



O tumor em pacientes com metástase hepática do câncer colorretal apresentou uma resposta significativamente mais profunda que quando tratado com microesferas de resina de Y-90 SIR-Spheres®, mostra nova análise do SIRFLOX

BARCELONA, Espanha, 1 de julho de 2016 -- Novos dados apresentados pelo professor Dr. Volker Heinemann, em uma sessão oral durante o “18º Congresso Mundial sobre o Câncer Gastrintestinal” organizado pela Sociedade Europeia de Oncologia Médica, sugerem que os pacientes com câncer colorretal metastático (mCRC -- *metastatic colorectal cancer*) dominante no fígado, tratados em primeira linha com a combinação de mFOLFOX6 e microesferas de resina de ítrio-90 (Y-90) SIR-Spheres, no recém-publicado estudo SIRFLOX, experimentaram uma resposta muito mais profunda no fígado do que aqueles tratados apenas com quimioterapia.^[1]

De acordo com a análise de Profundidade de Reposta (DpR -- *Depth of Response*), uma metodologia relativamente nova que tem sido correlacionada com a sobrevida geral (OS -- *overall survival*) e sobrevida pós-progressão em estudos do mCRC realizados anteriormente,^[2] observou-se uma Profundidade de Resposta significativamente maior (redução média de 75,0% vs. 67,8% da carga tumoral do fígado; $p=0,039$) em pacientes tratados com microesferas de resina de Y-90 SIR-Spheres em combinação com quimioterapia. Os pacientes também tiveram um tempo de DpR dois meses mais longo, o que é estatisticamente significativo, ou encolhimento máximo do tumor (média de 266 *versus* 206 dias; $p<0,001$), em comparação com aqueles tratados apenas com quimioterapia.

A análise também revelou que o efeito do tratamento com microesferas de resina de Y-90 SIR-Spheres era mais evidente nos pacientes do estudo com uma carga tumoral do fígado inicial maior (>12% do fígado tomado pelo tumor, um ponto de corte estatístico predeterminado a fim de identificar possíveis indicadores de DpR). Esse grupo de pacientes mais comprometidos, representando mais da metade dos pacientes no estudo SIRFLOX, experimentaram uma DpR 20% maior, estatisticamente significativa (77,5% vs. 57,2%; $p=0,003$) e tempo três vezes mais longo de DpR (média de 298 *versus* 196 dias; $p<0,001$), em comparação com aqueles tratados apenas com quimioterapia. As microesferas de resina de Y-90 SIR-Spheres também foram associadas à duplicação da sobrevida média sem progressão (PFS -- *Progression-Free Survival*) no fígado por análise de risco conflitante (27,2 vs. 13,1 meses; $p=0,003$) naqueles pacientes.

Inversamente, os pacientes que mostraram uma carga tumoral no fígado menor ($\leq 12\%$) ao entrar no estudo contavam com uma probabilidade seis vezes maior de experimentar uma resposta completa ou desaparecimento de todos os tumores do fígado, após a terapia com microesferas de resina de Y-90 SIR-Spheres, em comparação com aqueles tratados apenas com quimioterapia (11,3% *versus* 1,7%; $p=0,003$).

O professor Heinemann, que ensina Oncologia Médica no Centro Abrangente do Câncer da Universidade Ludwig-Maximilian, em Munique, Alemanha, e o principal pesquisador europeu do estudo SIRFLOX, declarou: “Como o tratamento do câncer colorretal metastático melhorou nas últimas duas décadas, a expectativa de vida quadruplicou. Por outro lado, esse benefício de maior sobrevida elevou o standar mínimo para provar a eficácia de novas terapias ou de combinações de terapias emergentes”.

"Os oncologistas têm observado por algum tempo, que a sobrevida sem progressão (PFS) nem sempre é um bom indicador da sobrevida geral em pacientes com câncer colorretal metastático, como foi observado em alguns estudos com agentes biológicos", explicou o professor Heinemann. "Por essa razão, temos observado nos últimos anos um incremento importante de atividades destinadas a encontrar indicadores substitutos melhores que a sobrevida geral em casos de mCRC, particularmente no que se refere ao efeito do tratamento na Profundidade de Resposta dos pacientes. A maior profundidade de resposta e o tempo de resposta máxima após a terapia com microesferas de resina de Y-90 SIR-Spheres, junto com PFS prolongada no fígado, são muito encorajadores e aumentam nossa expectativa sobre os dados de sobrevivência que esperamos conhecer em 2017".

O conceito e metodologia de DpR foram desenvolvidos pelo professor Heinemann e seus colegas em Munique, em colaboração com outros especialistas no tratamento do câncer colorretal. Na análise de DpR no SIRFLOX, um novo modelo volumétrico foi usado para avaliar o volume esférico do tumor do fígado de cada paciente com base no comprimento de até cinco tumores alojados no fígado. Esses tumores foram selecionados durante um exame cego de centrais independentes das imagens do patamar limite dos pacientes e subsequentes imagens radiográficas. A DpR foi então medida pelo rastreamento do encolhimento do tumor, até que ele atingiu seu ponto mais baixo ou nadir (ponto mais abaixo de qualquer coisa). Em análises prévias de DpR no estudo FIRE-3 com o agente biológico cetuximabe, o professor Heinemann observou uma correlação estatisticamente significativa entre a DpR e a sobrevida geral.^[2] Essa observação também encontrou apoio nas conclusões do estudo TRIBE.^[3]

"Fomos capazes de concluir essa análise de DpR porque a metodologia original do SIRFLOX incluiu dados radiográficos extensos, para determinar a resposta ao tratamento, usando o tradicional critério RECIST. Mas essa é a beleza da metodologia: quando o conjunto certo de dados está disponível, não precisamos de novas informações para estimar os volumes e trazer novos e potencialmente importantes esclarecimentos sobre as descobertas originais", acrescentou o professor Heinemann.

O valor preditivo desse método pode ser corroborado por novos dados de sobrevida geral dos estudos combinados SIRFLOX, FOXFIRE e FOXFIRE Global sobre a associação do mFOLFOX6 com as microesferas de resina de Y-90 SIR-Spheres no tratamento de primeira linha da metástase hepática do câncer colorretal, quando eles se tornarem disponíveis em 2017.

Sobre o SIRFLOX

O estudo SIRFLOX é o maior estudo de radiologia intervencionista randomizada do mundo em oncologia, como 530 pacientes inscritos.^[4] O SIRFLOX pesquisou o uso em primeira linha de microesferas de resina de Y-90 SIR-Spheres, em combinação com a quimioterapia, que é o atual padrão de tratamento em pacientes com tumores de câncer colorretal não ressecáveis no fígado, recentemente diagnosticados e que se disseminaram a partir do intestino. Foi um estudo prospectivo, de rótulo aberto, múltiplos centros, randomizado e controlado, que foi conduzido em instituições na Austrália, Nova Zelândia, Europa, Oriente Médio e América do Norte.

A meta primária do SIRFLOX foi a sobrevida sem progressão (PFS -- *progression-free survival*) em todas as instituições, conforme determinado por exame de imagem de centrais independentes por tomografia computadorizada e IRMs. A PFS envolve descobrir por quanto tempo uma pessoa sobrevive antes que o câncer se desenvolva ainda mais. Em pacientes com tumores secundários de câncer do intestino, a PFS aperfeiçoada se correlaciona, tipicamente, com maior sobrevida geral.^{[5]-[7]} A PFS no fígado também era uma importante meta secundária do SIRFLOX. Outras metas eram a taxa de resposta do tumor no fígado, a taxa de resposta do tumor em qualquer lugar, a taxa de ressecção do fígado, a taxa de recorrência hepática e extra-hepática, a qualidade de vida relacionada à saúde, toxicidade e segurança e a sobrevivência geral.

Os pacientes recrutados para o estudo SIRFLOX apresentavam metástase hepática do câncer colorretal não ressecável, com aproximadamente 40% deles apresentando também metástase disseminada para os pulmões e/ou gânglios linfáticos, e 45% com tumores colorretais primários intactos. Cerca de 90% dos pacientes apresentaram metástase sincrônica, significando que a disseminação distante do câncer foi confirmada aproximadamente ao mesmo tempo em que o tumor primário foi diagnosticado. Pacientes com metástase sincrônica têm um pior prognóstico em comparação com aqueles que desenvolveram a disseminação para lugares mais distantes em qualquer momento depois que o tumor primário foi diagnosticado e removido cirurgicamente.^[8]

Os resultados do estudo SIRFLOX não apresentaram uma diferença significativa em sobrevida sem progressão (PFS), em qualquer lugar, nos pacientes que receberam quimioterapia e radioterapia. Isso não foi uma surpresa, porque a terapia com microesferas de resina de Y-90 SIR-Spheres é direcionada diretamente ao fígado e não exerce efeito sobre a metástase fora do fígado. No entanto, os pesquisadores relataram uma PFS significativamente prolongada no fígado por análises de risco conflitante -- de média de 12,6 meses para pacientes do controle para 20,5 meses ($p=0,002$) para os pacientes tratados com microesferas de resina de Y-90 SIR-Spheres -- resultando em uma redução de 31% do risco de progressão no fígado, que é o órgão no qual a radioterapia visa tumores.

A sobrevida geral será relatada subsequentemente, como parte de uma análise combinada de sobrevida que inclui dados de dois estudos adicionais randomizados e controlados. Esses estudos, que compartilham um projeto muito similar ao do SIRFLOX, são chamados FOXFIRE, que está sendo conduzido no Reino Unido, e um estudo internacional chamado FOXFIRE Global. Juntos, esses estudos adicionais tiveram a participação de 573 pacientes, além dos que participaram do SIRFLOX. A obtenção de dados de mais de 1.100 pacientes irá disponibilizar elementos estatísticos suficientes para examinar o benefício da sobrevida com o acréscimo das microesferas de resina de Y-90 SIR-Spheres ao atual tratamento por quimioterapia. Os dados de sobrevida dos três estudos combinados devem ser divulgados em 2017.

Sobre as microesferas de resina de Y-90 SIR-Spheres

As microesferas de resina de Y-90 SIR-Spheres foram aprovadas para uso na Argentina, Austrália, Brasil, União Europeia (marcação CE), Suíça, Turquia e diversos países na Ásia, para o tratamento de tumores do fígado não ressecáveis. Nos EUA, as microesferas de resina de Y-90 SIR-Spheres obtiveram uma Aprovação Pré-Comercialização (PMA -- *Pre-Market Approval*) da FDA, sendo indicadas para o tratamento de tumores de fígado metastáticos, inapropriados para ressecção, do câncer colorretal primário, com quimioterapia intra-arterial hepática (IHAC -- *intra-hepatic artery chemotherapy*) adjuvante de FUDR (Floxuridina).

Sobre a Sirtex

A Sirtex Medical Limited (ASX: SRX) é uma empresa mundial de tratamento de saúde, com sede na Austrália, que trabalha para melhorar os resultados de tratamentos de pessoas com câncer. Nosso principal produto atualmente, as microesferas de resina de Y-90 SIR-Spheres, é uma terapia de radiação direcionada ao câncer de fígado. Aproximadamente 61.000 doses foram fornecidas para tratar pacientes com câncer de fígado a mais de 1.000 centros médicos, em mais de 40 países. Para mais informações, por favor, visite <http://www.sirtex.com>.

SIR-Spheres® é uma marca comercial registrada da Sirtex SIR-Spheres Pty Ltd.

Referências

1. Heinemann V, van Hazel GA, Sharma NK *et al*. Avaliação da profundidade da resposta dentro de um modelo volumétrico em pacientes com câncer colorretal metastático: Resultados do estudo SIRFLOX. *Annals of Oncology (Anais de Oncologia)* 2016; **27** (Supl 2): Abs. O-014.

2. Heinemann V, Stintzing S, Modest DP *et al.* Encolhimento precoce do tumor (ETS -- *early tumour shrinkage*) e profundidade da resposta (DpR -- *depth of response*) no tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático (mCRC). *European Journal of Cancer* 2015; **51**: 1927-1936.
3. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C *et al.* Encolhimento precoce do tumor e profundidade da resposta predizem resultados de longo prazo em pacientes com câncer colorretal metastático, tratados em primeira linha com quimioterapia mais bevacizumabe: resultados do estudo clínico TRIBE de fase III pelo Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Annals of Oncology* 2015; **26**: 1188-1194.
4. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK *et al.* SIFLOX: estudo clínico de fase III randomizado, comparando mFOLFOX6 (mais ou menos bevacizumabe) em tratamento de primeira linha *versus* mFOLFOX6 (mais ou menos bevacizumabe) e mais radioterapia seletiva interna em pacientes com câncer colorretal metastático. *Journal of Clinical Oncology* 2016; **34**: 1723-1731.
5. Sherrill B, Kaye J, Sandin R *et al.* Exame de meta-análises avaliando metas substitutas para sobrevivência geral em oncologia. *Oncotargets and Therapy* 2012; **5**: 287-296.
6. Shi Q, de Gramont A, Grothey A *et al.* Análise individual de dados de paciente da sobrevivência sem progressão *versus* sobrevivência geral como uma meta de primeira linha para o câncer colorretal metastático em estudos clínicos randomizados modernos: descobertas de análises e pesquisa em cânceres da base de dados do sistema digestivo. *Journal of Clinical Oncology* 2015; **33**: 22-28.
7. Petrelli F, Barni S. Correlação da sobrevivência sem progressão e pós-progressão com sobrevivência geral em câncer colorretal avançado. *Annals of Oncology* 2013; **24**: 186-192.
8. Kumar R, Price TJ, Beeke C *et al.* Sobrevivência em câncer colorretal: uma análise de pacientes com doença metastática sincrônica e metacrônica com o tumor primário. *Clinical Colorectal Cancer* 2014; **13**: 87-93.

342-EUA-0616

CONTATO: Informações para a imprensa -- Bianca Lippert, PhD, blippert@sirtex.com, +49-228-1840-783 | Kenneth Rabin, PhD, krabin@sirtex.com, +48-502-279-244