

Comentario CTO.

Clinical & Translational Oncology



Open-label trial on efficacy and security of treatment with gemcitabine and oral modulation with tegafur and levofolinic acid (GEMTG) in patients with advanced pancreatic cancer

El cáncer de páncreas (CP) exocrino constituye el 3% de todos los cánceres y es la cuarta causa de muerte por cáncer en los países occidentales¹. Debido a la dificultad de diagnosticarlo en una situación precoz, a su agresividad y a la falta de terapias sistémicas eficaces, la supervivencia a 5 años es inferior al 5%².

El cáncer de páncreas se puede dividir en tres grupos: localizado, localmente avanzado (CPLA) y metastático. Solo el 10% de los pacientes debutan con enfermedad localizada, mientras que 40%-45% tienen un tumor localmente avanzado irresecable y otro 40-45% se presentan con metástasis a distancia. La mediana de supervivencia global (SG) es de 6 a 9 meses y de 3 a 6 meses para el CPLA y el CP metastático, respectivamente³. El término "cáncer de páncreas avanzado" (CPA) engloba al CPLA y al CP metastático.

En 1997, la gemcitabina (GEM) se convirtió en el tratamiento estándar del CPA al demostrar mayor eficacia que el 5-Fluorouracilo (5FU) en bolo⁴. Sin embargo, la gemcitabina tiene una actividad muy modesta, con tasas de respuestas (RR) muy bajas y supervivencias cortas. Para intentar mejorar los resultados de la gemcitabina en monoterapia se han investigado las combinaciones de GEM con otros agentes de quimioterapia

(QT), regímenes sin GEM o fármacos dirigidos contra las dianas celulares.

En este artículo del Clinical Translational Oncology, C. Pericay y col. presentan los resultados de su estudio fase II de Gemcitabina, Tegafur y ácido folínico (LV) en 40 pacientes con cáncer de páncreas avanzado. La tasa de respuestas fue de 22.5% con un tiempo a la progresión (TTP) de 3.8 meses y una supervivencia global de 6.3 meses (IC95% 4-7). El esquema fue bien tolerado siendo las toxicidades grado 3-4 más frecuentes la astenia (30%), las alteraciones hepáticas (25%), la diarrea (15%) y la mucositis (12%).

Otros autores han investigado diversas combinaciones de gemcitabina y fluoropirimidinas. En un estudio fase III, Berlín y col⁵ no observaron beneficio al combinar 5FU bolo con gemcitabina (RR 6.9%, TTP 3.4 meses y SG 6.7 meses) y, además, la tolerancia fue peor. La combinación de gemcitabina y capecitabina fue explorada en dos estudios fase III^{6,7}, siendo la tasa de respuestas del 10% y 19% ($p=0.34$ en los dos casos), con un TTP de 4.3 meses ($p=0.10$) y 5.3 meses ($p=0.004$). Sin embargo, no se alcanzó una mejoría significativa en la supervivencia global (8.4 meses ($p=0.23$) y 7.1 meses ($p=0.08$)). La tabla 1 resume los datos de actividad de estas combinaciones.

Tabla 1. Eficacia de combinaciones de gemcitabina y fluoropirimidinas

	Esquema	RR	TTP (meses)	TTP (meses)
Pericay y col	GEM+Tegafur+LV	22.5%	3.8	6.3
Berlín y col	GEM+5FU bolo	7%	3.4	6.7
Herrmann y col	GEM + capecitabina	10%	4.3	8.4
Cunningham y col	GEM + capecitabina	19%	5.3	7.1

Clin Transl Oncol (2011) 13:61-66
DOI 10.1007/s12094-011-0618-9

RESEARCH ARTICLES

Open-label trial on efficacy and security of treatment with gemcitabine and oral modulation with tegafur and levofolinic acid (GEMTG) in patients with advanced pancreatic cancer

Carlos Pericay Pijuanne · Pilar Escudero Emperador · Román Bastús Píndols · Juan Manuel Campos Cervera · Gaspar Esquerdo Gallana · Manuel Galbén Castillo · Jordi Alfaro Gamero · Emma Dotor Navarro · Aleydis Piva Gatell · Inmaculada Gouach Jordán · Eugeni Saizí Grau on behalf of the ACROSS group

Abstract

Aim Advanced pancreatic cancer has a bad prognosis, with a median overall survival (OS) no longer than 4–6 months. Since the end of last century, monotherapy with gemcitabine has remained the elective therapy, but new schedules are needed in order to improve these results. We aim to evaluate the efficacy of tegafur and levofolinic acid (LV) associated with gemcitabine, as well as its toxicity, progression-free survival and OS in advanced pancreatic cancer.

Patients and methods An open-label, multicentric, prospective, non-controlled trial was carried out on patients with advanced or disseminated pancreatic cancer. Gemcitabine 1250 mg/m² was administered on the 1st and 8th days of the cycle, tegafur 750 mg/m²/day for 21 consecutive days and LV 25 mg/day continuously, every 28 days, with a maximum of six cycles. The primary variable was tumour overall response rate (ORR). Secondary, time to progression (TTP), OS and scheme toxicity were determined.

Results Forty patients were recruited; the male/female ratio was 30:10, with a mean age of 61 years. Forty percent had a Karnofsky index of 90% or 100%. Only 11 patients (27%) completed the six cycles of treatment, but more than 50% received three or more cycles. Dose intensity was 89.56% for gemcitabine and 87.36% for tegafur.

Efficacy ORR was 22.5% (CI 95%, 6–37%). TTP was 3.87 months (CI 95%, 2.1–5.6), time to treatment failure was 2.97 months (CI 95%, 2.43–4.67) and OS 6.3 months (CI 95%, 4–7). The chemotherapeutic combination was well accepted; most haematologic and non-haematologic toxicities were grade 1 or 2. The most prevalent grade 3/4 toxicities were anemias (30%), liver biochemistry disorders (25%), diarrhoea (15%) and stomatitis (12%).

Conclusion The administration of gemcitabine, associated with oral tegafur and leucovorin, has activity against advanced pancreatic cancer, with an adequate toxicity profile.

Keywords Clinical trial phase II · Gemcitabine · Levofolinic acid · Pancreatic cancer · Tegafur

Con este estudio, Pericay y col aportan información complementaria sobre la eficacia y tolerancia de las combinaciones de gemcitabina y fluoropirimidinas, en particular con tegafur y leucovorin.

Referencias

- ¹ Rosewicz S, Wiedenman B: Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997;349:485-9.
- ² Sant M, Aareleid T, Berrino F, et al. EUROCARE-3: Survival of cancer patients diagnosed 1990-94—Results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14:61-118 (suppl 5).
- ³ Bendell JC. Latest data on the treatment of upper gastrointestinal cancers. *ASCO Educational Book* 2008;184-90.
- ⁴ Burris HA, Moore MJ, Andersen J III, 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;15:2403-13.
- ⁵ Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20:3270-5.
- ⁶ Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: A randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:2212-7.
- ⁷ Cunningham D, Chau I, Stocken DD et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5513–8.