

Quimioterapia, Bevacizumab, y Cetuximab en Cáncer Colorrectal Metastásico

Jolien Tol, M.D., Miriam Koopman, M.D., Annemieke Cats, M.D., Ph.D., Cees J. Rodenburg, M.D., Ph.D., Geert J.M. Creemers, M.D., Ph.D., Jolanda G. Schrama, M.D., Frans L.G. Erdkamp, M.D., Ph.D., Allert H. Vos, M.D., Cees J. van Groenigen, M.D., Ph.D., Harm A.M. Sinnige, M.D., Ph.D., Dirk J. Richel, M.D., Ph.D., Emile E. Voest, M.D., Ph.D., Jeroen R. Dijkstra, B.Sc., Marianne E. Vink-Börger, M.Sc., Ninja F. Antonini, M.Sc., Linda Mol, M.Sc., Johan H.J.M. van Krieken, M.D., Ph.D., Otilia Dalesio, M.Sc., and Cornelis J.A. Punt, M.D., Ph.D.

RESUMEN

Antecedentes

La quimioterapia basada en fluoropirimidina más el factor de crecimiento endotelial anti-vascular (VEGF), el anticuerpo bevacizumab es el tratamiento estándar de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico. Se estudió el efecto de la adición del receptor del factor de crecimiento anti-epidérmico (EGFR), el anticuerpo cetuximab, a una combinación de capecitabina, oxaliplatino y bevacizumab para el cáncer colorrectal metastásico.

Metodos

Asignamos aleatoriamente a 755 pacientes con cáncer colorrectal metastásico no tratado previamente, en capecitabina, oxaliplatino y bevacizumab (régimen CB, 378 pacientes) o el mismo régimen más cetuximab semanal (régimen CBC, 377 pacientes). La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión. El estado de mutación de KRAS fue evaluado como un factor de predicción del resultado.

Resultados

La media de supervivencia libre de progresión fue de 10.7 meses en el grupo CB y 9.4 en el grupo CBC ($P = 0.01$). Las puntuaciones de calidad de vida fueron inferiores en el grupo CBC. La supervivencia general y las tasas de respuesta no difirieron significativamente en los dos grupos. Los pacientes tratados en el grupo CBC tuvieron mas eventos adversos grado 3 o 4, que fueron atribuidos a los efectos adversos cutaneos relacionados con cetuximab. Los pacientes tratados con cetuximab que tenían tumores que con una mutación de KRAS tuvieron una disminución significativa de la supervivencia libre de progresión en comparación con los pacientes tratados con cetuximab con tumores KRAS de tipo salvaje, o pacientes con tumores KRAS mutado, en el grupo CB.

Conclusiones

La adición de cetuximab a capecitabina, oxaliplatino y bevacizumab resultó en una supervivencia libre de progresión significativamente mas corta y una calidad de vida inferior. El estado de Mutación de KRAS fue un predictor del resultado en el grupo de cetuximab. (ClinicalTrials.gov número, NCT00208546.)

Desde el Centro Médico de la Universidad Radboud Nijmegen, Nijmegen (J.T., M.K., J.R.D., M.E.V.-B., J.H.J.M.K., C.J.A.P.), el Instituto de Cáncer de los Países Bajos, Amsterdam (N.F.A. A.C., O.D.); Centro Médico Meander, Amersfoort (C.J.R.); Hospital Catharina, Eindhoven (G.J.M.C.); Hospital Spaarne, Hoofddorp (J.G.S.); Hospital Maasland, Sittard (F.L.G.E.); Hospital Bernhoven, Oss (A.H.V.), Centro Médico Libre de la Universidad, Amsterdam (C.J.G.), Hospital Jeroen Bosch-Hertogenbosch (A.M.H), Centro Médico de Amsterdam, Amsterdam (D.J.R.), Centro Médico de la Universidad, Utrecht (E.E.V.), y el Centro de Comprensión de Cáncer East, Nijmegen (L.M.) - todo en los Países Bajos. Dirección para solicitud de reimpresiones al Dr. Punt en el Departamento de Oncología Médica, Centro Médico de la Universidad Radboud Nijmegen, C.P. 9101, 6500 HB Nimega, Países Bajos, o en c.punt@onco.umcn.nl.

N Engl J Med 2009;360:563-72.

Derechos de autor © 2009 Sociedad Médica de Massachusetts.

Fluoropirimidinas (e.g., fluorouracilo y capecitabina), irinotecan, and oxaliplatin son los fármacos citotóxicos estándar utilizados en el tratamiento del cáncer colorrectal metastático.^{1,2} La combinación de capecitabina y oxaliplatino es similar a la combinación de fluorouracilo y capecitabina en eficacia y seguridad.^{3,4} Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF),⁵⁻⁷ combinado con quimioterapia basada en fluoropirimidina ahora es el tratamiento de primera línea estándar para el cáncer colorrectal metastático. El cetuximab, un anticuerpo quimérico IgG1 monoclonal contra el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), tiene eficacia como monoterapia y en combinación con irinotecán en pacientes resistentes a irinotecán.^{8,9} Evaluamos de manera prospectiva la adición de cetuximab a capecitabina, oxaliplatino y bevacizumab como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastático (estudio CAIRO2).

Metodos

Pacientes

Los pacientes elegibles fueron mayores de 18 años de edad, con carcinoma de colon o rectal comprobado histológicamente, enfermedad metastásica no susceptible a cirugía curativa, tumor medible, no tratados previamente con quimioterapia sistémica para la enfermedad metastásica, Estado de desempeño de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 0 o 1, no tratados con quimioterapia adyuvante en los 6 meses anteriores a la aleatorización, y función adecuada de la médula ósea, el hígado y renal. Se excluyeron a los pacientes si tenían neuropatía sensorial mayor a grado 1, intolerancia previa de la quimioterapia adyuvante, metástasis sintomática del sistema nervioso central, diátesis hemorrágica, trastornos de coagulación, enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, o cualquier otro tipo de cáncer dentro de los 5 años previos, con excepción del carcinoma de piel de células basales o escamosas tratado adecuadamente o del carcinoma in situ del cuello uterino.

Diseño del estudio

Este estudio abierto, aleatorizado, fase 3 se realizó en 79 centros en los Países Bajos. Los pacientes Elegibles fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir tratamiento con o sin cetuximab. La aleatorización se realizó de manera centralizada por una técnica minimización con estratificación de acuerdo al nivel sérico de lactato deshidrogenasa (normal o anormal, de acuerdo con los valores de corte de cada

centro individual), quimioterapia adyuvante previa (sí o no), número de órganos afectados (uno o más de uno), y un centro de tratamiento. El estudio fue aprobado por el Comité de Derechos Humanos relacionados con la Investigación Arnhem-Nijmegen y por las juntas locales de revisión institucional. Un comité independiente de monitoreo de datos y seguridad evaluó todos los eventos adversos serios. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado antes de entrar en el estudio.

Bevacizumab fue donado por Roche, y cetuximab fue donado por Merck Serono. Los patrocinadores del estudio fueron informados de los resultados del estudio, pero no contribuyeron en ninguna fase del diseño del estudio; la recopilación, el análisis, y en interpretación de los datos; o la redacción del manuscrito.

Tratamiento y Pruebas

El tratamiento para el grupo de capecitabina-bevacizumab (CB) consistía de 1000 mg de capecitabina por metro cuadrado de superficie corporal, administrada por vía oral dos veces al día en los días 1 a 14; 130 mg de oxaliplatino por metro cuadrado, por vía intravenosa en el día 1, y 7.5 mg de bevacizumab por kilogramo de peso corporal, administrada por vía intravenosa en el día 1. El tratamiento para el grupo de capecitabina-bevacizumab-cetuximab (CBC) consistía en el mismo régimen de capecitabina, oxaliplatino y bevacizumab más 400 mg de cetuximab por metro cuadrado, por vía intravenosa el día 1 del primer ciclo de tratamiento, seguido de 250 mg de cetuximab por metro cuadrado dado semanalmente a partir de entonces. Todos los ciclos de tratamiento fueron administrados cada 3 semanas. En ambos grupos de tratamiento, el oxaliplatino se administró durante un máximo de seis ciclos para prevenir la neurotoxicidad sensorial periférica grave, y a partir del ciclo 7, la dosis de capecitabina se aumentó a 1250 mg por metro cuadrado.

Los efectos adversos se clasificaron de acuerdo con los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional de Cáncer, versión 3.0. Las reducciones de la dosis debido a eventos adversos fueron realizadas por cada agente como se especifica en el protocolo del estudio. Un efecto adverso cutáneo relacionado con cetuximab se definió como cualquier efecto adverso cutáneo con excepción del síndrome mano-pie. Se realizó una revisión central de las listas de todos los pacientes que murieron dentro de los 30 días después de la última administración de los fármacos del estudio y cuya muerte estuvo acompañada por cualquier otro evento además de la progresión de la enfermedad, independientemente de la causa reportada. Los resultados de la revisión central se presentaron al comité independiente de monitoreo de datos y seguridad para la evaluación final.

Un análisis intermedio de seguridad en los primeros 400 pacientes ha sido publicado.¹⁰

La respuesta del tumor fue evaluada por los investigadores locales cada 9 semanas con el uso de tomografía computarizada, de acuerdo con los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST).¹¹

La tasa de respuesta general fue definida como la tasa de todas las respuestas, incluyendo una respuesta completa y parcial. El control de la enfermedad se definió como respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable como la mejor respuesta. El tratamiento se continuó hasta la aparición de progresión de la enfermedad, muerte, o eventos adversos inaceptables, lo que ocurriera primero. A los pacientes cuyo tratamiento fue interrumpido por razones distintas a la progresión de la enfermedad se les evaluó su respuesta cada 3 meses. La intensidad de la dosis relativa se definió como la relación entre la dosis administrada a la dosis prevista. La calidad de vida fue evaluada por el cuestionario de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del de la Calidad de Vida del Cáncer al inicio dentro de las 2 semanas anteriores a la aleatorización y cada 9 semanas de allí en adelante hasta el final del tratamiento del estudio.

El material tumoral fijado a formalina, incrustado en parafina se obtuvo de pacientes en los que el tejido del tumor primario diseccionado estaba disponible. Se extrajo el ADN del tejido tumoral para el análisis de la mutación de KRAS (véase el Anexo Complementario, disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org).

La expresión del EGFR se determinó mediante un ensayo inmunohistoquímico de microarrays de tejidos con el uso del kit pharmDx EGFR (Dako), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. PowerVision (inmunológica) fue utilizado como método de visualización. De conformidad con las guías de pharmDx, los tumores que muestran más del 1% de células teñidas de EGFR membranoso se considera positivo.

Análisis Estadístico

La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión, que se define como el intervalo desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la progresión de la enfermedad, muerte, o el último seguimiento, lo que ocurra primero. Se estima que con 540 eventos (progresión o muerte), una prueba de rango logarítmico de dos caras a un nivel de significancia del 5% tendrían un poder del 80% para detectar una diferencia en la media de supervivencia libre de progresión de 11 a 14 meses (índice de riesgo, 0.79). En el supuesto de un periodo de acumulación y de seguimiento de 36 meses, planeamos incluir

aproximadamente 750 pacientes en el estudio. Las variables secundarias fueron la supervivencia general, seguridad, tasa de respuesta, calidad de vida, y la influencia del estado mutacional de KRAS y la expresión de EGFR en muestras de tumor en el resultado. Los pacientes no elegibles o pacientes que se retiraron del consentimiento de informado fueron excluidos de todos los análisis. Los datos de los pacientes elegibles fueron analizados de acuerdo con el principio de intención de tratar y éstos pacientes se mantuvieron en seguimiento hasta que ocurrió la progresión de la enfermedad. Los datos de los pacientes que estaban vivos sin recidiva en el momento del análisis fueron censurados. Las curvas de supervivencia libre de progresión y general fueron estimadas por el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de rango logarítmico. Se realizó un análisis multivariado utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el grupo de tratamiento, el nivel sérico de lactato deshidrogenasa, el número de órganos afectados, y quimioterapia adyuvante previa como covariables.

Los pacientes que iniciaron el tratamiento fueron evaluados para los eventos adversos y los pacientes que completaron al menos tres ciclos fueron evaluados para la respuesta. La peor calificación de evento adverso se comparó entre los grupos de tratamiento con el uso de la prueba de chi-cuadrada. La correlación entre los efectos adversos cutáneos relacionados con cetuximab y la supervivencia se evaluó en un análisis tipo landmark. Los pacientes que iniciaron tratamiento se agruparon de acuerdo al peor evento adverso cutáneo relacionado con cetuximab reportado durante los primeros seis ciclos. La prueba de suma de rangos de Wilcoxon se utilizó para detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en el cambio de la puntuación principal de la calidad de vida. Los pacientes que completaron el cuestionario de calidad de vida al inicio y al menos una vez durante el tratamiento fueron evaluados. Todos los análisis se realizaron con el uso del software SAS, versión 9.1.

R E S U L T A D O S

Patients

Entre junio de 2005 y diciembre de 2006, 755 pacientes fueron aleatorizados: 378 para recibir tratamiento sin cetuximab (grupo CB) y 377 para recibir tratamiento con cetuximab (grupo CBC). Diecinueve pacientes (2,5%) no cumplían los requisitos (Apendice Complementario). El estudio se completó de acuerdo con el protocolo, y el número estimado de eventos ocurridos. Las características iniciales de los 736 pacientes elegibles (368 en cada grupo de tratamiento

fueron emparejados así entre los dos grupos, excepto parasexo (Tabla 1). La duración media del seguimiento en el momento de este análisis fue de 23 meses.

Tratamiento

Las razones para la interrupción del tratamiento en el grupo CB (313 pacientes) y el grupo CBC (334 pacientes) fueron, progresión de la enfermedad (169 pacientes [54,0%] y 162 pacientes [48,5%], respectivamente, $P = 0,16$), eventos adversos (81 [25,9%] y 99 [29,6%], $P = 0,28$), la resección de la metástasis (13 [4,2%] y 18 [5,4%], $P = 0,46$), y la declinación del tratamiento por el paciente (19 [6,1 %] y 25 [7,5%], $P = 0,48$). Todos los medicamentos del estudio fueron suspendidos.

en 12 pacientes en el grupo CBC por eventos adversos que aparentemente estaban relacionados exclusivamente con cetuximab. Un total de 345 de los 736 pacientes elegibles (46,9%) recibieron tratamiento sistémico adicional después de la progresión de la enfermedad: 168 en el grupo CB (45,7%) y 177 en el grupo de CBC (48,1%). De estos pacientes, 48 recibieron oxaliplatino (18 en el grupo CB y 30 en el grupo CBC), 278 recibieron irinotecán (144 y 134, respectivamente), y 22 recibieron cetuximab (15 y 7), cetuximab se administró por lo general en combinación con irinotecan.

Eficacia

La variable primaria fue alcanzado en 293 pacientes en el grupo CB y 316 pacientes en el grupo CBC. La adición de cetuximab disminuyó significativamente la supervivencia media libre de progresión (10.7 meses en el grupo CB y 9.4 meses en el grupo CBC, $P = 0,01$) (Tabla 2 y Fig. 1A). El

Tabla 1. Características iniciales de los Pacientes.*

Característica	Grupo CB (N=368)	Grupo CBC (N=368)	Valor P
Edad — Años			0.95
Media	62	62	
Rango	27–83	33–80	
Sexo — no. (%)			0.04
Hombres	205 (55.7)	233 (63.3)	
Mujeres	163 (44.3)	135 (36.7)	
Estado de rendimiento OMS — no. (%)			0.09
0	219 (59.5)	240 (65.2)	
1	149 (40.5)	126 (34.2)	
Sin datos		2 (0.5)	
Nivel sérico de lactato deshidrogenasa — no. (%)			0.82
Normal	210 (57.1)	207 (56.2)	
Por arriba de lo normal	158 (42.9)	161 (43.8)	
Terapia adyuvante previa — no. (%)	55 (14.9)	56 (15.2)	0.92
Sitio del tumor primario — no. (%)			0.50
Colon	164 (44.6)	172 (46.7)	
Recto	108 (29.3)	94 (25.5)	
Rectosigmoide	96 (26.1)	102 (27.7)	
No. de órganos afectados — no. (%)			0.77
1	167 (45.4)	163 (44.3)	
>1	201 (54.6)	205 (55.7)	

* CB denota capecitabina, oxaliplatino, y bevacizumab, CBC capecitabina, oxaliplatino, y bevacizumab más cetuximab, and OMS Organización Mundial de la Salud. Debido al redondeo, No todos los totales de los porcentajes son 100.

índice de riesgo para la progresión de la enfermedad o muerte en el grupo CBC fue de 1.22 (intervalo de confianza del 95%, 1.04 a 1.43). En un análisis multivariado, el nivel sérico de lactato deshidrogenasa ($P < 0,001$) y el grupo de tratamiento ($P = 0,03$) estuvieron correlacionados significativamente con la supervivencia libre de progresión. La media de supervivencia general fue de 20.3 meses en el grupo CB y 19.4 meses en el grupo CT ($p = 0,16$) (tabla 2 y fig. 1B). Un total de 407 pacientes murieron, 193 en el grupo CB y 214 en el grupo CBC. La tasa de muerte por cualquier causa a los 60 días fue del 1,9% en el grupo CB y del 2.7% en el grupo CBC. La tasa general de respuesta en los 649 pacientes que fueron evaluados fue de 50.0% en el grupo CB y 52.7% en el grupo CT ($p = 0,49$). El control de la enfermedad fue observado en 94,0% de los pacientes en el grupo CB y el 94.6% de los del grupo CBC ($P = 0,72$).

Analisis del Subgrupo

El estado de mutación del gen KRAS fue evaluado en 528 tumores (Tabla 3). Ocho muestras fueron excluidas debido a la discordancia en los resultados de los dos

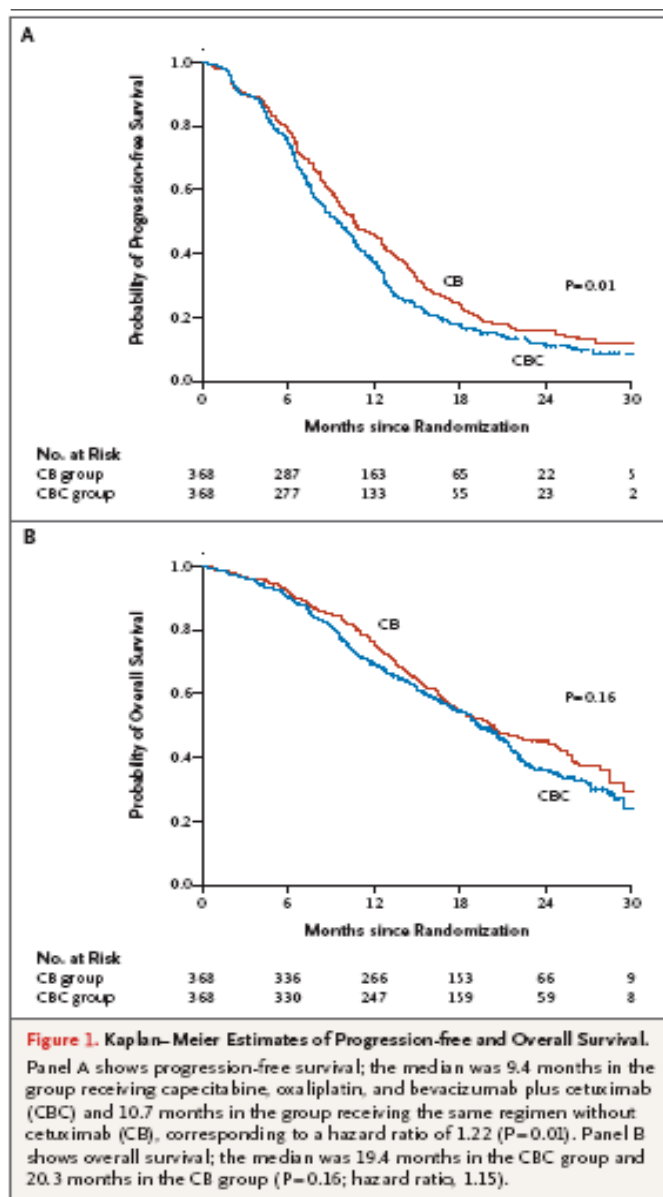
métodos de prueba. Una mutación de KRAS de activación se encontró en 206 tumores (39,6%): 108 de pacientes en el grupo CB y 98 de pacientes en el grupo CBC. Las características iniciales estaban bien equilibradas entre los pacientes con tumores KRAS de tipo salvaje y las personas con tumores KRAS mutado (datos no presentados). Los pacientes tratados con cetuximab con tumores KRAS mutados tuvieron una supervivencia libre de progresión significativamente menor que los pacientes tratados con cetuximab con tumores KRAS de tipo salvaje (8.1 vs 10.5 meses, $P = 0,04$) (Fig. 2A). En comparación con los pacientes con tumores KRAS mutados, en el grupo CB, los pacientes tratados con cetuximab con tumores KRAS mutado tuvieron una supervivencia libre de progresión significativamente más corta (8,1 Vs. 12.5 meses, $P = 0,003$) y supervivencia general (17.2 vs 24.9 meses, $P = 0,03$). Entre los pacientes con tumores KRAS de tipo salvaje, no hubo diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión, entre los dos grupos de tratamiento. Entre los pacientes tratados con cetuximab, la tasa de respuesta fue significativamente menor en aquellos con mutaciones de KRAS que en los tumor Kras tipo salvaje

Tabla 2. Eficacia del Tratamiento de Estudios.*

Resultado	Grupo CB (N=368)	Grupo CBC (N=368)	Valor P
Supervivencia libre de progresión (mo)			0.01
Median	10.7	9.4	
95% CI	9.7–12.3	8.4–10.5	
Supervivencia general (mo)			0.16
Media	20.3	19.4	
95% CI	17.8–24.7	17.5–21.4	
Tasa de Respuesta (%)†	50.0	52.7	0.49
Tasa de control de la enfermedad (%)†	94.0	94.6	0.72
No. de ciclos de tratamiento			0.009
Media	10	9	
Rango	1–44	1–44	
Duración del tratamiento (mo)			<0.001
Media	7	6	
Rango	1–31	1–33	
Razón primaria para interrumpir el tratamiento (%)			
Progresión de la enfermedad	54.0	48.5	0.16
Eventos adversos	25.9	29.6	0.28
Otros	20.1	21.9	0.59
60-Day mortalidad (%)	1.9	2.7	0.46

* CB denota capecitabina, oxaliplatino, y bevacizumab, CBC capecitabina, oxaliplatino, y bevacizumab mas cetuximab, y CI intervalo de confianza.

† Un total de 649 pacientes (332 en el grupo CB y 317 grupo CBC) fueron evaluados en su respuesta..



(45.9% vs. 61.4%, P=0.03), mientras que no se observó diferencia significativa en el grupo CB (59.2% vs 50.0%, P = 0,16).

EGFR se evaluó en 496 tumores, de los cuales 315 (63,5%) tuvieron resultados positivos. Las características iniciales no fueron significativamente diferentes entre

pacientes EGFR-positivos y EGFR-negativos (datos no presentados). Entre los pacientes EGFR-positivo, la media de supervivencia libre de progresión fue de 12.2 meses en el grupo CB y 9.8 meses en el grupo CBC (P = 0,003). No se observó una correlación significativa entre el estado de mutación de KRAS o la expresión de EGFR y la incidencia de eventos adversos cutáneos relacionados con cetuximab (datos no presentados). En comparación con las mujeres en el grupo CBC, las mujeres que fueron asignadas al grupo CB tuvieron una supervivencia libre de progresión significativamente mejor (12.5 vs 8.6 meses, p <0.001) y supervivencia general (20.1 vs 18.8 meses, P= 0.02). Sin embargo, estas diferencias no fueron observadas en los hombres. La distribución de las características iniciales fueron similares en mujeres y en hombres. En un análisis multivariado, la interacción entre el sexo y grupo de tratamiento fue estadísticamente importantes para la supervivencia libre de progresión (P = 0,005) pero no para la supervivencia general (p = 0,10). La gravedad de los eventos adversos cutáneos relacionados con cetuximab se correlacionó significativamente con la supervivencia libre de progresión (p <0,001) (Fig. 2B). La media de supervivencia libre de progresión en pacientes con eventos adversos cutáneos relacionados con cetuximab grado 0 ó 1, pacientes con grado 2, y pacientes con grado 3 fue de 7.8 meses, 10.2 meses, y 11.4 mese, respectivamente. La supervivencia libre de progresión no difirió significativamente entre los pacientes del grupo CB y los pacientes con eventos adversos cutáneos relacionados con cetuximab grado 3 en el grupo CBC (P = 0,72).

Seguridad

La tabla 4 y la lista del Apéndice Complementaria enlistan los eventos grado 3 ó 4 observados con mayor frecuencia. La incidencia de cualquier evento adverso grado 3 o 4 fue de 73,2% en el grupo CB y 81,7% en el grupo CBC (P = 0,006). Cuando se excluyeron los eventos adversos cutáneos grado 3 relacionados con cetuximab de este análisis, la incidencia fue similar: 73.2% en el grupo CB y 74.3% en el grupo CBC (P = 0,74).

Calidad de vida

Un total de 532 pacientes (276 en el grupo CB y 256 en el grupo CBC) fueron evaluados para calidad de vida. La calidad de vida general y el estado de salud general fueron similares en ambos grupos al inicio del estudio; durante el tratamiento, ambas mediciones mejoraron significativamente en el grupo CB en comparación con el grupo CBC (P = 0,007 y P = 0,03, respectivamente). El aumento medio en el estado de salud general fue de 0.4

Puntos en el grupo CB y 0.0 puntos en el grupo CBC ($P=0.007$). No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en el cambio de las puntuaciones iniciales para dolor, problemas financieros, y disminución en el funcionamiento (Físico, emocional, cognitivo y social).

Discusión

En este estudio aleatorizado realizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no tratados previamente, la adición de cetuximab al tratamiento con capecitabina, oxaliplatino y bevacizumab dio lugar a una disminución significativa en la supervivencia libre de progresión y una peor calidad de vida. La reducción en la supervivencia libre de progresión fue inesperada, ya que estudios preclínicos, así como estudios clínicos recientes sugieren un beneficio de la combinación de los anticuerpos anti-VEGF y anti-EGFR.¹²⁻¹⁵

Un aumento en los eventos adversos es una causa poco probable de la reducción en la supervivencia libre de progresión, ya que tales eventos fueron controlables y el porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento. Un resultado similar con la terapia anti-EGFR fue observado en el estudio (Pacce) de evaluación del cáncer colorrectal avanzado^{16,17} en los que los pacientes con cáncer colorrectal no tratado previamente fueron asignados aleatoriamente a fluorouracilo, leucovorina, bevacizumab e irinotecan u oxaliplatino, con o sin panitumumab, un anticuerpo humano contra el EGFR.

El estudio Pacce se suspendió prematuramente debido a la disminución de la supervivencia libre de progresión y el aumento de efectos adversos en el grupo de panitumumab, pero la disminución de la supervivencia libre de progresión, se observó solo los pacientes que fueron tratados con oxaliplatino. La Oncología del Intestino con el anticuerpo cetuximab (BOND) 2 estudios mostraron eficacia en el tratamiento con irinotecán, bevacizumab y cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal resistente a irinotecan oncológicos de Con colon irinotecan-Resistencia-tante,¹⁸ un resultado que sugiere una mayor tasa de respuesta y mayor supervivencia libre de progresión que se encontró en un estudio anterior (BOND) de irinotecan y cetuximab en pacientes similares.⁹

Los resultados preliminares de la quimioterapia con o sin cetuximab en el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastásico indican una mejor supervivencia libre de progresión con irinotecan que con oxaliplatino,^{19,20} pero estas comparaciones deben interpretarse con cautela: si cetuximab se más eficaz cuando se administra en combinación con

Tabla 3. Asociación del estado de mutación del gen *KRAS* con la supervivencia libre de progresión, Supervivencia general, y tasa de respuesta.*

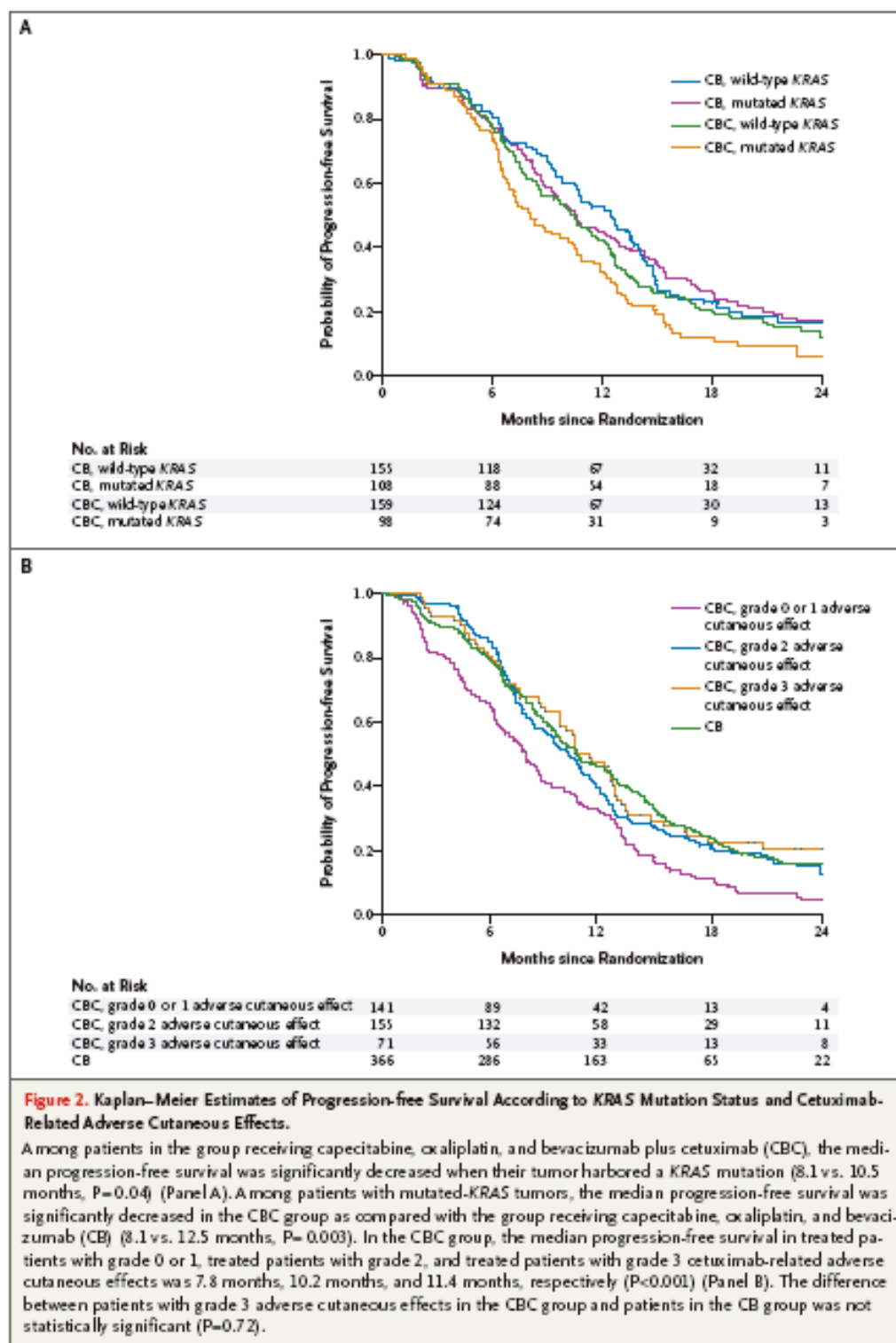
Variable	Tipo salvaje <i>KRAS</i>	Mutado <i>KRAS</i>	Valor P
No. de pacientes			
Grupo CB	156	108	
Grupo CBC	158	98	
Media de supervivencia libre de progresión (mo)			
Grupo CB	10.6	12.5	0.80
Grupo CBC	10.5	8.1	0.04
Valor P	0.30	0.003	
Media de supervivencia general (mo)			
Grupo CB	22.4	24.9	0.82
Grupo CBC	21.8	17.2	0.06
Valor P	0.64	0.03	
Tasa de respuesta (%)			
Grupo CB	50.0	59.2	0.16
Grupo CBC	61.4	45.9	0.03
Valor P	0.06	0.03	

* CB denota capecitabina, oxaliplatino, y bevacizumab, y CBC capecitabina, oxaliplatino, y bevacizumab más cetuximab.

irinotecan que con oxaliplatino se mantiene especulativo.

Los resultados de nuestro estudio pueden deberse a una interacción negativa entre cetuximab y vacizumab. La hipertensión arterial, un efecto secundario común del tratamiento con bevacizumab, se demostró recientemente una correlación con el resultado clínico en pacientes con cáncer colorrectal.²¹ Nuestra observación de que la hipertensión era menos frecuente en el grupo CBC sugiere una disminución de la eficacia de bevacizumab cuando se administra en combinación con cetuximab. En cambio, los estudios preclínicos han sugerido una interacción positiva entre los agentes inhibidores VEGF y EGFR.¹²⁻¹⁵ Los resultados de nuestro estudio pueden deberse a una interacción negativa entre cetuximab y vacizumab. La hipertensión arterial, un efecto secundario común del tratamiento con bevacizumab, se demostró recientemente una correlación con el resultado clínico en pacientes con cáncer colorrectal. Nuestra observación de que la hipertensión era menos frecuente en el grupo CBC sugiere una disminución de la eficacia de bevacizumab cuando se administra en combinación con cetuximab. En cambio, los estudios preclínicos han sugerido una interacción positiva entre los agentes inhibidores VEGF y EGFR.¹²⁻¹⁵ Sin embargo, para nuestro conocimiento, la combinación de cetuximab y bevacizumab-no se ha probado en este entorno.

La gravedad de los eventos adversos cutáneos relacionados con cetuximab se correlaciona directa y significativamente con la supervivencia libre de progresión, pero la median de supervivencia libre de progresión en los pacientes con los eventos adversos cutáneos relacionados con cetuximab más graves no fueron significativamente mejor que entre los pacientes tratados sin cetuximab.



sin cetuximab, pero esta diferencia no se observó en varones. Las mujeres también tuvieron una menor incidencia de grado 3 relacionados con cetuximab efectos adversos simultáneo CUTA, lo que podría indicar una disminución de la Efficacy cetuximab en nuestro estudio. Aunque la gestión de los efectos adversos cutáneos pueden ser diferentes en mujeres que en hombres, con la interrupción antes de cetuximab en las mujeres por razones de cos-aritmética, esto no explicaría los resultados más pobres en el grupo CBC.

El genotipo del gen KRAS afecta a la respuesta al tratamiento anti-EGFR: los pacientes con tumores KRAS de tipo silvestre, ya que-sur-libre de progresión, supervivencia que aquellos con KRAS mutado-tumors.²²⁻²⁶

Los resultados de nuestro estudio también confirman el papel de la mutación del gen KRAS en la respuesta a cetuximab al cetuximab es administrada en combinación con quimioterapia y bevacizumab como tratamiento de primera línea. Se observó el peor resultado para la supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores KRAS mutado, que fueron tratados con cetuximab. Un resultado similar se encontró en los ensayos de la quimioterapia con o sin cetuximab como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico.^{25,26}

Muchos agentes dirigidos se encuentran disponibles o en fase de desarrollo para su uso en una amplia gama de tumores. La inhibición de una sola vía de señales de transducción es poco probable para un resultado óptimo, y por lo tanto una combinación de agentes parece ser una estrategia válida. Nuestros resultados, sin embargo, argumentan el uso combinado en contra de anti-VEGF y anticuerpos monoclonales anti-EGFR con la quimioterapia en casos de cáncer colorrectal metastásico.

Supported by the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). The DCCG received grants for data management and analysis from the Commissie Klinisch Toekomst Onderzoek of the Dutch Cancer Foundation and unrestricted scientific grants from Roche, Merck Serono, Sanofi-Aventis, and DxS.

Dr. Tol reports receiving grant support from the Netherlands Organization for Health Research and Development; Dr. Cats,

Tabla 4. Eventos Adversos Serios.*

Evento	Grupo CB (N=366)	Grupo CBC (N=366)	Valor P
	<i>number (percent)</i>		
Evento grado 3 o 4	268 (73.2)	299 (81.7)	0.006
Evento adverso cutáneo			
Cualquier evento	76 (20.8)	143 (39.1)	<0.001
Rash acneiforme	2 (0.5)	93 (25.4)	<0.001
Reacción de piel mano-pie	71 (19.4)	68 (18.6)	0.78
Diarrea	70 (19.1)	95 (26.0)	0.03
Nausea	31 (8.5)	23 (6.3)	0.26
Vomito	30 (8.2)	22 (6.0)	0.25
Fatiga	48 (13.1)	55 (15.0)	0.46
Neuropatía sensorial	38 (10.4)	28 (7.7)	0.20
Infección	25 (6.8)	22 (6.0)	0.65
Fiebre neutropénica	5 (1.4)	3 (0.8)	0.48
Reacción de hipersensibilidad	15 (4.1)	18 (4.9)	0.59
Hipertensión	54 (14.8)	34 (9.3)	0.02
Perforación Gastrointestinal	1 (0.3)	6 (1.6)	0.06
Hemorragias	6 (1.6)	2 (0.5)	0.16
Eventos tromboembólicos venosos	25 (6.8)	30 (8.2)	0.48
Eventos tromboembólicos arteriales	12 (3.3)	8 (2.2)	0.26

* CB denota capecitabina, oxaliplatino, y bevacizumab, y CBC capecitabina, oxaliplatino, y bevacizumab más cetuximab.

grant support from the Dutch Cancer Foundation, Roche, and Sanofi-Aventis and consulting fees from Merck Serono; Dr. Erdkamp, consulting fees from Sanofi-Aventis and Merck Serono; Dr. Voest, consulting fees from Sanofi-Aventis and Merck Serono and grant support from Roche; Dr. van Krieken, grant support from the Dutch Cancer Foundation; and Dr. Punt, grant support from the Dutch Cancer Foundation and Roche and consulting fees from Roche and Merck Serono. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

We thank Marjolijn J.L. Ligtenberg, Ph.D., for the interpretation of the KRAS data and Annelies Klaasen, B.Sc., for laboratory assistance.

Appendix

The team members of the CAIRO2 trial are as follows: Medical Oncology Task Force of the Dutch Colorectal Cancer Group: E. Balk, J.W.R. Nortier, A. Cats, C.J.A. Punt, C.J. van Groenigen, D.J. Richel, R.L.H. Jansen, H.P. Smeets, J.J.M. van der Hoeven, J. Verweij, A.S.T. Planting, R.S. de Jong, E.E. Voest, N.H. Mulder; in addition, the following investigators in the Netherlands participated in the study: Alkmaar — C. Smorenburg; Almelo — R. Hoekstra; Amersfoort — C. Rodenburg; Amstelveen — J. van der Hoeven; Amsterdam

— A. Cats, M. Geenen, C. van Groenigen, D. Richel, B. de Valk, N. Weijl; Arnhem — J. Douma; Assen — P. Nieboer; Bergen op Zoom

— F. Valster; Beverwijk — R. Rietbroek; Blaricum — A. Ten Tije; Breda — O. Loosveld; Capelle a/d IJssel — D. Kheer; Delft — M. Bos; Delfzijl — Z. Erjavec; Den Bosch — H. Sinnige, C. Knibbeler; Den Haag — W. Van Deijk, F. Jeurissen, H. Smeets; Deventer — A. Imholz; Doetinchem — E. Muller; Dordrecht — J. vanden Bosch; Drachten — S. Hovenga; Ede — E. Balk; Eindhoven — G. Creemers, M. Derksen; Enschede — M. Legdeur; Geldrop — A. Smals; Goes — H. van Halteren; Gorinchem — M. van Hennik; Gouda — A. van der Torren; Groningen — G. Hospers, R. de Jong; Haarlem — G. de Klerk; Harderwijk — P. Zoon; Heerlen — J. Wals; Helmond — V. Derleyn; Hengelo — H. Dankbaar; Hilversum — S. Luyckx; Hoofddorp — C. de Swart; Hoogeveen — J. Haasjes; Hoorn

— W. Meijer; Leeuwarden — M. Polee; Leiden — M. Tesselaar; Leidschendam — H. Oosterkamp; Lelystad — J. Bollen; Maastricht

— R. Jansen; Middelhamis — P. van der Velden; Nieuwegein — P. Slee; Nijmegen — C. Punt, C. Mandigers; Oss — A. Vos; Roermond
— M. den Boer; Roosendaal — D. de Gooyer; Rotterdam — A. Planting, A. vander Gaast, J. Pegels, T. Kok, F. de Jongh; Schiedam — J. Braun; Sittard — F. Erdkamp; Sneek — G. Veldhuis; Terneuzen — A. van Reisen; Tiel — C. Kruijtz; Tilburg — H. Roerdink, J. van Riel; Utrecht — D. ten Bokkel Huinink, E. Voest; Veghel — M. van Diemen; Veldhoven — G. Vreugdenhil; Venlo — M. Werter; Vlissingen — L. Kerkhofs; Winterswijk — P. Schiphorst; Zaandam — A. van Bochove; Zoetermeer — A. Ogilvie; Zwolle — A. Honkoop; In- dependent Data and Safety Monitoring Committee — P. De Mulder (deceased), D. Sleijfer, G. Stoter.

References

1. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135-42.
2. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143-52. [Erratum, *Lancet* 2007;370:566.]
3. Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:4224-30.
4. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4217-23.
5. 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.
6. Kabbinnar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3706-12.
7. Saltz LB, Clarke S, Díaz-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. [Erratum, *J Clin Oncol* 2008;26:3110.]
8. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-8.
9. 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.
10. Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ, et al. A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG): an interim analysis of toxicity. *Ann Oncol* 2008;19:734-8.
11. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
12. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. Antiangiogenic and antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with vascular endothelial growth factor antisense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2000;6:3739-47.
13. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer* 2002;38:1133-40.
14. Shaheen RM, Ahmad SA, Liu W, et al. Inhibited growth of colon cancer carcinomas by antibodies to vascular endothelial and epidermal growth factor receptors. *Br J Cancer* 2001;85:584-9.
15. Tonra JR, Deevi DS, Corcoran E, et al. Synergistic antitumor effects of combined epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor-2 targeted therapy. *Clin Cancer Res* 2006;12:2197-207.
16. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. An updated analysis of the safety and efficacy of oxaliplatin (Ox)/bevacizumab (bev) +/- panitumumab (pmab) for first-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC) from a randomized, controlled trial (PACCE). In: Program and abstracts of the 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 25-27, 2008. abstract.
17. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. Interim results from PACCE: Irinotecan (Iri)/ bevacizumab (bev) +/- panitumumab (pmab) as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). In: Proceedings and abstracts of the 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 25-27, 2008. abstract.
18. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007;25:4557-61.
19. Bokemeyer C, Staroslawski E, Makhson A, et al. Cetuximab plus 5-FU/LV/oxaliplatin (FOLFOX-4) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): a large-scale phase II study, OPUS. Presented at the European Cancer Conference 2007, Barcelona, September 23-27, 2007. abstract.
20. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5FU/LV with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:164S. abstract.
21. Scartozzi M, Galizia E, Chiocci S, et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol* 2008 Oct 7 (Epub ahead of print).
22. 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.
23. Lièvre 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.
24. Karpatis 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.
25. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: the OPUS experience. *J Clin Oncol* 2008;26:Suppl:178s. abstract.
26. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: the CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 2008;26:Suppl:5s. abstract.

Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society.