



Farmacia Hospitalaria

ISSN: 1130-6343

farmhosp@grupoaulamedica.com

Sociedad Española de Farmacia  
Hospitalaria  
España

Huertas Fernández, M. J.; Rodríguez Mateos, M. E.; Gómez Reina, M. J.; Martínez  
Bautista, M. J.; Sánchez Martínez, I.

Tratamiento con cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no  
expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico

Farmacia Hospitalaria, vol. 31, núm. 5, 2007, pp. 264-269

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria  
Madrid, España

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=365961773002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Tratamiento con cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico

M. J. Huertas Fernández, M. E. Rodríguez Mateos, M. J. Gómez Reina<sup>1</sup>, M. J. Martínez Bautista, I. Sánchez Martínez

*Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. <sup>1</sup>Servicio de Oncología Médica.  
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz*

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar la respuesta a cetuximab en términos de tiempo hasta progresión y supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) con determinación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) indetectable.

**Método:** Se seleccionaron nueve pacientes con cetuximab EGFR negativo, confirmado mediante estudio inmunohistoquímico. Variables recogidas: datos demográficos, diagnóstico, tratamientos previos, tiempo desde la primera metástasis hasta inicio con cetuximab, reacciones adversas y marcadores tumorales. La respuesta se monitorizó mediante marcadores tumorales y progresión de la enfermedad. La evaluación de la calidad de vida mediante estado funcional de Karnofsky (KPS) o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

**Resultados:** 22% hombres (2/9) con una mediana de edad de 48 años (rango 31-63). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de enfermedad metastásica hasta inicio de tratamiento con cetuximab fue 19 meses (rango 12-48). Todos los pacientes habían fracasado a un esquema que incluyó irinotecán, el 77,77% (7/9) también a uno con oxaliplatino. La mediana de ciclos con cetuximab fue de 14 (rango 6-32). El principal efecto adverso fue la aparición de una erupción cutánea acneiforme presente en el 100% de los casos. La mediana de tiempo hasta progresión fue 7 (rango 3-16) meses y la supervivencia global 10,2 meses (rango 4-24). Los resultados en calidad de vida mostraron KPS entre 80-100% y ECOG < 2. Los resultados obtenidos en nuestro estudio en supervivencia global y tiempo hasta progresión son superiores a los del estudio pivotal, 10,2 vs. 8,6 meses y 7 vs. 4,1 meses respectivamente.

*Huertas Fernández MJ, Rodríguez Mateos ME, Gómez Reina MJ, Martínez Bautista MJ, Sánchez Martínez I. Tratamiento con cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no expresa el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Farm Hosp 2007; 31: 264-269.*

Recibido: 13-11-2006

Aceptado: 29-05-2007

Correspondencia: María José Huertas Fernández. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. Hospital Universitario Puerta del Mar. Avda. Ana de Viya, 21. 11009 Cádiz. e-mail: maijofarm@hotmail.com

**Conclusiones:** Con los resultados obtenidos se puede cuestionar la utilidad de la determinación de la expresión del EGFR, al menos mediante la técnica de inmunohistoquímica, como predictor de respuesta al tratamiento con cetuximab. Esto sugiere que la selección de los pacientes mediante la determinación rutinaria de este receptor pudiera ser inapropiada, ya que excluye a pacientes que potencialmente pueden beneficiarse del tratamiento. No obstante, se requieren más ensayos clínicos en este ámbito que corroboren estas conclusiones.

**Palabras clave:** Cetuximab. Cáncer colorrectal. EGFR negativo. Inmunohistoquímica.

## Summary

**Objective:** To evaluate the response to cetuximab, in terms of time passed until disease progression and overall survival, in patients with colorectal cancer (CRC) in which the epidermal growth factor receptor (EGFR) is undetectable.

**Method:** Nine EGFR-negative patients (confirmed by an immunohistochemistry study), who were being treated with cetuximab, were selected. Variables collected: demographic data, diagnosis, previous treatments, time since first metastasis to start of treatment with cetuximab, adverse events and tumour markers. The response was monitored using tumour markers and disease progression. Well-being was assessed using the Karnofsky performance status (KPS) or that of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

**Results:** 22% men (2/9) with a median age of 48 (31-63). The median time from being diagnosed with the metastatic disease to the start of treatment with cetuximab was 19 months (12-48). All patients had failed an irinotecan-based regime, 77.77% (7/9) had also failed one which included oxaliplatin. The median number of cycles with cetuximab was 14 (6-32). The main adverse event was the appearance of an acneiform rash in 100% of the cases. The median time until disease progression was 7 months (3-16) and 10.2 months (4-24) for overall survival. The results for well-being showed a KPS of between 80-100% and an ECOG of < 2. The results obtained in the present study for overall survival and time until disease progression are higher than those in the pivotal study (10.2 compared to 8.6 months and 7 compared to 4.1 months respectively).

**Conclusions:** According to the results obtained, the use of assessing the EGFR expression (by the immunohistochemistry technique at least), as a means of predicting response to treatment with cetuximab may be questioned. This suggests that selecting patients using the routine assessment of this receptor is inappropriate, since it excludes patients who may potentially benefit from the treatment. However, more clinical trials are required in this area in order to confirm these conclusions.

**Key words:** Cetuximab. Colorectal cancer. EGFR-negative. Immunohistochemistry.

## INTRODUCCIÓN

En España se diagnostican anualmente 19.000 nuevos casos de cáncer colorrectal (CCR) y, si se consideran ambos sexos, ocupa el primer lugar en incidencia, representando la segunda causa de muerte por cáncer. La supervivencia en nuestro país es ligeramente superior a la media europea, que se sitúa en torno al 50% a los 5 años, y próxima o superior a la de los países más desarrollados, como Suiza, Francia o Alemania<sup>1</sup>. En términos generales, la cirugía con o sin tratamiento adyuvante consigue curar a la mitad de los pacientes afectados de CCR, desarrollando la otra mitad una recurrencia de la enfermedad, siendo necesario tratamiento paliativo<sup>2</sup>. Según los datos del *National Cancer Institute*<sup>3</sup>, a aproximadamente el 50% de los pacientes con CCR se les diagnosticará metástasis hepáticas, ya sea en el momento del diagnóstico o como resultado de recurrencia de la enfermedad, y sólo una pequeña proporción de estos pacientes serán candidatos a resección quirúrgica.

La mediana global de supervivencia de pacientes con CCR avanzado ha aumentado de 12 meses a 18-21 meses desde la pasada década. Este incremento se ha basado fundamentalmente en la aparición de nuevos fármacos como irinotecán, oxaliplatino y fluoropirimidinas orales. Pero incluso con el avance que esto supone respecto a la quimioterapia tradicional, aún quedan limitaciones con estos tratamientos<sup>4</sup>.

Recientemente, el descubrimiento de factores de crecimiento involucrados de forma importante en la modulación de la proliferación y diferenciación celular, ha conducido al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) fue el primero identificado de una familia de receptores conocidos como tirosin-kinasa de tipo I o receptores ErbB o HER-1. La unión del factor de crecimiento epidérmico con su receptor produce la fosforilación de la tirosin-kinasa y pone en marcha una cascada de señales de transducción que afectan a la síntesis de ADN, al crecimiento celular y a mecanismos de apoptosis. Las vías de señalización del EGFR están implicadas en el control de la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular, la angiogénesis, la migración y la invasión o metástasis celular.

El EGFR se encuentra sobreexpresado en un 25-77% de las células de pacientes con CCR y en el 72-82% de las refractarias a tratamiento con irinotecán<sup>5-7</sup>. Esta sobreexpresión ha sido asociada a peor pronóstico y estudiada como posible diana de otros agentes antitumorales.

La expresión del EGFR en el tejido tumoral puede ser cuantificada por diferentes técnicas tales como Western Blot, ELISA, reacción de la polimerasa en cadena, o amplificación génica, aunque es el estudio inmunohistoquímico el método actualmente preferido por su relativa simplicidad y menor coste.

Recientes avances en la ingeniería genética han permitido el desarrollo de anticuerpos monoclonales, humanos o quiméricos, capaces de interferir estas cascadas de señalización que conducen a la progresión del ciclo celular.

Cetuximab es un anticuerpo Ig G1 monoclonal quimérico cuya diana es el EGFR. Posee una afinidad aproximadamente 5 a 10 veces superior a la de los ligandos endógenos provocando así la inhibición de la función del receptor. Además induce la internalización del EGFR lo que conllevaría una disminución de los receptores disponibles en la superficie celular. La indicación aprobada de este fármaco en nuestro país es, en combinación con irinotecán, para el tratamiento de pacientes con CCR metastático que expresen el EGFR después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán<sup>8</sup>.

Actualmente se cuestiona la correlación lineal entre el grado de expresión del EGFR y la respuesta a cetuximab, ya que son varios los autores que han descrito respuesta en pacientes con EGFR negativo<sup>4,9,10</sup>.

Este trabajo pretende evaluar la eficacia de cetuximab en pacientes afectados de CCR con EGFR indetectable (negativo) por estudio inmunohistoquímico.

## MÉTODO

A partir de los registros de la unidad centralizada de citostáticos del servicio de farmacia, se seleccionaron los pacientes CCR metastásico (EGFR negativo) en tratamiento con cetuximab durante el periodo comprendido entre agosto 2004-octubre 2006.

Los datos para el análisis se obtuvieron a partir de la revisión de la historia clínica.

Las variables recogidas fueron las siguientes:

Datos demográficos: edad en el momento del diagnóstico y sexo. Diagnóstico: clasificación histológica y estadio en el momento del diagnóstico según clasificación TNM<sup>11</sup>. Esquemas de tratamiento recibidos. Tiempo transcurrido desde la primera localización metastásica hasta el inicio de tratamiento con cetuximab. Localizaciones de las metástasis al inicio de tratamiento con cetuximab. Reacciones adversas experimentadas durante el tratamiento con cetuximab, evaluando su gravedad clínica según los *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)<sup>12</sup>. Marcadores tumo-

rales durante el tratamiento con cetuximab: antígeno carcinoembrionario (CEA) y CA 19.9.

Se estableció como variable de respuesta la supervivencia global, según los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)<sup>13</sup>.

La monitorización de la respuesta se realizó en base a la evolución de los marcadores tumorales y la progresión de la enfermedad confirmada mediante resonancia magnética nuclear y tomografía axial computarizada.

Los niveles séricos elevados de CEA antes del tratamiento tienen una significación negativa en el pronóstico. El CA 19.9 es útil en el seguimiento de tumores resecados para detectar recidivas tumorales de forma precoz<sup>3</sup>.

La evaluación de la calidad de vida se determinó mediante el estado funcional de Karnofsky (KPS), o la escala de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) asignado por el médico a partir de las observaciones sobre la capacidad del paciente para realizar trabajos comunes<sup>14</sup>.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS® versión 14.0.

## RESULTADOS

Se seleccionaron un total de nueve pacientes. Las muestras para la determinación del HER-1 se obtuvieron en todos los casos del tumor primario, y en dos de ellos además mediante punción-aspiración percutánea con aguja fina (PAAF) en la localización metastásica. El método utilizado para evaluar la expresión del EGFR fue mediante estudio inmunohistoquímico, con resultados negativos en todas las muestras.

Del total de pacientes, el 22% eran hombres (2/9) y el 78% restante mujeres (7/9) con una mediana de edad de 48 años (rango 31-63). Todos los tumores fueron clasificados histológicamente como adenocarcinoma mucinoso siendo la localización sigmoide la más frecuente (55,5%), seguida de la de recto y ciego. En el momento del diagnóstico, 6 pacientes ya presentaban

metástasis hepáticas, consideradas irresecables (Tabla I).

La mediana de tiempo desde el diagnóstico de enfermedad metastásica hasta el inicio de tratamiento con cetuximab fue 19 meses, existiendo bastante variabilidad si evaluamos los pacientes de forma individualizada (rango 12-48) (Tabla II).

Antes de iniciar la terapia con cetuximab todos los pacientes habían fracasado a un esquema de quimioterapia que incluyó irinotecán. El 77,77% (7/9) de los pacientes lo habían hecho también a uno que incluía oxaliplatino. Cetuximab constituyó prácticamente la última alternativa de tratamiento posible para estos pacientes, administrándose en cuarta línea de tratamiento en un 44,4% (4/9) y en tercera línea en un 22,2% (2/9). El seguimiento de los pacientes se realizó hasta el fallecimiento en 8 pacientes y hasta el cambio de línea de tratamiento por progresión de la enfermedad en el otro restante, continuando el seguimiento de este paciente hasta la fecha final del estudio (octubre de 2006) (Tabla III).

En todos los casos, existió una correlación entre el progreso de la enfermedad y el incremento de los marcadores tumorales específicos.

Considerando que un ciclo corresponde a dos semanas de tratamiento, la mediana de ciclos recibidos con cetuximab fue de 14 (rango 6-32), en todos los casos en combinación con irinotecán (dosis inicial 400 mg/m<sup>2</sup>, dosis posteriores 250 mg/m<sup>2</sup> cada 7 días + FOLFIRI modificado) excepto en uno, en el que hubo que suspender irinotecán por presentar un cuadro pseudooclusivo tras el primer ciclo. En otro caso se redujo la dosis de cetuximab un 25% por toxicidad (onicopatía grado III).

La mediana de supervivencia global de los nueve pacientes fue de 10,2 meses (rango 4-24) y la mediana de tiempo hasta progresión de la enfermedad fue de 7 meses (rango 3-16).

Los resultados obtenidos en términos de calidad de vida mostraron que la mayor parte de los pacientes durante el tratamiento con cetuximab, fueron capaces de realizar tareas normales y trabajar sin precisar atención especial. En los 6 pacientes en los que se evaluó mediante KPS este osciló entre 80-100%. Sólo un caso con un

**Tabla I.** Características de los pacientes con EGFR inetectable

| Paciente | Edad (años) | Sexo   | Diagnóstico primario          | Clasificación TNM (estadio) | Localización metastásica al inicio con cetuximab |
|----------|-------------|--------|-------------------------------|-----------------------------|--|
| 1        | 39          | Mujer  | Adenocarcinoma de sigma       | T4NxM1 (IV)                 | Hepática   |
| 2        | 63          | Hombre | Adenocarcinoma de sigma       | pT3N0M1 (IV)                | Hepática   |
| 3        | 63          | Mujer  | Adenocarcinoma de ciego       | pT3N1M1 (IV)                | Hepática   |
| 4        | 47          | Hombre | Adenocarcinoma de sigma       | pT4N2M0 (IIIC)              | Hepática   |
| 5        | 48          | Mujer  | Adenocarcinoma de sigma       | T3NxM1 (IV)                 | Hepática   |
| 6        | 31          | Mujer  | Adenocarcinoma de recto       | pT3pN2M0 (IIIC)             | Pulmonar   |
| 7        | 58          | Mujer  | Adenocarcinoma de recto-sigma | pT3NxM0 (III)               | Pulmonar   |
| 8        | 42          | Mujer  | Adenocarcinoma de sigma       | pT4N2M2 (IV)                | Hepática   |
| 9        | 63          | Mujer  | Adenocarcinoma de recto       | T4aN1M1 (IV)                | Hepática   |

**Tabla II.** Características de los tratamientos recibidos

| Nº de tratamientos previos  |                     |
|---|---------------------|
| Mediana   | 3                   |
| Rango   | (1-5)               |
| Tratamientos previos  | Número de pacientes |
| 5-FU/LV ( <i>Clínica Mayo</i> )   | 4                   |
| 425 mg/m <sup>2</sup> 5-Fluorouracilo (5-FU) bolo i.v. + 20 mg folinato cálcico x 5 días cada 28 días   |                     |
| <i>FOLFIRI modificado</i>   | 9                   |
| 400 mg/m <sup>2</sup> (5-FU) bolo i.v./leucovorin-5-FU 2.400 mg/m <sup>2</sup> infusión continua 46 h - irinotecán 180 mg/m <sup>2</sup> cada 14 días       |                     |
| <i>FOLFOX 4 modificado</i>  | 7                   |
| 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> (5-FU) bolo i.v./leucovorin-5-FU 2.400 mg/m <sup>2</sup> infusión continua 46 h - oxaliplatino 85 mg/m <sup>2</sup> cada 14 días |                     |
| <i>Capecitabina</i>   | 5                   |
| Capecitabina oral 1.250 mg/m <sup>2</sup> x 14 días cada 21 días  |                     |
| Nº de ciclos con cetuximab  |                     |
| Mediana   | 14                  |
| Rango   | (6-32)              |

KPS entre 60-70% precisó asistencia y un plan de cuidados. En los que se utilizó la escala ECOG (3 pacientes) esta resultó < 2 en todos los casos.

El principal efecto adverso relacionado con cetuximab fue erupción cutánea acneiforme que se presentó en el 100% de los casos, como grado I en 5 pacientes, grado II/III en 3 y grado IV en 1.

## DISCUSIÓN

En nuestro país, la indicación oficialmente aprobada para la utilización de cetuximab en pacientes con CCR

metastásico está limitada a aquellos que expresan el EGFR, determinado habitualmente mediante estudio inmunohistoquímico, y que han fracasado a un esquema de quimioterapia que incluya irinotecán.

La utilización de cetuximab en pacientes con CCR metastásico que no expresan el EGFR está siendo actualmente discutida ya que, sorprendentemente, se han notificado respuestas en pacientes con EGFR negativo tratados con anticuerpos monoclonales dirigidos contra este receptor. Estos hallazgos parecen demostrar que la sobreexpresión de EGFR no es un factor predictivo de respuesta a cetuximab.

La técnica inmunohistoquímica, utilizada para la detección del EGFR, se basa en la utilización de un anticuerpo específico previamente marcado con una sustancia que se puede transformar en visible, sin afectar la capacidad del anticuerpo para formar un complejo con el antígeno. El complejo antígeno-anticuerpo, mediante la utilización de algunas de las técnicas específicas (peroxidasa, fluoresceína,...), permite ser localizado e identificado dentro de la muestra a estudiar. Esta técnica es semicuantitativa y está limitada tanto por la sensibilidad del anticuerpo monoclonal como por la manipulación y procesamiento del tejido<sup>15</sup>. Existen casos publicados en los que se produjo una drástica reducción del grado de expresión del receptor debido al elevado tiempo de almacenamiento de la muestra del tumor primario, existiendo variabilidad también en función de la técnica de fijación empleada<sup>16</sup>. Actualmente se están investigando nuevas técnicas, a nivel de ADN, para la determinación del EGFR por amplificación génica (FISH, *Southern blot*, PCR). La técnica FISH (*fluorescence in situ hybridization*) posee elevada sensibilidad y tiene la ventaja de no verse afectada por el tiempo de almacenamiento de la muestra a analizar. Sin embargo este método aún no está ampliamente disponible y no ha sido estandarizado para la detección de la amplificación del gen del EGFR. La utilización de la técnica de *Southern blotting* viene limitada por la necesidad de utilizar radioactividad. Con todos los métodos utilizados para medir la amplificación génica, a nivel de ADN, también hay dos cuestiones: que

**Tabla III.** Variables de respuesta obtenidas

| Paciente | Tiempo transcurrido desde metástasis hasta inicio con cetuximab (meses) | Línea de tratamiento | Tiempo hasta progresión con cetuximab (meses) | Supervivencia global (meses) |
|----------|---|----------------------|---|------------------------------|
| 1        | 48  | 5 <sup>a</sup>       | 3   | 6                            |
| 2        | 18  | 3 <sup>a</sup>       | 11  | 20,5                         |
| 3        | 21  | 4 <sup>a</sup>       | 3,5   | 5,9                          |
| 4        | 32  | 6 <sup>a</sup>       | 7   | 12,2                         |
| 5        | 19  | 4 <sup>a</sup>       | 16  | Tratamiento paliativo        |
| 6        | 14  | 3 <sup>a</sup>       | 9   | 10,2                         |
| 7        | 30  | 4 <sup>a</sup>       | 8,5   | 9,5                          |
| 8        | 12  | 2 <sup>a</sup>       | 5,5   | 11,5                         |
| 9        | 17  | 4 <sup>a</sup>       | 3   | 4                            |



la expresión de la proteína (EGFR) puede darse en la ausencia de la amplificación génica, y que la amplificación es poco común en la mayoría de los tumores humanos<sup>17</sup>.

Algunos datos preclínicos sugieren la hipótesis de la existencia de una correlación lineal entre la expresión del EGFR en células tumorales y la respuesta al tratamiento en terapias dirigidas contra EGFR. Sin embargo, este concepto parece que se ha convertido en una asunción preconcebida y en muchos estudios se considera un nivel de expresión adecuado de EGFR para predecir la sensibilidad a la terapia, sin tener en cuenta, por ejemplo, el porcentaje de células cancerígenas teñidas ni la intensidad de la tinción<sup>18</sup>.

Parece que la respuesta tumoral a la inhibición del EGFR depende no sólo del grado de expresión de este receptor, sino también del subtipo y/o localización del mismo. Estas diferencias en los receptores no son perceptibles utilizando la técnica de inmunohistoquímica<sup>19</sup>.

En el estudio pivotal<sup>17</sup> (estudio BOND) una considerable proporción de pacientes con CCR con alto grado de expresión de EGFR fueron refractarios al tratamiento, mientras que pacientes con tumores con menor nivel de expresión respondieron a la terapia. Esto fue precisamente lo que confirmaron Vallböhmer y cols.<sup>4</sup>, manifestando que autores de estudios anteriores podrían no estar en lo cierto al describir una correlación significativa entre la expresión del EGFR, basado en inmunohistoquímica, y la respuesta al tratamiento, tanto con cetuximab e irinotecán como con cetuximab en monoterapia. Curiosamente en este ensayo fase II, uno de los pacientes con EGFR indetectable respondió al tratamiento.

Aunque algunos mecanismos podrían explicar la ausencia de correlación entre el nivel de EGFR y la eficacia de esta terapia, es posible que la detección de la expresión del EGFR, que usualmente se realiza en el tumor primario, no se correlacione con el nivel del EGFR de las metástasis, además de hacer a estas células resistentes al tratamiento. Esto fue confirmado por Scartozzi y cols.<sup>9</sup>, determinando que la expresión de este receptor puede cambiar entre el tumor primario y el correspondiente al lugar donde se encuentran las metástasis. A esta conclusión llegaron tras encontrar que siete de los pacientes en los cuales no existía expresión del EGFR en el tumor primario, sí expresaban este receptor en las metástasis. A menudo, las células metastásicas son biológicamente diferentes al tumor primario, quizás debido a la adquisición de mutaciones adicionales que les confieren crecimiento y selección clonal por la exposición anterior a múltiples agentes quimioterápicos. Sólo mediante un ensayo clínico prospectivo que incluyera la determinación del EGFR en las metástasis podríamos establecer definitivamente si esta práctica puede ser considerada apropiada para la selección de tratamiento con cetuximab. En nuestro caso, sólo en 2 pacientes se realizó la determinación del receptor tanto en tumor primario como en metástasis de origen hepático, coincidiendo los resultados en ambas localizaciones.

Recientemente Chung y cols.<sup>10</sup> han realizado un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 16 pacientes con CCR metastásico con EGFR indetectable mediante estudio inmunohistoquímico. En el 25% de los pacientes se obtuvo respuesta objetiva con la combinación de cetuximab e irinotecán. Esto también ha sido confirmado en estudios posteriores<sup>20,21</sup>, donde se obtuvieron tasas de respuesta del 22-25% en pacientes con CCR (EGFR negativo) refractarios a irinotecán y oxaliplatino. Estos resultados no difieren de los documentados en los ensayos realizados en los que sólo se incluyeron pacientes que expresaban el EGFR (22-25 vs. 22,9-25,2%). La variable principal considerada, tanto en el estudio pivotal como en los anteriormente mencionados, fue *respuesta objetiva* confirmada por radiología.

Pero en enfermedad metastásica interesa perseguir objetivos finales de *supervivencia global* y *de calidad de vida*, y no conformarse con resultados significativos en variables intermedias. Es por ello, que este trabajo se ha fijado la respuesta global como variable principal, siendo objeto de nuestro estudio variables finales que, a nuestro juicio, resultan de mayor impacto en oncología.

Asumiendo las limitaciones de una población tan reducida, la supervivencia global obtenida en nuestro estudio no difiere mucho de la hallada en el estudio pivotal con pacientes que sí expresaban el EGFR, 9,8 vs. 8,6 meses respectivamente. Sin embargo, si incluimos los pacientes que actualmente se encuentran con tratamiento paliativo, se produce un notable incremento en la supervivencia global que supera los 10,2 meses. Esto mismo ocurre en la variable de tiempo hasta progresión de la enfermedad, que resulta ser superior a la notificada en el estudio pivotal (7 vs. 4,1 meses), aunque hay que tener en cuenta las diferencias existentes entre las poblaciones comparadas, destacando la línea de tratamiento en la que se incluye cetuximab así como el esquema quimioterápico recibido (irinotecán en el estudio pivotal y FOLFIRI en nuestro estudio).

Los resultados alcanzados en las variables finales analizadas no han ido en detrimento de la calidad de vida del paciente (KPS = 80-100%, ECOG < 2). Este tratamiento les permitió llevar a cabo una vida relativamente normal, aunque no podemos concluir qué fármaco ha contribuido más a ello, si cetuximab o los que componen el esquema FOLFIRI.

Por otro lado, diferentes autores intentan establecer una correlación entre la presencia de toxicidad cutánea, respuesta y supervivencia global, aunque en ninguno de los estudios se obtuvo significación estadística, probablemente debido al bajo número de pacientes que respondieron, si bien, los que sí lo hicieron manifestaron un alto grado de toxicidad cutánea. Aunque la reacción cutánea acneiforme se ha presentado en todos nuestros pacientes, en mayor o menor grado, no hallamos relación entre la gravedad de esta toxicidad y los parámetros de eficacia evaluados.

Este estudio presenta la limitación del análisis estadís-

tico debido al bajo número de pacientes, aunque dado el especial interés suscitado actualmente por la utilización de cetuximab en pacientes con CCR independientemente de la expresión del EGFR, y debido al escaso número de estudios publicados en este grupo de pacientes, consideramos importante notificar los resultados alcanzados en términos de eficacia y compararlos con aquellos obtenidos en ensayos clínicos con pacientes que expresan el EGFR.

A la vista de los resultados obtenidos, puede cuestionarse la utilidad de la determinación de la expresión del EGFR, al menos mediante la técnica de inmunohistoquímica, como predictor de respuesta al tratamiento con cetuxi-

mab en pacientes con CCR metastásico. Esto sugiere que la selección de los pacientes mediante la determinación rutinaria de este receptor podría ser inapropiada, ya que puede excluir a pacientes que potencialmente pueden beneficiarse del tratamiento. Esto mismo se encuentra recogido en forma de recomendación en algunas guías de práctica clínica como la *National Comprehensive Cancer Network* donde se cuestiona la inclusión/exclusión de pacientes de una terapia con cetuximab en base a los resultados obtenidos con las técnicas utilizadas en la actualidad<sup>22</sup>.

No obstante, se requieren más ensayos clínicos en este ámbito que corroboren estas conclusiones.

## Bibliografía

- Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H and the EUROCARE Working Group. The EUROCARE-3 study: Cancer survival in Europe at the end of the 20<sup>th</sup> century Group. *Ann Oncol* 2003; 14: 128-49.
- Viñes JJ, Ardanaz E, Arrazola A, Gaminde I. Epidemiología clínica del cáncer colorrectal: la detección precoz. *Cir Esp* 2003; 73: 2-8.
- National Cancer Institute (Página principal en internet). United States: National Institute of Health (actualizado 17 de Mayo de 2006; acceso 21 de Septiembre de 2004). Cancer del colon (PDQ®): Tratamiento versión profesional de salud. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/colon/healthprofessional>
- Vallböhmer D, Zhang W, Gordon M, Yung Yang D, Yung J, Press O, et al. Molecular determinants of cetuximab efficacy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3536-44.
- Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1201-8.
- Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19: 183-232.
- 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: 337-45.
- European Medicines Agency. Informe EPAR de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (publicado 30 de Octubre de 2006; acceso 30 de Octubre de 2006). Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/erbitux/erbitux.htm>
- Scartozzi M, Bearzi I, Berardi R, Mandolesi A, Fabris G, Cascinu S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR expression in related metastatic sites: implications for treatment with EGFR- Targeted monoclonal antibodies. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4772-8.
- Chung KY, Shia J, Kemeny E, Shah M, Schwartz GK, Tse A, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1803-10.
- O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer. Sixth Edition Staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1420-5.
- National Cancer Institute (página principal en internet). United States: Cancer therapy evaluation program (actualizado 9 de Septiembre de 2006; acceso 17 de Abril de 2007). Reporting guidelines. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0. Available at: [http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc\\_v30.html](http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc_v30.html)
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-16.
- National Cancer Institute (página principal en internet). EE.UU.: Dictionary of cancer terms (acceso 17 de abril de 2007). Available at: <http://www.cancer.gov/dictionary/?searchTxt=kps&sgroup=Starts+with&lang=>
- Saltz L. Epidermal growth factor receptor-negative colorectal cancer: is there truly such an entity? *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5: S98-100.
- Atkins, Reiffen KA, Tegtmeier CL, Winther H, Bonato MS, Storkel S. Immunohistochemical detection of EGFR in paraffin-embedded tumor tissues: variation in staining intensity due to choice of fixative and storage time of tissue sections. *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 893-901.
- Baselga J. Anti-EGFR therapy: A new targeted approach to cancer treatment. *Oncology Biotherapeutics* 2002; 2: 1-36.
- Chung KY, Saltz LB. Antibody-based therapies for colorectal cancer. *The Oncologist* 2005; 10: 710-9.
- Dei Tos AP, Ellis I. Assessing epidermal growth factor receptor expression in tumours: What is the value of current test methods? *Eur J Cancer* 2005; 41: 1383-92.
- Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, Mayer RJ, Gold P, Stella P, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4914-21.
- Hebbar M, Wacrenier A, Desauw C, Romano O, Cattani S, Triboulet JP, et al. Lack of usefulness of epidermal growth factor receptor expression determination for cetuximab therapy in patients with colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 2006; 17: 855-7.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (página principal en internet). United States: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon cancer versión 2.2007 [actualizado a 18 de abril de 2007; acceso 1 de mayo de 2007]. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf)