



El nuevo análisis SIRFLOX demuestra que los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal tuvieron una profundidad de respuesta tumoral significativamente mayor con las microesferas de resina SIR-Spheres® Y-90

Barcelona, España (1 de julio de 2016) --

Los nuevos datos presentados por el Prof. Dr. Volker Heinemann en una sesión de abstracts orales en el 18º Congreso Mundial de Cáncer Gastrointestinal de la Sociedad Europea de Oncología Médica sugieren que los pacientes con mCRC de predominancia hepática tratados en primera línea con la combinación de mFOLFOX6 y microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 en estudio SIRFLOX, publicado recientemente, experimentaron una respuesta mucho más profunda al tratamiento en el hígado que aquellos que recibieron únicamente quimioterapia.¹

Según el análisis de la profundidad de respuesta (DpR), una metodología relativamente nueva que ha demostrado estar correlacionada con la supervivencia global (OS) y la supervivencia posterior a la progresión de estudios anteriores de mCRC² hubo una profundidad de respuesta significativamente mayor (un promedio del 75,0% frente al 67,8% de reducción media de la carga tumoral del hígado; $p=0,039$) en pacientes que recibieron microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 combinadas con quimioterapia. Los pacientes también tuvieron significancia estadística, tiempo dos meses más largo a DpR o reducción máxima del tumor (mediana de 266 vs. 206 días; $p<0,001$) en comparación con aquellos que recibieron únicamente quimioterapia.

El análisis también mostró que el efecto del tratamiento posterior a las microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 fue más evidente en los pacientes que entraron en el estudio con una mayor carga tumoral de base del hígado (>12% del hígado ha sido reemplazado por el tumor, un valor de corte estadístico que fue predeterminado para identificar indicadores potenciales de DpR). Este grupo de pacientes más comprometidos, que representan más de la mitad de los pacientes en SIRFLOX, experimentaron una significación estadística un 20% mayor en la profundidad de respuesta (77,5% vs. 57,2%; $p=0,003$) y un tiempo más de tres meses superior a DpR (promedio 298 vs. 196 días; $p<0,001$) comparado con aquellos que fueron tratados únicamente con quimioterapia. Las microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 también estuvieron asociadas con una duplicación de la mediana de la supervivencia libre de progresión (PFS) en el hígado por análisis de riesgo de competencia (27,2 vs. 13,1 meses; $p=0,003$) en estos pacientes.

Por el contrario, los pacientes que tenían una menor carga tumoral del hígado ($\leq 12\%$) al entrar en el estudio tuvieron una probabilidad más de seis veces superior de experimentar una respuesta completa o desaparición de todos los tumores hepáticos tras el tratamiento con microesferas de resina SIR-

Spheres Y-90 comparado con aquellos que recibieron únicamente quimioterapia (11,3% vs. 1,7%; p=0,003).

El Prof. Heinemann, Profesor de Oncología Médica en el Centro Oncológico Integral de la Universidad Ludwig-Maximilian en Múnich, Alemania, y principal investigador europeo del estudio SIRFLOX, declaró que "Dado que el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico ha mejorado a lo largo de las últimas dos décadas, la esperanza de vida se ha multiplicado por cuatro. Pero este aumento del beneficio en la supervivencia ha elevado, por su parte, la barrera para la demostración de la eficacia de las nuevas terapias o combinaciones de terapias que han surgido"

"Los oncólogos han observado hace tiempo que la supervivencia libre de progresión, o PFS, no es siempre un buen factor pronóstico para la supervivencia global de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tal como se ha visto en algunos estudios con agentes biológicos", explicó el Prof. Heinemann. "Por este motivo en los últimos años hemos visto un incremento importante de actividad para encontrar mejores marcadores alternativos para la supervivencia global con mCRC, en particular respecto al efecto del tratamiento en la profundidad de respuesta de los pacientes. La mayor profundidad de respuesta y el mayor tiempo hasta la respuesta máxima después del tratamiento con microesferas de resina SIR-Spheres Y-90, junto con la PFS más larga en el hígado, son muy alentadores y aumentan nuestras expectativas con respecto a los datos de supervivencia que esperamos ver en 2017."

El concepto y la metodología de la DpR fueron desarrollados por el Prof. Heinemann y sus colegas en Múnich, en colaboración con otros expertos en el tratamiento del cáncer colorrectal. En el análisis de DpR SIRFLOX se utilizó un novedoso modelo volumétrico para estimar el volumen esférico del tumor hepático de cada paciente, basado en la longitud de hasta cinco tumores hepáticos elegidos, que fueron seleccionados durante una revisión de imagen ciega de una central independiente de las imágenes radiográficas de base de los pacientes y posteriores. Seguidamente, se midió la DpR mediante el seguimiento de la reducción tumoral hasta alcanzar su punto más bajo, o nadir. En análisis previos de la DpR en el estudio FIRE-3 con el agente biológico cetuximab, el Prof. Heinemann observó una correlación estadísticamente significativa entre la DpR y la supervivencia global.² Esta observación también ha sido apoyada por una evaluación del estudio TRIBE.³

"Hemos sido capaces de completar este análisis de DpR porque la metodología original de SIRFLOX incluía extensos datos radiológicos para determinar la respuesta al tratamiento utilizando los tradicionales criterios RECIST. Pero ésa es la belleza de esta metodología; si disponemos del conjunto de datos adecuado no necesitamos ninguna información nueva para estimar los volúmenes y arrojar nueva luz potencialmente importante sobre los hallazgos originales," añadió el Prof. Heinemann.

El valor predictivo de este planteamiento debe ser corroborado cuando los datos de supervivencia global de la combinación de los estudios SIRFLOX, FOXFIRE y FOXFIRE Global de la asociación de mFOLFOX6 y microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 en el tratamiento de primera línea de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal estén disponibles en 2017.

Acerca de SIRFLOX

El estudio SIRFLOX es el estudio aleatorio más amplio del mundo de radiología intervencionista en oncología, con un total de 530 pacientes reclutados.⁴ SIRFLOX investigó el uso en primera línea de las microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 en combinación con la quimioterapia estándar asistencial actual en pacientes recientemente diagnosticados con tumores hepáticos de cáncer colorrectal no operable

que se han propagado desde el intestino. Se trata de un estudio controlado aleatorio prospectivo, abierto y multicéntrico, que se realizó en centros de Australia y Nueva Zelanda, Europa, Oriente Medio y Norteamérica.

El objetivo primario de SIRFLOX fue la supervivencia libre de progresión (PFS) en cualquier lugar, a determinar a través de la revisión de estudios de CT o RM hecha por una central independiente de análisis de imagen. La PFS implica averiguar cuánto tiempo sobrevive una persona sin que el cáncer se siga desarrollando. En pacientes con tumores secundarios de cáncer intestinal, una mejora de la PFS se corresponde típicamente con una mejora de la supervivencia global.⁵⁻⁷ La PFS en el hígado también fue un importante objetivo secundario de SIRFLOX; otros objetivos fueron la tasa de respuesta tumoral en el hígado, la tasa de respuesta tumoral en cualquier lugar, la tasa de resección hepática, la tasa de recurrencia hepática y extrahepática, la calidad de vida relacionada con la salud, la toxicidad y la seguridad, así como la supervivencia global.

Los pacientes reclutados en el estudio SIRFLOX mostraban metástasis hepáticas no operables de cáncer colorrectal; aproximadamente un 40% también mostraban una propagación metastásica a los pulmones y/o los nodos linfáticos, y el 45% tenían tumores colorrectales intactos. Aproximadamente el 90% de los pacientes tenían enfermedad sincrónica; es decir, que la propagación distal del cáncer fue confirmada al mismo tiempo que el diagnóstico del tumor primario. Los pacientes con enfermedad sincrónica tienen un pronóstico peor que aquellos que desarrollan la propagación a lugares distales en algún momento después de que el tumor primario haya sido diagnosticado y extirpado quirúrgicamente.⁸

Los resultados del estudio SIRFLOX no muestran una diferencia significativa de la supervivencia libre de progresión (PFS) en cualquier lugar en los pacientes que recibieron quimiorradioterapia. Esto no fue sorprendente, dado que las microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 son una terapia dirigida directamente al hígado y no tienen un efecto en las metástasis fuera del hígado. Sin embargo, los investigadores informaron de una prolongada PFS en el hígado mediante análisis de riesgo competente, desde una mediana de 12,6 meses en los pacientes de control hasta 20,5 meses ($p=0,002$) en los pacientes que recibían microesferas de resina SIR-Spheres Y-90, resultando en una reducción del 31% del riesgo de progresión en el hígado, que es el órgano cuyos tumores son objeto de radioterapia.

La supervivencia global será comunicada posteriormente como parte de un análisis combinado de la supervivencia que incluye datos de otros dos estudios aleatorios controlados. Estos estudios, que comparten un diseño muy similar al de SIRFLOX, se conocen como FOXFIRE, que se realiza en el Reino Unido, y un estudio internacional llamado FOXFIRE Global. En su conjunto, estos estudios adicionales han completado el reclutamiento de 573 pacientes, que se añadirán a aquellos del SIRFLOX. La recopilación de los datos de más 1.100 pacientes proporcionará un poder estadístico suficiente para examinar el beneficio de supervivencia que se consigue añadiendo las microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 a la quimioterapia actual. La publicación de los datos de supervivencia de los tres estudios combinados se espera para el año 2017.

Acerca microesferas de resina SIR-Spheres Y-90

Las microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 están aprobadas para su uso en Argentina, Australia, Brasil, la Unión Europea (marca CE), Suiza, Turquía y varios países de Asia para el tratamiento de tumores hepáticos no operables. En EE. UU., las microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 poseen una Aprobación de Pre-comercialización (PMA) de la FDA y están indicadas para el tratamiento de los tumores hepáticos

metastásicos no operables de cáncer colorrectal primario en combinación con la quimioterapia arterial intra-hepática (IHAC) usando FUDR (floxuridina).

Acerca de Sirtex

Sirtex Medical Limited (ASX: SRX) es un negocio para el cuidado global de la salud con sede en Australia que trabaja para mejorar los resultados de tratamiento en las personas con cáncer. Nuestro principal producto actual, las microesferas de resina SIR-Spheres Y-90, es una radioterapia dirigida para el cáncer de hígado. Se han suministrado, aproximadamente, 61.000 dosis para el tratamiento de pacientes con cáncer de hígado en más de 1000 centros médicos de más de 40 países. Para más información visite www.sirtex.com.

SIR-Spheres® es una marca registrada de Sirtex SIR-Spheres Pty Ltd.

Información para los medios de comunicación

Contacto:

Bianca Lippert, PhD blippert@sirtex.com +49 228 1840 783
Kenneth Rabin, PhD krabin@sirtex.com +48 502 279 244

Referencias

1. Heinemann V, van Hazel GA, Sharma NK *et al.* Evaluation of depth of response within a volumetric model in patients with metastatic colorectal cancer: Results of the SIRFLOX study. *Annals of Oncology* 2016; **27** (Suppl 2): Abs. O-014.
2. Heinemann V, Stintzing S, Modest DP *et al.* Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *European Journal of Cancer* 2015; **51**: 1927–1936.
3. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C *et al.* Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Annals of Oncology* 2015; **26**: 1188–1194.
4. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK *et al.* SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2016; **34**: 1723–1731.
5. Sherrill B, Kaye J, Sandin R *et al.* Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. *OncoTargets and Therapy* 2012; **5**: 287–296.
6. Shi Q, de Gramont A, Grothey A *et al.* Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: Findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database. *Journal of Clinical Oncology* 2015; **33**: 22–28.
7. Petrelli F, Barni S. Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2013; **24**: 186–192.
8. Kumar R, Price TJ, Beeke C *et al.* Colorectal cancer survival: An analysis of patients with metastatic disease synchronous and metachronous with the primary tumor. *Clinical Colorectal Cancer* 2014; **13**: 87–93.