

Meta-análisis de los estudios CRYSTAL y OPUS, combinación de cetuximab con quimioterapia (CT) como tratamiento de 1ª línea para pacientes (pts) con cáncer colorrectal metastásico (CCRm): Resultados de acuerdo al estado de mutación KRAS y BRAF

E. Van Cutsem,¹ P. Rougier,² C.H. Köhne,³ C. Stroh,⁴ M. Schlichting,⁴ C. Bokemeyer⁵
¹ University Hospital Gasthuisberg, Digestive Oncology Unit, Leuven, Belgium; ² Hôpital Ambroise Paré, Oncology, Boulogne, France; ³ Klinikum Oldenburg, Oncology, Oldenburg, Germany; ⁴ Merck KGaA, Darmstadt, Germany; ⁵ Universitätsklinikum Eppendorf, Department of Oncology and Hematology, Hamburg, Germany

ECCO 15 – ESMO 34 2009, Resumen No. 6.077

Resumen (actualización)

Antecedentes
Los estudios CRYSTAL y OPUS demostraron que la adición de cetuximab a CT (FOLFIRI o FOLFOX4, respectivamente) como tratamiento de 1ª línea para CCRm reduce significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad y aumenta la posibilidad de respuesta, en comparación con CT sola, en pts con tumores KRAS de tipo nativo (wt).
El objetivo del meta-análisis actual fue evaluar el tiempo de supervivencia global (OS), tiempo de supervivencia libre de progresión (PFS) y mejora en el índice de respuesta global (OR) en la población combinada de CRYSTAL y OPUS, de acuerdo con el estado de mutación KRAS. Los estados de mutación de tumores BRAF serán investigados para evaluar el valor pronóstico de los efectores de la actividad KRAS sobre la eficacia del tratamiento.

Material y Métodos

El meta-análisis se realizó sobre la actualización de los datos individuales por pacientes para OS y el estado de mutación de KRAS en el tumor de los dos estudios aleatorios controlados para variable primaria de eficacia clínica: PFS (CRYSTAL) y mejora OR (OPUS), complementado por el tiempo de supervivencia global. Las definiciones primarias fueron empleadas, según lo previsto por los protocolos del estudio individual. En ambos estudios, el análisis principal de PFS y mejora de OR se basó sobre una revisión independiente de radiología por un comité evaluador. La razón de riesgo (HR) para el efecto del tratamiento sobre OS y PFS se obtuvieron por la aplicación de un modelo de riesgos proporcionales Cox sobre los datos individuales por paciente, que se ajustaron por el estudio y por una estratificación común aleatoria, estado ECOG. Los índices de probabilidad para efecto del tratamiento sobre OR se obtuvieron mediante la realización de una regresión logística de datos individuales de los pacientes utilizando el mismo ajuste. Las mutaciones en KRAS (codones 12/13) y BRAF (codón 600) se detectaron por la mutación específica de qPCR.

Resultados

El meta-análisis de 845 pts con tumores KRAS tw demostraron que la adición de cetuximab a CT, proporcionó un beneficio significativo para las variables primarias del estudio; PFS y OR, y para OS cuando se compara con los pacientes que recibieron CT sola. En general, la adición de cetuximab a CT en pts con tumores KRAS tw redujo significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad en un 34% (HR 0.66, IC 95%: [0.55-0.80], p<0.0001) y el aumento de la probabilidad de lograr una respuesta por >2-veces (índice de probabilidad 2.16; 95% CI: [1.64-2.86]; p<0.0001) en comparación con los pacientes que recibieron CT sola. Por otra parte el OS fue significativamente mayor en pacientes con KRAS wt que recibieron cetuximab más CT, en comparación con aquellos que reciben CT sola (HR 0.81; 95% CI [0.69-0.94], p=0.006). Las pruebas de heterogeneidad no indicaron diferencia alguna en el efecto del tratamiento entre los estudios. Un análisis del impacto del estado de mutación BRAF sobre la actividad de cetuximab está en curso y será presentado en una fecha posterior.

Conclusiones

Los resultados del meta-análisis concentra los resultados obtenidos de la población de pacientes de CRYSTAL y OPUS con tumores KRAS tw. Adicionar cetuximab a CT reduce significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad, aumenta las posibilidades de respuesta y mejora el OS en el tratamiento de 1ª línea de CCRm.

ANTECEDENTES

- El onco-gen KRAS aproximadamente en el 30% de cáncer colorrectal (CCR) es mutado.¹
- Los estudios aleatorizados, controlados CRYSTAL2 y OPUS3 muestran que la adición del anticuerpo monoclonal IgG1,

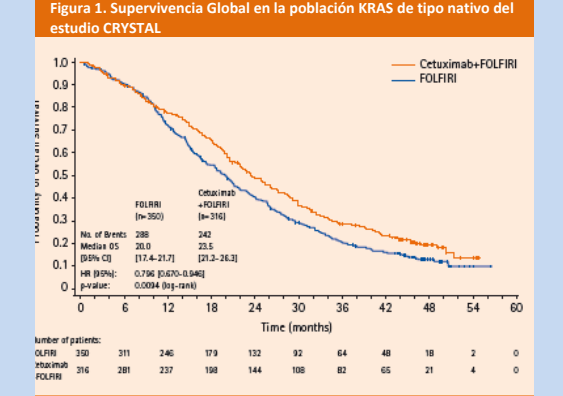
Resultados

Datos de eficacia del estudio CRYSTAL

- Los datos del análisis del estudio CRYSTAL demostraron que los pacientes KRAS de tipo nativo al añadir cetuximab a FOLFIRI mejoró significativamente el OR y PFS, dando lugar a una mejora significativa en OS en comparación con pacientes que recibieron FOLFIRI solo (tabla 1 & figura 1)

Tabla 1 Datos de Eficacia del estudio CRYSTAL				
	KRAS wild-type		KRAS mutant	
	Cetuximab + FOLFIRI (n=316)	FOLFIRI (n=350)	Cetuximab + FOLFIRI (n=214)	FOLFIRI (n=183)
OS time				
Median OS (months)	23.5	20.0	16.2	16.7
HR	0.796		1.035	
[95% CI]	[0.670-0.946]		[0.834-1.284]	
p-value*	0.0094		0.7551	
PFS time				
Median PFS (months)	9.9	8.4	7.4	7.7
HR	0.696		1.171	
[95% CI]	[0.558-0.867]		[0.887-1.544]	
p-value*	0.0012		0.2661	
Tumor response				
OR rate (%)	57.3	39.7	31.3	36.1
Odds ratio	2.0693		0.8220	
[95% CI]	[1.5154-2.8258]		[0.5441-1.2419]	
p-value**	<0.0001		0.3475	

*Valor p estratificado log-rango, ** prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel, CI intervalo de confianza; HR, razón de riesgo; OR mejora de la respuesta global, OS; supervivencia global, PFS supervivencia libre de progresión



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

Eficacia de los datos del estudio OPUS.

- Los datos del análisis del estudio OPUS demostraron que los pacientes con KRAS de tipo nativo, al añadir cetuximab a FOLFOX4 mejoró significativamente OR, PFS, dando lugar a una mejora no significativa en OS en comparación con pacientes que recibieron FOLFOX4 solo (tabla 2 & figura 2).

Tabla 2. Datos de Eficacia del estudio OPUS

Figura 3. Meta-análisis de datos colectados OS en pacientes con KRAS de tipo nativo de los estudios CRYSTAL y OPUS

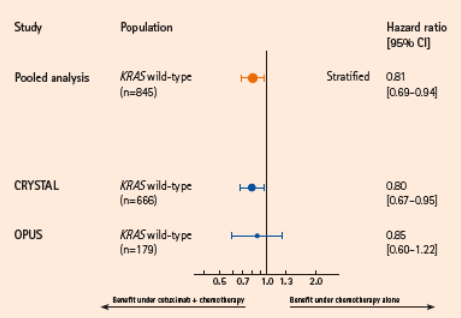


Figura 4. Meta-análisis de datos colectados PFS en pacientes con KRAS de tipo nativo de los estudios CRYSTAL y OPUS

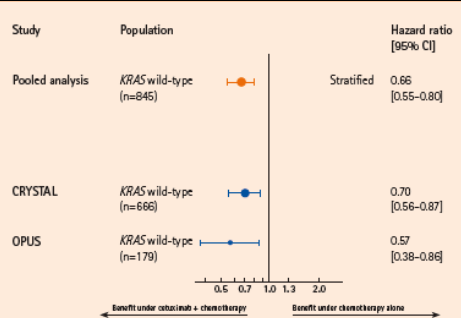
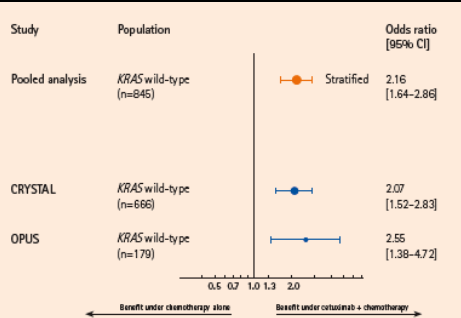


Figura 5. Meta-análisis de datos colectados OR en pacientes con KRAS de tipo nativo de los estudios CRYSTAL y OPUS



La diferencia en el beneficio obtenido de los que recibieron cetuximab más quimioterapia en pacientes con tumores KRAS de tipo nativo comparado con los que recibieron quimioterapia sola fue significativa para cada variable de eficacia (tabla 3)

Tabla 3. Resumen del meta-análisis de las variables de eficacia en pacientes con tumores KRAS de tipo nativo de los estudios CRYSTAL y OPUS.

Endpoints	HR/Odds ratio*	[95% CI]	p-value**	Heterogeneity p-value*
OS	0.81	[0.69-0.94]	0.0062	0.70
PFS	0.66	[0.55-0.80]	<0.0001	0.33
OR	2.16	[1.64-2.86]	<0.0001	0.56

* HR de cetuximab + quimioterapia / quimioterapia sola, índice de probabilidad de cetuximab + quimioterapia / quimioterapia sola.
** Prueba de razón de verosimilitud en el efecto del tratamiento en el modelo estratificado proporcional de Cox

cetuximab, al receptor del factor de crecimiento (EGFR), a la terapia estándar de quimioterapia basada en irinotecan u oxaliplatino como tratamiento de primera línea, mejora la eficacia en pacientes con tumores *KRAS* de tipo nativo.

- El Meta-análisis de estudios aleatorios son un componente importante de la medicina basada en la evidencia y análisis de datos agrupados de cada paciente que pueden ser útiles para proporcionar una estimación más precisa de los efectos del tratamiento en general, para justificar los efectos por el interés de la población, y para destacar o confirmar diferencias entre los tratamientos mediante el aumento de la potencia estadística y así proporcionar una evaluación más objetiva del beneficio del tratamiento.^{4,5}
- El efecto del estado de mutación *KRAS* y *BRAF* (un efector derivado de *KRAS*) del tumor sobre la supervivencia libre de progresión (PFS), mejora en el índice de respuesta (OR) y supervivencia global (OS), en pacientes que recibieron cetuximab más quimioterapia estándar de 1ª línea, se investigó aún más en este meta-análisis de los datos colectados de las poblaciones de CRYSTAL y OPUS.
- La determinación del estado de mutación *BRAF* está en curso y se presentarán en otras publicaciones.
- En comparación con los resultados de los estudios publicados anteriormente, la tasa de comprobación de mutación *KRAS*, ha mejorado la supervivencia y los datos más recientes se han utilizado para el análisis de variables de eficacia y estado de mutación *KRAS*.

OBJETIVO

- El objetivo de este meta-análisis fue investigar los efectos del estados de mutación *KRAS* sobre la eficacia de cetuximab, utilizando variables claves de eficacia de los dos estudios: PFS (CRYSTAL) y OR (OPUS), y variables secundarias como se definió en el protocolo de los estudios.

MÉTODOS

- Los estudios CRYSTAL y OPUS fueron publicados previamente.^{2,3} Los pacientes fueron aleatorizados para recibir cetuximab en combinación con FOLFIRI (CRYSTAL) o FOLFOX (OPUS) o tratamiento estándar de primera línea solo.
- Los datos de supervivencia adicionales están disponibles para los estudios CRYSTAL y OPUS (ver a continuación estadísticas)
- Para cada estudio, el análisis primario de PFS y OR se baso sobre tomografía computarizada o imágenes de resonancia magnética (MRI), como evaluación por un comité de radiología de revisión independiente (IRC).
- Para ambos estudios el análisis de mutación tumoral adicional se realizó sobre el material extraído de frotis previamente teñidos y colectados para evaluar la expresión del estado del receptor EGFR en el tumor.
- La presencia de mutaciones *KRAS* en los codones 12/13 se determinaron utilizando una reacción cuantitativa de mutación-específica c polimerasa (reacción en cadena qPCR), método de sujeción y de la curva de fusión.^{2,3}

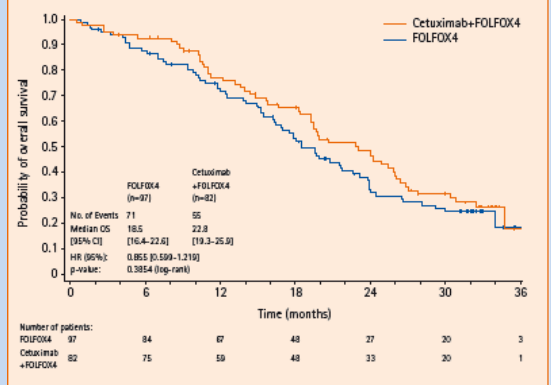
Estadísticas

- La meta-análisis se realizó sobre los datos individuales por paciente de los dos estudios.
- Los datos del estudio CRYSTAL se obtuvieron de las siguientes fechas: PFS (IRC), OR (IRC) el 27 de Julio de 2006., OS el 31 de Mayo de 2009 y *KRAS* el 28 de Agosto de 2009.
- Los datos del estudio OPUS se obtuvieron de las siguientes fechas:PFS (IRC), OR (IRC) del 1 de Marzo de 2007, OS del 30 de Noviembre de 2008 y *KRAS* del 12 de Agosto de 2009.
- El modelo proporcional de riesgos Cox y el modelo de regresión logística fueron estratrtificados por la estratificación común de aleatorización, i.e. se empleo Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS), para estimar la razón de riesgo (HR) para el efecto del tratamiento en términos de OS, PFS, y OR, respectivamente.
- Los grupos de tratamiento se compararon mediante una prueba de estratificación log-rango para OS y PFS y para OR la prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel.
- Análisis de sensibilidad comprendió un estudio aleatorio y fijo estudio del modelo de efectos.
- La heterogeneidad entre los estudios fue evaluada por ensayos para el tratamiento por el estudio de interacción.

	<i>KRAS</i> wild-type		<i>KRAS</i> mutant	
	Cetuximab + FOLFOLK4 (n=82)	FOLFOLK4 (n=27)	Cetuximab + FOLFOLK4 (n=77)	FOLFOLK4 (n=55)
OS time				
Median OS (months)	22.8	18.5	13.4	17.5
HR	0.855		1.290	
[95% CI]	[0.599-1.219]		[0.873-1.908]	
p-value*	0.3854		0.2304	
PFS time				
Median PFS (months)	8.3	7.2	5.5	8.6
HR	0.867		1.720	
[95% CI]	[0.375-0.856]		[1.104-2.679]	
p-value*	0.0094		0.0153	
tumor response				
OR rate (%)	57.3	34.0	33.8	52.5
Odds ratio	2.8512		0.4891	
[95% CI]	[1.3759-4.7186]		[0.2289-0.9244]	
p-value**	0.0027		0.0290	

*Valor p estratificado log-rango, ** prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel, CI intervalo de confianza; HR, razón de riesgo; OR mejora de la respuesta global, OS; supervivencia global, PFS supervivencia libre de progresión

Figura 2. Supervivencia Global en la población *KRAS* de tipo nativo del estudio OPUS



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

Datos de eficacia del meta-análisis de los estudios CRYSTAL y OPUS

- Se realizó un meta-análisis sobre 845 pacientes con tumores KTAS de tipo nativo de los estudios CRYSTAL y OPUS.
- El análisis de los datos individuales por paciente de los estudios CRYSTAL y OPUS demostraron que los pacientes con tumores *KRAS* de tipo nativo experimentaron mayores beneficios en términos de OS (figura 3), PFS (figura 4) e índice OR (Figura 5) cuando se añadió cetuximab + quimioterapia, en comparación con pacientes que recibieron quimioterapia sola.

#Combinados (estratificado): Prueba de razón de verosimilitud en la interacción tratamiento del estudio en el modelo estratificado proporcional de Cox. HR, razón de riesgo; OR, mejora de la respuesta global; OS, supervivencia global; PFS, supervivencia libre de progresión.

- El efecto del tratamiento no varía en los estudios como lo indica el valor-p no significativo al probar la heterogeneidad
- Los resultados del análisis de sensibilidad para modelos de efectos fijos o aleatorios fueron casi idénticos tanto, confirmando la robustez de los resultados obtenidos.

Conclusiones

- Los pacientes en el estudio CRYSTAL con tumores *KRAS* de tipo nativo, a la adición de cetuximab a FOLFIRI mejoró significativamente el OS en comparación con los pacientes que recibieron FOLFIRI solo.
- Los pacientes en el estudio OPUS con tumores *KRAS* de tipo nativo, a la adición de cetuximab a FOLFIRI llevo a un incremento en el tiempo de supervivencia mayor a 4 meses, aunque esta diferencia no estadísticamente significativa.
- Este meta-análisis concentra los resultados obtenidos de la población de pacientes de CRYSTAL y OPUS con tumores *KRAS* tw. Adicionar cetuximab a CT reduce significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad, aumenta las posibilidades de respuesta y mejora el OS en el tratamiento de 1ª línea de CCRm.
- En el meta-análisis una mejora significativa en OS fue demostrada por los pacientes con *KRAS* de tipo nativo que recibieron cetuximab más quimioterapia comparada con quimioterapia sola.
- Este meta-análisis confirma la consistencia de los beneficios para todas variables obtenidas con cetuximab añadido a quimioterapia de primera línea en pacientes con tumores *KRAS* de tipo nativo en CCRm

REFERENCIAS

- Lea IA, et al. Carcinogenesis 2007;28:1851-8.
- Van Cutsem E, et al. N Engl J Med 2009;360:1408-17.
- Bokemeyer C, et al. J Clin Oncol 2009;27:663-71.
- Lyman GH and Kuderer NM. Med Res Methodol 2005;5:14.
- Egger M and Smith D. BMJ 1997;315:1371-4.