riesgo; PFS, supervivencia libre de progresión, wt no mutado

Referencias

1. Van Cutsem E, et al. N Engl J Med 2009;360:1408-17.
2. Bokemeyer C, et al. J Clin Oncol 2009;27:663-71.
3. Roth A, et al. J Clin Oncol 2009 E-pub doi/10.1200/JCO.2009.23.3452.
4. Di Nicolantonio F, et al. J Clin Oncol 2008;26:5705-12.
5. Van Cutsem E, et al. Eur J Cancer Suppl 2009;7(2):345. Abstract P-6077.
6. Köhne C, et al. J Clin Oncol 2009;27(15s). Abstract 4068.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a los pacientes investigadores, co-investigadores y equipos de estudio en cada uno de los centros participantes y de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

