

Biomarcadores predictivos de los resultados en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con cetuximab ± FOLFOX4: tratamiento de primera línea: Actualización de datos del estudio OPUS

J. Bokemeyer,¹ I. Bondarenko,² J.T. Hartmann,³ F. De Braud,⁴ G. Schuch,¹ A. Zobel,⁵ I. Celik,⁵ P. Koralewski⁶

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Alemania; ²State Medical Academy, City Clinical Hospital No. 4, Dnepropetrovsk, Ucrania; ³Universitätsklinikum der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Alemania; ⁴Istituto Europeo di Oncologica, Milano, Italia; ⁵Merck KGaA, Darmstadt, Alemania; ⁶Oddział Chemioterapii Wojewodzki Szpital Specjalistyczny im. L. Rydygiera, Rakow, Polonia

SCO GI 2010, Resumen, No. 428

Antecedentes

En el estudio OPUS los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) y KRAS no mutado (KRAS wt), recibieron cetuximab más FOLFOX4 hasta la aparición de una mejora en el índice de respuesta global significativa (OR), 61% vs. 37% (razón de probabilidad 2.54, p=0.011) y un menor riesgo de progresión de la enfermedad (razón de riesgo [HR] 0.57, p= 0.0163) en comparación con los pacientes que recibieron FOLFOX4 solo.¹

El estudio OPUS confirmó las investigaciones tempranas retrospectivas de los estudios de un solo brazo que sugieren que la eficacia de cetuximab está relacionada a pacientes con tumores KTAS no mutado.^{2,3}

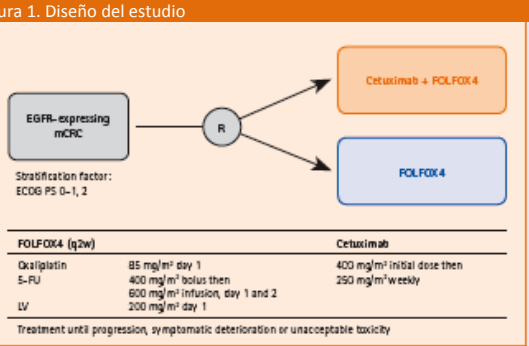
La serina-treonina quinasa BRAF es un generador de efectos dirigidos en KRAS. Las mutaciones del gen BRAF se han detectado en el 8% de los tumores de CCRm⁴ y el estado de mutación BRAF, se ha sugerido ser predictivo de la eficacia de cetuximab en pacientes pre-tratados.⁵ Se reporta la supervivencia global (OS), actualización del tiempo de supervivencia libre de progresión (PFS) y datos OR para pacientes con tumores KRAS tw, seguido por un incremento en el número de pacientes en los que se puede determinar el estado de mutación KRAS

Se investigó el impacto del estado de mutación BRAF, sobre la eficacia de cetuximab en pacientes con enfermedad y KRAS wt

Objetivos del Estudio

El objetivo primario del estudio: evaluar si OR es mayor con cetuximab más FOLFOX4 que FOLFOX4 solo e incluyeron los objetivos secundarios: comparación de los regímenes de tratamiento con respecto al tiempo de supervivencia libre de progresión (PFS) y OS y seguridad. Se realizó un análisis retrospectivo de subgrupos para asociar los tiempos OR, PFS y OR y el estado de mutación de KRAS/BRAF en los tumores colorrectales.

MÉTODOS
El diseño del estudio fue un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico, fase II (figura 1).



PS, 5-fluorouracil; EOCG PS, estado Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; LV, leucovorina; mCRC,cáncer colorrectal metastásico; R, aleatorización.

Pacientes

Los criterios de inclusión/exclusión de pacientes se describieron en el estudio.¹

Detección del estado de mutación KRAS/BRAF

La determinación de las muestras para la prueba de KRAS incrementó el uso de ADN del tumor extraído y embebido en parafina y montado en diapositivas por secciones, inicialmente preparado para evaluar la expresión de EGFR en el tumor. Las mutaciones KRAS en codones 12/13 y BRAF (V600E) se detectaron utilizando la reacción en cadena de polimerización por la técnica de curva fija.¹

Análisis para la fecha de corte

La fecha de corte del estudio OPUS fue: PFS (comité de revisión independiente), OR (comité de revisión independiente), 0.1 de marzo de 2007 y OS el 30 de noviembre de 2008

RESULTOS

Características de los datos iniciales (tabla 1)

- Números de pacientes con tumores en la población ITT (n = 337) aumento para los que el estado de mutación del gen KRAS se determinó de 233 (69%), previamente publicado, a 315 (93%)¹
- 309 (92%) pacientes con tumores se evaluaron para el estado de mutación BRAF
- La mutación BRAF se detectó en 11/309 (4%) muestras evaluadas de la población ITT
- No se encontró en los tumores de los pacientes, mutación KRAS mt y BRAF (BRAF mt)
- 179/315 (57%) pacientes presentaron tumores con KRAS wt
- 175 tumores con KRAS tw se evaluaron para mutaciones BRAF
- 164 (94%) fueron BRAF wt
- 11 (6%) fueron BRAF mt

Tabla 1. Características de los datos basales y de la enfermedad en pacientes mcon tumores KRAS tw de acuerdo al estado de mutación BRAF y tratamiento						
Characteristics, n (%) unless otherwise stated	KRAS wt (n=179)		KRAS wt/BRAF wt (n=164)		KRAS wt/BRAF mt (n=11)	
	FOLFOX4 (n=97)	Cetuximab + FOLFOX4 (n=82)	FOLFOX4 (n=92)	Cetuximab + FOLFOX4 (n=72)	FOLFOX4 (n=5)	Cetuximab + FOLFOX4 (n=6)
Gender						
Male	55 (57)	42 (51)	51 (55)	38 (53)	4 (80)	2 (33)
Female	42 (43)	40 (49)	41 (45)	34 (47)	1 (20)	4 (67)
Median age, years (range)	59 (36-82)	62 (24-75)	59 (37-82)	63 (24-75)	61 (36-74)	51 (40-74)
Age categories						
<65 years	63 (65)	46 (56)	60 (65)	39 (54)	3 (60)	5 (83)
≥65 years	34 (35)	36 (44)	32 (35)	33 (46)	2 (40)	1 (17)
ECOG PS						
Q/1	86 (89)	76 (93)	82 (89)	66 (92)	4 (80)	6 (100)
Liver metastases only	23 (24)	25 (31)	23 (25)	23 (32)	0	1 (17)
Involved disease sites ≤2	75 (77)	67 (82)	74 (80)	60 (83)	5 (100)	4 (67)
Prior adjuvant chemotherapy	21 (22)	13 (16)	21 (23)	12 (17)	0	1 (17)

Estado ECOG PS, Eastern Cooperative Group; mt, mutado; wt, no mutado.

Eficacia Clínica (Tabla 2)

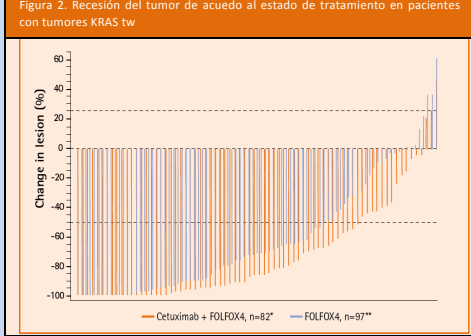
- Para pacientes con tumores KRAS wt la adición de cetuximab a FOLFOX4 comprada con FOLFOX4 solo tiende a:
- Mejora significativa de OR (Figura 2), con una diferencia media en el % de mejora y cambio de lesiones de los datos basales (basado en los criterios de la OMS) de 11.6
- Mejora significativa en el tiempo PFS (figura 3)
- Mejora del tiempo OS, a pesar de que la diferencia no fue significativa en los grupos de tratamiento (Figura 4)
- Se observó interacciones significativas entre los resultados del tratamiento y el estado de mutación de los tumores KRAS, para OR y PFS (p<0.001) pero no para OS (p=0.12).⁶
- También se encontró mejora significativa en PFS y OR en la adición de cetuximab a FOLFOX4 para pacientes con tumores KRAS/BRAF mutados, La mejora en OS no fue significativa (tabla2).

Tratamiento post-estudio

- La proporción de pacientes que recibieron terapia anticancerosa post estudio han sido reportados rpeviamente.⁶
- Recibieron tratamiento de la terapia anticancerosa o de cualquier tipo; 54 (66%) pacientes en el grupo cetuximab+FOLFOX4 y 59 (61%) en el grupo con FOLOX4 solo.
- La terapia más común en ambos grupos fue 5-FU/FA (41% vs. 44%)
- Recibieron cetuximab post-estudio 10% y 16% de los pacientes,

	KRAS wt (n=179)		KRAS wt/BRAF wt (n=164)		KRAS wt/BRAF mt (n=11)	
	FOLFOX4 (n=97)	Cetuximab + FOLFOX4 (n=82)	FOLFOX4 (n=92)	Cetuximab + FOLFOX4 (n=72)	FOLFOX4 (n=5)	Cetuximab + FOLFOX4 (n=6)
Tumor response						
OR rate (%) [95%CI]	34.0 [24.7-44.3]	57.3 [45.9-68.2]	35.9 [26.1-46.5]	59.7 [47.5-71.1]	0	33.3 [4.3-77.7]
Odds ratio [95% CI]	2.5512 [1.3799-4.7169]		2.6491 [1.3901-5.0483]		NA	NA
p-value*	0.0027		0.0029		0.2207	
PFS time						
Median PFS, months [95% CI]	7.2 [5.6-7.4]	8.3 [7.2-12.0]	7.2 [5.6-7.4]	8.3 [7.3-12.7]	1.7 [0.9-7.9]	7.1 [4.2-NA]
Hazard ratio [95% CI]	0.567 [0.375-0.856]		0.556 [0.358-0.864]		0.449 [0.087-2.303]	
p-value*	0.0064		0.0083		0.3255	
OS time						
Median OS, months [95%CI]	18.5 [16.4-22.6]	22.8 [19.3-25.9]	19.5 [17.0-23.8]	22.8 [19.3-25.8]	4.4 [0.9-10.1]	20.7 [10.3-30.4]
Hazard ratio [95% CI]	0.855 [0.599-1.219]		0.894 [0.615-1.301]		0.104 [0.011-0.964]	
p-value*	0.3854		0.5582		0.0167	

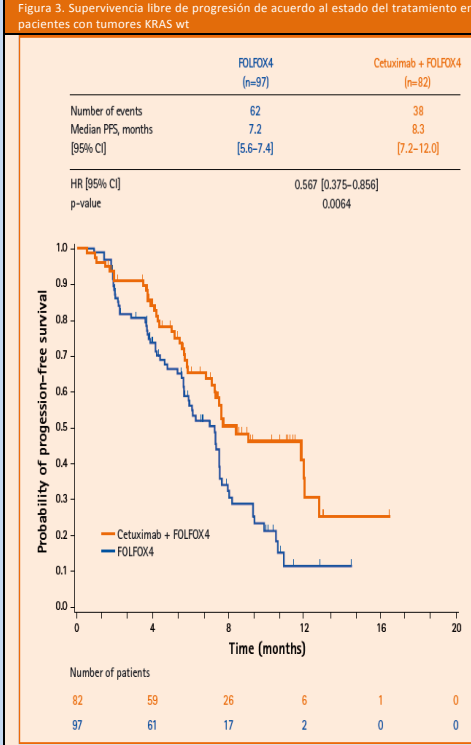
* Prueba de estratificación Cochrane-Mantel-Haenszel; b Prueba de estratificación del log-rango. CI, intervalo de confianza; mt, mutado; NA, no disponible; OR, mejor en el índice de respuesta; OS, supervivencia global; PFS, supervivencia libre de progresión; wt, no mutado.



*Datos pendientes para 5 pacientes. **Datos pendientes para 4 pacientes. wt, no mutado.

Datos de seguridad para pacientes con tumores con estado de mutación KRAS wt/BRAFtw (tabla 3)

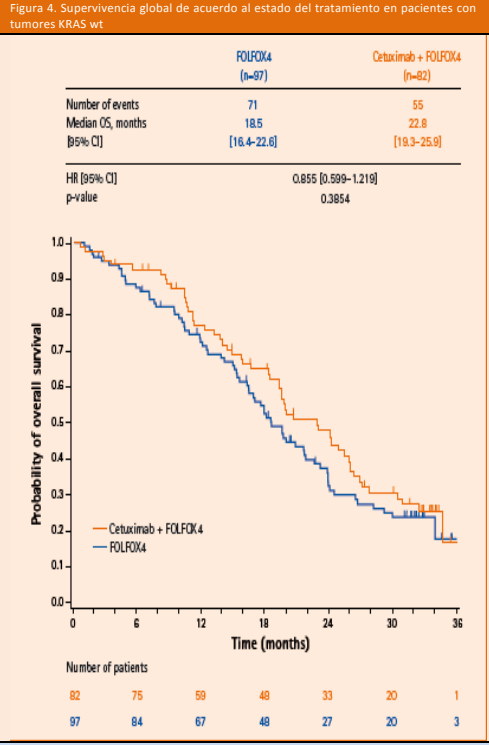
- Los datos de seguridad reportados previamente para la ITT¹ y población KRAS wt⁶ se encontró similar para los pacientes con tumores con KRAS/BRAF wt.
- En el grupo cetuximab+FOLFOX4
- 5 pacientes (7%) discontinuaron la quimioterapia sola
- 17 pacientes (24%) discontinuaron la quimioterapia sola
- 8 pacientes (11%) discontinuaron tanto cetuximab como quimioterapia
- En el grupo FOLFOX4 solo, 26 pacientes (28%) discontinuaron la quimioterapia
- 46 pacientes (64%) murieron por la progresión de la enfermedad en el grupo que contenía cetuximab y 63 (68%) en el grupo con quimioterapia sola. La muertes no se relacionan al tratamiento con cetuximab



CI, intervalo de confianza; HR, razón de riesgo; PFS, supervivencia libre de progresión; wt, no mutado.

	KRAS wt (n=179)		KRAS wt/BRAF wt (n=164)	
	FOLFOX4 (n=97)	Cetuximab + FOLFOX4 (n=82)	FOLFOX4 (n=92)	Cetuximab + FOLFOX4 (n=72)
Adverse events*, n (%)				
Any grade 3/4 event	62 (64)	67 (82)	58 (63)	72 (81)
Neutropenia	31 (32)	29 (35)	30 (33)	26 (36)
Rash**	0	9 (11)	0	8 (11)
Diarrhea**	5 (5)	7 (9)	5 (5)	5 (7)
Peripheral sensory neuropathy**	8 (8)	3 (4)	8 (9)	3 (4)
Leukopenia	5 (5)	6 (7)	5 (5)	6 (8)
Pulmonary embolism	1 (1)	4 (5)	1 (1)	4 (6)
Composite categories**, n (%)				
Skin reactions**	0	15 (18)	0	12 (17)
Neurotoxicity associated events**	0	6 (7)	14 (15)	6 (8)
Cardiac events	0	6 (7)	0	3 (4)

*Reportado en >5% de los pacientes con tumores KRAS wt en ambos grupos de tratamiento; ** No se reportaron eventos graves de grado 4; † Se incluyeron los términos como los define el diccionario Médico para Actividades Regulatorias. wt, no mutado



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

Conclusiones

- La adición de cetuximab a FOLFOX4 en pacientes con tumores KRAS wt, muestra una tendencia significativa de incrementar la PFS al igual que OR a diferencia de pacientes que recibieron solo FOLFOX4.
- En pacientes con tumores KRAS wt, la adición de cetuximab a FOLFOX4 en tratamiento de 1era línea de CCRm, muestra la tendencia de mejorar el OS comprada con los pacientes que recibieron FOLFOX solo (18.5 a 22.8 meses), esta diferencia no fue significativa, pero puede ser debido al tamaño de la muestra
- Este análisis confirma que el estado de mutación KRAS es un factor predictivo para el tratamiento de cetuximab en términos de OR y PFS
- En el estudio OPUS la prevalencia de mutaciones BRAF en pacientes con tumores KRAS tw (11pacientes) impide realizar las conclusiones para el uso como biomarcador predictivo.

Referencias

- Bokemeyer C, et al. J Clin Oncol 2009;27:663-71.
- De Roock W, et al. Ann Oncol 2008;19:508-15.
- Lièvre A, et al. J Clin Oncol 2008;26:374-9.
- Roth A, et al. J Clin Oncol 2009 E-pub doi/10.1200/JCO.2009.23.3452.
- Di Nicolantonio F, et al. J Clin Oncol 2008;26:5705-12.
- Bokemeyer C, et al. Eur J Cancer Suppl 2009;7(2):346. Abstract P-6079.

Agradecimientos

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

