

Colección  
Metanálisis

Serie

# Tratamiento del Cáncer Colorrectal Metastásico



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Análisis combinado de los estudios CORRECT y CONCUR

## Objetivos:

- Señalar las características farmacológicas del regorafenib.
- Resumir las similitudes y diferencias de los ensayos clínicos en fase III en los que se indicó regorafenib en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico.
- Informar los beneficios logrados con esta estrategia de tratamiento en estos enfermos.

## Metodología:

Revisión bibliográfica y análisis de los estudios:

CORRECT (Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Taberero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381[9863]:303-12, 2013).

CONCUR (Asian Subjects with Metastatic Colorectal Cancer Treated with Regorafenib or Placebo after Failure of Standard Therapy), presentado en el ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer (Barcelona, 2014).

El regorafenib es un inhibidor multiquinasa que se ha relacionado con beneficios clínicos y en términos de supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y refractario a la terapia convencional.

## Introducción

El cáncer colorrectal tiene una incidencia aproximada de 1.2 millones de casos al año, con una mortalidad anual de 600 000 casos. Al menos el 50% de los pacientes evoluciona con metástasis y la mayoría de ellos tienen enfermedad irsecable. El tratamiento estándar para estos enfermos es la quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecán y anticuerpos monoclonales (bevacizumab, cetuximab, panitumumab). Se requieren opciones adicionales de tratamiento para aquellos pacientes que tienen progresión de la enfermedad pese a la terapia estándar actualmente disponible, dado que muchos de ellos mantienen un buen estado general, por lo que son candidatos a continuar la quimioterapia.

## Regorafenib: mecanismo de acción

El regorafenib es una molécula inhibidora multiquinasa que bloquea la actividad de proteínas involucradas en la regulación de la angiogénesis (VEGFR 1-2-3), oncogénesis (KIT, RET, RAF 1, BRAF) y del microambiente tumoral (PDGFR, FGFR). En estudios en fase I, el regorafenib, administrado por vía oral en dosis de 160 mg diarios por tres semanas, de cada ciclo de cuatro semanas, mostró un perfil de toxicidad aceptable y evidencia de actividad antitumoral en pacientes con cáncer

colorrectal metastásico progresado pese a las líneas habituales de tratamiento.

Sobre la base de estos resultados y por la creciente necesidad de disponer de terapias eficaces en esta población de pacientes, se procedió a diseñar estudios en fase III con el fin de evaluar la eficacia y seguridad del regorafenib.

## Diseño de los estudios en fase III

El CORRECT fue el primer estudio aleatorizado y en fase III que evaluó la eficacia del regorafenib *versus* placebo en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y refractario al tratamiento convencional. Por otra parte, el CONCUR es un ensayo en fase III posterior, con similar diseño metodológico.

Ambos son estudios multicéntricos, aleatorizados y a doble ciego, con similares criterios de valoración (*endpoints*): el primario fue la supervivencia global (SG); los secundarios, el perfil de toxicidad, la supervivencia libre de progresión (SLP) y el beneficio clínico (BC), que comprende respuesta parcial y enfermedad estable; en tanto que los criterios terciarios fueron la duración de la respuesta y la calidad de vida.

Asimismo, los estudios comparten principalmente los criterios de inclusión, los métodos de evaluación de la respuesta (RECIST) y los cuestionarios sobre calidad de vida.

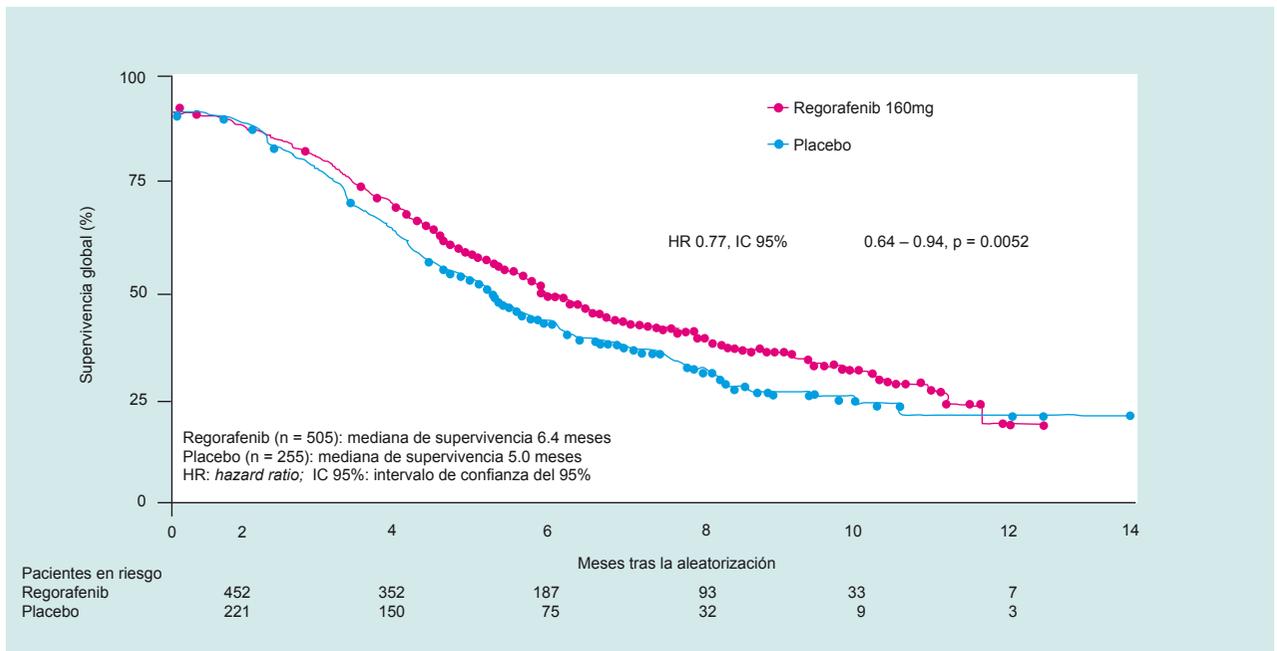


Figura 1. Estudio CORRECT. Supervivencia global estimada por pruebas de Kaplan-Meier en un modelo por intención de tratar.

Las diferencias radican fundamentalmente en el tamaño y la distribución geográfica de la muestra, dado que el estudio CORRECT tiene una selección más global, ya que se llevó a cabo en Norteamérica, Europa, Asia y Australia, mientras que el estudio CONCUR se realizó sólo en países asiáticos (China, Corea del Sur, Vietnam). El tamaño de la muestra consistió en 760 pacientes en el estudio CORRECT y en 204 participantes en el estudio CONCUR.

También se distinguen en el uso previo de anticuerpos monoclonales como factor de estratificación al momento de la aleatorización. En el estudio CONCUR no se requería que los participantes hubieran realizado previamente tratamiento

con biológicos, tomando en consideración la falta de acceso a estos productos en los países asiáticos.

### Resultados de eficacia y perfil de toxicidad

Ambos estudios demostraron una mejoría estadísticamente significativa en cuanto a SG, SLP y BC a favor del tratamiento con regorafenib frente a la administración de placebo. Aunque la diferencia registrada en la mediana de la SG fue modesta (1.4 meses en el CORRECT y 2.5 meses en el CONCUR), los respectivos *hazard ratio* (HR) de 0.77 y 0.55 reflejan un 23% y un 45% de reducción en el riesgo de mortalidad para el grupo que realizó tratamiento con regorafenib.

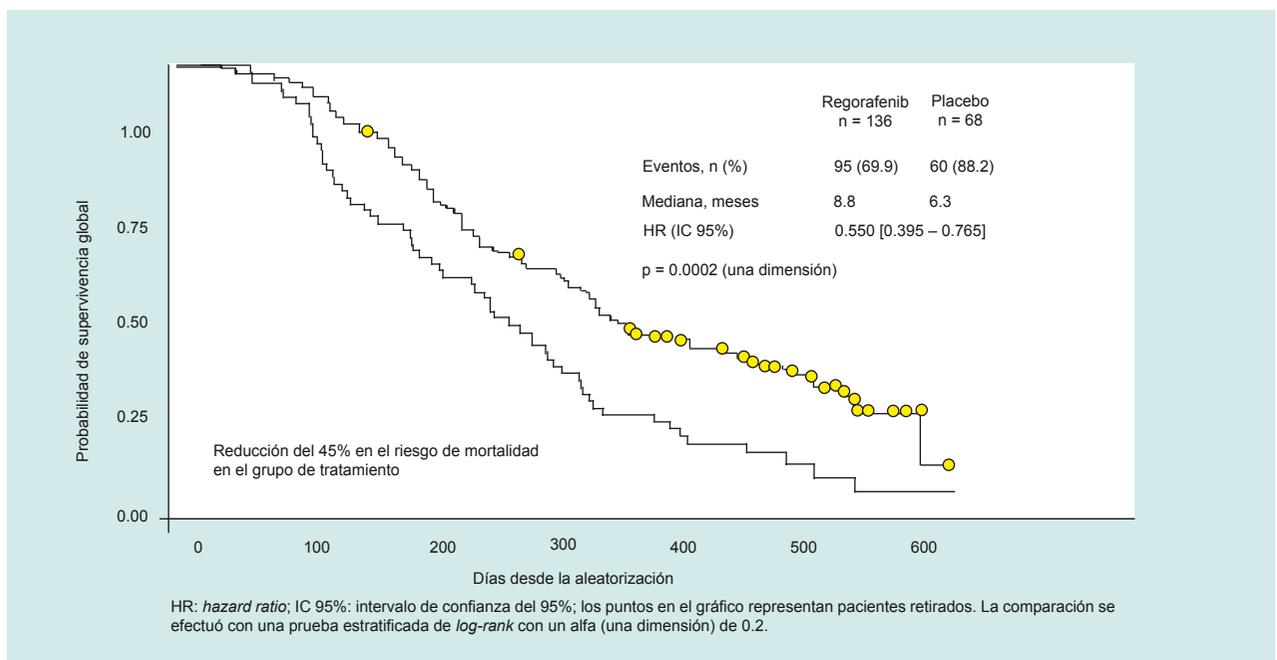


Figura 2. Estudio CONCUR. Supervivencia global (criterio principal de valoración) en un análisis por intención de tratar.

Las tasas de respuesta objetiva fueron reducidas, con un 1% de respuestas parciales en el CORRECT y un 4% en el CONCUR. El principal efecto consistió en el BC, demostrado por la estabilización de enfermedad (aproximadamente 40% a 50%).

El perfil de seguridad de regorafenib fue congruente con la toxicidad típica demostrada para la clase de pequeñas moléculas inhibidoras de tirosina quinasa. Algunas diferencias en el perfil de eventos adversos de grado 3-4 entre las distintas poblaciones de ambos estudios que llevaron a la modificación de la dosis fueron la diarrea y la fatiga en el CORRECT. El porcentaje de hipertensión y alteraciones metabólicas (hiperbilirrubinemia, aumento de las transaminasas, hipopotasemia e hipofosfatemia) fue mayor en la población asiática. La aparición de eritrodiseftesia palmoplantar fue similar para ambos. Si bien estos eventos adversos fueron mayores que en el grupo placebo, la mayoría de estos efectos tuvieron lugar en forma temprana en el curso del tratamiento y fueron manejables con la reducción o la interrupción de la dosis.

El análisis de los cuestionarios de calidad de vida sugiere que el deterioro fue igual para ambas ramas de tratamiento.

## Conclusión

Los esfuerzos previos en el desarrollo de los inhibidores multiquinasas para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado y refractario no han sido exitosos.

El análisis combinado de ambos ensayos con similar diseño metodológico y con las diferencias anteriormente mencionadas (tamaño y geografía de la población estudiada, disponibilidad de tratamiento con biológicos) muestra que el estudio CONCUR es el segundo ensayo en fase III que refuerza los resultados obtenidos en el estudio CORRECT. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SG en pacientes con cáncer colorrectal metastático tratados con regorafenib, luego de la progresión pese al tratamiento convencional, en forma independiente del estado mutacional del gen *KRAS*.

Se requieren futuros esfuerzos para tratar de reconocer aquellos subgrupos de pacientes que obtendrían mayores beneficios de la terapia con regorafenib, probablemente por medio de la identificación y validación de biomarcadores, actualmente en investigación.



### Dr. Daniel S. Lewi

Médico oncólogo  
Hospital J. A. Fernández y Hospital F. J. Muñiz  
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

#### Bibliografía consultada

Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381: 303–12, 2013.

L. Wang, F. Bi, A.T. Le, T. Liu, D. Ma, C. Kappeler, J. Kalmus, T.W. Kim, H. Pan, J. Xu, Y. Bai, Y. Chi.

Concur: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of regorafenib monotherapy in asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (mrcr). *Annals of Oncology* 25 (suppl\_2): ii105-ii117. 10.1093/annonc/mdu193, 2014. Abstract O-0023. Presentado en la WCGIC 2014, Barcelona, España.

Clinical trials. gov Asian Subjects With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Regorafenib or Placebo After Failure of Standard Therapy (CONCUR). Disponible en <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01584830?term=NCT01584830&rank=1>. Consultado el 2/12/2014.