

Respuesta tumoral y la posibilidad de resección colorectal secundaria de metástasis hepática después de la quimioterapia neoadyuvante con cetuximab: fase 2 del ensayo clínico aleatorio CELIM

Gunnar Folprecht, Thomas Gruenberger, Wolf O Bechstein, Hans-Rudolf Raab, Florian Lordick, Jörg T Hartmann, Hauke Lang, Andrea Frilling, Jan Stoeckl, Jürgen Weitz, Ralf Konopke, Christian Stroszczyński, Torsten Liersch, Detlev Ockert, Thomas Herrmann, Eray Goekkurt, Fabio Parisi, Claus-Henning Köhne

Resumen

Antecedentes. La quimioterapia neoadyuvante para las metástasis hepáticas colorectal irresecables puede reducir el tamaño de los tumores para resección curativa. En este contexto se evalúa la eficacia de cetuximab en combinación con quimioterapia.

Métodos: Entre el 2 de diciembre 2004, y el 27 de marzo 2008, 114 pacientes fueron reclutados en 17 centros en Alemania y Austria, se excluyeron del análisis tres pacientes que estaban recibiendo FOLFOX6 sólo. Los pacientes con metástasis hepáticas no resecable (técnicamente no resecable o ≥ 5 metástasis) fueron asignados aleatoriamente para recibir cetuximab con FOLFOX6 (oxaliplatino, fluorouracilo y ácido folínico, grupo A) o FOLFIRI (irinotecan, fluorouracilo y ácido folínico, grupo B). La asignación al azar no fue oculta, y se estratificó por, resección técnica y el número de metástasis, uso de estadígrafo PET, y estado de expresión EGFR. Fueron evaluados para ver su respuesta cada 8 semanas a través de TC o IR. Un equipo multidisciplinario local reevaluó la resección después de 16 semanas, y luego cada 2 meses hasta por 2 años. A los pacientes con enfermedad resecable se les ofreció la cirugía hepática dentro de las 4-6 semanas del ciclo del último tratamiento. La valoración principal fue evaluar la respuesta tumoral según lo señalado por los Criterios de evaluación en tumores sólidos (RECIST), analizados por la intención modificada de tratar. Una retrospectiva, se hizo una revisión quirúrgica de pacientes con imágenes radiológicas ocultas, tanto en situación de inicio como durante el tratamiento para evaluar objetivamente los cambios en la resección. El estudio está registrado con ClinicalTrials.gov, número NCT00153998.

Hallazgos: 56 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo A y 55 al grupo B. Se excluyó del análisis de valoración principal a uno de los pacientes en cada grupo, ya que interrumpieron el tratamiento antes de completar la primera dosis, un paciente en el grupo B fue excluido a causa de una embolia pulmonar temprana.

Se observó una respuesta confirmada parcial o completa en 36 (68%) de 53 pacientes en el grupo A, y 30 (57%) de 53 pacientes en el grupo B (11% de diferencia, IC del 95% -8 a 30; rango de probabilidades [RP] 1.62, 0.74 -3 · 59, $p = 0,23$). Los grados de toxicidad 3 y 4 más frecuentes fueron, la toxicidad de la piel (15 de 54 pacientes en el grupo A, y 22 de 55 pacientes en el grupo B) y neutropenia (13 de 54 pacientes en el grupo A y 12 de 55 pacientes en el grupo B). Se realizó resección R0 en 20 (38%) de 53 pacientes en el grupo A y 16 (30%) de 53 de los pacientes en el grupo B. En un análisis retrospectivo de la respuesta de estado del gen KRAS, se observó una respuesta parcial o total en el 47 (70%) de 67 pacientes con tumores KRAS de tipo descontrolado contra 11 (41%) de 27 pacientes con tumores mutados KRAS (RP: 3.42, 1.35 -8 · 66, $p = 0,0080$). Según la revisión retrospectiva, las tasas de resección aumentó

del 32% (22 de 68 pacientes) al inicio del estudio y el 60% (41 de 68) después de la quimioterapia ($p < 0,0001$).

Interpretación: La quimioterapia con cetuximab reporta altas tasas de respuesta en comparación con los controles históricos, y conduce a un aumento significativo de resección.

Financiamiento Merck-Serono, Sanofi-Aventis, and Pfizer.

Introducción

Más de la mitad de los pacientes con cáncer colorectal desarrollarán enfermedad metastásica, con un tercio teniendo lesiones metastásicas distantes en el diagnóstico, ¹ a menudo en el hígado. La resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de colon es una opción potencialmente curativa, con reporte de supervivencia a 5 años del 28-39% .²⁻⁵ Sin embargo, alrededor del 80% de los pacientes con metástasis hepáticas de colon tiene enfermedad resecable en la presentación, ⁵ y la supervivencia a largo plazo es baja. Las decisiones acerca de resección de las metástasis hepáticas colorectal son impulsados por consideraciones técnicas, incluido el volumen funcional remanente de hígado después de la resección ($> 20-30\%$), y la participación de las estructuras no resecables. Además, estas decisiones se ven afectadas por factores de pronóstico, es decir, el número de

metástasis hepáticas, estado del tumor primario, intervalo libre de enfermedad, o la presencia de enfermedad hepática extra, ^{2,3,6} . En el ensayo EORTC 40983 para las metástasis hepáticas resecable, la resección fue definida como técnicamente resecable, y cuatro metástasis hepáticas o menos.⁷ Por lo tanto, a pesar de todas las definiciones, habrá un componente subjetivo en la toma de decisiones por los médicos tratantes en la práctica clínica.

Históricamente, los pacientes con metástasis colorectal hepáticas no resecable han recibido principalmente quimioterapia paliativa. Sin embargo, estudios retrospectivos, reportan la reducción de las metástasis hepáticas de colon para la cirugía de rescate tras el tratamiento con la combinación de fluorouracilo, con o sin irinotecan u oxaliplatino, con resección de 12.5-28% ^{8,9} y 5 años de supervivencia de 33-50% .^{9, 10}

Estas tasas de resección se han confirmado en estudios en prospectiva (fase 2) de FOLFOX neo adyuvante (oxaliplatino, fluorouracilo y ácido folínico) o FOLFIRI (irinotecan, fluorouracilo y ácido folínico).^{11, 12} En el análisis retrospectivo, una correlación directa entre la tasa de respuesta tumoral y la tasa de resección se ha demostrado en estudios que

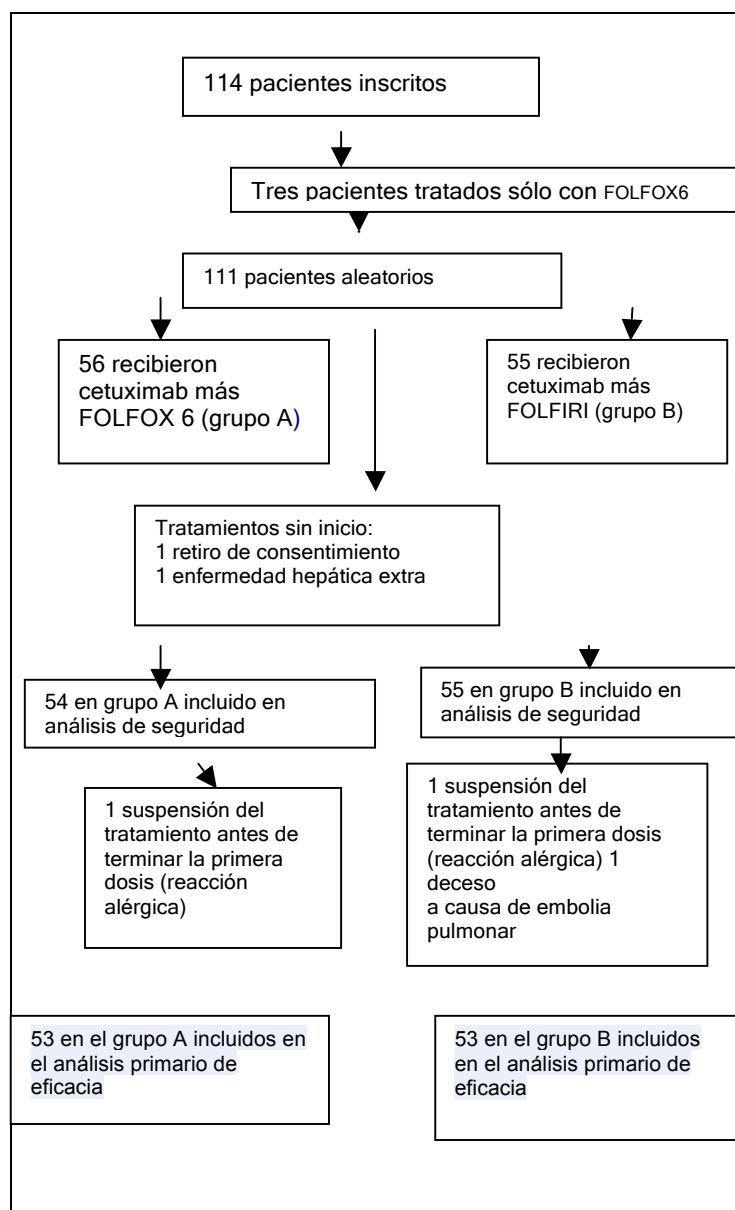
investigaron pacientes con metástasis hepática colorectal resecable.¹³ Por lo tanto, el objetivo del tratamiento médico actual para CLM no resecable es mejorar las tasas de respuesta tumoral para maximizar la tasa de resección potencialmente curativa. Cetuximab, fue inicialmente aprobado para su uso en pacientes con factor de crecimiento epidérmico (EGFR)- el cáncer colorectal metastásico detectable que fracasaron con el tratamiento

irinotecan.¹⁴ Recientemente, los estudios aleatorios han demostrado que la suma de cetuximab a la quimioterapia de primera línea (FOLFOX o FOLFIRI) mejora significativamente la eficacia en pacientes sin mutaciones activadoras del gen KRAS en sus tumores (tumores KRAS de tipo descontrolado) .^{15,16} También se ha demostrado que mutaciones activadoras del gen BRAF se asocia con resistencia a anticuerpos EGFR.¹⁷

Hasta la fecha, pocos estudios han analizado formalmente la respuesta tumoral y las tasas de resección en ensayos aleatorios. Este estudio multicéntrico está dirigido a evaluar estos criterios de valoración en los pacientes claramente definidos con CLM no resecable que reciben tratamiento con cetuximab neoadyuvante más FOLFOX6 o FOLFIRI. Por último, para proporcionar una evaluación objetiva de los cambios en la resección, una revisión retrospectiva formal de las imágenes radiológicas tomadas al inicio y después del tratamiento fue realizada por los cirujanos sin que tuvieran acceso a los datos clínicos.

Figura 1 Perfil de ensayo

FOLFOX=oxaliplatino, fluorouracil, and folínico acid.
FOLFIRI=irinotecan, fluorouracil, and folínico acid.



Métodos

Pacientes

Este fue un proceso abierto, multicéntrico y aleatorio del estudio de fase 2 que examinó la eficacia de cetuximab y FOLFOX6 o FOLFIRI en el tratamiento neoadyuvante de metástasis hepáticas colorectal no resecable (ensayo CELIM). La valoración principal fue la tasa de respuesta. Los objetivos secundarios incluyeron tasa de resección R0, progresión de supervivencia libre, supervivencia global, la seguridad, y una evaluación de los marcadores moleculares predictivos de respuesta y toxicidad.

Un solo grupo FOLFOX6 para pacientes con tumores indetectables EGFR-(tres pacientes tratados) se cerró al inicio, una vez que la información sugirió que la detección de EGFR no tenía ninguna influencia sobre la eficacia de cetuximab.

Para el estudio se eligieron pacientes con CLM histológicamente confirmado sin extra-metástasis hepáticas. La no resección se definió por tener cinco o más metástasis hepáticas o metástasis que se consideraron técnicamente irresecables por el cirujano hepático local y el radiólogo sobre la base de insuficiencia futura de hígado remanente, o bien por uno de los siguientes criterios: *infiltración de todas las venas hepática, la infiltración de ambas arterias hepática o ambas ramas de la vena porta*. En el criterio de inclusión no se consideró la esperada resección como respuesta a la quimioterapia. Por lo tanto, los pacientes con metástasis hepáticas difusas, también fueron elegibles para entrar en el estudio independientemente de si el investigador esperaba que se convirtieran en resecable después del tratamiento. Los pacientes con

metástasis hepáticas sincrónicas eran elegibles si el tumor primario se había resecado antes de la quimioterapia.

Otros criterios para inclusión de pacientes fueron una puntuación de desempeño Karnofsky de 80% o más, adecuada función hepática, renal, y de la médula ósea, y consentimiento por escrito. Los criterios para la exclusión de pacientes fueron: quimioterapia previa (excepto la de quimioterapia adyuvante con un intervalo de ≥ 6 meses), tratamiento dirigido EGFR previo, tratamiento concurrente antitumoral, enfermedad coronaria clínicamente relevante, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer previo y de una edad mayor a 18 años. El estudio fue aprobado por los comités locales de ética.

Asignación al azar y ocultación

La asignación se estratificó por resección técnica y el número de metástasis, la utilización de estadiaje PET, y el estado de expresión de EGFR. Los investigadores transmitieron por fax la identificación de pacientes y los criterios de estratificación a una organización independiente de investigación por contrato (Clinassess, Leverkusen, Alemania), que hizo la asignación al azar utilizando una lista generada por computadora. El investigador fue informado de la asignación al azar por fax.

Procedimientos

Pre-selección de tratamiento consistió en contraste abdominal-pélvico y -TC espiral torácica de contraste mejorado, incluyendo TC o RM trifásica en el hígado, un escaneo PET opcional, y un trabajo de laboratorio clínico estándar. Se hizo una biopsia en una lesión metastásica de hígado para determinar la expresión de tumor

EGFR, cuando no hubo una biopsia hepática anterior disponible.

FOLFOX6 más cetuximab (grupo A; N=56)			FOLFIRI más cetuximab (grupo B; N=55)		
edad	65·1		62·0		
(años; median [IQR])	(56·8–70·7)		(56·1–68·1)		
Sexo					
Masculino	36		35		
Femenino	20		20		
Criterio principal para no resección					
Técnicamente sin resección	31		30		
≥5 metastasis hepático	25		25		
Estado de mutacion KRAS. †					
Wild-type	35		35		
Mutacion	15		14		
estado de mutación KRAS or BRAF					
KRAS and BRAF wild-type	33		34		
KRAS or BRAF mutacion	17		15		
estado de expresión EGFR					
Detectable	40		41		
No detectable	16		14		
Ubicación de tumor primario					
Colon	34		27		
Recto	21		28		
Desconocido	1		0		
Fase del tumor primario					
T1/2	6		9		
T3/4	48		44		
Desconocido	2		2		
estadiaje PET					
Si	9		11		
No	47		44		
Quimioterapia adyuvante					
Si ‡	6		12		
No	48		42		
Desconocido	2		1		
Continua en la siguiente columna					

Continua en la siguiente columna

Radioterapia adyuvante		
Yes	1	8
No	54	47
Desconocido	1	0
Estado primario UICC		
I–II	10	5
III	2	8
IV	42	39
Desconocido	2	3
Número de metástasis hepática		
<5	13	17
5–10	31	27
>10	11	8
Desconocido	1	3
Resección hepática anterior		
Yes	9	5
No	46	50
Desconocido	1	0

Los datos son el número de pacientes a menos que se indique lo contrario. = FOLFOX fluorouracilo oxaliplatino, y ácido folínico. FOLFIRI = irinotecan, fluorouracilo y ácido folínico. = PET tomografía por emisión de positrones. UICC = Unión Internacional Contra el Cáncer. * Para los pacientes que cumplen los dos criterios, el investigador eligió el grupo designado. † 99 tumores de pacientes fueron analizados con éxito para el estado mutacional del gen KRAS, 50 en el grupo A y 49 en el grupo B. ‡ quimioterapia adyuvante consistió fluorouracilo con o sin ácido folínico en todos los casos

Tabla 1: Características de los pacientes al inicio del estudio

Los pacientes fueron asignados al azar para recibir cetuximab (400 mg / m el día 1, posteriormente 250 mg / m² cada semana), cada 2 semanas, seguido de FOLFOX6 (día 1, oxaliplatino 100 mg / m², ácido folínico 400 mg / m, y fluorouracilo 400 mg / m² en bolo intravenoso, luego 2400 mg / m² a partir de 46 h en infusión continua, grupo A), o FOLFIRI (día 1, irinotecan 180 mg / m², fluorouracilo y ácido folínico, tal como se describe para el grupo A, grupo B). La respuesta tumoral se evaluó cada cuatro ciclos (8 semanas) con el mismo método de referencia (CT o IR), y se evaluó de acuerdo a la respuesta de los criterios de evaluación.

En el criterio de tumores sólidos (RECIST).¹⁸ el tratamiento estaba previsto para ocho ciclos después de que los tumores se evaluaron para la resección por un equipo multidisciplinario mediante tomografía computarizada. La resección fue pensada para ser realizada dentro de 4-6 semanas del ciclo del último tratamiento. Los pacientes con tumores no resecable continuaron con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, y se evaluaron para la resección cada cuatro ciclos, con una duración máxima de 2 años. Tras la resección, los pacientes continuaron el tratamiento durante seis ciclos. Para la evaluación de la seguridad, los eventos adversos fueron clasificados de acuerdo a Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer versión 2.0.

EGFR fue detectado por inmunohistoquímica en un laboratorio de referencia como se describió anteriormente.¹⁴ ADN de material de la metástasis en el hígado conservado en formol, y fijado en parafina (FFPE) o en los casos en que el material de biopsia

de la metástasis hepática se agotó después de inmunohistoquímica para EGFR de tumor primario fue extraído por medio de la QIAamp Micro ADN Kit (Qiagen, Hilden, Alemania). Para el análisis mutacional del gen KRAS, se utilizaron dos métodos independientes, secuenciación y evaluación directa de la mutación del gen KRAS DxS Test Kit (DxS Ltd., Manchester, Reino Unido, siguiendo los protocolos del fabricante). Se investigó el estado mutacional BRAF (V600E) en los tumores KRAS de tipo descontrolado por restricción PCR fragmento de longitud polimorfismo. PCR se han descrito anteriormente,¹⁹ y las reacciones fueron recicladas a 95 ° C durante 15 s, 60 ° C durante 15 s, 72 ° C durante 15 s durante 35 ciclos. Fragmentos de PCR (159 pb) se asimilaron con HypCH4III (NEB, Beverly, MA, EE.UU.). V600E BRAF estado mutacional fue confirmado por secuenciación directa.

Cirujanos de alto nivel con experiencia en cirugía hepatobiliar realizaron un examen post-tratamiento quirúrgico en los centros participantes. Cada escaneo de TC y de RM se presentó en uno o dos talleres por un radiólogo a todos los cirujanos participantes. Los cirujanos desconocían el momento en que se tomó la TC (al inicio del tratamiento o de seguimiento), los datos de los resultados clínicos de los pacientes, y la votación de los demás participantes. Los cirujanos votaron a favor de: (1), la resección curativa; (2), laparotomía exploratoria con el objetivo de resección; (3), límite resecable prefiriendo primero quimioterapia; (4), no resecable, y (5), no evaluable. Los pacientes fueron considerados resecable si el 50% o más de los cirujanos votaron a favor

de las categorías 1 y 2, y las imágenes fueron consideradas evaluables si más de dos cirujanos votaban con las categorías 1-4.

Análisis estadístico

Se esperaba una tasa de respuesta del 60% de cetuximab más quimioterapia. Con 54 pacientes en cada grupo de estudio, y una diferencia en las tasas de respuesta de más del 10%, se podía excluir con una probabilidad del 85% que el tratamiento menos efectivo sería elegido como tratamiento experimental para pruebas futuras con un diseño de "selecciona al ganador."

Por lo tanto, se planeó que 108 pacientes asignados al azar a tratamiento con cetuximab más FOLFOX6 o cetuximab más FOLFIRI. Se utilizó análisis χ^2 para comparar la respuesta tumoral y toxicidad. Los datos presentados se basan en un análisis realizado en mayo de 2009. La toxicidad presentada en esta publicación representa todos los efectos tóxicos de la quimioterapia preoperatoria o, si no se realizó la resección, la interrupción del tratamiento definitivo, y se ha calculado para todos los pacientes que comenzaron con al menos una dosis de tratamiento. La morbilidad quirúrgica fue calculada para todos los pacientes con intervenciones abiertas, excepto para los pacientes que solamente tenían ablación guiada por imagen de radio frecuencia.

Para la revisión quirúrgica, el porcentaje de votos por paciente se calculó a partir de TC YRI evaluables, y se hizo la prueba de rangos de Wilcoxon con pares coincidentes antes y después del tratamiento para evaluar los cambios en la resección con el tiempo, y un análisis de regresión lineal para el cambio en el

porcentaje de votos para la resección por paciente como una variable continua. El análisis se realizó con el programa SPSS 16.0. El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, número NCT00153998.

FOLFOX6 plus cetuximab (group A; N=54)	plus cetuximab (group B; N=55)	FOLFIRI	p value
Cualquier toxicidad	38	41	0.63
Neutropenia	13	12	0.86
Trombopenia	6	0	0.011
Nausea o vómito	4	0	0.040
Diarrea	5	10	0.18
Reacción alérgica	5	2	0.23
Toxicidad de piel	15	22	0.18
Infección	0	5	0.023
Neuropatía periférica grado <2	12	0	0.00021
Otra toxicidad neurológica	3	2	0.63
Alopecia grade ≥2	0	4	0.043

A menos que se indique lo contrario, la toxicidad es de grado ≥ 3 , y los datos son el número de pacientes. FOLFOX = fluorouracilo oxaliplatino, y ácido folínico. FOLFIRI = irinotecan, fluorouracilo y ácido folínico. * Con excepción de "ninguna toxicidad", la toxicidad se enumeran si se producen en más de tres pacientes (2,75%).

Cuadro 2: Toxicidad preoperatoria

Representación de la fuente de Financiamiento

Los patrocinadores del estudio no tuvieron ninguna participación en la recopilación, el análisis o la interpretación de los datos, o la redacción del informe. El estudio fue diseñado por el GF y CHK, quienes desarrollaron el protocolo. El patrocinador legal del estudio fue la Corporación del Conocimiento y Transferencia de Tecnología en la Universidad Técnica de Dresden (GWT-TUD GmbH), que fue responsable de la recopilación de datos, la base de datos y el análisis estadístico. GF y C-HK tuvieron acceso pleno a todos los datos. GF

tuvo la responsabilidad final para presentar el manuscrito para su publicación.

Resultados

Entre el 2 de diciembre 2004, y 27 de marzo 2008, 114 pacientes fueron reclutados en 17 centros en Alemania y Austria, y sólo se excluyeron del análisis tres pacientes que recibieron FOLFOX6 (figura 1). De 111 pacientes asignados al azar, dos asignados a recibir cetuximab más FOLFOX6 (grupo A) no reciben tratamiento. Por lo tanto, 109 pacientes fueron tratados y se evaluó su toxicidad. Un paciente de cada grupo interrumpió el tratamiento antes de recibir la primera dosis completa, y no se evaluó la eficacia en un paciente en el grupo B debido a la temprana muerte por embolia pulmonar, por lo que 53 pacientes en cada grupo de tratamiento fueron evaluados para respuesta tumoral.

Las características iniciales estuvieron en general bien equilibradas entre los grupos (tabla 1). 61 (55%) de 111 pacientes fueron incluidos al azar bajo el criterio de técnicamente no resecable, y 50 (45%) de 111 pacientes fueron con cinco o más metástasis hepáticas. Los pacientes que cumplieron con ambos criterios se contaron una vez en un grupo a discreción de los investigadores. Se detectó expresión EGFR en 81 (73%) de 111 tumores. La prueba KRAS se realizó con éxito en 99 tumores (55 pacientes con metástasis hepáticas y 44 tumores primarios), 70 (71%) de ellas fueron gen KRAS no mutado, con 67 (68%) siendo de tipo descontrolado, tanto para KRAS y BRAF. Más pacientes en el grupo B tenía cáncer rectal y recibió quimioterapia adyuvante con o sin radioterapia que los pacientes del grupo A. Más pacientes en el grupo A recibió resección hepática

previa que aquellos en el grupo B.

La toxicidad preoperatoria se resume en el cuadro 2 y en el apéndice web. La toxicidad de grado 3 y peor ocurrió en 79 (72%) de 109 pacientes, siendo la más común la toxicidad de la piel y neutropenia. Significativamente más pacientes en el grupo A tuvieron trombocitopenia grado 3 o peor, náuseas o vómitos, y neuropatía de grado 2 o peor que los pacientes en el grupo B. En contraste, significativamente más pacientes en el grupo B sufrió infección de grado 3 o peor y alopecia de grado 2 o peor, que los pacientes en el grupo A. Un paciente falleció durante la quimioterapia pre-operatoria por embolia pulmonar (grupo B), y un paciente murió a causa de diarrea asociada a una combinación de tratamiento y avance de la enfermedad (grupo A).

Se observó respuesta tumoral objetiva en 66 (62%, 95% CI 52-72) de 106 pacientes, con una diferencia no significativa del 11% (95% CI -8 a 30, $p = 0,23$) entre el grupo A (36 de 53 pacientes, 68%, 54-80) y grupo B (30 de 53 pacientes, 57%, 42-70). 31 (29%) pacientes tuvieron enfermedad estable, nueve pacientes (8%) presentaron avance de la enfermedad (cuadro 3).

Tabla 4: Resección de Tumor

Figura 2: Tiempo para la intervención

Tabla 5: Morbilidad Perioperatoria

radiofrecuencia en 49 (46%) de 106 pacientes.

Respuesta completa más respuesta parcial (n [95% CI])	66 (62, 52-72)	36 (68, 54-80)	30 (57, 42-70)	47 (70, 58-81)	11 (41, 22-61)	46 (72, 59-82)	12 (40, 23-59)	46 (60, 48-71)	20 (69, 49-85)
Rango de probabilidades (95% CI, p)	..		1-62 (0-74-3-59, 0-23)		3-42 (1-35-8-66, 0-0080)		3-83 (1-54-9-54, 0-0030)		0-67 (0-27-1-66, 0-38)
Enfermedad estable	31 (29)	15 (28)	16 (30)	14 (21)	13 (48)	12 (19)	15 (50)	25 (32)	6 (21)
Enfermedad progresiva	9 (8)	2 (4)	7 (13)	6 (9)	3 (11)	6 (9)	3 (10)	6 (8)	3 (10)

Los datos son n (%) a menos que se indique lo contrario. Respuestas tumorales fueron confirmadas de acuerdo a RECIST (criterios de respuesta en tumores sólidos). FOLFOX = Fluorouracilo oxaliplatino, y ácido folínico. FOLFIRI = irinotecan, fluorouracilo y ácido folínico. EGFR = factor de crecimiento epidérmico. MT = mutante. wt = tipo descontrolado.

Cuadro 3: Respuesta al tratamiento.

En un análisis retrospectivo, la respuesta tumoral fue mayor en pacientes con tumores KRAS de tipo descontrolado (47 de 67 pacientes, 70%, 95% CI 58-81) en comparación con los pacientes con mutaciones de tumor KRAS (11 de 27 pacientes, 41%, 22 -61). Esta diferencia del 29% (95% CI 7-52) fue estadísticamente significativa ($p = 0,0080$). Por otra parte, la respuesta tumoral se produjo en 46 de los 64 pacientes cuyos tumores eran de tipo descontrolado, tanto para los genes KRAS y BRAF (72%, 95% CI 59-82), en comparación con 12 de 30 pacientes cuyos tumores albergaban una mutación en cada gen (40%, 23-59). Esta diferencia (32%, 11-53) también fue estadísticamente significativa ($p = 0,0030$). La respuesta tumoral fue similar en tumores EGFR detectables y EGFR-indetectable (cuadro 3).

Se logró resección R0 en 36 de 106 pacientes (34%, 95% CI 25-44), 20 (38%) de los 53 en el grupo A, y 16 (30%) de 53 pacientes en el grupo B (cuadro 4). se hizo Resección R0 o R1 y / o ablación por

Cuadro 3: Resección del paciente en el momento de referencia (A) o después de cetuximab más quimioterapia (B) de acuerdo a imágenes quirúrgicas (n = 68)

Cada columna representa los votos de los encuestados sobre pacientes individuales. Votos a favor "de la resección" son de color verde, por "límite resecable, exploración quirúrgica recomendada" en verde claro, I quimioterapia preferido en naranja, y para "no resecable" en rojo. | = casos de resección R0 real, -= R1/R2 casos de pacientes con resección y ablación por radiofrecuencia. Corchetes de color rojo denotan los pacientes que fueron considerados resecables si el 50% o más de los cirujanos votaron a favor de las categorías 1 y 2

Se realizaron Resección R0 en 19 de los 48 pacientes (40%, 95% CI 26-55) inscritos bajo el criterio de inclusión de cinco o más metástasis hepáticas, y en 16 de los 57 pacientes (28%, 95% CI 17-42) con el criterio técnico de metástasis no resecables. En los pacientes con intervenciones, el tiempo medio para la resección o la exploración fue de 5,1 meses (IQR 4,4 -5 · 9, rango 2,5 -14 · 7, figura 2), y el número medio de ciclos de tratamiento antes de la intervención fue ocho (rango 4-27). Con tres excepciones, todas las intervenciones se hicieron dentro de los 8 meses a partir de que fueron asignados.

La morbilidad peri operatoria se resume en el cuadro 5. Hubo dos muertes peri operatorias, ambas en el grupo A, un paciente murió de septicemia gram-negativa, 8 días después de hepatectomía derecha, y un paciente murió a causa de fallo multi orgánico 75 días después de resección hepática de dos pasos. Un paciente murió de una embolia pulmonar durante la quimioterapia postoperatoria en el grupo B. La revisión de la resección, basado solo en las imágenes radiológicas, involucró a siete cirujanos, con un mínimo de cinco evaluadores asistiendo a cada taller. En total se presentaron 181 TC o RM, de los cuales 171 (94.5%) fueron evaluables.

Referencias de inicio y exploraciones de seguimiento estuvieron disponibles para 68 (64%) de 106 pacientes. El voto de los evaluadores, oculto a la información clínica del paciente), se muestran en la figura 3. Tras la revisión, 41 (60%) de 68 pacientes

fueron considerados resecables después de la quimioterapia, en comparación con 22 (32%) de 68 pacientes al inicio del estudio. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$), llevando a un 19% adicional (28) de 68 pacientes considerados resecables después del tratamiento. En un análisis de regresión, los resultados de la quimioterapia (respuesta confirmada) tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre el cambio de la resección ($p = 0,039$), sin embargo, el número de metástasis, la resección hepática previa, grupo de tratamiento, o ir-resección técnica de las metástasis no afectaron significativamente los cambios en el estado de la resección en estos análisis exploratorios. La resección R0 actual y las tasas de respuesta en la población de revisión fueron del 34% (23 de 68 pacientes) y 60% (41 de 68 pacientes), respectivamente.

El patrón de voto de los cirujanos durante la revisión mostró una considerable variación individual en la toma de decisiones, con 37-58% de los pacientes considerados resecables y 20-48% de los pacientes considerados inoperables (Figura 4A). El acuerdo entre los cirujanos para el análisis de una sola imagen se muestra en la figura 4B, se produjeron mayores niveles de acuerdo entre los cirujanos con patrones de decisión de votación similares (es decir, valorador 1 con 2 y 4 con 5). Sobre la base de un solo análisis de la imagen, votos idénticos entre los cirujanos en las categorías de votación 1, 2 o 3 o 4,

variaron de 55-78%. Se observaron votos idénticos en 1234 (64,5%) de 1913 pares de decisión. Un desacuerdo crítico (un cirujano clasificó una lesión como resecable y otro como no resecable) se produjo en 131 (6,8%) de 1913 pares de decisión.

Discusión

En nuestro estudio de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorectal, se alcanzaron altas tasas de respuesta con cetuximab y, FOLFIRI o bien FOLFOX6. Esto se tradujo en una alta tasa de metastasectomía. De acuerdo con otros estudios en este contexto, las tasas de respuesta fueron más altas en los tumores KRAS de tipo descontrolado. Se confirmó un nivel de resección mejorado tras una revisión retrospectiva de las imágenes de exploración. Se observó que el tratamiento en general era aceptable con una mortalidad peri operatoria en consonancia con otros estudios que reportaban resección hepática en pacientes pre tratados con cáncer colorectal metastásico.

Para ofrecer una opción potencialmente curativa a pacientes con metástasis colorectal hepáticas no resecables existe una clara necesidad de tratamiento eficaz neoadyuvante que produzca altas tasas de respuesta tumoral que conduzcan a una resección secundaria.¹³ Estudios anteriores han sugerido que el tratamiento neoadyuvante basados con irinotecan y quimioterapia basada en oxaliplatino, en combinación con un agente dirigido EGFR como el

cetuximab, podría proporcionar esa opción.^{15, 16,21} Sin embargo, en un escenario aleatorio, muy pocos estudios se han ocupado de la correlación entre las tasas de respuesta tumoral y la resección. Nuestros datos sugieren que el tratamiento con cetuximab y quimioterapia da como resultado altas tasas confirmadas de respuesta tumoral con una diferencia no significativa en las tasas de respuesta entre ambos grupos. A la luz de los recientes estudios en el cáncer colorectal metastásico (cuadro 6),^{15,16} se investigará el valor de la intensificación de tratamiento adicional.

Figura 4: Patrones de la votación individual de los evaluadores (A) y nivel de acuerdo entre evaluadores diferentes (B) para la revisión oculta de exploraciones CT o RI
(A) Porcentaje de votos por evaluadores individuales, con el número real de votos en la parte superior de cada barra.
(B) Nivel de acuerdo sobre el voto entre los diferentes evaluadores sobre una base individual. El diagrama muestra el acuerdo sobre los votos con respecto a la simplificación de las categorías (a la derecha / parte superior) y los desacuerdos fundamentales (un evaluador votando por resecable, el otro por no resecable). El número de imágenes evaluables por par está entre paréntesis

Las tasas de respuesta fueron significativamente mayores en pacientes cuyos tumores eran del tipo KRAS descontrolado (46 de 67 pacientes, 70%) que en aquellos con mutaciones del gen KRAS (11 de 27 pacientes, 41%). Los datos de eficacia son concordantes con los datos procedentes de estudios anteriores que mostraban el estado mutacional del tumor del gen KRAS como un factor de predicción de la eficacia de tratamiento con base en cetuximab.^{15, 16,25,26} En el estudio CRYSTAL¹⁵ y OPUS¹⁶ (cetuximab con FOLFIRI o cetuximab con FOLFOX4, respectivamente), la tasa de respuesta fue del 59% frente a 43% (102 de 172 frente a 76 de 176 pacientes) y 61% contra 37% (37 de 61 frente a 27 de 73 pacientes) para el gen KRAS no mutado versus tumores KRAS mutado, respectivamente. Para el subgrupo de pacientes con tumores limitados el gen KRAS no mutado metástasis hepáticas de cáncer colorectal, la tasa de respuesta fue del 77% en el estudio CRYSTAL.²⁷ La baja prevalencia de mutaciones BRAF en el estudio actual y en los anteriores²⁸ impide una conclusión definitiva sobre el poder predictivo del estado de la mutación BRAF sobre la eficacia de cetuximab. Nuestro estudio no mostró efecto del estado de expresión del tumor EGFR en la eficacia del tratamiento. Un mayor análisis de subgrupos está limitado por el número de pacientes en nuestro ensayo.

En el presente estudio resección se definió como técnicamente no resecable o con cinco o más metástasis en el hígado, lo que representa una definición opuesta a la utilizada en el estudio EORTC⁷ 40983 el cual investiga pacientes resecables. Aunque otras estrategias de tratamiento fueron más ampliamente aceptadas

durante el tiempo que se realizó el estudio, ³⁰ *pacientes con tumor primario no resecado fueron considerados* como inelegibles para simplificar el diseño del estudio. Una tasa mayor de pacientes representado por PET podría haber mejorado la selección de pacientes en nuestro estudio (en Alemania no hay restitución para esta indicación).

Cuadro 6: Tasas de respuesta en ensayos aleatorios actuales que comparan tres regímenes de medicamentos con dos regímenes de medicamentos

La tasa de resección R0 del 34% (36 de 106 pacientes) logrados en pacientes inscritos en este estudio es muy prometedor, ya que las resecciones R0 se han asociado con una probabilidad de curación en otros estudios.

Además, si se incluyen los pacientes que se sometieron a resecciones R1 potencialmente beneficiosas³¹ con o sin ablación de radiofrecuencia³², el 46% de los pacientes tratados (49 de 106) se sometieron a tratamiento macroscópicamente completo. Hasta la fecha, aún no vence el plazo para declarar liberación de la enfermedad o *datos de supervivencia general*, estos serán comunicados por separado para determinar si la resección se correlaciona con mejores resultados a largo plazo.

Con una media de tiempo a la resección de 5.1 meses (IQR 4.4 -5 · 9) se recomienda que los pacientes con metástasis en el hígado sean revalorados por un equipo multidisciplinario a más

tardar 3 meses después del tratamiento neo adyuvante. Además, sobre la base de nuestras conclusiones de que un número relativamente pequeño de pacientes sometidos a resección después de 8 meses de tratamiento, se recomienda que si la resección no se logra en un máximo de 6 meses de tratamiento, la estrategia de tratamiento en general necesita ser re-evaluada.

La decisión sobre si la resección de metástasis hepáticas colorectal es hasta cierto punto subjetiva, y está probablemente afectada por varios inconvenientes incluidos los de la resección técnica, factores de pronóstico de recurrencia temprana, el funcionamiento general, la actitud del médico (s) tratante, a los riesgos de la resección, las tasas de recurrencia ($\geq 73\%$), y la media de tiempo para la recurrencia (16-19 meses) reportada siguiendo resección después de la quimioterapia neo adyuvante, en pacientes con metástasis hepática colorectal resecable.^{9,11} Como se esperaba, la revisión quirúrgica mostró heterogeneidad en los procesos de decisión entre los distintos cirujanos, con algunos eligiendo activamente resecar, mientras que otros eran más conservadores en su enfoque. Sin embargo, puntos de vista diametralmente opuestos entre los cirujanos de hígado experimentados (un voto por resecable, el otro para no resecable) se mantuvo relativamente anómala (6-8%)

El objetivo de la revisión quirúrgica velada de la RM y la TC fue proporcionar una evaluación objetiva de cómo cambiaba la resección durante el tratamiento. Esta revisión podría reflejar la situación típica para la primera selección de los pacientes remitidos

antes de un minucioso trabajo de seguimiento, pero es en contraste con la decisión de tratamiento definitivo o planificación de la operación durante la evaluación de los pacientes en las instituciones locales donde los datos clínicos del paciente y con frecuencia, los resultados de imágenes adicionales están disponibles. Para reevaluar el proceso de la toma de decisiones locales en relación con resecciones requeriría una revisión completa de los datos del paciente, es decir, la información previa sobre laparotomías. Sin embargo, el resultado de un 28% (19 de 68 pacientes) prolongación neta de la resección de los pacientes siguiendo del tratamiento es significativo, y confirma que la resección realmente mejoró con el tratamiento neo adyuvante. Las imágenes disponibles fueron para sólo 68 de los 106 pacientes, lo que podría considerarse como una limitación, sin embargo, la respuesta tumoral y las tasas de resección R0 fueron similares en su intención de tratar y revisión.

El grado más común 3 / 4 de eventos adversos encontrados en el presente estudio fueron las reacciones de la piel en 37 (34%) de 109 pacientes y neutropenia en 25 (23%) de 109 pacientes. Este fue un patrón similar al observado en los grupos de cetuximab más FOLFIRI y cetuximab más FOLFOX4 s de CRYSTAL¹⁵ y estudios OPUS¹⁶, donde se informaron reacciones cutáneas grado 3 / 4 en 118 (20%) de 600 y 30 (18%) de 170 pacientes, respectivamente, y neutropenia grado 3 / 4 en 169 (28%) de 600 y 51 (30%) de 170 pacientes, respectivamente. La morbilidad peri operatoria (16 de 45 pacientes, 36%) en nuestro estudio fue similar a la reportada para los pacientes con metástasis hepáticas colorectal sometidos a resecciones

hepáticas extendida (45% durante 6-9 ciclos de quimioterapia) .³³ El número de pacientes impide realizar comparaciones válidas de mortalidad.

Colaboradores

C-HK fue el investigador principal, con GF interviniendo como coordinador del estudio. GF y C-HK fueron responsables del concepto y diseño del estudio GF, TG, WOB, FL, JTH, HL, AF, RK, TL, TH, DO, y C-HK aportaron pacientes. WOB, HL, AF, RK, JW, and HRR hicieron las evaluaciones quirúrgicas. CS realizó la evaluación radiológica. GF, JTH, and C-HK compiló y cotejó la información. GF and C-HK analizó la información. GF y FP analizó la evaluación quirúrgica. GF, C-HK, TG, TH, AF, WOB, FL y HL interpretaron la información. JS hizo el análisis KRAS, y EG hizo el análisis BRAF. GF y C-HK escribieron el manuscrito, el cuadro fue desarrollado con la ayuda de un escritor médico y fue aprobado por todos los autores.

Conflictos de interes

GF ha recibido reconocimientos por parte de Merck Serono, Pfizer, Sanofi-Aventis, Roche, y Amgen, ha proporcionado un papel de asesoramientos para Merck-Serono, Abbott and Roche, y ha recibido financiamiento para la investigación por parte de Merck Serono, Pfizer, and Sanofi-Aventis. TG ha recibido financiamiento para la investigación y reconocimientos por parte de Merck Serono. JTH ha recibido reconocimientos de Merck Serono, Pfizer, and Sanofi-Aventis. C-HK ha recibido financiamiento para la investigación por parte de Merck Serono, Pfizer, and Sanofi Aventis, WOB ha recibido financiamiento para la investigación por parte de Sanofi-Aventis and Roche. JS ha recibido reconocimientos por parte de Merck Serono, Pfizer, Sanofi-Aventis, y Roche, ha proporcionado asesoramientos para for Merck-Serono

y recibido apoyo para investigación por parte de Roche. Todos los demás actores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

Damos las gracias a todos los pacientes que aceptaron entrar en el estudio, a todos los investigadores de los sitios de estudio participantes, y los administradores de datos (especialmente Ute Schubert y Evelyn Franke) por su gran apoyo. Reconocemos el apoyo de Merck Serono, Sanofi Aventis y Pfizer, y también agradecemos a Paul Hoban por apoyar la escritura médica.

Referencias

- 1 O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96**: 1420-25.
- 2 Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; **230**: 309-18.
- 3 Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer* 1996; **77**: 1254-62.
- 4 Scheele J, Stang R, Altendorf Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; **19**: 59-71.
- 5 Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; **240**: 644-57.
- 6 Bilchik AJ, Poston G, Adam R, Choti MA. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 5320-21.
- 7 Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; **371**: 1007-16.
- 8 Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; **224**: 509-20.
- 9 Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1829-35.
- 10 Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; **94**: 982-99.
- 11 Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 9243-49.
- 12 Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004; **15**: 933-39.
- 13 Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; **16**: 1311-19.
- 14 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.
- 15 Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1408-17.
- 16 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**: 663–71. **10** www.thelancet.com/oncology **Published online November 25, 2009 DOI:10.1016/S1470-2045(09)70330-4** 17 Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 5705–12.
- 18 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**: 205–16.
- 19 Miranda E, Destro A, Malesci A, et al. Genetic and epigenetic changes in primary metastatic and nonmetastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006; **95**: 1101–07.
- 20 Simon R, Wittes RE. Methodologic guidelines for reports of clinical trials. *Cancer Treat Rep* 1985; **69**: 1–3.
- 21 Folprecht G, Lutz M, Schöffski 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**: 450–56.
- 22 Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1670–76.
- 23 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**: 2013–19.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 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**: 374–79.
- 27 Van Cutsem E, Lang I, D’Haens GR, et al. K-RAS status and efficacy in the CRYSTAL study: 1st-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFIRI with or without cetuximab. *Ann Oncol* 2008; **19**: abstr 710.
- 28 Köhne CH, Stroiakovski D, Chang-chien C, et al. Predictive biomarkers to improve treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Outcomes with cetuximab plus FOLFIRI in the CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 4068.
- 29 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.
- 30 Mentha G, Roth AD, Terraz S, et al. ‘Liver first’ approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg* 2008; **25**: 430–35.
- 31 Are C, Gonen M, Zazzali K, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg* 2007; **246**: 295–300.
- 32 Ruers T, van Coevorden F, Pierie J, et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): interim results of a randomised phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *J Clin Oncol* 2008; **26**: abstr 4012.
- 33 Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006; **243**: 1–7.

Reflección y Reacción

Comentario invitado

Quimioterapia de primera línea mejorada: Mejor opción para la cirugía?

El objetivo de la terapia sistémica es diferente en cáncer metastásico colorectal resecable e irresecable ¹. En pacientes con resecable, el objetivo es prolongar la supervivencia global así como el tiempo libre de enfermedad en comparación con la cirugía sola, mientras que en los pacientes inicialmente con no resecable, hay un objetivo doble: en primer lugar inducir la reducción del tumor que conduce a la resección secundaria, y en segundo lugar, para prolongar la supervivencia global libre de progresión. En *The Lancet Oncology today*, Folprecht y colegas ² informaron sobre la eficacia de cetuximab en combinación con quimioterapia en pacientes con metástasis hepáticas colorectales inicialmente no resecable.

Estudios previos han demostrado que los pacientes cuyos tumores se dan en segundo lugar resecable tienen 10 años de supervivencia global muy próxima a la de pacientes con tumores inicialmente resecables (23% vs 30%).³ Lograr este nivel de supervivencia global requiere tratamientos sistémicos agresivos y efectivos, ya que la probabilidad de lograr la resección está en correlación con la respuesta, y la supervivencia general, y el período libre de enfermedad, se da mejor en los casos en que la resección se logra después del tratamiento de primera línea que en los casos en que se necesitan líneas adicionales de tratamiento.^{4, 5} Por último, la terapia sistémica debe ser vigilada estrechamente y de acción rápida para evitar peligros potenciales,

tales como la desaparición de lesiones y la aparición de toxicidad de hígado inducida por quimioterapia.

La fase aleatoria 2 cetuximab en el tratamiento neo adyuvante de metástasis colorectal hepáticas no resecable (CELIM) evaluó la respuesta y tasas de resección en pacientes con enfermedad hepática limitada inicialmente no resecable tratados con una combinación de una mezcla citotóxica estándar más cetuximab. Como parte del diseño del estudio, los autores incluyeron un examen general de la resección de cada paciente por un equipo multidisciplinario de expertos radiólogos y cirujanos de inicio y exploraciones de tratamiento. 32% de los pacientes que se consideraron irresecable al inicio del estudio, con base a la evaluación por los equipos de trabajo locales, fueron considerados resecables por evaluadores centrales de examen velado. Además, sólo 27 de los 41 pacientes considerados resecables por centrales de revisión había sido operado de manera efectiva al final del estudio. Pero, en ocho de estos 27, la resección R0 no era posible. Por el contrario, en los siete pacientes que fueron operados que tuvieron revisión central negativa post- hoc, en cuatro se observó resección R0.

El enfoque original adoptado en el estudio CELIM ilustra muy bien la falta de consenso sobre la resección potencial y sugiere que la experiencia quirúrgica puede afectar significativamente el número final de pacientes resecados.

Como los criterios de resección varia, los resultados del estudio son tanto más importantes porque a nuestro entender son los primeros en demostrar de manera objetiva, mediante la revisión velada de los gráficos, en esta población seleccionada de pacientes con metástasis hepáticas limitadas, que la resección aumentó del 32% inicial a un 60% después de la

quimioterapia. Para estudiar la relación entre la respuesta y las tasas de resección, los autores hicieron un análisis de regresión y se encontró el resultado de la quimioterapia (respuesta confirmada) tenía un efecto estadísticamente significativo en la inducción de la resección ($p = 0,039$), mientras que el número de metástasis, resección hepática previa, grupo de tratamiento, e irresección técnica de metástasis no fueron predecibles. Sin embargo, el estudio podría ser demasiado pequeño como para detectar la función de estos y otros factores de predicción. Sin embargo, el 70% de respuesta en pacientes con tumores KRAS wild-type es muy alentador. Este resultado consolida las observaciones de CRYSTAL⁶ y los ensayos OPUS⁷ que reportaron 59% y 61% de las tasas de respuesta, respectivamente, en cánceres colorectal metastásico KRAS no resecable, y más del 70% de los pacientes con metástasis hepáticas limitadas que respondieron en el estudio CRYSTAL.

Estos resultados prometedores con regímenes que contienen cetuximab son el resultado de años de optimización para definir la población objetivo de esta droga. La alta proporción de pacientes que respondieron, y especialmente el 34% con una resección R0 en pacientes con enfermedad hepática limitada inicialmente no resecable,

representan lo que puede lograrse en esta indicación. Además, el número de resecciones R1 que conduce a una tasa de resección total del 46% puede considerarse un beneficio del tratamiento, ya que los informes recientes muestran beneficios similares de supervivencia a largo plazo entre resecciones R0 y R1.⁸ ¿Podemos esperar que el número de resecado aumente aún más en los pacientes con más de cinco lesiones o técnicamente difíciles?

Sería interesante ver en función de cada paciente cómo la respuesta a la quimioterapia afecta la resección, es decir, cuál es la ganancia para una lesión adherida a estructuras vasculares principales al inicio del estudio, frente a la ganancia para un paciente con enfermedad multifocal bilobar. También podría esperarse una mayor tasa de resección en el futuro por el desarrollo de equipos de cirujanos altamente especializados. Los ensayos futuros deben abordar la variable clínicamente relevante de supervivencia global, y comparar los regímenes que contienen productos biológicos como bevacizumab y cetuximab en combinación con quimioterapia.

Sabine Tejpar*, Eric Van Cutsem, Rene Adam
Digestive Oncology Unit, University Hospital
Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven,
Leuven, Belgium (ST, EVC); AP-HP Hôpital Paul
Brousse, Centre Hépatobiliaire and Department of
Medical Oncology, Villejuif, France (RA)
sabine.tejpar@uz.kuleuven.ac.be

The authors declared no conflicts of interest.

1 Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; **20**: 985–92.

2 Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised trial. *Lancet Oncol* 2009; published online Nov 25. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70330-4.

3 Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; **240**: 644–57.

4 Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between

- tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; **16**: 1311–19.
- 5 LiverMetSurvey. International Registry of Liver Metastases of Colorectal Cancer. <https://www.livermetsurvey.org/> (accessed Nov 23, 2009).
- 6 Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1408–17.
- 7 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**: 663–71.
- 8 Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg* 2008; **248**: 626–37.