



El Nuevo Análisis SIRFLOX Muestra que los Pacientes con Metástasis Hepática de Cáncer Colorrectal Tuvieron una Respuesta Significativamente más Intensa del Tumor ante las Microesferas de resina Y-90 SIR-Spheres®

BARCELONA, España, 1 de julio de 2016 -- Nuevos datos presentados por el Profesor Dr. Volker Heinemann en una sesión de reseñas orales en el 18o. Congreso Mundial sobre Cáncer Gastrointestinal de la Sociedad Europea de Oncología Médica sugieren que los pacientes con CCRm, donde es el hígado el que está principalmente afectado, que fueron tratados en primera línea con la combinación de mFOLFOX6 y microesferas de resina Y-90 SIR-Spheres, en el estudio SIRFLOX recientemente publicado, experimentaron una respuesta mucho más intensa al tratamiento en el hígado que los que recibieron únicamente quimioterapia^[1].

Según el análisis de Intensidad de Respuesta (Depth of Response, DpR), una metodología relativamente nueva que ha demostrado tener correlación con la supervivencia total (ST) y con la supervivencia post progresión en estudios anteriores de CCRm^[2], hubo una Intensidad de la Respuesta significativamente mayor (una reducción media en carga de tumor hepático del 75,0% versus 67,8%; $p=0,039$) en pacientes que recibieron microesferas de resina Y-90 SIR-Spheres combinadas con quimioterapia. Los pacientes también tuvieron un período de dos meses más, estadísticamente importante, para DpR o máxima disminución de tumor (una media de 266 versus 206 días; $p<0,001$), en comparación con quienes recibieron únicamente quimioterapia.

El análisis también reveló que el efecto posterior al tratamiento con las microesferas de resina Y-90 SIR-Spheres era más evidente en pacientes que ingresaron al estudio con un mayor valor de referencia de carga de tumor hepático ($>12\%$ del hígado habiendo sido reemplazado por el tumor, un umbral estadístico que se predeterminó con el fin de identificar potenciales predictores de DpR). Este grupo de pacientes más comprometidos, que representa más de la mitad de los pacientes de SIRFLOX, experimentó un DpR 20% mayor (77,5% comparado con 57,2%; $p=0,003$) que es estadísticamente significativo, y tres meses más de tiempo en DpR (media 298 comparado con 196 días; $p<0,001$) comparado con los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las microesferas de resina Y-90 SIR-Spheres también se asociaron con una duplicación de la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) media en el hígado por medio de un análisis de riesgo en competencia (27,2 comparado con 13,1 meses; $p=0,003$) en estos pacientes.

A la inversa, los pacientes que tenían una carga de tumor hepático más pequeña ($\leq 12\%$) en el ingreso al estudio tenían posibilidad más de seis veces mayor de experimentar una respuesta completa o la desaparición de todos los tumores hepáticos después de recibir las microesferas de resina Y-90 SIR-Spheres en comparación con quienes únicamente recibieron quimioterapia (11,3% comparado con 1,7%; $p=0,003$).

El Profesor Heinemann, Profesor de Oncología Médica del Centro Integral del Cáncer (Comprehensive Cancer Centre), Ludwig-Maximillan University, Múnich, Alemania, e

Investigador Europeo Principal del estudio SIRFLOX, afirmó que "Dado que el tratamiento para el cáncer colorrectal metastático ha mejorado en las últimas dos décadas, las expectativas de vida han aumentado cuatro veces. Sin embargo, este aumento en el beneficio de supervivencia, a la vez, ha elevado la barrera de la prueba de eficacia para nuevas terapias o combinaciones de terapia que han surgido".

"Durante un tiempo, los oncólogos han observado que la Supervivencia Libre de Progresión, o SLP, no es siempre un buen predictor de supervivencia general para pacientes con cáncer colorrectal metastático, como se ha visto en algunos estudios con agentes biológicos", explicó el Profesor Heinemann. "Por esta razón, en años recientes hemos observado un importante aumento de actividad para encontrar mejores marcadores sustitutos para la supervivencia total en CCRm, en especial con respecto al efecto del tratamiento sobre la DpR de los pacientes. La mayor intensidad de la respuesta y el tiempo a la respuesta máxima una vez recibidas las microesferas de resina Y-90 SIR-Spheres, junto con la SLP prolongada en el hígado, alientan mucho y aumentan nuestras expectativas para los datos de supervivencia que esperamos ver en 2017".

El concepto y la metodología 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 de SIRFLOX, se usó un novedoso modelo volumétrico para estimar el volumen esférico del tumor hepático de cada paciente, sobre la base de la longitud de un objetivo de hasta cinco tumores hepáticos, que fueron seleccionados durante una revisión ciega, independiente de las imágenes base de los pacientes y subsiguientes imágenes radiográficas. Una vez hecho esto, se midió la DpR siguiendo la disminución del tumor hasta alcanzar su punto más bajo o nadir. En previos análisis de DpR del estudio FIRE-3 con el agente biológico cetuximab, el Profesor Heinemann observó una correlación estadísticamente significativa entre DpR y la supervivencia total^[2]. Esta observación también ha sido apoyada por una evaluación del estudio TRIBE^[3].

"Pudimos finalizar este análisis DpR porque la metodología SIRFLOX original incluía mucha información radiográfica para determinar la respuesta al tratamiento usando el criterio tradicional RECIST. Esa es la belleza de esta metodología; cuando se cuenta con el conjunto de datos apropiado, no necesitamos información nueva para estimar los volúmenes y descubrir algo nuevo, potencialmente importante, más allá de los resultados originales", añadió el Profesor Heinemann.

El valor predictivo de este método podrá ser corroborado cuando los datos de supervivencia totales sobre los estudios combinados SIRFLOX, FOXFIRE y FOXFIRE Global sobre la asociación de mFOLFOX6 y microesferas de resina Y-90 SIR-Spheres en la primera línea de tratamiento de la metástasis de cáncer hepático colorrectal estén disponibles en 2017.

Acerca de SIRFLOX

El estudio SIRFLOX es el mayor estudio del mundo de radiología intervencional aleatorizada en oncología con 530 pacientes inscritos^[4]. SIRFLOX investigó el uso de primera línea de las microesferas de resina Y-90 SIR-Spheres, en combinación con una actual quimioterapia de tratamiento estándar, en pacientes con tumores de cáncer colorrectal no operables recientemente diagnosticados en el hígado que se hayan extendido desde el colon. La evaluación fue un estudio controlado prospectivo de etiqueta abierta, multicéntrico aleatorizado realizado en centros en Australia y Nueva Zelanda, Europa, Medio Oriente y América del Norte.

El criterio de valoración primario de SIRFLOX fue la supervivencia de libre progresión (SLP) en cualquier lugar, determinado por medio de una evaluación independiente central de imágenes de TAC o RM. La SLP implica encontrar cuánto sobrevive una persona sin que el cáncer avance en su desarrollo. En pacientes con tumores secundarios de cáncer de colon, una mejora en la SLP generalmente se correlaciona con una mejora en la supervivencia total^{[5]-[7]}. La SLP en el hígado también fue un importante criterio de evaluación secundario de SIRFLOX, y otros criterios fueron: índice de respuesta del tumor en el hígado, índice de respuesta del tumor en cualquier otro lugar; índice de extirpación del hígado; índice de recurrencia hepática y extrahepática; calidad de vida relacionada con la salud, toxicidad y seguridad, y supervivencia total.

Los pacientes incluidos en el estudio SIRFLOX tenían metástasis de cáncer colorrectal hepático no operable, y aproximadamente el 40% también tenían propagación metastásica a los pulmones y/o ganglios linfáticos, y el 45% tenían tumores colorrectales primarios intactos. Aproximadamente un 90% de los pacientes tenían enfermedad sincrónica, es decir que la distante propagación del cáncer se confirmó aproximadamente al mismo tiempo que se diagnosticó el tumor primario. Los pacientes con enfermedad sincrónica tienen un peor pronóstico comparado con los que desarrollan propagación a sitios distantes en algún momento luego de que se diagnostica el tumor primario y se extirpa quirúrgicamente^[8].

Los resultados del estudio SIRFLOX no muestran una diferencia significativa en Supervivencia de Libre Progresión (SLP) en ningún lugar en pacientes que recibieron radioquimioterapia. Esto no sorprendió dado que las microesferas de resina Y-90 SIR-Spheres son una terapia dirigida al hígado y no tienen un efecto sobre las metástasis fuera del hígado. Sin embargo, los investigadores informaron una SLP significativamente prolongada en el hígado de un análisis de riesgo competitivo, de una media de 12,6 meses para pacientes de control a 20,5 meses ($p=0,002$) para pacientes que reciben microesferas de resina Y-90 SIR-Spheres, lo que da como resultado una reducción del 31% en el riesgo de progresión en el hígado, que es el órgano en el que la radioterapia ataca a los tumores.

La supervivencia total se reportará subsecuentemente como parte de un análisis de supervivencia combinado que incluirá datos de dos estudios controlados aleatorios adicionales. Estos estudios, que tienen un diseño muy similar al de SIRFLOX, se llaman FOXFIRE, que se está realizando en Reino Unido, y un estudio internacional llamado FOXFIRE Global. Juntos, estos estudios adicionales han completado la inscripción de 573 pacientes, además de los que ya son parte de SIRFLOX. Obtener datos de más de 1.100 pacientes brindará suficiente poder estadístico para examinar el beneficio de supervivencia que representa la adición de microesferas de resina Y-90 SIR-Spheres a la actual quimioterapia. Se espera que los datos de supervivencia de los tres estudios combinados se darán a conocer en 2017.

Acerca de las microesferas de resinas Y-90 SIR-Spheres

Las microesferas de resina Y-90 SIR-Spheres están aprobadas para su uso en Argentina, Australia, Brasil, la Unión Europea (Marca CE), Suiza, Turquía, y varios países en Asia para el tratamiento de tumores hepáticos no operables. En EE. UU., las microesferas de resina Y-90 SIR-Spheres tienen una PMA (aprobación del premercadeo) de la FDA y están indicadas para el tratamiento de tumores hepáticos metastásicos no operables provenientes de cáncer colorrectal primario con quimioterapia arterial intrahepática (intra-hepatic artery chemotherapy, IHAC), auxiliar, de FUDR (Floxuridina).

Acerca de Sirtex

Sirtex Medical Limited (ASX: SRX) es una empresa global dedicada al cuidado de la salud con sede en Australia que trabaja para mejorar los resultados de tratamientos en personas con cáncer. Actualmente, nuestro principal producto, las microesferas de resina Y-90 SIR-Spheres, es una terapia con radiación dirigida para cáncer hepático. Aproximadamente 61.000 dosis se han suministrado para tratar pacientes con cáncer de hígado en más de 1.000 centros médicos en más de 40 países. Para más información, sírvase visitar <http://www.sirtex.com>.

SIR-Spheres® es Marca Registrada de Sirtex SIR-Spheres Pty Ltd.

Referencias

1. Heinemann V, van Hazel GA, Sharma NK y otros. 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** (Suplemento 2): Abs. O-014.
2. Heinemann V, Stintzing S, Modest DP y otros. 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 y otros. 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 y otros. 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 y otros. 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 y otros. 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 y otros. Colorectal cancer survival: An analysis of patients with metastatic disease synchronous and metachronous with the primary tumor. *Clinical Colorectal Cancer* 2014; **13**: 87-93.

342-EUA-0616

CONTACTO: Para Contacto de Información Medios
Bianca Lippert, PhD, blippert@sirtex.com, +49-228-1840-783
Kenneth Rabin, PhD, krabin@sirtex.com, +48-502-279-244