

Colección

Novedades Terapéuticas

Serie

Tratamiento del Carcinoma Colorrectal Metastásico

Relevancia de las Mutaciones de los Genes *RAS* en Pacientes con Cáncer Colorrectal Avanzado

University of Southern California, Los Angeles, EE.UU.

Ventajas del Panitumumab en Comparación con el Bevacizumab en Pacientes con Carcinoma Colorrectal

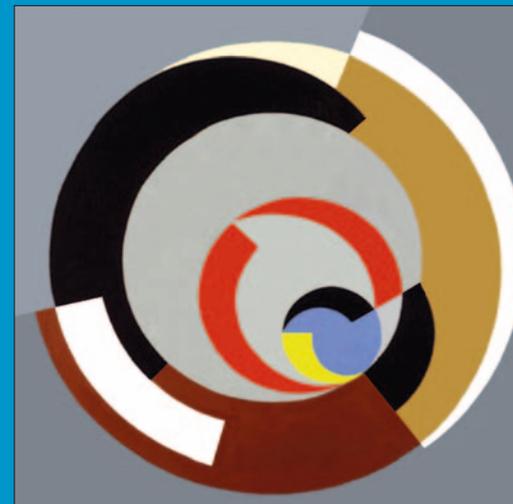
West Clinic, Memphis, EE.UU.; Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España y otros centros participantes

Utilidad del Tratamiento con Panitumumab y FOLFOX4 en Relación con el Estado del Gen *RAS*

Institut de Cancérologie de L'Ouest, Nantes, Francia; Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milán, Italia y otros centros participantes

Uso de Anticuerpos Monoclonales contra Factores de Crecimiento en el Cáncer Colorrectal Avanzado

Royal Perth Hospital, Perth; University of Western Australia, Crawley, Australia



Ubi Bava, «Círculos estáticos y dinámicos», óleo sobre tela, 1955.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Relevancia de las Mutaciones de los Genes *RAS* en Pacientes con Cáncer Colorrectal Avanzado

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Testing for *RAS* Mutations in Patients with Metastatic Colorectal Cancer

de

Lenz HJ

integrante de

University of Southern California, Los Angeles, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 2 páginas, fue editado por

Clinical Advances in Hematology & Oncology

12(1):48-49, Ene 2014

Se recomienda la detección de mutaciones específicas de los genes *KRAS* y *NRAS* en pacientes con cáncer colorrectal avanzado, debido a sus repercusiones en términos del pronóstico y el tratamiento de los sujetos afectados.

SIIC: ¿Cuándo deberían solicitarse pruebas para la detección de mutaciones en el gen *RAS* en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico?

HJL: El mejor momento es cuando se realiza el diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico (CCRm), ya que estas pruebas son importantes para adoptar decisiones en relación con la terapia de primera, segunda o tercera línea. Aunque esta determinación no modifica las decisiones para la terapia adyuvante, en nuevas investigaciones se está evaluando su valor pronóstico también en ese contexto.

La existencia de mutaciones en alguno de esos exones se vincula con ausencia de beneficios con la administración de inhibidores del EGFR, como panitumumab y cetuximab. Incluso se ha informado riesgo de eventos perjudiciales cuando estos inhibidores del EGFR se indican con la quimioterapia combinada en el esquema FOLFOX (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino).

La *European Medicines Agency* ya ha recomendado la realización de estas pruebas para los exones de los genes *KRAS* y *NRAS*. Los médicos estadounidenses deberían co-

¿De qué manera los estudios PRIME, PEAK y FIRE-3 modificaron nuestros conocimientos sobre las mutaciones en el gen *RAS*?

En el estudio aleatorizado, en fase II, PEAK se comparó la terapia con FOLFOX asociado con bevacizumab o panitumumab; se comprobó una supervivencia libre de progresión significativamente más prolongada con la combinación con panitumumab. Asimismo, las mutaciones adicionales en los genes *KRAS* y *NRAS* que se identificaron en ese estudio se asociaban con falta de respuesta a los inhibidores del EGFR, al igual que las mutaciones conocidas en el exón 2 del gen *KRAS*. Con una mejor selección de los pacientes, el criterio principal de valoración correspondiente a la supervivencia libre de progresión alcanzó significación estadística.

Del mismo modo, en el estudio aleatorizado, en fase III, PRIME, que incluyó más de 1 000 pacientes, el agregado de panitumumab al esquema FOLFOX se vinculó con un incremento no significativo de la supervivencia general cuando se evaluaron las mutaciones en el exón 2 del gen *KRAS*, pero cuando se consideraron las mutaciones adicionales de ambos genes (*KRAS* y *NRAS*), este aumento alcanzó niveles de significación estadística. Por lo tanto, los datos de ambos estudios fundamentan la importancia de la búsqueda de mutaciones de los genes *RAS*.

Además, según los datos del estudio FIRE-3, con las pruebas adicionales para los genes *KRAS* y *NRAS*, la supervivencia puede alcanzar hasta 33 meses.

¿Cuáles son sus comentarios finales?

Con técnicas como la secuenciación de genes o la reacción en cadena de la polimerasa para alelos específicos, es posible reconocer las mutaciones que involucran del 1% a

Algunos oncólogos han sugerido analizar todas las muestras de cáncer de colon al momento de la primera resección para los casos de eventual recurrencia. En lo personal, no estoy de acuerdo, pero todos los pacientes con CCRm requieren esta evaluación, dado que modifica la decisión de tratamiento.

¿Cómo deben utilizar los oncólogos los resultados de las pruebas para la detección de mutaciones en el gen RAS para orientar el tratamiento con agentes dirigidos al factor de crecimiento epidérmico?

En presencia de cualquier mutación en los genes *KRAS* o *NRAS*, no deberían indicarse inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR [epidermal growth factor receptor]). En ausencia de mutaciones, estos inhibidores podían considerarse como alternativa terapéutica en pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad metastásica.

En los individuos con CCRm, ¿deberían también realizarse pruebas de detección de mutaciones en el gen NRAS?

En la actualidad, esa prueba no está disponible en la mayor parte de los laboratorios de los EE.UU. No obstante, creo que, según los datos recientes de la *American Society of Clinical Oncology*, la *European Society for Medical Oncology* y el *World Congress of Gastrointestinal Cancer*, las pruebas deberían incluir los exones 2, 3 y 4 del gen *KRAS* y los exones 2 y 3 (así como probablemente el exón 4) del gen *NRAS*.

menzar a prescribir estas pruebas cuando se encuentren disponibles. El panitumumab solo puede administrarse con el esquema combinado FOLFOX, una vez que se cuenta con los resultados de estas pruebas.

¿Qué codones deben evaluarse?

Deberían considerarse todas las mutaciones de los exones 2, 3 y 4 del gen *KRAS*, así como de los exones 2 y 3 del gen *NRAS* que fueron descritas en los estudios *Panitumumab Randomized Trial in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to Determine Efficacy (PRIME)*, *Panitumumab Efficacy in Combination with mFOLFOX6 Against Bevacizumab plus mFOLFOX6 in Metastatic Colorectal Cancer Subjects with wild Type KRAS Tumors (PEAK)* y *5-FU, Folinic Acid and Irinotecan (FOLFIRI) plus Cetuximab versus FOLFIRI plus Bevacizumab in First Line Treatment Colorectal Cancer (FIRE-3)*.

Aunque aún no se dispone de acceso generalizado a la detección de las mutaciones en el gen *RAS*, creo que todos los laboratorios estadounidenses contarán con estos métodos en el futuro cercano. Además, si podemos detectar las mutaciones adicionales (exones 3 y 4 del gen *KRAS*, exones 2 y 3 del gen *NRAS*), sería posible identificar entre el 15% y 20% de las mutaciones que habitualmente se consideran "naturales" (*wild-type*) cuando solamente se evalúa el exón 2.

Los codones que se pesquisan en forma específica en ambos genes son los codones 12 y 13 del exón 2, los codones 59 y 61 del exón 3 y los codones 117 y 146 del exón 4.

5% de las células. Las nuevas tecnologías pueden detectar las mutaciones presentes en el 0.1% de las células tumorales, pero aún se desconoce cuáles son los niveles de detección con significación clínica o a partir de qué valores deberíamos evitar el uso de inhibidores del EGFR.

Por otra parte, además de los genes *KRAS* y *NRAS*, la PI3-quinasa es otro marcador promisorio, así como el gen *PTEN* (el cual ha sido asociado con resistencia, aunque no ha sido validado en estudios prospectivos) y los niveles de expresión de ligandos del EGFR, como la anfirregulina y la epirregulina. Estos marcadores se encuentran en etapa de validación en nuevos ensayos clínicos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resic.php/147484	

Ventajas del Panitumumab en Comparación con el Bevacizumab en Pacientes con Carcinoma Colorrectal

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab plus mFOLFOX6 in Patients with Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer

de

Schwartzberg LS, Rivera F, Go WY y colaboradores

integrantes de

West Clinic, Memphis, EE.UU.; Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Journal of Clinical Oncology

32(21):2240-2247, Jul 2014

La administración de panitumumab se asoció con una supervivencia global más prolongada, en comparación con el empleo de bevacizumab en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico RAS (tipo salvaje), tratados con fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino.

Introducción y objetivos

El tratamiento de primera línea para los pacientes con carcinoma colorrectal metastásico (CCRm) incluye la administración de anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF [*vascular endothelial growth factor*]) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR [*epidermal growth factor receptor*]), combinada con la terapia citotóxica. Según los datos disponibles,

6 mg/kg o bevacizumab en dosis de 5 mg/kg, cada 2 semanas. La respuesta al tratamiento se evaluó cada 8 semanas y la continuidad de éste tuvo lugar a menos que se observara progresión clínica, toxicidad inaceptable u otra circunstancia que impidiera seguir con el esquema. La seguridad del tratamiento se evaluó luego de 30 días de la última aplicación, de acuerdo con la aparición de efectos adversos y reacciones tóxicas. La evaluación de biomarcadores tuvo lugar median-

De acuerdo con lo observado en el grupo WT *KRAS*, la aparición de eventos adversos graves tuvo lugar en el 91% de los pacientes tratados con panitumumab y en el 83% de los que recibieron bevacizumab. El empleo de panitumumab se asoció con una mayor frecuencia de toxicidad cutánea e hipomagnesemia, en tanto que el bevacizumab provocó hipertensión arterial con una mayor frecuencia que el panitumumab. Los eventos adversos fatales relacionados con el tratamiento con panitumumab fueron perforación rectal, sepsis e insuficiencia respiratoria, en tanto que la administración de bevacizumab se asoció con perforación intestinal. El motivo más frecuente de interrupción del tratamiento fue la progresión de la enfermedad. Por último, la suspensión provocada por la aparición de eventos adversos tuvo lugar en el 24% y el 27% de los pacientes tratados con panitumumab y bevacizumab, respectivamente.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la administración de panitumumab y bevacizumab se asoció con resultados similares en términos de la SLP y los índices de respuesta y resección en pacientes con WT *KRAS* CCRm. Estos hallazgos coinciden con lo informado en estudios sobre la combinación de panitumumab y bevacizumab con un esquema que contiene oxaliplatino. La dosis de panitumumab fue un 8% inferior a la de bevacizumab, posiblemente debido a los efectos tóxicos del panitumumab a nivel cutáneo y a la reducción de la dosis con el objetivo de disminuir su aparición.

De acuerdo con lo informado en estudios recientes, las mutaciones de los genes *RAS* son factores predictivos negativos para la respuesta al tratamiento con panitumumab. El análisis de los resultados del estudio PRIME indicó que, ante la exclusión de los pacientes con CCRm y mutaciones *RAS*, la SG media fue superior al administrar panitumumab en combinación con FOLFOX4, en comparación con la administra-

el tratamiento combinado con bevacizumab, oxaliplatino y fluoropirimidinas mejora la supervivencia libre de progresión (SLP) y se asocia con una tendencia en la mejoría de la supervivencia global (SG). Asimismo, la administración de panitumumab, un anticuerpo humano dirigido contra el EGFR, resultó beneficiosa sola o en combinación con la quimioterapia.

Los resultados del estudio *Panitumumab Randomized Trial in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to Determine Efficacy* (PRIME) indicaron que el agregado de panitumumab al tratamiento con fluorouracilo (FU), leucovorina y oxaliplatino (FOLFOX4) mejora la SLP y la SG, en comparación con la administración de FOLFOX4 en pacientes con CCRm con el alelo normal del gen *KRAS*. Es sabido que las mutaciones de los codones 12 y 13 del exón 2 del gen *KRAS* son frecuentes en pacientes con CCRm y se asocian con la falta de eficacia del tratamiento anti-EGFR. En coincidencia, la evaluación de estas mutaciones es habitual antes de iniciar el tratamiento con dichos anticuerpos.

El estudio *Panitumumab Efficacy in Combination with mFOLFOX6 Against Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Metastatic Colorectal Cancer Subjects with Wild Type KRAS Tumor* (PEAK) se realizó con el objetivo de evaluar el efecto del panitumumab en combinación con FU modificado, leucovorina y oxaliplatino (mFOLFOX6), en comparación con bevacizumab en combinación con mFOLFOX6 como opción terapéutica de primera línea en pacientes con CCRm con alelo normal del exón 2 del gen *KRAS* (WT *KRAS* CCRm). En segundo lugar, los autores evaluaron la SLP y la SG en pacientes con WT *RAS* CCRm, es decir, realizaron un análisis extendido de los exones 2, 3 y 4 de los genes *KRAS* y *NRAS*.

Pacientes y métodos

El estudio fue multicéntrico, abierto, aleatorizado y en fase II. Participaron pacientes adultos con WT *KRAS* CCRm irresecable. Los individuos fueron distribuidos para recibir mFOLFOX6 en combinación con panitumumab en dosis de

te el análisis extendido del gen *RAS*.

El criterio principal de valoración fue la SLP en ambos grupos de tratamiento, mientras que los criterios secundarios de valoración comprendieron la SG, los índices objetivos de respuesta, la tasa de resección quirúrgica y la seguridad.

Resultados

Ciento cuarenta y dos y ciento cuarenta y tres pacientes fueron asignados al tratamiento con panitumumab y mFOLFOX6 o bevacizumab y mFOLFOX6, respectivamente. El análisis extendido del gen *RAS* se realizó en 250 pacientes. La SLP observada en presencia de WT *KRAS* no difirió significativamente entre los pacientes tratados con panitumumab o bevacizumab. En cuanto a la SG, la evaluación efectuada al año de seguimiento indicó que fue de 34.2 meses en el grupo tratado con panitumumab y de 24.3 meses en el grupo asignado a bevacizumab. Los índices objetivos de respuesta fueron del 57.8% en el grupo tratado con panitumumab y del 53.5% en el grupo que recibió bevacizumab. La resección quirúrgica tuvo lugar en el 13% y el 11% de los integrantes de cada grupo y fue completa en el 10% y el 8% de los casos, respectivamente.

Los pacientes clasificados como WT *RAS* presentaron una mejoría de la SLP de mayor magnitud al recibir panitumumab, en comparación con lo observado ante la administración de bevacizumab.

El efecto del tratamiento sobre la SLP en el grupo de WT *RAS* tuvo lugar en subpoblaciones predefinidas por covariables basales. En dicho grupo, la SG media fue de 41.3 meses ante la administración de panitumumab y de 28.9 meses con el empleo de bevacizumab. El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-EGFR luego de la terapia implementada durante el estudio tuvo lugar en el 22% y el 37% de los pacientes tratados con panitumumab y bevacizumab, respectivamente. En cuanto al tratamiento con anticuerpos anti-VEGF, la frecuencia fue del 40% y el 33%, en igual orden.

ción sólo de FOLFOX4. Asimismo, en un análisis secundario de dicho estudio, realizado luego de excluir a los pacientes con CCRm que presentaban mutaciones *RAS* diferentes de las del exón 2 del gen *KRAS*, la SLP fue de 13 meses con la administración de panitumumab y de 9.5 meses con el empleo de bevacizumab. El análisis *RAS* extendido indicó una supervivencia media de 41.3 y 28.9 meses al administrar tratamiento con panitumumab y bevacizumab, respectivamente. De todos modos, es necesario contar con estudios adicionales que permitan obtener conclusiones definitivas.

Conclusión

La administración de panitumumab se asoció con una SG superior en comparación con el empleo de bevacizumab en los pacientes con WT *KRAS* CCRm tratados con mFOLFOX6. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos ante la evaluación de la SLP. Es posible que los pacientes con tumores WT *RAS* obtengan un beneficio clínico considerable al recibir tratamiento con anticuerpos dirigidos contra el EGFR.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147373

Utilidad del Tratamiento con Panitumumab y FOLFOX4 en Relación con el Estado del Gen RAS

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Panitumumab-FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer

de

Douillard JY, Oliner KS, Patterson SD y colaboradores

integrantes de

Institut de Cancérologie de L'Ouest, Nantes, Francia; Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milán, Italia y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por

New England Journal of Medicine

369(11):1023-1034, Sep 2013

El estudio de las mutaciones del gen RAS es importante para identificar los pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mayores posibilidades de beneficiarse con el tratamiento con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico. En estos pacientes, las mutaciones del gen RAS, además de las mutaciones del exón 2 del gen KRAS, predicen la falta de respuesta a estos agentes.

Introducción

Los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) con mutaciones en el exón 2 del gen *KRAS* no responden al tratamiento con inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR [*epidermal growth factor receptor*]). Por lo tanto, el estudio genético asume un papel decisivo para optimizar la estrategia terapéutica en estos enfermos. Las mutaciones de activación en los miembros de la familia del oncogén *RAS* (*KRAS* y *NRAS*), además de las mutaciones en el exón 2 del *KRAS*, representan factores predictivos de respuesta no favorable a la terapia con inhibidores del EGFR (iEGFR). Las mutaciones del *HRAS*, el

mutaciones en el exón 2 del *KRAS* o sin éstas habían fallecido (la estimación más actualizada de la SG del PRIME). El objetivo principal del presente estudio fue comparar la eficacia del tratamiento con P + F, respecto de la terapia con FOLFOX4, en pacientes sin mutaciones del gen *RAS*, es decir, sin mutaciones en los exones 2, 3 y 4 de los genes *KRAS* y *NRAS*, y en los enfermos sin mutaciones de los genes *RAS* y *BRAF* (exón 15).

Los efectos de los tratamientos se estimaron con modelos proporcionales de Cox y con pruebas de orden logarítmico. En los análisis de sensibilidad (modelos de variables múltiples y modelos con puntajes de propensión) se confirmaron los hallazgos obtenidos en los análisis principales.

ses en la SG (26 meses, respecto de 20.2 meses; HR: 0.78; IC 95%: 0.62 a 0.99; p = 0.04). En el análisis actualizado de la SG se observaron los mismos resultados.

El 17% de los enfermos sin mutaciones en el exón 2 del gen *KRAS* presentó mutaciones en otros exones del gen *RAS*; en estos 108 enfermos se comprobó menor SLP y SG entre los sujetos asignados a P + F, respecto de los pacientes tratados con FOLFOX4; las diferencias, no fueron significativas. Los resultados fueron similares a los que se registraron en los pacientes con mutaciones en el exón 2 del gen *KRAS* (SLP de 7.3 meses en el grupo de P + F y de 8.8 meses en el grupo de FOLFOX4; p = 0.02). Los análisis según las distintas mutaciones revelaron que los efectos del tratamiento difieren entre los pacientes sin mutaciones en el gen *RAS* y aquellos sin mutaciones en el exón 2 del gen *KRAS*, pero con otras mutaciones del gen *RAS*, de modo que las mutaciones de este gen, además de las mutaciones en el exón 2 del gen *KRAS*, son factores predictivos negativos.

En el subgrupo con tumores que expresaron mutaciones del gen *RAS*, la SLP y la SG fueron significativamente inferiores en los sujetos que recibieron P + F, en comparación con los pacientes tratados con FOLFOX4. Los resultados confirmaron que las mutaciones del gen *RAS* predicen la respuesta desfavorable al tratamiento.

Los beneficios del tratamiento con P + F, en términos de la SLP y la SG, en los pacientes sin mutaciones del gen *RAS* se confirmaron en todos los subgrupos, especificados de antemano.

Eficacia sobre la base del estado tumoral del gen BRAF

En los enfermos sin mutaciones en el gen *RAS* ni en el gen *BRAF*, el tratamiento con P + F se asoció con mejoras significativas de 1.6 mes en la SLP y de 7.4 meses en la SG, respecto de la terapia con FOLFOX4.

Efectos de las mutaciones de los genes RAS y BRAF

La mayoría de los HR favoreció a la ausencia de mutaciones en el grupo de P + F. Las mutaciones del gen *BRAF* se vincula-

tercer miembro de la familia del gen *RAS*, son sumamente infrecuentes en los pacientes con CCR. Las mutaciones del gen *BRAF* –específicamente, la mutación V600E– influyen en la supervivencia de los enfermos con CCRm, pero no predicen la respuesta a los iEGFR.

Diversos estudios previos indicaron que el uso combinado de iEGFR y esquemas de quimioterapia a base de oxaliplatino se asocia con evolución desfavorable en los enfermos con mutaciones en el exón 2 del *KRAS*; en estos casos, la identificación de otros posibles marcadores genéticos podría ser particularmente útil al momento de seleccionar el mejor esquema de terapia oncológica.

El objetivo del presente estudio prospectivo-retrospectivo, en fase III y aleatorizado fue determinar los efectos de distintas mutaciones del *RAS* (*KRAS* y *NRAS*) y del *BRAF* en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en la supervivencia global (SG) en pacientes con CCRm tratados con panitumumab (un iEGFR) más oxaliplatino, fluorouracilo y leucovorina (FOLFOX4), respecto de la quimioterapia exclusiva con FOLFOX4.

Pacientes y métodos

En el *Panitumumab Randomized Trial in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to Determine Efficacy* (PRIME) se compararon la eficacia y la seguridad del tratamiento con panitumumab más FOLFOX4 (P + F), respecto de la terapia exclusiva con FOLFOX4, como estrategia terapéutica de primera línea en pacientes con CCRm, en relación con la presencia o ausencia de mutaciones en el exón 2 del *KRAS*. La SLP fue el criterio principal de valoración, en tanto que la SG y la seguridad fueron criterios secundarios de valoración. En el presente análisis se evaluó la influencia de las mutaciones del *RAS* y del *BRAF* en la respuesta al tratamiento.

Mediante reacción en cadena de la polimerasa en muestras de tumores se identificaron las mutaciones en el exón 3 (codón 61) y en el exón 4 (codones 117 y 146) del gen *KRAS*, en el exón 2 (codones 12 y 13), en el exón 3 (codón 61) y en el exón 4 del gen *NRAS* (codones 117 y 146) y en el exón 15 del gen *BRAF* (codón 600). El análisis principal se realizó cuando más del 50% de los enfermos sin mutaciones en el exón 2 del *KRAS* había fallecido, en tanto que el análisis actualizado de la SG se llevó a cabo cuando más del 80% de los enfermos con

Resultados

Fueron asignados al estudio 1183 enfermos; en 1096 de ellos (93%) se analizó con anterioridad el exón 2 del gen *KRAS* (656 no presentaban mutaciones, en tanto que 440 pacientes expresaban mutaciones). El estado de los exones 3 o 4 del gen *KRAS*, de los exones 2, 3 y 4 del gen *NRAS* y del exón 15 del gen *BRAF* se determinó en 639 de los 656 pacientes sin mutaciones en el exón 2 del gen *KRAS*. El estado del gen *RAS* se analizó en 1060 de los 1183 enfermos (90%): 512 presentaron tumores sin mutaciones en el gen *RAS* (en los exones 2, 3 o 4 de los genes *KRAS* o *NRAS*), mientras que 548 enfermos tuvieron mutaciones del gen *RAS* (en los exones 2, 3 o 4 de los genes *KRAS* o *NRAS*). Entre los 620 pacientes con información sobre el estado del gen *RAS*, 108 sujetos sin mutaciones en el exón 2 del gen *KRAS* expresaron otras mutaciones del gen *RAS*.

Las características clínicas y demográficas basales fueron similares en ambos grupos. Entre los 619 pacientes sin mutaciones en el exón 2 del gen *KRAS*, 53 (9%) expresaron la mutación V600E del gen *BRAF*.

Eficacia sobre la base del estado tumoral del gen RAS

Al momento del análisis principal (agosto de 2009), el 54% de los enfermos había fallecido. Se comprobaron mejoras significativas en la SLP entre los enfermos sin mutaciones en el exón 2 del gen *KRAS* tratados con P + F, respecto de los sujetos que recibieron sólo FOLFOX4 (9.6 meses y 8 meses, respectivamente; $p = 0.02$); también se observó una mejoría no significativa de 4.2 meses en la SG (23.9 meses y 19.7 meses, en el mismo orden; $p = 0.07$).

En el análisis actualizado de la SG (enero de 2013), el 82% de los pacientes había fallecido. El tratamiento con P + F se asoció con una mejoría de 4.4 meses en la SG (23.8, respecto de 19.4 meses en el grupo de FOLFOX4; $p = 0.03$).

En los pacientes sin mutaciones del gen *RAS*, el tratamiento con P + F se asoció con la mejoría significativa de la SLP (10.1 meses, en comparación con 7.9 meses en el grupo de FOLFOX4; *hazard ratio* [HR] para la progresión o el deceso: 0.72; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.58 a 0.90; $p = 0.004$) y con una prolongación significativa de 5.8 me-

ron con menor SG en los pacientes sin mutaciones en el exón 2 del gen *KRAS* y en los enfermos con mutaciones en el exón 3 del gen *NRAS*. De los análisis realizados no surgieron nuevas advertencias de seguridad.

Discusión y conclusión

Si bien el estudio genético de las mutaciones del exón 2 del gen *KRAS* facilita la selección de tratamiento óptimo en el CCRm, los resultados son subóptimos, de modo que es necesario identificar otras mutaciones vinculadas con la respuesta a la terapia.

La presente investigación confirmó los efectos negativos de la terapia combinada con P + F en los enfermos con tumores sin mutaciones en el exón 2 del gen *KRAS*, pero con otras mutaciones del gen *RAS*; los hallazgos en conjunto sugieren que las mutaciones del gen *RAS*, además de las mutaciones en el exón 2 del *KRAS*, predicen la respuesta desfavorable al tratamiento con P + F, en términos de la SLP y la SG. El efecto negativo conferido por las mutaciones del gen *RAS* fue similar al que se observa en los enfermos con tumores que expresan mutaciones en el exón 2 del gen *KRAS*. Por ende, la información en conjunto sugiere que los pacientes con tumores con mutaciones de activación del gen *RAS* no se benefician con el tratamiento con P + F. Incluso más, esta forma de terapia podría ser perjudicial.

En conclusión, en los enfermos con CCRm, las mutaciones del gen *RAS*, además de las mutaciones del exón 2 del gen *KRAS*, predicen la falta de respuesta al tratamiento con iEGFR.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/147375

Uso de Anticuerpos Monoclonales contra Factores de Crecimiento en el Cáncer Colorrectal Avanzado

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Role of First-Line Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy Compared with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Advanced Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

de

Khattak MA, Martin H, Davidson A, Phillips M

integrantes de

Royal Perth Hospital, Perth;
University of Western Australia, Crawley; Australia

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

Clinical Colorectal Cancer

14(2):81-90, Jun 2015

Los resultados de la presente investigación apoyaron el uso de anticuerpos monoclonales contra los receptores del factor de crecimiento epidérmico como terapia de primera línea en el cáncer colorrectal avanzado en los pacientes sin mutaciones del RAS.

Introducción

La mediana de supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) aumentó de 10 a 12 meses con los regímenes de quimioterapia con 5-fluorouracilo solamente a más de 24 meses con el agregado de los tratamientos con oxaliplatino/irinotecán y los anticuerpos monoclonales. Entre estos últimos se incluyen el anticuerpo contra los receptores del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR [*epidermal growth factor receptor*]), como el cetuximab y el panitumumab, y el anticuerpo contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF [*vascular endothelial growth factor*]) bevacizumab. Estos agentes de-

Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer (FIRE-3) y del Panitumumab Efficacy in Combination with mFOLFOX6 Against Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Metastatic Colorectal Cancer Subjects with Wild Type KRAS Tumors (PEAK) indicaron mayor supervivencia asociada con el uso de fármacos anti-EGFR como tratamiento de primera línea, en comparación con los agentes anti-VEGF. Esto se comprobó principalmente al realizar un análisis extensivo del RAS. Sin embargo, no se observó una diferencia significativa entre estos anticuerpos monoclonales en el estudio del *Cancer and Leukemia Group (CALGB)/SWOG 80405*. Los autores consideraron que es poco probable que se realice otro en-

terapia de primera línea un agente anti-EGFR. Este efecto fue aun más importante en los individuos con una evaluación extensa del oncogén RAS, en los cuales tampoco se detectaron las mutaciones menos habituales, como las de los exones 3 y 4 del KRAS y de los exones 2, 3 y 4 del NRAS.

No se observaron diferencias significativas en la SLP. Este resultado se mantuvo en forma independiente de la ausencia de mutaciones del KRAS o el RAS.

En los sujetos sin mutaciones del KRAS, la SG fue significativamente mayor en aquellos que recibieron como tratamiento de primera línea un fármaco anti-EGFR, en comparación con los pacientes tratados con un agente anti-VEGF. Este efecto fue aun más notorio en los individuos sin mutaciones del RAS.

Discusión

Los autores refieren que el presente es el primer estudio que evaluó el impacto general de la terapia anti-EGFR (cetuximab o panitumumab), en comparación con el esquema anti-VEGF (bevacizumab) como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm, con respecto a la TRO, la SLP y la SG.

Los resultados indicaron que la terapia de primera línea con anticuerpos monoclonales anti-EGFR mejoró tanto la TRO como la SG en comparación con la terapia anti-VEGF. No se observó un impacto significativo en la SLP.

La SG en el CCRm se incrementó en la última década. Se ha informado una supervivencia que ronda los 30 meses. Existen numerosos fármacos que se encuentran aprobados para el tratamiento del CCRm, y es sumamente importante determinar la mejor secuencia en su utilización. Por un lado, dado que los cánceres avanzados como el de mama, riñón o colon se tratan como enfermedades crónicas, se sugiere que mientras los pacientes accedan a todas las terapéuticas activas, probablemente la secuencia de éstas no sea lo más importante.

Por otro lado, se considera que algunos sujetos podrían no acceder a opciones terapéuticas activas que se consideran de segunda o tercera línea, especialmente si presentan deterioro en su estado general. Además de esto, las tasas

mostraron beneficios en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en la supervivencia general (SG), en comparación con la quimioterapia sola.

Los protooncogenes del sarcoma de la rata (*RAS*) se encuentran involucrados en la transmisión de las señales extracelulares que regulan el crecimiento y la supervivencia celular. Son frecuentes las mutaciones en el oncogén viral Kirsten del sarcoma de la rata (*KRAS*) en el CCRm, con una frecuencia que alcanza el 40%. Ciertas mutaciones somáticas de este oncogén, como por ejemplo la de los codones 12 y 13 del exón 2, conducen a la activación constitucional de la vía de la proteinquinasa activada por mitógenos (MAPK). La presencia de estas mutaciones se asocia con la pérdida de la eficacia de los fármacos anti-EGFR en la terapéutica del CCRm.

En los últimos 10 años, la detección de estas mutaciones se ha convertido en parte del tratamiento convencional. Por el contrario, las mutaciones del neuroblastoma de la rata (*NRAS*) no son frecuentes en el CCRm (2.2%). Además, se informó un efecto predictivo negativo para la respuesta del CCRm ante la presencia de otras mutaciones del oncogén *RAS*. Entre éstas se incluyen las mutaciones del *KRAS* en otros exones, como el exón 3 y el 4, y en el *NRAS*, en los exones 2, 3 y 4. Un estudio mostró el beneficio con el uso de panitumumab en combinación con quimioterapia FOLFOX (5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino), en comparación con la quimioterapia sola. Dos estudios apoyaron estos datos. Según señalan los investigadores, no existe un marcador que pueda predecir la respuesta del uso del bevacizumab en el tratamiento del CCRm.

Una vez establecida la superioridad de la combinación de quimioterapia con el uso de anticuerpos mononucleares frente a la quimioterapia sola, se debe establecer cuál de los anticuerpos monoclonales y qué esquema quimioterápico es mejor. Entre los esquemas de quimioterapia disponibles para el CCRm se encuentran el FOLFOX y el FOLFIRI (5-fluorouracilo, leucovorina, ácido folínico e irinotecán). Los datos provenientes de 3 ensayos clínicos indicaron la superioridad del tratamiento con anti-EGFR en cuanto a la tasa de respuesta objetiva (TRO). La SLP es similar para las terapias de primera línea con anti-VEGF o anti-EGFR. Los resultados del *Multicenter Randomized Trial Evaluating FOLFIRI plus Cetuximab versus FOLFIRI plus Bevacizumab in First*

sayo clínico aleatorizado en el futuro para responder a este interrogante y que pueda esclarecer los resultados conflictivos de estos estudios.

El objetivo de la presente revisión fue evaluar los datos disponibles provenientes de estudios aleatorizados para comparar los tratamientos de primera línea con fármacos anti-EGFR y anti-VEGF con respecto a la TRO, la SLP y la SG en pacientes con CCRm.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de Medline, PubMed y EMBASE para identificar los estudios publicados pertinentes. No se impusieron restricciones a la búsqueda. Se incluyeron ensayos clínicos en fase II/III, aleatorizados, que compararon un fármaco anti-EGFR con un agente anti-VEGF, ambos en combinación con esquemas de quimioterapia de FOLFOX o FOLFIRI, como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm. Se consideraron los siguientes términos para la búsqueda: "bevacizumab o anti-VEGF", "cetuximab o panitumumab o anti-EGFR", "cáncer colorrectal" y "quimioterapia" en cualquier combinación. Se consideraron sólo los artículos que tuvieran disponible el texto completo en inglés. También se realizaron búsquedas en forma manual de los resúmenes de los principales congresos de oncología desde enero de 2013. Dos de los autores revisaron en forma independiente los títulos y los resúmenes de las reuniones y acordaron los artículos a verificar.

La última búsqueda se realizó el 20 de octubre 2014. Se seleccionaron los artículos más relevantes según los criterios de inclusión. No se tomaron en cuenta informes de casos, editoriales, cartas al editor, estudios retrospectivos o de revisión.

Se realizó un metanálisis mediante el modelo de efectos aleatorizados basado en el método de DerSimonian y Laird.

Resultados

Se evaluaron los resultados de 3 estudios aleatorizados con los datos de 2014 participantes. Uno de los ensayos se trató de un estudio en fase II y los otros 2, de ensayos en fase III.

Se observó que en los sujetos sin mutación del *KRAS*, la TRO fue superior en los pacientes que recibieron como

de respuesta, la SLP y la SG con las terapias de segunda o tercera línea suelen ser moderadas en comparación con las propias de los tratamientos de primera línea. Por este motivo, los autores refieren que se debe considerar iniciar el tratamiento con el agente más eficaz para garantizar que los pacientes reciban el máximo beneficio, en lugar de correr el riesgo de recibir estos fármacos activos en líneas posteriores de terapia.

Una actualización de los datos del estudio FIRE-3 en 2014 demostró una mejora en la TRO con la terapia anti-EGFR, en comparación con el tratamiento con anti-VEGF. Además, se observó una reducción del tamaño tumoral de manera temprana (disminución del 20% del tamaño tumoral a las 6 semanas de tratamiento) y un porcentaje mayor de reducción tumoral con la terapia anti-EGFR, en comparación con los fármacos anti-VEGF.

Un metanálisis también mostró eficacia superior para la terapia anti-EGFR cuando se utilizó en combinación con un régimen que incluyó irinotecán, con respecto a un esquema quimioterápico con oxaliplatino.

Los resultados demostraron que se debe realizar una evaluación para detectar las mutaciones del oncogén *RAS* en todos los pacientes con CCRm, con el fin de identificar a los sujetos que tienen menos probabilidades de beneficiarse con la terapia anti-EGFR. También se debe determinar la importancia de las mutaciones menos habituales del *RAS* (exones 3 y 4 del *KRAS* y exones 2, 3 y 4 del *NRAS*), tanto para el pronóstico como por sus repercusiones en la respuesta terapéutica, mediante estudios prospectivos. Sin embargo, dado que la incidencia de estas mutaciones es relativamente baja (entre el 10% y 18%), puede ser necesaria su agrupación para evaluar su importancia como biomarcador. También será útil realizar el análisis del oncogén viral del sarcoma murino homólogo B1 (*BRAF*) para buscar las diferencias potenciales entre los grupos estudiados.

Los autores señalaron algunas limitaciones de la presente investigación. Los datos fueron extraídos de los estudios publicados y los resúmenes de reuniones. Además, en este metanálisis se incluyó un estudio que, al momento de la redacción del presente trabajo, no se encontraba publicado. De todas maneras, consideran poco probable encontrar diferencias una vez que dicho estudio sea publicado.

Conclusión

Los resultados de la presente investigación apoyaron el uso de agentes anti-EGFR como terapia de primera línea para el CCRm, en pacientes sin mutaciones del oncogén *RAS*. Se observó un beneficio tanto en la TRO como en la SG; sin embargo, no se encontró diferencia en cuanto a la SLP.

Se deben aguardar los resultados de estudios adicionales que evalúen tanto la duración del tratamiento inicial como la terapia de segunda línea para determinar la mejor com-

binación de anticuerpos monoclonales y de esquema de quimioterapia.

Los autores consideraron que las investigaciones futuras deben centrarse en el perfil molecular detallado del CCRm mediante un análisis completo de los oncogenes *RAS* y *BRAF*, junto con otros biomarcadores predictivos de la respuesta a la terapia anti-VEGF.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147374



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de Novedades Terapéuticas (NT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorio Raffo. Los artículos de NT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de NT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, octubre de 2015. Colección Novedades Terapéuticas (NT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.