

HIGHLIGHTS

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS METASTÁSICO

EXPLORANDO ESTRATEGIAS

Dra. Marcela Carballido

Médica de planta de la sección oncología
del Hospital de Gastroenterología
"Carlos B. Udaondo" de la CABA.



Tratamiento del Cáncer de Páncreas Metastásico.

EXPLORANDO ESTRATEGIAS

Dra. Marcela Carballido

Médica de planta de la sección oncología del Hospital de Gastroenterología “Carlos B. Udaondo”, CABA.

El cáncer de páncreas es una enfermedad letal, con muy mal pronóstico, ocupando a nivel mundial el décimo noveno lugar en incidencia y el séptimo lugar en mortalidad.¹ Para 2030 se espera que sea la segunda causa de muerte asociada al cáncer, luego del cáncer de pulmón.² Esto se puede explicar fácilmente por varios motivos: un alto porcentaje (50-60%) de los pacientes al momento del diagnóstico se encuentran con enfermedad avanzada y tienen muy baja supervivencia (siendo de 19% y 4% al año y a los 5 años respectivamente para todos los estadios combinados). A su vez, a pesar del avance en el conocimiento de esta patología, hay una escasa mejoría en la supervivencia en las últimas décadas, con baja tasa de respuesta a los tratamientos. La baja tasa de respuesta se puede explicar de una manera simple por la heterogeneidad interpersonal y el microambiente tumoral.

En el adenocarcinoma de páncreas la vía de carcinogénesis más frecuente es la de metaplasia-displasia-cáncer. El puntapié inicial para su desarrollo está dado por la mutación del gen KRAS, que se encuentra presente en el 91% de los pacientes. Posteriormente le sigue la presencia de la mutación de CDKN2A, que se da en el 61% de los pacientes, seguido por la de TP53 en un 44%. Finalmente está la mutación de SMAD4, asociada a invasión y empeoramiento del pronóstico. Estas 4 constituirían las 4 mutaciones más frecuentes y la firma genética del cáncer de páncreas.³

Es importante considerar la heterogeneidad interpersonal que existe, lo cual ocasiona que el tratamiento dirigido sea muy difícil de lograr.⁴ Sumado a ello se agrega el microambiente tumoral, que constituye una barrera más en el tratamiento del cáncer de páncreas, y donde la interacción de la célula ductal mutada con las células estrelladas

o fibroblastos activados es fundamental para el desarrollo del tumor. Debido a la migración de citoquinas y factores de crecimiento, esto produce un aumento de la proliferación, migración/invasión y metástasis, disminución de la apoptosis de la célula tumoral, como así también proliferación de las células estrelladas y aumento de la matriz extracelular.

La matriz extracelular es la que le da el aspecto desmoplásico al tumor. Histológicamente el cáncer de páncreas se caracteriza por tener un 10% de células acinares neoplásicas y todo el resto del estroma desmoplásico. Esto hace que sea un estroma hipovascular, donde el componente inmunológico tan estudiado en oncología es poco frecuente, y cuando existe es inmunosupresor. Todo esto determina que el cáncer de páncreas tenga un pronóstico tan sombrío.

En esta revisión, haremos foco en la enfermedad metastásica, donde el tratamiento se basa en la quimioterapia sistémica. Para elegir una primera línea de tratamiento, se debe tener en cuenta el *performance status* del paciente. Desde 1997 hasta la actualidad, si bien es poco el avance que hemos tenido, se ha logrado cierto progreso.

En 1997 se aprobó el uso de gemcitabina debido a que mejoraba la calidad de vida, al aumentar de peso a los pacientes, y después se demostró que mejoraba la supervivencia global comparada con placebo.⁶ En 2011 y 2013 se publican dos trabajos que comparan el uso de distintas drogas con gemcitabina como monoterapia para una primera línea de tratamiento.

El primero se comparó con FOLFIRINOX⁷, un régimen terapéutico que combina oxaliplatino, irinotecan, 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina, en pacientes con *performance status* de 0-1. En el caso de

FOLFIRINOX se obtuvo una tasa de respuesta del 32% y una supervivencia de 11 meses.

El segundo trabajo⁸ se comparó con una combinación de nab-paclitaxel más gemcitabina en pacientes con *performance status* de 0-2. Estos pacientes tuvieron una supervivencia mediana de 8 meses.

En ambos casos se obtuvieron muy buenos resultados, tal es así que se ha incorporado a estos dos esquemas dentro de los estándares de tratamiento en cáncer de páncreas. En el caso de los pacientes con *performance status* 3 o 4, se ofrece el mejor soporte de cuidado.

Tabla 1. Primera línea de tratamiento para adenocarcinoma de páncreas metastásico.

Performance status	Esquema de tratamiento
0-1	FOLFIRINOX Gemcitabina/nab-paclitaxel
2	Gemcitabina/mab-paclitaxel Gemcitabina
3-4	Mejor soporte de cuidado

Hasta muy recientemente era raro hablar de un tratamiento de segunda línea, ya que eran pocos los pacientes que podían acceder a una segunda línea. Esta mejoría o avance es multifactorial. El principal factor se debe al trabajo enérgico y multidisciplinario, donde se tienen en cuenta todas las comorbilidades que presenta el paciente (por ejemplo diabetes, alteración nutricional, insuficiencia pancreática exócrina y lo relacionado al drenaje de la vía biliar), mejorando así los resultados para ellos.

Además del *PS*, el esquema realizado en la primera línea de tratamiento va a condicionar qué terapia se realizará en una segunda línea. En el caso de los que recibieron previamente FOLFIRINOX, que será un grupo muy reducido de pacientes, se plantearon esquemas de tratamiento basados en gemcitabina. Se puede considerar utilizar una combinación de gemcitabina más nab-paclitaxel, a pesar de que no hay trabajos randomizados que proporcionen un respaldo, sino que solamente los hay retrospectivos. En el caso que se haya realizado una primera línea de tratamiento con gemcitabina/nab-paclitaxel, en una segunda línea se pueden utilizar esquemas basados en oxaliplatino o bien basados en 5-FU más irinotecan nanoliposomal (nal-IRI). Estos tres esquemas de tratamiento se basaron en estudios de fase 3.

En 2014 se publica el estudio Conko 003 que compara la terapia con 5-FU y leucovorina (FF) vs la misma combinación con oxaliplatino (OFF).⁸ Este trabajo demostró que aquellos pacientes progresados a esquemas con gemcitabina tenían una mejor supervivencia global (*endpoint* primario), aumentando de 3,2 a 5,9 meses. A su vez aumentó la supervivencia libre de progresión de 2 a 2,9 meses. Por otro lado se observó un mayor beneficio en aquellos pacientes con metástasis (90% de la población) y en aquellos pacientes que habían progresado luego de 6 meses con quimioterapia con gemcitabina. Con estos resultados favorables, se implementaron estas terapias con tranquilidad.

Sin embargo, en 2016 surge el estudio PANCREOX, de tipo multicéntrico fase 3, que también se realizó en pacientes progresados a primera línea con gemcitabina.⁹ En este estudio se buscó evaluar la quimioterapia con 5-FU y oxaliplatino, administrados como FOLFOX6 modificado (mFOLFOX6; 5-FU infusional, leucovorina y oxaliplatino) versus 5-FU infusional/leucovorina (LV). El *endpoint* primario fue la supervivencia libre de progresión, y el resultado fue negativo. Esto se debe a que no se demostró diferencia significativa en ambos esquemas terapéuticos. Además, en la supervivencia global, el tratamiento de experimentación fue en detrimento, ya que en el caso de mFOLFOX6 fue de 6.1 meses versus 9.9 meses para 5-FU/LV. Hay dos explicaciones probables para estos resultados: los pacientes que recibieron el esquema mFOLFOX6 recibieron mayor toxicidad y debieron suspender la terapéutica, y por otro lado, los pacientes que recibieron monoterapia podrían acceder a otra línea de tratamiento.

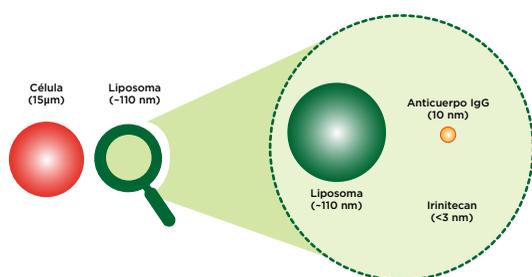
No está clara la gran diferencia de resultados en estos dos trabajos, pero claramente genera dudas en el uso de oxaliplatino en segunda línea. Sumado a esto se debe tener en cuenta que, si el paciente realizó en primera línea gemcitabina/nab-paclitaxel, la neuropatía asociada no es un dato menor a considerar, porque se agregaría a la neuropatía generada por oxaliplatino, que, si bien son distintas, son dos efectos adversos comunes a los dos.

Irinotecan nanoliposomal: un nuevo horizonte

Finalmente, en 2015 surge el estudio NAPOLI 1, que tiene esquemas basados en nal-IRI (ONIVYDE®).¹⁰ Este trabajo evaluó la combinación de nal-IRI/5-FU/LV vs nal-IRI como monoterapia vs 5-FU/LV.

Una de las características de nal-IRI es que utiliza una estructura liposomal clínicamente aceptada para el tratamiento del cáncer. Esto es debido a que los liposomas nanométricos son partículas estables que pueden proteger su contenido durante la entrega a través de la circulación, lo que permite la focalización del tumor y la posterior exposición sostenida al fármaco.

Figura 1. Esquema a escala de irinotecan



Un dato importante a tener en cuenta es que el irinotecan liposomal tiene mayor concentración en los tumores. Esto se debe al efecto EPR, que se caracteriza por el aumento de permeabilidad y de retención. Esta particularidad se explica porque los tumores tienen una vasculatura que permite la extravasación del liposoma al tumor, así como también una alteración del drenaje linfático, que aumenta la retención de los liposomas. Sumado a ello, el nal-IRI se caracteriza por acumularse en los macrófagos asociados al tumor que se encuentra en esta desmoplasia característica del cáncer de páncreas.¹¹

Una de las diferencias importantes es que el irinotecan es una prodroga que por medio de las carboxilesterasas se activa a su metabolito activo, que es el SN-38.¹² El irinotecan no liposomal es metabolizado por las carboxilesterasas del hígado y del colon, mientras que nal-IRI es metabolizado por las carboxilesterasas de los macrófagos asociados a tumor. Esto va a permitir que el SN-38 llegue al tejido tumoral tanto por la liberación de los macrófagos, como también por la conversión del irinotecan en

plasma o a nivel tumoral.

Todo esto aumenta la concentración y genera tres ventajas principales del nal-IRI con respecto al irinotecan no liposomal. La primera es que va a haber una exposición prolongada en plasma, ya que el primero tiene una permanencia en circulación mayor a 50 horas, mientras que el segundo tiene una depuración de 8 horas. Además el nal-IRI tiene una exposición prolongada a nivel tumoral, siendo de hasta 168 horas, mientras que en el irinotecan no liposomal es menor a 48 horas. A su vez, las dosis necesarias para lograr una exposición similar a SN-38 en plasma y tumores es de tan solo 10 mg/kg, en contraste con los 50 mg/kg necesarios de irinotecan no liposomal.

Tabla 2. Tabla de diferencias de irinotecan no liposomal versus nal- IRI

Ventajas de nal-IRI	Irinotecan no liposomal	nal-IRI
Exposición prolongada en plasma	Niveles en plasma de irinotecan son depurados de la circulación en 8 h	Irinotecan y SN-38 permanecen en circulación por >50 h
Exposición prolongada en el tumor	>90% es depurado del tumor en 24 h Exposición de SN-38 en el tumor es <48 h	Los niveles de irinotecan persisten mayores a 10,000 nmol/l por 168 h en el tumor Exposición prolongada a SN-38 por encima del umbral de actividad hasta 168 h
Dosis necesaria para lograr una exposición similar a SN-38 en plasma y tumores	50 mg/kg	10 mg/kg

Estudio NAPOLI-1

En el estudio NAPOLI-1 la mayoría de los pacientes tenía un *performance status* 0-1, los tumores estaban en su mayoría en la cabeza del páncreas, 26% de los pacientes habían sido operados previamente y un 13% tenían un stent de la vía biliar. Con respecto al tratamiento previo, 53% de los pacientes había recibido una línea de tratamiento previa, y un 34% había recibido dos o más líneas.

El objetivo primario fue evaluar la sobrevida global, la cual aumento de 4.2 meses para la rama de monoterapia, a 6.1 meses para la rama que recibió nal- IRI. En cuanto a la sobrevida libre de progresión, la misma se duplicó en el grupo que recibió nal-IRI (3.1 vs. 1.5), lo que fue estadísticamente significativo.¹³

Bibliografía

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2018. Lyon: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization; 2018.
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States [published correction appears in *Cancer Res*. 2014 Jul 15; 74 (14): 4006]. *Cancer Res*. 2014; 74(11): 2913-21.
3. Felsenstein M, Hruban RH, Wood LD. New Developments in the Molecular Mechanisms of Pancreatic Tumorigenesis. *Adv Anat Pathol*. 2018; 25(2): 131-42.
4. Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*. 2015; 518(7540): 495-501.
5. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997; 15(6): 2403-13.
6. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364(19): 1817-25.
7. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013; 369(18): 1691-1703.
8. Oettle H, Riess H, Stielor JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32(23): 2423-29.
9. Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2016; 34(32): 3914-20.
10. 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 [published correction appears in *Lancet*. 2016 Feb 6;387(10018):536]. *Lancet*. 2016; 387(10018): 545-57.
11. Kalra AV, Kim J, Klinz SG, et al. Preclinical activity of nanoliposomal irinotecan is governed by tumor deposition and intratumor prodrug conversion. *Cancer Res*. 2014; 74(23): 7003-13.
12. de Jong FA, de Jonge MJ, Verweij J, Mathijssen RH. Role of pharmacogenetics in irinotecan therapy. *Cancer Lett*. 2006; 234(1): 90-106.
13. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer*. 2019; 108: 78-87. doi:10.1016/j.ejca.2018.12.007
14. Tempero, M., Malafa M. NCCN Guidelines Version 1.2021. Pancreatic Adenocarcinoma.
15. Ducreux M, Sa Cuhna A, 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.
16. eUpdate – Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. Published: 15 March 2019. Authors: ESMO Guidelines Committee.

Content Medicine ©2021

Rep. de Eslovenia 1961 piso 3, CABA, Argentina.
tel. +54 11 3220 3380 / www.contentmedicine.com

Todos los derechos reservados

Edición: Content Medicine

Diseño gráfico y diagramación: Andrés Bermejo Fernández

Prohibida la reproducción total o parcial en cualquier forma o por cualquier medio sin previa autorización por escrito de Content Medicine Argentina.

Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Laboratorios Servier Argentina S.A. de toda responsabilidad al respecto.

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 gemcitabina¹.



onivyde®
irinotecán liposomal pegilado

Conoce más sobre nosotros:

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



Acceda al prospecto ONIVYDE
escaneando el código QR.



SERVIER 