

Un estudio aleatorizado fase IIIB de quimioterapia, Bevacizumab y Panitumumab comparado con quimioterapia y Bevacizumab solo, para cáncer colorectal metastático.

J. Randolph Hecht, Edith Mitchell, Tarek Chidiac, Carroll Scroggin, Christopher Hagenstad, David Spigel, John Marshall, Allen Cohn, David McCollum, Philip Stella, Robert Deeter, Seta Shahin, y Rafael G. Amado.

De la Escuela de medicina David Geffen en la UCLA, la Universidad de California en Los Ángeles, Los Ángeles; Amgen Inc, Thousand Oaks, CA; el centro de cáncer Kimmel de la universidad Thomas Jefferson, Filadelfia, PA; Centro M. Zangmeister, Colón, OH; la Clínica NEA, Jonesboro, AR; Asociados suburbanos de hematología-oncología, Lawrenceville, GA; el Instituto de investigación Sarah Cannon, Nashville, TN; el Hospital universitario Georgetown, Washington, DC; los Centros de cáncer de las rocallosas; Denver, CO; el Centro de cáncer Baylor-Sammons, Dallas, TX, el Hospital piedad de San José, Ann Harbor, MI.

Ingresado el 31 de agosto del 2008; aceptado el 20 de noviembre del 2008; publicado en línea antes de su impresión en [www.jco.org](http://www.jco.org) el 29 de diciembre del 2008.

Apoyado por Amgen Inc.

Las revelaciones de los autores de potencial conflicto de intereses y las contribuciones de los autores se encuentran al final de este artículo.

Un enlace a la base de datos de Estudios Clínicos está disponible en [www.jco.org](http://www.jco.org).

Autor correspondiente: J. Randolph Hecht, MD, Escuela de medicina David Geffen en la UCLA, 2825 Santa Monica Blvd, #221, Santa Monica, CA 90404; correo electrónico: [jrhecht@mednet.ucla.edu](mailto:jrhecht@mednet.ucla.edu).

El apéndice se incluye en la versión de texto completo de este artículo, disponible en línea en [www.jco.org](http://www.jco.org). No está incluido en la versión PDF (vía Adobe® Reader®).

© 2008 por la Sociedad americana de oncología clínica

0732-183X/09/2705-672/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8135

## RESUMEN

### Propósito

Panitumumab, un anticuerpo humano hacia el receptor de factor de crecimiento epidérmico, está activo en pacientes con cáncer colorectal metastático (mCRC, por sus siglas en inglés). Este estudio evaluó a panitumumab agregado a bevacizumab y quimioterapia (basada en oxaliplatino e irinotecan) como tratamiento de primera línea para mCRC.

### Pacientes y métodos

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente dentro de cada cohorte de quimioterapia a bevacizumab y quimioterapia con o sin panitumumab 6 mg/kg cada 2 semanas. El criterio de evaluación primario fue la sobrevida libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) dentro de la cohorte de oxaliplatino. Se realizaron evaluaciones de tumores cada 12 semanas y fueron revisados centralmente.

### Resultados

Un total de 823 y 230 pacientes fueron asignados aleatoriamente a las cohortes de oxaliplatino e irinotecan, respectivamente. Se discontinuó el panitumumab después de un análisis intermedio planeado de 812 pacientes con oxaliplatino que mostraron peor eficacia en el brazo de panitumumab. En el análisis final, la PFS promedio fue de 10.0 y 11.4 meses para los brazos de panitumumab y de control, respectivamente (HR, 1.27; 95% IC, 1.06 a 1.52); la sobrevida promedio fue de 19.4 meses y 24.5 meses para los brazos de panitumumab y de control, respectivamente. Los eventos adversos grado 3 y 4 en la cohorte de oxaliplatino (panitumumab v control) incluyeron toxicidad cutánea ((36% v 1%), diarrea (24% v 13%), infecciones (19% v 10%), y embolismo pulmonar (6% v 4%). Se observó un incremento en la toxicidad sin evidencia de mejora en la eficacia en el brazo de panitumumab en la cohorte de irinotecan. Los análisis KRAS mostraron resultados adversos para el brazo de panitumumab en ambos grupos, el de tipo salvaje y el mutante.

### Conclusión

El agregar panitumumab a la terapia con bevacizumab y quimioterapia basada en oxaliplatino o irinotecan resultó en un incremento en la toxicidad y disminución de la PFS. Estas combinaciones no son recomendadas para el tratamiento de mCRC en la práctica clínica.

*J Clin Oncol* 27:672-680. © 2008 por la Sociedad americana de oncología clínica

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de cáncer colorectal metastático (mCRC) pasó por varios avances importantes en la década pasada, incluyendo la introducción de quimioterapia con múltiples agentes. El bevacizumab, un anticuerpo humanizado contra el factor de crecimiento vascular endotelial-A (VEGF-A, por sus siglas en inglés) mejora la sobrevida general cuando es combinado con quimioterapia en tratamiento de primera o segunda línea para mCRC.<sup>1-3</sup> El panitumumab y el cetuximab, anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), son activos tanto como monoterapia como en combinación con quimioterapia para la enfermedad avanzada.<sup>4-13</sup> Recientemente, se mostró que la actividad de los anticuerpos EGFR está restringida a pacientes cuyos tumores no tienen mutaciones activadoras en el gene KRAS.<sup>14-15</sup>

Estudios tempranos sugieren que bloquear las vías del VEGF y el EGFR puede

incrementar la actividad antitumoral.<sup>16-20</sup> La combinación de bevacizumab y erlotinib, un inhibidor de la EGFR de molécula pequeña, mostró actividad prometedora en cáncer pulmonar de células no pequeñas,<sup>19</sup> y la combinación de cetuximab y bevacizumab ya sea con o sin irinotecan mostró actividad prometedora en mCRC refractario a irinotecan.<sup>20</sup> Para explorar formalmente la efectividad de esta combinación, el estudio "evaluación de cáncer colorectal avanzado de panitumumab (PACCE, por sus siglas en inglés)", diseñado como un estudio asignado de manera aleatoria, fase IIIB, basado en la comunidad estadounidense, evaluó la eficacia y la seguridad del bevacizumab y la quimioterapia con o sin panitumumab en pacientes con mCRC sin tratamiento previo.

# PACIENTES Y MÉTODOS

## Pacientes

Los pacientes elegibles tuvieron diagnóstico patológico de mCRC con enfermedad medible conforme a los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés) modificados.<sup>21</sup> Otros criterios de inclusión incluyeron el estado de desempeño de grupo de oncología cooperativo del este de 0 a 1; función hematológica, hepática y renal adecuadas; y preparaciones de tejido tumoral fijadas en parafina o no teñidas disponibles. Los criterios clave de exclusión fueron quimioterapia o terapia biológica para enfermedad metastática previas; quimioterapia adyuvante dentro de los 6 meses previos a la asignación aleatoria; cirugía mayor dentro de los 28 días posteriores a la asignación aleatoria; propensión a sangrar o coagulopatía pre existente o necesidad de dosis completas de anticoagulante; y enfermedad cardiovascular clínicamente significativa dentro de 1 año posterior a la asignación aleatoria. No se requirió la expresión de tumor de EGFR.

El protocolo de estudio fue aprobado por los comités de revisión institucional en cada centro participante. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de que se realizara cualquier procedimiento relacionado con el estudio.

## Diseño del estudio

Este fue un estudio asignado aleatoriamente, abierto, multicéntrico de fase IIIB diseñado para evaluar la contribución de panitumumab al tratamiento con bevacizumab y quimioterapia como tratamiento de primera línea para mCRC. Los pacientes fueron asignados a uno de dos cohortes conforme a la decisión del investigador; una cohorte con fluorouracilo, leucovorin y quimioterapia basada en oxaliplatino (Ox-CT, por sus siglas en inglés) o a una cohorte con fluorouracilo, leucovorin y quimioterapia basada en irinotecan (Iri-CT, por sus siglas en inglés), cada una con bevacizumab cada 2 semanas (Q2W, por sus siglas en inglés) con dosis escogidas por el investigador.

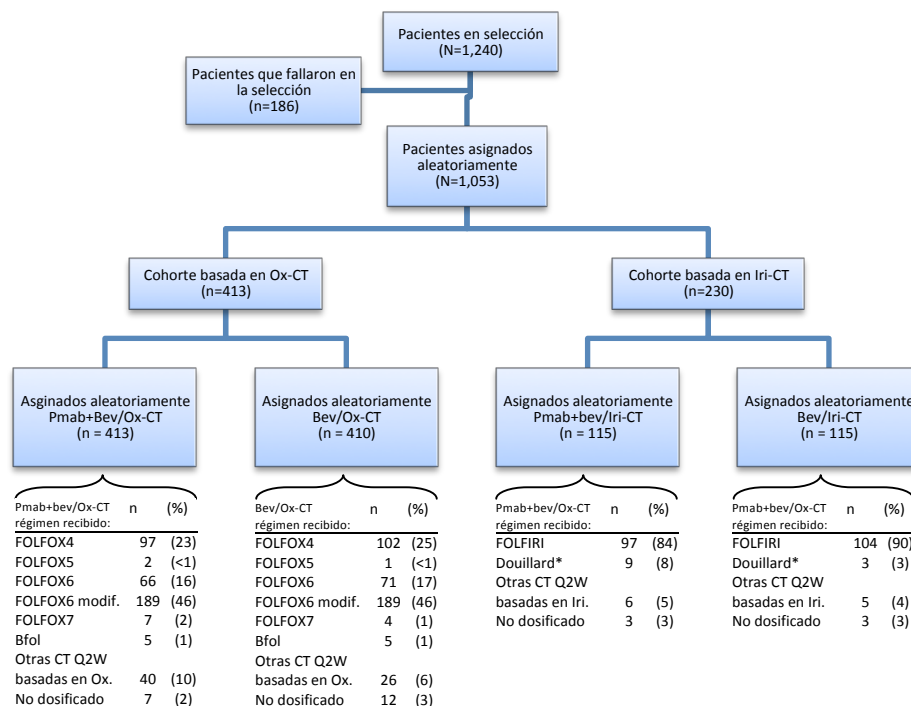
El diseño del estudio fue planeado para coincidir con el tratamiento de primera línea para mCRC en la comunidad estadounidense en ese momento. Se excluyeron los regímenes con capecitabine. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir 6mg/kg de panitumumab concomitantemente Q2W o ningún tratamiento adicional. Los factores de estratificación fueron la dosis de quimioterapia (Ox-CT,  $\leq 85$  mg/m<sup>2</sup>,  $>85$  a  $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup>,  $>100$  mg/m<sup>2</sup>; Iri-CT, uno de tres regímenes; Fig. 1), terapia adyuvante previa, calificación del Grupo de oncología cooperativo del este, sitio de la enfermedad (colon contra recto), y número de órganos metastáticos (1 o  $>1$ ).

Se detuvieron las dosis de panitumumab en caso de toxicidad grado 3 relacionada a la piel y uñas y para los casos de toxicidad no relacionada a la piel y uñas que requirieran una intervención, escalando eventualmente la dosis a la original en caso de ser tolerada o de resolverse la toxicidad. Para los casos de toxicidad no relacionados a la piel y las uñas que requirieran intervención, se disminuyó la quimioterapia conforme al cuidado estándar antes de las modificaciones de dosis de panitumumab. Para los casos de toxicidad grado 4, se discontinuó el uso de panitumumab.

## Evaluaciones del estudio

Las evaluaciones radiográficas de los tumores fueron realizadas cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad usando un RECIST modificado en la revisión local y la central. La revisión central fue realizada por un solo radiólogo. No se requirió la confirmación. La enfermedad estable fue evaluada por primera vez a las 12 semanas. Los eventos adversos (AEs, por sus siglas en inglés) fueron graduados conforme a los Criterios de terminología común de eventos adversos del instituto nacional de cáncer versión 3.0. Un comité de monitoreo de datos externo e independiente (DMC; 2 oncólogos y 1 bioestadista) revisó la seguridad y la eficacia conforme al cuadro DMC pre especificado. Objetivos del estudio y criterios finales de evaluación

El objetivo primario fue evaluar si el panitumumab más



bevacizumab y Ox-CT extendían la sobrevida libre de progresión (PFS) comparado con bevacizumab y Ox-CT solos, por la revisión central. El objetivo primario para la cohorte de Iri-CT fue describir la seguridad. Los criterios finales de evaluación secundarios para ambas cohortes incluyeron el índice de respuesta objetiva (RR, por sus siglas en inglés), la sobrevida general (OS, por sus siglas en inglés), y la seguridad. Todos los criterios finales de evaluación en la cohorte de Iri-CT fueron descriptivos.

Los análisis de exploración conforme al estado KRAS mutante fueron realizados en ambas cohortes. Las pruebas KRAS fueron llevadas a cabo usando PCR alelo-específica (Dxs, Manchester, RU) en preparación de tejido tumoral fijadas en parafina, como se describió previamente.<sup>14</sup>

Análisis estadístico

Para el análisis primario de la cohorte de Ox-CT, se requirieron 462 eventos de PFS para detectar el índice de riesgo (HR, por sus siglas en inglés) de 0.769 con al menos un 80% de poder para una prueba de dos lados de nivel 0.05. Este HR, asumiendo una PFS exponencial, se traduciría en una mejora del 30% en la PFS promedio para panitumumab contra el control, asumiendo un promedio de PFS de 12 meses en el brazo control y un seguimiento de aproximadamente 24 meses. Los tamaños de muestra planeados fueron de 800 y 200 pacientes para las cohortes de Ox-CT y de Iri-CT, respectivamente. Se planeó un análisis intermedio de la PFS al 50% de los eventos requeridos (aproximadamente 231 eventos de PFS). Se usó la prueba de Wald  $\chi^2$  basada en un modelo Cox ajustado para factores de asignación aleatoria para probar una diferencia en la PFS. Para controlar el error tipo I general, se usó la función Lan-DeMets de gasto de alfa con los límites de O'Brien-Fleming: 0.00305 en el análisis intermedio y 0.04900 en el análisis final. Se estimó el tiempo a los eventos de los criterios finales de evaluación, incluyendo un IC del 95% para índices libres de eventos y diferencias de índices, por medio de la metodología de Kaplan-Meier. La PFS fue calculada desde el día de la asignación aleatoria hasta la progresión radiológica o la muerte. Los pacientes vivos sin progresión o con progresión no radiológica (i.e., progresión clínica) fueron censurados. La censura por parte de la revisión central se basó en el último escaneo disponible leído centralmente; la censura de la revisión local se basó en el último día de contacto con el paciente o visita sin progresión conocida de la enfermedad. La OS se calculó desde el día de asignación aleatoria hasta la muerte, censurando a los pacientes que se sabía estaban vivos hasta el último día. Para obtener la información descriptiva de la seguridad después de la revisión de los resultados intermedios de el criterio de evaluación PFS, se condujo un análisis intermedio no planeado de la OS en la cohorte de Ox-CT. Las estadísticas descriptivas fueron proporcionadas para la demografía de los pacientes, características basales, e incidencia de AEs. Los análisis de eficacia incluyeron a los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento de estudio.

## RESULTADOS

### Disposición de pacientes y demografía

De marzo del 2005 a octubre del 2006, 1,240 pacientes pasaron por un proceso de selección y 1,053 fueron incluidos y asignados aleatoriamente en 200 centros de los Estados Unidos; 823 pacientes a la cohorte de Ox-CT y 230 pacientes a la cohorte de Iri-CT (Fig. 1). Aproximadamente 20% de los pacientes en cada brazo en la cohorte de Ox-CT fueron incluidos por sitios que reclutaron  $\leq$  tres pacientes. Las razones más comunes de fallo en el proceso de selección fueron una función hepática inadecuada (n=51), no ser capaces de cumplir con los procedimientos del estudio (n=37), y una función hematológica no adecuada (n=16).

El DMC condujo tres revisiones planeadas de seguridad después de que aproximadamente 25, 75 y 150 pacientes fueran asignados aleatoriamente. Se condujo un análisis adicional no planeado de seguridad y respuesta en aproximadamente 500 pacientes a petición del DMC, que no produjo modificaciones del estudio. Después del quinto análisis (planeado) de seguridad y respuesta en aproximadamente 800 pacientes, el DMC recomendó cambios al consentimiento informado del paciente debido a un desequilibrio provocado por diarrea, deshidratación e infecciones, que estaban favoreciendo el brazo control. La carta de un investigador advirtió sobre este desequilibrio y mencionó guías para el manejo de toxicidad y modificaciones de dosis para diarrea severa e infecciones. Se condujo un análisis intermedio planeado de seguridad y eficacia a aproximadamente el 50% de eventos de progresión o muerte en la cohorte de Ox-CT usando un corte de datos del 30 de octubre del 2006. Debido a una disminución de la PFS y un aumento de la toxicidad observado en el brazo de panitumumab, este fue discontinuado en ambas cohortes el 22 de marzo del 2007 por el patrocinador. El estudio continuó sin el tratamiento de panitumumab, y no se condujeron más análisis de pruebas de hipótesis pre especificados por el protocolo. Se condujo un análisis descriptivo actualizado de eficacia y seguridad en los datos disponibles desde el 31 de mayo del 2007. Los resultados de ambos análisis primarios (octubre del 2006) y la actualización descriptiva (mayo del 2006) están incluidas en el presente artículo.

La demografía y las características clínicas de base se balancearon bien entre los brazos de tratamiento dentro de cada cohorte de quimioterapia (Tabla 1). El tiempo promedio de seguimiento fue de 7.5 meses (rango, 0.0 a 19.3 meses) para la cohorte de Ox-CT y 6.2 meses (rango, 0.2 a 18.6 meses) para la cohorte de Iri-CT en el corte de datos de octubre del 2006, y 12.3 meses (rango, 0.2 a 26.3 meses) para la cohorte de Ox-CT y 9.0 meses (rango, 0.3 a 24.0 meses) para la cohorte de Iri-CT en el corte de datos de Mayo del 2007.

Desde el corte de datos de mayo del 2007, 94% de los pacientes en la cohorte de Ox-CT y 87% en la cohorte de Iri-CT habían terminado el tratamiento del estudio. La mayor parte de los pacientes en ambas cohortes discontinuaron el tratamiento debido a eventos de no progresión (68% y 65% para las cohortes de Ox-CT e Iri-CT, respectivamente); las razones más frecuentes fueron AEs, rechazo del tratamiento, y solicitud de tratamiento alternativo. Más pacientes en los brazos de panitumumab terminaron el tratamiento por eventos de progresión (progresión o muerte) que en los brazos de control (Apéndice Tabla A1, solo disponible en línea).

### Eficacia

PFS. Se condujo un análisis intermedio planeado del criterio de evaluación final primario de PFS en la cohorte de Ox-CT por medio de una revisión central cegada en 257 eventos de Ox-CT. La PFS fue significativamente peor en el brazo de panitumumab de la cohorte de Ox-CT (HR, 1.44; 95% IC, 1.13 a 1.85;  $P = .004$ ). El tiempo promedio de PFS fue de 8.8 meses (95% IC, 8.3 a 9.5) para panitumumab y 10.5 meses (95% IC, 9.4 a 12.0 meses) para el brazo de control.

Desde mayor del 2007, hubo 467 (57%) eventos de PFS. Conforme a la revisión central, la PFS continuó favoreciendo al brazo de control (HR, 1.27; 95% IC, 1.06 a 1.52). Los tiempos promedio de PFS fueron 10.0 meses (95% IC, 8.9 a 11.0 meses) para panitumumab y 11.4 meses (95% IC, 10.5 a 11.9 meses) para el control (Fig. 2A). Conforme a revisión local, los tiempos promedio de PFS fueron 9.6 meses (95% CI, 8.8 a 10.7 meses) y 11.0 meses (95% IC, 10.2 a 11.8 meses) para panitumumab el control respectivamente (HR, 1.27; 95% IC, 1.07 a 1.5; Apéndice Fig. A1A, solo disponible en línea).

## Panitumumab, Bevacizumab y quimioterapia para mCRC

Para la cohorte de Iri-CT, la PFS promedio (criterio de evaluación final primario) conforme a la revisión local en el análisis de octubre del 2006 fue de 10.1 meses para panitumumab y 11.9 meses para el control (HR, 1.57; 95% IC, 0.71 a 3.46). En los análisis de mayo del 2007, la PFS promedio fue de 10.1 meses para panitumumab y 11.7 meses para el control conforme a la revisión local (HR, 0.92; 95% IC, 0.63 a 1.34; Apéndice Fig. A1B, solo disponible en línea).

En los análisis actualizados de mayo del 2007, el RR conforme a la revisión central fue similar entre los brazos de panitumumab y de control en ambas cohortes de quimioterapia (46% y 48% respectivamente, para la cohorte de Ox-CT [proporción de posibilidad, 0.92; 95% IC, 0.70 a 1.22] y 43% y 40% respectivamente, para la cohorte de Iri-CT [proporción de posibilidad, 1.11; 95% IC, 0.65 a 1.90]; Tabla 2). Se observaron hallazgos similares en la revisión local, con excepción de un RR

### Criterios de evaluación final secundarios

Característica	Pmab _ Bev/ Ox-CT (n = 413)		Bev/Ox-CT (n = 410)		Pmab _ Bev/ Iri-CT (n = 115)		Bev/Iri-CT (n = 115)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Hombre	233	56	238	58	56	49	71	62
Raza								
Blanco	343	83	330	80	86	75	85	74
Negro	35	8	41	10	18	16	16	14
Hispano	25	6	25	6	6	5	14	12
Asiático	10	2	10	2	2	2	0	0
Otro	0	0	4	1	3	3	0	0
Edad, años								
Promedio		61		62		60		59
Rango		28-88		22-89		35-84		23-80
≥ 65	162	39	178	43	44	38	32	28
Estado ECOG								
0	253	61	239	58	68	59	74	64
1	160	39	171	42	47	41	41	36
Terapia adyuvante previa	80	19	77	19	38	33	36	31
Tiempo desde diagnóstico primario de CRC, meses								
Promedio		1.8		1.9		3.1		2.0
Rango		0.1-250.6		0.1-164		0.2-84.6		0.2-84.2
Tiempo desde diagnóstico de metástasis, meses								
Promedio		1.1		1.2		1.1		1.1
Rango		0-42.8		0-129.8		0.2-84.6		0-23.8
Número de órganos metastásicos								
1	204	49	199	49	46	40	53	46
> 1	208	50	211	51	69	60	62	54
LDH								
> 1.5 veces ULN	79	19	85	21	20	17	21	18

Abreviaturas: Pmab, panitumumab; Bev, bevacizumab; Ox-CT, quimioterapia basada en oxaliplatino; Iri-CT, quimioterapia basada en irinotecan; ECOG, Grupo oncológico cooperativo del este; CRC, cáncer colorectal; LDH, lactato deshidrogenasa; ULN, límite superior del normal.

numérico mayor en el brazo de panitumumab de la cohorte de Iri-CT (Apéndice Tabla A2, solo disponible en línea).

Se condujo un análisis intermedio no planeado en octubre del 2006 después de que los resultados del criterio de evaluación final primario demostraron un tiempo de PFS menor en el brazo de panitumumab. En el análisis, la OS promedio en la cohorte de Ox-CT fue de 18.4 meses para panitumumab y no se logró para el control (HR, 1.56; 95% IC, 1.11 a 2.19). En el análisis actualizado (Fig. 2B), el tiempo de OS promedio para la cohorte de Ox-CT fue de 19.4 meses (95% IC, 18.4 a 20.8 meses) para panitumumab y 24.5 meses (95% IC, 20.4 a 24.5 meses) para el control (HR, 1.43; 95% IC, 1.11 a 1.83). En la cohorte de Iri-CT, el tiempo promedio de OC para el brazo de panitumumab fue de 20.7 meses (95% IC, 17.8 a una cantidad no estimable de meses) y 20.5 meses (95% IC, 19.8 a una cantidad no estimable de meses) para el brazo de control (HR, 1.42; 95% IC, 0.77 a 2.62; Fig. 2B).

#### Análisis KRAS

El estado mutante de KRAS fue determinado en 82% de las muestras tumorales de los pacientes (865/1053; 664 [81%] en la cohorte de Ox-CT; 201 [87%] en la cohorte de Iri-CT). Se encontraron mutaciones en 40% (346/865) de todas las muestras (39% en la cohorte de Ox-CT, 43% en la cohorte de Iri-CT, ambos brazos combinados). La correlación con eficacia fue conducida usando datos de la revisión central del corte de datos de mayo del 2007. La PFS favoreció al brazo de control en ambas cohortes de quimioterapia sin importar el estado KRAS (Tabla 3 y Apéndice Fig. A3, disponible solo en línea). Para la cohorte de Ox-CT, el RR fue similar entre brazos en ambos grupos KRAS. Para la cohorte de Iri-CT, el RR fue numéricamente mayor en el grupo de tipo-

salvaje (WT, por sus siglas en inglés) para el brazo de panitumumab y en el grupo mutante para el brazo de control (Tabla 3). Se observó una diferencia en la OS que favoreció al brazo de control en el subgrupo de WT de la cohorte de Ox-CT (HR, 1.89; 95% IC, 1.30 a 2.75; P=0.045, no ajustado para multiplicidad). En la cohorte de Iri-CT, la OS favoreció al brazo de control sin importar el estado KRAS; para el KRAS WT (panitumumab: control), el HR fue 1.28 (95% IC, 0.50 a 3.25; P=0.445; Tabla 3 y Apéndice Fig. A3, solo disponible en línea).

#### Exposición a medicamentos

De todos los pacientes recibiendo panitumumab, más del 97% recibió 6 mg/kg de panitumumab Q2W como primera dosis. Aproximadamente 95% de todos los pacientes recibieron aproximadamente 5 mg/kg de bevacizumab Q2W como primera dosis.

En ambas cohortes de Ox-CT e Iri-CT, la proporción de pacientes con quimioterapia y/o retrasos de dosis de anticuerpos fue mayor en los brazos de panitumumab, con una diferencia a favor de los brazos de control variando de 6% a 17% (Apéndice Tabla A3, solo disponible en línea). Mientras que pequeñas diferencias en la intensidad relativa de la dosis para cada agente individual favorecieron a los brazos de control, la proporción de pacientes recibiendo una intensidad de dosis relativa ≥ a 85% de bevacizumab y cada agente quimioterapéutico en ambas cohortes de quimioterapia fue menor en los brazos de panitumumab (33% para panitumumab contra 42% para el control para Ox-CT; 34% para panitumumab contra 44% para el control para Iri-CT).

## Panitumumab, Bevacizumab y quimioterapia para mCRC

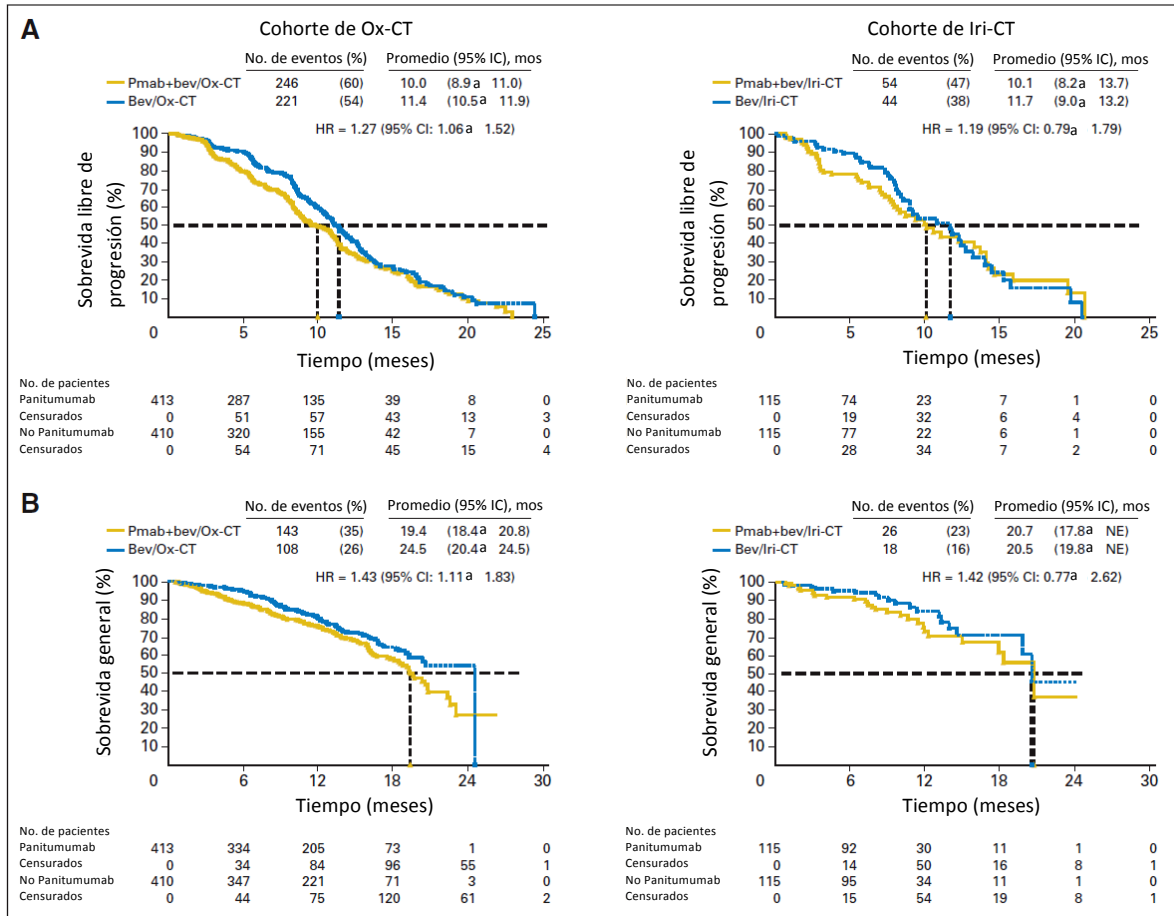


Fig. 2. (A) Sobrevida libre de progresión (revisión central) y (B) sobrevida general para la quimioterapia basada en oxaliplatino (Ox-CT) y la quimioterapia basada en irinotecan (Iri-CT). NE, no estimable; mos, meses.

### Seguridad

El grupo de análisis de seguridad incluyó a 804 pacientes en la cohorte de Ox-CT y 224 pacientes en la cohorte de Iri-CT. En ambas cohortes, más pacientes experimentaron peores AEs grado 3 o mayor en el brazo de panitumumab que en el brazo de control: cohorte de Ox-CT, 367 (90%) contra 305 (77%),

respectivamente; cohorte de Iri-CT, 100 (90%) contra 71 (63%), respectivamente.

Tabla 2. Índice de respuesta objetiva conforme a la revisión central cegada								
Característica	Pmab + Bev/ Ox-CT (n = 413)		Bev/Ox-CT (n = 410)		Pmab + Bev/ Iri-CT (n = 115)		Bev/Iri-CT (n = 115)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Mejor ORR	190	46	196	48	49	43	46	40
Respuesta completa	0	0	2	> 1	0	0	0	0
Respuesta parcial	190	46	194	47	49	43	46	40
Enfermedad estable	121	29	137	33	31	27	42	37
Enfermedad progresiva*	28	7	18	4	15	13	4	3
No hecho/no evaluable†	74	18	59	14	20	18	23	20

NOTA: Grupo de intención de tratar. Escaneos por tomografía computada realizados cada 12 semanas; las respuestas no requirieron confirmación.

Abreviaturas: Pmab, panitumumab; Bev, bevacizumab; Ox-CT, quimioterapia basada en oxaliplatino; Iri-CT, quimioterapia basada en irinotecan; ORR, índice de respuesta general.

\*Revisión central incapaz de evaluar la progresión clínica de la enfermedad (i.e., enfermedad progresiva no radiográfica); revisión central incapaz de evaluar con exactitud la enfermedad progresiva después de cortes quirúrgicos.

†Incluyó escaneos faltantes o ilegibles.

## Panitumumab, Bevacizumab y quimioterapia para mCRC

Tabla 3. Eficacia conforme el estado KRAS (Revisión central)						
Resultado	Ox-CT (n = 664)					
	KRAS tipo-salvaje, n = 404 (61%)			KRAS mutante, n = 260 (39%)		
	Panitumumab (n = 201)	Control (n = 203)	HR	Panitumumab (n = 135)	Control (n = 125)	HR
Índice de respuesta, %*	50	56	n/a	47	44	n/a
PFS*						
Promedio, meses	9.8	11.5	1.36	10.4	11.0	1.25
95% IC	8.4 a 11.3	10.6 a 12.3	1.04 a 1.77	9.1 a 11.3	9.9 a 12.8	0.67 a 1.54
OS						
Promedio, meses	20.7	24.5	1.89	19.3	19.3	1.02
95% IC	17.7 a NE	NE	1.30 a 2.75	16.2 a 23.0	16.7 a NE	0.67 a 1.54
Resultado	Iri-CT (n = 201)					
	KRAS tipo-salvaje, n = 115 (57%)			KRAS mutante, n = 86 (43%)		
	Panitumumab (n = 57)	Control (n = 58)	HR	Panitumumab (n = 47)	Control (n = 39)	HR
Índice de respuesta, %*	54	48	n/a	30	38	n/a
PFS*						
Promedio, meses	10.0	12.5	1.50	8.3	11.9	1.19
95% IC	8.2 a 14.1	9.0 a 15.7	0.82 a 2.76	6.3 a 14.3	8.1 a 13.2	0.65 a 2.21
OS						
Promedio, meses	NE	19.8	1.28	17.8	20.5	2.14
95% IC	NE	19.8 a NE	0.50 a 3.25	11.9 a NE	20.5 a NE	0.82 a 5.59
Abreviaturas: Ox-CT, quimioterapia basada en oxaliplatino; HR, índice de riesgo; PFS, sobrevida libre de progresión; n/a, no aplica; NE, no estimable; OS, sobrevida general; Iri-CT, quimioterapia basada en irinotecan.						
*Revisión central						

Los AEs de interés (relacionados y no relacionados al tratamiento) del análisis actualizado están resumidos (Tabla 4). Como se esperaba, la toxicidad relacionada a la piel fue el evento grado 3 más común en los brazos de panitumumab (35% y 38% para las cohortes de Ox-CT e Iri-CT, respectivamente). Otros AEs que ocurrieron con más frecuencia en el brazo de panitumumab para ambas cohortes incluyeron diarrea, deshidratación, hipomagnesia, infecciones, y embolismo pulmonar. En la cohorte de Iri-CT, también hubo una incidencia más alta de trombosis venosa profunda en el brazo de panitumumab. Aproximadamente 19% de los pacientes tubo un AE serio relacionado a panitumumab.

Doscientos cincuenta (31%) y 43 (19%) pacientes murieron en las cohortes de Ox-CT e Iri-CT, respectivamente. Para ambas cohortes combinadas, las muertes en los 60 días posteriores a la primera dosis ocurrieron en 15 (2.9%) y ocho (1.6%) pacientes en los brazos de panitumumab y control, respectivamente. Para ambas cohortes combinadas, las muertes 30 días posteriores a la última dosis ocurrieron en 41 (8%) y 17 (3%) de los pacientes en los brazos de panitumumab y control respectivamente. Hubo siete (1%) muertes atribuidas por el investigador como relacionadas a panitumumab: cinco en la cohorte de Ox-CT (embolismo pulmonar, paro cardíaco, progresión del cáncer, arritmia y perforación intestinal) y dos en la cohorte de Iri-CT (perforación intestinal y sepsis).

### DISCUSIÓN

En el estudio PACCE, la combinación de panitumumab con bevacizumab y quimioterapia resultó en una disminución en la PFS en una toxicidad seria excesiva, particularmente diarrea, infecciones y embolismo pulmonar en pacientes con mCRC. Los resultados fueron en mayor parte consistentes entre las cohortes de oxaliplatino e irinotecan.

Mientras que la explicación exacta para estos resultados es desconocida, se pueden postular varias hipótesis. Aunque las interacciones farmacocinéticas entre anticuerpos o entre anticuerpos y quimioterapia no son comunes, no podemos excluir esa posibilidad, ya que los niveles de concentración de medicamento no fueron recolectados en este estudio. La toxicidad se exacerbo por inhibición de vía doble en combinación con quimioterapia. El bevacizumab con un anticuerpo anti-EGFR y quimioterapia pudo haber aumentado la diarrea y la toxicidad cutánea inhibiendo la reparación tisular, y una inhibición más completa del eje VEGF pudo haber incrementado la incidencia de embolismo pulmonar. La toxicidad contribuyó probablemente al incremento en retrasos y reducciones de dosis, disminución en la

intensidad de la dosis, e incremento en la mortalidad en el brazo de panitumumab. Una dosis de intensidad más baja puede explicar los índices de respuesta similares observados con peores resultados de los criterios de evaluación final dependientes de tiempo. En contraste con el perfil de seguridad observado en este estudio, el panitumumab dado con fluorouracilo, leucovorin y oxaliplatino (FOLFOX) o con fluorouracilo, leucovorin e irinotecan (FOLFIRI) en la ausencia de bevacizumab parece ser bien tolerado.<sup>22, 23</sup>

Potencialmente, una interacción farmacodinámica inducida por la inhibición del EGFR pudo haber acortado los efectos terapéuticos del bevacizumab y/o la quimioterapia. Los posibles mecanismos pueden ser alteraciones mediadas por el EGFR de objetivos en la cascada requeridos para la actividad del bevacizumab y/o la quimioterapia o la inducción una interrupción del ciclo celular mediado por el EGFR que llevó a una resistencia los citotóxicos. Dado que ambas clases de agentes mejoran el resultado cuando son combinados con quimioterapia en el mCRC, los efectos en el ciclo celular mediados por estos parecen menos probables, aunque todavía no se tienen datos definitivos del papel que juegan los anticuerpos inhibidores del EGFR en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino en el mCRC.

## Panitumumab, Bevacizumab y quimioterapia para mCRC

Tabla 4. Eventos adversos de interés para las cohortes de Ox-CT e Iri-CT												
Evento adverso	Pmab + Bev/Ox-CT (n = 407)						Bev/Ox-CT (n = 397)					
	Cualquier grado		Grado 3		Grado 4		Cualquier grado		Grado 3		Grado 4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Toxicidad cutánea*	387	95	142	35	3	1	120	30	3	1	0	0
Diarrea	300	47	89	22	8	2	264	66	49	12	2	1
Nausea/vómito	287	71	51	13	0	0	297	75	23	6	3	1
Infecciones†	232	57	66	16	10	2	190	48	33	8	8	2
Neutropenia	146	36	56	14	41	00	172	43	67	17	27	7
Deshidratación	134	33	63	15	9	2	68	17	21	5	1	<1
Hipomagnesia	115	28	14	3	6	1	9	2	0	0	0	0
Neuropatía	86	21	14	3	1	<1	113	28	26	7	0	0
Hipertensión	72	18	16	4	0	0	83	21	21	5	0	0
Paroniquia	35	9	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Trombosis venosa profunda	27	7	27	7	0	0	30	8	30	8	0	0
Embolismo pulmonar‡	27	7	0	0	24	6	16	4	0	0	16	4
Perforaciones gastrointestinales§	2	<2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Evento adverso	Pmab + Bev/Iri-CT (n = 111)						Bev/Iri-CT (n = 113)					
	Cualquier grado		Grado 3		Grado 4		Cualquier grado		Grado 3		Grado 4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Toxicidad cutánea*	105	42	38	0	0	0	29	26	0	0	0	0
Diarrea	92	83	30	27	1	1	89	79	10	9	0	0
Nausea/vómito	88	79	12	11	2	2	84	74	9	8	0	0
Infecciones†	64	58	13	12	2	2	42	37	10	9	0	0
Neutropenia	38	34	16	14	3	3	37	33	19	17	5	4
Deshidratación	32	29	15	14	0	0	23	20	7	6	0	0
Hipomagnesia	34	31	3	3	2	2	5	4	0	0	1	1
Hipertensión	15	14	2	2	0	0	23	20	3	3	0	0
Paroniquia	16	14	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Trombosis venosa profunda	14	13	14	13	0	0	7	6	7	6	0	0
Embolismo pulmonar‡	13	12	0	0	12	11	6	5	0	0	6	5

Abreviaturas: Ox-CT, quimioterapia basada en oxaliplatino; Iri-CT, quimioterapia basada en irinotecan; Pmab, panitumumab; Bev, bevacizumab.

\*Toxicidad cutánea incluye múltiples términos del sistema de clase de órgano de infecciones cutáneas y subcutáneas conforme al Diccionario médico para actividades regulatorias v9.0.

†Las infecciones grado 5 ocurrieron en tres (1%) pacientes con Pmab + Bev/Ox-CT, tres (1%) pacientes con Bev/Ox-CT, y en dos (2%) pacientes con Pmab + Bev/Iri-CT.

‡Los embolismos grado 5 ocurrieron en tres (1%) pacientes con Pmab + Bev/Ox-CT y en un (1%) paciente con Pmab + Bev/Iri-CT.

§Las perforaciones gastrointestinales ocurrieron en dos (<1%) pacientes con Pmab + Bev/Ox-CT.

Hay factores de metodología y diseño en el estudio PACCE que pudieron afectar los resultados. Primero, los tratamientos de quimioterapia no fueron uniformes, confundiendo posiblemente los resultados y complicando la habilidad de proporcionar instrucciones estandarizadas de modificación de dosis con el consecuente exceso de toxicidad. Sin embargo, los brazos fueron bien balanceados con respecto a los regímenes y dosis. Segundo, la naturaleza abierta del estudio pudo resultar en un sesgo en el reporte de la toxicidad. Por último, un alto grado de censura de la PFS debido a la discontinuación del tratamiento antes de la progresión de la enfermedad pudo haber enmascarado los efectos del tratamiento que surgieran posteriormente en el curso de la terapia.

A pesar de las anteriores observaciones, datos recién reportados sugieren fuertemente que los resultados del PACCE son generalizables a la combinación triple de agentes anti-EGFR, bevacizumab y quimioterapia en el mCRC. Un reportes reciente de un estudio fase III que investiga al capecitabine, al oxaliplatino y al bevacizumab con o sin cetuximab en tratamiento de primera línea de mCRC (CAIRO2)<sup>24</sup> también mostró una PFS inferior en el brazo de investigación con un exceso de toxicidad, particularmente toxicidad cutánea y diarrea, sin diferencias significativas en RR y OS. Un estudio fase II que investiga la FOLFOX más bevacizumab y erlotinib en mCRC también demostró una tolerabilidad pobre.<sup>25</sup>

El valor predictivo positivo de las mutaciones KRAS como marcador de exclusión para el tratamiento con anticuerpos EGFR ha sido demostrado.<sup>8, 9, 14, 15, 26-28</sup> Sin embargo, en el estudio PACCE, se observó una tendencia hacia una peor sobrevida con panitumumab en el grupo KRAS WT de la cohorte de oxaliplatino. Una exposición diferencial hacia anticuerpos EGFR en líneas posteriores de tratamiento podrían también haber afectado la sobrevida en el grupo de KRAS WT. De manera similar, en el estudio CAIRO2, la triple combinación de cetuximab, bevacizumab y capecitabine más oxaliplatino no proporcionó un beneficio adicional en el grupo KRAS WT.<sup>24</sup> Esta observación da la posibilidad de una interacción negativa entre anticuerpos anti-EGFR y bevacizumab cuando son combinados con quimioterapia,

incluso cuando los anticuerpos anti-EGFR pueden inhibir de manera efectiva la señalización del EGFR. Entender esta potencial interacción ayudaría a identificar poblaciones de pacientes, combinaciones terapéuticas y, potencialmente, esquemas de secuencia que podrían resultar en un beneficio clínico. El actual estudio CALGB 80405 fase III que investiga al bevacizumab, al cetuximab y a la quimioterapia para tratamiento de primera línea de mCRC,<sup>29,30</sup> que fue enmendado recientemente para incluir solo pacientes con tumores KRAS WT (Alan Venook, comunicación personal), puede proporcionar más información.

En conclusión, nuestros resultados no apoyan el uso de panitumumab en combinación con bevacizumab y quimioterapia basada en oxaliplatino o irinotecan para el tratamiento de mCRC. La administración de quimioterapia e inhibición dual EGFR/VEGF debe llevarse a cabo solo en una investigación, usando poblaciones seleccionadas y/o esquemas o combinaciones de administración nuevas. Los marcadores moleculares en este caso deben de ir más allá del biomarcador KRAS.

### DECLARACIONES DE LOS AUTORES DE ACCESO A LA INFORMACIÓN Y CONFLICTOS POTENCIALES DE INTERES

*Aunque todos los autores completaron la declaración de acceso a la información, los siguientes autores mencionaron un interés financiero o de otro tipo que es relevante para el presente caso bajo consideración de este artículo. Ciertas relaciones marcadas con una "U" son aquellas por las cuales no se recibió ninguna compensación; aquellas relaciones marcadas con una "C" fueron compensadas. Para una descripción detallada de las categorías de acceso a la información, o para más información acerca de la póliza de conflicto de intereses de la ASCO, consultar la declaración del autor de acceso a la información y la sección acceso a información de potenciales conflictos de interés en información para contribuyentes.*

Empleo o posición de liderazgo: Robert Deeter, Amgen Inc (C); Seta Shahin, Amgen Inc (C); Rafael G. Amado, Amgen Inc (C)  
Consultor o asesor: Edith Mitchell, Amgen Inc (C); David Spigel, Amgen Inc (U), Pfizer (C); John Marshall, Amgen Inc (C) Stock  
Pertenencia: Robert Deeter, Amgen Inc; Seta Shahin, Amgen Inc;



Rafael G. Amado, Amgen Inc, Genentech Honorarios: Edith Mitchell, Amgen Inc; David Spigel, Genentech; Bristol-Myers Squibb Co, Sanofi-aventis, Allen Cohn, Amgen Inc, Bristol-Myers Squibb Co, Genentech; David McCollum, Roche, Sanofi-aventis; John Marshall, Amgen Inc Fondos de investigación: John Marshall, Amgen Inc; David McCollum, ImClone Systems Inc Testimonio experto: Ninguno Otras remuneraciones: Ninguna

#### CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Concepción y diseño: J. Randolph Hecht, Robert Deeter  
Apoyo administrativo: Robert Deeter, Rafael G. Amado  
Materiales de estudio y pacientes: J. Randolph Hecht, Edith Mitchell, Carroll Scroggin, Christopher Hagenstad, David Spigel, John Marshall, Allen Cohn, David McCollum, Philip Stella

Recolección y armado de datos: J. Randolph Hecht, Edith Mitchell, Tarek Chidiac, Carroll Scroggin, Christopher Hagenstad, David McCollum, Robert Deeter, Rafael G. Amado

Análisis e interpretación de datos: J. Randolph Hecht, Edith Mitchell, Christopher Hagenstad, John Marshall, Allen Cohn, Robert Deeter, Seta Shahin, Rafael G. Amado

Escritores del manuscrito: J. Randolph Hecht, John Marshall, Seta Shahin, Rafael G. Amado

Aprobación final del manuscrito: J. Randolph Hecht, Edith Mitchell, Tarek Chidiac, Carroll Scroggin, Christopher Hagenstad, David Spigel, John Marshall, Allen Cohn, David McCollum, Philip Stella, Robert Deeter, Seta Shahin, Rafael G. Amado

#### REFERENCIAS

- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342, 2004
- Kabbinnar FF, Schulz J, McCleod M, et al: Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 23:3697-3705, 2005
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 25:1539-1544, 2007
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al: Open-label, randomized, phase 3 clinical trial of panitumumab plus best supportive care versus best supportive care in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25:1658-1664, 2007
- Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, et al: An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol* 18:92-98, 2007
- Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, et al: Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer* 110: 980-988, 2007
- Berlin J, Posey J, Tchekmedyian S, et al: Panitumumab with irinotecan/leucovorin/5-fluorouracil for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 6:427-432, 2007
- Cohn AL, Smith DA, Neubauer MA, et al: Panitumumab (pmab) regimen evaluation in colorectal cancer to estimate primary response to treatment (PRECEPT): Effect of KRAS mutation status on second-line treatment (tx) with pmab and FOLFIRI. *J Clin Oncol* 26:209s, 2008 (suppl; abstr 4127)
- Mitchell EP, Lacouture M, Shearer H, et al: Updated results of STEPP, a phase 2, open-label study of skin toxicity evaluation in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients receiving panitumumab FOLFIRI or irinotecan-only chemotherapy as second-line treatment. 10th Annual World Congress of Gastrointestinal Cancers, Barcelona, España, Junio 25-28, 2008 (abstr 527)
- Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 357:2040-2048, 2007
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351:337-345, 2004
- Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al: EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:2311-2319, 2008
- Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al: Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 25:18s, 2007 (suppl; abstr 4000)
- Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al: Wildtype KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:1626-1634, 2008
- 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* 26:5s, 2008 (suppl; abstr 2)
- 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* 6:3739-3747, 2000
- 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* 85:584-589, 2001
- 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* 38:1133-1140, 2002
- Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, et al: Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23:2544-2555, 2005
- 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* 25:4557-4561, 2007 20a. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 355:1041-1047, 2000
- 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* 92:205-216, 2000
- Peeters M, Wilson G, Ducreux M, et al: Phase III study (20050181) of panitumumab (pmab) with FOLFIRI versus FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Pooled safety results. *J Clin Oncol* 26:194s, 2008 (suppl; abstr 4064)





23. Siena S, Tabernero J, Burkes RL, et al: Phase III study (PRIME/20050203) of panitumumab (pmab) with FOLFOX compared with FOLFOX alone in patients (pts) with previously untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Pooled safety data. *J Clin Oncol* 26:186s, 2008 (suppl; abstr 4034)
24. Punt CJ, Tol J, Rodenburg CJ, et al: Randomized phase III study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab with or without cetuximab in advanced colorectal cancer (ACC), the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *J Clin Oncol* 26:180s, 2008 (suppl; abstr LBA4011)
25. Meyerhardt JA, Stuart K, Fuchs CS, et al: Phase II study of FOLFOX, bevacizumab and erlotinib as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 18:1185-1189, 2007
26. 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* 26:178s, 2008 (suppl; abstr 4000)
27. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al: K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 359:1757-1765, 2008
28. Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, et al: Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecanrefractory metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with irinotecan (q2w) and escalating doses of cetuximab (q1w): The EVEREST experience (preliminary data). *J Clin Oncol* 26:178s, 2008 (suppl; abstr 4001)
29. Cetuximab and/or bevacizumab combined with combination chemotherapy in treating patients with metastatic colorectal cancer. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T00265850?term=80405&rank=1>
30. Phase III randomized study of cetuximab and/or bevacizumab in combination with either oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin calcium (FOLFOX) or irinotecan hydrochloride, fluorouracil, and leucovorin calcium (FOLFIRI) in patients with previously untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. <http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=455161&version=HealthProfessional&protocolsearchid=5389732>

---

#### Reconocimiento

Agradecemos a los pacientes y a sus familias y amigos. También agradecemos al personal del sitio de investigación y a los siguientes individuos de Amgen Inc: Thomas Griffin, MD, y Mona Shing, MD, por el manejo del estudio y la revisión de los datos críticos; David Reese, MD, por revisión crítica y edición del manuscrito; Mick O'Quigley, MS, e Yvonne Denkins, PhD, por el manejo del estudio; Sam Suzuki, MS, por análisis del biomarcador KRAS; Feng Xu, MS, por análisis bioestadísticos adicionales; y a Mee Rhan Kim, PhD, por su ayuda con la escritura y preparación del manuscrito.