

Neue Analyse von Daten zur Erstlinientherapie mit SIR-Spheres® Y-90 Harz-Mikrosphären bei Patienten mit Lebermetastasen eines rechtsseitigen primären Kolonkarzinoms

Barcelona, Spanien (ots/PRNewswire) - Ergebnisse der Studien SIRFLOX und FOXFIRE Global deuten darauf hin, dass eine auf die Leber gerichtete selektive interne Radiotherapie (SIRT) zusätzlich zur Standard-Erstlinienchemotherapie das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) mit rechtsseitigen Primärtumoren im Vergleich zu einer reinen Chemotherapie verbessern kann

Eine Post-hoc-Analyse der Daten aus den 739 Patienten umfassenden Studien SIRFLOX und FOXFIRE Global legt nahe, dass eine SIRT mit auf die Leber gerichteten SIR-Spheres® Y-90 Harz-Mikrosphären zusätzlich zu einer Standard-Erstlinienchemotherapie mit mFOLFOX6 bei einem ausschließlich oder hauptsächlich in die Leber metastasierten kolorektalen Karzinom (mCRC) bei Patienten mit rechtsseitigen Primärtumoren (RSP) zu einem statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen medianen Gesamtüberlebensvorteil von 4,9 Monaten geführt hat (Hazard Ratio [HR]: 0,64 [95 % CI: 0,46-0,89]; p=0,007). Dies entspricht einer 36%igen Reduktion des Sterberisikos zu einem beliebigen Zeitpunkt im Vergleich zu Patienten, die nur eine Chemotherapie bekamen.[1]

(Logo: <http://photos.prnewswire.com/prnh/20150119/724485>)

"Diese beeindruckenden und im Wesentlichen unerwarteten Ergebnisse können mCRC-Patienten mit ausschließlich oder hauptsächlich in der Leber auftretenden Tumoren, die von der rechten Seite des Darms bzw. Dickdarms gestreut haben, neue Hoffnung schenken. Diese Krebsart unterscheidet sich genetisch und strukturell von Tumoren, die ihren Anfang auf der linken Darmseite nehmen. Patienten mit RSP-Tumoren haben eine schlechtere Überlebensprognose und weniger Behandlungsoptionen. Sie sprechen nur unzureichend auf biologische Therapien wie Cetuximab oder Panitumumab an", so Prof. Guy van Hazel, Professor für klinische Medizin an der University of Western Australia in Perth, der die neuen Daten auf dem 19. Weltkongress zu Gastrointestinalkrebs (WCGIC) der European Society of Medical Oncology in Barcelona vorgestellt hat.[1]

Die neuen Daten entsprechen denen einer 2016 durchgeführten Metaanalyse von 66 Studien mit insgesamt mehr als 1,4 Millionen CRC-Patienten. Damals wurde ein signifikanter prognostischer Einfluss der Lokalisation des Primärtumors auf das Gesamtüberleben festgestellt.[2] So wiesen Patienten mit mCRC eines linksseitigen Primärtumors (LSP) ein um 27 % reduziertes Sterberisiko zu einem beliebigen Zeitpunkt im Vergleich zu RSP-Patienten auf (HR: 0,73; $p < 0,001$).[2] Patienten mit RSP-Tumor stellten mehr als ein Drittel (35-38 %) der mCRC-Fälle in dieser Analyse.[2]

"Wir hatten die Lateralität des Primärtumors nicht als formellen Endpunkt in der SIRFLOX- und der FOXFIRE Global-Studie definiert, deren Studiendesign aus dem Jahr 2005 stammt. Damals stand das wissenschaftliche Bewusstsein dafür, dass die Tumorlokalisation eine potenziell signifikante Variable bei der CRC-Behandlung sein könnte, erst am Anfang", erklärt Prof. van Hazel. "Wir hatten jedoch ein starkes akademisches Interesse an dem Thema und waren vorausschauend genug, die Lokalisation des Primärtumors für jeden rekrutierten Patienten zu dokumentieren und diese Daten als eine unabhängige sekundäre Variable in unserem statistischen Plan zu betrachten."

"Bei unserer anfänglichen Zurückhaltung hinsichtlich des Effekts der Tumorlokalisation beim kolorektalen Karzinom waren wir nicht allein", merkt er an. "So erklärte beispielsweise Prof. Alan Venook von der University of California in San Francisco erst auf der Jahrestagung der ASCO im Jahr 2016, dass der in unserer retrospektiven Analyse der klinischen Phase-III-Studie CALGB/SWOG 80405 festgestellte Effekt deutlich größer als erwartet sei, und das obwohl frühere Studien die Idee bereits eingeführt hatten, dass sich die Tumorlokalisation auf die Behandlungsergebnisse eines kolorektalen Karzinoms auswirken kann. Diese Entdeckung könnte die weitere Entwicklung der Therapie für diese Erkrankung verändern", fügt Prof. van Hazel hinzu.[3],[4]

"Die wissenschaftliche Diskussion zu diesem Thema muss und wird weitergehen", so van Hazel. "Wenn die Lateralität des Primärtumors das kolorektale Karzinom und seine Metastasen allerdings in zwei völlig verschiedene Erkrankungen aufteilt, müssen die Behandlungsparadigmen sorgfältig überarbeitet werden, um für den einzelnen Patienten bestmögliche Behandlungsergebnisse zu erreichen. Unsere Ergebnisse müssen weiter validiert werden und können dann eventuell den früheren Einsatz von SIRT für mCRC-Patienten mit ausschließlich oder hauptsächlich in der Leber auftretenden Metastasen von rechtsseitigen Primärtumoren unterstützen."

"Außerdem muss bedacht werden", so Prof. van Hazel, "dass die jetzt von uns vorgestellten Daten aus Erstlinienstudien stammen, bei denen SIRT und Chemotherapie für Patienten mit mCRC kombiniert wurden. Dies stellt keine Änderung der bereits zuvor etablierten Evidenzlage dar, die zu den Empfehlungen in den klinischen ESMO- und NCCN-Richtlinien geführt hat und die Rolle von SIRT mit SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären bei der Behandlung von mCRC-Patienten, bei denen eine erste Chemotherapie fehlgeschlagen ist oder nicht vertragen wurde, unterstützt." [5],[6]

Ergebnisse der Lateralitätsanalyse im Detail

Die Analyse der Ergebnisse zur Lokalisation des Primärtumors, die von Prof. van Hazel auf der WCGIC vorgestellt wurde, beruhte auf neuen Daten aus der SIRFLOX-Studie mit 530 Patienten, die erstmals auf dem ASCO 2015 präsentiert und nachfolgend im Journal of Clinical Oncology [7] veröffentlicht wurde, sowie der FOXFIRE Global-Studie mit 209 Patienten, deren Ergebnisse erstmals auf der 2017er Jahrestagung der ASCO zusammen mit den Ergebnissen der FOXFIRE-Studie, einer 364 Patienten umfassenden britischen Studie, vorgestellt wurden. [8]

Die Daten dieser drei Studien wurden in der kombinierten FOXFIRE-Analyse mit 1103 Patienten prospektiv gepoolt und auf der ASCO-Tagung im Juni 2017 von Prof. Ricky Sharma, Lehrstuhl für Radioonkologie an der University College London, Vereinigtes Königreich präsentiert. In der Gesamtanalyse konnte kein Unterschied beim primären Endpunkt Gesamtüberleben durch eine SIRT zusätzlich zu einer FOLFOX-basierten Erstlinienchemotherapie bei ausschließlich oder hauptsächlich in der Leber auftretendem mCRC, unabhängig von der Lokalisation des primären Tumors des Patienten, festgestellt werden. [8] Allerdings wies Prof. Sharma bei seiner Präsentation auf dem ASCO auf den Überlebensvorteil für RSP-Patienten, die auch einer SIRT mit SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären unterzogen wurden, hin und gab an, dass weiterführende Daten bereitgestellt würden.

Von den 739 Patienten, die für die Studien SIRFLOX und FOXFIRE Global rekrutiert und von Prof. van Hazel auf der WCGIC vorgestellt wurden, litten 179 (24,2 %) unter einem RSP-Tumor und 540 (73,1 %) unter einem LSP-Tumor. 16 Patienten (2,2 %) hatten einen Primarius auf beiden Seiten, bei 4 Patienten (0,5 %) war die Lokalisation des Primärtumors unbekannt. [1] Wie erwartet waren Patienten mit RSP im Vergleich zu denen mit LSP älter (im Mittel: 64,4 versus 61,6 Jahre) und ein höherer Anteil war weiblich (42,5 % versus 32,0 %). Es gab

keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, was die Lokalisation des Primärtumors betrifft. Durch eine SIRT mit SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären zusätzlich zur Erstlinienchemotherapie mit mFOLFOX6 (\pm Bevacizumab) konnte das Gesamtüberleben bei mCRC-Patienten mit einem rechtsseitigen Primärtumor signifikant verbessert werden (Median: 22,0 versus 17,1 Monate mit bzw. ohne SIRT; HR: 0,64 [95 % CI: 0,46-0,89]; $p=0,007$). Bei Patienten mit LSP-Tumoren konnte durch eine SIRT zusätzlich zur Erstlinienchemotherapie mit mFOLFOX6 keine Verbesserung des Überlebens festgestellt werden (Median: 24,6 ggü. 26,6 Monate mit bzw. ohne SIRT; HR: 1,12 [95 % CI: 0,92-1,36]; $p=0,279$).

Ein statistischer Standardtest zur Behandlungsinteraktion nach Lokalisation für das Gesamtüberleben wies ebenfalls eine hohe Signifikanz nach (Chi-Quadrat: 9,49; $p=0,002$; HR: 0,548 [95 % CI: 0,37-0,80]) und lieferte weitere Evidenz, dass der beobachtete Vorteil durch SIRT zusätzlich zu einer mFOLFOX6-Chemotherapie bei den Patienten mit rechtsseitigem Primärtumor kein Zufall war.

Patienten mit RSP-Tumoren, die mit SIRT sowie mFOLFOX6 behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu denen, die nur mFOLFOX6 erhielten, zudem einen Trend hin zu einem verbesserten progressionsfreien Überleben (PFS) (Median: 10,8 ggü. 8,7 Monate; HR: 0,73 [95 % CI: 0,53-1,01]; $p=0,053$).

Es gab keine signifikanten Unterschiede bei der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen zwischen Patienten mit RSP-Tumoren und solchen mit LSP-Tumoren. "Auch wenn unerwünschte Ereignisse in der kombinierten Analyse in der Gruppe mit Chemotherapie und SIRT häufiger auftraten, waren diese in der Regel vorhersehbar und behandelbar", erklärt Prof. van Hazel.

Prof. van Hazel schließt daraus, dass "die Lokalisation des Primärtumors beim mCRC als wichtiger Prognosefaktor und Prädiktor des Ansprechens der Behandlung immer wichtiger wird. Patienten mit mCRC von rechtsseitigen Primärtumoren haben eine eindeutig schlechtere Prognose und ein verringertes Ansprechen auf die Behandlung als Patienten mit linksseitigen Primärtumoren. Unsere Analyse der Auswirkung der Lokalisation des Primärtumors auf die Ergebnisse in den SIRFLOX- und FOXFIRE Global-Studienkohorten zeigt, dass die Gabe von SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären zusätzlich zu einer FOLFOX-basierten Erstlinienchemotherapie mit einem statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Anstieg beim Gesamtüberleben

bei Patienten mit rechtsseitigem Primärtumor in Verbindung stand."

"Wir sind der Meinung, dass unsere Daten die wachsende Literatur zu den bei verschiedenen Therapien beobachteten Auswirkungen der Lokalisation des Primärtumors auf die Ergebnisse beim mCRC bestätigen und, im Falle einer Validierung, einen seitenbasierten Ansatz bei der Patientenauswahl für SIRT in der Erstlinienbehandlung von ausschließlich oder hauptsächlich in der Leber auftretendem mCRC unterstützen können."

Über das kolorektale Karzinom

Das kolorektale Karzinom ist die am vierthäufigsten diagnostizierte Krebsform weltweit und mit 700.000 Toten jährlich die dritthäufigste Ursache von krebsbedingten Todesfällen.[9] Bei mehr als der Hälfte aller Patienten mit kolorektalem Karzinom werden Metastasen diagnostiziert, meist in der Leber.[10],[11]

Was ist SIRT mit SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären?

SIRT mit SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären ist eine zugelassene Therapie für inoperable Lebertumoren. Es handelt sich um eine minimal-invasive Behandlungsmethode, bei der hochdosierte hochenergetische Betastrahlung direkt an die Tumoren abgegeben wird. SIRT wird durch Interventionelle Radiologen durchgeführt, die Millionen radioaktiver Harz-Mikrosphären (Durchmesser zwischen 20 und 60 Mikrometern) über einen Katheter in die Leberarterien infundieren, über die sich die Tumoren mit Blut versorgen. Die Mikrosphären nutzen die tumoreigene Blutversorgung, um eine Strahlendosis, die 40-mal höher ist als bei einer herkömmlichen Strahlentherapie und dabei gesundes Gewebe schont, gezielt an die Lebertumoren abzugeben.

SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären sind in Argentinien, Australien, Brasilien, der Europäischen Union (CE-Kennzeichnung), der Schweiz, der Türkei und mehreren asiatischen Ländern für die Behandlung nicht-resektabler Lebertumoren zugelassen. In den USA verfügen SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären über ein Pre-Market Approval (PMA) der FDA und sind für die Behandlung von nicht-resektablen Lebermetastasen eines primären kolorektalen Karzinoms mit adjuvanter intrahepatischer arterieller Chemotherapie (IHAC) mit FUDR (Floxuridin) indiziert.

Über Sirtex

Sirtex Medical Limited (ASX:SRX) ist ein in Australien ansässiges globales Healthcare-Unternehmen, das an der Verbesserung der Behandlungsergebnisse von Menschen mit Krebs arbeitet. Bei dem derzeitigen Hauptprodukt, SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären, handelt es sich um eine zielgerichtete Strahlentherapie zur Bekämpfung von Leberkrebs. Annähernd 67.000 Dosen wurden in mehr als 1.000 Behandlungszentren in über 40 Ländern zur Behandlung von Patienten mit Leberkrebs eingesetzt. Weitere Informationen finden Sie unter <http://www.sirtex.com>.

SIR-Spheres® ist eine eingetragene Marke der Sirtex SIR-Spheres Pty Ltd.

Referenzen:

~

1. van Hazel G, Heinemann V, Sharma N et al. Impact of primary tumour location on survival in patients with metastatic colorectal cancer receiving selective internal radiation therapy and chemotherapy as first-line therapy. ESMO 19th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Ann Oncol 2017; Abs. LBA-006.
2. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: A systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2017; 3: 211-9.
3. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). 2016 ASCO Annual Meeting; J Clin Oncol 2016; 34 (Suppl): Abs 3504.
4. Medscape. Big Difference in Colorectal Cancer on Right vs Left Side. 2016 May 19; <http://www.medscape.com/viewarticle/863537>. Last accessed June 2017.
5. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016; 27: 1386-1422.
6. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 2.2017 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf. Last accessed June 2017.
7. 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. J Clin Oncol 2016; 34: 1723-1731.
8. Sharma RA, Wasan H, van Hazel G et al. Overall survival analysis of the FOXFIRE prospective randomized studies of first-line selective internal radiotherapy (SIRT) in patients with liver metastases from colorectal cancer. 2017 ASCO Annual Meeting; J Clin Oncol 2017; 35 (Suppl): Abs 3507.
 9. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer mortality, incidence and prevalence worldwide, Available at <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Last accessed June 2017.
 10. Adam R, De Gramont A, Figueras J et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. Oncologist 2012; 17: 1225-39.
 11. Van de Eynde M, Hendlisz A. Treatment of colorectal liver metastases: A review. Rev Rec Clin Trials 2009; 4: 56-62.

~

783-EUA-0617

~

Rückfragehinweis:

Bianca Lippert

PhD

Sirtex Medical: blippert@sirtex.com

+49 175-9458089

Ken Rabin

PhD

Sirtex Medical

krabin@sirtex.com

+48-50227-9244

~

Digitale Pressemappe: <http://www.ots.at/pressemappe/PR104155/aom>

*** OTS-ORIGINALTEXT PRESSEAUSSENDUNG UNTER AUSSCHLISSLICHER
INHALTLICHER VERANTWORTUNG DES AUSENDERS - WWW.OTS.AT ***

OTS0015 2017-07-05/09:03

050903 Jul 17

Link zur Aussendung:

https://www.ots.at/presseaussendung/OTS_20170705_OTS0015