

Uso de cetuximab en cáncer de colon y recto metastásico

Use of cetuximab in patients with colon and rectal metastatic cancer

Título corto: *Cetuximab en cáncer de colon y recto metastásico*

► Luisa Galvis¹, Carlos Bonilla², Natalie Jurado³, David López⁴

¹ Médica internista, Universidad de Antioquia; especialista en Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología; *fellows* oncología pulmonar y digestiva, Universidad de Sherbrooke (Quebec, Canadá).

² Médico internista, Universidad Nacional de Colombia; especialista en Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia).

³ Médica internista, Pontificia Universidad Javeriana - Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá, Colombia).

⁴ Especialista en Epidemiología Clínica, Universidad El Bosque (Bogotá, Colombia).

Resumen

Objetivo: describir las características clínicas y desenlaces en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico tratados con cetuximab en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) (Bogotá, Colombia).

Métodos: se analizaron 49 historias clínicas de pacientes atendidos entre enero de 2008 y julio de 2014. Se realizó análisis descriptivo.

Resultados: las mujeres constituyeron la mayoría de la población (59%), el promedio de edad fue 58,7 años, la histología predominante fue adenocarcinoma usual y no especificado (78%), el grado de diferenciación predominante fue el moderado (51%) y las localizaciones más frecuentes fueron recto (33%) y sigmoide (20%). De los 49 pacientes incluidos, se confirmó el estatus del gen KRAS no mutado en 48 de ellos y en uno no se conoció. La terapia con cetuximab se utilizó en su mayoría en segunda línea metastásica o superior. El esquema de quimioterapia acompañante más frecuente fue Folfiri (61%). Las causas de suspensión del tratamiento fueron progresión de la enfermedad (37%) y efectos adversos (33%), siendo los más frecuentes *rash* (61%), fatiga (42%) y gastrointestinales (40%).

La mediana de tiempo a la progresión fue de 8,4 meses y la mediana de supervivencia global fue de 14,4 meses.

Conclusión: se presenta la experiencia del principal centro de referencia de cáncer del país con tratamiento monoclonal anti-EGFR (cetuximab) en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico durante seis años. Se describen datos particulares de esta población seleccionada, incluyendo predominio femenino, localización distal de la neoplasia primaria, y se reporta mejor supervivencia global en los pacientes con cáncer de colon izquierdo, en primera línea y en combinaciones con irinotecán.

Palabras clave: neoplasias colorrectales, cetuximab, terapéutica.

Abstract

Objective: To describe the clinical characteristics and outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab in the INC (Bogotá, Colombia).

Methods: 49 clinical records of patients treated between January 2008 and July 2014 were analyzed. Descriptive analysis was performed.

Results: Most patients were female (59%), the average age was 58.7 years, the predominant histology was adenocarcinoma usual and unspecified (78%), moderately differentiated (51%) with rectum (33%) and sigmoid (20%) as predominant primaries. Of the 49 patients included, the status of the non-mutated KRAS gene was confirmed in 48 of them and in one of them was not known. Cetuximab therapy was used mostly as second or higher metastatic line. The most common scheme accompanying chemotherapy was Folfiri (61%). The causes of discontinuation were disease progression (37%), and adverse effects (33%). The most common were rash (61%), fatigue (42%) and gastrointestinal (40%).

The median time to progression was 8.4 months and the median overall survival was 14.4 months.

Conclusion: We present the experience for six years with monoclonal anti-EGFR (cetuximab) in patients with metastatic colorectal cancer in the major referral center for cancer treatment in the country. Differences in this selected population including female predominance, distal location of the primary tumor and a slightly better overall survival when used in left-sided tumors, in the first line and associated with regimens including irinotecan.

Key words: colorectal neoplasms, cetuximab, therapy.

Recibido el 18 de abril de 2017; aceptado el 29 de agosto de 2017

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Luisa Galvis, Universidad de Sherbrooke, 695 rue St. Carles Ouest. Longueuil (Quebec, Canadá).

Teléfono: +1 514 237 7078. Correos electrónicos: lagalvis@gmail.com, lagalvis@hotmail.com

Introducción

El cáncer de colon y recto, según los estimativos de Globocan, es el tercer cáncer más frecuentemente diagnosticado a nivel mundial después del de pulmón y de mama¹. En el año 2013 se reportaron en Estados Unidos 142.820 nuevos casos y 50.830 muertes por cáncer colorrectal².

En Colombia se contabilizaron 203.907 muertes por cáncer durante el período 2000-2006: 100.126 en hombres y 103.781 mujeres. De este total 13.408 fueron secundarias a cáncer colorrectal: 7.392 muertes en mujeres y 6.016 en hombres. La tasa ajustada por edad (TAE) de mortalidad para Colombia fue de 5 por 100.000 para hombres y de 5,3 por 100.000 para mujeres³.

Durante varios años el 5-fluorouracilo fue el único agente quimioterapéutico disponible para los pacientes con cáncer de colon y recto avanzado, pero, posteriormente, aparecen otros agentes, como irinotecán, oxaliplatino, capecitabina, y, más recientemente, anticuerpos monoclonales, como bevacizumab, cetuximab y panitumumab, que, usados de forma individual o en combinación, han permitido mejorar los desenlaces de los pacientes.

Históricamente el comportamiento biológico del cáncer colorrectal se caracterizó mediante la evaluación de rasgos histopatológicos, como el grado de diferenciación, invasión linfovascular e invasión perineural. El advenimiento de técnicas de genotipificación llevó a reconocer otros factores pronósticos y predictivos de respuesta a tratamiento, como, por ejemplo, el análisis de los genes KRAS y NRAS.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por su sigla en inglés) se ha convertido en una diana importante en el manejo del cáncer de colon y recto; actualmente se dispone de dos anticuerpos monoclonales anti-EGFR para el manejo de cáncer colorrectal avanzado: cetuximab y panitumumab. Los pacientes con mutaciones en el gen KRAS no se benefician del bloqueo del EGFR debido a que se presenta activación de la vía de señalización independientemente del ligando extracelular; es precisamente el estado mutacional del gen KRAS el factor predictivo más importante de respuesta a cetuximab y panitumumab^{4,5,6}. Más recientemente se determinó que el estado de mutación del gen NRAS también tiene papel predictivo^{7,8}.

Los ensayos clínicos iniciales de cetuximab y panitumumab se realizaron en pacientes refractarios que

progresaron a varios regímenes de quimioterapia y fueron probados contra el mejor cuidado de soporte exclusivo; en ellos el panitumumab demostró una modesta mejoría de la supervivencia libre de progresión (SLP) (mediana de 8,0 vs. 7,3 semanas)^{9,10}, mientras que el cetuximab logró demostrar beneficio en la supervivencia global (SG) con HR de 0,77¹¹.

Posteriormente, aparecen ensayos clínicos de cetuximab combinado con quimioterapia para manejo de primera línea, como el OPUS¹² y Crystal¹³, y en líneas subsecuentes, como el EPIC¹⁴ y el NCIC-CO17¹⁵.

En el manejo actual del cáncer colorrectal avanzado también debe evaluarse la posibilidad de llevar a cabo control quirúrgico del tumor primario y de la enfermedad metastásica, lo cual en algunos pacientes permite mejorar el pronóstico y, en casos seleccionados, incluso puede permitir la curación^{16,17}. Por tal motivo, los pacientes con cáncer colorrectal avanzado requieren una evaluación multidisciplinaria individualizada que, junto con el perfil molecular, evalúe la resecabilidad de la enfermedad.

En nuestro país se utiliza el cetuximab para pacientes con cáncer colorrectal avanzado desde el año 2008 y a la fecha no se han descrito las características de estos pacientes ni los desenlaces obtenidos con su uso.

Es fundamental para el medio nacional conocer la experiencia desarrollada en el principal centro de referencia de cáncer del país con el tratamiento anti-EGFR con cetuximab, para establecer beneficios alcanzados y perspectivas de su utilización.

Métodos

Se efectuó un estudio tipo serie de casos. Los casos se definieron como pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer de colon y recto metastásico, a quienes se les suministró cetuximab dentro de cualquiera de las líneas de tratamiento quimioterápico, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) (Bogotá, Colombia) entre el 1º de enero de 2008 y el 30 de junio de 2014, previa aprobación por el comité de ética institucional.

Se seleccionaron pacientes de los registros del servicio farmacéutico de la institución que hubieran recibido cetuximab en el período de tiempo señalado, y se completó la información con la historia clínica electrónica de los pacientes, incluyendo datos sociodemográficos (edad y sexo), estado funcional según la escala ECOG

(Eastern Cooperative Oncology Group), comorbilidades, antecedentes familiares de cáncer de colon y recto, estadio inicial de la enfermedad, localización del tumor, número y localización de metástasis, tipo y grado histológico, estado mutacional del gen KRAS y NRAS, realización o no de metastasectomía y su resultado. Dentro de las características del tratamiento quimioterápico con cetuximab se incluyeron intención, línea de inclusión del medicamento, tipo de quimioterapia acompañante, duración y causas de finalización del tratamiento. Adicionalmente, se recopiló el uso de premedicación y reporte de eventos adversos. La información acerca de la progresión comprendió la fecha, lugar, tratamiento y duración entre el inicio del cetuximab y la progresión de la enfermedad. La progresión de la enfermedad fue obtenida de la historia clínica de acuerdo con la evaluación por el médico oncólogo tratante.

Así mismo, se indagó la cantidad de progresiones presentadas por el paciente. Se determinó el estado vital de los pacientes en el último control presencial o telefónico.

La información fue recolectada y digitada por un especialista en entrenamiento en oncología clínica en una base de datos diseñada, estandarizada y codificada en Microsoft Excel®. Los datos fueron revisados de forma enmascarada por el equipo de monitoría de la institución.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas. Se validó el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk de las variables continuas. Los tiempos de interés valorados fueron el tiempo a la progresión de la enfermedad o muerte (supervivencia libre de progresión) y el tiempo desde inicio del tratamiento de interés hasta la muerte (supervivencia global). La función de supervivencia fue calculada mediante el método de Kaplan-Meier. Aquellos pacientes en donde no se conocía si presentaron el evento fueron contactados por medio telefónico en los registros de la historia clínica. Se censuró la información a la última fecha de consulta clínica o al contacto telefónico. Se reportó la mediana de supervivencia; así mismo, la supervivencia acumulada para la progresión y el estado vital a 2 y 5 años, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Se hizo estratificación de estos resultados según línea de introducción del cetuximab (primera línea metastásica o posteriores) y según esquema de quimioterapia acompañante (con o

sin irinotecán) y localización del primario (colon derecho/transverso o izquierdo). Debido al tipo de estudio, no se realizaron análisis de regresión.

El análisis estadístico de los datos fue efectuado en el software Stata Statistical Software: Release 11 (Stata Corp. 2009. College Station, TX: Stata Corp LP).

Resultados

Se encontraron 56 pacientes en los registros del servicio farmacéutico que recibieron cetuximab, de los cuales 49 correspondían a pacientes formulados y seguidos en el INC por diagnóstico de cáncer de colon y recto metastásico; los pacientes excluidos presentaban otra neoplasia como indicación de tratamiento, o formulación y seguimiento extrainstitucional. El promedio de edad de los pacientes analizados fue 58,7 años (desviación estándar, DE, 13,4 años). El 59,2% fueron mujeres. El promedio de edad de los hombres fue 58,8 años (DE 13,1 años) y el promedio de edad de las mujeres fue 58,6 años (DE 14,0 años).

El estado funcional de los pacientes medido por la escala ECOG fue en su gran mayoría 0 y 1 (95,9%), con solo dos pacientes con ECOG 2.

El 65,3% de los pacientes tenían al menos una comorbilidad, siendo las más frecuentemente reportadas hipertensión arterial (31%) y obesidad (16%). En la tabla 1 se muestran las características clínicas e histopatológicas en el momento del diagnóstico, como estadio de la enfermedad, grado y subtipo histológico, encontrando que la localización primaria fue predominantemente en recto, que, en conjunto con localización rectosigmoide, alcanzó el 41%. Solo tres pacientes tenían antecedente familiar de cáncer de colon y recto, pero en un 38,7% de los pacientes se desconocía la información.

De los 49 pacientes evaluados, se verificó el estado mutacional del gen KRAS tipo salvaje (sin mutaciones) en 48 pacientes y un paciente tenía material de biopsia insuficiente. Se desconoce el método de detección de mutaciones en 21 pacientes, mientras que se utilizó PCR por plataforma Cobas en 13 y Therascreen en 8 pacientes. Solo se evaluó el estado mutacional de NRAS en uno de los pacientes de manera extrainstitucional y este resultó mutado.

El 30% de los pacientes con enfermedad metastásica o irreseccable tenían un solo órgano afectado a distancia, el 37% tenían dos localizaciones de

Tabla 1. Características clínicas e histopatológicas de las pacientes con cáncer de colon metastásico que recibieron cetuximab en el Instituto Nacional de Cancerología período 2008-2014

Estadio inicial de la enfermedad	n (%)
Estadio I y II	2 (4)
Estadio IIIA	2 (4)
Estadio IIIB	4 (8)
Estadio IIIC	5 (10)
Estadio IVA	9 (18)
Estadio IVB	15 (31)
Sin información	12 (24)
Localización inicial del tumor	
Recto	16 (33)
Colon sigmoide	10 (20)
Colon ascendente	7 (14)
Colon transverso	5 (10)
Colon descendente	5 (10)
Rectosigmoide	4 (8)
Otros/sin información	2 (4)
Grado histológico	
Bien diferenciado	10 (20)
Moderadamente diferenciado	25 (51)
Mal diferenciado	11 (22)
Sin información	3 (6)
Tipo histológico en biopsia	
Usual	20 (41)
Adenocarcinoma sin especificar	18 (37)
Intestinal	6 (12)
Adenocarcinoma células anillo sello	3 (6)
Adenocarcinoma mucinoso	1 (2)
Otros	1 (2)

enfermedad metastásica y el restante 33% tenía tres o más órganos afectados. Las localizaciones más frecuentes son hígado (57%), pulmón (45%), ganglios linfáticos (33%), peritoneo (30%), locorregional (22%), suprarrenal (12%), ovario (10%), hueso (8%) y otras localizaciones infrecuentes de enfermedad metastásica

Tabla 2. Esquema de quimioterapia acompañante al cetuximab (n = 49)

Esquema	n (%)
Cetuximab + Folfiri	30 (61)
Cetuximab + irinotecán	6 (12)
Cetuximab + Folfox6m	4 (8)
Cetuximab + Folfox4	3 (6)
Cetuximab monoterapia	2 (4)
Cetuximab + Capeox (capecitabina/oxaliplatino)	1 (2)
Cetuximab + 5FU/leucovorin (Mayo)	1 (2)
Cetuximab + De Gramont	1 (2)
Otro	1 (2)

(menor al 4%) incluyeron estómago, próstata, páncreas, vejiga y cerebro. El inicio de cetuximab como parte del tratamiento de enfermedad avanzada tuvo intención paliativa en 41 de los 49 pacientes (84%) y en el resto tuvo intención de conversión. Solo dos pacientes fueron llevados a metastasectomía, uno de ellos con resultado R0. La terapia con cetuximab se utilizó en el contexto de primera línea metastásica en 12 pacientes (25%), segunda línea en 24 pacientes (49%) y tercera o superior en 11 pacientes (23%).

El esquema de quimioterapia acompañante fue en su mayoría Folfiri (ácido folínico, fluoracilo e irinotecán) (61%), en menor proporción se utilizó irinotecán, Folfox (ácido folínico, fluoracilo y oxaliplatino), entre otros, como se observa en la tabla 2.

El 51% de los pacientes (n = 25) recibieron entre 1 y 4 ciclos completos de tratamiento, entre 5 y 7 ciclos 20 pacientes (41%) y 10 o más ciclos los restantes 4 pacientes (8%). La suspensión del tratamiento en 18 pacientes (37%) fue por progresión de la enfermedad (37%), por efectos adversos en 16 pacientes (33%) y otras causas se presentan en la tabla 3. En todos los casos se utilizó premedicación y los efectos adversos

Tabla 3. Causas de suspensión del tratamiento y efectos adversos principales reportados con el uso de cetuximab (n = 49)

Causa	n (%)	Efecto adverso	n (%)
Progresión	18 (37)	Rash	30 (61)
Eventos adversos	16 (32)	Fatiga	21 (43)
Deterioro clínico	4 (8)	Náuseas	20 (41)
Negativa del paciente	3 (6)	Diarrea	20 (41)
Enfermedad metastásica reseca	2 (4)	Mucositis	12 (25)
Inicio de nueva línea de quimioterapia sin progresión documentada	2 (4)	Eritrodismestesia palmoplantar	12 (25)
Plan quirúrgico no realizado	1 (2)	Dolor abdominal	12 (25)
Otras	3 (6)	Vómito	11 (22)
		Anemia	6 (12)
		Neutropenia	6 (12)
		Neuropatía	3 (6)

reportados más frecuentes incluyeron *rash*, fatiga y síntomas gastrointestinales, mucositis y eritrodisestesia palmoplantar (tabla 3).

De los 49 pacientes analizados, 28 (57%) presentaron progresión de la enfermedad, 19 (39%) no mostraron progresión al momento del último registro médico o control telefónico y en 2 pacientes no fue posible establecerlo. La evaluación clínica en los pacientes sin progresión definía enfermedad estable en 17 pacientes y respuesta parcial en 2 de los pacientes que fueron llevados a metastasectomía, uno de ellos resultado R0 de resección y el otro R1.

Las progresiones fueron principalmente pulmonares en 9 pacientes (18%), hepáticas en 8 (16%), peritoneales en 6 (12%), suprarrenales en 5 (10%), óseas en 3 (6%), serológicas en 8 (16%), locorregionales irresecables en 7 (14%) y ganglionares a distancia en 5 (5%). El 39% de los pacientes tuvo compromiso en dos o más sitios.

La mediana de supervivencia libre de progresión en el grupo de pacientes descrito fue 0,7 años. La supervivencia libre de progresión acumulada a 2 y 4 años fue del 25,7%. En la figura 1 se ilustra la curva de supervivencia libre de progresión.

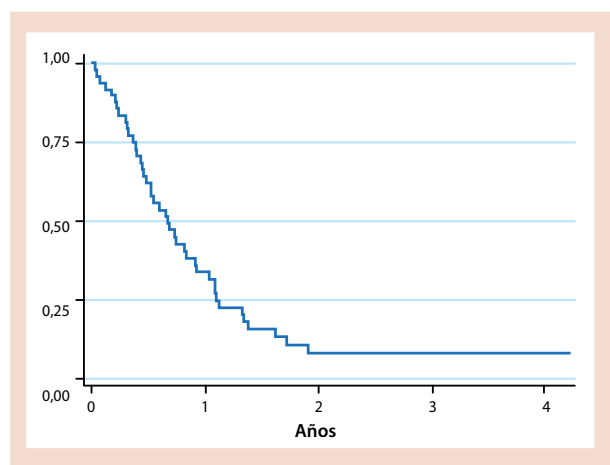


Figura 1. Supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de colon metastásico que recibieron cetuximab en el INC período 2008-2014 (n = 49).

El tratamiento de la progresión se observa en la figura 2. De los 10 pacientes que continuaron recibiendo quimioterapia después de progresión, 7 continuaron con cetuximab, cambiando la quimioterapia acompañante. Nuevamente progresaron 4 de estos pacientes y a uno solo se le continuó tratamiento con quimioterapia con cetuximab por un solo ciclo con pérdida de seguimiento posterior.

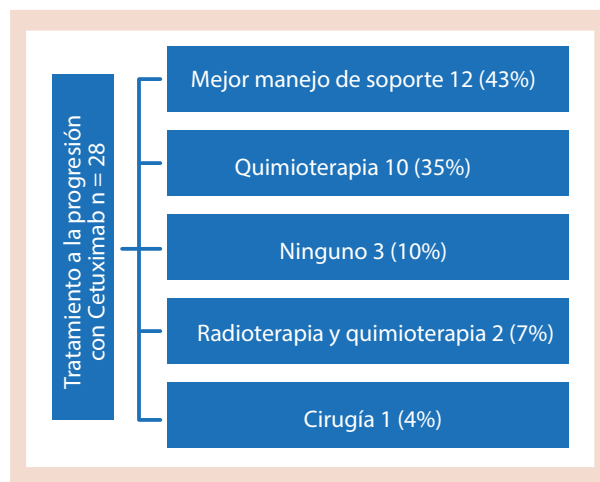


Figura 2. Tratamiento a la progresión con cetuximab (n = 28).

De los 49 pacientes analizados, 20 (40%) estaban vivos en la última visita médica o control telefónico, 9 de ellos con ECOG 0-1 (45%) y 10 con ECOG 2-4 (50%). Ocho pacientes tuvieron la última evaluación a más de un año previo a este estudio, no pudiendo establecer estado vital reciente y, por lo tanto, siendo censurados al momento de la última evaluación clínica. La mediana de supervivencia global en el grupo de pacientes descrito fue 1,2 años. La supervivencia global acumulada a 2 y 5 años en el grupo de pacientes descrito fue del 31,7% y 13,6%, respectivamente. En la figura 3 se presenta curva de supervivencia ajustada por pérdidas.

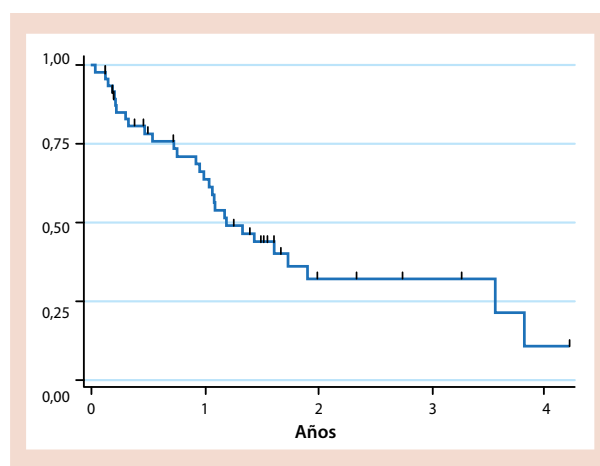


Figura 3. Supervivencia global (Kaplan-Meier) en pacientes con cáncer de colon metastásico que recibieron cetuximab en el INC período 2008-2014 (n = 49).

En análisis de subgrupos, 12 pacientes recibieron cetuximab como primera línea, 24 en segunda y 13 en tercera o más líneas. La mediana de supervivencia global en el grupo de pacientes que utilizó cetuximab

en primera línea fue 1,6 años y de 1,2 años cuando fue utilizado en una segunda línea metastásica o posterior. La supervivencia global acumulada a dos años para los pacientes en primera línea fue del 31,8% y para pacientes en segunda o más líneas del 31,7%. La mediana de supervivencia libre de progresión en el grupo de pacientes que usó cetuximab en primera línea fue 0,5 años en comparación a 0,7 años cuando fue empleado como segunda línea y en adelante.

En cuanto a la utilización de cetuximab con esquemas basados en irinotecán comparados con los otros esquemas, la mediana de supervivencia global en el primer grupo (36 pacientes) fue de 1,34 años comparado con 1,1 años con otros esquemas; por otra parte, la mediana de supervivencia libre de progresión fue 0,6 años en los pacientes tratados con esquemas que contenían irinotecán en comparación a 1,1 cuando se utilizaban esquemas con oxaliplatino, 5-fluorouracilo (5FU) o cetuximab monoagente.

Según la ubicación del tumor primario, la mediana de supervivencia global en los pacientes con localización en colon derecho¹² fue de 0,9 años y de 1,6 años en colon izquierdo, mientras la supervivencia libre de progresión fue semejante en colon derecho (0,7) y en izquierdo (0,68).

Discusión

Este es el primer estudio descriptivo en el ámbito nacional que reporta la experiencia con terapia anti-EGFR en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico en una institución de referencia. Dado que las opciones de tratamiento con anticuerpos monoclonales han aumentado, estando actualmente disponibles en el medio bevacizumab, cetuximab y panitumumab, se hace necesario caracterizar y seguir estas intervenciones de manera que se fortalezcan las recomendaciones con la experiencia local y se complemente la óptica de la evidencia global, teniendo en cuenta los estudios de costo-efectividad disponibles por ser tratamientos de costo elevado, y evaluar los mejores escenarios para ser aplicados. En esta línea de análisis, ya había sido publicada la experiencia del INC con bevacizumab en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico, reportando una supervivencia mediana global de 17,5 meses¹⁸.

La población se seleccionó basada en el estatus mutacional de KRAS como estaba indicado en las guías

para el momento en que los pacientes recibieron tratamiento¹⁹, y no se tuvo acceso a la evaluación de NRAS por las limitaciones en el medio para la fecha. Desde 2014, posterior a la última fecha de inclusión de pacientes en este estudio, se realiza en el Instituto Nacional de Cancerología la evaluación del gen RAS (KRAS y NRAS), lo que permite seleccionar actualmente con mayor rigor la población que se beneficia de terapia anti-EGFR; sin embargo, el seguimiento de aquellos pacientes aún es muy corto para evaluar desenlaces de eficacia.

Los métodos utilizados en el Instituto Nacional de Cancerología para la evaluación del estado mutacional del gen KRAS se encuentran descritos²⁰ y su revisión escapa a las intenciones de este artículo.

Otras características sobresalientes en la población a la que por criterio médico se ofreció esta terapia fueron el predominio femenino, en su mayoría menores a 60 años y con alta representación de primario rectal, enfermedad metastásica hepática y pulmonar principalmente, y, de manera llamativa, enfermedad locorregional irreseccable.

En comparación, la mediana de edad en el estudio Crystal fue de 61 años, la población fue predominantemente de sexo masculino (61%) y un 38% era de origen rectal¹³. En el estudio COIN, la mediana de edad fue de 63 años, con un 64% de población masculina y localización rectal en el 30%²¹, mientras que en el estudio FIRE 3 la mediana de edad era de 64 años, el 72% de la población era masculina y el 39% eran primarios rectales²².

La mediana de supervivencia global en esta serie de casos fue de 14,4 meses, inferior a lo reportado en otras series, como la de la Fundación Santa Fe de Bogotá, con 176 pacientes con cáncer de colon y recto metastásico tratados con distintos esquemas de quimioterapia y que alcanzaron una mediana de supervivencia global de 36 meses²³; reflejando posiblemente la mayor población en segunda línea o posterior, un sesgo de población más compleja a la que se le ofreció tratamiento en nuestro centro y, posiblemente, problemas de acceso a tratamientos derivados de una mayor frecuencia de población perteneciente a regímenes subsidiados.

La supervivencia libre de progresión fue de 8,4 meses muy cercana a la reportada en la misma serie bogotana de 7,65 meses²³.

Al analizar los pacientes que recibieron cetuximab con quimioterapia basada en irinotecán, la mediana de

supervivencia global fue de 16 meses, que es superior comparada con el estudio EPIC, que reportaba 10,7 meses, y el estudio BOND, que describía 8,6 meses. El tiempo a la progresión fue de 7,2 meses en este subgrupo, también superior a supervivencia libre de progresión de 4 meses y tiempo a la progresión de 4,1 meses observados en EPIC y BOND, respectivamente^{14,24}.

En este grupo de pacientes fue más frecuente la utilización del medicamento de interés en segunda línea metastásica o posterior. En el análisis de los 12 pacientes que recibieron cetuximab en primera línea metastásica se encontró una mediana de supervivencia global mayor (19 meses vs. 14,4 meses), pero menor mediana de supervivencia libre de progresión (6 meses vs. 8,4 meses). En el ensayo Crystal se reportaba mejor supervivencia libre de progresión en primera línea con 8,9 meses¹³.

Entre los 12 pacientes que recibieron cetuximab con quimioterapias basadas en oxaliplatino, 5-fluorouracilo o como monoagente, se describe una mediana de supervivencia global de 13,2 meses y similar mediana libre de progresión, en comparación con el estudio OPUS, que reportaba 22,8 meses de supervivencia global y 8,3 meses de supervivencia libre de progresión, con la adición de cetuximab a Folfox4; y mejores al ensayo COIN, que reportaba 8,6 meses de supervivencia libre de progresión en ambos grupos de Folfox/Capox con o sin cetuximab¹².

Los resultados en supervivencia global pueden estar explicados por el tipo de población seleccionado para intentar esta terapia en el Instituto Nacional de Cancerología o por ser un efecto de las pérdidas de seguimiento representativas (8 pacientes) y efecto de la búsqueda retrospectiva.

La continuación de cetuximab tras progresión como se llevó a cabo en siete de los pacientes descritos en esta serie no es una conducta extendida, pero al menos un estudio fase II italiano encontró mejoría en supervivencia libre de progresión, supervivencia global y tasa de respuesta con la continuación de cetuximab en pacientes seleccionados sin mutaciones KRAS, NRAS, BRAF y PIK3CA²⁵.

La descripción de los resultados en los pacientes según localización del primario (colon izquierdo vs. derecho) representó una mediana de supervivencia global de 19,2 meses versus 10,8 meses, respectivamente, a favor del grupo de localización izquierda,

en comparación con la supervivencia obtenida en el estudio de Venook *et al.* recientemente presentado en ASCO, la cual fue de 37,5 meses versus 16,4 meses, favoreciendo también localización izquierda en tratamiento con cetuximab²⁶. En esta serie de casos, dado el bajo número de pacientes, se combinó la información de colon derecho y transversal para el análisis.

La evaluación de la mejor respuesta: parcial o enfermedad estable no estaba disponible por criterios Recist al momento de evaluar los casos, por lo que no se incluyó esta variable en el plan de análisis, pero se tenía acceso al concepto clínico de la última evaluación disponible, que incluye valoración por el clínico del resultado de imágenes, evaluación clínica y de marcador tumoral.

Adicionalmente, en 41 de los 49 pacientes la intención del tratamiento con cetuximab se definió como paliativa y solo en 2 de ellos se intentó metastasectomía.

Por estas razones, la comparación con las tasas de respuesta reportadas del 16% en EPIC, del 47% en Crystal, del 57% en OPUS, del 36-40% en CALGB y del 64% en COIN^{12-14,21,27} no se puede llevar a cabo, pues los reportes de las historias clínicas consistían en mantenimiento del tratamiento con enfermedad estable o cambio de tratamiento a la progresión; reportamos respuesta parcial (dos pacientes) y enfermedad estable definida por evaluación clínica del 39% de la presente serie de pacientes.

Otras limitaciones propias de este estudio retrospectivo consisten en la disponibilidad limitada de los datos al momento de revisión de las historias, lo que impide la descripción precisa de los esquemas de quimioterapia previos y posteriores, además de un número pequeño de pacientes, lo que reduce el impacto del análisis de subgrupos con uno u otro esquema.

Finalmente, los efectos adversos asociados a la aplicación de cetuximab han sido reportados de manera extensa, siendo los más frecuentes fatiga, *rash* acneiforme, náusea, desórdenes electrolíticos y reacciones infusionales. En esta serie de casos, la suspensión del medicamento estuvo causada por la presencia de efectos adversos hasta en un 32%, siendo la segunda causa después de la progresión de la enfermedad, lo que da cuenta del impacto de estos efectos en la percepción del paciente y el médico sobre su salud. En comparación en el estudio EPIC, las evaluaciones de calidad de vida favorecieron la terapia combinada, a

pesar de reportarse frecuentemente erupciones en la piel (76%), diarrea grado 3 o 4 (28%) y fatiga (8%)¹⁴.

Las reacciones infusionales no se presentaron en esta serie de casos en relación posiblemente con la premedicación de todos los pacientes, que incluyó antihistamínico y esteroide. Los trastornos electrolíticos no fueron evaluados sistemáticamente en los casos, lo que explica la ausencia de este evento adverso en esta serie.

Conclusiones

La aplicación local de las directrices y experiencias internacionales con el cambiante arsenal quimioterápico tiene sin duda particularidades que vale la pena describir y conocer, inicialmente con el uso de los recursos disponibles que incluyen la historia clínica sistematizada, el registro computarizado farmacológico y, en condiciones ideales futuras, estudios prospectivos para los que se deben diseñar herramientas de recolección adecuadas al medio y posibilidades.

Referencias

1. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide; 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30.
3. Piñeros M, Pardo C, Gamboa O, Hernández G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. 3ª ed. Bogotá: República de Colombia, Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología ESE, Instituto Geográfico Agustín Codazzi (IGAC); 2010.
4. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB 3rd, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(8):838-81.
5. Tan C, Du X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2012;18(37):5171-80.
6. De Stefano A, Carlomagno C. Beyond KRAS: predictive factors of the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20(29):9732-43.
7. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2015;26(1):13-21.
8. Atreya CE, Corcoran RB, Kopetz S. Expanded RAS: refining the patient population. *J Clin Oncol* 2015;33(7):682-5.
9. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626-34.
10. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1658-64.
11. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357(20):2040-8.
12. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011;22(7):1535-46.
13. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408-17.
14. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2311-9.
15. Jonker DJ, Karapetis C, Harbison C, et al. High epiregulin (EREG) gene expression plus K-RAS wild-type (WT) status as predictors of cetuximab benefit in the treatment of advanced colorectal cancer (ACRC): results from NCIC CTG CO.17--a phase III trial of cetuximab versus best supportive care (BSC). Program and abstracts of the 2009 in: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. 2009; Orlando, Florida. Abstract 4016.
16. Adam R. Developing strategies for liver metastases from colorectal cancer. *Semin Oncol* 2007;34(2 Suppl 1):S7-11.
17. Marshall JL. Managing potentially resectable metastatic colon cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2008;2(4 Suppl):S23-6.
18. Rubiano JA, Garrido A, Castillo JS. Uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología: una serie de casos. *Rev Colomb Cancerol* 2012;16(4):227-33.
19. National Comprehensive Cancer Network. Colon cancer (version 1.2016). [citado 2016 ene 6]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
20. Salgado A, Carrillo S, Farfán Y, Olaya N, Serrano G, Mesa J. Detección de mutaciones en el gen KRAS en tejido FFEP en pacientes con adenocarcinoma colorrectal avanzado en el INC. *Rev Colomb Cancerol* 2013;17(4):187-8.
21. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377(9783):2103-14.
22. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065-75.
23. Cardona A, Vargas C, Carranza H, et al. Carta al editor. Uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología: una serie de casos. *Rev Colomb Cancerol* 2013;17(2):53-4.
24. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus

irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(4):337-45.

25. Ciardiello F, Normann N, Martinelli E, Troiani T, Cardone C, Nappi A, et al. Cetuximab beyond progression in RAS wild type (WT) CAPRI-GOIM. *Ann Oncol* 2015;26(suppl 4):iv120-21.
26. Venook A, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (PTS) with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016;34(suppl): abstract 3504.
27. Venook A, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): CALGB 80203 preliminary results (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24:148s.