



COMUNICACIONES BREVES

Nab-Paclitaxel asociado a gemcitabina en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: experiencia de uso

Elena Ferris Villanueva¹, Mónica Martínez Penella², Pablo Cerezuela Fuentes³,
Rocío Guerrero Bautista¹, Andrés García Márquez¹ y María Del Carmen Mira Sirvent²

¹Servicio de Farmacia. Residente Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena. ²Servicio de Farmacia. Farmacéutica Especialista Adjunta. Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena. ³Servicio de Oncología. Facultativos Especialista Oncología. Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena. España.

Resumen

Objetivo: Describir los resultados obtenidos en el uso de *nab*-paclitaxel y gemcitabina en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastático.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se seleccionaron pacientes en tratamiento con *nab*-paclitaxel asociado a gemcitabina entre enero 2013 y enero 2014. Se recogieron datos demográficos y clínicos.

Resultados: Se incluyeron 15 pacientes (edad media: 59,4 ± 10,3 años). Todos ellos recibieron la combinación de *nab*-paclitaxel y gemcitabina en primera línea para la enfermedad metastásica. Nueve recibieron tratamiento adyuvante antes de que la enfermedad fuera metastásica, siendo la media de líneas de tratamiento previamente al uso de la combinación de 1,1. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,6 meses (IC 95%: 4,44 - 8,03). Sólo dos pacientes suspendieron el tratamiento por toxicidad.

Conclusiones: El tratamiento con *nab*-paclitaxel y gemcitabina en nuestros pacientes ha resultado en una supervivencia libre de progresión similar a la de los ensayos clínicos publicados, presentando además una buena tolerancia

Nab-Paclitaxel plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: experience of use

Abstract

Objective: To evaluate the results obtained with the combined use of *nab*-paclitaxel and gemcitabine in the treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma.

Materials and methods: Retrospective observational study. Patients treated with *nab*-paclitaxel and gemcitabine between January of 2013 and January of 2014 were selected. Demographical and clinical data were gathered.

Results: 15 patients (mean age 59,4 ± 10,3 years) were included. All patients received the combination of *nab*-paclitaxel and gemcitabine in first-line metastatic disease. Nine received adjuvant treatment before the disease was metastatic. The median progression-free survival rate with combined *nab*-paclitaxel and gemcitabine was 5,6 months (95% CI: 4,44 - 8,03). In two patients the treatment was stopped due to toxicity.

Conclusions: The treatment with *nab*-paclitaxel and gemcitabine in our patients resulted in progression-free survival rates similar to those published in clinical trials with good treatment tolerability.

PALABRAS CLAVE

Nab-paclitaxel; Gemcitabina; Adenocarcinoma de páncreas; Abraxane

KEYWORDS

Pancreatic adenocarcinoma; Gemcitabine; Abraxane; Nab-paclitaxel

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elefevi@msn.com (Elena Ferris Villanueva).

Introducción

El adenocarcinoma de páncreas (APC) constituye una de las enfermedades más agresivas representando un importante problema de salud desde principios del siglo ^{xxi}. Su alta tasa de mortalidad refleja un diagnóstico tardío, la presencia de metástasis precoces y una mala respuesta a los tratamientos disponibles². Ocupa la cuarta posición en causas de muerte asociadas al cáncer en Europa y Estados Unidos¹. Entre los síntomas iniciales destacan la aparición de diabetes, ictericia indolora, dolor abdominal, pérdida de peso o desarrollo de trombosis venosa profunda^{3,4}. En estadios iniciales, potencialmente resecables, la resección quirúrgica puede constituir para algunos pacientes un procedimiento curativo; sin embargo, la mayoría de los pacientes no son candidatos a una cirugía con intención radical y, cuando se realiza, desarrollan metástasis poco tiempo después de la intervención².

Del arsenal terapéutico disponible en oncología, los taxanos (paclitaxel y docetaxel) destacan por ser fármacos ampliamente utilizados⁵. Debido a la escasa solubilidad acuosa de paclitaxel, es necesario el uso de agentes vehiculizantes como el aceite de ricino polioxielilado (Cremophor®) y el etanol^{5,6}. Sin embargo, el uso de Cremophor® se asocia al desarrollo de neurotoxicidad y reacciones de hipersensibilidad, requiriendo premedicación con antihistamínicos y esteroides, para evitar ésta última⁵⁻⁷.

Con el fin de aumentar la biodisponibilidad y el índice de penetración en el tumor, se han diseñado diversas formulaciones novedosas en base a la nanotecnología (nanopartículas a base de albúmina, liposomas y nanopartículas poliméricas)⁵. Paclitaxel unido a nanopartículas de albúmina (*nab*-paclitaxel; Abraxane®) es una fórmula innovadora que aporta varias ventajas sobre el empleo de Cremophor®: un menor tiempo de administración, que resulte innecesario la premedicación con esteroides al carecer de reacciones de hipersensibilidad, evita las micelas de Cremophor® que secuestran el paclitaxel en el suero disminuyendo su biodisponibilidad, y la interacción con los receptores de albúmina de la matriz extracelular consigue una mayor concentración de paclitaxel dentro de la célula tumoral⁸.

En la actualidad, *nab*-paclitaxel en combinación con gemcitabina está indicado en el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con APC metastásico, habiendo demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en comparación con gemcitabina en monoterapia⁹.

El objetivo de este estudio es describir nuestra experiencia en el uso de *nab*-paclitaxel asociado a gemcitabina en el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico y los resultados obtenidos con dicha terapia, tanto a nivel de efectividad como de toxicidad.

Método

Estudio retrospectivo observacional de pacientes diagnosticados de APC metastásico tratados con *nab*-paclitaxel asociado a gemcitabina (dosis de *nab*-paclitaxel de 125 mg/m² vía intravenosa y 1000 mg/m² vía intravenosa de gemcitabina los días 1, 8 y 15 cada ciclo, en ciclos de 28 días) en un hospital de tercer nivel asistencial entre enero de 2013 y enero de 2014. Se diseñó una base de datos donde se recogieron datos demográficos (sexo, edad) y clínicos (diagnóstico, estado funcional -ECOG-, estadio, localización de las metástasis, líneas de quimioterapia previas, fecha del diagnóstico, fecha de inicio de tratamiento, ciclos recibidos, fecha de progresión, motivos de reducción de dosis o supresión, CA 19.9, efectos adversos y grado de toxicidad según NCI (CTCAE v.4)¹⁰). La variable principal utilizada para la evaluación de la efectividad del tratamiento fue la SLP definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de inicio del tratamiento con *nab*-paclitaxel y gemcitabina hasta la fecha en la que el médico determina que la enfermedad ha progresado o la fecha en la que el paciente fallece por cualquier causa (lo que ocurra antes). Con el objetivo de estandarizar los criterios de respuesta se utilizó el sistema RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)¹¹. Los datos fueron obtenidos del programa de prescripción electrónica oncológico Oncofarm® y de la historia clínica mediante la aplicación informática Selene®. Para el tratamiento estadístico de los datos se empleó el programa SPSS statistics® v.20. Se obtuvieron la media y la desviación estándar de las variables cuantitativas y la frecuencia (porcentaje) para las variables cualitativas, y se calculó la mediana de SLP de los pacientes mediante la metodología de Kaplan-Meier. Las curvas de SLP se compararon con el test de Log-Rank, considerando como diferencia significativa un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyó un total de 15 pacientes, 6 eran hombres y 9 eran mujeres, todos diagnosticados de cáncer de páncreas en estadio IV (Tabla 1) y tratados con la combinación de *nab*-paclitaxel y gemcitabina. La edad media fue de $59,4 \pm 10,3$ años. Todos los pacientes presentaban metástasis (hepáticas -40%- y pulmonares -26%-). En cuanto al estado general al inicio del tratamiento, todos presentaban ECOG ≤ 2 (0-1: 86,7%, ECOG 2: 13,3%).

Todos los pacientes recibieron la combinación en primera línea para la enfermedad metastásica, tres de los cuales fueron aprobados como tratamiento fuera de ficha técnica ya que su uso en primera línea se solicitó antes de su aprobación por la EMA para esta indicación. Nueve recibieron tratamiento adyuvante antes de que la enfermedad fuera metastásica, siendo la media de líneas de tratamiento recibidas previamente de 1,1. De estos pacientes todos, excepto uno, recibieron previamente

Tabla 1

Paciente	Edad (años)	Fecha de diagnóstico	Fecha inicio Nab-paclitaxel + gemcitabina	Nº líneas anteriores	Tratamiento previo	Duración de tratamiento (meses)	Efectos adversos
1	62	Nov-10	En-13	1	Gemcitabina monoterapia	6	Artralgias, neuropatía
2	47	En-13	Jun-13	2	Gemcitabina + Capecitabina	5	Neutropenia, neuropatía
3	66	Abr-13	Jun-13	1	Gemcitabina + capecitabina	11	
4	70	Abr-12	May-13	1	Gemcitabina monoterapia	1	Artralgias
5	44	Abr-11	Jun-13	1	5-fluorouracilo	12	Astenia, estreñimiento, artralgias, neuropatía
6	77	May-13	Nov-13	1	Gemcitabina monoterapia	7	Astenia, náuseas
7	56	Oct-13	Oct-13	0		3	Estreñimiento, náuseas, astenia
8	54	Feb-12	Nov-13	1	Gemcitabina + capecitabina	11	Diarrea, astenia, artralgias
9	46	Mar-13	Mar-13	0		8	Diarrea, vómitos
10	61	Abr-10	Oct-13	1	Gemcitabina + capecitabina	5	Náuseas, fiebre
11	75	Nov-13	Nov-13	0		7	Neutropenia, astenia, náuseas, vómitos, artralgias
12	53	Mar-13	Mar-13	0		5	Estreñimiento, astenia, sequedad cutánea, artralgias, neuropatía
13	65	Sep-13	Sep-13	0		3	
14	48	Sep-11	Jul-13	1	Gemcitabina + capecitabina	3	Neuropatía, náuseas, vómitos
15	68	Jun-13	Jun-13	0		7	Dolor abdominal, astenia, neutropenia, diarreas

gemcitabina, bien en monoterapia (n=3) o asociado a otro fármaco (capecitabina) (n=5). La mediana de SLP de todos los pacientes fue de 5,6 meses (IC 95%: 4,4 -8,03) (Fig. 1). En diez pacientes se suspendió el tratamiento por progresión de la enfermedad, en dos pacientes por mala tolerancia al esquema, otros dos pacientes seguían en tratamiento en el momento de cerrar el estudio, con una SLP de 11 y 8 meses, respectivamente; y un paciente falleció sin completar el primer ciclo.

En relación a la seguridad del tratamiento, los efectos adversos más frecuentes fueron alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea, en un 93,3% de los pacientes), neutropenia (86,6%), astenia (46,6%), artralgias (40%), neuropatía periférica (33,3%), y sequedad cutánea (6,6%). La mayoría de éstos fueron grado 1-2 (Tabla 2). En dos casos se suspendió el tratamiento: un paciente por toxicidad digestiva, con diarrea grado 2 y emesis grado 2, tras una media de

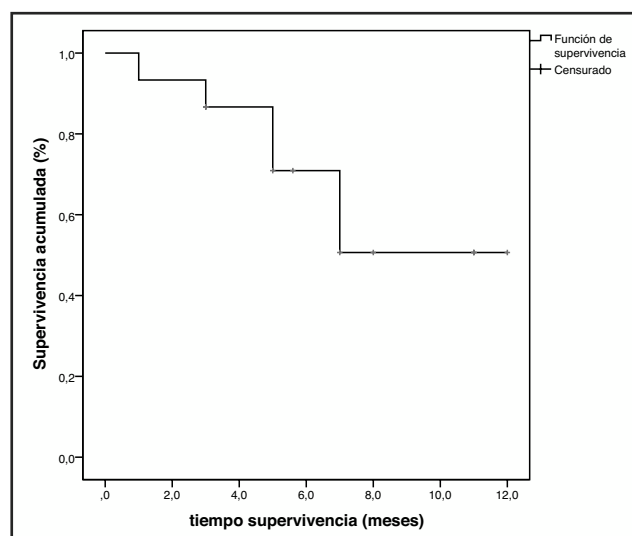


Figura 1.

Tabla 2

Reacciones adversas (CTCAE.v4)		
Efecto adverso	Número de pacientes	%
<i>Náuseas</i>		
Grado 1	4	26.6
Grado 2	1	6.6
Grado 3	0	
Grado 4	0	
<i>Vómitos</i>		
Grado 1	2	13.3
Grado 2	1	6.6
Grado 3	0	
Grado 4	0	
<i>Diarrea/Estreñimiento</i>		
Grado 1	5	33.3
Grado 2	1	6.6
Grado 3	0	
Grado 4	0	
<i>Astenia</i>		
Grado 1	7	46.6
Grado 2	0	
Grado 3	0	
Grado 4	0	
<i>Artralgias</i>		
Grado 1	6	40
Grado 2	0	
Grado 3	0	
Grado 4	0	
<i>Neuropatía periférica</i>		
Grado 1	4	26.6
Grado 2	0	
Grado 3	1	6.6
Grado 4	0	
<i>Neutropenia</i>		
Grado 1	7	46.6
Grado 2	2	13.3
Grado 3	4	26.6
Grado 4	0	
<i>Sequedad cutánea</i>		
Grado 1	1	6.6
Grado 2	0	
Grado 3	0	
Grado 4	0	

7 meses de tratamiento, y un paciente por neurotoxicidad grado 3, tras 5 meses de tratamiento.

Discusión

El APC metastático es uno de los tumores más agresivos con limitadas opciones de tratamiento. El uso de gemcitabina en monoterapia ha sido el tratamiento habitual durante varias décadas¹². La adición de erlotinib

aumenta discretamente la mediana de SG de 5,9 a 6,2 meses¹³, aunque su uso no ha sido claramente aceptado en la práctica clínica habitual debido, además, a la aparición de toxicidad precoz (rash, diarrea)^{13,14}.

Conroy *et al.*¹⁵ demostraron en un estudio prospectivo y aleatorizado de 342 pacientes con APC metastático que el esquema FOLFIRINOX (combinación de 5-FU, oxaliplatino e irinotecan), incrementaba la mediana de SG de 6,8 a 11,1 meses comparado con gemcitabina en monoterapia (HR=0,57, IC95% 0,45-0,73). No obstante, dicho esquema aumenta la toxicidad hematológica y gastrointestinal, y además, el ensayo excluye a pacientes con ECOG 2 o > 75 años¹⁵. Por este motivo, actualmente, una buena parte de los pacientes son tratados con regímenes que incluyen gemcitabina^{16,17}.

Nab-paclitaxel es una formulación de nanopartículas de paclitaxel unido a albúmina que ha demostrado recientemente mejoras significativas en la supervivencia de los pacientes con APC metastático cuando se combina con gemcitabina. El estudio MPACT de Von Hoff *et al.*¹⁸, realizado en 861 pacientes, demostró que el uso de la combinación de *nab*-paclitaxel y gemcitabina incrementaba la mediana de SG de 6,7 a 8,5 meses y la mediana de SLP de 3,7 a 5,5 meses, con respecto a gemcitabina en monoterapia. Es de destacar que en este ensayo, un 10% de los pacientes eran ≥ 75 años y un 8% presentaban un ECOG 2. En nuestro estudio, la mediana de SLP fue de 5,6 meses, muy similar a la obtenida en el estudio de Von Hoff.

Respecto a los efectos adversos observados en nuestros pacientes el más frecuente ha sido la toxicidad gastrointestinal, 93,3%, manifestada con diarrea o estreñimiento, náuseas y vómitos. Estos efectos adversos fueron generalmente bien tolerados en los pacientes de nuestro estudio, salvo en dos de los 15 pacientes analizados (13,3%) que obligó a suspender el tratamiento, no obstante los síntomas gastrointestinales también podrían deberse, al menos en parte, a la progresión de la enfermedad, o a los síntomas asociados a la enfermedad.

El perfil de toxicidad presentado por los pacientes tratados en nuestro estudio no difiere del comunicado previamente, siendo los efectos secundarios más frecuentes la diarrea o el estreñimiento, las náuseas y vómitos, la neutropenia, las artralgias y la neuropatía. No obstante, cabe destacar que la intensidad de los mismos fue algo inferior en nuestro ensayo, destacando la menor aparición de efectos hematológicos graves (grado 3), pudiendo estar relacionado este hecho con el uso de factores estimulantes de colonias en la mayoría de estos pacientes.

Como limitaciones de este estudio pueden mencionarse el número de pacientes y su carácter retrospectivo, que impide obtener otra información, como la medición de la calidad de vida durante el tratamiento combinado. Por otro lado, la heterogeneidad de los regímenes de tratamiento utilizados en los pacientes de este estudio,

y el escaso tiempo de observación no permite obtener datos de supervivencia global.

Como conclusión, podemos decir que el tratamiento con nab-paclitaxel y gemcitabina en nuestra experiencia resultó en una SLP similar a la obtenida en el ensayo clínico pivotal. El perfil de efectos adversos observado no difiere al publicado ni al descrito en ficha técnica, por lo que consideramos que es una opción generalmente bien tolerada en pacientes con cáncer de páncreas que han progresado al tratamiento adyuvante o reciben el tratamiento en primera línea metastásica.

Bibliografía

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11-30.
2. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rouiger P. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(Supl 7):vii33-vii40.
3. Watanabe I, Sasaki S, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Oda T, et al. Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. *Pancreas* 2004;28:160-5.
4. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol.* 2004;5:655-63.
5. Chiorean EG, Von Hoff DD. Taxanes: impact on pancreatic cancer. *Anticancer Drugs.* 2014 May;25(5):584-92.
6. Robinson DM, Keating GM. Albumin-bound paclitaxel: in metastatic breast cancer. *Drugs.* 2006;66(7):941-8.
7. Ma WW, Hidalgo M. The winning formulation: the development of paclitaxel in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(20):5572-9.
8. Desai N, Trieu V, Yao Z, Louie C, Ci S, Yang A, et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clin Cancer Res.* 2006;12(4):1317-24.
9. Ficha técnica Abraxane® (nab-paclitaxel). Última actualización 11 enero 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000778/WC500020435.pdf
10. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0; Mayo 2009, (acceso Septiembre 2014). Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-.5x11.pdf
11. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:205-16.
12. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15:2403-13.
13. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figuer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:1960-6.
14. Miksad RA, Schnipper L, Goldstein M. Does a statistically significant survival benefit of erlotinib plus gemcitabine for advanced pancreatic cancer translate into clinical significance and value? *J Clin Oncol.* 2007;25:4506-7.
15. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817-25.
16. Bendell JCBS, Green MR, Willey J, Lemke KE, Marshall J. Immediate impact of the FOLFIRINOX phase III data reported at the 2010 ASCO Annual Meeting on prescribing plans of American oncology physicians for patients with metastatic pancreas cancer (MPC). *J Clin Oncol.* 2011;29 (Suppl 4;Abstract 286).
17. Gill S, Ho MY, Kennecke HF, Renouf DJ, Cheung WY, Lim HJ. Defining eligibility of FOLFIRINOX for the first-line metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPC) in the province of the British Columbia: a population based retrospective study. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):e14588.
18. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1691-703.