



# Panorama Actual del Cáncer de Páncreas Metastásico

Abril 2024

Resumen de la Disertación de la  
Dra. Ángela Lamarca sobre  
**El Panorama Actual del  
Cáncer de Páncreas Metastásico**  
en el Simposio Servier durante la  
Reunión Post-San Francisco 2024  
organizado por la AAOOC (Asociación  
Argentina de Oncología Clínica)

## Dra. Angela Lamarca

Médica Oncóloga Consultora

- Departamento de Oncología Médica,  
Instituto Oncohealth
- Instituto de Investigaciones Sanitarias
- Hospital Universitario Fundación Jiménez  
Díaz, Madrid, España



# El cáncer de páncreas, y sobre todo metastásico, tiene el índice de sobrevida más desfavorable de todos los tumores y por lo tanto es un importante desafío en oncología.

## Última actualización de las guías de la ESMO 2023<sup>1</sup>

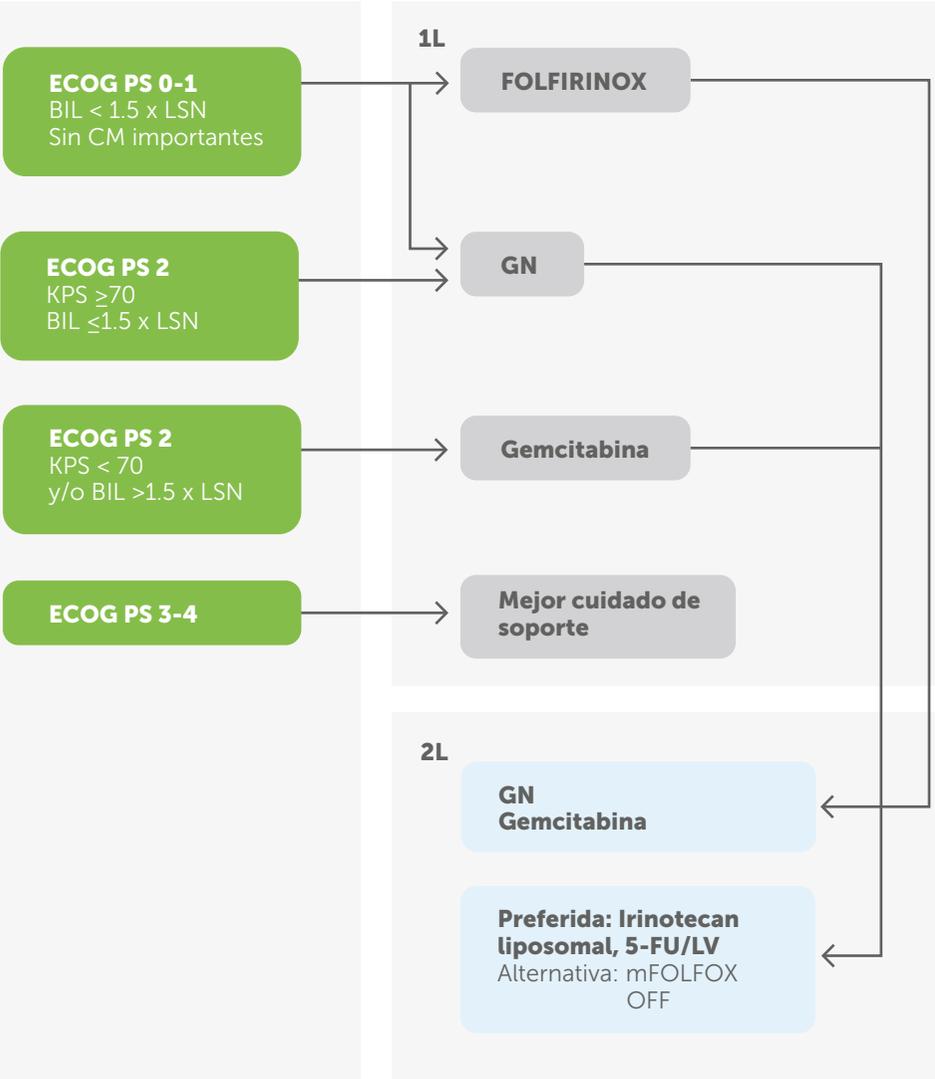
El algoritmo de las guías ESMO 2023 para cáncer de páncreas avanzado en pacientes con ECOG PS 0-1, con una bilirrubina normal y sin otras comorbilidades, propone dos opciones en primera línea (1L): FOLFIRINOX (5-FU/LV, irinotecan, oxaliplatino) o gemcitabina/nab-paclitaxel (GN). Para los pacientes con performance status (PS) de 2, la opción es GN ya que estos pacientes se excluyeron del estudio PRODIGE 2011 (estudio pivotal de FOLFIRINOX). En pacientes con un PS más deteriorado, se recomienda gemcitabina monoterapia y para pacientes con PS entre 3 y 4 no se recomienda ningún tratamiento con quimioterapia (QT), siendo el objetivo un manejo exclusivamente sintomático.

En el contexto de la segunda línea (2L), las opciones terapéuticas dependen de la elección en 1L, de manera que, si se utiliza una QT basada en fluorouracilo (5-FU), las guías recomiendan el uso de gemcitabina monoterapia o GN en 2L. Y en el caso de haber optado por gemcitabina en 1L, la recomendación es combinaciones con 5-FU. La primera opción sugerida es irinotecan liposomal pegilado con 5-FU/LV mientras que otras alternativas son mFOLFOX y OFF. (Fig. 1)

# Guías ESMO 2023

## Cáncer de páncreas avanzado

Figura 1



Adaptado de T Conroy et al. Ann Oncol . 2023 Nov;34(11):987-1002

LSN: Límite superior normal; BIL: bilirrubina; KPS, Karnofsky performance status; LV: Leucovorina; CM: Comorbilidades; GN: gemcitabina/Nab-paclitaxel

Sin embargo, es importante destacar que, aunque la terapia ha ido evolucionando desde gemcitabina monoterapia a combinaciones como GN y FOLFIRINOX, la supervivencia global sigue estando limitada a aproximadamente 12 meses. Esto nos insta a evaluar qué otras alternativas habría, en particular con la medicina de precisión, que está cambiando el paradigma en otras enfermedades. La realidad es que en el cáncer de páncreas, el porcentaje de pacientes con posibles alteraciones plausibles de utilizar una terapia dirigida es muy bajo y muy complicado de encontrar. Por lo tanto una de las necesidades que tenemos actualmente es identificar nuevas dianas.

### **Si tenemos esas limitaciones con la QT y con la medicina de precisión, ¿Cómo vamos a mejorar los resultados en el adenocarcinoma de páncreas metastásico?**

La inmunoterapia en monoterapia en el adenocarcinoma de páncreas no ha demostrado grandes resultados pero un mayor beneficio pareciera viable obtenerse de la combinación de QT con inmunoterapia, aunque todavía queda un extenso recorrido para que realmente sea un estándar en esta patología.

En cuanto a nuevos fármacos, **uno de los que más se ha desarrollado es el irinotecán liposomal pegilado**, cuyos resultados observados en el estudio NAPOLI-3 **sean probablemente una de las novedades más importantes que hemos tenido en cáncer de páncreas en los últimos 12 meses.**

El estudio NAPOLI-3 asignaba a los pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico a recibir en 1L NALIRIFOX, es decir, irinotecán liposomal, oxaliplatino y 5-FU/LV, versus GN.<sup>2,3</sup>

Este estudio es muy importante porque durante muchos años se utilizó únicamente FOLFIRINOX o GN a partir de los resultados de dos estudios fase 3 independientes, pero no se contaba con una comparación del triplete versus doblete para establecer si el primero realmente era superior, y esta es una de las preguntas que se plantean en el NAPOLI- 3.

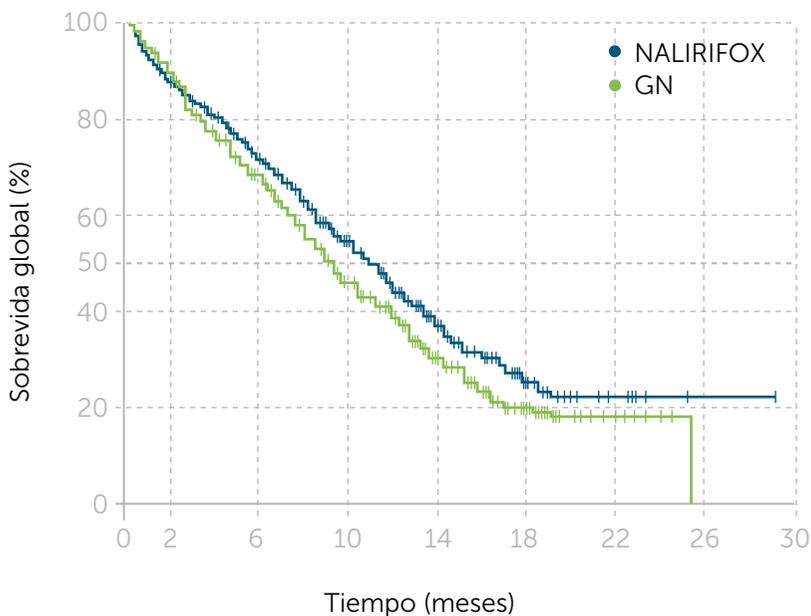
Este estudio mostró un **beneficio estadísticamente significativo en sobrevida global (SG) de NALIRIFOX** con 11,1 meses versus 9,2 meses para GN. (Fig.2)

## NALIRIFOX

### Beneficio en sobrevida global versus GN

11,1 vs 9,2 meses (p: 0.036)

Figura 2



Adaptado de Wainberg Zev A. et al. J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 4) LBA661

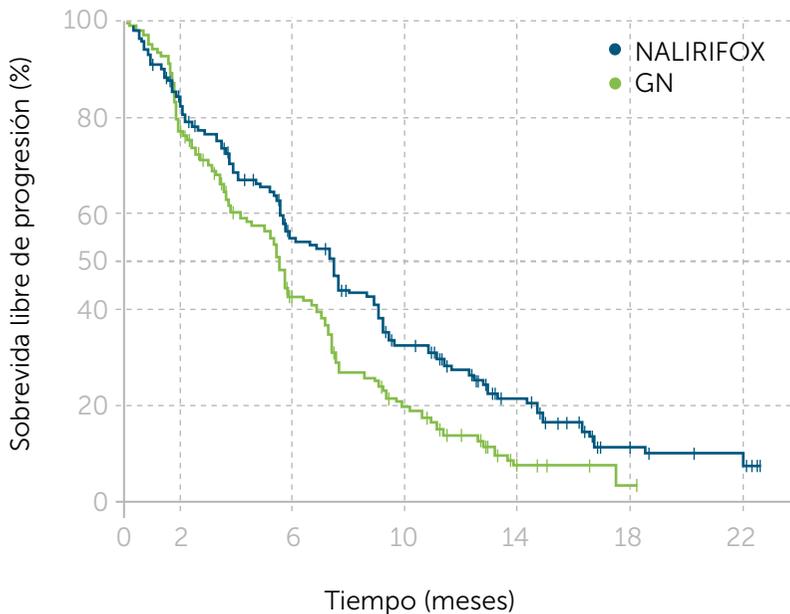
También se observó un **beneficio (HR 0,69) a favor de NALIRIFOX en sobrevida libre de progresión (SLP)**. (Fig. 3)

## NALIRIFOX

Beneficio en sobrevida libre de progresión versus GN

7,4 vs 5,6 meses (HR: 0.69 p: 0.0001)

Figura 3



Así mismo, NALIRIFOX mostró una mayor tasa de respuesta de 41,8% versus 36% para GN. Basado en estos datos, el triplete de irinotecan liposomal pegilado con 5-FU/LV y oxaliplatino obtuvo la aprobación de la EMA el 13 de febrero de 2024 para el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico.

En base a estos resultados surge también la siguiente pregunta:

**¿Los beneficios observados son por el triplete versus el doblete?  
¿O es realmente el uso del irinotecan liposomal pegilado lo que  
marca una diferencia?**

Los resultados del estudio GENERATE<sup>4</sup>, pueden ser importantes para dar respuesta a esta pregunta. Es un ensayo asiático en pacientes con cáncer de páncreas metastásico o recurrente que comparó GN versus FOLFIRINOX con un esquema modificado. No utilizó irinotecan liposomal sino irinotecan convencional. Tenía además otra segunda rama, la cual reemplazaba 5-FU/LV por S-1.

Los resultados fueron sorprendentes ya que no se observó un beneficio a favor del triplete, sino que se observó un beneficio a favor de GN en sobrevida global.

En cuanto a la sobrevida libre de progresión, no se observó una diferencia clara para ninguna de las ramas y las tres se solapan considerablemente en la curva de Kaplan-Meyer.

Es llamativo que, en este ensayo, GN demuestra superioridad versus FOLFIRINOX con una sobrevida global media para GN que no se había observado previamente, alcanzando los 17,1 meses de sobrevida global (SG) versus 14 meses con FOLFIRINOX.

Retomando la pregunta inicial, y considerando los resultados de los estudios NAPOLI-3 y GENERATE, se puede inferir que la formulación liposomal pegilada del irinotecan puede tener un impacto mayor al que se pensaba.

## ¿Qué ocurre en la segunda línea de tratamiento?

En la 2L de tratamiento, el beneficio observado en los estudios es también bastante limitado, con resultados de supervivencia global de 6 meses.

Por ejemplo, el estudio **CONKO-003**<sup>5</sup> incluyó pacientes con progresión de la enfermedad durante el tratamiento de 1L con gemcitabina y fueron asignados aleatoriamente a recibir 5-FU/LV versus oxaliplatino + 5-FU/LV (OFF). Se observó un beneficio a favor de la combinación en SG y en el tiempo hasta la nueva progresión.

Si un paciente no se encuentra apto para una combinación, monoterapia con 5-FU/LV podría ser una alternativa; aunque es habitual un manejo exclusivamente sintomático en pacientes no aptos para un doblete.

## ¿Qué otras alternativas están disponibles?

Una alternativa es el irinotecan liposomal pegilado. Esta combinación fue aprobada en pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas metastásico previamente tratados con una terapia basada en gemcitabina a partir de los resultados del estudio NAPOLI-1.<sup>6</sup>

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir irinotecan liposomal pegilado o 5-FU/LV y, posteriormente, se añadió un tercer brazo con irinotecan liposomal pegilado + 5-FU/LV. Se observó **un beneficio en la supervivencia global, en la supervivencia libre de progresión y en la tasa de respuesta a favor de la combinación de irinotecan liposomal + 5-FU.** (Fig. 4)

## Estudio NAPOLI-1

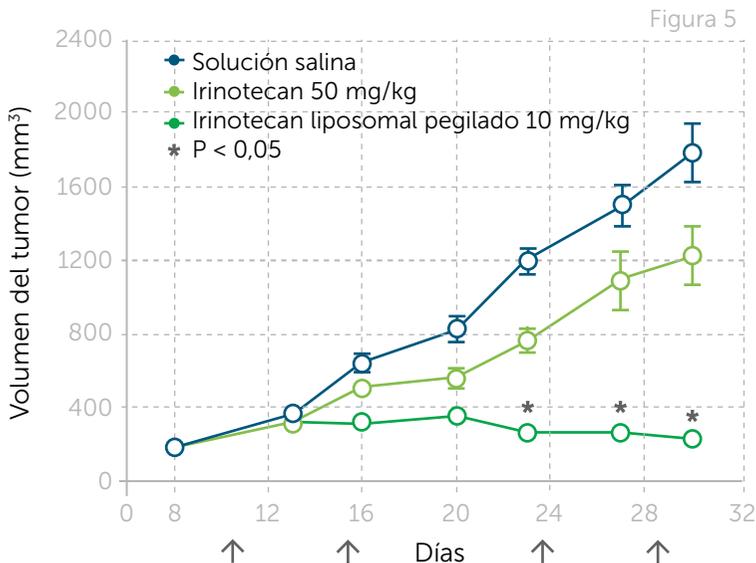
Figura 4

|   | Irinotecan liposomal + 5-FU/LV | 5-FU/LV | Valor de $p$ |
|---|--------------------------------|---------|--------------|
| Sobrevivencia global (meses)              | 6,1                            | 4,2     | 0,0001       |
| Sobrevivencia libre de progresión (meses) | 3,1                            | 1,5     | 0,0001       |
| Tasa de respuesta (%)                     | 16                             | 1       |              |

**La combinación de irinotecan liposomal pegilado + 5-FU/LV no tuvo un impacto negativo en la calidad de vida,** según cuestionarios de EORTC para calidad de vida (evaluación de síntomas y funcionalidad).

Si bien no se cuenta con estudios en este contexto para conocer la respuesta con irinotecan convencional, sí hay datos que evidencian que **el irinotecan y el irinotecan liposomal pegilado no son iguales**, y que presentan claras diferencias en cuanto a la penetración en el tumor y la actividad antitumoral. La publicación de Kalra et al.<sup>7</sup> observa que el irinotecan liposomal pegilado es una formulación de una prodroga que **permite una mayor exposición del fármaco activo, SN-38, dentro del tumor que, en consecuencia, tiene una menor exposición sistémica, un mejor perfil de toxicidad y que permite la llegada de mayor concentración del fármaco**. Como evidencia el artículo, con el irinotecan liposomal pegilado se obtiene una mayor supresión del crecimiento del tumor comparado con el irinotecan convencional. (Fig. 5)

### Menor volumen tumoral con irinotecan liposomal versus irinotecan común



Respuesta tumoral observada en xenoinjerto HT-29.  
Adaptado de Kalra AV et al. Cancer Res; 74(23) 2014

Como conclusión, es importante tener en cuenta que, dadas las opciones limitadas de tratamiento para el cáncer de páncreas metastásico, los datos del estudio NAPOLI-3 para NALIRIFOX en 1L y los datos del NAPOLI-1 para el Irinotecan liposomal pegilado con 5-FU/LV después de la progresión a gemcitabina son los principales cambios que se han obtenido en los últimos años.

## Highlights

- ✓ El estudio NAPOLI-3, en un contexto con pocas alternativas terapéuticas, es una de las novedades más importantes en los últimos meses mostrando el beneficio de NALIRiFOX tanto en SG como en SLP para pacientes con cáncer de páncreas metastásico en 1L que permitió su aprobación por la EMA.
- ✓ Los resultados del estudio NAPOLI-1 brindan una alternativa de tratamiento en pacientes que han recibido gemcitabina, a ser tratados con irinotecan liposomal + 5-FU/LV con beneficios en SG, SLP y tasa de respuesta sin impacto negativo en la calidad de vida.
- ✓ El irinotecan liposomal ha mostrado versus el irinotecan convencional una mayor exposición del fármaco dentro del tumor, con menor exposición sistémica, mejor perfil de toxicidad y mayor supresión del crecimiento del tumor.

# Referencias

1. Conroy T et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023 Nov;34(11):987-1002
2. Wainberg A. et al. NAPOLI-3: A randomized, open-label phase 3 study of liposomal irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nab-paclitaxel + gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC). *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 4; abstr LBA661)
3. O'Reilly E M et al. Liposomal irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nabpaclitaxel + gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC): 12- and 18-month survival rates from the phase 3 NAPOLI 3 trial. *J of Clin Oncol* 41,16 suppl.
4. Ohba A et al. 1616O Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus modified FOLFIRINOX or S-IROX in metastatic or recurrent pancreatic cancer (JCOG1611, GENERATE): A multicentre, randomized, open-label, three-arm, phase II/III trial. *Annals of oncology*, vol 34, suppl 2, s894, 2023
5. Oettle H 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 10;32(23):2423-9
6. Wang-Gillam A 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, (10018), 545-557
7. Kalra AV et al. Preclinical Activity of Nanoliposomal Irinotecan Is Governed By Tumor Deposition and Intratumor Prodrug Conversion. *Cancer Res*; 74(23), 2014

Este artículo es un resumen de la charla dictada por la Dra. Angela Lamarca en el Simposio Servier durante la Reunión Post-San Francisco 2024 organizado por la AAOC (Asociación Argentina de Oncología Clínica).

Cabe destacar que el contenido aquí presentado no ha sido escrito por la Dra. Angela Lamarca, sino que ha sido redactado con el propósito de difundir y resumir los puntos expuestos por ella en dicho evento.

Para más información sobre Onivyde®,  
escanee el código QR

