

reducción temprana del tumor para la predicción de eficacia de cetuximab en cáncer colorrectal metastásico (mCRC): análisis del estudio CRYSTAL

I. Piessevaux,¹ M. Schlichting,² S. Heeger,² E. Van Cutsem,³ S. Tejpar

Cliniques Universitaires St-Luc, Université Catholique de Louvain, Bruselas, Bélgica; ² Merck KGaA, Darmstadt, Alemania; ³ University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Bélgica

SMO 2010, Resumen, No. 596P

Antecedentes

Previamente hemos demostrado que la reducción del tumor temprana predice el pronóstico a largo plazo en la quimioterapia refractaria de CCRm, tratada con cetuximab, ya sea como monoterapia o en combinación con quimioterapia en pacientes no seleccionados en el estudio BOND¹ y pacientes seleccionados con tumores KRAS no mutado (tw).²

Por lo tanto, la reducción del tumor temprana puede ser un sello distintivo de la inhibición del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y puede tener el potencial de ser utilizado como un marcador de eficacia en el tratamiento con agentes dirigidos al EGFR.

Por el contrario en los estudios AVF2107 y N9741, la respuesta a los objetivos no predijo el resultado del beneficio del tratamiento de primera línea con quimioterapia estándar ya sea solos o en combinación con bevacizumab.³

En el estudio CRYSTAL la adición de cetuximab a la primera línea de FOLFIRI, mejoró significativamente la supervivencia global (OS) (razón de riesgo [HR], 0.796, p = 0.0093) en pacientes con tumores KRASw.⁴

Una investigación se llevo a cabo para conocer la reducción del tumor en la primera evaluación radiológica como predictor de evolución a largo plazo en pacientes con KRAS tw en tratamiento de primera línea del estudio CRYSTAL.

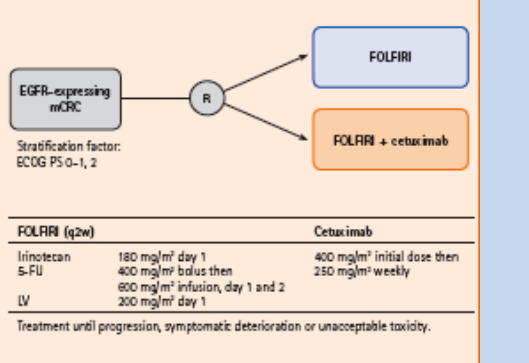
Objetivos del Estudio

El objetivo principal de este análisis fue investigar, si la aparición de la reducción temprana del tumor en la semana 8 de tratamiento de primera línea se asoció con resultados superiores a largo plazo en pacientes del estudio CRYSTAL tratados con cetuximab.

MÉTODOS

El estudio CRYSTAL fue un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico fase III (figura 1).

Figura 1. Diseño del estudio



5-FU, 5-Fluorouracilo, ECOG PS, estado Eastern Cooperative Oncology Group, EGFR, receptor del factor de Crecimiento Epidérmico, LV, Levocorina, CCRM, cáncer colorrectal metastásico. Los cambios relativos en el tamaño del tumor de los datos basales se calcula a partir de los datos iniciales y semanas 8 de evaluación radiológica, reportados por el investigador y revisados por el comité de evaluación independiente. Los cambios en el tamaño del tumor se expresaron como cambio relativo de la suma del diámetro de longitud de la lesión blanco. Las curvas de Kaplan-Meier se calcularon para la supervivencia libre de progresión (PFS) y OS en pacientes con reducción temprana del tumor, estratificados por el tratamiento y el estado de mutación KRAS. Las mutaciones en los codones 12/13 de KRAS fueron detectados mediante la reacción en cadena de polimerización descrita previamente.⁵

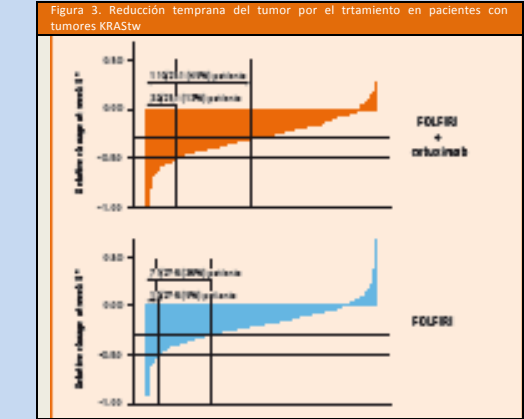
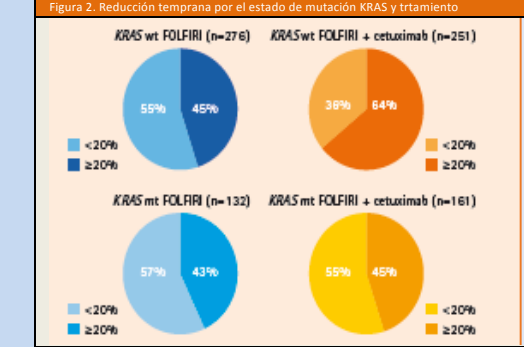
RESULTOS

Pacientes

- La población intento de tratamiento (ITT) incluyo 1198 pacientes con CCRm
- La evaluación radiológica a la semana 8 (rango 7-9) está disponible por los centros para 931 pacientes
- La ausencia de los datos se debió principalmente a la evaluación temprana (5-7 semanas) en 77 pacientes o demasiado tarde (9-11 semanas) en 88 pacientes
- El estado de mutación del oncogen KRAS y evaluación radiológica está disponible para la semana 8 para 820 (68%) pacientes: -527/820 (645%) fueron KRAS tw

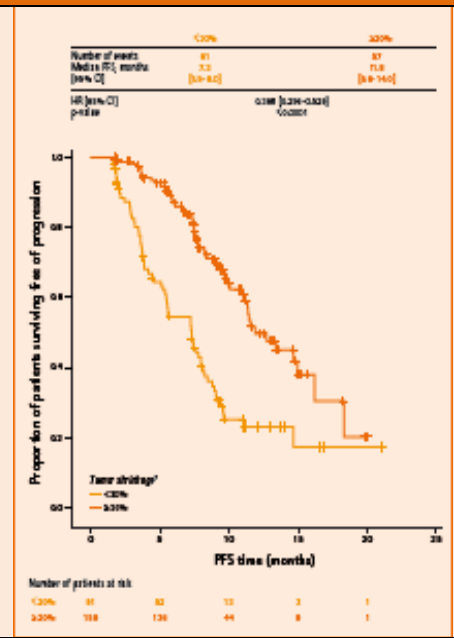
Reducción temprana del tumor y resultado del tratamiento

- El análisis de curva, operación dependiente del tiempo identifico la mejor fecha de corte a usar para predecir un resultado ≥20% de reducción tumoral a la semana 8
- La reducción temprana del tumor fue con mayor frecuencia en pacientes con tumores KRAS tw que recibieron FOLFIR más cetuximab (figura 2 &3)
- La reducción temprana del tumor se asocio con mejora significativa de PFS y OS en pacientes con KRAS wt tratados con FOLFIRI más cetuximab (tabla 1, figura 4&5) y para PFS con FOLFIR (tabla 2, figura 6) pero no para OS en pacientes tratados con FOLFIR (tabla 2, figra 7)
- La reducción temprana del tumor no provee beneficio adicional para OS en pacientes con tumores KRAS mutado.



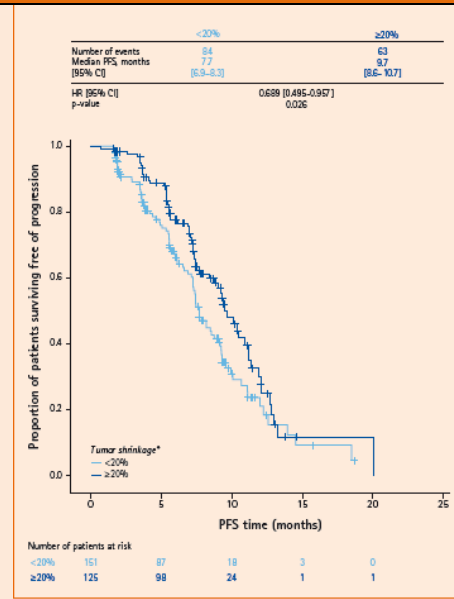
* Informe de evaluación radiológica por el investigador y por la revisión del IRC. IRC, comité de revisión independiente; wt, no mutado. CI, intervalo de confianza; PFS, supervivencia libre de progresión

Figura 4. Reducción temprana del tumor y supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con tumores KRAS wt con FOLFIRI+cetuximab a la semana 8



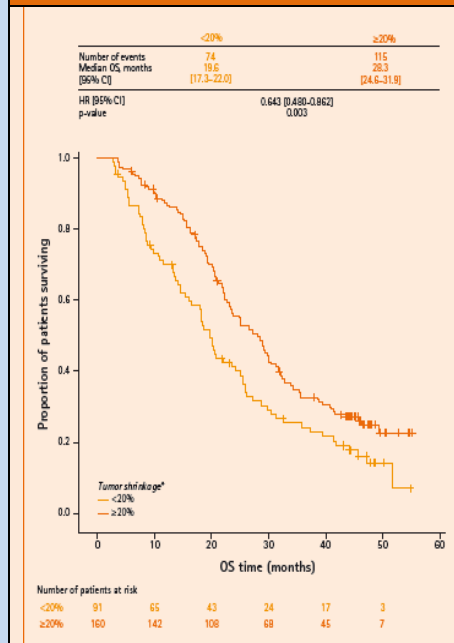
* Informe de evaluación radiológica por el investigador y por la revisión del IRC. IRC, comité de revisión independiente; wt, no mutado. CI, intervalo de confianza; PFS, supervivencia libre de progresión

Figura 6. Reducción temprana del tumor y supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con tumores KRAS wt con FOLFIRI a la semana 8



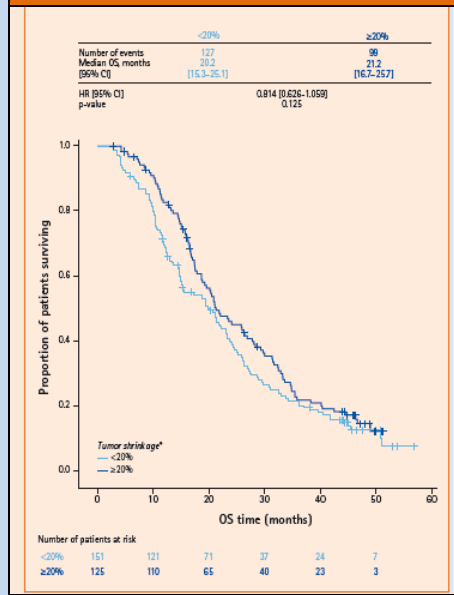
* Informe de evaluación radiológica por el investigador y por la revisión del IRC. IRC, comité de revisión independiente; wt, no mutado. CI, intervalo de confianza; PFS, supervivencia libre de progresión

Figura 5. Reducción temprana del tumor y supervivencia global en pacientes tratados con tumores KRAS wt con FOLFIRI+cetuximab a la semana 8



* Informe de evaluación radiológica por el investigador y por la revisión del IRC. IRC, comité de revisión independiente; wt, no mutado. CI, intervalo de confianza; OS, supervivencia global

Figura 7. Reducción temprana del tumor y supervivencia global en pacientes tratados con tumores KRAS wt con FOLFIRI a la semana 8



* Informe de evaluación radiológica por el investigador y por la revisión del IRC. IRC, comité de revisión independiente; wt, no mutado. CI, intervalo de confianza; OS, supervivencia global

Tabla 1. Reducción temprana del tumor y supervivencia en pacientes tratados con tumores KRAS wt con FOLFIRI+cetuximab

	Early tumor shrinkage	
	<20% n=91	≥20% n=160
PFS time Median, months [95% CI]	7.3 [5.5-8.0]	11.8 [8.6-14.0]
Hazard ratio [95% CI] p-value*	0.368 [0.256-0.528] <0.0001	
OS time Median, months [95% CI]	19.6 [17.3-22.0]	28.3 [24.6-31.9]
Hazard ratio [95% CI] p-value*	0.643 [0.488-0.862] 0.003	

* Log-rango.
CI, intervalo de confianza; OS, supervivencia global; PFS, supervivencia libre de progresión.

Tabla 2. Reducción temprana del tumor y supervivencia en pacientes tratados con tumores KRAS wt con FOLFIRI

	Early tumor shrinkage	
	<20% n=151	≥20% n=125
PFS time Median, months [95% CI]	7.7 [6.9-8.3]	9.7 [8.6-10.7]
Hazard ratio [95% CI] p-value*	0.689 [0.495-0.957] 0.026	
OS time Median, months [95% CI]	20.2 [15.3-25.1]	21.2 [16.7-25.7]
Hazard ratio [95% CI] p-value*	0.814 [0.625-1.058] 0.125	

* Log-rango.
CI, intervalo de confianza; OS, supervivencia global; PFS, supervivencia libre de progresión.

Conclusiones

- En el estudio CRYSTAL la reducción temprana del tumor (≥ 20% en la semana 8) se experimento en 64% de los pacientes KRAS tw tratados con FOLFIRI más cetuximab en el marco de primera línea.
- En estos pacientes la reducción temprana del tumor se tradujo a un beneficio clínico a largo plazo de 28.3 meses de media OS.
- En los pacientes tratados con FOLFIRI solo, la reducción temprana del tumor, se mejoró significativamente PFS mejorado, pero no de OS.

Referencias

- Piessevaux H, et al. Ann Oncol 2009;20:1375-82.
- De Roock W, et al. Ann Oncol 2008;19:508-15.
- Grothey A, et al. J Clin Oncol 2008;26:183-9.
- Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2010;28:15s (suppl abstr 3570).
- Van Cutsem E, et al. N Engl J Med 2009;360:1408-17.

Agradecimientos

El estudio fue patrocinado por Merck KGaA, Darmstadt, Alemania. Los autores desean agradecer a los pacientes u a todos los investigadores, incluyendo los equipos de estudio en cada uno de los centros participantes y de Merck KGaA, Darmstadt. Asistencia editorial en la preparación de este cartel fue proporcionada por el Dr. Paul Hoban, Comunicaciones Cáncer y Consultoría Ltd, financiado por Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

