

Inhibidores de PARP en cáncer de páncreas

Flora López López. Oncología Médica. H. 12 Octubre. Madrid.

PALABRAS CLAVE: cáncer páncreas, olaparib, mutación BRCA, inhibidores PARP.

KEYWORDS: *pancreatic cancer, olaparib, BRCAa mutation, PARP inhibitors.*

Especialidades: Digestivo, Farmacología, Medicina General, Oncología.

Enlace revista original: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1903387>

ABSTRACT

El papel de los inhibidores de poli ADP ribosa polimerasa (PARP) ha sido ampliamente estudiado en tumores asociados a mutación BRCA, como son el cáncer de mama y ovario, con varios fármacos aprobados. Dentro del espectro de patologías incluidas en el síndrome hereditario asociado a BRCA se encuentra también el cáncer de páncreas, entidad de especial mal pronóstico en la que cobra interés el hallazgo de nuevas terapias dirigidas.

The role of poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitors has been extensively studied in tumors associated with BRCA mutation, such as breast and ovarian cancer, with several approved drugs. Within the spectrum of pathologies included in the hereditary syndrome associated with BRCA, pancreatic cancer is also important because of is an entity of especially poor prognosis in which the finding of new targeted therapies is essential.

ARTÍCULO

El estudio POLO, es una fase III randomizado en el que se aleatorizan 247 pacientes con cáncer de páncreas metastásico con mutación de BRCA1 o BRCA2 en línea germinal, a recibir olaparib vs placebo como mantenimiento tras ausencia de progresión a una primera línea de quimioterapia basada en platino.

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente superior en el grupo de olaparib (7.4 vs 3.8 meses con HR 0.53 p 0.004), cumpliendo el objetivo primario del estudio. En el análisis por subgrupos preespecificado, no hubo diferencias en cuanto al beneficio en función de la respuesta previa obtenida al platino ni en otros factores diferenciales. La tasa de respuesta fue casi el doble en el grupo de olaparib (23% vs 12%) con una mediana de duración de respuesta de 25 meses. Sin embargo, no se han alcanzado diferencias en supervivencia global (SG 18.9 vs 18.1 meses HR 0.91 p 0.68).

En cuanto a la toxicidad, sufrió eventos adversos graves un 24% del grupo experimental frente a un 15% en el grupo control, especialmente a expensas de astenia y anemia, pero sin detrimento en calidad de vida respecto a su basal.

Con seguimiento a 2 años, más del doble de pacientes en tratamiento con olaparib continuaban vivos y libres de progresión (22.1% vs 9.6%).

COMENTARIO

De acuerdo a estudios previos en tumores con alteración en genes implicados en la recombinación homóloga, vemos que los inhibidores de PARP presentan buena actividad en cáncer de páncreas BRCA mutado¹, incluso en pacientes previamente politratados. Lo mismo que ocurre en otras entidades como el cáncer de mama u ovario.

En monoterapia, olaparib puede alcanzar alrededor de un 20-25% de respuestas en cáncer de páncreas avanzado^{2,3}, por lo que se empieza a incluir en los algoritmos terapéuticos.

Los resultados del estudio POLO probablemente supongan un cambio en nuestra práctica clínica habitual⁴, poniendo de manifiesto el esfuerzo investigador en implementar el tratamiento dirigido y la medicina de precisión, especialmente en tumores huérfanos de mal pronóstico para conseguir cambiar el paradigma clínico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015; 33: 244-50.
2. Borazanci E, Korn R, Liang WS, Guarnieri C et al. An Analysis of Patients with DNA Repair Pathway Mutations Treated with a PARP Inhibitor. *Oncologist*. 2019 Aug 7. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0905.
3. Kowalewski A, Szyłberg Ł, Saganek M, et al. Emerging strategies in BRCA-positive pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(8):1503–1507. doi:10.1007/s00432-018-2666-9.
4. Maintenance Olaparib New Standard in Pancreatic Cancer? *Cancer Discov*. 2019 Aug;9(8):OF6. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2019-065.