

# Cetuximab más FOLFIRI en el Tratamiento de Cáncer Colorrectal Metastásico– Influencia de biomarcadores KRAS y BRAF sobre los resultados: Datos actualizados del estudio CRYSTAL

J. Van Cutsem,<sup>1</sup> I. Lang,<sup>2</sup> G. Folprecht,<sup>3</sup> M.P. Nowacki,<sup>4</sup> S. Cascinu,<sup>5</sup> I. Shchepotin,<sup>6</sup> J. Maurel,<sup>7</sup> D. Cunningham,<sup>8</sup> I. Celik,<sup>9</sup> C.H. Köhne<sup>10</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Bélgica; <sup>2</sup>National Institute of Oncology, Budapest, Hungría; <sup>3</sup>University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Alemania; <sup>4</sup>MSC Memorial Cancer Center, Warsaw, Polonia; <sup>5</sup>Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia; <sup>6</sup>National Cancer Institute, Kiev, Ukraine; <sup>7</sup>Hospital Clínic, Barcelona, España; <sup>8</sup>The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido; <sup>9</sup>Merck KGaA, Darmstadt, Alemania; <sup>10</sup>Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Alemania

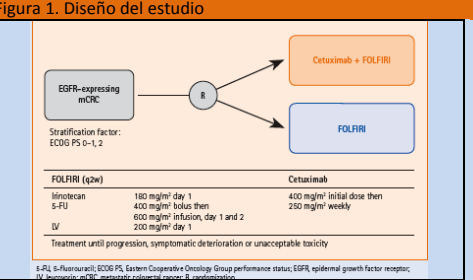
SCO GI 2010, Resumen No. 281

**Antecedentes**  
En el estudio CRYSTAL los pacientes con tumores KRAS no mutado (KRAS tw) presentaron significativamente una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad (razón de riesgo 0.68, p = 0.02) y una mayor probabilidad de respuesta tumoral (índice de probabilidad, 1.91) en el grupo cetuximab más FOLFIRI en comparación con el grupo FOLFIRI.<sup>1</sup>

El estudio CRYSTAL, confirmó resultados tempranos de los estudios aleatorios y de un solo brazo, de que la eficacia de cetuximab se limitaba a pacientes con tumores KRAS wt.<sup>2, 3, 4</sup>  
La serina-treonina quinasa BRAF, es un generador de efectos dirigido de KRAS. Las mutaciones del gen BRAF se han detectado en aproximadamente en 8% de tumores colorrectales y el estado de mutación BRAF, ha sugerido ser predictivo de la eficacia de cetuximab en pacientes pre-tratados.<sup>5</sup>

Aquí presentamos un análisis actualizado del estudio CRYSTAL con mayor tiempo de seguimiento y una población cada vez mayor de pacientes con tumores en los que el estado de mutación KRAS se ha determinado. El impacto de tumores con mutaciones BRAF en pacientes con tumores KRAS tw sobre la eficacia de cetuximab se investigó.

**Metas del Estudio**  
El objetivo primario del estudio fue evaluar si la supervivencia libre de progresión (PFS) de los pacientes que recibieron cetuximab más FOLFIRI fue superior a FOLFIRI solo.  
**Objetivos Secundarios**  
Comparación de los regímenes de tratamiento con respecto al tiempo de supervivencia global (OS), mejora del índice de respuesta (OR) y seguridad.  
Análisis retrospectivo de subgrupos se investigó en tumores para el estado de mutación KRAS/BRAF t el tiempo PFS, OR y OS.  
**MÉTODOS**  
Este fue un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico, fase II (figura 1).



**Pacientes**  
Los principales criterios de inclusión/exclusión de pacientes se reportados en el estudio.<sup>1</sup>  
**Análisis de mutación KRAS/BRAF del tumor**  
La determinación de las muestras para pruebas de KRAS y BRAF incrementó el uso de ADN extraído con formol y embebidos en parafina montados en secciones inicialmente preparadas para evaluar la expresión del EGFR del tumor

- Mutación KRAS en los codones 12/13 y mutaciones BRAF (V600E) se detectaron utilizando reacciones en cadena de polimerización y técnica de la curva de fusión
- **Análisis para los datos a la fecha de corte**
- Los datos del estudio CRYSTAL a la fecha de corte fueron: PFS (comité de revisión independiente), OR (comité de revisión independiente) el 27 de Julio de 2006, OS 31 de Mayo de 2009.

**RESULTOS**  
**Características de los datos basales (Tabla 1)**  
• El número de pacientes en los que el estado de mutación KRAS del tumor se determinó en un incremento de 540/1198 (45%), previamente publicado<sup>1</sup> de 1063 (89%).  
• El número de pacientes en los que el estado de mutación BRAF del tumor se determinó incrementó de 529/1198 (44%) previamente reportado<sup>7</sup> a 1000 (83%).  
• Mutaciones BRAF se detectaron en 60/1000 (6%) muestras tumorales de pacientes evaluables.  
-Un tumor de paciente mostró tanto mutación KRAS y BRAF  
• 666/1063 (63%) pacientes presentaron tumores KRAS wt  
• 625 tumores KARAS tw, se evaluaron para mutación BRAF -566 (91%) fueron BRAF wt  
-59 (9%) fueron BRAF mutado

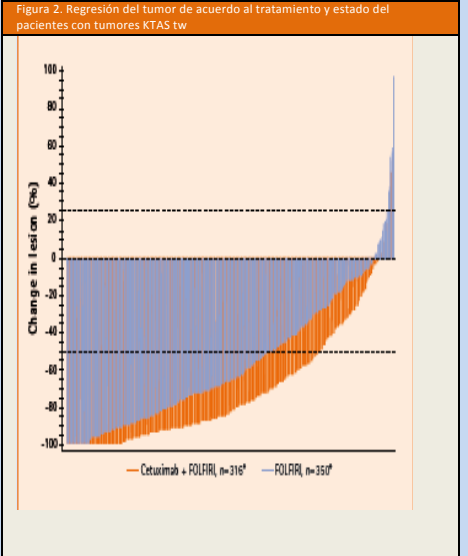
Característica (%)	KRAS wt (n=666)		KRAS wt/BRAF wt (n=566)		KRAS wt/BRAF mt (n=59)	
	FOLFIRI (n=350)	Cetuxima b + FOLFIRI (n=316)	FOLFIRI (n=289)	Cetuxima b + FOLFIRI (n=277)	FOLFIRI (n=33)	Cetuximab + FOLFIRI (n=26)
Genero						
Masculino	211 (60)	196 (62)	177 (61)	176 (64)	18 (55)	15 (58)
Femenino	139 (40)	120 (38)	112 (39)	101 (36)	15 (45)	11 (42)
Edad media	59	61	59	60	58	65
Rango	(19-84)	(24-79)	(19-84)	(24-79)	(25-75)	(34-79)
Categoría de edad						
<65 años	234 (96)	200(63)	194(67)	177(64)	22(67)	13(50)
≥65 años	116 (33)	116 (37)	95(33)	100(36)	11(33)	13(50)
ECOG PS 0/1	336 (96)	303 (96)	280(97)	266(96)	30(91)	26(100)
2	14 (4)	13 (4)	9(3)	11(4)	3(9)	0(0)
Metástasis en hígado	72 (21)	68 (22)	62 (22)	57 (21)	4 (12)	9 (35)
Sitios de la enfermedad	295 (84)	277 (88)	274(86)	245(88)	24(72)	21(81)
Quimioterapia adyuvante previa	73 (21)	80(25)	62(21)	75(27)	6(18)	4(15)

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

- Eficacia Clínica (Tabla 2)**
- La adición de cetuximab a FOLFIRI comparado con FOLFIRI solo en pacientes con KRAS wt muestra:
  - Mejora significativa del tiempo OS (tiempo medio de seguimiento 46.2 meses vs. 46.9 meses, respectivamente, figura3).
  - Mejora significativa del tiempo PFS (figura 4)
  - Mejora significativa en OR (figura 2)con una media de diferencia el el % de mejora de lesiones (basado en los criterios de la OMS) de 13.9
  - Se observó interacción significativa entre los resultados de tratamiento del estado de mutación KRAS para todas las variables de eficacia: respuesta tumoral (p=0.005), PFS (p=0.003) y OS (p=0.046)<sup>8</sup>
  - Pacientes con tumores BRAF mutados se asociaron con un pobre diagnóstico en ambos grupos de tratamiento (tabla 2)

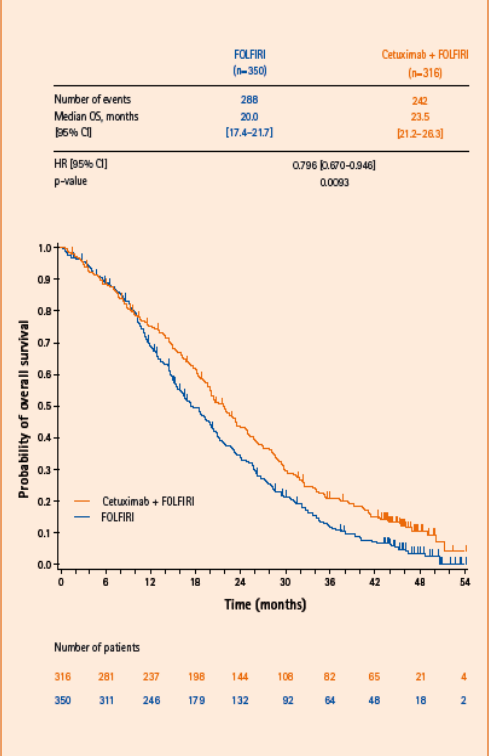
Característica n (%)	KRAS wt (n=666)		KRAS wt/BRAF wt (n=566)		KRAS wt/BRAF mt (n=59)	
	FOLFIRI RI (n=350)	Cetuximab + FOLFIRI RI (n=316)	FOLFIRI RI (n=289)	Cetuximab + FOLFIRI RI (n=277)	FOLFIRI RI (n=33)	Cetuximab + FOLFIRI RI (n=26)
OS time						
Median OS, months	20.0	23.5	21.6	25.1	10.3	14.1
[95% CI]	[17.4-21.7]	[21.2-26.3]	[20.0-24.9]	[22.5-28.7]	[8.4-14.9]	[8.5-18.5]
Hazard ratio	0.796		0.830		0.908	
[95% CI]	[0.670-0.946]		[0.687-1.004]		[0.557-1.624]	
p-value*	0.0093		0.0649		0.7440	
PFS time						
Median PFS, months	8.4	9.9	8.8	10.9	5.6	8.0
[95% CI]	[7.4-9.2]	[8.0-11.3]	[7.6-9.4]	[9.4-11.8]	[3.5-8.1]	[3.6-9.1]
Hazard ratio	0.896		0.679		0.934	
[95% CI]	[0.558-0.867]		[0.533-0.864]		[0.425-2.056]	
p-value*	0.0012		0.0016		0.8656	
Tumor response						
OR rate (%)	39.7	57.3	42.6	61.0	15.2	19.2
[95% CI]	[34.6-45.1]	[51.6-62.8]	[36.8-48.5]	[55.0-66.8]	[5.1-31.9]	[6.6-39.4]
Odds ratio	2.0693		2.1750		1.0842	
[95% CI]	[1.5154-2.8258]		[1.5505-3.0611]		[0.2644-4.4466]	
p-value <sup>†</sup>	<0.0001		<0.0001		0.9136	

\*Stratified log-rank test; <sup>†</sup>Cochran-Mantel-Haenszel test.  
CI, confidence interval; mt, mutante; OR, best overall response; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; wt, wild-type.



\*Pendiente los datos para 16 pacientes; \*\* Pendiente los datos para 21 pacientes

**Figura 3. Supervivencia Global de acuerdo al estado de mutación en pacientes con tumores KRAS wt**

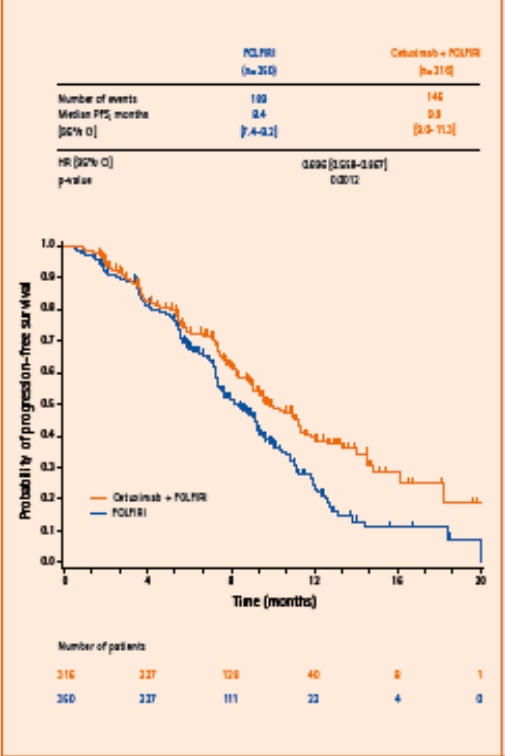


CI, intervalo de confianza; HR, razón de riesgo; OS, supervivencia global, wt no mutado

## Conclusiones

- Este último análisis muestra por primera vez en un estudio aleatorio que la adición de un agente específico (cetuximab) a FOLFIRI en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores KRAS wt mejora significativamente OS en comparación con FOLFIRI solo.
- Este análisis final confirma el estado de mutación de tumores KRAS a ser un factor predictivo en todas las variables de eficacia examinados para cetuximab en combinación con FOLFIRI
- El análisis sugiere que el estado de mutación BRAF a ser un factor de diagnóstico pobre en tratamiento de 1era línea de CCRm.
- Las pruebas de BRAF no pueden proporcionar ningún beneficio adicional como indicador predictivo de eficacia de cetuximab en el tratamiento de primera línea en combinación con quimioterapia.

**Figura 4. Supervivencia libre de progresión de acuerdo al tratamiento y estado del tumor en pacientes KRAS tw**



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

## Referencias

1. Van Cutsem E, et al. N Engl J Med 2009;360:1408-17.
2. Bokemeyer C, et al. J Clin Oncol 2009;27:663-71.
3. De Roock W, et al. Ann Oncol 2008;19:508-15.
4. Lièvre A, et al. J Clin Oncol 2008;26:374-9.
5. Roth A, et al. J Clin Oncol 2009 E-pub doi/10.1200/JCO.2009.23.3452.
6. Di Nicolantonio F, et al. J Clin Oncol 2008;26:5705-12.
7. Köhne C, et al. J Clin Oncol 2009;27(15s). Abstract 4068.
8. Lang I, et al. Eur J Cancer Suppl 2009;7(2):345. Abstract P-6078.

## Agradecimientos

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

