

Cetuximab y Quimioterapia como Tratamiento Inicial para Cáncer Colorrectal Metastásico

Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Claus-Henning Kohne, M.D.,
Erika Hitre, M.D., Ph.D., Jerzy Zaluski, M.D., Chung-Rong Chang Chien, M.D.,
Anatoly Makhson, M.D., Ph.D., Geert D'Haens, M.D., Ph.D., Tamas Pinter, M.D.,
Robert Lim, M.B., Ch.B., Gyorgy Bodoky, M.D., Ph.D.,
Jae Kyung Roh, M.D., Ph.D., Gunnar Folprecht, M.D., Paul Ruff, M.D.,
Christopher Stroh, Ph.D., Sabine Tejpar, M.D., Ph.D.,
Michael Schlichting, Dipl.-Stat., Johannes Nippgen, M.D.,
y Philippe Rougier, M.D., Ph.D.

University Hospital Gasthuisberg, Leuven (E.V.C., S.T.); e Imelda Ziekenhuis, Bonheiden (G.D.) - ambos en Bélgica; Klinikum Oldenburg, Oldenburg (C.-H.K.); Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden (G.F.); Merck, Darmstadt (C.S., M.S., J.N.) — todos en Alemania; Országos Onkologiai Intezet, Budapest (E.H.); Petz Aladar County Teaching Hospital, Győr (T.P.); y St. Laszlo Hospital, Budapest (G.B.) — todos en Hungría; Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznan, Poland (J.Z.); Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan (C.-R.C.C.); Moscow City Oncology Clinical Hospital 62, Moscow (A.M.); National University Hospital, Singapore, Singapore (R.L.); Yonsei University College of Medicine, Seúl, Korea del Sur (J.K.R.); University of Witwatersrand, Johannesburg, Sudáfrica (P. Ruff); Hopital Ambroise Pare, Boulogne, Francia (P. Rougier).

Para reimpresiones dirigirse al Dr. Van Cutsem en la University Hospital Gasthuisberg, Digestive Oncology Unit, Herestraat 49, 3000 Leuven, Bélgica, o al correo electrónico; eric.vancutsem@uz.kuleuven.ac.be.

N Engl J Med 2009;360:1408-17.
Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society.

RESUMEN

ANTECEDENTES

Se investigó la eficacia de cetuximab más irinotecán, fluorouracilo y leucovorina (FOLFIRI) como tratamiento de primera línea para cáncer colorrectal metastásico y las asociaciones entre el estado de mutación del gen KRAS en los tumores y la respuesta clínica a cetuximab.

MÉTODOS

Asignamos aleatoriamente pacientes con cáncer colorrectal receptores-positivos del factor de crecimiento epidérmico y metástasis no resecables para recibir FOLFIRI solo o en combinación con cetuximab. La variable principal fue la supervivencia libre de progresión.

RESULTADOS

Un total de 599 pacientes recibieron cetuximab más FOLFIRI y 599 recibieron FOLFIRI solo. La razón de riesgo de supervivencia libre de progresión en el grupo cetuximab-FOLFIRI en comparación con el grupo FOLFIRI, fue de 0.85 (95% intervalo de confianza [IC]: 0.72 a 0.99, $P = 0.048$). No hubo diferencia significativa en la supervivencia global, entre los dos grupos de tratamiento (razón de riesgo 0.93; 95% CI, 0.81 a 1.07, $P = 0.31$). Hubo una interacción significativa entre el grupo de tratamiento y el estado de mutación KRAS, para la respuesta tumoral ($P = 0.03$) pero no para la supervivencia libre de progresión ($P = 0.07$) o la supervivencia global ($P = 0.44$). La razón de riesgo para la supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores KRAS no mutado fue de 0.68 (95% CI, 0.50 a 0.94), a favor del grupo cetuximab-FOLFIRI. Los siguientes eventos adversos grado 3 ó 4 fueron más frecuentes con cetuximab más FOLFIRI que con FOLFIRI solo: reacciones en la piel (que eran solo de grado 3) (en un 19.7% vs. 0.2% de pacientes, $P < 0.001$), reacciones relacionadas con la infusión (en 2.5% vs. 0%, $P < 0.001$) y diarrea (en un 15.7% vs. 10.5%, $P = 0.008$).

CONCLUSIONES

El tratamiento de primera línea con cetuximab más FOLFIRI, redujo el riesgo de progresión del cáncer colorrectal metastásico, en comparación con FOLFIRI sólo. El beneficio de cetuximab se limitó a pacientes con tumores KRAS no mutado. (ClinicalTrials.gov, número NCT00154102.)

El CÁNCER COLORRECTAL es el tercer cáncer más común a nivel mundial.¹ Aproximadamente el 25% de los pacientes con cáncer colorrectal con enfermedad metastásica, manifiestan y desarrollan la enfermedad metastásica en el 40 y 50% de los pacientes recién diagnosticados. Los tratamientos estándar de primera línea incluyen fluorouracilo con leucovorina e irinotecán^{2,3} u oxaliplatino,⁴ solo o en combinación con bevacizumab.⁵

La inmunoglobulina G1, cetuximab (Erbix), anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), es eficaz en combinación con irinotecan en pacientes con cáncer colorrectal metastásico o como agente único en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no demostraron progresión cuando se utilizó irinotecan solo.^{6,7} Estudios fase 1 y 2, han demostrado que cetuximab presenta actividad cuando se añade a la terapia basada en irinotecan^{8,9} o en la terapia basada en oxaliplatino¹⁰⁻¹² como tratamiento de primera línea.

No existen marcadores biológicos que predigan de manera fiable las respuestas a cetuximab, pero la examinación de los resultados basados en la presencia de mutaciones del gen KRAS, son prometedores. El oncogen KRAS codifica una pequeña proteína G, ligando dependiente de la activación del receptor para las vías intracelulares de la cascada de señalización del EGFR. La mutación en los sitios clave dentro del gen, comúnmente se da en los codones 12 y 13, causando la activación constitutiva del gen KRAS asociado a la señalización. Reciente evidencia indica que la mutación del oncogen KRAS en el tumor, se asocia con la ineficacia de cetuximab¹³⁻¹⁷ y panitumumab - inmunoglobulina G2 anticuerpo monoclonal anti-EGFR.^{18,19}

En nuestro estudio multicéntrico fase 3, cetuximab combinado con irinotecan en terapia de primera línea para cáncer colorrectal metastásico (CRYSTAL), se investigó la eficacia y seguridad de irinotecan en combinación con un régimen simplificado de fluorouracilo y leucovorina (FOLFIRI) más cetuximab²⁰ en el tratamiento inicial de cáncer colorrectal metastásico. También se realizó un análisis de subgrupo retrospectivo, para investigar la influencia del estado de mutación KRAS en los tumores sobre los resultados.

MÉTODOS

PACIENTES

Los criterios de inclusión fueron; edad de 18 años o más, confirmación histológica de adenocarcinoma de colon o recto, primera aparición de la enfermedad metastásica que no pudo ser resecada con fines curativos, evidencia inmunohistoquímica, expresión del tumor EGFR, estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), puntuación de 2 o menor, función normal hematológica, hepática y renal.

Los criterios de exclusión fueron; exposición previa a una terapia anti-EGFR o quimioterapia basada en irinotecan, quimioterapia previa para el cáncer colorrectal metastásico, tratamiento adyuvante que fue terminado seis meses o menos antes del inicio del tratamiento del estudio, uso de radioterapia, cirugía (sin biopsia de diagnóstico previa), o cualquier medicamento en investigación en un periodo de 30 días antes del inicio del tratamiento del estudio.

El protocolo fue aprobado por los comités de ética independientes y autoridades gubernamentales de cada país, según sea necesario. El estudio se llevó a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki (Octubre de 1996). Todos los pacientes proporcionaron por escrito el consentimiento informado.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Este ensayo fue un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico, que comprendió ciclos de 14 días de cetuximab más FOLFIRI y FOLFIRI solo. Asignamos aleatoriamente a pacientes (en una proporción 1:1) a uno de los dos grupos de tratamiento mediante un procedimiento estratificado permutado de bloques, con estado funcional ECOG (0 ó 1 vs. 2) y de la región (sitios en Europa Occidental vs. Europa del Este vs. fuera de Europa) como factores de estratificación.

La variable primaria fue el tiempo de supervivencia libre de progresión, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa dentro de los 60 días después de la última evaluación del tumor o después de la aleatorización. La variable secundaria incluyó, el tiempo de supervivencia global, mejora en la tasa de respuesta global (la proporción de pacientes con una respuesta confirmada completa o respuesta parcial, definida como una respuesta persistente durante al menos 28 días) y variables de seguridad (incluyendo; incidencia y tipo de eventos adversos; variables de laboratorio, y signos vitales).

El número de pacientes sometidos a cirugía con intención curativa (cualquier resección de metástasis con el objetivo de curar o completar la resección de todas las lesiones a R0) se analizó de forma prospectiva. Un análisis retrospectivo de subgrupos fue utilizado para investigar la asociación entre el tiempo de supervivencia libre de progresión, tiempo de supervivencia global, tasa de respuesta y el estado de mutación KRAS de los tumores. Un comité de revisión independiente (formado por radiólogos y oncólogos) realizaron una revisión planificada y retrospectiva ciega (basados en la modificación de los criterios de la Organización Mundial de la Salud) de las evaluaciones de los datos radiológicos y clínicos, para determinar el día de la progresión y la mejora en el índice de respuesta global.

El estudio fue diseñado por Merck (Darmstadt), junto con la colaboración principal de un investigador académico.

Los datos fueron colectados por los investigadores principales de cada centro y los análisis estadísticos fueron realizados por una organización de investigación por contrato (Quintiles), supervisado por Merck (Darmstadt). El investigador académico principal tuvo acceso a todos los datos y da fe de la integridad y exactitud de los datos reportados y analizados.

TRATAMIENTO

El día 1 de cada período de 14 días durante el estudio, los pacientes en el grupo FOLFIRI recibieron infusión por 30 - 90 minutos de irinotecan en dosis de 180 mg por metro cuadrado de superficie corporal, una infusión, por 120 minutos, de leucovorina racémica o L-leucovorina a dosis de 400 o 200 mg, respectivamente, por metro cuadrado de superficie corporal; fluorouracilo en bolo de 400 mg por metro cuadrado de superficie corporal y posterior, infusión continua durante 46 horas de 2400 mg por metro cuadrado de superficie corporal.

Durante el estudio, los pacientes en el grupo de cetuximab-FOLFIRI, recibieron cetuximab en una infusión inicial de 120 minutos durante el día 1 de 400 mg por metro cuadrado de superficie de área corporal, seguida por infusiones de 60 minutos de cetuximab a una dosis de 250 mg por metro cuadrado de superficie de área corporal, una vez por semana (Fig. 1 en el anexo complementario, disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org). Se administró FOLFIRI después de la infusión de cetuximab en el día 1 de cada período.

El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, efectos tóxicos inaceptables o revocación del consentimiento informado. En el caso de efectos tóxicos predefinidos relacionados a la quimioterapia o cetuximab, las modificaciones al tratamiento especificadas en el protocolo, se permitieron.

EVALUACIONES

Se realizó tomografía computarizada o resonancia magnética cada 8 semanas hasta que se observó producción de la progresión de la enfermedad. Evaluaciones de seguimiento se realizaron cada 3 meses. Los eventos adversos (gravedad de los cuales fueron evaluados de acuerdo con el Instituto Nacional de Cáncer - Criterios Comunes de Toxicidad, versión 2.0) y el uso concomitante de medicamentos se registraron continuamente.

ESTADO DE MUTACIÓN KRAS

Se extrajo el ADN a partir de la fijación de formaldehído, de muestras de biopsias de tumores, embebidos en parafina y la detección de mutación de los codones 12 y 13 del oncogén KRAS, con el uso de una reacción de polimerización en cadena (PCR) de sujeción y método de fusión de curva²¹ (ejecutado por medio de ensayo LightMix k-ras Gly12, TIB MOLBIOL). La amplificación por PCR de la secuenciación del oncogén KRAS no mutado, fue suprimida en este proceso mediante la incorporación de la mezcla de un ácido nucleico cerrado oligómero²² en la mezcla, codones 12 y 13 que abarcan del gen KRAS (ver la sección de Métodos en el anexo complementario).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El objetivo de enlazar pacientes suficientes para producir la ocurrencia de 633 eventos de progresión, lo que daría un poder estadístico del 80%, para rechazar cualquier hipótesis de ninguna diferencia significativa en el tiempo de supervivencia libre de progresión entre los dos grupos de tratamiento, asumiendo una razón de riesgo de 0.8 y un nivel de significancia en los dos análisis de log-rango ajustado al 5%. Todos los métodos de análisis estadísticos, fueron pre-especificados. Todos los valores P reportados, son de dos sentidos y no están ajustadas a múltiples pruebas.

Análisis del tiempo de supervivencia libre de progresión, se basó en las gráficas de Kaplan-Meier (estimaciones límite-producto)²³ y se realizó para todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de un fármaco en estudio. Los resultados entre los dos grupos de tratamiento fueron comparados con el uso del análisis del log-rango²⁴, después de la estratificación según el estado funcional ECOG y la región. El análisis secundario de eficacia fue de soporte, de carácter exploratorio y no confirmatorio. Los índices de mejora en la respuesta global y la cirugía con intención curativa, se compararon entre los dos grupos de tratamiento con el uso de una prueba Cochran-Mantel-Haenszel²⁵, de acuerdo a la estratificación los estratos de aleatorización. El método de análisis de eficacia se repitió para el subgrupo con muestras que puedan ser evaluados para el estado de mutación KRAS (población KRAS). La heterogeneidad de los efectos del tratamiento entre los subgrupos de tipo KRAS no mutado y mutado, fue explorado retrospectivamente con el uso de una prueba estadística para la interacción aplicada a través de un modelo Cox para el tiempo de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, un modelo de regresión logarítmica para la mejora en el índice de respuesta global. La razón de riesgo y probabilidades, se expresaron para cetuximab más FOLFIRI comparándolo con FOLFIRI solo.

Los análisis de seguridad se llevaron a cabo con el uso de datos de todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de cualquier fármaco en estudio. Los eventos adversos fueron categorizados de acuerdo al Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (versión 10.0) términos preferidos por la clase de órganos y sistemas, así como categorías especiales de eventos adversos predefinidos en los que los términos preferidos son agrupados.

RESULTADOS

PACIENTES

A partir de Julio 2004 a Noviembre 2005, 2020 pacientes fueron evaluados en 189 de los 201 centros y 1217 se sometieron a aleatorización, de los cuales 1198 fueron tratados posteriormente (599 en cada uno de los dos grupos) en 184 centros (Fig. 2 en el suplemento). Cuatro pacientes fueron tratados, pero no fueron aleatorizados, por lo tanto, la población de seguridad, comprendió 1202 pacientes (600 que recibieron cetuximab más FOLFIRI y 602 que recibieron FOLFIRI solo).

En la población de seguridad, el grupo de cetuximab-FOLFIRI tuvieron una duración media de 25.0 semanas (rango intercuartil, 12.9 hasta 40.4) del tratamiento con cetuximab, 26.0 semanas (rango intercuartil, 14.0 a 40.3) de tratamiento con irinotecan y 26.0 semanas (rango intercuartil, 13.8 a 40.4) de tratamiento fluorouracilo. El grupo FOLFIRI tuvieron una duración media de 25,7 semanas (rango intercuartil entre 15.1 y 35.9) del tratamiento con irinotecan y 25,7 semanas (rango intercuartil, 14.9 a 36.0) del tratamiento con fluorouracilo. La duración media de seguimiento fue de 29.9 meses (95% intervalo de confianza [IC], 29.1 a 30.5) con cetuximab más FOLFIRI y 29.4 meses (95% IC: 28.8 a 30.4) con FOLFIRI solo. Siete pacientes se perdieron durante el seguimiento - dos en el grupo de cetuximab-FOLFIRI y cinco en el grupo FOLFIRI.

En el análisis primario de la población, quimioterapia post estudio con o sin terapia con anticuerpos - EGFR se administró al 63.9% y 6.2% de los pacientes, respectivamente, recibieron cetuximab más FOLFIRI y 68.8% y 25.4%, respectivamente, que recibieron FOLFIRI. Los resultados fueron similares para la población KRAS.

Los grupos de estudio estuvieron bien equilibrados en términos de las características basales con respecto a los pacientes, enfermedad y tratamiento (Tabla 1). En total, el 60.5% de la población de estudio eran hombres y el 96.5% tenían un estado funcional ECOG de 0 ó 1, y el sitio del tumor primario fue colon en un 60.2%.

EFICACIA

progresión de eventos ocurrieron en 298 pacientes que recibieron cetuximab más FOLFIRI y 322 que recibieron FOLFIRI solo; el tratamiento cetuximab-FOLFIRI redujo el riesgo de progresión en un 15% en comparación con FOLFIRI solo (razón de riesgo ajustado para cetuximab-FOLFIRI, 0.85; 95% CI, 0.72 a 0.99, $P=0.048$) (Figura 1A y Tabla 2). El tiempo de supervivencia libre de progresión media fue 8.9 meses con cetuximab más FOLFIRI y 8.0 meses con FOLFIRI solo. A partir de la fecha de corte para la recolección de datos de supervivencia del 31 de diciembre de 2007, se produjeron 412 muertes en el grupo de cetuximab-FOLFIRI y 416 en el grupo FOLFIRI. La razón de riesgo ajustado para el número de muertes con cetuximab más FOLFIRI fue de 0.93 (95% IC: 0.81 a 1.07, $P=0.31$) (Fig.1B). La mediana del tiempo de supervivencia global fue 19.9 meses en el grupo de cetuximab-FOLFIRI y 18.6 meses en el grupo FOLFIRI (Tabla 2). Se confirmó la respuesta parcial o completa del tumor en 281 pacientes (46.9%) que recibieron cetuximab más FOLFIRI y en 232 pacientes (38.7%) que recibieron FOLFIRI sólo. La razón de probabilidad ajustada para una respuesta del tumor con tratamiento de cetuximab-FOLFIRI, en comparación con FOLFIRI solo, fue de 1.40 (95% IC: 1.12 a 1.77, $P=0.004$) (Tabla 2). La tasa de cirugía por metástasis fue mayor en el grupo de cetuximab-FOLFIRI que en el grupo FOLFIRI (7.0% vs 3.7%), igual que la tasa de resección R0 con intención curativa antes de la progresión de la enfermedad (4.8% vs. 1.7%; razón de probabilidad para cetuximab-FOLFIRI, 3.02, 95% CI, 1.45 a 6.27, $P=0.002$).

EL ANÁLISIS DE SUBGRUPOS DE ACUERDO CON EL ESTADO DE MUTACIÓN KRAS

Las muestras tumorales obtenidas al inicio del estudio de 540 pacientes, fueron adecuadas para el análisis del estado de mutación KRAS, las muestras de los pacientes restantes eran de tamaño insuficiente o no disponible. Los tumores de 348 pacientes (64.4%) tenían KRAS no mutado y 192 pacientes (35.6%) presentaron mutación del gen KRAS. Más pacientes en el grupo FOLFIRI que en el grupo de cetuximab-FOLFIRI presentaron tumores KRAS no mutado (66.9% vs. 62.1%). La razón de riesgo para la progresión fue similar en el análisis primario de la población (0.85) y en la población KRAS (0.82).

La asociación entre el estado de mutación KRAS y tratamiento, con respecto a la supervivencia libre de progresión, no fue significativa ($P = 0.07$), ni hubo una interacción significativa del tratamiento para la supervivencia global ($P=0.44$). Sin embargo, existió una interacción significativa del estado de mutación con la respuesta del tumor ($p = 0.03$).

Tabla 1. Características de los Datos Basales de los Pacientes en Estudio en la Población de Análisis Primario y la Población KRAS, de Acuerdo al Grupo de Tratamiento

Variable	Población de Análisis Primario		Población KRAS		KRAS no mutado		KRAS mutado	
	Cetuximab más FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI solo (N = 599)	Cetuximab más FOLFIRI (N = 277)	FOLFIRI solo (N = 263)	Cetuximab más FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI solo (N = 176)	Cetuximab solo FOLFIRI (N = 105)	FOLFIRI solo (N = 87)
Sexo masculino (%)	61.6	59.4	62.1	53.2	61.0	54.5	63.8	50.6
Edad (yr)								
Media	61	61	61	62	61	60.5	62	63
Rango	21-82	19-84	22-79	22-79	24-79	22-79	22-79	32-79
Región (%)								
Europa del Este	33.9	33.6	50.2	51.7	48.8	48.9	52.4	57.5
Europa Occidental	43.7	44.6	41.9	43.3	41.3	46.0	42.9	37.9
Fuera de Europa	22.4	21.9	7.9	4.9	9.9	5.1	4.8	4.6
Estado ECOG (%) +								
0	55.1	53.1	55.2	54.8	57.6	59.1	51.4	46.0
1	41.1	43.4	40.8	42.6	38.4	36.9	44.8	54.0
2	3.5	3.5	4.0	2.7	4.1	4.0	3.8	0.0
Valores de Laboratorio (%)								
Lactato deshidrogenasa > ULN	44.6	44.7	46.9	44.5	46.5	41.5	47.6	50.6
Fosfatasa alcalina ≥ 300 U/L	11.9	13.3	10.1	9.9	8.1	9.7	13.3	10.3
Leucocitos > 10,000/mm ³	19.9	15.7	16.6	20.2	16.3	16.5	17.1	27.6
Terapia previa (%)								
Quimioterapia adyuvante	18.9	17.4	16.2	14.8	19.2	16.5	11.4	11.5
Radioterapia pre tratamiento	10.5	11.7	12.6	12.9	16.9	13.6	5.7	11.5
Sitio del tumor primario (%)								
Colon	59.8	60.4	58.1	59.3	55.2	58.5	62.9	60.9
Recto	38.1	37.6	40.4	39.9	44.5	40.9	34.3	37.9
Colon o Recto	2.0	1.8	1.1	0.8	0.6	0.6	1.9	1.1
Dato desconocido	0.2	0.2	0.4	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0
Metastásis (%)								
Uno o dos sitios	83.5	86.1	84.8	84.4	86.0	84.7	82.9	83.9
Confinados en hígado	20.4	22.4	18.8	21.3	19.8	18.2	17.1	27.6

*FOLFIRI denota fluorouracilo, irinotecan y leucovorina, ULN es el límite superior del rango normal.

+ El estado del Grupo Corporativo de Oncología del Este (ECOG) puede obtener una puntuación del rango de 0 a 2, con puntaje máximo indicando deterioro.

La razón de riesgo para la supervivencia libre de progresión entre los pacientes que recibieron cetuximab más FOLFIRI, en comparación con FOLFIRI solo, que tenían tumores con KRAS de no mutado y con los que tenían tumores con KRAS mutado fue 0.68 (P = 0.02) y 1.07 (P = 0.75), respectivamente (Figura 1C y 2A). La media del tiempo de supervivencia libre de progresión con cetuximab-FOLFIRI y FOLFIRI fue de 9.9 meses y 8.7 meses, respectivamente, en la población de KRAS no mutado y de 7.6 y 8.1 meses, respectivamente, en la población con KRAS mutado. La razón de riesgo para la supervivencia global en las poblaciones con KRAS no mutado y mutado fueron de 0.84 y 1.03, respectivamente (Figura 1D y Figura 2A).

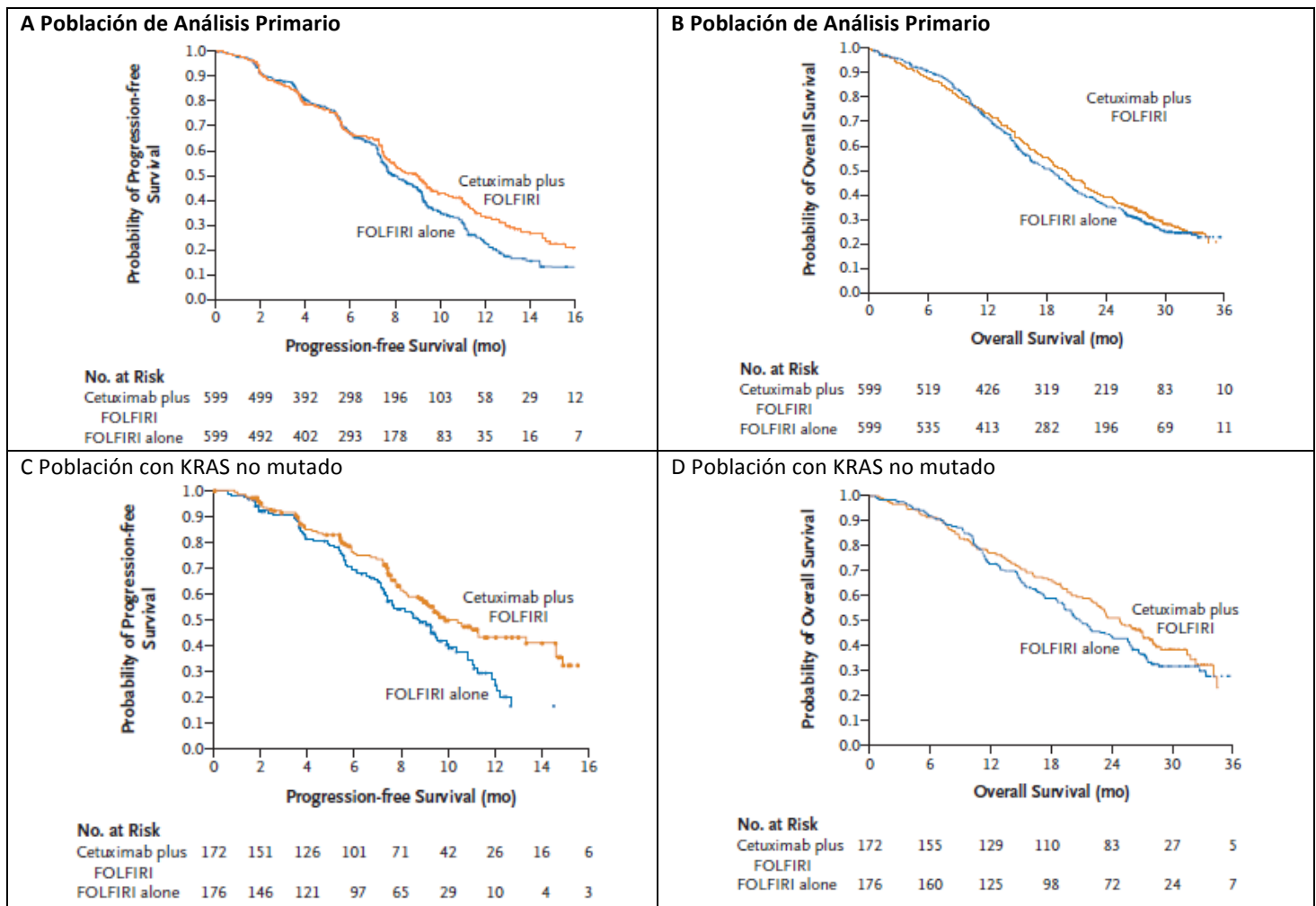


Figura 1. Estimaciones de Kaplan-Meier libre de progresión y supervivencia global en la Población de Análisis Primaria y Población con KRAS no mutado, de acuerdo al grupo de tratamiento.

La gráfica A muestra supervivencia libre de progresión entre los 1198 pacientes en la población de análisis primaria. La razón de riesgo para el grupo de cetuximab-FOLFIRI en comparación con el grupo FOLFIRI fue de 0.85 (95% IC: 0.72 a 0.99, $P = 0.048$ con una prueba estratificada del log rango). La media del tiempo de supervivencia libre de progresión en el grupo de cetuximab-FOLFIRI, fue de 8.9 meses (95% IC, 8.0 a 9.5), en comparación con 8.0 meses (95% IC, 7.6 a 9.0) en el grupo FOLFIRI. La gráfica B muestra la supervivencia global entre los 1198 pacientes en la población de análisis primaria. La razón de riesgo de muerte en el grupo de cetuximab-FOLFIRI en comparación con el grupo FOLFIRI fue de 0.93 (95% IC: 0.81 a 1.07, $P = 0.3$ con una prueba estratificada de log rango). La media de supervivencia global en el grupo de cetuximab-FOLFIRI fue de 19.9 meses (95% IC: 18.5 a 21.3), en comparación con 18.6 meses (95% IC, 16.6 a 19.8) en el grupo FOLFIRI. La gráfica C muestra la supervivencia libre de progresión entre los 348 pacientes con tumores KRAS no mutado. La razón de riesgo para la progresión en el grupo de cetuximab-FOLFIRI en comparación con el grupo FOLFIRI fue de 0.68 (95% IC: 0.50 a 0.94, $P = 0.02$). La media de supervivencia libre de progresión en el grupo de cetuximab-FOLFIRI fue de 9.9 meses (95% IC, 8.7 a 14.6), en comparación con 8.7 meses (95% IC, 7.4 a 9.9) en el grupo FOLFIRI. La gráfica D muestra la supervivencia global entre los 348 pacientes con tumores KRAS no mutado. La razón de riesgo de muerte en el grupo de cetuximab-FOLFIRI en comparación con el grupo FOLFIRI fue de 0.84 (95% IC: 0.64 a 1.11). La media de supervivencia global en el grupo de cetuximab-FOLFIRI fue de 24.9 meses (95% IC: 22.2 a 27.8), en comparación con 21.0 meses (95% IC: 19.2 a 25.7) en el grupo FOLFIRI.

La media del tiempo de supervivencia global en el grupo KRAS mutado. Entre los pacientes con KRAS no mutado, el cetuximab-FOLFIRI y el grupo FOLFIRI fue 24.9 meses y 21.0 meses, respectivamente, en la población con KRAS no mutado y en el grupo FOLFIRI de 43.2% (la razón de probabilidad, 1.91; 95% CI, 1.24 a 2.93) (Figura 2B).

Tabla 2. Eficacia en la población de análisis principal, de acuerdo al grupo de tratamiento.*

Variable	Cetuximab más FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI solo (N = 599)	Razón de riesgo o probabilidad (95% CI)†	Valor P ‡
Supervivencia libre de progresión				
No. evento de progresión-%	298 (49.7)	322 (53.8)	0.85 (0.72-0.99)	0.048
Meses de supervivencia libre de progresión-media (95 % CI)	8.9 (8.0-9.5)	8.0 (7.6-9.0)		
Supervivencia global				
No. de muertes-%	412 (68.8)	416 (69.4)	0.93 (0.81-1.07)	0.31
Meses de supervivencia global-media (95%CI)	19.9 (18.5-21.3)	18.6 (16.6-19.8)		
No. de respuesta-%				
Respuesta completa	3 (0.5)	2 (0.3)		
Respuesta parcial	278 (46.4)	230 (38.4)		
Enfermedad estable	224 (37.4)	280 (46.7)		
Índice de respuesta global				
No. (%)	281 (46.9)	232 (38.7)	1.40 (1.12-1.77)	0.004
95% CI	42.9-51.0	34.8-42.8		

*FOLFIRI denota fluorouracilo, irinotecan y leucovorina.

† Los índices enlistados son razones de riesgo, excepto para el índice de respuesta global, para cada índice de probabilidad que se muestra

‡ Los valores P. fueron calculados con el uso de la prueba de estratificación del log-rango, o en el caso del índice de respuesta global, la prueba estratificada de Cochran–Mantel–Haenszel

Entre los tumores con KRAS mutado, la tasa de respuesta fue de 36.2% en el grupo cetuximab-FOLFIRI y del 40.2% en el grupo FOLFIRI (razón de probabilidad, 0.80; 95% IC, 0.44 a 1.45).

EVENTOS ADVERSOS

La incidencia global de eventos adversos grado 3 o 4 fue del 79.3% en el grupo cetuximab-FOLFIRI y 61.0% en el grupo FOLFIRI (P <0.001) (Tabla 3), la incidencia de los eventos, excluyendo reacciones en la piel, fue del 74.0% en el grupo de cetuximab-FOLFIRI. La administración de cetuximab más FOLFIRI, en comparación con FOLFIRI solo, se asoció importantemente con mayores reacciones cutáneas (todas) (19.7% vs. 0.2%, P <0.001) y rash acneiforme (16.2% vs. 0.0%, P < 0.001). Ninguna de las reacciones de la piel o rash acneiforme reportados fueron de grado 4. La media del tiempo de supervivencia libre de progresión entre los pacientes en el grupo cetuximab-FOLFIRI, se encontró un aumento en un grado cada vez mayor del rash. Con cetuximab más FOLFIRI, hubo una mayor incidencia de diarrea grado 3 o 4 (15.7% vs. 10.5% con FOLFIRI solo, P = 0.008) y las reacciones relacionadas con la infusión (2.5% vs. 0.0%, P <0.001), pero estos efectos fueron capaces de ser manejados con tratamiento definidos en la modificación del protocolo.

La incidencia de los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento fue del 26.0% con cetuximab más FOLFIRI y 19.3% con FOLFIRI solo. No hubo muertes relacionadas a cetuximab.

DISCUSIÓN

Hemos encontrado que el tratamiento inicial del cáncer colorrectal metastásico con una combinación de cetuximab más FOLFIRI, en comparación con FOLFIRI solo, redujo el riesgo de progresión de la enfermedad en un 15% (razón de riesgo, 0.85, P = 0.048). La adición de cetuximab a FOLFIRI, también aumentó la tasa de respuesta en casi un 10%. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la supervivencia global. La adición del tratamiento después de la conclusión de un estudio puede confundir el análisis de la supervivencia global^{26,27} y en este estudio, aproximadamente dos tercios de los pacientes en cada grupo recibieron quimioterapia posterior después de la finalización del estudio, el 25.4% de los pacientes en el grupo FOLFIRI y 6.2% en el grupo cetuximab-FOLFIRI recibieron terapia con anticuerpos EGFR después del estudio. La adición de cetuximab a FOLFIRI aumentó la tasa de resección de las metástasis, pero se desconoce, si este aumento mejora las posibilidades de curación o supervivencia a largo plazo.

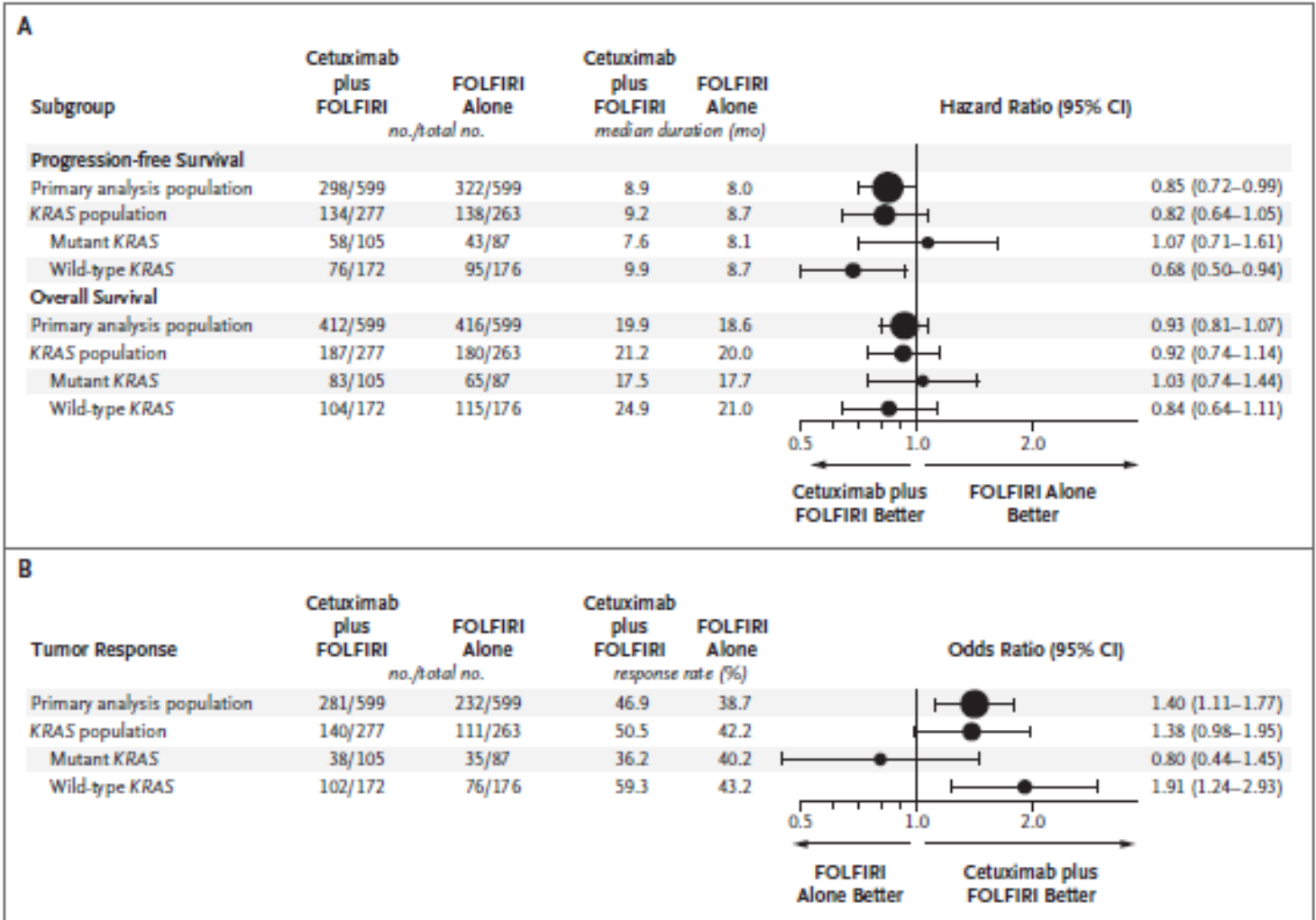


Figura 2. Razón de Riesgo libre de progresión y supervivencia global y razón de probabilidad con respuesta tumoral, según el estado de mutación del gen KRAS en el tumor.

Para la población de análisis primaria, la razón de riesgo para la supervivencia libre de progresión con cetuximab más FOLFIRI comparado con FOLFIRI solo, fue significativa ($P = 0.048$) (Grupo A), así como la razón de posibilidades para la respuesta tumoral con cetuximab más FOLFIRI ($P = 0.004$) (Grupo B). La interacción entre el grupo de tratamiento y el estado de mutación del gen KRAS no fue significativa para la supervivencia libre de progresión ($p = 0.07$) o la supervivencia global ($P = 0.44$) (Grupo A), pero fue significativa para la respuesta ($P = 0.03$) (Grupo B). En ambos grupos, el tamaño de cada círculo es proporcional al número de pacientes.

El tejido tumoral para el análisis del estado de mutación KRAS se disponía de aproximadamente la mitad de los pacientes. La incidencia de mutaciones KRAS (36%) estaba de acuerdo con informes previos.^{28,29} Hubo una interacción entre el grupo de tratamiento y el estado KRAS para la respuesta a cetuximab-FOLFIRI ($P = 0.03$) pero no para la supervivencia libre de progresión ($P = 0.07$) o supervivencia global ($P = 0.44$). La razón de riesgo para la supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores KRAS no mutado, en el grupo de cetuximab-FOLFIRI, en comparación con el grupo FOLFIRI, fue de 0.68 (95% IC, 0.50 a 0.94), lo que sugiere que la combinación cetuximab-FOLFIRI reduce el riesgo de progresión en estos pacientes.

La razón de riesgo de 0.68 para la supervivencia libre de progresión en este grupo es coherente con la razón de riesgo de 0.57 reportado en el estudio OPUS, aleatorio fase 2 (Oxaliplatino y cetuximab como tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastático, ClinicalTrials.gov, número; NCT00125034), con cetuximab más oxaliplatino, fluorouracilo y leucovorina (FOLFOX-4) entre los pacientes con la enfermedad y KRAS no mutado.³⁰ Es también dentro de la gama de los cocientes de riesgo para la supervivencia libre de progresión de 0.54 y 0.83 en asociación con combinaciones de dos fármacos citotóxicos más bevacizumab.^{31,32} El poder predictivo de tumores del estado de mutación KRAS en relación con su capacidad de respuesta a cetuximab ha demostrado

Tabla 3. Eventos Adversos más comunes grado 3 o 4 y categorías especiales de eventos adversos en la Población de Seguridad, según el grupo de tratamiento.

Termino predefinido por MedDRA †	Cetuximab más FOLFIRI (N = 600) no. (%)	FOLFIRI solo (N = 602)	Valor P
Cualquiera	476 (79.3)	367 (61.0)	<0.001
Neutropenia ‡	169 (28.2)	148 (24.6)	0.16
Leucopenia	43 (7.2)	31 (5.1)	0.15
Diarrea	94 (15.7)	63 (10.5)	0.008
Fatiga	32 (5.3)	28 (4.7)	0.59
Rash	49 (8.2)	0	<0.001
Dermatitis acneiforme	32 (4.7)	0	<0.001
Vomito	28 (4.7)	30 (5.0)	0.80
Eventos adversos especiales			
Reacciones en la piel			
Todas	118 (19.7)	1 (0.2)	<0.001
Rash acneiforme	97 (16.2)	0	<0.001
Reacciones relacionadas a la infusión	15 (2.5)	0	<0.001

* Se utilizó la prueba retrospectiva chi-cuadrada para comparar los índices de eventos adversos entre los dos grupos de tratamiento, el resultados no fue corregidos para el análisis múltiple. Bajo el supuesto de una diferencia no significativa entre los dos grupos, 11 pruebas independientes y un resultado del nivel de significación 0.05 en una probabilidad de más del 43% de obtener por lo menos un resultado positivo falso. FOLFIRI, denota irinotecán, fluorouracilo y leucovorina.

† Entre el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, versión 10.0) términos preferidos, no hay reportes de reacciones grado 4 para dermatitis acneiforme, rash acneiforme o todas las reacciones de la piel.

‡ Neutropenia febril grado 3 o 4 fue reportado en 18 de los 600 pacientes (3.0%) que recibieron cetuximab más FOLFIRI y en 13 de los 602 pacientes (2.2%) que recibieron sólo FOLFIRI.

previamente en estudios de cetuximab, solo o en combinación con irinotecan, administrada a pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían progresado después del tratamiento previo.^{13-15,33,34}

Un efecto similar también ha sido reportado en un estudio previo de pacientes tratados que recibieron panitumumab en combinación con un mejor soporte médico de apoyo.^{18,19}

El perfil de seguridad del tratamiento con cetuximab-FOLFIRI estuvo en línea con lo esperado. Las tasas de incidencia de diarrea grado 3 ó 4, reacciones cutáneas y reacciones relacionadas con la infusión, fueron significativamente mayores con cetuximab más FOLFIRI que con FOLFIRI solo, la incidencia global de eventos adversos grado 3 o 4 fue mayor con cetuximab (79.3%, frente al 61.0%, $P < 0.001$). Sin embargo, estos eventos adversos fueron generalmente manejables.

Este ensayo proporciona la confirmación de que, en comparación con FOLFIRI solo, cetuximab más FOLFIRI reduce el riesgo de progresión del cáncer colorrectal metastásico cuando se utiliza como tratamiento de primera línea y que este beneficio se observa principalmente en pacientes con tumores KRAS no mutado.

Con el apoyo de Merck (Darmstadt).

El Dr. Van Cutsem informa de la recepción de consultoría o honorarios de asesoramiento de Amgen, Merck (Darmstadt), Pfizer, Roche y Sanofi-Aventis, honorarios por conferencias de Amgen, Merck (Darmstadt), Roche y Sanofi-Aventis, y conceder una ayuda de Merck (Darmstadt) y Roche, el Dr. Köhne, consultoría o honorarios de asesoramiento y honorarios por conferencias de Amgen, Merck (Darmstadt), Pfizer, Roche y Sanofi-Aventis, el Dr. Lim, honorarios por conferencias de Roche, el Dr. Folprecht, honorarios de asesoramiento de Roche, conferencia tasas de Merck (Darmstadt), Pfizer y Sanofi-Aventis, y la concesión de la ayuda de Merck (Darmstadt) y Sanofi-Aventis, el Dr. Tejpar, subvenciones de Merck (Darmstadt), y el Dr. Rougier, consultoría o honorarios de asesoramiento de Merck (Darmstadt), Pfizer, Roche y Sanofi-Aventis y honorarios por conferencias de Merck (Darmstadt), Pfizer y Sanofi-Aventis. Los Dres. Stroh, Schlichting, y Nippgen informe bienestar de los empleados de Merck (Darmstadt). Ningún otro conflicto de intereses pertinentes a este artículo se informó.

Agradecemos a nuestros pacientes y el personal de enfermería, colaboradores de otros centros, y personal de Merck (Darmstadt).

REFERENCIAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2000;355:1041-7. [Erratum, *Lancet* 2000;355:1372.]
3. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:905-14.
4. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
5. Van Cutsem E, Geboes K. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. The integration of cytotoxics and biologicals in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:1089-108.
6. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
7. Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006;24:4914-21.
8. Folprecht G, Lutz MP, Schoffski P, et al. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006;17:450-6.
9. Rougier P, Raoul J-L, Van Laethem J-L, et al. Cetuximab + FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal CA. *J Clin Oncol* 2004;22:Suppl:248s. abstract.
10. Tabernero J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E, et al. Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5225-32.
11. Bokemeyer C, Staroslawska E, Makhson A, et al. Cetuximab plus 5FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX4) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): a large-scale phase II study, OPUS. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5:236. abstract.
12. Arnold D, Hohler T, Ditttrich C, et al. Cetuximab in combination with weekly 5-fluorouracil/folinic acid and oxaliplatin (FUFOX) in untreated patients with advanced colorectal cancer: a phase Ib/II study of the AIO GI Group. *Ann Oncol* 2008;19:1442-9.
13. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19:508-15.
14. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007;96:1166-9.
15. Lievre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-9.
16. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66:3992-5.
17. Cervantes A, Macarulla T, Martinelli E, et al. Correlation of KRAS status (wild type [wt] vs. mutant [mt]) with efficacy to first-line cetuximab in a study of cetuximab single agent followed by cetuximab + FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2008;26:Suppl:210s. abstract.
18. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64.
19. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-34.
20. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
21. Chen CY, Shiesh SC, Wu SJ. Rapid detection of K-ras mutations in bile by peptide nucleic acid-mediated PCR clamping and melting curve analysis: comparison with restriction fragment length polymorphism analysis. *Clin Chem* 2004;50:481-9.
22. Simeonov A, Nikiforov TT. Single nucleotide polymorphism genotyping using short, fluorescently labeled locked nucleic acid (LNA) probes and fluorescence polarization detection. *Nucleic Acids Res* 2002;30(17):e91.
23. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
24. Collett D. Modelling survival data in medical research. 2nd ed. Boca Raton, FL: Chapman and Hall, 2003.
25. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed. New York: John Wiley, 1981.
26. Food and Drug Administration. Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. (Accessed March 9, 2009, at <http://www.fda.gov/CBER/gdlns/clintrialend.pdf>.)
27. Schilsky RL. End points in cancer clinical trials and the drug approval process. *Clin Cancer Res* 2002;8:935-8.
28. McLellan EA, Owen RA, Stepniowska KA, Sheffield JP, Lemoine NR. High frequency of K-ras mutations in sporadic colorectal adenomas. *Gut* 1993;34:392-6.
29. Arber N, Shapira I, Ratan J, et al. Activation of c-K-ras mutations in human gastrointestinal tumors. *Gastroenterology* 2000;118:1045-50.
30. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-7.
31. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
32. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-9.
33. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:3230-7.
34. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.

Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society.