

HIGHLIGHTS

IRINOTECAN LIPOSOMAL
+5FU/LEUCOVORINA
EN CÁNCER DE
PÁNCREAS AVANZADO

IRINOTECAN LIPOSOMAL + 5FU/LEUCOVORINA EN CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO

Macarulla Mercadé T, Chen LT, et al. Liposomal Irinotecan + 5-FU/LV in Metastatic Pancreatic Cancer: Subgroup Analyses of Patient, Tumor, and Previous Treatment Characteristics in the Pivotal NAPOLI-1 Trial. *Pancreas*. 2020 Jan;49(1):62-75. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001455.

El cáncer de páncreas avanzado en la actualidad representa menos del 5% del total de los casos de cáncer en el mundo¹ y el 4% del total en nuestro país², siendo la 4ª causa de muerte por cáncer con un 6,9% del total de los decesos por cáncer en Argentina². Así, la importancia de establecer nuevas terapias que permitan aumentar la sobrevida media global de los pacientes. De acuerdo con datos publicados en Europa, en la actualidad la mediana de sobrevida global se encuentra en el orden de los 4,6 meses³.

El tratamiento actual en primera línea de acuerdo a las recomendaciones de las guías internacionales depende en gran parte del estado general del paciente, su *performance status* (PS) o capacidad funcional, su estado nutricional y sus síntomas. Los regímenes con mejores resultados son: 5-fluorouracilo + irinotecan + leucovorina + oxaliplatino (FOLFIRINOX) y la combinación de nab-paclitaxel + gemcitabina⁵. Teniendo como opción la monoterapia (gemcitabina) cuando las características del paciente no permitan la poliquimioterapia.

Es en este camino de la búsqueda de nuevas terapias que mejoren los resultados es que se presenta el estudio NAPOLI-1 (NAnoliPOsomaL

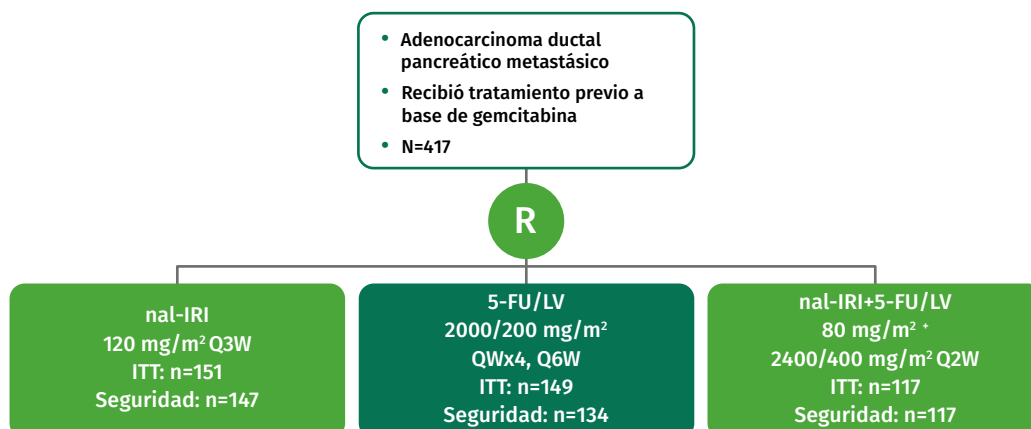
Irinotecan-1; NCT01494506), donde se evaluó el uso del irinotecan liposomal + 5-fluorouracilo/leucovorina (nal-IRI+5-FU/LV) cada 2 semanas vs 5-fluorouracilo/leucovorina semanal en aquellos pacientes con cáncer de páncreas avanzado y progresión a un esquema basado en gemcitabina⁶, donde se demostró una mejoría significativa de la sobrevida global con una reducción del riesgo relativo de muerte del 33%.

De evaluaciones posteriores a la población incluida en el ensayo, surgieron biomarcadores especiales que permiten demostrar mejores resultados y mejor pronóstico⁷⁻⁸, entre ellos un CA 19-9 más bajo del promedio, razón neutrófilo-linfocito.

En este artículo se presenta un análisis de subgrupos del estudio principal NAPOLI-1, evaluando el impacto de algunas variables que puedan influir en los resultados tales como: estadio de la enfermedad, tratamientos previos, características de los pacientes. Teniendo como objetivo fundamental identificar si estos parámetros son pronósticos.

En el estudio NAPOLI-1 se incluyeron un total de 417 pacientes (Figura 1).

Figura 1. NAPOLI-1 diseño del estudio



Los análisis no pre-planificados realizados a partir de la población incluida en este estudio fueron:

- Características propias de la enfermedad:
 - Número de lesiones metastásicas (1-2-3->3)
 - Localización de la enfermedad metastásica: hepática/pulmonar/peritoneal
 - Estadio al diagnóstico (II/III/IV)
- Características del tratamiento previo
 - Irinotecan previamente (SI/NO)
 - Gemcitabina previamente (SI/NO)
 - Número de líneas previas
- Características basales del paciente
 - Estado nutricional

En cuanto a las características del tumor y/o enfermedad, el número de lesiones fue una variable que mostró diferencias en la sobrevida, con mejor pronóstico cuando la enfermedad se presentaba con menos lesiones metastásicas. Dicha diferencia no se observó en la rama de nal-IRI+5-FU/LV, donde el beneficio fue independiente del número de sitios metastásicos. La presencia de metástasis hepáticas fue un factor pronóstico con resultados desfavorables para la sobrevida global, como así también en la sobrevida libre de progresión, es decir que los pacientes con compromiso hepático tuvieron peores resultados, independientemente del tratamiento (Fig. 1). Y los resultados en la

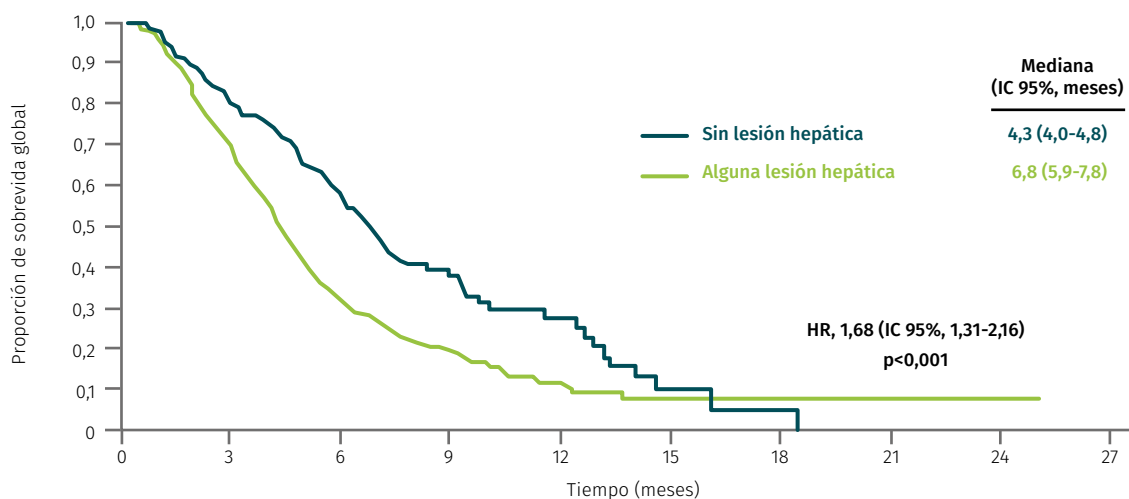
sobrevida fueron mejores en aquellos pacientes que al momento del diagnóstico se presentaban con enfermedad localizada, con una reducción del riesgo de muerte del 57% a favor de la rama de nal-IRI+5-FU/LV. (Figura 2).

Aquellos pacientes que habían realizado tratamiento quirúrgico previo también tuvieron resultados a favor de la rama nal-IRI+5-FU/LV. Los pacientes que habían tenido resección quirúrgica mostraron mejores resultados de sobrevida global en comparación con aquellos que no realizaron tratamiento quirúrgico antes del estudio, no obstante, sin diferencias en la sobrevida libre de progresión.

Es importante lo que sucede respecto al estado nutricional de los pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas: sabemos que los mismos tienden a tener pérdida de peso como consecuencia de la enfermedad, siendo un punto para destacar, su efecto sobre el tratamiento. Como es de esperar, aquellos pacientes con pérdida del apetito tienden a presentar peores resultados clínicos que aquellos que lo conservan, tanto para sobrevida global como sobrevida libre de progresión. No obstante, un índice de masa corporal (IMC) bajo o alto no tuvo impacto sobre en los resultados ni diferencias entre las ramas terapéuticas.

Otros aspectos destacados es la secuencia y/o líneas previas de tratamiento. Los tumores pueden

Figura 2. Sobrevida global en pacientes con compromiso hepático vs aquellos sin compromiso hepático, independientemente del tratamiento realizado



desarrollar resistencia al uso de irinotecan convencional⁹. En cambio, nal-IRI es capaz de superar dicha resistencia con mejoría en los resultados terapéuticos. En el estudio NAPOLI-1, la mayoría de los pacientes no habían recibido tratamiento previo con irinotecan convencional y los resultados en sobrevida global y sobrevida libre de progresión fueron mejores en la rama de nal-IRI+5-FU/LV. Por el contrario, no hubo un beneficio adicional en aquellos que ya habían sido expuestos en líneas previas a irinotecan. Con respecto a gemcitabina como línea terapéutica previa, el uso de nal-IRI+5-FU/LV mostró beneficio tanto en aquellos pacientes con tratamientos previos en base a gemcitabina como los que no la habían utilizado.

CONCLUSIÓN

Los subanálisis de la población en el estudio NAPOLI-1 presentados aquí han sugerido varias características de la enfermedad, del tratamiento previo y características basales del paciente que pueden influir en los resultados de sobrevida.

Los hallazgos de este análisis también sugieren que la terapia nal-IRI+5-FU/LV versus 5-FU/LV solo, beneficia consistentemente a una población diversa de pacientes con cáncer de páncreas avanzado que progresó a terapia basada en gemcitabina. Las únicas excepciones a este beneficio del tratamiento que se identificaron fueron la posible falta de beneficio en el pequeño subgrupo de pacientes que fueron tratados previamente con irinotecan convencional.

BIBLIOGRAFIA





1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-24.
2. Instituto Nacional del cáncer Argentina. Fuente: Ministerio de Salud de la Nación Argentina.
3. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, *et al.* A systematic review of the burden of pancreatic cancer in Europe: real-world impact on survival, quality of life and costs. *J Gastrointest Cancer.* 2015;46:201-11.
4. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, *et al.* Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:4548-54.
5. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C *et al.* Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(suppl 5):v56-v68.
6. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, *et al.* Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387: 545-57.
7. Hubner RA, Chen LT, Li CP, *et al.* Prognostic value of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting clinical outcome in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) patients treated with liposomal irinotecan (nal-IRI) + 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) vs 5-FU/LV alone. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl 5):mdx369.124. abstract 741P.
8. Chen LT, Macarulla TM, Belanger B, *et al.* The prognostic value of the modified Glasgow prognostic score (mGPS) in predicting overall survival (OS) in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) receiving liposomal irinotecan. (nal-IRI)+5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV). *Ann Oncol.* 29(suppl 8):mdy282.132.abstract 749P.
9. Tosi D, Pérez-Gracia E, Atis S, *et al.* Rational development of synergistic combinations of chemotherapy and molecular targeted agents for colorectal cancer treatment. *BMC Cancer.* 2018;18:812.

ESPECIALMENTE DISEÑADO PARA COMBATIR EL CÁNCER DE PÁNCREAS

ONIVYDE® irinotecán liposomal pegilado está aprobado para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV), en pacientes adultos que han progresado después de la terapia a base de gemcitabina.



Conoce más sobre nosotros:

-  @servier.oncologia.argentina
-  @ServierOncologiaArg
-  @ServierOncoArg
-  @servierargentina



Acceda al prospecto ONIVYDE
escaneando el código QR.



SERVIER 