

# Cetuximab y Quimioterapia de 1era línea en pacientes ancianos y jóvenes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC): análisis en conjunto de los estudios CRYSTAL y OPUS.

G. Folprecht,<sup>1</sup> C.-H. Köhne,<sup>2</sup> C. Bokemeyer,<sup>3</sup> P. Rougier,<sup>4</sup> M. Schlichting,<sup>5</sup> S. Heeger,<sup>5</sup> E. Van Cutsem<sup>6</sup>

1 University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Alemania; 2 Klinikum Oldenburg, Oldenburg,Alemania; 3 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Alemania; 4 Hôpital Ambroise Paré, Paris, Francia; 5 Merck KGaA, Darmstadt, Alemania y; 6 University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Bélgica

ASMO 2010, Resumen, No. 597P

## Antecedentes

El análisis en conjunto de datos individuales de pacientes de los estudios CRYSTAL y OPUS, demostraron que cetuximab mejora significativamente la supervivencia global (OS), supervivencia libre de progresión (PFS) y mejora la tasas de respuesta global (ORR) cuando se añade al tratamiento de 1era línea en pacientes con CCRm con KRAS no mutado (tw).1

Aunque la edad media de inicio de la enfermedad de CCRm es >70 años, pacientes ancianos suelen ser no tratado, los índices de supervivencia a ser inferiores que los pacientes más jóvenes.2 Se investigó el efecto de la edad sobre la eficacia y seguridad de cetuximab en combinación con quimioterapia estándar de primera línea en pacientes con KRAS wt de los estudios CRYSTAL y OPUS.

## Objetivos del Estudio

Para investigar el efecto de la edad del paciente sobre la eficacia del tratamiento en pacientes con tumores KRAS tw, utilizando variables clave de eficacia de los estudios, PFS (OPUS) y OS (CRYSTAL), y variables secundarias definidas en los estudios.

## MÉTODOS

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir cetuximab en combinación con FOLFIRI (CRYSTAL)3 o FOLFOX4 (OPUS)4 o tratamiento estándar de primera línea solo.

El número de muestras evaluadas para el estado de mutación KRAS incrementó de 540/1198 (45%), previamente reportadas<sup>3</sup> a 1063 (89%) en el estudio CRYSTAL y de 2337/337 (69%) a 315 (93%) en el estudio OPUS.

Datos adicionales de supervivencia se encuentran disponibles para los estudios CRYSTAL y OPUS (ver estadísticas a continuación).<sup>1</sup>

Para cada estudio:

El análisis primario de PFS y ORR se basó sobre la tomografía computarizada o imágenes de resonancia magnética evaluadas por el comité de revisión independiente (IRC) y de acuerdo a los criterios definidos de la Organización Mundial de la Salud.

Los análisis adicionales de mutación del tumor se llevaron a cabo sobre el material extraído de las diapositivas previamente recogidos para evaluar la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico del tumor.

La mutación KRAS (codones 12/13) se detectó utilizando una reacción en cadena de polimerización y técnicas de curva fija.

## Consideraciones estadísticas.

El análisis de conjunto se llevó a cabo sobre los datos individuales de pacientes de los dos estudios.

El corte de edad se realizó a los <70 años para pacientes jóvenes y ≥70 años para pacientes ancianos.<sup>5</sup>

La fecha de corte del estudio CRYSTAL fue: PFS (IRC), ORR (ICR) el 27 de julio de 2006, OS el 30 de noviembre de 2008.

La comparación de los grupos de tratamiento se llevó a cabo con un modelo de proporción de riesgos Cox para OS y PFS, un modelo de regresión logística para ORR, que para ambos se estratificó por el estado de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) y efectos del estudio.

El análisis de sensibilidad comprendió un análisis de regresión multivariado ajustado por las co-variantes de los datos basales.

La razón de riesgo (HR) y razón de probabilidad se obtuvo por el modelo de regresión correspondiente para cada paciente estratificado por el estado ECOG PS y estudio.

La heterogeneidad de los efectos del tratamiento a través de las categorías de edad se exploró por la prueba de heterogeneidad para la interacción del tratamiento-edad e interacción estudio-tratamiento en el modelo de regresión correspondiente.

## RESULTADOS

### Pacientes

- De 845 pacientes KRAS tw en el análisis en conjunto, 700 (83%) eran <70 y 145 (17%) ≥70 años de edad.
- Los desequilibrios en las características para algunos pacientes al inicio del estudio no se observaron para los pacientes <70 y ≥ 70 años entre los grupos de tratamiento (Tabla 1).

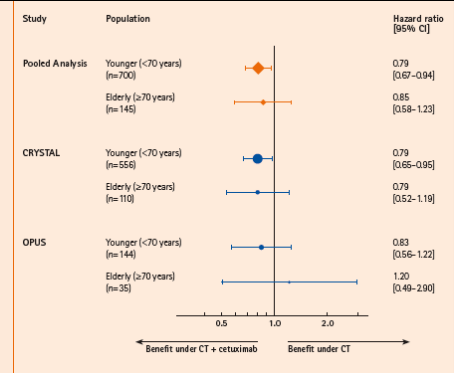
Tabla 1. Características del paciente al inicio en la población en conjunto				
Characteristics, n (%)	Younger (<70 years)		Elderly (≥70 years)	
	CT n=380	CT + cetuximab n=320	CT n=67	CT + cetuximab n=78
Sex				
Male	222 (58)	193 (60)	44 (66)	45 (58)
Female	158 (42)	127 (40)	23 (34)	33 (42)
Age, years				
Median (range)	58.0 (19–69)	58.0 (24–69)	73.0 (70–84)	73.0 (70–79)
ECOG PS				
0,1	363 (96)	305 (95)	60 (90)	74 (95)
2	17 (4)	15 (5)	7 (10)	4 (5)
No. metastatic sites				
≤2	312 (82)	279 (87)	58 (87)	65 (83)
>2	62 (16)	38 (12)	9 (13)	10 (13)
Missing	6 (2)	3 (0.9)	0	3 (4)
Liver metastasis only				
Yes	86 (23)	76 (24)	9 (13)	17 (22)
No	294 (77)	244 (76)	58 (87)	61 (78)
Leukocytes				
≤10,000/mm <sup>3</sup>	306 (81)	258 (81)	54 (81)	64 (82)
>10,000/mm <sup>3</sup>	64 (17)	52 (16)	12 (18)	12 (15)
Missing	10 (3)	10 (3)	1 (1)	2 (3)
Alkaline phosphatase				
≥300 U/L	56 (15)	39 (12)	5 (7)	4 (5)
<300 U/L	309 (81)	265 (83)	60 (90)	73 (94)
Missing	15 (4)	16 (5)	2 (3)	1 (1)
LDH				
Upper normal limit	151 (40)	142 (44)	32 (48)	36 (46)
Lower normal limit	189 (50)	141 (44)	27 (40)	37 (47)
Missing	40 (11)	37 (12)	8 (12)	5 (6)
Relevant medical history				
Yes	324 (85)	274 (86)	65 (97)	75 (96)
No	56 (15)	46 (14)	2 (3)	3 (4)

CT, quimioterapia; ECOG PS, estado Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, lactato deshidrogenasa.

### Eficacia

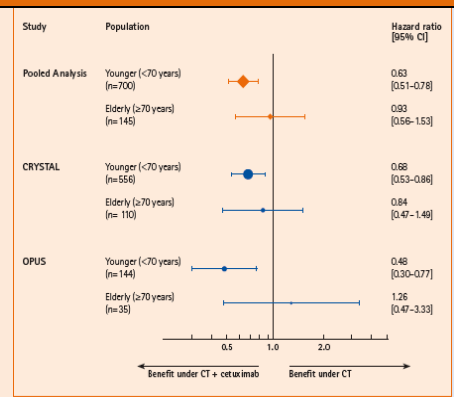
- No hubo significancia:
- Categoría de interacciones tratamiento-edad para OS (p=0.92), PFS (p=0.31) y ORR (p=0.22)
- Interacciones tratamiento-estudio para pacientes <70 años y ≥ 70 años para OS (p>0.40), PFS (p>0.19) y ORR (p>0.15)
- La eficacia por categoría de edad y grupo de tratamiento es resumido (tabla 2) y se muestra específicamente para:
- OS (figura 1&2), PFS (figura 3&4) y ORR (figura 5).
- Hallazgos similares de eficacia por categoría de edad y grupo de tratamiento fueron encontrados cuando el análisis se ajustó por las características basales en:
- Pacientes <70 años
- OS (HR 0.77), PFS (HR0.63) y ORR (razón de probabilidad 2.37).
- Pacientes ≥ 70 años:
- OS (HR 0.78), PFS (HR 0.92) y ORR (razón de probabilidad 1.58)
- El análisis multi-variado para ajustar co-variables de referencia confirman los efectos del tratamiento

Figura 1. Supervivencia global por edad y tratamiento de la población en conjunto de los estudios CRYSTAL y OPUS



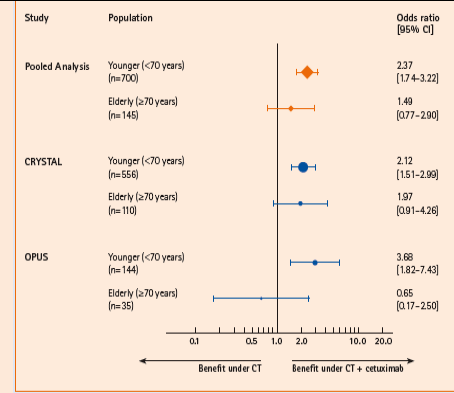
CI, intervalo de confianza; CT, quimioterapia; OS, supervivencia global.

Figura 3. Supervivencia libre de progresión por edad y tratamiento de la población en conjunto de los estudios CRYSTAL y OPUS



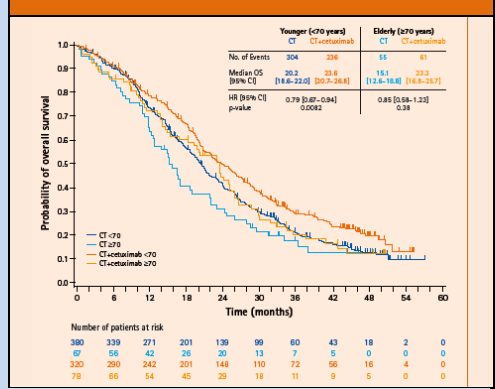
CI, intervalo de confianza; CT, quimioterapia; PFS, supervivencia libre de progresión.

Figura 5. Respuesta tumoral por edad y tratamiento de la población en conjunto de los estudios CRYSTAL y OPUS



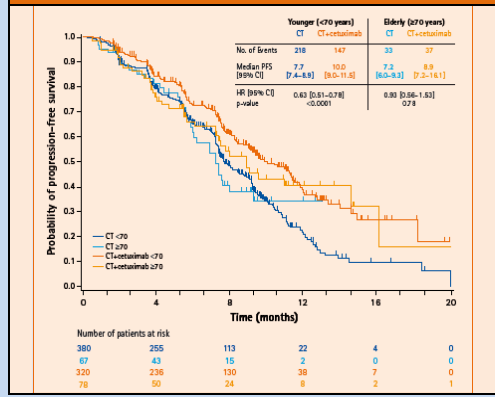
CI, intervalo de confianza; CT, quimioterapia.

Figura 2. Supervivencia global por edad y tratamiento de la población en conjunto



CI, intervalo de confianza; CT, quimioterapia; HR, razón de riesgo; OS, supervivencia global

Figura 4. Supervivencia libre de progresión por edad y tratamiento de la población en conjunto



CI, intervalo de confianza CT; quimioterapia, HR; razón de riesgo, PFS, supervivencia libre de progresión

## Seguridad

- El perfil de seguridad del tratamiento por categoría de edad se muestra en la tabla 3

Tabla 3. Seguridad en la población agrupada				
Parameters, n (%)	Younger (<70 years)		Elderly (≥70 years)	
	CT n=380	CT + cetuximab n=320	CT n=67	CT + cetuximab n=78
Grade 3/4 adverse events				
Neutropenia	90 (23.7)	100 (31.2)	24 (35.8)	26 (33.3)
Diarrhea*	30 (7.9)	41 (12.8)	10 (14.9)	18 (23.1)
Fatigue	18 (4.7)	13 (4.0)	5 (7.5)	2 (2.6)
All skin toxicity	3 (0.8)	81 (25.2)	1 (1.5)	18 (23.1)
60 day mortality	8 (2.1)	7 (2.2)	2 (3.0)	1 (1.3)

\* El índice de diarrea se agrupó principalmente por el estudio CRYSTAL donde se administró FOLFIRI. CT, quimioterapia.

Tabla 2. Resumen de los datos de eficacia de la población en conjunto.				
Characteristics	Younger (<70 years)		Elderly (≥70 years)	
	CT n=380	CT + cetuximab n=320	CT n=67	CT + cetuximab n=78
OS time				
Median, months	20.2	23.6	15.1	23.3
[95% CI]	[18.6–22.0]	[20.7–26.8]	[12.6–18.8]	[16.8–25.7]
Hazard ratio	0.79		0.85	
[95% CI]	[0.67–0.94]		[0.58–1.23]	
p-value	0.0082		0.38	
PFS time				
Median, months	7.7	10.0	7.2	8.9
[95% CI]	[7.4–8.9]	[9.0–11.5]	[6.0–9.3]	[7.2–16.1]
Hazard ratio	0.63		0.93	
[95% CI]	[0.51–0.78]		[0.56–1.53]	
p-value	<0.0001		0.78	
Tumor response				
ORR, %	38.4	59.1	38.8	50.0
[95% CI]	[33.5–43.5]	[53.5–64.5]	[27.1–51.5]	[38.5–61.5]
Odds ratio	2.37		1.49	
[95% CI]	[1.74–3.22]		[0.77–2.90]	
p-value	<0.0001		0.23	

CI, intervalo de confianza; CT, quimioterapia; PFS, supervivencia libre de progresión; ORR, mejoró en el índice de respuesta global; OS, supervivencia global.

## Conclusiones

- En este análisis de datos individuales de pacientes en conjunto de los estudios CRYSTAL y OPUS, no se reportó interacción tratamiento-edad
- La adición de cetuximab a quimioterapia estándar de primera línea tiende a una mejora significativa a través de las variables examinadas de eficacia en pacientes <70 años de edad con CCRm t KRAS wt
- En pacientes ≥70 años se observó una mejora en la eficacia por la adición de cetuximab a quimioterapia, sin embargo, no demostró significancia estadística en comparación con la observada en pacientes <70 años de edad
- El valor pronóstico de categoría de la edad con respecto al OS no se excluyó
- No se encontraron diferencias marcadas entre los perfiles de toxicidad de los grupos de tratamiento por edad del paciente

## Referencias

- Bokemeyer C, et al. J Clin Oncol 2010;28:15s (suppl;abstr 3506).
- Papamichail D, et al. Ann Oncol 2009;20:5-16.
- Van Cutsem E, et al. N Engl J Med 2009;360:1408-17.
- Bokemeyer C, et al. J Clin Oncol 2009;27:663-71.
- Goldberg R, et al. J Clin Oncol 2006;24:4085-91.

## Agradecimientos

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

