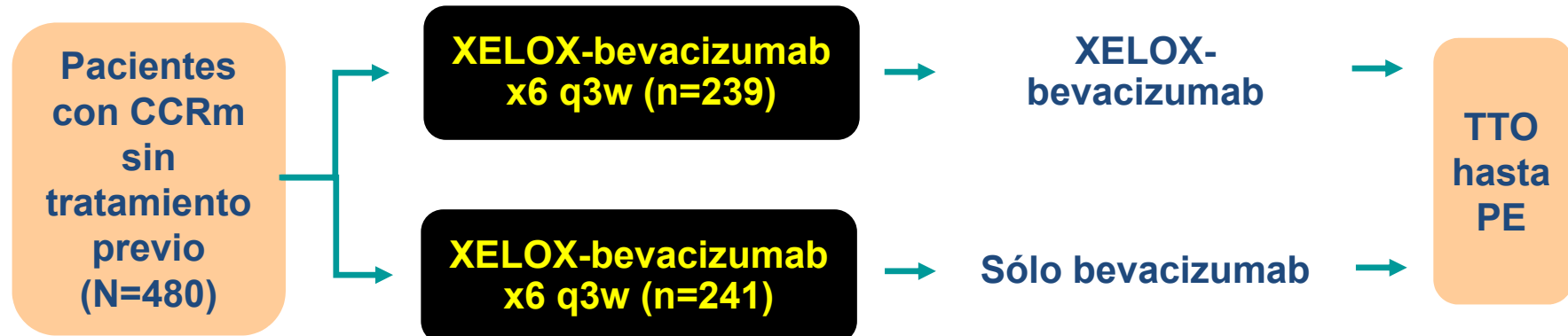


**El número de células tumorales circulantes (CTC)  
es un factor pronóstico y predictivo de  
supervivencia libre de progresión (SLP) y  
supervivencia global (SG) en pacientes con cáncer  
colorrectal metastásico (CCRm) tratados en  
primera línea con quimioterapia más  
bevacizumab. Un estudio del Grupo de  
Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD)**

J. Sastre, M. L. Maestro, A. Gómez, E. Díaz Rubio, C. López,  
M. Valladares-Ayerbes, A. Yuste, S. Gil, M. Gallén, E.  
Aranda

# DISEÑO ESTUDIO MACRO



## XELOX + bevacizumab:

- Oxaliplatino: 130 mg/m<sup>2</sup> iv d1 q3w
- Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> po bid, d1–14 q3w
- Bevacizumab: 7.5 mg/kg iv d1 q3w

## Sólo bevacizumab:

- Bevacizumab 7.5 mg/kg iv d1 q3w

Objetivo secundario: Cuantificación de CTCs como factor pronóstico y predictivo

# Introducción

- Existe un gran interés en el conocimiento de factores pronósticos y predictivos que nos orienten a una medicina mas personalizada.
- El número de CTC ha demostrado ser un factor pronóstico para la SLP y SG en pacientes con cáncer de mama y de próstata.
- Más recientemente, Tol y sus colaboradores demostraron, en el estudio CAIRO2, que el número de CTC antes y durante el tratamiento es un factor predictivo de respuesta y la principal variable pronóstica independiente para la SLP y la SG en pacientes con CCRm sometidos a tratamiento con quimioterapia y terapia dirigida.

# Método

- Pacientes de  $\geq 18$  años, con cáncer colorrectal metastásico medible, confirmado histológicamente, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estado general (PS)  $\leq 2$ , sin exposición previa a bevacizumab, no quimioterapia previa para cáncer colorrectal metastático ni quimioterapia adyuvante en los 6 meses antes de la randomización de inclusión.
- Consentimiento informado de los pacientes por escrito para la recogida de CTC. Las muestras de sangre periférica para la evaluación de CTC se recogieron al inicio y después de 3 ciclos de XELOX + bevacizumab.
- Las muestras fueron analizadas para el recuento de CTC con el Sistema de CellSearch (Veridex LLC, Raritan, NJ, EE.UU.).
- Los pacientes fueron divididos en dos grupos: aquellos con  $<3$  CTCs por 7,5 ml y aquellos con  $\geq 3$  CTC por 7,5 ml. Este corte fue seleccionado para el análisis primario basado en datos previos.

# Características basales de la población

	N=180 Población CTC	N=480 Población total
Edad (rango), años	65 (40-82)	64 (30-82)
Sexo: Varón/Mujer, %	65.6 / 34.4	63.8 / 36.2
ECOG PS 0/1/2 %	49.2 / 49.2 / 1.7	54.2 / 43.7 / 2.1
Tumor primario: recto/colon/ambos %	22.2 / 67.2 / 10.6	27.1 / 61.7 / 11.3
Metastasis hepáticas/locorreregionales/pulmón/otras, %	81.7 / 15.0 / 38.9 / 27.8	81.5 / 16.5 / 39.4 / 28.8
Adyuvancia QT / RT %	12.8 / 5	15.2 / 7.9
Nº of órganos afectados	2 (1-5)	2 (1-6)
Cirugía del tumor primario %	68.3	71.9
LDH mediana	411 (103-5721)	415 (95.4-10578)
CEA (ng/ml) mediana	42.2 (0.7-11515)	39.1(0.5-14280)

# CTC Basales y a C3

Visita	No. de pacientes	Valores CTC, n (%)	
		<3	≥3
Visita basal	180	95 (52.8)	85 (47.2)
Ciclo 3	147	124 (84.4)	23 (15.6)

# Respuesta al tratamiento

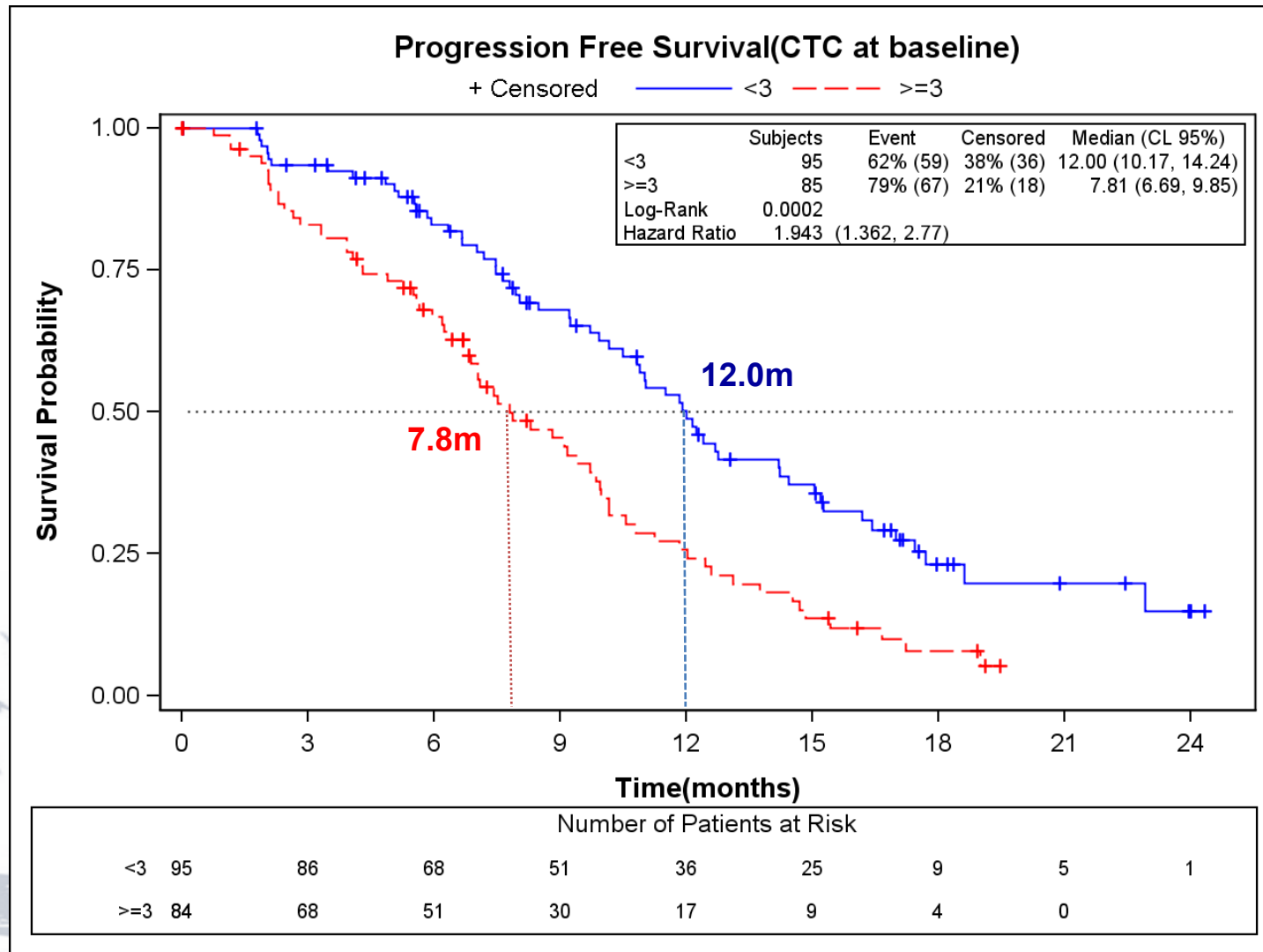
Resultado	Tasa de respuesta confirmada n RC/RP (RC+RP %)	
	Basal	En Ciclo 3
Valores CTC		
<3	5/41 (48.4)	5/61 (53.2)
≥3	1/33 (40.0)	0/6 (26.1)
Odds ratio (95% IC)*	1.41 (0.78– 2.55)	3.22 (1.25–9.43)
p-value	0.2563	0.0168

IC: Intervalo de confianza; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial

\*CTC <3 vs CTC ≥3.

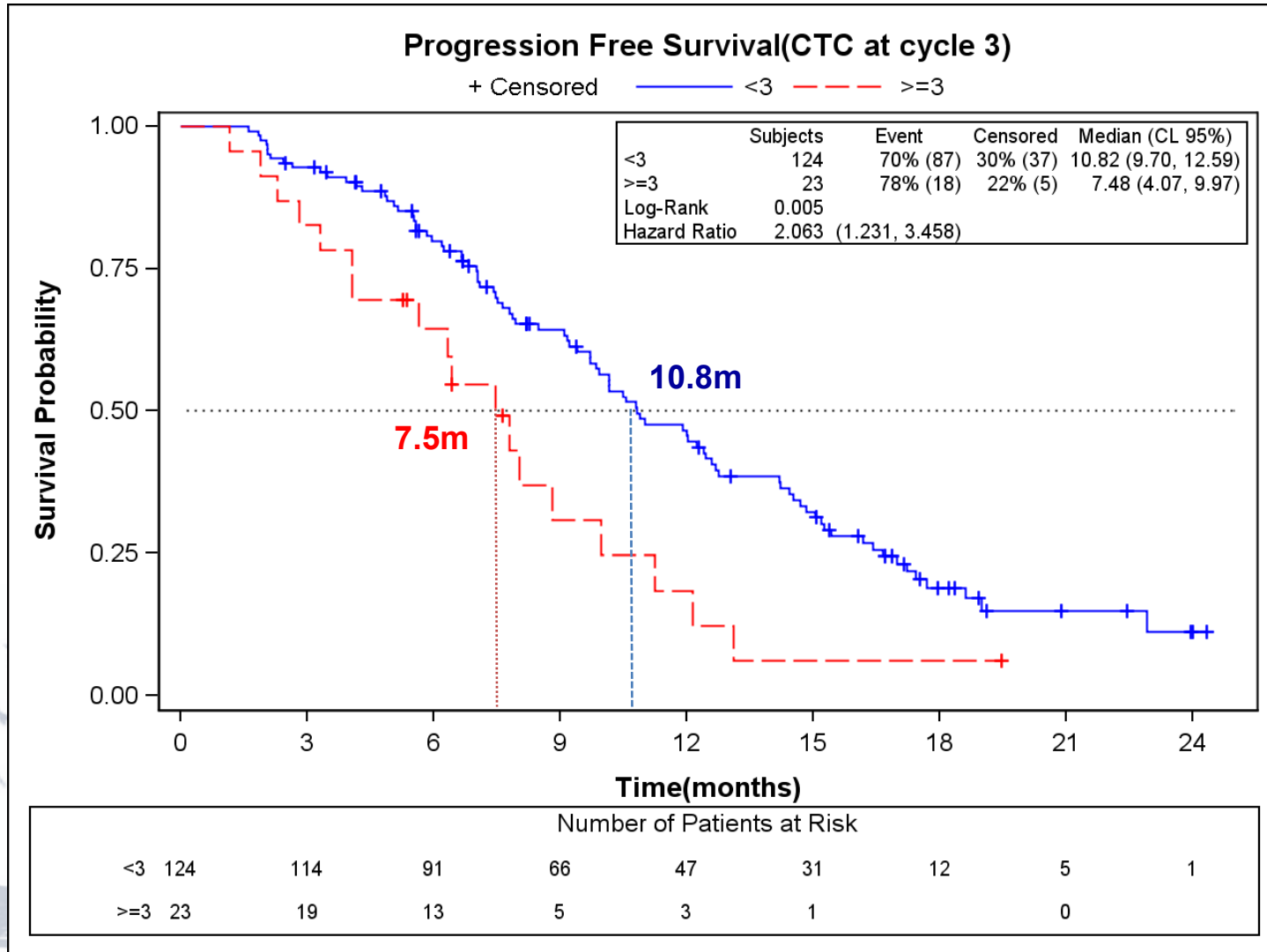


# Supervivencia libre de progresión según CTC basal

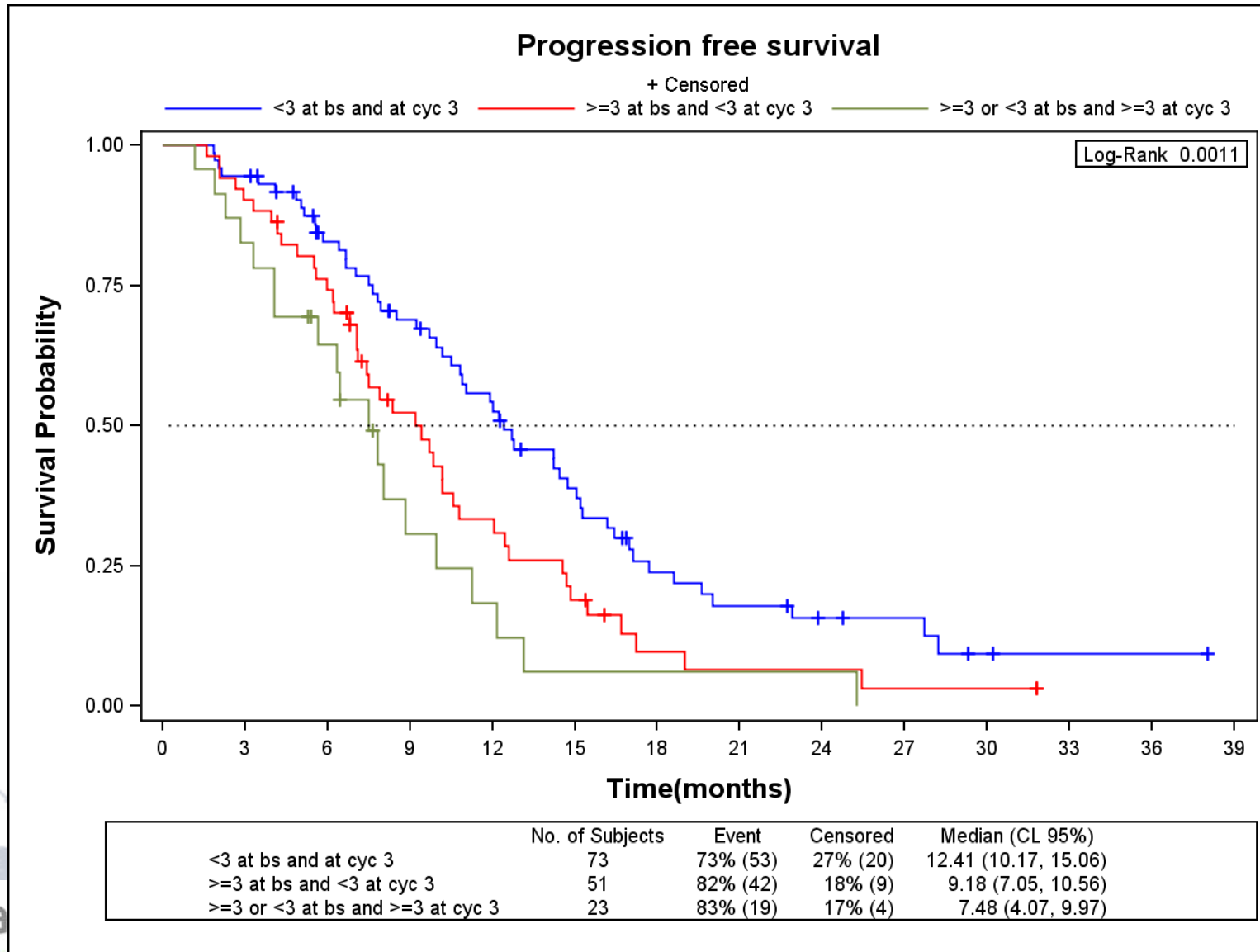




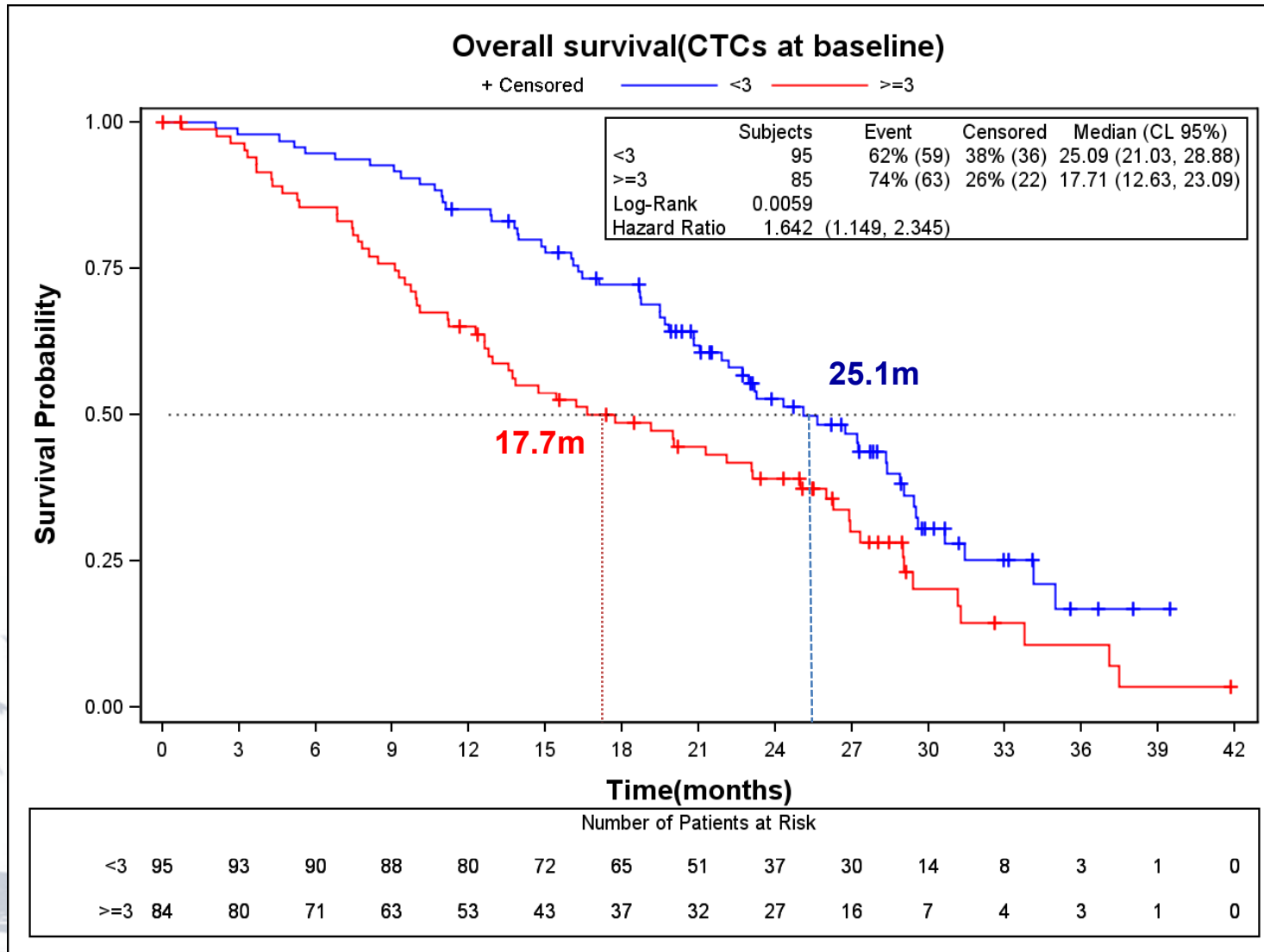
# Supervivencia libre de progresión según CTC C3



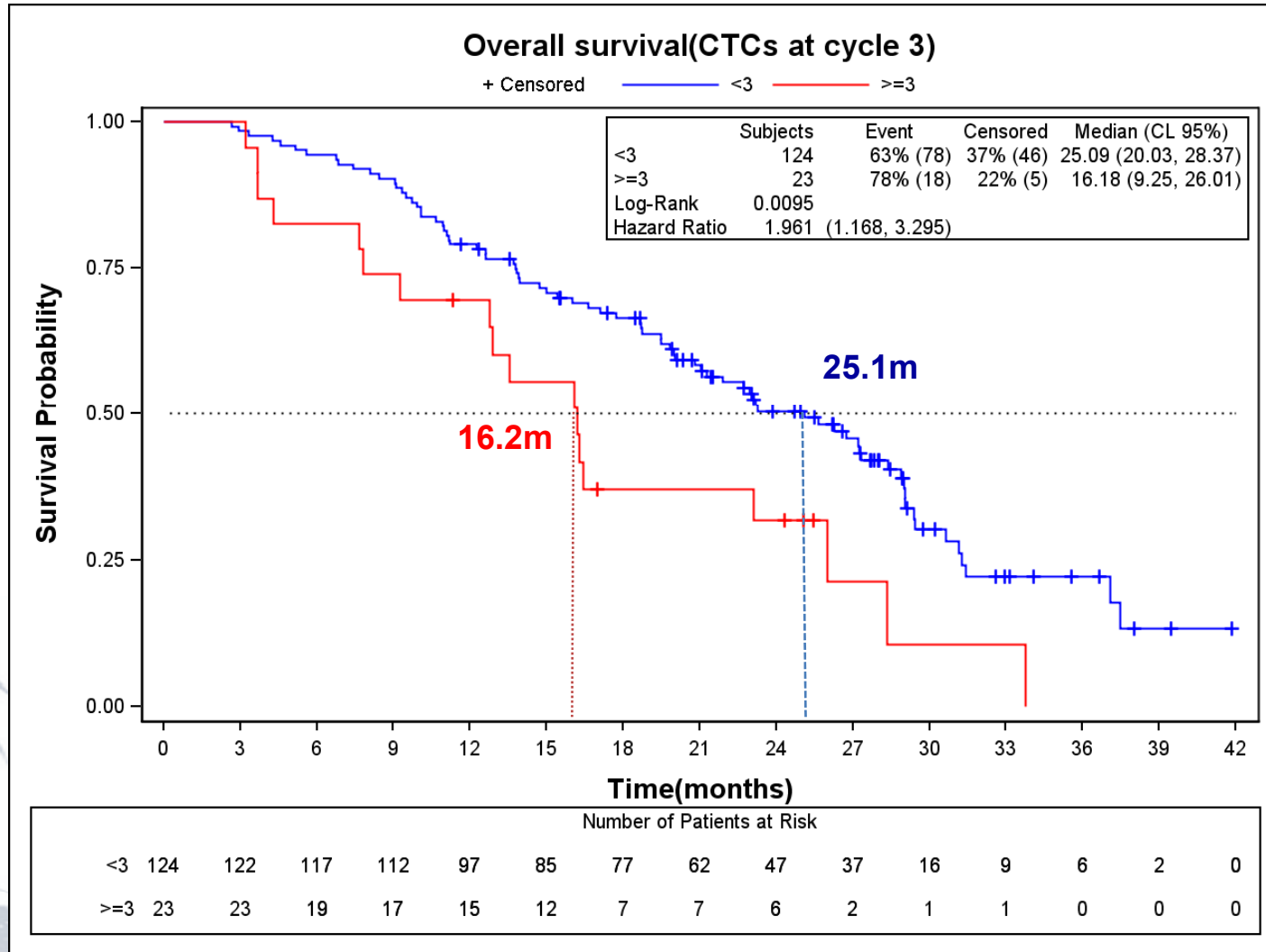
# Supervivencia libre de progresión según evolución de CTC



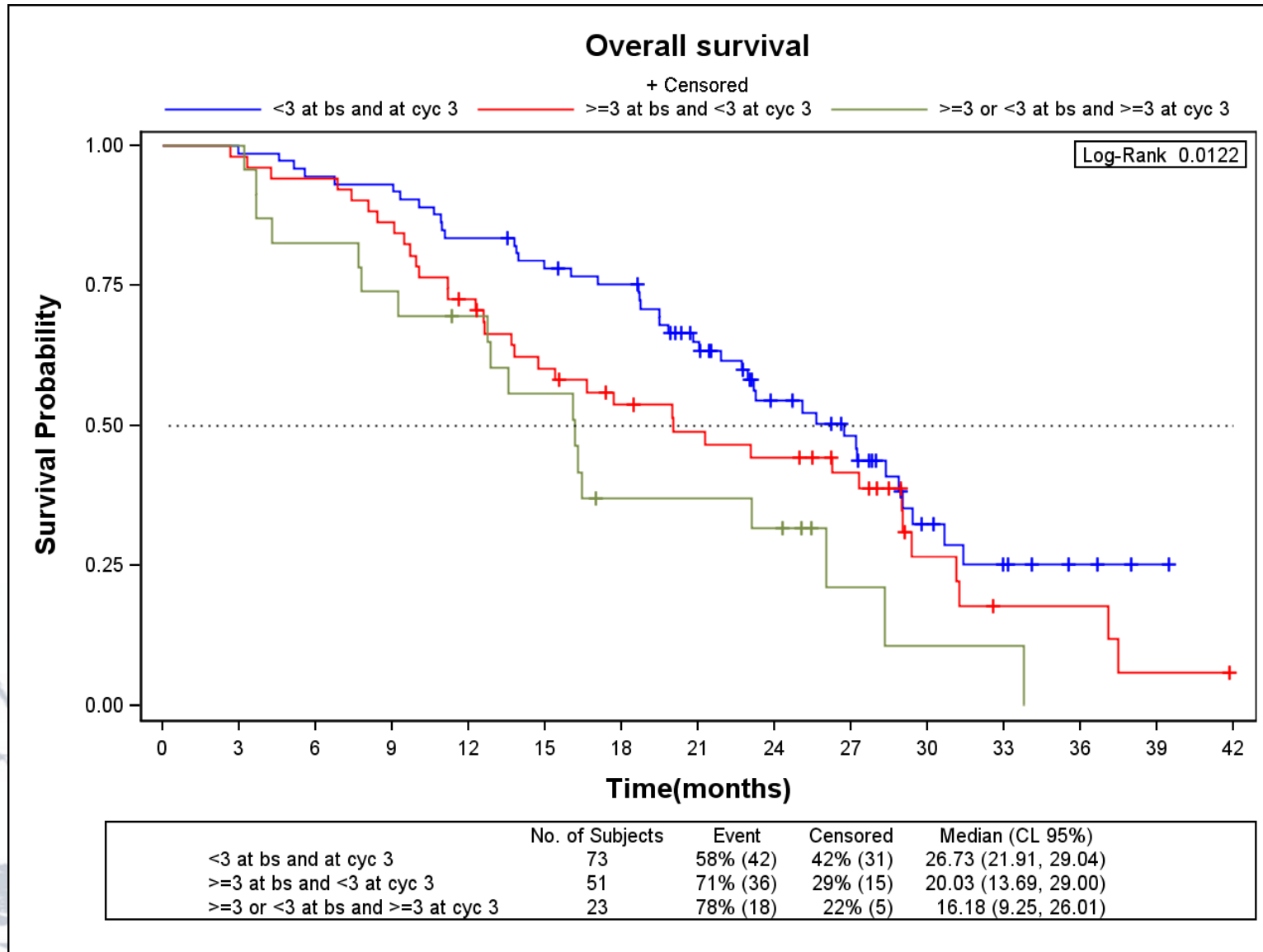
# Supervivencia global según CTC basal



# Supervivencia global según CTC C3



# Supervivencia global según evolución de CTC



# SLP. Análisis uni y multivariante de Cox-CTC

Parameter	Análisis univariantes				Análisis multivariantes			
	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits		Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
PS (2 vs 0-1)	0.5083	1.607	0.394	6.557	0.8726	1.177	0.160	8.679
Age(>=70 vs <70)	0.1566	1.289	0.907	1.830	0.2487	1.272	0.845	1.913
Nº of affected organs(>=2 vs 1)	0.8508	0.968	0.689	1.359	0.7073	1.080	0.722	1.615
<b>LDH(Abnormal vs Normal)</b>	<b>0.0003</b>	<b>1.968</b>	<b>1.358</b>	<b>2.852</b>	<b>0.0072</b>	<b>1.860</b>	<b>1.183</b>	<b>2.925</b>
ALKP(Abnormal Normal)	0.4845	1.129	0.804	1.586	0.2395	0.768	0.495	1.192
Sex(Mujer vs Hombre )	0.8940	1.024	0.718	1.462	0.9325	0.983	0.664	1.456
<b>CTC(&gt;=3 vs &lt;3)</b>	<b>0.0004</b>	<b>1.856</b>	<b>1.320</b>	<b>2.611</b>	<b>0.0296</b>	<b>1.630</b>	<b>1.050</b>	<b>2.531</b>
Group(XELOX-BEV vs s/a BEV)	0.7774	1.050	0.749	1.472	0.6220	1.102	0.748	1.624

Not Significant Factor

Univariate and Multivariate Significant Factor

# SG. Análisis uni y multivariante de Cox -CTC

Parameter	Análisis multivariante				
	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
No. of affected organs(>=2 vs 1)	66.301	0.0100	1.700	1.135	2.546
LDH(Abnormal vs Normal)	48.037	0.0284	1.620	1.052	2.495
CTC(>=3 vs <3)	38.513	0.0497	1.539	1.001	2.369



# Conclusiones

- El número de CTC presentes en las muestras basales de sangre periférica y tras 3 ciclos de quimioterapia + bevacizumab es un factor pronóstico en pacientes con cáncer colorrectal metastático.
- La evolución de las CTCs durante el tratamiento es un factor predictivo de respuesta y probablemente de SLE y SG.
- La determinación de CTCs puede en el futuro ser útil para estratificación de pacientes en ensayos fase III y para el desarrollo de terapias específicas para pacientes de alto riesgo.

# AGRADECIMIENTOS



**Coordinadores: E. Díaz Rubio (H. Universitario Clínico San Carlos) y E. Aranda (H. Reina Sofía)**

E. Aranda, A. Gómez. (H. Reina Sofía)  
E. Díaz Rubio, J. Sastre (H. Univ. Clínico San Carlos)  
F. Rivera (H. Marqués de Valdecilla)  
M. Valladares (C. H. Universitario La Coruña)  
B. Massutí, A. Yuste (H. General Univ. de Alicante)  
M. Benavides (H. Universitario Carlos Haya)  
M. Gallén (H. del Mar)  
E. Marcuello, M. Tobeña (H. Santa Creu i Sant Pau)  
A. Abad (ICO. H. Germans Trias i Pujol )  
A. Arrivi (F. H. Son Llatzer)  
C. Fernández-Martos (IVO)  
E. González (H. Virgen de las Nieves)  
J. M<sup>a</sup>. Tabernero (H. Universitari Vall d'Hebrón)  
M<sup>a</sup> J. Safont (H. General Universitario de Valencia)  
P. Escudero (H. C. Universitario Lozano Blesa)  
A. López-Ladrón (H. Nuestra Señora de Valme)  
J. Remón (H. de Mataró)

T. García (H. Morales Meseguer)  
J. L. G<sup>a</sup> López, M<sup>a</sup> L. G<sup>a</sup> de Paredes (H. Ramón y Cajal)  
A. Lacasta (H. de Donostia)  
A. Velasco (H. Universitario de la Princesa)  
A. Carrato, A. Rodriguez Lescure (H. Gral Univ. de Elche)  
A. Ruiz (H. de Fuenlabrada)  
H. Manzano (H. Son Dureta)  
J. García-Foncillas (C. Universitaria de Navarra)  
M. Llanos (H. Universitario de Canarias)  
A. Anton (H. Miguel Servet)  
M<sup>a</sup>. J. Gómez (H. Puerta del Mar)  
J. Alfaro (C. Sanitari de Terrasa)  
D. Almenar (H. Dr. Peset)  
E. Jiménez (H. Jerez de la Frontera)  
E. Cabrera, L. del Río, J. Ponce, A. Oltra (H. V. Lirios)  
A. Etxeberria (Instituto Oncológico)  
T. Checa (I. de Oncología Corachán)

Sede TTD: I Ruiz de Mena y S. Rodríguez

Estadística y proceso de datos: Pivotal: N. Martín y J.J. García

Monitorización: Dynamic Solutions: A. Sotés y Rebeca Colorado

Patrocinador: Roche: P. Romero

Málaga

2011 SEOM