

NUEVOS TRATAMIENTOS PARA EL ADENOCARCINOMA DUCTAL PANCREÁTICO METASTÁSICO: RETOS Y OPORTUNIDADES

<https://www.medscape.org/interview/metastatic-pdac-spanish>

Ponente 1: Este programa es presentado por Medscape Education Global

Thomas Seufferlein, MD, PhD: Muy buenos días a todos y bienvenidos a este evento de Medscape sobre "Nuevos tratamientos para el adenocarcinoma ductal pancreático metastásico: retos y oportunidades." Me llamo Thomas Seufferlein. Soy catedrático de Medicina en la Universidad de Ulm, en Alemania, y tengo el gran placer de presentarles a Teresa Macarulla. Ella es una campeona local aquí en el Instituto de Oncología Vall d'Hebron, y todos ustedes, por supuesto, la conocen muy bien por sus publicaciones.

Teresa Macarulla, MD, PhD: Gracias.

Dr. Seufferlein: En cuanto a los tratamientos sistémicos del cáncer de páncreas, disponemos por supuesto de quimioterapia citotóxica, y hasta ahora tenemos FOLFIRINOX con todas sus modificaciones; contamos con gemcitabina, gemcitabina + nab-paclitaxel, y 5-fluorouracilo (5-FU)/nanoliposomal-irinotecán (nal-IRI) utilizados sobre todo en segunda o incluso tercera línea. Tenemos algunos tratamientos dirigidos emergentes, como, por ejemplo, para las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* de línea germinal. En el caso de algunas fusiones NTRK, hay tratamientos incipientes para pacientes con mutaciones de *KRAS* en su tumor y también mutaciones de *BRAF*. Y la inmunoterapia sigue siendo un tema abierto en el cáncer de páncreas. Hay muy pocos pacientes, entre 1% y 2%, con inestabilidad de microsatélites (MSI) considerable, pero los inhibidores de puntos de control no han tenido éxito hasta ahora en este padecimiento. El problema con esta enfermedad es que tenemos muchísimas necesidades sin cubrir. No disponemos de métodos de detección eficaces; no podemos prevenir la enfermedad. Los pacientes se presentan en fases avanzadas con síntomas inespecíficos, y tiene características biológicas muy agresivas. Así, a 80% se le diagnostica cáncer avanzado irresecable, y de los que se someten a resección y tratamiento adyuvante, 80% recaen. Así que podemos decir que la resección quirúrgica es un tratamiento local, pero no es la cura definitiva, al menos para la mayoría de los pacientes.

Además, la incidencia está aumentando también debido al envejecimiento de la población. La edad media de diagnóstico es de 70 a 71 años. La tasa de supervivencia a 5 años es solo de 10%, y la supervivencia media de los pacientes con metástasis y sin tratamiento es de solo 3 meses. Se trata, pues, de una enfermedad realmente difícil. Disponemos de una serie de ensayos clínicos de fase 3, con diversas adiciones a la quimioterapia en el contexto avanzado o metastásico que realmente no consiguieron mejorar la supervivencia global o solo añadieron un beneficio marginal. Pensemos en el de gemcitabina + erlotinib, en el que la población global no mejoró realmente mucho, solo hubo una diferencia de 10 días entre el grupo experimental y el de control. Pero el NAPOLI-3 es el primer ensayo de fase 3 en el contexto de primera línea, que realmente muestra algo diferente, y en particular nos ofrece una comparación muy interesante de un protocolo establecido, gemcitabina + nab-paclitaxel, y un protocolo novedoso, un protocolo

triple, irinotecán nanoliposomal + 5-FU/leucovorina y oxaliplatino. Y esto ahora lo va a presentar Teresa.

Dra. Macarulla: Sí. Gracias, Thomas. Así que, efectivamente, en la última reunión de la American Society of Clinical Oncology (ASCO®), el congreso ASCO Gastrointestinal (GI), presentamos los resultados del ensayo NAPOLI-3. Fue un ensayo internacional aleatorizado de fase 3 que puso a prueba la hipótesis de que nal-IRI en combinación con oxaliplatino y 5-FU con dosis reducidas de nal-IRI y oxaliplatino debido a los datos que tenemos en la fase 1 era superior al estándar de gemcitabina y nab-paclitaxel. El criterio de valoración principal de ese ensayo era la sobrevida global.

Así que aquí se pueden ver algunas de las características de los pacientes incluidos en el ensayo. Quiero destacar la mediana de edad de los pacientes incluidos en el ensayo que, como pueden ver, es más o menos la esperada, de 64 a 65 años, pero no había límite de edad en los pacientes incluidos, como pueden ver en esta diapositiva. Además, debo destacar que 80% de los pacientes presentaban metástasis hepáticas, como era de esperar en esta población. Aquí tienen el criterio de valoración principal del ensayo. El ensayo NAPOLI-3 cumplió su criterio de valoración principal, la sobrevida global, como pueden ver aquí, con una mediana de sobrevida global en los pacientes tratados con NALIRIFOX de 11,1 meses, y con una mediana de sobrevida global de 9,2 meses en los que se trataron con gem-nab-paclitaxel, con una hazard ratio de 0,8.

Así que luego en el congreso ASCO GI este año se actualizó, los datos de sobrevida global, y como se puede ver aquí tenemos los datos en 12 y 18 meses. Y de nuevo NALIRIFOX, fue superior al grupo que recibió gem y nab-paclitaxel. Como se puede ver aquí, todos los pacientes incluidos en el análisis de subgrupos se beneficiaron del tratamiento con NALIRIFOX en comparación con gem-nab. Y quiero destacar quizá la edad. Los pacientes de más de 65 años incluidos en el ensayo se beneficiaron de NALIRIFOX en comparación con gem-nab con un hazard ratio de 0,7. Así que es un buen hazard ratio para esta población.

Además, el ensayo fue positivo en el resto de criterios de valoración de la eficacia. La sobrevida libre de progresión (SLP), por ejemplo, con un hazard ratio de 0,8. Y pueden ver aquí que también en ASCO GI se actualizó, la SLP en 1 año y 18 meses. De nuevo, superior en el grupo tratado con NALIRIFOX. La tasa de respuesta también fue superior en el grupo que recibió NALIRIFOX. Y quiero resaltar aquí que fue la tasa de respuesta más alta notificada en cáncer de páncreas, 41% en el grupo asignado a NALIRIFOX, 36% en el grupo asignado a gem-nab. Creo que es un punto importante en este ensayo.

¿Qué hay de la toxicidad? Cabe destacar que la toxicidad hematológica de la combinación triple fue mejor tolerada que en el grupo con gem-nab, pero se notificó una mayor incidencia de toxicidad GI en el grupo que recibió NALIRIFOX, principalmente debido a una diarrea controlable.

Dr. Seufferlein: Muchas gracias, Teresa, por esta rápida pero concisa visión general de los datos del NAPOLI-3. Ahora, por supuesto, el debate es ¿cuáles son las implicaciones clínicas? ¿Cómo cambia esto el panorama del tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer de páncreas metastásico? ¿Cuál es tu opinión?

Dra. Macarulla: Creo que, en primer lugar, tenemos que celebrarlo, porque se trata de un ensayo positivo en cáncer de páncreas. Es tan difícil tener un ensayo positivo que es algo a tener en cuenta. Y creo que es una nueva opción de tratamiento para nuestros pacientes, otra opción de tratamiento. Así que creo que no tenemos que decir que no podemos cambiar uno por otro, sino otra oportunidad para nuestros pacientes.

Dr. Seufferlein: Sí, creo que el elefante en la habitación es FOLFIRINOX, porque numéricamente tenemos una mediana de supervivencia global similar: 11,1 meses. Sin embargo, pienso, ¿con qué frecuencia estamos utilizando FOLFIRINOX cuando tenemos datos sólidos del ensayo PRODIGE? La mayoría de nosotros utilizamos FOLFIRINOX modificado. ¿Tenemos de la versión modificada datos sólidos similares en torno a la supervivencia global?

Dra. Macarulla: Creo que es una pregunta muy importante. Creo que no podemos comparar FOLFIRINOX con NALIRIFOX. Esta no era la intención de este ensayo. La intención de este ensayo es demostrar la superioridad de NALIRIFOX en comparación con gem-nab, ¿no? Así que ese es el primer punto. No podemos comparar. No tenemos comparaciones directas. Pero es cierto, tratamos a la mayoría de nuestros pacientes con FOLFIRINOX modificado. De hecho, ahora los ensayos clínicos en los que se utiliza FOLFIRINOX en el grupo de control se emplea FOLFIRINOX modificado. No tenemos datos maduros y aleatorizados de FOLFIRINOX modificado. Eso es cierto. Así que creo que NALIRIFOX, probablemente algunos pacientes puedan beneficiarse de NALIRIFOX el día que pueda ser aprobado. ¿Por qué? Tal vez para los pacientes que necesitan menos toxicidad. Neurotoxicidad, por ejemplo. La toxicidad hematológica es menor con NALIRIFOX, o por ejemplo, pacientes mayores de 75 años o de 70 años que se quieren tratar con triple combinación, o pacientes que necesitan una tasa de respuesta. Estos son algunos de los grupos de pacientes que probablemente son elegibles para este régimen terapéutico. Así que estoy segura.

Dr. Seufferlein: Entonces, dado que la pauta NALIRIFOX ahora tiene toxicidad controlable, también ha incluido a los pacientes mayores de 65 años, sin límite de edad; ¿qué queda entonces para gem-nab? Porque estos eran los argumentos por los que usábamos gem-nab, es decir, "Bien, podemos usarlo en población anciana". La toxicidad es quizás más controlable. ¿A quién tratarías con gem-nab en ese sentido, dados ahora los datos de NALIRIFOX?

Dra. Macarulla: Creo que, de nuevo, tenemos que utilizar todos nuestros fármacos para nuestros pacientes, porque el cáncer de páncreas es una enfermedad muy compleja. Y creo que también hay pacientes para gem-nab. Por ejemplo, aquellos pacientes con estado funcional 1 + 2 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y aquellos que no creemos que sean elegibles para la triple combinación, y publicamos los datos, por ejemplo, en el ensayo FRAGRANCE con una durabilidad realmente buena de esta pauta de gem-nab en pacientes con ECOG 2, por ejemplo. Así que creo que estos pacientes que son más frágiles, tan frágiles que no pueden tratarse con triple combinación. Así que creo que hemos de usar todos nuestros fármacos para nuestros pacientes, y hay pacientes para los diferentes fármacos, sin duda.

Dr. Seufferlein: Estoy totalmente de acuerdo. Entonces para la población frágil, y esta es una parte sustancial de los pacientes con cáncer de páncreas, todavía existe la opción de gem-nab, pero ahora tenemos una nueva opción, incluso para los pacientes ancianos y aptos, que es NALIRIFOX. Una última pregunta. ¿Consideras que esta pauta de quimioterapia NALIRIFOX puede servir de base para tratamientos complementarios que pueden añadir alguna toxicidad por sí mismos?

Dra. Macarulla: Creo que sí. Especialmente en aquellos, por ejemplo, ensayos en los que se está pensando que añadir algo puede dar un poco de toxicidad hematológica y la toxicidad hematológica de la gente que recibe NALIRIFOX es tan aceptable, así que ¿por qué no? En algunos ensayos, ¿por qué no? Creo que podría ser una buena oportunidad, sí.

Dr. Seufferlein: Es una perspectiva interesante también para futuros ensayos. Pasamos de la quimioterapia actual a los nuevos tratamientos sistémicos dirigidos para el cáncer de páncreas. Hay dos ejemplos destacados. Uno es el tratamiento de los tumores no tratables, los tumores con mutación de *KRAS* y los tumores sin mutación de *RAS*. Sólo quiero referirme brevemente a

ello. Hay mutaciones con potencial impacto terapéutico en menos del 5% de los casos de cáncer de páncreas cuando se trata de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* de línea germinal. En una población caucásica normal, entre 3% y 4%, por supuesto, en la costa este de Estados Unidos. Pero también en Israel es mucho mayor. Tenemos entonces los pacientes con una mutación G12C de *KRAS*. Esto es sólo de 1% a 2%. Será completamente diferente cuando tengamos la mutación G12D. Esto es realmente importante, más del 40% en el cáncer de páncreas.

Luego tenemos este grupo de las poblaciones sin mutación de RAS, alrededor de 8% a 10%. Se caracterizan por fusiones, por fusiones NTRK, fusiones RET, fusiones energéticas, pero también por alteraciones en la vía de la cinasa ERK/MAPK y amplificaciones de receptores de factores de crecimiento como el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), así que hay bastante a lo que podríamos dirigirnos. En mi opinión, deberíamos definir la población analizando la expresión de mutaciones de *KRAS*. Y si hay un *KRAS* sin mutación, esa es definitivamente una población en la que merece la pena la secuenciación de nueva generación (NGS) y la secuenciación de ARN, solo para asegurarnos de que no pasemos por alto mutaciones que ya podemos tratar.

En cuanto a la G12C, sotorasib y el cáncer de páncreas metastásico con mutación G12C, ya hemos visto los datos. Se han publicado en *New England Journal of Medicine*. Esto es bastante impresionante en la enfermedad avanzada, es decir, sobrevida libre de progresión de 4 meses y sobrevida global de casi 7 meses. Curiosamente, también debido a la especificidad del inhibidor, se trata principalmente de efectos tóxicos de bajo grado en esta población fuertemente pretratada. Consisten en diarrea y fatiga, pero no son en realidad graves. Y por lo tanto esto es en verdad una buena noticia para esta pequeña población, pero vale la pena analizarlo. Cuando se hace un análisis de *KRAS*, se descubren los tipos sin mutación, pero también los mutados. Y hay otro fármaco, adagrasib en el cáncer de páncreas con mutación G12C de *KRAS*. También se observan muy buenas respuestas y una prolongación de la sobrevida libre de progresión, así como de la sobrevida global. Hay que tener en cuenta que se trata de estudios de un solo grupo, no aleatorizados, pero se están llevando a cabo los ensayos aleatorizados. Lo más probable es que los ensayos aleatorizados en el futuro, y ya se han hecho, examinen combinaciones, porque sabemos que al menos cuando se utiliza como agente único hay un perfil de mutación de resistencia muy rápido en los tumores.

El cáncer de páncreas es un tumor muy dinámico, muy plástico, que se adapta muy fácilmente a cualquier manipulación que hagamos. Lo sabemos por la quimioterapia, pero también por los fármacos de acción molecular específica. Así que las combinaciones pueden ser el camino a seguir. Y las fusiones NTRK, sabemos que larotrectinib y entrectinib tienen aprobación, aprobación como tratamiento tumoral agnóstico para fusiones NTRK, pero es sólo el 1%, aunque es una muy buena tasa de respuesta. Entonces, si se encuentra una fusión, puede darse tratamiento dirigido, lo mismo que con las fusiones RET. Y las fusiones NRG son particularmente interesantes. Ahora tenemos dos compuestos, zenocutuzumab y seribantumab, que funcionan bien en este subgrupo concreto de pacientes, que sólo se encuentra en la población de pacientes con cáncer de páncreas sin mutación de *KRAS*. Pero también tenemos otros conceptos en la mutación de línea germinal, pacientes con una mutación de *BRCA1* o *BRCA2* de línea germinal en Y estos son los datos del ensayo POLO. Teresa, preséntanos rápidamente los datos y recordatorios sobre los resultados de POLO.

Dra. Macarulla: El ensayo POLO fue el primer y único ensayo con biomarcadores positivos en cáncer de páncreas. Así que los pacientes con mutaciones de *BRCA 1* o *2* de línea germinal que no avanzaron a la quimioterapia a base de platino, pudieron ser aleatorizados para ser tratados con olaparib y placebo. En el ensayo, el criterio de valoración principal era la SLP, y como se puede ver aquí, el ensayo cumplió dicho criterio con una SLP positiva con un hazard

ratio de 0,5. Sin embargo, esto no se tradujo en un impacto en la supervivencia global. ¿Por qué? Probablemente porque el ensayo no tiene potencia para demostrar una ventaja en la supervivencia global. Sin embargo, si se observa la tasa de supervivencia global a 3 años, se puede ver que es mayor, 33% en el grupo tratado con olaparib comparado con 17% en el grupo de control. Así que eso es algo que es importante saber. Y finalmente, no encontramos ningún problema de nuevos efectos adversos con olaparib en el ensayo POLO.

Dr. Seufferlein: Creo que POLO es un gran paso adelante, pero también nos muestra que incluso cuando tenemos un biomarcador seguimos teniendo heterogeneidad, porque tenemos pacientes con olaparib durante años. Pero también tenemos pacientes en tratamiento de mantenimiento que tienen progresión rápida, y eso se ve en las curvas de Kaplan-Meier. ¿Tienes alguna información sobre cómo diferenciar a la población con mutaciones de *BRCA1* o *BRCA2* en línea germinal con respecto a biomarcadores adicionales que puedan guiarnos sobre quiénes son los superrespondedores y quiénes son los pacientes que necesitan algo más?

Dra. Macarulla: Sí. Lamentablemente, no tenemos esta respuesta. Nos gustaría tenerla. No sabemos por qué hay pacientes con mutaciones de *BRCA* en línea germinal que presentan progresión en la primera tomografía computarizada (TC) y por qué hay pacientes tratados durante 2-3 años. Aún no lo sabemos. Lo que estamos tratando de ver si esta estrategia puede funcionar en otras alteraciones, en otras alteraciones de la respuesta al daño del ADN (DDR), y hoy en día no está tan claro. Quizá en las mutaciones centrales, como *PALB2* u otras más, puedan funcionar y quizá podamos tratar a más pacientes. Pero hoy en día no disponemos de estos datos, lamentablemente.

Dr. Seufferlein: En tu práctica asistencial, cuando tiene pacientes que cumplen los criterios de POLO y se encuentran estables al menos durante menos de 16 semanas con el tratamiento a base de platino, ¿les darías tratamiento de mantenimiento o asumirías una conducta expectante? ¿Qué haces con estos pacientes en tu consulta?

Dra. Macarulla: No. Sí, absolutamente. El paciente presentaba mutaciones de *BRCA* en línea germinal, trato sólo a los pacientes con quimioterapia durante 16 semanas y luego empiezo con olaparib. Sí, por supuesto. Creo que es una buena estrategia para el paciente detener la quimioterapia. Y entonces la calidad de vida del paciente con olaparib, es tan buena, que evita toda la toxicidad de la quimioterapia. Así que creo que es una buena estrategia.

Dr. Seufferlein: Con eso, creo que hemos visto mucho por venir en el cáncer de páncreas. Por fin hemos visto datos completamente nuevos, sobre todo en la fase 3, con nuevas combinaciones de quimioterapia. Creo que son buenas noticias para los pacientes. Por fin podemos hacer más. También hay estrellas en el horizonte con respecto a los fármacos dirigidos, como los que se dirigen a *KRAS*. Esperamos, por supuesto, que el tratamiento dirigido a la mutación G12D de *KRAS* también dé buenos resultados, porque ampliaría la población que podríamos tratar. Pero también hemos observado datos muy interesantes en la población con mutaciones *BRCA1* o *BRCA2* en línea germinal y también en la población sin mutación de *RAS*, que se presenta como un subgrupo interesante que debería identificarse y al que habría que abordar con tratamiento dirigido. Y con esto, me gustaría darte las gracias, Teresa, por esta maravillosa interacción, este debate tan agradable. Y gracias a todos por su atención. Por favor, háganos llegar sus comentarios. Muchas gracias y que tengan un buen día.

Esta transcripción no ha sido revisada.

Exención de responsabilidad

Este documento es para fines educativos únicamente. No se otorgarán créditos de Formación médica continuada (Continuing Medical Education, CME) por leer el contenido del presente documento. Para participar en esta actividad, visite www.medscape.org/viewarticle/995785

Si tiene preguntas relacionadas con el contenido de esta actividad educativa, comuníquese con el proveedor de la misma escribiendo a CME@medscape.net.

Para obtener asistencia técnica, comuníquese con CME@medscape.net

La actividad educativa presentada anteriormente puede involucrar situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que aparecen en estas situaciones son ficticios y no se pretende ni debe inferirse ninguna asociación con ningún paciente real.

El material presentado aquí no necesariamente refleja los puntos de vista de Medscape, LLC ni de las compañías que apoyan programas educativos en medscape.org. Estos materiales pueden analizar productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. y usos no aprobados de productos aprobados. Se debe consultar a un profesional de atención médica calificado antes de utilizar cualquier producto terapéutico analizado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de brindar tratamiento a pacientes o emplear cualquier medicamento descrito en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2023 Medscape, LLC