

HIGHLIGHTS

REDUCCIÓN DEL NIHILISMO EN
EL ADENOCARCINOMA DUCTAL
PANCREÁTICO METASTÁSICO:
tratamiento, secuenciación y efectos
sobre los resultados de sobrevida

REDUCCIÓN DEL NIHILISMO EN EL ADENOCARCINOMA DUCTAL PANCREÁTICO METASTÁSICO: tratamiento, secuenciación y efectos sobre los resultados de sobrevida

O'Reilly, E. M., Cockrum, P., *et al.* Reducing nihilism in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: Treatment, sequencing, and effects on survival outcomes. *Cancer medicine*, 9(22), 8480-90. DOI: 10.1002/cam4.3477.

El cáncer de páncreas es uno de los cánceres de peor pronóstico y representa la cuarta causa de muerte por cáncer con un 6,9% del total de las muertes por cáncer en nuestro país^{1,2}. En parte, esto es debido a un diagnóstico tardío (dado que su sintomatología es inespecífica) y por presentar una biología agresiva propia del tumor, como consecuencia de la sobreexpresión de citoquinas inmunosupresoras, la inactividad de los oncogenes supresores de tumores y un microambiente inmunosupresor fuerte que facilitan el crecimiento, la invasión y la metástasis del tumor^{3,4}.

Durante muchos años el uso de gemcitabina monodroga era la única terapéutica aprobada para el cáncer de páncreas metastásico, luego surgieron estudios de gemcitabina en combinación con nab-paclitaxel como así también la posibilidad de combinar otras drogas como el esquema FOLFIRINOX (5-fluorouracilo/ leucovorina/ oxaliplatino / irinotecan) en pacientes que presentaban un *performance status* (PS) o capacidad funcional adecuada, obteniendo mejores resultados en la sobrevida en primera línea^{5,6}. En 2015/2016 se aprobó el uso de irinotecan liposomal en combinación con 5-FU/LV para el cáncer de páncreas avanzado progresado a una primera línea basada en gemcitabina, de acuerdo con los resultados en la sobrevida global versus 5-FU/LV solo⁷; y actualmente este es el único régimen post-gemcitabina con una recomendación de la NCCN con categoría 1.

A pesar de estos avances terapéuticos y las actualizaciones asociadas a las guías de práctica clínica, el nihilismo asociado con el manejo de pacientes con cáncer de páncreas avanzado ha sido evidente durante varias décadas, tal vez esto en vínculo directo con su pronóstico⁸. Entendiendo que el diagnóstico y posterior tratamiento de los pacientes con cáncer de páncreas avanzado resulta

todo un desafío donde hay características propias del paciente y de la enfermedad que influyen en las decisiones, el nihilismo que rodea al pronóstico de los pacientes sigue limitando las opciones de tratamiento disponibles.

Este artículo describe un análisis retrospectivo de la base de datos clínica (FLATIRON), que recolectó información de pacientes con cáncer de páncreas avanzado. De un total de 7666 pacientes, el 74,2% recibió al menos una línea de tratamiento, es decir 5687 pacientes, de los cuales se recolectaron las características demográficas y clínicas basales: edad, sexo, raza, antecedentes de tabaquismo, región geográfica, año de diagnóstico, año de tratamiento, ubicación y estadio del tumor, puntuación del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y nivel de albúmina sérica. El criterio de valoración principal fue la sobrevida global (SG) en el mundo real (rwSG) desde la fecha del diagnóstico metastásico o desde el inicio de cada línea de tratamiento.

El dato principal y que es de esperar, es que aquellos pacientes que realizaron tratamiento para enfermedad avanzada presentaban mejores datos en la sobrevida global que los no tratados (Ver Figura 1). La distribución de los esquemas terapéuticos y las líneas de tratamiento, fueron las visualizadas en la (Ver Figura 2).

La opción más frecuentemente elegida en 1ª línea fue la combinación de nab-paclitaxel + gemcitabina, en segundo lugar, FOLFIRINOX, esta última es de elección para los pacientes que presentan un *performance status* (PS) aceptable y que permita una mejor tolerancia de la poliquimioterapia. Aunque es importante destacar que la indicación de FOLFIRINOX empieza a verse con una mayor frecuencia con el paso de los años, probablemente

se deba a un diagnóstico más temprano, donde aún la enfermedad no tenga un impacto en el estado general del paciente.

También la presentación de mayor evidencia que respalda a las nuevas opciones terapéuticas y que ha llevado a un aumento en el número de pacientes tratados y, lo que es más importante, a un aumento de la sobrevida, permite utilizar esquemas de poli quimioterapia. Después de la introducción del irinotecan liposomal en los EE. UU. en 2015, su uso como segunda línea de terapia aumentó al 13,0% en 2016 y alcanzó el 17,6% en 2018.

En el análisis actual, los pacientes que recibieron tratamiento tuvieron una mediana de SG de 5 meses más que la de los pacientes no tratados. Compatibles, con una reducción de aproximadamente del 60% en el riesgo de muerte.

Un dato no menor, es que independientemente de la secuencia de tratamiento, los dos esquemas más utilizados tanto en 1ª como en 2ª línea arrojaron resultados similares en SG (11m vs 10.3m). El 3er esquema más usado en este análisis retrospectivo de la vida real, Gem/nab irinotecan liposomal+5-

Figura 1. Sobrevida global en pacientes bajo tratamiento y no tratados.

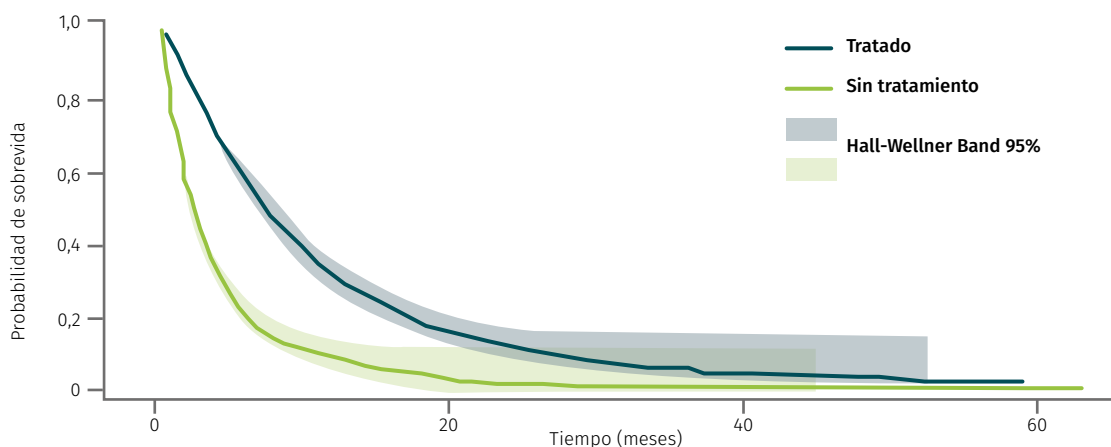


Figura 2. Régimen de tratamiento por línea. (los regímenes que representen $\leq 1\%$ de los pacientes por línea de terapia se combinaron como "otros" regímenes, excepto FOLFIRINOX, FOLFOX y FOLFIRI).

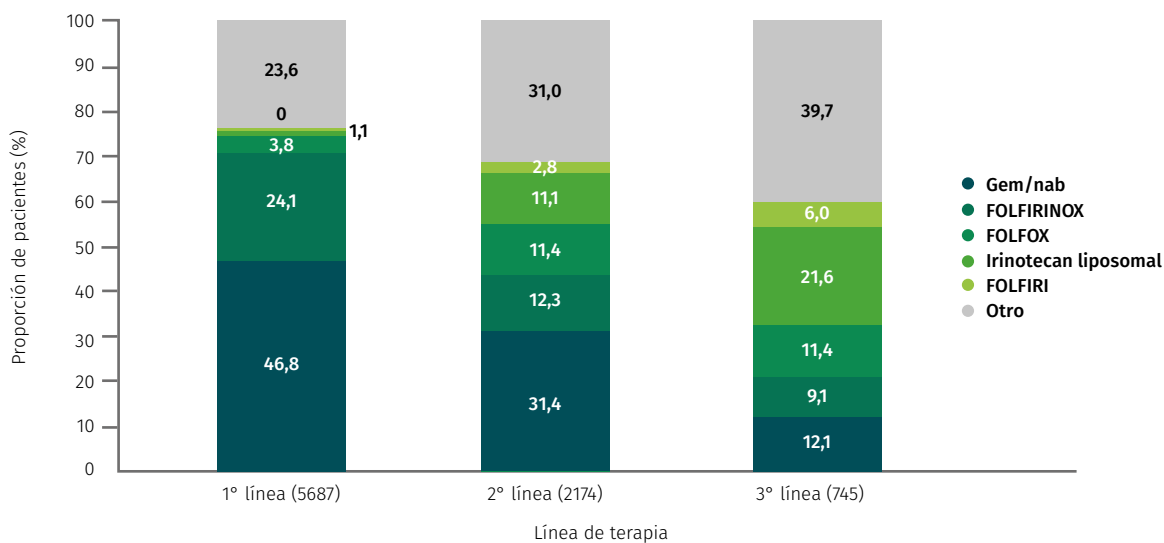


Tabla 1. Sobrevida global en el mundo real para las secuencias de tratamiento comunes

Secuencias	# de pacientes (%)	Mediana (IC 95%), meses
Primera línea		
Gem/nab	1752 (30,8)	5,1 (4,7-5,4)
FOLFIRINOX	712 (12,5)	5,8 (5,4-6,4)
Gem monoterapia	389 (6,8)	3,5 (3,2-4,0)
FOLFOX	134 (2,4)	3,4 (3,0-4,6)
Segunda línea		
FOLFIRINOX — gem/nab	346 (6,1)	11,0 (10,5-12,0)
Gem/nab — FOLFIRINOX	132 (2,3)	10,3 (9,0-11,3)
Gem/nab —liposomal irinotecan +5-FU/LV	122 (2,1)	11,5 (10,5-12,7)
Gem/nab — FOLFOX	114 (2,0)	10,3 (9,1-11,6)
Gem/nab — Capecitabina	54 (0,9)	9,9 (8,5-12,5)
Tercera línea		
FOLFIRINOX — gem/nab — liposomal irinotecan +5-FU/LV	36 (0,6)	17,7 (12,1-19,5)
Gem/nab — FOLFIRINOX — liposomal irinotecan +5-FU/LV	14 (0,2)	13,7 (7,6-21,8)

FU/LV, fue el que reportó mejor SG (11,5 m), aunque la diferencia fue modesta. Cabe destacar que el estudio abarcó un período entre enero 2014 y junio 2019, por lo que esta secuencia no estaba disponible en los primeros años de la revisión.

Aunque los datos de la vida real tienen limitaciones, nos permiten ir estableciendo las bases para una secuenciación del tratamiento para el cáncer de páncreas avanzado que pueda llevarnos a dejar el nihilismo de lado en una situación tan compleja como es el tratamiento de esta patología (Tabla 1).

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. Abramson MA, Jazag A, van der Zee JA, Whang EE. The molecular biology of pancreatic cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2007;1:S7-S12.
4. Martinez-Bosch N, Vinaixa J, Navarro P. Immune evasion in pancreatic cancer: from mechanisms to therapy. *Cancers (Basel).* 2018;10:1-16.
5. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1817-25.
6. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369:1691-1703.
7. Ipsen Biopharmaceuticals Inc., Prescribing information, ONIVYDE. US Food and Drug Administration, 2017. https://www.onivyde.com/websites/onivyde_us_online/wp-content/uploads/sites/2/2018/12/14110723/ONIVYDE_USPI.pdf. Accessed April 14, 2020
8. Douglass HO Jr. Pancreatic cancer: nihilism is obsolete! *Pancreas.* 1987;2:230-32.

ONIVYDE/ Irinotecán pegilado liposomal 4,3 mg/ml - Concentrado para Solución para Perfusión

COMPOSICION: Un vial de 10 ml de concentrado contiene 43 mg de irinotecán base anhidra libre (en forma de sal de sucrosfato de irinotecán en una formulación pegilado liposomal). **INDICACION:** Tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico, en combinación con 5 fluorouracilo (5 FU) y ácido fólico (AF), en pacientes adultos que han empeorado tras un tratamiento con gemcitabina. **POSOLOGIA Y ADMINISTRACION:** ONIVYDE pegilado liposomal (irinotecán) únicamente debe ser recetado y administrado a los pacientes por profesionales sanitarios con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos. La dosis y la pauta recomendadas de ONIVYDE pegilado liposomal es de 70 mg/m² por vía intravenosa durante 90 minutos, seguidos de 400 mg/m² de AF por vía intravenosa durante 30 minutos, seguidos de 2.400 mg/m² de 5 FU por vía intravenosa durante 46 horas, administrados cada 2 semanas. ONIVYDE pegilado liposomal no debe administrarse como medicamento único. En los pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28, se debe valorar la posibilidad de comenzar con una dosis de inicio de ONIVYDE pegilado liposomal (irinotecán) reducida de 50 mg/m² (ver las secciones Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas). Si se tolera en los ciclos siguientes, se debe considerar aumentar la dosis de ONIVYDE pegilado liposomal a 70 mg/m². Ajustes de dosis son recomendados para manejar las toxicidades grado 3 y 4. **CONTRAINDICACIONES:** Antecedentes de hipersensibilidad grave al irinotecán o a alguno de los excipientes. Lactancia. **PRECAUCIONES:** ONIVYDE pegilado liposomal no es equivalente a otras formulaciones de irinotecán no liposomales y no deben intercambiarse. Mielosupresión/neutropenia: Se recomienda un seguimiento mediante recuentos celulares sanguíneos completos durante el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal. Los pacientes deben conocer el riesgo de sufrir neutropenia y la relevancia de la fiebre. La neutropenia febril se debe tratar urgentemente administrando antibióticos intravenosos de amplio espectro en un hospital. Se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento en los pacientes que hayan sufrido acontecimientos hematológicos graves. Los pacientes con insuficiencia de médula ósea grave no deben recibir tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal. Los pacientes asiáticos tienen un mayor riesgo de sufrir neutropenia febril. Las personas homocigotas (7/7) para el alelo UGT1A1*28 presentan un mayor riesgo de sufrir neutropenia a causa del irinotecán no liposomal. Vacunas y efectos inmunosupresores: La administración de vacunas con microorganismos vivos o de vacunas atenuadas a pacientes inmunodeprimidos por medicamentos antineoplásicos, como ONIVYDE pegilado liposomal, puede provocar infecciones de carácter grave o mortal. Interacciones con inductores potentes de la CYP3A4: Onivyde no se debe administrar con inductores potentes de la enzima CYP3A4, tales como anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital o carbamazepina), rifampina, rifabutina y hierba de San Juan, a menos que no existan alternativas terapéuticas. Interacciones con inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores potentes de la UGT1A1: ONIVYDE no se debe administrar con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (por ejemplo, zumo de pomelo, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol). Se debe interrumpir la administración de inhibidores potentes de la CYP3A4 al menos 1 semana antes de comenzar el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal. ONIVYDE pegilado liposomal no se debe administrar con inhibidores potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir, gemfibrozilo, indinavir) a menos que no existan alternativas terapéuticas. Diarrea: a menos que esté contraindicada, se debe considerar la administración de atropina terapéutica y profiláctica en los pacientes que sufran diarrea temprana. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de sufrir diarrea retardada que puede ser debilitante y, en raras ocasiones, potencialmente mortal, ya que las deposiciones blandas o acuosas persistentes pueden provocar deshidratación, desequilibrio electrolítico, colitis, úlcera gastrointestinal (GI), infección o sepsis. Los pacientes deben tener loperamida (o un equivalente) disponible para iniciar un tratamiento para la diarrea de aparición tardía. El tratamiento con loperamida se debe iniciar tan pronto como aparezcan por primera vez deposiciones blandas o mal formadas o en cuanto se produzcan deposiciones más frecuentes de lo normal. Se debe administrar loperamida hasta que el paciente permanezca sin diarrea durante 12 horas como mínimo. Se debe aplazar el tratamiento con ONIVYDE hasta que la diarrea mejore a \leq grado 1 (2-3 deposiciones/día más que las habituales antes del tratamiento). No se debe administrar ONIVYDE a los pacientes con obstrucción del intestino y enfer-

medad intestinal inflamatoria crónica hasta que estas se resuelvan. Reacciones colinérgicas: La diarrea de aparición temprana puede ir acompañada de síntomas colinérgicos, como rinitis, salivación aumentada, rubefacción, diaforesis, bradicardia, miosis e hiperperistaltismo. En caso de síntomas colinérgicos se debe administrar atropina. Reacciones agudas relacionadas con la perfusión: En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir la administración de ONIVYDE. Procedimiento quirúrgico de Whipple previo: riesgo mayor de sufrir infecciones graves tras la administración de ONIVYDE. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de infecciones. Trastornos vasculares: Onivyde se ha asociado con acontecimientos tromboembólicos tales como embolia pulmonar, trombosis venosa y tromboembolia arterial. Se debe obtener una historia médica detallada para identificar a los pacientes con múltiples factores de riesgo en adición a la neoplasia subyacente. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de tromboembolismo e indicarles que se pongan en contacto inmediatamente con su médico o enfermero si aparecen cualquiera de estos signos o síntomas. Toxicidad pulmonar: Se han producido acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial (EPI) de carácter mortal en pacientes que recibieron irinotecán no liposomal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con factores de riesgo para detectar síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con ONIVYDE. En caso de aparición de disnea, tos y fiebre o empeoramiento de las mismas, se debe interrumpir el tratamiento con ONIVYDE hasta obtener una evaluación diagnóstica. Insuficiencia hepática: Los pacientes con hiperbilirrubinemia tuvieron concentraciones más elevadas de SN 38 total, por lo que el riesgo de neutropenia es mayor. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos frecuentes en los pacientes con una bilirrubina total de 1,0-2,0 mg/dl. Se debe tener precaución en los pacientes con trastorno hepático grave (bilirrubina > 2 veces el límite superior de la normalidad [LSN]; transaminasas > 5 veces el LSN). Insuficiencia renal: No se ha establecido. Pacientes con peso más bajo del normal (índice de masa corporal < 18,5 kg/m²): se debe actuar con precaución cuando se use ONIVYDE pegilado liposomal en pacientes con un índice de masa corporal < 18,5 kg/m². Excipientes: Cada ml de ONIVYDE pegilado liposomal contiene 0,144 mmol (3,31 mg) de sodio. **Interacciones: Precauciones:** Coadministración con inductores potentes de la CYP3A4: puede reducir la exposición sistémica de ONIVYDE pegilado liposomal. Coadministración con Inhibidores potentes de la CYP3A4 y la UGT1A1 (ejemplo: atazanavir, gemfibrozilo, indinavir) también puede aumentar la exposición sistémica de ONIVYDE. **Fertilidad / Embarazo:** no se recomienda. Lactancia: Contraindicado. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal y durante 1 mes después de concluir el mismo. Los hombres deben utilizar preservativos durante el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal y durante 4 meses después de concluir el mismo. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** precaución mientras conducen o utilizan máquinas. **Efectos adversos:** Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, hipocalcemia, hipomagnesemia, deshidratación, apetito disminuido, mareos, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estomatitis, alopecia, pirexia, edema periférico, inflamación de mucosa, fatiga, astenia, pérdida de peso. Frecuentes: shock séptico, sepsis, neumonía, neutropenia febril, gastroenteritis, candidiasis oral, linfopenia, hipoglucemia, hiponatremia, hipofosfatemia, insomnio, síndrome colinérgico, disgeusia, hipotensión, disnea, disfonía, colitis, hemorroides, hipalbuminemia, insuficiencia renal aguda, reacción asociada a perfusión, edema, bilirrubina elevada, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, razón normalizada internacional aumentada. Poco frecuentes: sepsis biliar, hipersensibilidad, trombosis, hipoxia, esofagitis, proctitis, erupción maculopapular, cambio de color de las uñas.

PRESENTACIONES: Un vial de 10 ml de concentrado.

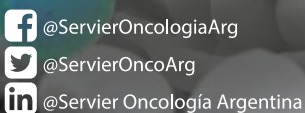
SERVIER ARGENTINA S.A., Av. Castañares 3222 - CABA. Tel: 0800-777-SERVIER (7378437). Directora técnica: Nayla Sabbatella. Farmacéutica. www.servier.com.ar. Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.59.256 Última revisión: Julio/2020.

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.



Conozca más sobre nosotros:



1.ONIVYDE EU Summary of Product Characteristics. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9200/smpc>. Last accessed July 2020.

