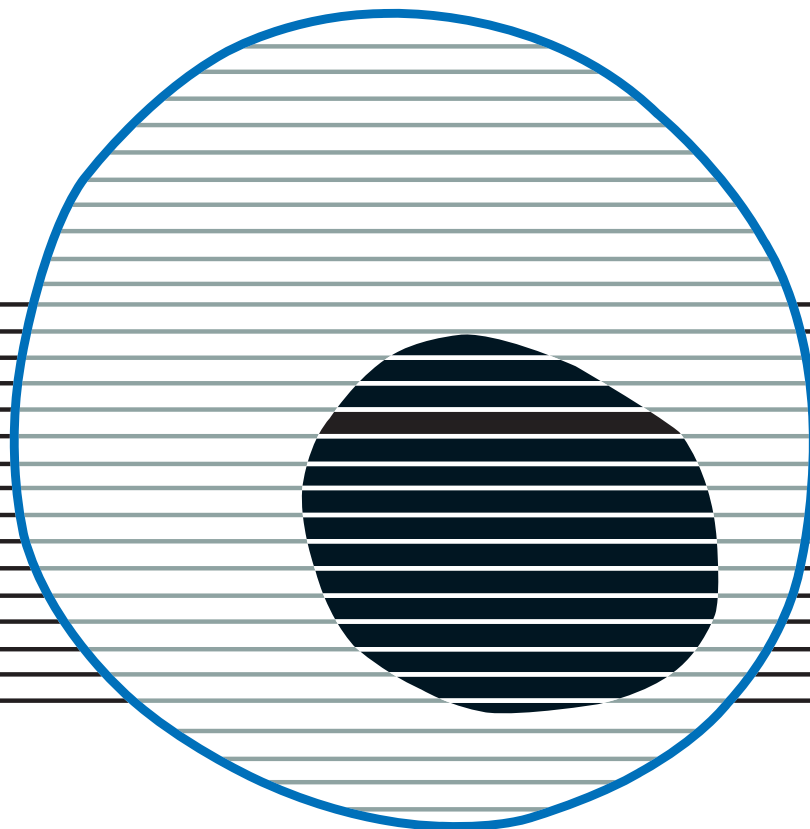


revisiones en

# CÁNCER

CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO

VOL. 32. NÚM. 4



revisiones en

# CÁNCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE. UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE. UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE. UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE. UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2018. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.  
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.  
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.  
c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87  
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com  
Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

---

# CÁNCER

## SUMARIO

**VOL. 32**

**NÚM. 4**

Cáncer de páncreas exocrino. Epidemiología, historia natural y estadificación A. Godoy-Ortiz, A. Cantero, I. Ales, M. Benavides	207
Alteraciones moleculares en cáncer de páncreas: traslación a la clínica Y. Rodríguez Gil, V. J. Sánchez-Arévalo Lobo	215
Tratamiento de la enfermedad locorregional. Contribución del componente radioterápico en cáncer de páncreas F. Larsen, S. Solé, F. A. Calvo, C. V. Solé	227
Tratamiento de la enfermedad localizada. Papel de la cirugía L. Sabater, D. Dorcaratto, M. Garcés-Albir, E. Muñoz-Forner, A. Izquierdo Moreno, M. Bauzá Collado	241
Tratamiento de la enfermedad localizada. Papel de la quimioterapia adyuvante M. Granja Ortega	250
Tratamiento de la enfermedad avanzada. Primera línea E. Asensio Martínez, V. Boix Aracil, J. Gallego Plazas	255
Líneas de investigación clínica y tratamientos en segunda línea de la enfermedad avanzada en cáncer de páncreas exocrino A. Muñoz Martín, I. Gallego Gallego, G. Torres Pérez-Solero, C. Sandoval García, Í. Martínez Delfrade, P. García Alfonso	265

revisiones en

---

# CÁNCER

## SUMMARY

**VOL. 32**

**No. 4**

Exocrine pancreatic cancer: epidemiology, natural history of disease and staging A. Godoy-Ortiz, A. Cantero, I. Ales, M. Benavides	207
Molecular alterations in pancreatic cancer: translation to the clinic Y. Rodríguez Gil, V. J. Sánchez-Arévalo Lobo	215
Treatment of the locoregional disease: the contribution of radiotherapy in the treatment of pancreatic cancer F. Larsen, S. Solé, F. A. Calvo, C. V. Solé	227
Treatment of locally advanced disease. The role of surgery L. Sabater, D. Dorcaratto, M. Garcés-Albir, E. Muñoz-Forner, A. Izquierdo Moreno, M. Bauzá Collado	241
Treatment of localized disease. Role of adjuvant chemotherapy M. Granja Ortega	250
Advanced disease treatment. First line E. Asensio Martínez, V. Boix Aracil, J. Gallego Plazas	255
Clinical research and second-line therapy of advanced exocrine pancreatic cancer A. Muñoz Martín, I. Gallego Gallego, G. Torres Pérez-Solero, C. Sandoval García, Í. Martínez Delfrade, P. García Alfonso	265

# Cáncer de páncreas exocrino. Epidemiología, historia natural y estadificación

A. GODOY-ORTIZ, A. CANTERO, I. ALES, M. BENAVIDES

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Regional Universitario y Hospital Virgen de la Victoria. Málaga*

## RESUMEN

El cáncer pancreático exocrino sigue siendo una enfermedad agresiva, con la mayor mortalidad específica por cáncer después del cáncer colorrectal. Es el séptimo neoplasma más frecuente en mujeres y el décimo en hombres en todo el mundo. La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo para esta neoplasia y, desafortunadamente, menos del 20% de los pacientes se vuelven candidatos para dicho tratamiento, en gran parte debido a su forma tardía de presentación. En cualquier caso, su pronóstico basal es malo, por lo que después de una resección quirúrgica completa la supervivencia a 5 años es apenas del 30%, si tenemos una enfermedad limitada, en comparación con el 10% si está presente la afectación ganglionar. Su etiología es multifactorial. El grado de asociación es generalmente modesto para la mayoría de los factores de riesgo modificables, con riesgos relativos (RR) entre 1,2 y 1,9, y solo una pequeña proporción de los casos está relacionada con una alteración genética heredada (7-10%). Este artículo resume las principales conclusiones y publicaciones sobre epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y estadificación del cáncer de páncreas.

**PALABRAS CLAVE:** Páncreas. Epidemiología. Factores de riesgo. Diagnóstico. Estadificación.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas exocrino se sitúa como la segunda neoplasia digestiva con mayor mortalidad específica por cáncer tras el colorrectal. Es la séptima neoplasia más frecuente en mujeres y la décima en hombres a nivel mundial. Dentro del término “cáncer de páncreas exocrino” se engloban todas aquellas neoplasias originadas en las células ductales y acinares pancreáticas, así como

## ABSTRACT

*Exocrine pancreatic cancer remains an aggressive disease, with the highest cancer-specific mortality after colorectal cancer, being the 7th most frequent neoplasm in women and the 10th in men worldwide. Surgery is the only potentially curative treatment for this neoplasm, however, less than 20% of patients become candidates for such treatment, largely due to its late form of presentation. In any case, its baseline prognosis is poor, so that after a complete surgical resection, 5-year survival is barely 30% if we have limited disease, compared to 10% if nodal involvement it's present. Its etiology is multifactorial. The degree of association is generally modest for most of the modifiable risk factors, with relative risks (RR) between 1.2 and 1.9, and only a small proportion of the cases are related to an inherited genetic alteration (7-10%). This paper summarizes the main conclusions and publications about epidemiology, physiopathology, diagnosis and staging of pancreas cancer.*

**KEY WORDS.** Pancreas. Epidemiology. Risk factors. Diagnosis. Staging.

las derivadas de sus células madre. La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo de esta neoplasia; desafortunadamente, menos del 20% de los pacientes llegan a ser candidatos a dicho tratamiento debido, en gran parte, a su forma tardía de presentación. De todas formas, su pronóstico basal es pobre, de tal manera que, tras una resección quirúrgica completa, la supervivencia a 5 años apenas alcanza el 30% si estamos ante una enfermedad limitada y el 10% si se da afectación ganglionar.

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del cáncer de páncreas se ha incrementado una media de un 0,8% anualmente durante los últimos diez años, con una tasa de supervivencia a 5 años que aún sigue siendo pobre, a pesar de los esfuerzos terapéuticos (7-10%).

De forma global, supone la octava causa de muerte por cáncer en hombres y la novena en mujeres, y es la decimoquinta neoplásica en incidencia a nivel mundial (1) y la octava a nivel europeo (2). La mayor incidencia demográfica se sitúa Occidente y en los países más industrializados. Su aparición antes de los 50 años es rara, pero su incidencia se incrementa bruscamente a partir de entonces: la mayoría de casos se diagnostican entre los 65 y los 70 años. No se dan diferencias de incidencia entre géneros, pero sí entre razas (su frecuencia casi se dobla en pacientes de raza negra) (3). En España, según datos aportados por la Red Española de Registro de Cáncer (Redecan), se observa una tendencia al alza en el cáncer de páncreas, con una incidencia de 5 por 100.000 habitantes en 1993, de 7 en 2007 y de 8 por cada 100.000 habitantes en 2015. La estimación de nuevos casos para 2015 fue de 6.914, 3.513 en hombres (tasa de incidencia estandarizada por edad o ASIRe = 11,3) y 3.401 en mujeres (ASIRe = 7,9). En el periodo 2003-2007, ASR de los registros de cáncer españoles fluctuaron entre 4,3 y 8,3 en hombres y entre 3,2 y 5,4 en mujeres (4).

## FACTORES DE RIESGO

El cáncer de páncreas tiene una etiología multifactorial. El grado de asociación, por lo general, es modesto para la mayoría de los factores de riesgo modificables, con riesgos relativos (RR) comprendidos entre 1,2 y 1,9, lo que dificulta la identificación de un grupo de alto riesgo que pudiera beneficiarse de los programas de cribado/seguimiento. Además, la mayoría de los factores de riesgo identificados se interrelacionan entre sí, lo que indica la existencia de varias vías etiológicas y de carcinogénesis subyacentes compartidas.

**Hereditarios.** Solo una pequeña proporción de los casos están relacionados con una alteración genética heredada (7-10%). Las mutaciones de la línea germinal en *BRCA1* y *2*, *p16*, *ATM*, *STK11*, *PRSS1/PRSS2*, *SPINK1*, *FANCC/FANCG*, *PALB2* y en los genes de recombinación homóloga del ADN se asocian con distintos grados de riesgo de desarrollar un cáncer de páncreas familiar, si bien también pueden aparecer como mutaciones somáticas en un cáncer esporádico. De estas alteraciones, la mutación patogénica de *BRCA2* es probablemente el trastorno hereditario más común dentro de los casos de cáncer de páncreas hereditario (5). Por otro lado, aún no se ha identificado una base molecular específica para el cáncer de páncreas familiar, de forma

que, en la práctica, se han establecido dos categorías de riesgo hereditario: síndromes definidos con riesgo medido de cáncer de páncreas (y con frecuencia de otras neoplasias) y cáncer de páncreas familiar propiamente dicho con genes implicados todavía no identificados y que se define como aquel tumor que aparece en personas con dos o más familiares de primer grado sin causa genética demostrable.

Dentro de la evidencia disponible, hay datos que avalan que las mutaciones en la línea germinal de los genes de susceptibilidad al cáncer de páncreas aún no son raras en ausencia de antecedentes familiares significativos (6,7). En un análisis unicéntrico, retrospectivo y observacional se estudió la presencia de mutaciones en línea germinal de 854 pacientes sometidos a cirugía de cáncer de páncreas. Se identificaron 33 casos con mutación germinal patogénica, 31 en genes de susceptibilidad para cáncer de páncreas (incluyendo *BRCA*, *ATM*, *PALB2*, *CDKN2A* y *MLH1*) (6). A pesar de los beneficios predecibles con el uso rutinario de consejo genético en pacientes con cáncer de páncreas esporádico, aún no ha sido validado y, por lo tanto, no debe considerarse una práctica estándar. Las recomendaciones vigentes relacionadas con el cribado genético en cáncer de páncreas son dadas por el International Cancer of Pancreas Screening Consortium, que recomienda el cribado de cáncer de páncreas para individuos de alto riesgo en familias con cáncer de páncreas familiar, pero, de la misma forma, no incluido dentro de la práctica clínica habitual (8).

**Tabaquismo.** El consumo de tabaco aumenta el riesgo de cáncer de páncreas: se le atribuye un papel causal en el 20-35% de todos los casos (9). La exposición a los carcinógenos relacionados con el tabaco (nitrosaminas, hidrocarburos policíclicos aromáticos y metabolitos de ambos) causan mutaciones tanto en protooncogenes (*Kras*) como en genes supresores (*p53*), lo que favorece el desarrollo del cáncer de páncreas, además del estado inflamatorio crónico sistémico que genera. En un metaanálisis de 47 estudios de casos-controles y de 35 de cohortes, se estimó un aumento del riesgo tanto en fumadores activos como en exfumadores de 1,7 y 1,2, respectivamente (10,11). El riesgo era mayor con la cantidad de cigarrillos consumidos y disminuía con el abandono de dicho hábito. En otro gran estudio prospectivo, el RR de cáncer de páncreas entre los fumadores activos fue de 2,2, disminuyendo hasta un RR de 1,48 a los 10 años del abandono del tabaquismo y consiguiendo equipararse al RR de los no fumadores al cabo de 15-20 años del cese del hábito.

**Alcohol.** Resultados de diversos metaanálisis y análisis combinados muestran de una forma consistente que el consumo de más de 30 gramos de alcohol diario se asocia a un incremento del 20% del riesgo de cáncer de páncreas.

**Diabetes mellitus, metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina.** Numerosos estudios epidemiológicos describen una asociación entre la diabetes mellitus

y el cáncer de páncreas (12-15). En un metaanálisis de 88 estudios (50 cohortes y 39 casos y controles, predominantemente de pacientes con diabetes tipo 2), el RR de cáncer pancreático en diabéticos en comparación con pacientes sin diabetes fue de 2,08 (IC 95%: 1,87-2,32) (15). Por otro lado, se ha formulado la hipótesis de que la diabetes puede ser una consecuencia más que una causa de cáncer de páncreas. Como ejemplo, un estudio comparó 512 pacientes con cáncer pancreático recién diagnosticado con 933 controles de edad similar (16). En comparación con los controles, la diabetes fue más prevalente en los casos de cáncer de páncreas (47% frente a 7%) y con más probabilidades de haber sido diagnosticada en los dos años previos al diagnóstico tumoral (74% frente a 53%). Con respecto al metabolismo de la glucosa y a la resistencia insulínica, los datos existentes apoyan la hipótesis de que son factores etiológicos más que la exposición de un cáncer subclínico. En un importante estudio de cohortes dentro del *Estudio de prevención primaria de cáncer alfa-tocoferol y beta-caroteno*, se sugirió una asociación entre los niveles séricos de glucosa, insulina, resistencia a la insulina y el riesgo de cáncer de páncreas (17). El estudio reclutó a 29.133 hombres finlandeses y fumadores de 50 a 69 años, con una media de seguimiento de 16,7 años. Se evaluaron las concentraciones séricas de glucosa e insulina en ayunas y los niveles de resistencia a la insulina. El estudio incluyó 169 casos incidentes de cáncer de páncreas que se diagnosticaron después del quinto año de seguimiento y 400 controles seleccionados al azar. Después del ajuste según la edad, los años de tabaquismo y el índice de masa corporal (IMC), las concentraciones séricas más altas de glucosa e insulina antes del diagnóstico, así como la resistencia a la insulina, se correlacionaron significativamente con un mayor riesgo de cáncer pancreático. El diseño del estudio prospectivo, con un seguimiento mínimo de cinco años antes de la detección del cáncer pancreático incidente, minimiza la posibilidad de que las anomalías identificadas de insulina y glucosa resulten de un cáncer pancreático “subclínico”.

**Obesidad y sedentarismo.** Varios estudios sugieren una relación entre la masa corporal elevada, la falta de actividad física y el riesgo de cáncer de páncreas (18-23). Entre los datos que avalan esta relación, además de las revisiones sistémicas y de los metaanálisis, tenemos los resultados de un estudio de cohortes en el que aquellos individuos con un IMC de al menos 30 presentaban un riesgo significativamente mayor de cáncer de páncreas en comparación con los individuos con un IMC de menos de 23 (RR 1,72; IC 95%, 1,19-2,48). También se observó una relación inversa para la actividad física moderada cuando se compararon las categorías más altas respecto a las más bajas (RR 0,45; IC del 95%: 0,29 a 0,70), en particular entre aquellos con un IMC de al menos 2.519.

**Dieta.** Los estudios que evalúan la relación entre la dieta y el cáncer de páncreas no son concluyentes.

***Helicobacter pylori.*** Se ha informado de una asociación débil, pero estadísticamente significativa, entre la infección por *H. pylori* y el cáncer de páncreas. No se conoce el mecanismo por el que la infección por esta bacteria promueve el desarrollo de la neoplasia, pero puede estar relacionado con los mediadores inflamatorios y la secreción de factores angiogénicos asociados con infección crónica.

**Grupo sanguíneo.** El grupo sanguíneo AB0 ha sido relacionado como factor de riesgo para varias neoplasias gastrointestinales, incluido el cáncer de páncreas (24,25). En dos metaanálisis y un análisis combinado (*pooled analysis*) se han recogido un 30-50% de riesgo incrementado de cáncer de páncreas entre individuos con grupo sanguíneo no-0 (A, AB o B), con diferencias estadísticamente significativas (24). Otros datos a favor provienen de un estudio de correlación, con estudio molecular mediante genotipado, que identificó polimorfismos de nucleótido simple (SNP) en el *locus* AB0 que se asociaron con una mayor susceptibilidad al cáncer de páncreas (26). No obstante, son necesarios estudios adicionales para confirmar estos resultados y establecer el mecanismo por el que el grupo sanguíneo AB0 influye en el riesgo de cáncer de páncreas.

#### *Pancreatitis crónica no hereditaria*

***Quistes pancreáticos.*** Los pacientes con neoplasia mucinosa papilar intraductal pancreática (NIMP) –la neoplasia pancreática quística de naturaleza benigna más representativa– presentan un riesgo de malignización considerable y deben llevar un tratamiento y un seguimiento protocolizado. Cuando una NIMP desarrolla componente invasor, usualmente recibe el nombre de *adenocarcinoma de páncreas asociado a NIMP*, aunque estos pacientes también corren el riesgo de desarrollar un cáncer de páncreas convencional. Este fenómeno se ha descrito en el 2-9% de los pacientes que realizan seguimiento por un NIMP (27,28).

#### HISTORIA NATURAL

La mayoría de estos tumores son adenocarcinomas ductales (90-95%), incluyendo diferentes subtipos, de entre los que destaca el subtipo “coloide”, por ser el único que presenta un mejor pronóstico respecto al resto. Los síntomas más habituales al diagnóstico de un cáncer de páncreas son la astenia, la anorexia, la pérdida de peso, el dolor abdominal y el síndrome icterico (29). Debido a la falta de una semiología específica (a excepción de la ictericia), en combinación con su agresividad biológica intrínseca, el diagnóstico de esta neoplasia es tardío en el 80% de los casos. Entre un 60-70% de los tumores se originan en la cabeza pancreática, frente

al 20-25% en cuerpo-cola (29,30). Por esta distribución geográfica, los tumores de cabeza de páncreas suelen ser diagnosticados de forma más temprana debido a los síntomas que asocian por su localización, principalmente por ictericia obstructiva maligna. Los tumores de cabeza de páncreas también pueden asociarse a esteatorrea por insuficiencia pancreática exocrina secundaria a la obstrucción del conducto de Wirsung.

Otra situación que debe hacernos sospechar, aunque no específica, es la combinación de diabetes *mellitus* de inicio reciente asociado a pérdida de peso (31), y de no encontrarse presente, también se ha de sospechar en pacientes con diabetes *mellitus* de reciente diagnóstico sin síndrome metabólico y con difícil control glucémico (32).

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes, incluso con cánceres pequeños (< 2 cm) tanto de cabeza como de cuerpo-cola. Suele ser de inicio insidioso y puede estar presente desde al menos 2 meses previos al diagnóstico. Tiene una calidad visceral típica, generalmente focalizado en epigástrico con irradiación a flancos o retrocrurol, y con un curso que puede ser intermitente, empeorando con las comidas o con el decúbito supino. Así, un dolor severo de espalda, junto a otros síntomas inespecíficos, debe levantar la sospecha de un tumor pancreático, con especial sospecha de origen en cuerpo-cola de páncreas. La ictericia, que suele ser progresiva –como ya se ha comentado– se debe con mayor frecuencia a la obstrucción del conducto biliar común por una masa en la cabeza del páncreas. Se puede acompañar de prurito, coluria y/o acolia. La hiperbilirrubinemia es característicamente de tipo colestático, con un aumento predominante en la fracción conjugada de bilirrubina. Es un signo relativamente temprano en los tumores que surgen de la cabeza del páncreas, y a los tumores pancreáticos que se presentan con ictericia indolora se les ha atribuido un pronóstico relativamente más favorable en comparación con los que presentan dolor e ictericia obstructiva. La ictericia secundaria a un tumor en el cuerpo o cola generalmente ocurre más tarde en el curso de la enfermedad y se debe, más frecuentemente, a metástasis hepáticas.

#### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer de páncreas debe incluir el diagnóstico citológico o patológico, según la última clasificación de la WHO (2010) (Tabla I), la estadificación, según la octava edición TNM (33), y la evaluación de la situación basal del paciente (PS, comorbilidades, estado nutricional, expectativas de vida, escalas geriátricas...), sin olvidar sus preferencias. Desde el planteamiento inicial, deben evitarse retrasos diagnósticos innecesarios para poder tratar al paciente tan pronto como sea posible.

#### LABORATORIO

Dentro de las determinaciones analíticas rutinarias en el diagnóstico de un cáncer de páncreas, hemos de solicitar hemograma, bioquímica con función renal, coagulación, perfil hepático y perfil nutricional (albumina, prealbúmina, transferrina).

Respecto a los marcadores tumorales, el Ca 19.9 es el único que ha demostrado utilidad en el diagnóstico (33,34), y es el único que se utiliza de forma rutinaria. Como marcador diagnóstico, su sensibilidad es dependiente de tamaño del tumor primario. En enfermedad avanzada, su elevación se considera un valor pronóstico desfavorable (35,36). No obstante, aunque se trata de una herramienta complementaria, no posee ningún valor diagnóstico (34,37). La elevación de este marcador en situaciones benignas (falsos positivos), como pancreatitis, cirrosis, colangitis aguda y otras enfermedades de colestasis, incluida la litiasis biliar, unida a su bajo valor predictivo positivo, especialmente en individuos asintomáticos, hace que no sea un marcador de cribado recomendable (38).

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es el segundo marcador tumoral más utilizado en el cáncer de páncreas, aunque algunas guías clínicas, como *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), no lo recomiendan al mismo nivel que CA 19.9 dado su menor sensibilidad, si bien sí presenta una especificidad similar. Aunque se ha estudiado menos su impacto pronóstico, su elevación preoperatoria también se considera un predictor independiente de peor supervivencia.

#### IMAGEN: RADIOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

En la mayoría de las ocasiones, la ecografía abdominal es la primera prueba complementaria realizada y de elección en pacientes con dolor abdominal y/o ictericia. Se trata de un método no invasivo y coste-eficiente para la detección de la dilatación de la vía biliar y/o pancreática. También puede detectar la presencia de una masa pancreática, pero con una sensibilidad variable (entre el 50-70%).

La tomografía computerizada (TAC) es el estudio de elección en el diagnóstico y la estadificación del cáncer de páncreas. Su sensibilidad depende de la técnica usada, mayor cuando se emplea una TAC trifásica (89-97%) (29,39). De forma obligada, debe emplearse una TAC de tórax y abdomen multidetector helicoidal 3D y bifásica que incluya una fase arterial (40-50 segundos) y una fase venosa o portal (65-70 segundos). Así, se evalúa el estadio T (tamaño tumoral del primerio) y el grado de afectación vascular, así como la existencia o no de metástasis a distancia.

La resonancia magnética (RM) ha mostrado una sensibilidad y una especificidad similares a la TAC



TABLA I  
DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO. CLASSIFICATION OF PANCREATIC TUMORS (WHO 2010 CLASSIFICATION)

<i>Benign</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Acinar cell cystadenoma</li> <li>– Serous cystadenoma</li> </ul>	
<i>Premalignant lesions</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pancreatic intraepithelial neoplasia III (PanIN III)</li> <li>– Intraductal papillary mucinous neoplasm with low-grade or intermediate dysplasia</li> <li>– Intraductal papillary mucinous neoplasm with high-grade dysplasia</li> </ul>	
<i>Malignant lesions</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ductal adenocarcinoma               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenosquamous carcinoma</li> <li>• Colloid carcinoma (mucinous non-cys c carcinoma)</li> <li>• Hepatoid carcinoma</li> <li>• Medullary carcinoma</li> <li>• Signet ring cell carcinoma</li> <li>• Undifferentiated carcinoma</li> <li>• Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells</li> <li>• Acinar cell carcinoma</li> </ul> </li> <li>– Acinar cell cystadenocarcinoma</li> <li>– Intraductal papillary mucinous neoplasm with associated invasive carcinoma</li> <li>– Mixed acinar-ductal carcinoma</li> <li>– Mixed acinar-neuroendocrine carcinoma</li> <li>– Mixed acinar-neuroendocrine-ductal carcinoma</li> <li>– Mixed ductal-neuroendocrine carcinoma</li> <li>– Mucinous cystic neoplasm with associated invasive carcinoma</li> <li>– Pancreatoblastoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Intraductal tubulopapillary neoplasm</li> <li>– Mucinous cystic neoplasm with low-grade or intermediate dysplasia.</li> <li>– Mucinous cystic neoplasm with high-grade dysplasia</li> <li>– Serous cystadenocarcinoma</li> <li>– Solid pseudopapillary neoplasm</li> <li>– Neuroendocrine neoplasms:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatic neuroendocrine microadenoma.</li> <li>• Neuroendocrine tumor (NET)</li> <li>• Non-functional</li> <li>• NETG1</li> <li>• NETG2</li> <li>• Neuroendocrine carcinoma (NEC)</li> <li>• Large cell NEC</li> <li>• Small cell NEC</li> <li>• Serotonin producing NET (carcinoid)</li> <li>• Gastrinoma</li> <li>• Glucagonoma</li> <li>• Insulinoma</li> <li>• Somatostanoma</li> <li>• VIPoma</li> </ul> </li> <li>– Mature teratoma</li> <li>– Mesenchymal tumor</li> <li>– Lymphoma</li> <li>– Metastasis</li> </ul>

para la estadificación del cáncer de páncreas, pero generalmente no se utiliza como prueba de inicio por su menor coste-eficiencia y disponibilidad. Suele reservarse para lesiones pancreáticas isoatenuantes en TAC, casos dudosos (lesiones hepáticas no caracterizables por TC), evaluación más precisa de la anatomía biliar y para la evaluación de neoplasias quísticas (29).

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se restringe a los casos con obstrucción de la vía biliar, ya que se asocia con efectos adversos significativos y tiene una baja rentabilidad para lograr un diagnóstico histológico (menos del 20%) (29). De la misma forma, la endoscopia convencional tiene un papel diagnóstico escasamente relevante, y permite la toma de biopsia únicamente en aquellos tumores que se infiltran en el tracto digestivo (estómago y duodeno). El uso de otras pruebas radiológicas (gammagrafía ósea, PET-TC) no debe de ser rutinario, salvo que se presenten síntomas de sospecha y/o anomalías en los test analíticos (ele-

vación de fosfatasa alcalina y/o calcio sérico, en el caso de la gammagrafía ósea).

#### ANATOMOPATOLÓGICO

Una vez que se sospecha la presencia de un cáncer de páncreas en los estudios de imagen, el siguiente paso es llevar a cabo una estadificación minuciosa para establecer la extensión de la enfermedad y la reseccabilidad. Los pacientes que son aptos para una cirugía radical y que parecen tener un cáncer de páncreas reseccable después de una evaluación de la estadificación rigurosa (TNM y criterios de reseccabilidad), no necesariamente necesitan una biopsia preoperatoria que confirme el diagnóstico antes de proceder a la cirugía (40). Sin embargo, el mayor reconocimiento de la prevalencia de la pancreatitis crónica o autoinmune que pueden simular el cáncer ha alterado este paradigma en ciertas poblaciones. Puede recomendarse

una biopsia preoperatoria si se sospecha un diagnóstico de pancreatitis crónica o autoinmune de darse datos epidemiológicos compatibles (edad extremadamente joven, abuso prolongado de etanol, historia de otras enfermedades autoinmunes), en particular si los estudios de imágenes revelan estenosis biliares multifocales (sugestivas de pancreatitis autoinmune) o cambios ductales pancreáticos difusos (sugestivas de pancreatitis crónica).

El diagnóstico anatomopatológico es obligatorio en aquellos casos de cáncer de páncreas no resecables, metastásicos o no, y en resecables *border line* en los que se planea un tratamiento preoperatorio. Generalmente se hace con aspiración con aguja fina (FNA) guiada por ecográfica endoscópica (EUS-FNA) (41) o por TAC (debe recordarse que las muestras citológicas tienen sus limitaciones para los estudios de biomarcadores y que no incluyen el estroma). La EUS-FNA se prefiere en casos de enfermedad resecable y resecable *border line*. Esta preferencia se apoya en la preocupación teórica de que la biopsia percutánea FNA del páncreas pudiera diseminar células por vía intraperitoneal o a lo largo de la trayectoria de la aguja (41). Aunque no se ha podido demostrar dicha teoría en varios estudios prospectivos y retrospectivos, la preocupación persiste, y en la práctica intentamos evitar la FNA percutánea en pacientes con masas resecables.

En aquellos casos que se requiera de un diagnóstico histológico obligado, pero la primera toma haya

sido negativa y/o inconcluyente, se recomienda repetir mediante PAAF o biopsia *trucut* (BAG) guiada: PAAF y/o BAG en caso de tumor primario (41), y BAG guiada por EUS/TAC en caso de metástasis (31,40).

#### ESTADIFICACIÓN

El sistema de estadificación que se usa con más frecuencia en el cáncer de páncreas es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer (UICC); en concreto, la octava edición, publicada en 2016, validada recientemente (42) (Tabla II).

Los pacientes diagnosticados o con sospecha de cáncer de páncreas deben ser valorados de forma obligada dentro del marco de un equipo multidisciplinar e integrado, preferiblemente en un Comité de Tumores de un centro de referencia con un volumen adecuado de pacientes y en el que participen todos los especialistas implicados en el proceso (oncólogo médico, oncólogo radioterápico, radiólogo general e intervencionista, cirujano, digestivo, patólogo y otros, como endocrinos y nutricionistas) para la toma de decisiones sobre el tratamiento, especialmente de aquellos pacientes con posibilidades quirúrgicas.

Además de la clasificación TNM, se ha aceptado una clasificación que permite evaluar la resecabilidad en función de los hallazgos preoperatorios en los estudios de ima-

TABLA II

ESTADIFICACIÓN SEGÚN LA 8.ª EDICIÓN TNM (AJCC/UICC) (33,42)

<i>Tumor primario (T)</i>			
	T1 = diámetro tumoral máximo ≤ 2 cm		
	T2 = diámetro tumoral máximo > 2 pero ≤ 4 cm		
	T3 = diámetro tumoral máximo > 4 cm		
	T4 = tumor invade plexo celíaco, arteria mesentérica superior y/o arteria hepática común (irresecable)		
<i>Afectación ganglionar (N)</i>			
	N0 = sin afectación ganglionar		
	N1 = metástasis en 1-3 ganglios regionales		
	N2 = metástasis en 4 o más ganglios regionales		
<i>Metástasis a distancia (M)</i>			
	M0 = sin metástasis		
	M1 = metástasis a distancia		
<i>Estadio</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T1-3	N2	M0
	T4	Cualquier N	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

gen/endoscópicos; en concreto, la relación entre el tumor y los vasos principales: arteria mesentérica superior (AMS), vena porta (VP), vena mesentérica superior (VMS), tronco celíaco (TC) y arteria hepática común (AHC) (43-46) (Tabla III). Esta clasificación divide a los pacientes en cáncer de páncreas resecable, *border line* y localmente avanzado no resecable. Mientras hay criterios y consenso

establecidos sobre la definición de *resecable e irresecable*, en el caso de la enfermedad definida como *border line* no existe un concepto definitorio universalmente aprobado. En la actualidad, la definición más aceptada es la realizada por el consenso de expertos de la American Hepato-Pancreato-Biliary Association, la Society of Abdominal Radiology y la American Pancreatic Association (45,46).

TABLA III  
CRITERIOS DE RESECABILIDAD (43-46)

<i>Estatus</i>	<i>MI</i>	<i>Arterial</i>	<i>Venoso</i>
Resecable	No	Sin contacto del tumor TC, AMS o AHC	Sin contacto del tumor con VMS o VP $\leq 180^\circ$ sin irregularidad en el contorno venoso
<i>Border line</i>	No	<p><i>Cabeza / uncinado:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumor contacta con AHC sin extensión a TC o bifurcación de la arteria hepática permitiendo una segura y completa resección y reconstrucción</li> <li>- Tumor en contacto con AMS <math>\leq 180^\circ</math></li> </ul> <p><i>Cuerpo y cola:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumor en contacto con TC <math>\leq 180^\circ</math></li> <li>- Tumor en contacto con TC <math>&gt; 180^\circ</math> sin afectación aortica y con arteria gastroduodenal intacta no comprometida</li> </ul>	<p>Tumor en contacto con VMS o VP <math>&gt; 180^\circ</math>, contacto <math>\leq 180^\circ</math> sin irregularidad en el contorno venoso o trombosis de la vena, pero con luz del vaso adecuada a nivel proximal y distal al sitio de la participación que permita la resección segura y completa y la reconstrucción venosa</p> <p>Tumor en contacto con la vena cava inferior</p>
Irresecable	No	<p><i>Cabeza / uncinado:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumor en contacto con AMS <math>&gt; 180^\circ</math></li> <li>- Tumor en contacto con TC <math>&gt; 180^\circ</math></li> <li>- Tumor en contacto con la primera rama duodenal de la AMS</li> </ul> <p><i>Cuerpo y cola:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumor en contacto con AMS o TC <math>&gt; 180^\circ</math></li> <li>- Tumor en contacto con TC y afectación aórtica</li> </ul>	<p><i>Cabeza / uncinado:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No posibilidad de resección y reconstrucción de VMS/VP por afectación tumoral u oclusión (puede ser debido al tumor o por trombosis)</li> <li>- Contacto con la rama yeyunal de drenaje proximal de la VMS</li> </ul> <p><i>Cuerpo y cola:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin posibilidad de resección y reconstrucción de VMS/VP por afectación tumoral u oclusión (puede ser debido al tumor o por trombosis)</li> </ul>

CORRESPONDENCIA:  
Ana Godoy  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Regional Universitario  
Avda. de Carlos Haya, s/n  
29010 Málaga  
e-mail: anagodort@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available at: <http://globocan.iarc.fr>
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374-403.
3. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda (Maryland): National Cancer Institute; 2000.
4. Forman D, Bray F, Brewster DH, et al. (editors). Cancer incidence in five continents, vol. X (electronic version) [accessed 6 June 2016]. Lyon: IARC; 2013. Available at: <http://ci5.iarc.fr>. Printed version: IARC Scientific Publication 2014;164.
5. Rishi A, Goggins M, Wood LD, Hruban RH. Pathological and molecular evaluation of pancreatic neoplasms. *Semin Oncol* 2015;42:28-39.
6. Shindo K, Yu J, Suenaga M, et al. Deleterious Germline Mutations in Patients with Apparently Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(30):3382.

7. Grant RC, Selander I, Connor AA, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2015;148(3):556-64.
8. Canto MI, Harink F, Hruban RH, et al. International Cancer of the pancreas screening consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013;62:339-47.
9. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(2):197-209.
10. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2009;170(4):403.
11. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012;23(7):1880-8.
12. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92(11):2076.
13. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 2013;42(2):198.
14. Bosetti C, Rosato V, Li D, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol* 2014;25(10):2065-72.
15. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, et al. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol* 2014;21(7):2453-62.
16. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008;134(4):981.
17. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* 2005;294(22):2872.
18. Carreras-Torres R, Johansson M, Gaborieau V, et al. The Role of Obesity, Type 2 Diabetes, and Metabolic Factors in Pancreatic Cancer: A Mendelian Randomization Study. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(9).
19. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001;286(8):921.
20. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009;301(24):2553.
21. O'Rourke MA, Cantwell MM, Cardwell CR, et al. Can physical activity modulate pancreatic cancer risk? a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2010;126(12):2957.
22. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, et al. Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). Arch Intern Med* 2010;170(9):791.
23. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer-Viewpoint of the IARC Working Group. *International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. N Engl J Med* 2016;375(8):794.
24. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol* 2015;44:186-98.
25. Wolpin BM, Kraft P, Gross M, et al. Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Res* 2010;70(3):1015.
26. Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *A Nat Genet* 2009;41(9):986.
27. Tanaka M. Controversies in the management of pancreatic IPMN. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(1):56.
28. Pergolini I, Sahara K, Ferrone CR, et al. Long-term Risk of Pancreatic Malignancy in Patients with Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in a Referral Center. *Gastroenterology* 2017;153(5):1284.
29. Hidalgo M, Álvarez R, Gallego J, et al. Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer in Spain. *Clin Transl Oncol* 2017;19:667-81 DOI: 10.1007/s12094-016-1594-x
30. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Trans Oncol* 2005;7:189-97.
31. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:56-68.
32. Hart PA, Kamada P, Rabe KG, et al. Weight loss precedes cancer-specific symptoms in pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Pancreas* 2011;40:768-72.
33. McIntyre CA, Winter JM. Diagnostic evaluation and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2015;42(1):19-27.
34. Morris-stiff G, Taylor MA. Ca 19.9 and pancreatic cancer: Is it really that good?. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:88-9.
35. Cwik G, Walker G, Skoczylas T, et al. Cancer antigens 19-9 and 125 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions. *Arch Surg* 2006;141:968.
36. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, et al. Prognostic impact of perioperative CA 19.9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2321.
37. Humphris JL, Chang DK, Johns AI, et al. The prognosis and predictive value of 19.9 in pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012;23:1813.
38. Kim JE, Lee KT, Lee JK, et al. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19.9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:182.
39. Valls C, Andía E, Sánchez A, et al. Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(4):821-6.
40. Asbun HJ, Conlon K, Fernández-Cruz L, et al. When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Surgery* 2014;155:887-92.
41. Munroe CA, Fehmi M, Savides TJ. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer. *Expert Opin Med Diagn* 2013;7:25-35.
42. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, et al. Multi-institutional validation study of the American Joint Commission on Cancer (8th edition) changes for T and N staging in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2017;265(1):185-191.
43. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014;155:977-88.
44. Katz MH, Marsh R, Herman JM, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2787-95.
45. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology* 2014;270(1):248-60.
46. Pancreatic adenocarcinoma. In: *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines in Oncology, v.2.2018.*

# Alteraciones moleculares en cáncer de páncreas: traslación a la clínica

Y. RODRÍGUEZ GIL<sup>1</sup>, V. J. SÁNCHEZ-ARÉVALO LOBO<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>2</sup>Grupo de Oncología Molecular. Instituto de Investigaciones Biosanitarias. Facultad de Ciencias Experimentales. Universidad Francisco de Vitoria. Pozuelo de Alarcón, Madrid

## RESUMEN

El carcinoma pancreático ductal es el más común de los cánceres pancreáticos exocrinos y el que menos se ha beneficiado clínicamente de los avances en investigación durante las últimas décadas. Se ha establecido un consenso en cuanto a la clasificación histológica de las lesiones preneoplásicas ductales (PanIN) y las alteraciones moleculares a las que están asociadas. Las mutaciones en *K-RAS* (presentes en el 90% de los APD), junto con la inactivación o pérdidas de *CDKN2A*, *SMAD4* y *TP53*, son las alteraciones más comunes en este tipo de tumor. Los estudios de secuenciación masiva han mostrado la enorme heterogeneidad en este tipo tumoral, con mutaciones menos prevalentes. Estos estudios han permitido la caracterización de diferentes subtipos moleculares, alguno con valor pronóstico. Sin embargo, todo este conocimiento no se ha trasladado todavía a la clínica. Mejores estrategias preventivas y diagnósticas son esenciales para aumentar las tasas de supervivencia. Actualmente, el reto principal es la identificación de tratamientos efectivos. A pesar de todos estos años de investigación, la gemcitabina es todavía la primera línea de tratamiento, con un éxito limitado. El desarrollo de nuevas combinaciones terapéuticas más eficaces y la mejora de su accesibilidad al tumor, junto con el desarrollo de ensayos preclínicos predictivos, nos permiten mirar al futuro de forma esperanzadora.

**PALABRAS CLAVE:** Alteraciones moleculares. Adenocarcinoma pancreático ductal. Terapia. Marcadores moleculares.

## INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) es la tercera causa de muerte por cáncer en España, a pesar de su baja incidencia (solo el 3% del total de neoplasias). Se estima que 2.400 hombres y 2.000 mujeres mueren cada año en España por esta enfermedad (datos

## ABSTRACT

*Pancreas ductal adenocarcinoma (PDAC) is the most common cancer of the exocrine pancreas and probably the tumor that has benefited less from clinical progress in the last three decades. A consensus has been reached regarding the histologic classification of the ductal preneoplastic lesions (PanIN) and the molecular alterations associated with them. Mutations in K-RAS (90% of PDAC) and inactivation of CDKN2A, SMAD4 and TP53 are among the most prevalent alterations; next generation sequencing studies are providing a broad picture of the enormous heterogeneity in this tumor type, describing new mutations less prevalent. These studies have also allowed the characterization of different subtypes with prognostic value. However, all this knowledge has not been translated into clinical progress yet. Effective preventive and early diagnostic strategies are essential to improve the survival rates. The main challenge is, indeed, to identify new effective drugs. Despite many years of research, Gemcitabine is still the first line treatment of PDAC, with limited success. New drug combinations as well as new concepts to improve drug delivery into the tumor, as well as the development of preclinical predictive assays, are being explored and provide optimistic prospects for better therapies.*

**KEY WORDS:** Molecular alterations. Pancreas ductal adenocarcinoma. Therapy. Molecular markers.

de la Sociedad Española de Oncología Médica –SEOM, www.seom.org– y de la Sociedad Europea de Gastroenterología, 2018). Se trata de una enfermedad devastadora, con una tasa de supervivencia inferior al 5%. Este difícil pronóstico se debe a su diagnóstico tardío –cuando el tumor ya ha metastatizado– y a su resistencia a la quimioterapia. Actualmente, la única terapia efectiva

es la cirugía; sin embargo, solo es posible en el 15-20% de los casos. Existen otras neoplasias pancreáticas, como los tumores intraductales papilares mucinosos, los tumores indiferenciados, carcinomas de células acinares, cistadenomas y tumores del páncreas endocrino, pero son más infrecuentes y, por ello, no profundizaremos en ellas en esta revisión.

El desarrollo de cáncer de páncreas muestra una fuerte asociación con el consumo de tabaco en cigarrillos, que aumenta el riesgo relativo de dos a tres veces de forma proporcional al número de cajetillas consumidas anualmente. Otros factores de riesgo son la pancreatitis crónica, la cirugía pancreática previa, la exposición a radiaciones ionizantes y a productos químicos, como solventes hidroclorinados, como los utilizados en algunos pesticidas, la diabetes y la pancreatitis hereditaria (1).

En base a criterios morfológicos se asume que el origen del ADP es la célula ductal, que progresa desde formas de neoplasia limitada consideradas precursoras, como la neoplasia intraepitelial intraductal pancreática (PanINs), la neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) y la neoplasia mucinosa quística (NMC). Estas formas progresan en agresividad a través del incremento en el grado de displasia, evolucionando a carcinoma infiltrante. Experimentos en modelos animales han demostrado que la célula acinar puede ser también una célula precursora del ADP (2). Como consecuencia de procesos inflamatorios, tal y como ocurre durante una pancreatitis, puede desdiferenciarse y posteriormente realizar una transdiferenciación a célula ductal mediante un proceso de metaplasia acino-ductal (MAD). Se trata de un proceso reversible, pero mantenido puede inducir transformación celular. El modelo lineal que permite explicar el origen y la progresión del ADP es similar al descrito para el colon, donde una serie de alteraciones moleculares se correlacionan con los grados de displasia asociada a las lesiones precursoras (PanINs). El PanIN-1a y 1b se caracterizan por la elongación de las células ductales y por la producción de moco (metaplasia mucinosa), tienen atipia nuclear leve y se asocian a mutaciones en *KRAS*. Los PanIN-1b añaden a la metaplasia mucinosa la formación de papilas o micropapilas, mantienen la atipia leve y molecularmente presentan inactivación de *CDKN2A*. Conforme las lesiones PanINs progresan a PanIN-2, se añade a la inactivación de *CDKN2A* un mayor grado de displasia, amontonamiento y pseudoestratificación de los núcleos, que tienen aspecto hiper Cromático y pierden la polaridad. La presencia de mitosis suele estar limitada a la capa basal (no apical). La presencia de mitosis atípicas o hacia el polo luminal se relaciona con mayor displasia. Molecularmente se caracterizan por la inactivación o pérdida del gen *SMAD4*. Finalmente, el PanIN-3 se considera carcinoma *in situ*, y se caracteriza por la pérdida del supresor de tumores *TP53* y *BRCA2*. Por último, la sobreexpresión del oncogén *c-MYC* ocurre en el 42% de

los ADP como consecuencia de la activación de *KRAS*, ganancia en el número de copias o amplificaciones del gen, entre otras alteraciones (3). Este modelo lineal está actualmente bajo debate. Notta y cols. sugieren que la inestabilidad genómica, y específicamente el fenómeno de cromotripsis en estadios tempranos, pueden tener un papel importante en la genética del ADP (4).

Por otra parte, las lesiones de tipo neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI), precursoras de ADP, mantienen la mayor parte de alteraciones asociadas al ADP, a excepción de la pérdida de *SMAD4*. De forma diferencial, el 10%-20% presentan mutaciones activantes en *PIK3CA* (5,6). Las otras lesiones precursoras implicadas en el desarrollo de ADP son la neoplasia mucinosa quística (NMC) y la neoplasia tubulopapilar intraductal (Tabla I). LA NMC se caracteriza molecularmente por una menor pérdida de heterocigosidad con relación a los PanIN y menor número de mutaciones que la NMPI, lo que podría estar en relación con un mejor pronóstico.

Finalmente, el precursor menos frecuente es la neoplasia tubulopapilar (NTP), pero que asocia el mayor riesgo de desarrollar ADP. Muy raramente presenta las mutaciones consideradas habituales (*KRAS*, *NRAS*, *GNAS*), pero son frecuentes las mutaciones *PIK3CA* y las alteraciones de la vía *AKT* y *mTOR* (7).

Diversos estudios de secuenciación masiva han permitido describir nuevas alteraciones moleculares y la clasificación del ADP en diferentes subgrupos con diferente pronóstico y respuestas a tratamiento. Esta mejor clasificación ayudará, sin duda, al mejor manejo de este tipo de tumor, ajustándolo a las necesidades de cada paciente.

#### ALTERACIONES GENÉTICAS DEL ADENOCARCINOMA DUCTAL PANCREÁTICO

El análisis del ADP muestra un compendio de alteraciones genéticas que han sido ligadas a los distintos estadios histopatológicos. Hay que destacar la presencia de una importante reacción desmoplásica en este tipo tumoral—hasta un 90% del volumen tumoral puede ser estroma— lo que hace particularmente difícil la tarea de identificar las alteraciones genéticas (8).

Recientes estudios de secuenciación masiva han mostrado la complejidad en el número de alteraciones moleculares presentes en el ADP que abarcan desde mutaciones somáticas (*KRAS*, *TP53*, *RNF3*, *ARID1A*, *TGFbR2*, *GNAS*, *RREB1* y *PBRM1*), alteraciones en la línea germinal (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* y *PALB2*) y variaciones en el número de copias con ganancias (*c-MYC*, *ERBB2* y *KRAS*) y pérdidas (*CDKN2A*, *SMAD4*, *ARID1A* y *PTEN*). De todas estas alteraciones destacan las que ocurren en *KRAS*, *CDKN2A*, *TP53* y *SMAD4* como las más prevalentes, bien mediante mutaciones o variacio-

TABLA I  
CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LAS NEOPLASIAS EN EL PÁNCREAS

<i>Benignos</i>	<i>Precursores</i>	<i>Malignos</i>
Cistadenoma seroso	Neoplasia intraepitelial pancreática de bajo grado (PanIN 1 y 2) o alto grado (PanIN3)	Adenocarcinoma seroso Adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP)
	Neoplasia mucinosa quística con displasia de bajo o alto grado (cistadenoma mucinoso)	Neoplasia mucinosa quística con carcinoma invasivo (ADP)
	Neoplasia mucinosa papilar intraductal de ducto principal, periférico o ambos (con displasia de bajo o alto grado)	Neoplasia mucinosa papilar intraductal con carcinoma invasivo (ADP, carcinoma coloide, etc.)
	Neoplasia túbulo papilar intraductal (con displasia de bajo alto grado)	Neoplasia túbulo papilar intraductal con carcinoma invasivo (ADP)
		Carcinoma de células acinares
		Pancreatoblastoma
Neoplasia sólida pseudopapilar		Carcinoma sólido pseudopapilar
Teratoma maduro		Tumores malignos no epiteliales

nes en el número de copias. Además, se añaden un gran número de alteraciones con menor prevalencia, responsables de la enorme heterogeneidad de este tipo tumoral. En este grupo destacamos genes involucrados en los procesos de reparación del ADN, regulación del ciclo celular, la ruta de TGF- $\beta$ , reguladores de la cromatina y guía axonal (5,9-11)

#### *KRAS*

Mutaciones activantes en *KRAS*, generalmente en el codón 12 (G12D, G12V y G12R), son las primeras en ser detectadas en lesiones preneoplásicas y están presentes en el 40% de los PanIN1a/b, y en el 90% de ADP (12) también existen amplificaciones en la región 12p12.1, donde se localiza el gen. Las mutaciones en el codón 62 se asocian con mejor pronóstico (5,6). Estas mutaciones de carácter constitutivo activan las rutas de transducción de PI3K y MEK y los factores de transcripción c-JUN y c-MYC, ambos potentes inductores de la proliferación celular. Parece que la célula acinar es más susceptible que la ductal a los efectos transformadores de *KRAS*. Su activación en la célula ductal conlleva la formación de ADP en modelos murinos, pero con baja penetrancia (13). Estudios posteriores demostraron cómo la expresión de *KRAS*<sup>G12D</sup> en la célula acinar y la posterior inducción de pancreatitis aumentaban tremendamente la penetrancia en el desarrollo de ADP (2). Estos procesos inflamatorios inducían la dediferenciación de la célula acinar y su posterior transdiferenciación a célula ductal mediante el desarrollo de metaplasia acino-ductal

(MAD), lo que favorecía la transformación celular. La activación de los genes *SOX9* y *KLF4* –ambos asociados con el linaje ductal– en células acinares ha demostrado favorecer la formación de MAD y posterior transformación tumoral (14,15).

#### *CDKN2A*

Experimentos en modelos animales demostraron claramente el papel supresor del locus *CDKN2A* en el desarrollo y progresión del ADP (16). De hecho, la pérdida de función del locus *CDKN2A* ocurre en un 70-80% de los casos y puede ser consecuencia de mutaciones y pérdida del alelo silvestre (40%), deleciones homocigóticas (40%) o hipermetilación del promotor (20%) (5). Este locus codifica dos supresores tumorales (p16<sup>INK4</sup> y p19<sup>ARF</sup>) a través de distintos exones iniciales y marcos de lectura, y su pérdida se observa generalmente en lesiones moderadamente avanzadas con cierta displasia (PanIN-1b, 2 y 3). Debido a esta yuxtaposición física y a la frecuente deleción homocigótica del locus (40% de los tumores), muchos tumores pancreáticos pierden ambos supresores, lo que conlleva la inactivación de las vías de retinoblastoma (Rb) y p53.

#### *TP53*

El gen *TP53* presenta mutaciones puntuales en el dominio de unión al ADN en aproximadamente un 50-70% de casos, aunque es posible que la tasa real sea

mayor como consecuencia de las dificultades analíticas descritas anteriormente (por ejemplo, detección de deleciones homocigóticas) (17). Generalmente estas mutaciones aparecen en las lesiones PanIN-3 con displasia de alto grado en adelante (18). La pérdida de la función de p53 constituye una doble amenaza, ya que resulta en la pérdida de los controles del ciclo celular y en la desregulación de la muerte celular programada, lo que permite la supervivencia y la proliferación de células con alteraciones cromosómicas. De hecho, las células de ADP se caracterizan por presentar aneuploidía y reordenamientos cromosómicos complejos (11). Además, la pérdida de función de p53 se ha relacionado con la activación de la ruta JAK/STAT y la presencia de infiltrados inflamatorios en los tumores, existiendo una correlación entre los niveles de fosforilación de *STAT3*, la pérdida de p53 y un peor pronóstico (19).

#### SMAD4

*SMAD4* codifica un regulador transcripcional que constituye un elemento central en la vía de señalización de TGF- $\beta$  (*transforming growth factor*- $\beta$ ). Está sometido a deleciones homocigóticas (50%) y a mutaciones inactivantes (10-20%) (5,17). La inactivación de *SMAD4* es un evento tardío detectado solo en lesiones PanIN-3 y tumores invasivos, por lo que se considera un gen de progresión en el adenocarcinoma pancreático y de peor pronóstico (18,20). Su pérdida afectaría, más que al crecimiento de las células cancerosas, a la interacción del tumor con su microambiente, ya que la restauración de *SMAD4* en líneas de cáncer pancreático tiene un impacto mínimo en su crecimiento *in vitro*, pero afecta a su capacidad de formar tumores al ser xenotrasplantadas en ratones inmunocomprometidos (hay menor angiogénesis y remodelamiento de la matriz extracelular) (21). Las mutaciones en *SMAD4* parecen estar asociadas a metástasis, debido principalmente a la inducción de la transición epitelio-mesénquima y a un peor pronóstico (22).

#### c-MYC

El oncogén c-MYC es un factor de transcripción y un potente inductor de la proliferación celular, razón por la que es sobreexpresado por una gran cantidad de tumores (23). Las células tumorales comparten similitudes con las células embrionarias; de hecho, algunos factores de transcripción embrionarios son reactivados durante la transformación tumoral (un ejemplo es c-MYC) (24). Durante el desarrollo del páncreas, la reducción en los niveles de c-MYC es necesaria para la completa diferenciación acinar y su sobreexpresión favorece un estado desdiferenciado, el desarrollo de metaplasia acino-ductal y la transformación celular (25). El aumento en los niveles de c-MYC puede deberse tanto a la activación de *KRAS*, a la pérdida de *SMAD4* y/o amplificaciones del locus 8q24.13 (5,6). c-MYC se encuentra sobreexpresado tanto en PanIN-2 como en PanIN-3 y, en general, se detectan amplificaciones y/o sobre expresiones en el 35 y en el 45% de los casos de ADP. La elevación en sus niveles no se correlaciona con una mayor carga mutacional, pero se asocia con el subtipo escamoso y un peor pronóstico (6) (Tabla II).

#### GATA6

El factor de transcripción GATA6 es capaz de unir secuencias consenso (A/T)GATA(A/G) y activar y reprimir la expresión génica. En modelos murinos su expresión está asociada al mantenimiento de la identidad acinar a través de la regulación transcripcional directa de genes implicados en el desarrollo y en el mantenimiento del fenotipo acinar como *RbpjL* y *Mist1*, además de enzimas digestivas como la lipasa pancreática. Ganancias en el número de copias de *GATA6* correlacionan con un mejor pronóstico en pacientes con ADP del subtipo clásico descrito en la clasificación de Collisson (26,27) (Tabla II). Sin embargo, en tumores de subtipo basal y escamoso se han observado pérdidas cromosómicas y disminución en la expresión de *GATA6* por hipermetilación de su promotor, lo que correlaciona

TABLA II  
CLASIFICACIÓN DEL ADP BASADA EN ESTUDIOS DE SECUENCIACIÓN MASIVA

<i>Collisson et al. (26)</i>	<i>Moffit et al. (40)</i>	<i>Bailey et al. (9)</i>	<i>Waddel et al. (11)</i>
Clásico	Clásico	Escamoso	Estable
Mesenquimal	Basal	Progenitor	Con reordenamientos locales
Exocrino	Estroma Normal	Inmunogénico	Con reordenamientos dispersos
	Estroma activado	Endocrino / exocrino aberrantemente diferenciado	Inestable



con una peor evolución (5,9). Estudios en líneas celulares de ADP demuestran que *GATA6* es necesario para el mantenimiento de un estado diferenciado y para la inhibición de la transición epitelio-mesénquima (EMT). De hecho, pérdidas de expresión de *GATA6* en muestras primarias de ADP se asocian con un peor pronóstico y menor supervivencia global, además de con una peor respuesta a la radioterapia y quimioterapia adyuvante con 5-FU/leucovorina (28).

#### ALTERACIONES EPIGENÉTICAS DEL ADP

Dentro de las alteraciones epigenéticas descritas en este tipo de tumor, destacan las alteraciones en los patrones de metilación del ADN, especialmente en islas CpG, lo que se asocia con el silenciamiento en la expresión génica. En un reciente estudio publicado por The Cancer Genoma Atlas (TCGA) sobre 150 casos de ADP, se realizó la integración de los datos de metilación de ADN y expresión de ARNm. Como consecuencia, se identificaron 98 genes silenciados por metilación, algunos de ellos previamente implicados en otros tipos tumorales, pero no descritos hasta ahora en ADP, como *ZFP82*, *PARP6* y *DNALC15*, que habían sido identificados en mama como genes asociados a quimiorresistencia (5).

De forma similar a como ocurre en otros tipos tumorales, son frecuentes las mutaciones en genes codificantes para modificadores de histonas, cuya función es la de introducir marcas epigenéticas específicas, como acetilaciones y metilaciones, entre otras. El 24% de los ADP presenta alteraciones en estas enzimas. Destacan las mutaciones en *MLL2*, *MLL3*, *SETD2* y *KDM6A*. Las mutaciones en *KDM6A* se han descrito principalmente en tumores pancreáticos de tipo escamoso, correlacionando con un peor pronóstico (9,11). Las marcas de histona permiten el reclutamiento específico de remodeladores de cromatina, cuya función es la deposición, eliminación y el desplazamiento de los nucleosomas con el objetivo de regular la transcripción. El 14% de los ADP presenta mutaciones en subunidades del complejo remodelador de cromatina SWI/SNF, destacando las que ocurren en las subunidades *SMARCA4* (*BRG1*), *SMARCA2* (*BRM*) y *ARID1A* (5,9). La ausencia de Brg1 en presencia de *KRAS<sup>G12D</sup>* favorece el desarrollo de tumores intraductales papilares mucinosos. Por otro lado, en fases tardías su expresión es necesaria para la desdiferenciación de la célula ductal, la formación de PanINs y el desarrollo de ADP, lo que indica que puede actuar como un supresor de tumores o un oncogén en función del contexto epigenético celular (29,30). En células acinares Brg1 es necesario para la formación de metaplasia acino-ductal y la generación de PanINs (31). *ARID1A* es una subunidad del complejo SWI/SNF que aparece mutada o delecionada en el 12-23% de los ADP (6). La pérdida de su expresión se correlaciona con una desdiferenciación ductal (14).

La pérdida de *ARID1A* en presencia de *KRAS<sup>G12D</sup>* favorece la desdiferenciación ductal, el desarrollo de neoplasias intrapapilares mucinosas ductales y posteriormente ADP (32). En células acinares, la pérdida de *ARID1A* es necesaria para la transformación inducida por *KRAS<sup>G12D</sup>* (33) y su ausencia se asocia con alteraciones de la homeostasis acinar en respuesta a pancreatitis, menor diferenciación celular y la formación de tumores con un fenotipo mesenquimal más agresivo (34,35).

La caracterización de todas estas alteraciones ha permitido explorar nuevas vulnerabilidades en la célula tumoral, mediante procesos de "letalidad sintética". En este sentido, tumores con deficiencia en *ARID1A* muestran una mayor sensibilidad a la inhibición de *ARID1B* y los tumores deficientes en *SMARCA4* presentan una gran vulnerabilidad a la inhibición de *SMARCA2* (36,37). *ARID1A* es necesario en la respuesta a daño genotóxico, y se recluta activamente a la región del ADN dañada; tumores deficientes en *ARID1A* presentan deficiencias en los procesos de reparación del ADN, y son más sensibles a inhibidores de la polimerasa poli-ADP ribosa (PARP) (38).

#### HETEROGENEIDAD TUMORAL Y SUBTIPOS MOLECULARES

Los estudios de secuenciación masiva han mostrado la heterogeneidad y complejidad de las alteraciones moleculares en el ADP, que incluyen pérdidas y ganancias de material genético, mutaciones en genes puntuales y procesos de inestabilidad cromosómica. El primer intento de caracterización molecular se realizó en una serie de 24 casos de ADP mediante análisis de secuenciación de exones, lo que mostró la gran heterogeneidad presentes en este tipo de tumor, con 65 mutaciones que podían agruparse en 12 vías moleculares principales (39). Posteriormente se han sucedido varios trabajos de análisis genómico y transcriptómico que han permitido la descripción de distintos subtipos tumorales con diferente valor pronóstico y de respuesta a tratamiento (Tabla II).

Collisson y cols., mediante análisis de *microarrays* en 27 casos de ADP, realizaron una clasificación en tres subtipos: a) *subtipo clásico*, caracterizado por la expresión de genes relacionados con genes de adhesión y fenotipo epitelial (como es el caso de *GATA6*) y con un mejor pronóstico después de resección y mejor respuesta a erlotinib (inhibidor EGFR); b) *subtipo quasi-mesenquimal*, caracterizado por la expresión de genes mesenquimales y de peor pronóstico, aunque con mejor respuesta a quimioterapia; y c) *subtipo exocrino*, caracterizado por la expresión de genes relacionados con las enzimas acinares (26). Moffitt y cols., en un estudio transcriptómico posterior y mediante disección virtual, separaron las alteraciones moleculares presentes en el componente epitelial y las del componente estromal y realizó una clasificación en dos subtipos: a) *subtipo*

clásico equivalente al de Collisson; y b) *subtipo basal* de peor pronóstico y semejante al descrito en mama y vejiga, caracterizado por la expresión de queratinas y laminina. Estos dos grupos podían tener a su vez dos tipos de estroma: “normal”, con mejor supervivencia, y “activados”, con un peor pronóstico y caracterizados por la expresión de integrinas (*ITGAM*) y citoquinas (*CCL13*, *CCL18*), además de proteínas implicadas en el avance tumoral, como SPARC, WNT2, FAP (40). Recientemente Bailey y cols. realizaron el ensayo con mayor número de casos hasta el momento –se analizaron 456 adenocarcinomas pancreáticos ductales– mediante secuenciación masiva, secuenciación profunda de exones y análisis de número de copias. Este análisis permitió la clasificación de dichos tumores en cuatro subgrupos: a) *escamoso*, caracterizado por la activación de los siguientes programas génicos: inflamación, hipoxia, reprogramación metabólica, activación de la ruta de TGF- $\beta$  y de c-MYC. Estos tumores presentaban alta frecuencia de mutaciones en *TP53* y *KDM6A*, además de la sobreexpresión de *TP63DN* e hipermetilaciones en el promotor de *GATA6*. Este subgrupo presentaba un peor pronóstico general y equivalía al quasimesenquimal en la clasificación de Collisson y cols. b) *Progenitor*, con alta expresión de factores de transcripción involucrados en el desarrollo pancreático (*FOXA2/3*, *PDX1*, etc.), que incluiría el subtipo definido como “clásico” en la clasificación de Collisson. c) *Inmunogénico*, caracterizado por una importante inflamación con presencia de células B y T (CD4+ y CD8+) y sobreexpresión de *CTLA4* y *PD-L1*. d) *Endocrino/exocrino* aberrantemente diferenciado con sobreexpresión de genes relacionados con fases tempranas del desarrollo y diferenciación pancreática (*Nr5A2*, *MIST1* y *RBPJL*) y genes de linaje endocrino (*INS* y *NKX2.2*), que incluiría el subtipo exocrino de la clasificación de Collisson (9).

Una de las principales limitaciones que han encontrado todos estos estudios es la baja celularidad presente en este tipo de tumor, caracterizado por una fuerte reacción desmoplásica. Integrando esto, el último estudio publicado por el TCGA, además de describir las diferentes alteraciones moleculares, demostraba el efecto de la celularidad en el solapamiento entre las distintas firmas correspondientes con cada subtipo. Niveles de celularidad alto mostraban el solapamiento entre subtipo escamoso de Bailey con el basal de Moffitt, mientras que el subtipo progenitor lo hacía con el subtipo clásico de Collisson y Moffitt. Este estudio sugería que los subtipos exocrinos de Collisson, e inmunogénico y ADEX, son consecuencia de la baja celularidad en el tejido tumoral (Tabla II).

Otros estudios han tratado de poner énfasis en las alteraciones genómicas presentes en este tipo de tumor. Wadden y cols., en un análisis genómico que combinaba la secuenciación masiva y presencia de reordenamientos cromosómicos, propusieron una clasificación en cuatro subtipos: a) *estable*, caracterizado por la presencia de aneuploidía y menos de 50 variaciones cromosómicas

estructurales, presenta principalmente alteraciones en genes relacionados con ciclo celular y mitosis; b) *con reordenamientos locales*, con alteraciones focales en uno o dos cromosomas y alteraciones en el número de copias de *KRAS*, *SOX9* y *GATA6*. Otros casos presentaban importantes reordenamientos locales, roturas-fusiones y cromotripsis; c) *con reordenamiento disperso*, con un moderado rango de alteraciones cromosómicas y menos de 200 variaciones estructurales; y d) *inestable*. Estos tumores presentaban un elevado número de variaciones estructurales (> 200), además de mutaciones en *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2*, genes que están involucrados en procesos de reparación del ADN y mejor respuesta al tratamiento con platinos (11). Esperamos que, en el futuro, la mejor caracterización de los subtipos moleculares se traslade a un tratamiento más dirigido y específico de cada subtipo. Para ello deberían tenerse en cuenta estas clasificaciones a la hora de hacer el análisis de respuesta a tratamiento en los nuevos ensayos clínicos.

#### ALTERACIONES MOLECULARES ASOCIADAS A METÁSTASIS

La causa principal de muerte en pacientes con ADP es la presencia de metástasis, que en el 52% de los casos son detectadas en el momento del diagnóstico. Existen pocos estudios que correlacionen las alteraciones moleculares presentes en tumores primarios con sus correspondientes metástasis. La principal razón se debe a que en muchas ocasiones, cuando el tumor ha metastatizado, el mal estado del paciente no permite la cirugía, y no hay disponibilidad de tejido tumoral, razón por lo que la mayoría de los estudios moleculares se centran en tumores operables.

Las pérdidas en *SMAD4* correlacionan con aumento de diseminación tumoral y peor pronóstico, independientemente del tamaño del tumor, grado y afectación de ganglios linfáticos (41,42). Si tenemos en cuenta que esta mutación se encuentra en todos los tumores primarios diagnosticados, apreciaremos el enorme poder metastásico del ADP. Los estudios de secuenciación masiva han demostrado la existencia de diferentes clones parentales dentro del tumor primario que evolucionan como consecuencia de la adquisición de nuevas alteraciones genéticas y dan lugar a la metástasis (43). Se ha estimado que este proceso de transformación duraría unos diez años, hasta el establecimiento de un tumor primario no metastásico y cinco años para la generación de metástasis. La esperanza de vida a partir de este momento es de unos dos años (43). Campbell y cols. analizaron los reordenamientos génicos en tumores primarios de páncreas y sus correspondientes metástasis, y llegaron a la conclusión de que existe un patrón de reordenamientos específicos para el ADP, con mayor prevalencia de deleciones e inversiones y menos de duplicaciones y reordenamientos de amplicones. Muchas de estas alteraciones son com-

partidas entre el tumor primario y la metástasis, mientras que otras son únicas o parcialmente compartidas. Mientras que algunos de estos reordenamientos ya están presentes en el tumor primario, otros son adquiridos posteriormente, correlacionándose con la colonización de órganos específicos. Por ejemplo, la amplificación en *KRAS* se da principalmente en metástasis peritoneales, mientras que pérdidas en *PARK2* y amplificaciones en *c-MYC*, en metástasis pulmonares (44).

Además de todas estas alteraciones genéticas, existen alteraciones epigenéticas que surgen como consecuencia de la evolución clonal dentro del tumor primario. Estas alteraciones incluirían cambios en los patrones de metilación y acetilación de histonas y en los niveles de metilación del ADN en regiones heterocromáticas y eucromáticas, que correlacionan con una reprogramación del metabolismo de la glucosa hacia rutas oxidativas (45). Conectando el papel del metabolismo con los procesos de invasión, Anderson y cols., en una revisión de 143 tumores de tipo ADP, incluyendo metástasis, encontraron la sobreexpresión de la hexokinasa 2 (HK2) y su correlación con un peor pronóstico y menor supervivencia. En líneas celulares, la sobreexpresión de HK2 correlacionaba con una mayor proliferación, invasión y metástasis (46).

#### ALTERACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS AL CÁNCER DE PÁNCREAS FAMILIAR

Aproximadamente el 5-10% de pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas tiene una base genética, lo que denominamos cáncer de páncreas familiar (CPF). Dentro de este grupo, englobamos familias que tienen dos o más miembros de primer grado afectados tanto de ADP como de CPF. Algunos se corresponden con síndromes conocidos (Tabla III) y con mutaciones germinales en genes asociados a síndromes de predisposición al cáncer, como *BRCA2* (47), *PALB2* (48) y *ATM* (49), mientras que en otros casos corresponden a familias que cumplen criterios de agrupación familiar, sin que se conozca la mutación heredada. Estas familias presentan un incremento del riesgo 2 y 3 veces mayor, si hay un familiar afecto; 6 veces si es de dos familiares, y 32 veces si hay tres familiares afectados (50). El patrón de herencia encontrado en estos casos es autosómica dominante, con una penetrancia variable. Sin embargo, en la mayoría de los casos de CPF, la causa genética es todavía desconocida.

Estudios de asociación del genoma completo (GWAS) permitieron detectar asociaciones entre la secuencia de polimorfismos de nucleótido simple (SNP) y un determinado fenotipo. SNP en los genes que codifican la telomerasa (*TERT*), el receptor huérfano nuclear *NR5A2* y otros presentes en las regiones 13q22.1 y 15q14 (sin asociación a genes conocidos) han sido asociados con el riesgo al padecer ADP (51). *NR5A2* es un receptor nuclear huérfano involucrado en

una gran cantidad de procesos biológicos. En el páncreas, *NR5A2* presenta diferentes patrones de expresión, contribuyendo al desarrollo en el páncreas temprano y posteriormente manteniendo el fenotipo acinar. *NR5A2* contribuye a la completa diferenciación de las células acinares a través de la regulación directa del factor hepático nuclear alpha 1 (*Hnf1a*) (52). El análisis de polimorfismo en la proximidad del gen codificante para *NR5A2* que conlleva una reducción en los niveles de proteína se ha correlacionado con el desarrollo de ADP. La estratificación de pacientes en dos grupos basados en la expresión de *NR5A2* revela una asociación entre bajos niveles de *NR5A2* y una mayor prevalencia en el desarrollo de pancreatitis crónica, lo que se asocia a una mayor susceptibilidad al desarrollo de ADP (51,53). Destacan también las alteraciones en el *locus* 9q34 (SNP rs505922) que codifica para el primer intrón del grupo sanguíneo ABO y que se asocia a un mayor riesgo de cáncer de páncreas, lo que se correlaciona con los hallazgos epidemiológicos que relacionan mayor incidencia en los grupos A y B que en el 0 (54).

#### SUBTIPOS MORFOLÓGICOS Y SU CORRELACIÓN MOLECULAR

Además del adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) convencional, cuyas alteraciones moleculares hemos descrito detalladamente en esta revisión, podemos diferenciar distintos patrones en base a criterios morfológicos. Algunas de estas variantes no tienen significado clínico; sin embargo, existen variantes del ADP con patrones histológicos reconocidos que sí se asocian con un comportamiento clínico diferencial de mejor o peor pronóstico. La mayoría de estos subtipos comparten alteraciones moleculares con el ADP convencional (*KRAS*, *CDKN2A*, *TP53* y *SMAD4*), aunque algunos de ellos presentan ciertas diferencias que podrían ayudar a explicar algunos de los subtipos moleculares obtenidos mediante secuenciación masiva, además de ser de ayuda diagnóstica (55) (Tabla I).

#### CARCINOMA ADENOESCAMOSO

Es una variante del adenocarcinoma ductal de páncreas que se caracteriza por tener un componente glandular y, al menos, un 30% de componente escamoso con uniones intercelulares, y que puede tener incluso queratinización. Previamente se ha denominado *mucoepidermoide*. Ocurre solo en el 14% de los casos (55). La mayoría de estos tumores tiene mutaciones en *KRAS*, pérdidas en *CDKN2A* y *SMAD4* y mutaciones en *TP53*. El componente escamoso suele expresar p63, acorde con los hallazgos moleculares descritos en la clasificación de Bailey y cols. para el subtipo escamoso, lo que correlaciona con un peor pronóstico (9,56).

TABLA III  
SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS A UN INCREMENTO DE RIESGO DE CÁNCER DE PÁNCREAS CON AGRUPACIÓN FAMILIAR

<i>Síndrome</i>	<i>Modo de herencia</i>	<i>Gen</i>	<i>Riesgo de ADP (media de edad)</i>
Síndrome de Lynch	Autosómico dominante	MSH2 (2p), MLH1 (3p), otros	1,3%-4% (70 años)
BRACA2 (cáncer de mama familiar) y alteraciones en los genes relacionados con la anemia de Fanconi (FANCC y FANCG)	Autosómico dominante	BRACA2 (13q); PALB2 (16p); FANCG (9p); BRACA1 (17q)	3,5-10%
Familia X	Autosómica dominante	PALLADIN (4q)	Desconocida incidencia
Síndrome de melanoma familiar con múltiples nevus atípicos (síndrome de nevus displásico)	Autosómico dominante	CDKN2A (9p)	10-17%
Pancreatitis hereditaria	Autosómico dominante o recesiva	PRSS1 (7q) SPINK1 (5q)	25-40% (60 años)
Peutz-Jeghers	Autosómico dominante	STK11	30-60% (70 años)
Cáncer de páncreas familiar	Autosómico dominante	Desconocido Se postulan alteraciones SNP (telomerasa, NR5A2, 13q22.1, 15q14)  Locus 9q34 del grupo sanguíneo	9-38% (depende de la edad de presentación en familiares y del número de afectos en una familia) (80 años)  Grupo AB0 (el fenotipo grupo 0 tiene menos riesgo que los grupos sanguíneos A y B)

#### CARCINOMA CON DIFERENCIACIÓN MIXTA

Se da la posibilidad –aunque no es frecuente– de que un ADP presente una diferenciación mixta, con áreas ductales (glandulares, ya sea bien o moderadamente o incluso pobremente diferenciadas) y áreas endocrinas o acinares o ambas. Cada uno de los componentes ha de ser, al menos, el 30% de la neoplasia para denominarse carcinoma con diferenciación mixta. Este subtipo, con sus distintas combinaciones ductal-endocrino-acinar, podría incluirse en los subtipos exocrino de la clasificación de Collisson y el subtipo exocrino-endocrino de la clasificación de Bailey (9,26) (Tabla II).

#### CARCINOMA COLOIDE

Se define por ser un ADP con un elevado componente de mucina en la neoplasia (de al menos el 80%). Solo el 12,3-30% parecen tener alteraciones en *KRAS* (57)

y se asocian a la vía de progresión molecular del NMPI y neoplasia tubulopapilar intraductal (NTPI). Respecto al ADP convencional, presentan mayor frecuencia de alteraciones en *GNAS* (6), menor frecuencia de alteraciones en *KRAS*, alteraciones en *RNF43* y, en un 10-15%, alteraciones en la vía de quinasas, que incluye *PIK3CA* (57,58). Tienden a ser tumores grandes y bien delimitados con un mejor pronóstico.

#### CARCINOMA HEPATOIDE

Se trata de una variante del carcinoma de páncreas que muestra rasgos de diferenciación similares a los hepatocitos. Puede darse en asociación con ADP convencional, con carcinoma de páncreas neuroendocrino o acinar. Es muy raro. Las células muestran morfología cuboidea, citoplasma eosinófilo y expresan marcadores hepatoideos (55). No existen suficientes casos con seguimiento a largo plazo para establecer diferencias pronós-

ticas con el ADP convencional (59). Por el momento no existe una buena caracterización molecular de estos tumores, ya que se han descrito menos de 35 casos en la literatura, aunque mediante estudios de NGS se han encontrado alteraciones en *BAP1* y *NOTCH1* en estudio de casos aislados, en los que no se encontraron alteraciones en otros genes habituales, como *KRAS* (60). Entre las teorías etiopatogénicas, figura la posibilidad de la transdiferenciación desde células acinares o ductales pancreáticas (61).

#### CARCINOMA MEDULAR

El carcinoma medular se caracteriza por ser de patrón sólido, disposición sincitial y con poca diferenciación de glándulas. Los bordes suelen ser expansivos y suelen tener un gran número de linfocitos T, que se infiltran en el epitelio tumoral. Pueden estar relacionadas con la presencia de síndrome de Lynch y cánceres en otros órganos, aunque también pueden ser esporádicos (62). A pesar de ser tumores con aspecto pobremente diferenciado, tienen mejor pronóstico que el ADP convencional (62). Molecularmente suelen presentar *KRAS* no mutado. Se han descrito alteraciones en *BRAF* (63), deleciones en *FHIT* y mutaciones inactivadoras en *ACVR2* y *TGFBR2* (64). A este subtipo se asocia con frecuencia inestabilidad en las secuencias de microsatélites (65,66), lo que puede predecir en esta variante una buena respuesta a inmunoterapia (67) y podría encuadrarse en el subtipo inmunogénico de Bailey (9) (Tabla II).

#### CARCINOMA INDIFERENCIADO (ANAPLÁSICO)

Se trata de tumores sin claros rasgos de diferenciación, aunque de estirpe epitelial. Suelen estar compuestos de células mononucleares, pobremente cohesivas y tienen escaso estroma, a diferencia del ADP convencional. Las células mononucleares se mezclan con otras de gran atipia y pleomorfismos. Tienen frecuentes imágenes de invasión vascular y perineural (55). Se han descrito tres variantes: a) carcinoma anaplásico con predominio de rasgos sarcomatoides (células fusiformes), también llamado *carcinoma sarcomatoide*; b) *carcinosarcoma*, que tendría un componente reconocible de adenocarcinoma y otro componente fusocelular indiferenciado; c) *carcinoma indiferenciado con células gigantes de tipo osteoclastico*, que, además del componente de células neoplásicas fusiformes, tiene un componente de células no neoplásicas de tipo gigante multinucleadas que expresan CD68 y no p53, a diferencia de las tumorales (68). La mayor parte de las alteraciones moleculares en los carcinomas indiferenciados o anaplásicos son similares a las descritas en ADP convencional.

#### ALTERACIONES MOLECULARES COMO FACTOR PREDICTIVO DE RESPUESTA A TRATAMIENTO Y NUEVAS DIANAS

El abordaje del tratamiento de los adenocarcinomas de páncreas debe ser multidisciplinar, buscando la posibilidad de obtener márgenes libres después de reseca el tumor. Según este criterio, los ADP se clasifican en: resecables; *border line* resecables, irresecables localmente avanzados e irresecables con metástasis (69). Actualmente, en el caso de tumores resecables, la mejor elección terapéutica es la cirugía. Desgraciadamente, solo el 15-20% de los casos son potencialmente resecables o *border line* en el momento del diagnóstico. Independientemente de la calidad de la cirugía, hasta un 70% de tumores inicialmente catalogados como resecables presentan afectación de márgenes quirúrgicos, además de una alta tasa de recidivas, tanto locales como a distancia, por lo que se considera la utilización de quimioterapia de adyuvancia para todos los tumores pancreáticos resecados sin neoadyuvancia previa (incluidos los T1N0) mediante protocolos basados en gemcitabina (inhibidor de la síntesis de ADN), gemcitabina con capecitabina o 5-Fluoruracilo o FOLFIRINOX (oxaliplatino, irinotecán con leucovorina e infusión de corta duración de 5-FU). Desafortunadamente, la mayoría de las veces la enfermedad progresa como consecuencia de resistencias; en otras ocasiones, en el momento del diagnóstico la enfermedad ya se encuentra en un estado irresecable o localmente avanzada. Existen varios mecanismos por los que estos tumores son resistentes a quimioterapia, ya sea mediante una resistencia innata como adquirida, y pueden consultarse en otras revisiones (70). Estas resistencias hacen necesario explorar otros mecanismos de ataque al tumor y la identificación de subtipos específicos sensibles o resistentes a cada posible fármaco.

Los estudios de NGS han permitido identificar nuevas mutaciones y realizar una clasificación en subgrupos con valor pronóstico y predictivo de tratamiento, además de identificar nuevas dianas terapéuticas. Por ejemplo, el régimen combinado de FOLFIRINOX aumenta la supervivencia en pacientes con alteraciones moleculares en *BRAC1*, *BRAC2* o *PALB2*, presentes en el subtipo inestable de la clasificación propuesta por Waddell y cols. (11). Estos tumores presentan una mayor sensibilidad a platinos y a los inhibidores de la PARP. Las mutaciones en *PI3KCA* y *EGFR* permitieron la utilización de inhibidores específicos del erlotinib (inhibidor de EGFR) que, por desgracia, han proporcionado beneficios limitados tanto de forma individual como en combinación con gemcitabina (71). Por ello, es fundamental la identificación de nuevas dianas con potencialidad terapéutica. En este sentido, las proteínas encargadas de los procesos de regulación epigenética emergen como dianas prometedoras. El inhibidor JQ1, específico de BRD4 –perteneciente a la familia de las proteínas BET (*bromodomain and extraterminal domain*) y encargado de reconocer la acetilación de histonas–, mostraron su potencial terapéutico en modelos de implante ortotópico subcutáneo de ADP (72) y en GEMM en combinación con gemcitabina e inhibidores

de histona deacetilasas, como el vorinostat (73). Dentro de los remodeladores de cromatina, destaca BPTF, miembro del complejo NURF y necesario para la actividad transcripcional del oncogén c-MYC. Su inhibición ha demostrado su papel como diana terapéutica para el ADP, reduciendo la proliferación celular y el volumen tumoral en modelos de ratón (74).

Los tratamientos con inmunoterapia no han mostrado actividad relevante, a pesar de que la clasificación propuesta por Bailey y cols. describe un subtipo inmunogénico caracterizado por la presencia de infiltrado linfocitario. La baja respuesta puede deberse a diferentes causas, como el estroma, la vascularización del tumor, las condiciones de hipoxia y posibles mutaciones en la ruta de JAK-STAT, que impiden activar la cascada por la que IFN $\alpha$  induce PDL1 (75). Wartenberg y cols., mediante un estudio de NGS combinado con inmunohistoquímica, proponen tres subtipos de tumores con distintas características inmunes: a) *immune-escapados*, con pocos linfocitos tumorales y en el estroma (baja expresión de CD3, CD4, CD8 y aumento de T reguladores con FOXP3) y mutaciones en *KRAS* y peor pronóstico; b) *immune-ricos*, con abundantes linfocitos CD4, CD8 y CD3, y células B, pero proporcionalmente con pocos linfocitos FOXP3. Molecularmente presentan mutaciones en *KRAS*, pero menor frecuencia de mutaciones en *CDKN2A*, *SMAD4* y *PIK3CA* que el *inmuno-escapado* y asociados a una mejor supervivencia; y c) el *inmuno-exhausto*, con alto porcentaje de linfocitos (CD3, CD4 y CD8), y ratio CD8/FOXP3. La expresión de PDL1 es alta y se asocia con mutaciones en *PIK3CA* y *JAK*. Su pronóstico es similar al *immune-escapado*. Quizás estos nuevos estudios permitan identificar mejor a grupos de pacientes susceptibles de mejor respuesta. Mientras tanto, otras alternativas son la combinación de inmunoterapia junto con la modulación del estroma. Feig y cols. combinaron el uso del anti-PDL1 con inhibidores de FAK para favorecer así el reclutamiento de linfocitos T efectoros (76), y Jiang y cols. demostraron cómo la inhibición de FAK (*focal adhesion kinase*) en las células de la matriz extracelular, donde actúan como inmunosupresoras, favorece la acción de la terapia anti-PDL1, con un aumento en los niveles de células CD8 y la mejora de la supervivencia (77).

En base a estas respuestas diferenciadas por los subtipos morfológicos y moleculares, creemos que una puerta para mejorar la supervivencia de estos pacientes es diseñar ensayos clínicos que establezcan terapias dirigidas en función de las características morfológicas y moleculares encontradas en los subtipos de ADP, dada la escasa supervivencia de los tratamientos actuales.

#### CORRESPONDENCIA:

Víctor Javier Sánchez-Arévalo Lobo  
Grupo de Oncología Molecular. Instituto de Investigaciones Biosanitarias. Facultad de Ciencias Biosanitarias. Universidad Francisco de Vitoria  
Ctra. Pozuelo-Majadahonda, km 1800  
28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid  
e-mail: victor.sanchezarevalo@ufv.es

#### BIBLIOGRAFÍA

- Sellam F, Harir N, Khaled MB, et al. Epidemiology and risk factors for exocrine pancreatic cancer in a Northern African population. *J Gastrointest Cancer* 2015;46(2):126-30. DOI: 10.1007/s12029-015-9693-4
- Guerra C, Schuhmacher AJ, Cañamero M, et al. Chronic Pancreatitis Is Essential for Induction of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by K-Ras Oncogenes in Adult Mice. *Cancer Cell* 2007;11(3):291-302. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.01.012
- Ying H, Kimmelman AC, Lyssiotis CA, et al. Oncogenic Kras maintains pancreatic tumors through regulation of anabolic glucose metabolism. *Cell* 2012;149(3):656-70. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.058
- Notta F, Chan-Seng-Yue M, Lemire M, et al. A renewed model of pancreatic cancer evolution based on genomic rearrangement patterns. *Nature* 2016;538(7625):378-82. DOI: 10.1038/nature19823
- Cancer Genome Atlas Research Network. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2017;32(2):185-203.e13. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.07.007
- Witkiewicz AK, McMillan EA, Balaji U, et al. Whole-exome sequencing of pancreatic cancer defines genetic diversity and therapeutic targets. *Nat Commun* 2015;6(1):6744. DOI: 10.1038/ncomms7744
- Iacobuzio-Donahue CA, Ryu B, Hruban RH, et al. Exploring the host desmoplastic response to pancreatic carcinoma: gene expression of stromal and neoplastic cells at the site of primary invasion. *Am J Pathol* 2002;160(1):91-9. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64353-2
- Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016;531(7592):47-52. DOI: 10.1038/nature16965
- Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature* 2012;491(7424):399-405. DOI: 10.1038/nature11547
- Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015;518(7540):495-501. DOI: 10.1038/nature14169
- Kanda M, Matthaei H Wu J, Hong SM, et al. Presence of somatic mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 2012;142(4):730-3.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.042
- Hingorani SR, Petricoin EF, Maitra A, et al. Preinvasive and invasive ductal pancreatic cancer and its early detection in the mouse. *Cancer Cell* 2003;4(6):437-50.
- Kopp JL, Figura von G, Mayes E, et al. Identification of Sox9-Dependent Acinar-to-Ductal Reprogramming as the Principal Mechanism for Initiation of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2012;22(6):737-50. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.10.025
- Wei D, Wang L, Yan Y, et al. KLF4 Is Essential for Induction of Cellular Identity Change and Acinar-to-Ductal Reprogramming during Early Pancreatic Carcinogenesis. *Cancer Cell* 2016;29(3):324-38. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.02.005
- Bardeesy N, Aguirre AJ, Chu GC, et al. Both p16(Ink4a) and the p19(Arf)-p53 pathway constrain progression of pancreatic adenocarcinoma in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(15):5947-52. DOI: 10.1073/pnas.0601273103
- Hezel AF, Kimmelman AC, Stanger BZ, et al. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev* 2006;20(10):1218-49. DOI: 10.1101/gad.1415606
- Scarlett CJ, Salisbury EL, Biankin AV, et al. Precursor lesions in pancreatic cancer: morphological and molecular pathology. *Pathology* 2011;43(3):183-200. DOI: 10.1097/PAT.0b013e3283445e3a
- Wörmann SM, Song L, Ai J, et al. Loss of P53 Function Activates JAK2-STAT3 Signaling to Promote Pancreatic Tumor Growth, Stroma Modification, and Gemcitabine Resistance in Mice and Is Associated With Patient Survival. *Gastroenterology* 2016;151(1):180-93.e12. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.010

19. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009b;27(11):1806-13. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.7188
20. Schwarte-Waldhoff I, Volpert OV, Bouck NP, et al. Smad4/DPC4-mediated tumor suppression through suppression of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(17):9624-9.
21. Chen YW, Hsiao PJ, Weng CC, et al. SMAD4 loss triggers the phenotypic changes of pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *BMC Cancer* 2014;14(1):181. DOI: 10.1186/1471-2407-14-181
22. Dang CV. MYC on the path to cancer. *Cell* 2012;149(1):22-35. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.003
23. Fagnocchi L, Zippo A. Multiple Roles of MYC in Integrating Regulatory Networks of Pluripotent Stem Cells. *Front Cell Dev Biol* 2017;5:981-19. DOI: 10.3389/fcell.2017.00007
24. Sánchez-Arévalo Lobo VJ, Fernández LC, Carrillo-de-Santa-Pau E, et al. c-Myc downregulation is required for preacinar to acinar maturation and pancreatic homeostasis. *Gut* 2018;67(4):707-18. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312306
25. Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nature Medicine* 2011;17(4):500-3. DOI: 10.1038/nm.2344
26. Martinelli P, Madriles F, Cañamero M, et al. The acinar regulator Gata6 suppresses KrasG12V-driven pancreatic tumorigenesis in mice. *Gut* 2016;65(3):476-86; DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308042
27. Martinelli P, Carrillo-de-Santa-Pau E, Cox T, et al. GATA6 regulates EMT and tumour dissemination, and is a marker of response to adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Gut* 2017;66(9):1665-76. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311256
28. Figura von G, Fukuda A, Roy N, et al. The chromatin regulator Brg1 suppresses formation of intraductal papillary mucinous neoplasm and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Cell Biol* 2014;16(3):255-67. DOI: 10.1038/ncb2916
29. Roy N, Malik S, Villanueva KE, et al. Brg1 promotes both tumor-suppressive and oncogenic activities at distinct stages of pancreatic cancer formation. *Genes Dev* 2015;29(6):658-71. DOI: 10.1101/gad.256628.114
30. Tsuda M, Fukuda A, Roy N, et al. The BRG1/SOX9 axis is critical for acinar cell-derived pancreatic tumorigenesis. *J Clin Invest* 2018;128(8):3475-89. DOI: 10.1172/JCI94287
31. Kimura Y, Fukuda A, Ogawa S, et al. ARID1A Maintains Differentiation of Pancreatic Ductal Cells and Inhibits Development of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in Mice. *Gastroenterology* 2018;155(1):194-209.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.03.039
32. Livshits G, Alonso-Curbelo D, Morris JP, et al. Arid1a restrains Kras-dependent changes in acinar cell identity. *eLife* 2018;7, 1766. DOI: 10.7554/eLife.35216
33. Wang W, Friedland SC, Guo B, et al. ARID1A, a SWI/SNF subunit, is critical to acinar cell homeostasis and regeneration and is a barrier to transformation and epithelial-mesenchymal transition in the pancreas. *Gut* 2018. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315541
34. Zhang L, Wang C, Yu S, et al. Loss of ARID1A Expression Correlates With Tumor Differentiation and Tumor Progression Stage in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Technology in Cancer Research & Treatment* 2018;17: 1533034618754475. DOI: 10.1177/1533034618754475
35. Helming KC, Wang X, Wilson BG, et al. ARID1B is a specific vulnerability in ARID1A-mutant cancers. *Nature Medicine* 2014;20(3):251-4. DOI: 10.1038/nm.3480
36. Hoffman GR, Rahal R, Buxton F, et al. Functional epigenetics approach identifies BRM/SMARCA2 as a critical synthetic lethal target in BRG1-deficient cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(8):3128-33. DOI: 10.1073/pnas.1316793111
37. Shen J, Peng Y, Wei L, et al. ARID1A Deficiency Impairs the DNA Damage Checkpoint and Sensitizes Cells to PARP Inhibitors. *Cancer Discov* 2015;5(7):752-67. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0849
38. Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science (New York, NY)* 2018;321(5897):1801-6. DOI: 10.1126/science.1164368
39. Moffitt RA, Marayati R, Flate EL, et al. Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Genet* 2015;1-13. DOI: 10.1038/ng.3398
40. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009a;27(11):1806-13. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.7188
41. Wang JD, Jin K, Chen XY, et al. Clinicopathological significance of SMAD4 loss in pancreatic ductal adenocarcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(10):16704-11. DOI: 10.18632/oncotarget.14335
42. Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010;467(7319):1114-7. DOI: 10.1038/nature09515
43. Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, et al. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature* 2010;467(7319):1109-13. DOI: 10.1038/nature09460
44. McDonald OG, Li X, Saunders T, et al. Epigenomic reprogramming during pancreatic cancer progression links anabolic glucose metabolism to distant metastasis. *Nat Genet* 2017;49(3):367-76. DOI: 10.1038/ng.3753
45. Anderson M, Marayati R, Moffitt R, et al. Hexokinase 2 promotes tumor growth and metastasis by regulating lactate production in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2017;8(34):56081-94. DOI: 10.18632/oncotarget.9760
46. Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(2):342-6. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0783
47. Jones S, Hruban RH, Kamiyama M, et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science (New York, NY)* 2009;324(5924):217. DOI: 10.1126/science.1171202
48. Roberts NJ, Jiao Y, Yu J, et al. ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2012;2(1):41-6. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0194
49. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004;64(7):2634-8.
50. Petersen GM, Amundadottir L, Fuchs CS, et al. A genome-wide association study identifies pancreatic cancer susceptibility loci on chromosomes 13q22.1, 1q32.1 and 5p15.33. *Nat Genet* 2010;42(3):224-8. DOI: 10.1038/ng.522
51. Flandez M, Cendrowski J, Cañamero M, et al. Nr5a2 heterozygosity sensitizes to, and cooperates with, inflammation in KRas(G12V)-driven pancreatic tumorigenesis. *Gut* 2014;63(4):647-55. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304381
52. Cobo I, Martinelli P, Flandez M, et al. Transcriptional regulation by NR5A2 links differentiation and inflammation in the pancreas. *Nature* 2018;554(7693):533-7. DOI: 10.1038/nature25751
53. Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet* 2009;41(9):986-90. DOI: 10.1038/ng.429
54. Hruban RH, Adsay NV. Molecular classification of neoplasms of the pancreas. *Human Pathology* 2009;40(5):612-23. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.01.008
55. Voong KR, Davison J, Pawlik TM, et al. (2010). Resected pancreatic adenosquamous carcinoma: clinicopathologic review and evaluation of adjuvant chemotherapy and radiation in 38 patients. *Hum Pathol* 2010;41(1):113-22. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.07.012
56. Liszka Ł, Zielińska-Pajak E, Pajak J, et al. Colloid carcinoma of the pancreas: review of selected pathological and clinical aspects. *Pathology* 2008;40(7):655-63. DOI: 10.1080/00313020802436444
57. Koh Y-X, Chok A-Y, Zheng H-L, et al. Systematic review and meta-analysis comparing the surgical outcomes of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms and conventional pancrea-

- tic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21(8):2782-800. DOI: 10.1245/s10434-014-3639-0
58. Yang C, Sun L, Lai J Z, et al. Primary Hepatoid Carcinoma of the Pancreas: A Clinicopathological Study of 3 Cases With Review of Additional 31 Cases in the Literature. *Int J Surg Pathol* 2018;1066896918783468. DOI: 10.1177/1066896918783468
  59. Chang JM, Katariya NN, Lam-Himlin DM, et al. Hepatoid Carcinoma of the Pancreas: Case Report, Next-Generation Tumor Profiling, and Literature Review. *Case Reports in Gastroenterology* 2016;10(3):605-12. DOI: 10.1159/000448064
  60. Shen CN, Horb ME, Slack JMW, et al. Transdifferentiation of pancreas to liver. *Mech Dev* 2003;120(1):107-16.
  61. Wilentz RE, Goggins M, Redston M, et al. Genetic, immunohistochemical, and clinical features of medullary carcinoma of the pancreas: A newly described and characterized entity. *Am J Pathol* 2000;156(5):1641-51. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65035-3
  62. Calhoun ES, Jones JB, Ashfaq R, et al. BRAF and FBXW7 (CDC4, FBW7, AGO, SEL10) mutations in distinct subsets of pancreatic cancer: potential therapeutic targets. *Am J Pathol* 2033;163(4):1255-60. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63485-2
  63. Hempen PM, Zhang L, Bansal RK, et al. Evidence of selection for clones having genetic inactivation of the activin A type II receptor (ACVR2) gene in gastrointestinal cancers. *Cancer Res* 2003;63(5):994-9.
  64. Goggins M, Offerhaus GJ, Hilgers W, et al. Pancreatic adenocarcinomas with DNA replication errors (RER+) are associated with wild-type K-ras and characteristic histopathology. Poor differentiation, a syncytial growth pattern, and pushing borders suggest RER+. *Am J Pathol* 1998;152(6):1501-7.
  65. Banville N, Geraghty R, Fox E, et al. Medullary carcinoma of the pancreas in a man with hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to a mutation of the MSH2 mismatch repair gene. *Hum Pathol* 2006;37(11):1498-502. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.06.024
  66. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science (New York, NY)* 2017;357(6349):409-13. DOI: 10.1126/science.aan6733
  67. Maksymov V, Khalifa MA, Bussey A, et al. Undifferentiated (anaplastic) carcinoma of the pancreas with osteoclast-like giant cells showing various degree of pancreas duct involvement. A case report and literature review. *JOP: Journal of the Pancreas* 2011;12(2):170-6.
  68. Vera R, Dotor E, Feliu J, et al. SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico 2016;18(12):1172-8. DOI: 10.1007/s12094-016-1586-x
  69. Earl J, Richart L, Sánchez-Arévalo Lobo VJ. Alteraciones moleculares en cáncer de páncreas: traslación a la clínica. *Rev Cancer* 2012;26(2):69-78.
  70. Ko AH, Bekaii-Saab T, Van Ziffle J, et al. A Multicenter, Open-Label Phase II Clinical Trial of Combined MEK plus EGFR Inhibition for Chemotherapy-Refractory Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2016;22(1):61-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0979
  71. García PL, Miller AL, Kreitzburg KM, et al. The BET bromodomain inhibitor JQ1 suppresses growth of pancreatic ductal adenocarcinoma in patient-derived xenograft models. *Oncogene* 2015;1-13. DOI: 10.1038/onc.2015.126
  72. Mazur PK, Hermer A, Mello SS, et al. Combined inhibition of BET family proteins and histone deacetylases as a potential epigenetics-based therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Med* 2015;21(10):1163-71. DOI: 10.1038/nm.3952
  73. Richart L, Carrillo-de-Santa-Pau E, Río-Machín A, et al. BPTF is required for c-MYC transcriptional activity and in vivo tumorigenesis. *Nat Commun* 2016;7:10153. DOI: 10.1038/ncomms10153
  74. Kabacaoglu D, Ciecieski KJ, Ruess DA, et al. Immune Checkpoint Inhibition for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current Limitations and Future Options. *Front Immunol* 2018;9:2913-24. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01878
  75. Feig C, Jones JO, Kraman M, et al. Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(50):20212-7. DOI: 10.1073/pnas.1320318110
  76. Jiang H, Hegde S, Knolhoff BL, et al. Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy. *Nat Med* 2016;22(8):851-60. DOI: 10.1038/nm.4123



# Tratamiento de la enfermedad locorregional. Contribución del componente radioterápico en cáncer de páncreas

F. LARSEN<sup>1</sup>, S. SOLÉ<sup>1</sup>, F. A. CALVO<sup>2</sup>, C. V. SOLÉ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Radioterapia. Clínica IRAM. Universidad Diego Portales. Santiago de Chile, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Radioterapia. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona, España. Universidad Diego Portales. Santiago de Chile, Chile

## RESUMEN

El adenocarcinoma del páncreas exocrino es un modelo de enfermedad con interés singular y oportunidades terapéuticas específicas radioterápicas. En comparación con otros tipos comunes de cánceres de órganos sólidos, tiene unas altas morbilidad y mortalidad en el contexto del tratamiento intensivo multimodal. La resección radical es factible solo en el 15-20% de los pacientes, y solo el 3-4% de todos los pacientes con esta enfermedad logran a largo plazo el control definitivo del cáncer. Diversas estrategias neoadyuvantes y adyuvantes –con componente radioterápico o quicio-radioterápico– se han empleado en los últimos años para mejorar los resultados, con un éxito limitado. La contribución de la radioterapia es controvertida y es un área que merece un impulso de innovación e investigación clínica en ensayos multicéntricos en las distintas etapas de la enfermedad. La combinación con agentes sistémicos activos y los recientes avances técnicos de la radioterapia precisa deben formar parte estratégica de su diseño. Se revisa la bibliografía especializada publicada sobre el uso de radioterapia y quimiorradioterapia como componentes de optimización terapéutica en diversas etapas del adenocarcinoma de páncreas. Se destacan las áreas de desarrollo que los estudios futuros deben incorporar en este tipo de cáncer.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de páncreas. Radioterapia. Radioterapia intraoperatoria. Quimiorradioterapia neoadyuvante. Quimiorradioterapia adyuvante. Radioterapia estereotáxica.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es una neoplasia agresiva y de diagnóstico tardío, lo que le confiere un pronóstico extremadamente adverso. Alrededor de 33.730 personas desarrollan adenocarcinoma de páncreas cada año en los Estados Unidos, y casi todos fallecen a causa de esta enfermedad (1). La cirugía ofrece la única posibilidad

## ABSTRACT

*Adenocarcinoma of the exocrine pancreas is a disease model of particular interest and opportunities for radiotherapy. In comparison has a high morbidity and mortality in the context of intensive multimodal therapy. Radical resection is feasible in only 15-20% of patients, and only 3-4% of all patients presenting with this condition achieve long-term control and cure. Various strategies in the form of neoadjuvant and adjuvant treatment have been employed over the years to improve outcome, with limited success. The contribution of radiotherapy, remains controversial and is an area of active innovation that merits further research in well-conducted multicenter trials at various stages of the disease in combination with systemic agents and exploiting recent advances in the delivery of super-precise radiotherapy. An update of the published literature on the use components of radiotherapy or chemoradiation as an integrated modality in the interdisciplinary approach of various stages of pancreatic adenocarcinoma is reported. A highlight of areas that future trials in this field should target to move forward the efficient treatment in this malignancy are suggested.*

**KEY WORDS:** Pancreas carcinoma. Radiotherapy. Intraoperative radiotherapy. Neoadjuvant chemoradiation. Adjuvant chemoradiation. Stereotactic radiotherapy.

consistente de control a largo plazo. Sin embargo, solo entre un 15% y un 20% son potencialmente resecables al momento del diagnóstico. Aproximadamente un 40% se presenta con enfermedad metastásica, y en otro 30-40% los tumores son localmente avanzados, considerados irresecables. Típicamente estos pacientes tienen un tumor que invade las estructuras adyacentes, particularmente el tronco celíaco o vasos como el eje mesentérico superior.

En aquellos pacientes con cirugía R0 la supervivencia a 5 años es de un 20%, si bien en el grupo sin compromiso ganglionar esta puede ser del orden del 30%, aunque disminuye a un 10% cuando existe afectación de ganglios. La agresividad de este tumor se evidencia en los pacientes operados y con un estadio T1N0M0, en los que la supervivencia a 5 años es del 36% (2). La radioterapia (RT), la quimioterapia (QT) o una combinación de RT y QT han sido utilizadas generalmente después de la cirugía en un esfuerzo para mejorar los resultados en los pacientes sometidos a resección potencialmente curativa (R0). Los beneficios de la terapia adyuvante se han hecho más evidentes en los últimos años. Sin embargo, la elección óptima de la modalidad de tratamiento sigue siendo intensamente controvertida. No hay consenso respecto al criterio adyuvante óptimo de los pacientes después de una resección curativa (R0), con un enfoque diferente en Europa o en los Estados Unidos. Después de la resección quirúrgica R0, se recomienda tratamiento adyuvante con radioterapia y 5-fluorouracilo (5-FU) concomitante (recomendación grado C) o gemcitabina sola (grado B). Después de una resección R1, suele indicarse tratamiento adyuvante con radioterapia y 5-FU concomitante (grado A). La evolución en los últimos 25 años en la asistencia a los pacientes operados, reconocer la magnitud del impacto de la experiencia del equipo quirúrgico, medida por el número de pacientes tratados por año mejorando los resultados del tratamiento quirúrgico (grado B) (3), el desarrollo tecnológico y de imágenes, que han mejorado los tratamientos de radioterapia, y la modificación del concepto de cirugía R0 (la importancia que actualmente se da al margen retroperitoneal afectado) (4) hacen que sea difícil la valoración de la eficacia de los diferentes tratamientos y la comparación entre los diferentes estudios. El fundamento del tratamiento con radioterapia adyuvante se apoya en que en el patrón de progresión después de la resección quirúrgica más de la mitad de los pacientes desarrollan una recidiva local. Los otros lugares frecuentes de recidiva son la cavidad peritoneal y el hígado (5). La supervivencia mediana es de 8 a 12 meses en pacientes con enfermedad localmente avanzada e inferior en aquellos con enfermedad metastásica al diagnóstico. La zona anatómica comprometida limita la dosis de radioterapia por toxicidad, de ahí que se haya explorado la asociación con quimioterapia en busca de la radiosensibilización del tumor (6).

## CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE

### RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Múltiples publicaciones de estudios prospectivos aleatorizados han evaluado el efecto de la radioterapia posoperatoria en el cáncer de páncreas. Sin embargo, debido al pequeño tamaño muestral y/o al pobre diseño del estudio, los resul-

tados no han sido uniformes ni concluyentes. En la tabla I se resumen estudios seleccionados sobre tratamientos adyuvantes en cáncer de páncreas. El primer ensayo que muestra un beneficio a favor del tratamiento adyuvante fue realizado por Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG), y se publicó en 1985. En este ensayo, Kalser y Ellenberg (7) compararon observación frente a radioterapia externa (EBRT) en *split-course* (40 Gy) concurrente con 5-fluorouracilo en *bolus* (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>/día los tres primeros y últimos tres días de RT) y seguido de 2 años de 5-FU (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>/día durante tres días al mes). Un total de 43 pacientes fueron analizados, 22 en el brazo de observación y 21 recibieron tratamiento adyuvante. A pesar de las limitaciones del estudio (Dosis de RT baja, *split-course*, bajo número de pacientes y el hecho de que el 25% de los pacientes del brazo de RT iniciaron el tratamiento más de 10 semanas después de la resección), se observó una mejoría en la mediana de supervivencia de 11 frente a 20 meses, y la supervivencia a los 2 y 5 años pasó del 14 al 43% y del 5 al 18% en favor del grupo de radioquimioterapia adyuvante (nivel II). Este estudio se suspendió prematuramente porque el grupo de radioterapia adyuvante ofrecía mejores resultados. Tras su finalización, otros 32 pacientes fueron tratados como en el brazo de modalidad combinada, y en una publicación posterior (que incluía estos y los 43 pacientes originales) se confirmó el beneficio de supervivencia inicial (8).

El ensayo EORTC 40891 compara observación frente a radioterapia en *split-course* 40 Gy concurrente con 5-FU en infusión (25 mg/kg/día). La supervivencia a los 2 años entre el grupo que recibió tratamiento adyuvante y para el grupo control fue de 51 frente a 41%, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estos resultados fueron actualizados con una mediana de seguimiento de 11 años sin mostrar un beneficio en la rama adyuvante. Cuando solo se valoran exclusivamente los pacientes con cáncer de la cabeza de páncreas, la supervivencia a 2 años fue del 37% frente a 23% a favor del grupo que recibió adyuvancia (nivel II) (9). Este estudio ha sido insistentemente criticado porque no se estratificó la inclusión de pacientes con márgenes positivos después de la resección, se incluyó a pacientes con ampulomas, por la falta de quimioterapia de mantenimiento, por la utilización de radioterapia en forma de *split-course* (que potencialmente permite la repoblación del tumor entre las dos partes del tratamiento) con una dosis total que no era óptima y por la falta de control de calidad del tratamiento de RT, además de por la inadecuada forma de dosificar el 5-FU. Por otra parte, el 20% de los pacientes aleatorizados a recibir tratamiento no fueron tratados. Pese a todas estas críticas, los resultados de este estudio están en la línea de lo observado en el estudio GITSG (10).

En el ensayo RTOG 9704, se incluyeron 538 pacientes con cáncer de páncreas reseccionado, de los que 442 fueron analizados. Todos recibieron un tratamiento más cercano a los estándares actuales: radioquimioterapia conco-

TABLA I  
ESTUDIOS ALEATORIZADOS FASE III DE TERAPIA ADYUVANTE EN CÁNCER DE PÁNCREAS

<i>Estudio (año)</i>	<i>Reclutamiento</i>	<i>Inclusión</i>	<i>N</i>	<i>Régimen</i>	<i>Mediana SvG</i>	<i>p</i>
GITSG (1985)	1974-1982	R0	21	RTQT (5-FU)	21	< 0,001
			22	Cx	11	
NPCT (1993)		R0	31	QT (5-FY/D(MMC))	23	< 0,01
			30	Cx	11	
EORTC 40891 (1999)	1987-1995	R0	110	RTQT (5-FU)	17	0,099
			108	Cx	13	
Seattle (2003)	1995-2002		27	RTQT (5-FU/CDDP/IFNa)	> 32	< 0,01
			16	RTQT (5-FU)	19	
ESPAC-1 (2004)	1994-2000	R0 o R1	147	QT (5-FU)	20	< 0,01
			142	Cx	16	
ESPAC-1 (2004)	1994-2000		145	RTQT (5-FU)	16	No disponible
			144	Cx	18	
CONKO-1 (2007)	1998-2004	R0 o R1	179	QT (GZB)	22	0,06
			175	Cx	20	
RTOG 9704 (2008)	1998-2002	R0 o R1	221	RTQT (GZB)	21	0,033
			230	RTQT (5-FU)	17	
EORTC 40013 (2009)	2004-2007		45	RTQT (GZB)	24	NS
			45	QT (GZB)	24	

mitante con 5-FU en infusión continua (5-FU IC), RT 50,4 Gy a 1,8 Gy/Fx/día con 5-FU 25 mg/día durante el tratamiento de radioterapia. Se aleatorizaron a recibir prequimiorradioterapia y posquimiorradioterapia 5-FU o gemcitabina. Al analizar los pacientes con tumores de cabeza del páncreas, la supervivencia a tres años mejora en el grupo que recibió gemcitabina en comparación con el grupo que recibió 5-FU (31 frente a 22%). Cuando el análisis incluye tumores del cuerpo y la cola del páncreas, no se observa una mejoría significativa en la supervivencia. Más del 85% de los pacientes completó el tratamiento en ambos brazos (nivel I) (11).

Un estudio de gran impacto, al menos en Europa, ESPAC-1, fue un complejo esfuerzo multicéntrico, prospectivo y aleatorizado (1994-2000). Neoptolemos y cols. intentaron responder preguntas relacionadas a la utilidad de la quimioterapia adyuvante exclusiva (5-FU/leucovorin), quimiorradioterapia adyuvante (40 Gy en *split-course* con 5-FU) frente a observación. El estudio incluyó 541 pacientes (incorporó pacientes con márgenes positivos). En el análisis actualizado, el diseño de comparación que se utilizó fue una factorial de 2 x 2. Los autores concluyeron que la quimioterapia adyuvante beneficia la supervivencia y que la quimiorradioterapia adyuvante tenía un efecto adverso. La supervivencia a 5 años fue del 20% en los dos brazos de quimioterapia, y del 10% en las dos ramas de RT. Entre las críticas más comunes a este estudio, están la falta de asignación

aleatoria (no todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente, ya que los investigadores podían escoger el brazo del ensayo que querían para sus pacientes), la ausencia de garantía de calidad, el hecho de que solo 90 pacientes recibieron la dosis de RT prescrita y el administrarse en *split-course*. La interpretación de los resultados es complicada debido a la complejidad de la estructura del estudio. El diseño de 2 x 2 solo es válido si no hay ninguna interacción entre los dos brazos de tratamiento y, dado que el 5-FU es un agente con radiosensibilidad conocida, hay una interacción entre los dos brazos de tratamiento que pueden invalidar las conclusiones (nivel II) (12,13). El grupo de pacientes que recibió radioterapia con quimioterapia concomitante no recibió quimioterapia adyuvante, por lo que los resultados no pueden compararse directamente con los resultados del ensayo del GITSG. Aunque no existen grandes ensayos aleatorizados contemporáneos que confirmen los datos GITSG, cabe señalar que en otros cánceres gastrointestinales en que la recidiva local es un problema común (por ejemplo, cáncer gástrico y de recto) se ha demostrado un beneficio de la supervivencia en ensayos aleatorizados para la rama que recibe una combinación de quimiorradioterapia adyuvante (14,15). Gran parte de la información disponible para el uso de radioterapia o radioquimioterapia en cáncer de páncreas ha sido originada por publicación de series retrospectivas desde centros especializados. La mayor de estas

series es del Johns Hopkins (1993 y 2005), que incluyó 616 pacientes, quienes, tras pancreatoduodenectomía, se sometían a observación o a recibir radioquimioterapia con 5-FU (16). Los pacientes fueron excluidos si tenían T4 o M1, si fallecían dentro de los 60 días de la cirugía, si habían recibido terapia neoadyuvante, o quimioterapia posoperatoria o RT exclusiva. A 271 pacientes se les administró radioquimioterapia con 5-FU adyuvante. El esquema de RT fue habitualmente de 50 Gy a 1,8 Gy/fx/día concomitante con 5-FU. Posteriormente, la mayoría recibió 5-FU en monoterapia durante un periodo de dos a seis meses. Los restantes 345 pacientes no recibieron terapia posoperatoria. En esta serie, los márgenes de resección fueron positivos en el 45%, mientras que el 80% tenía afectación de los ganglios linfáticos. La mediana de seguimiento fue de 17,8 meses. En comparación con los que no recibieron tratamiento adyuvante, los que fueron tratados con quimiorradioterapia adyuvante tuvieron un aumento significativo de la supervivencia (mediana de 21,2 frente a 14,4 meses; la supervivencia a dos años, del 44% frente al 32%; la supervivencia a cinco años, 20% frente a 15%). Otro centro importante, Clínica Mayo, comunicó una serie de 472 pacientes consecutivos tratados durante un periodo de 30 años. Habían sido sometidos a resección completa (R0) por cáncer de páncreas. 274 recibieron RT adyuvante (dosis media de 50,4 Gy) y el 98% recibió 5-FU concomitante. Tanto la mediana (25 frente a 19 meses) como la supervivencia a un año (50 frente a 39%) fueron significativamente superiores entre aquellos que recibieron radioquimioterapia adyuvante (17). Estos resultados apoyan el uso de quimiorradioterapia adyuvante en los pacientes con cáncer de páncreas tras una cirugía R0. Si bien estos resultados no son producto de estudios aleatorizados, el hecho de que se hayan originado en centros de alta especialización, donde tanto la cirugía como el tratamiento adyuvante han sido realizados bajo un criterio común de manejo, hacen plantear que son válidos y realzan la importancia de la especialización en el abordaje de pacientes complejos. Este del tratamiento adyuvante en cáncer de páncreas favorece la utilización de tratamiento combinado con quimiorradioterapia, basándose en los siguientes puntos: el alto riesgo de fracaso local, la alta tasa de márgenes positivos retroperitoneales y el impacto que este hallazgo tiene en la supervivencia. El beneficio en la supervivencia observado en el uso de radioquimioterapia adyuvante del ensayo del GITSG, la tendencia hacia una mejora de la supervivencia observada con quimiorradioterapia en el ensayo de la EORTC y en los defectos de diseño del ensayo ESPAC-1, así como la dificultad de extraer conclusiones, hacen que la opción radioquimioterapia adyuvante en pacientes con alto riesgo de recidiva local sea real, si bien se requiere de un estudio prospectivo aleatorizado, difícil de realizar a falta de datos convincentes y a la existencia de opiniones extremas. Fuera de

un ensayo clínico, las guías del NCCN sugieren el uso radioquimioterapia concomitante con 5-FU más gemcitabina o quimioterapia sola (5-FU o gemcitabina). Los resultados del ensayo RTOG 9704, junto a los resultados del ensayo CONKO-001 (18) Y ESPAC-3 (19), apoyan el uso de gemcitabina adyuvante a radioquimioterapia, especialmente en los pacientes con tumores de cabeza del páncreas. Según el último estudio mencionado, no habría un beneficio en supervivencia ni en control tumoral al comparar gemcitabina con 5-FU, sino que la indicación estaría supeditada a una menor tasa de efectos adversos serios (7,5 frente al 14%,  $p < 0,001$ ). La ventaja de este enfoque no está comprobada para tumores del cuerpo y la cola del páncreas, aunque se tiende a tratar a estos pacientes de manera similar.

#### *RADIOTERAPIA PREOPERATORIA EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS POTENCIALMENTE RESECABLE*

La baja tasa de resecabilidad y los pobres resultados obtenidos después de pancreatoduodenectomía han conducido a explorar tratamientos preoperatorios en un intento de identificar aquellos pacientes que no se beneficiarán de la cirugía (los que desarrollan precozmente enfermedad metastásica durante el tratamiento preoperatorio), de mejorar la resecabilidad y, eventualmente, de mejorar los resultados a largo plazo. Los resultados iniciales de la radioterapia preoperatoria (RT), con o sin 5-FU concomitante, mostraron que este enfoque no compromete la morbilidad y mortalidad perioperatoria, pero no se observó una mejora evidente ni en resecabilidad ni en supervivencia global (20-24). En la tabla II se resumen estudios que evalúan el rol del tratamiento preoperatorio en cáncer de páncreas. Un estudio del MDACC incluyó 160 pacientes que fueron clasificados como potencialmente resecables por contacto del tumor con las arterias viscerales u oclusión de un segmento corto de la vena mesentérica superior; hallazgos sugestivos, pero no diagnósticos de enfermedad metastásica o un *performance status* marginal (22). De estos, 125 pacientes completaron tratamiento neoadyuvante (quimioterapia de inducción en 82; quimiorradioterapia en 117) y fueron reevaluados. 82 se consideraron tumores potencialmente operables, de los que 79 fueron operados; 66 fueron resecados, 62 con márgenes microscópicamente negativos (38% de la cohorte inicial). Con un seguimiento mediano de 27 meses, la supervivencia mediana para las cohortes de no resecables y resecables fueron 13 y 40 meses, respectivamente.

Entre los 66 pacientes que completaron todo el tratamiento, la supervivencia a cinco años fue del 36%, y 27 pacientes permanecen libres de progresión de la enfermedad en el último seguimiento. Estudios posteriores se han centrado en mejorar el régimen de tratamiento mediante el aumento de la dosis de RT, añadiendo RT intraopera-

TABLA II  
ESTUDIOS SELECCIONADOS DE RADIOQUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

<i>Institución</i>	<i>n</i>	<i>Dosis total (Gy)</i>	<i>Quimioterapia</i>	<i>Media de supervivencia (meses)</i>	<i>Tasa de recidiva local (%)</i>	<i>Tasa de reseccabilidad (%)</i>
Hoffman <i>et al.</i> (1998) multicéntrico	53	50,4 Gy	5-FU/MMC	9,7 todos; 15,7 buena respuesta	26% todos; 13% buena respuesta	45%
Snady <i>et al.</i> (2000) Mount Sinai	159	54 + 14 Gy	5-FU/Cis/ Streptozotocina	14 todos; 23,6 buena respuesta	No disponible	29%
Breslin <i>et al.</i> (2001) MDACC	132	45 o 50,5 Gy o 10 × 3 Gy +/- IORT	5-FU, Tax o Gem	21 todos	6%	No disponible
Sasson <i>et al.</i> (2003) FCCC	116	50,4 Gy	5-FU/MMC o Gem	18 todos	No disponible	No disponible
White <i>et al.</i> (2005) Duke	193	45 + 5,4 Gy	5-FUo Gem	23 todos	No disponible	36%
Evans <i>et al.</i> (2008) MDACC	86	10 × 3 Gy	Gem (7 × 400 mg)	23 todos; 34 buena respuesta	No disponible	74%
Golcher <i>et al.</i> (2008) Eriangen	79	50,4 + 5,4 Gy	5-FU o Gem	21 mala respuesta; 54 buena respuesta	No disponible	20%

toria (IORT) y optimizando el régimen de quimioterapia. Estos nuevos enfoques parecen ser tolerables, con bajas tasas de toxicidad, pero su eficacia sigue siendo incierta (25-31). Una serie con 53 pacientes con cáncer pancreático potencialmente resecable recibieron RT preoperatoria (50,4 Gy), concomitante con 5-FU en infusión (1.000 mg/m<sup>2</sup>/día los días 2 a 5 y 29 a 32) más mitomicina (10 mg/m<sup>2</sup> el día 2), seguida a continuación de cirugía (26). La resección completa fue posible en solo 24 de los 41 pacientes que fueron tratados. La supervivencia media para todo el grupo y para los 24 pacientes resecaos fue de 10 y 16 meses, respectivamente.

Entre las razones valoradas para interpretar estos resultados decepcionantes, predominó que muchos pacientes sometidos a resección tenían enfermedad avanzada: citología peritoneal positiva, márgenes quirúrgicos cercanos, ganglios positivos y necesidad de resección de la vena mesentérica superior. Un enfoque diferente fue diseñado por los investigadores del MD Anderson, con la combinación de radioquimioterapia preoperatoria seguida de resección más IORT (27). La RT externa preoperatoria se administró a 39 pacientes, convencional (50,4 Gy en fracciones de 1,8 Gy) o con fraccionamiento rápido (30 Gy en fracciones de 3,0 Gy) simultáneamente

con la quimioterapia, seguido de IORT en el acto quirúrgico. El control local se alcanzó en el 79%. Un 19% de los pacientes seguían vivos a los 4 años, y la mediana de supervivencia fue de 19 meses. Sin embargo, este régimen se asoció con efectos tóxicos gastrointestinales que requirieron hospitalización en un tercio de los pacientes. Estos mismos investigadores modificaron el régimen de tratamiento para disminuir la toxicidad gastrointestinal, y otros 35 pacientes fueron estudiados (29). La RT preoperatoria fue de 30 Gy a 3 Gy/tx/día concomitante con 5-FU en infusión (300 mg/m<sup>2</sup>/día, cinco días por semana) seguido por la resección más IORT (10 a 15 Gy). De los 27 pacientes que se sometieron a cirugía, 20 fueron resecaos por completo. Recurrencia locorregional se observó en solo 2 de los 20 con resección completa. La mediana de supervivencia para los 20 pacientes resecaos fue de 25 meses; el 23% seguía vivo a tres años. Un estudio francés con 61 pacientes evaluó el agregado de cisplatino y 5-FU a la RT preoperatoria, reportando una respuesta patológica intensa en nueve pacientes (tres de ellos completa) (30). La mediana de supervivencia para 40 pacientes resecaos con éxito fue de 11,7 meses. Sin embargo, en un segundo estudio francés, con un régimen similar al previo en 41 pacientes

con enfermedad potencialmente resecable, los resultados observados fueron menos favorables (supervivencia media de 9,4 meses) (31). En otro estudio, 86 pacientes con enfermedad potencialmente resecable recibieron siete dosis semanales de gemcitabina (400 mg/m<sup>2</sup>) más RT concomitante (30 Gy en diez fracciones durante dos semanas) (32). La hospitalización fue requerida por casi la mitad de los pacientes durante el tratamiento preoperatorio. En el posoperatorio, se vio un 9% de complicaciones mayores. La mediana de supervivencia para todos los pacientes fue de 22,7 meses, aunque entre los que se sometieron a pancreatoduodenectomía alcanzó 34 meses, y 7,1 meses para los no resecados. La supervivencia a 5 años entre los pacientes que se resecan fue del 36%. Se ha evaluado la gemcitabina preoperatoria con la RT concomitante, modificando el campo RT para minimizar la toxicidad relacionada con el tratamiento (33).

En un estudio multiinstitucional, 20 pacientes con cáncer pancreático potencialmente resecable recibieron dos ciclos de 21 días de gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8, administrando uno antes y otro ciclo después de administrar radioquimioterapia (RT 36 Gy en 15 fracciones durante 19 días coincidiendo con gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 8, y 15). Los campos de RT se ajustaban al GTV (*gross tumor volume*) con 1 cm de margen, y no se indicó irradiación ganglionar electiva (34). 19 pacientes completaron el tratamiento sin interrupción, y hubo 1 con toxicidad gastrointestinal RTOG grado 3. 17 pacientes fueron sometidos a resección; en 16 esta fue completa, y hubo una respuesta patológica completa. Con una mediana de seguimiento de 18 meses, la supervivencia mediana fue de 26 meses y la supervivencia a 2 años, del 61%, respectivamente. Estos resultados sugieren que en algunos casos en los que la resecabilidad es *border line* por afectación vascular, la radioquimioterapia preoperatoria es factible y puede contribuir a una resección completa y a una supervivencia a largo plazo, sin que influya negativamente en la morbilidad o en la mortalidad perioperatoria.

Un metaanálisis concluyó que, en pacientes inicialmente resecables, la terapia preoperatoria no mejora la supervivencia ni la resecabilidad al compararla con resección y terapia adyuvante (35). Sin embargo, si este abordaje es superior a la cirugía de inicio seguida de tratamiento adyuvante, no está definido, aunque el hecho de que este enfoque se explore en pacientes con potencial resección parecería contestar a la pregunta.

En el encuentro anual de 2018 de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) se presentaron los resultados iniciales del estudio PREOPANC-1, un estudio multicéntrico fase III aleatorizado que busca evaluar el efecto de la radioquimioterapia preoperatoria en tumores de páncreas resecables y *border line*. Se reclutaron 246 pacientes, que fueron aleatorizados a cirugía frente a radioquimioterapia preoperatoria, ambas ramas seguidas luego de quimioterapia adyuvante. La radioquimioterapia

preoperatoria consistió en 36 Gy en 15 fracciones de 2,4 Gy junto a gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 8 y 15, precedido y seguido por un ciclo de gemcitabina. Como dato interesante, la mediana de supervivencia en la rama de radioquimioterapia preoperatoria fue mayor que la de la rama de pacientes que fueron a cirugía inmediata (17,1 frente a 13,5 meses; HR 0,71; p = 0,047). Asimismo, hubo una mayor tasa de resección R0 con el uso de radioquimioterapia preoperatoria (65% frente a 31%; p < 0,001). En el subgrupo de pacientes en los que el tumor fue completamente resecado, la mediana de supervivencia global fue incluso mayor (42,1 frente a 16,8 meses) (36). A la espera del análisis final, estos resultados preliminares son prometedores. El próximo paso sería evaluar esquemas preoperatorios posiblemente más efectivos.

#### TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS LOCALMENTE AVANZADO IRRESECABLE

El tratamiento óptimo para el cáncer de páncreas localmente avanzado irresecable es polémico. Las opciones terapéuticas incluyen radioterapia sola, quimioterapia sola y radioquimioterapia preoperatoria combinada con o sin cirugía (37).

#### RADIOTERAPIA EXTERNA EXCLUSIVA

Los tumores localmente avanzados pueden ser definidos con precisión en un volumen aceptable de radioterapia externa con garantía anatómica. Sin embargo, en muchos casos, la RT externa sola no ofrece paliación óptima o control tumoral duradero. Las progresiones locales son frecuentes (72%) (38). Estos resultados tan desesperanzadores han impulsado esfuerzos para mejorar los resultados mediante la administración concomitante de fármacos radiosensibilizantes, incluyendo 5-fluoracilo (5-FU), gemcitabina y, más recientemente, paclitaxel.

#### RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE DEFINITIVA

Tal y como se ha visto en una variedad de tumores del tracto gastrointestinal, la adición de quimioterapia concomitante a la RT externa mejora los resultados respecto a RT sola en pacientes con tumores localmente avanzados. Desde el punto de vista de la paliación de los síntomas, el dolor relacionado con el cáncer suele disminuir en un 35 a 65% de los pacientes, y la caquexia y los síntomas obstructivos también pueden mejorar. Sin embargo, el beneficio de la supervivencia de la quimiorradioterapia comparado con la RT sola es modesto, y el control local continúa siendo un reto terapéutico. En la tabla III se presentan algunos estudios seleccionados que evalúan el rol de la radioquimioterapia.

TABLA III

ESTUDIOS ALEATORIZADOS FASE III DE QUIMIORRADIOTERAPIA EN CÁNCER DE PÁNCREAS LOCALMENTE AVANZADO

<i>Estudio (año)</i>	<i>n</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Mediana de SvG meses</i>	<i>p</i>
Mayo Moertel (1969)	32	35-40 Gy	6,3	< 0,01
	32	35-40 Gy + 5-FU	10,4	
GITSG (1981)	83	40 Gy Split + 5-FU	9,6	< 0,01
	86	60 Gy Split + 5-FU	9,2	
	25	60 Gy Split	5,2	
GITSG (1988)	24	54 Gy + SMF secuencial	10,5	< 0,02
	24	SMF	8,0	
GITSG (1985)	73	60 Gy Split + 5-FU	8,4	NS
	72	60 Gy Split + adriamicina	7,5	
ECOG Klaasen (1985)	47	40 Gy + 5-FU	8,3	NS
	44	5-FU	8,2	
GERCOR Phase II Huguet (2005)	56	55 Gy + 5-FU + folfugem, gemox	15,0	< 0,001
	72	folfugem, gemox	11,7	
FFCD-SFRO Chauffert (2006)	59	60 Gy + 5-FU/CDDP	9,1	0,03
	60	GZB	14,0	
ECOG Loehrer (2011)	34	50,4 Gy + GZB	11,0	0,04
	35	GZB	9,2	

#### RADIOQUIMIOTERAPIA CON 5-FU FRENTE A RADIOTERAPIA EXCLUSIVA

Múltiples estudios han explorado la combinación de 5-FU y RT externa en otros tumores del tracto gastrointestinal. Mientras la mayoría han comparado quimiorradioterapia respecto a RT sola, en pocos estudios el brazo control han sido cuidados paliativos o quimioterapia sola. Dos estudios aleatorizados compararon directamente RT externa con/sin quimioterapia 5-FU, con resultados contradictorios: el ensayo del Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) aleatorizó 106 pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado para recibir RT externa sola (60 Gy) frente a RT externa (tanto 40 o 60 Gy) concomitante a 5-FU en *bolus* (39,40). El reclutamiento del brazo de RT sola fue suspendido cuando un análisis interno demostró claramente la superioridad en mediana del tiempo hasta la progresión y en supervivencia global en los dos grupos de tratamiento combinado.

La supervivencia a 1 año fue del 11% para RT sola, que se comparaba desfavorablemente con 38% y 36% para 40 Gy y 60 Gy más 5-FU, respectivamente. Después de un reclutamiento adicional de 88 pacientes en los brazos de tratamiento combinado, hubo una tendencia hacia una superior supervivencia con 60 Gy más 5-FU, pero la diferencia en el tiempo hasta la progresión y la supervivencia global no fue estadísticamente significativa cuando se comparó con el brazo de 40 Gy más 5-FU. Basados en la amplia experiencia de otros tumores gastrointestinales (como el de recto), el 5-FU en infusión continua, más que en *bolus*, ha llegado a ser la forma más

comúnmente utilizada de radiosensibilización. 5-FU en infusión continua fue usado en un ensayo del ECOG que aleatorizó a 114 pacientes a radioterapia sola (59,4 Gy) o radioterapia con 5-FU concomitante (1.000 mg/m<sup>2</sup>/día, los días 2 a 5 y 28 a 31) más mitomicina (10 mg/m<sup>2</sup> el día 2) (41). En contraste con el ensayo GITSG, la adición de quimioterapia a la radioterapia aumentó la toxicidad sin proporcionar ningún beneficio en términos de tasa de respuestas (9 frente a 6%), mediana de supervivencia libre de enfermedad (5 frente a 5,1 meses) o supervivencia global (7,1 frente a 8,4 meses, respectivamente). El método de administración del 5-FU (dosis altas intermitentes, a diferencia de la infusión continua a dosis bajas, tales como 200 mg/m<sup>2</sup> durante la radioterapia externa), así como la inclusión de mitomicina C, puede haber contribuido a los resultados relativamente modestos en el brazo experimental. Un análisis conjunto de estos dos ensayos concluye que la supervivencia con quimiorradioterapia fue significativamente mejor en relación a la radioterapia sola (HR 0,69, 95% CI 0,51 a 0,94) (42).

El beneficio de la quimiorradioterapia respecto a la radioterapia sola fue posteriormente avalado por análisis de agrupamiento de datos en series retrospectivas (Medicare/SEER) de 1.700 pacientes con enfermedad localmente avanzada (43). Este tipo de revisión tiene el valor de mostrar la práctica diaria en la comunidad y no la de centros altamente especializados, por lo que sus resultados se observan con interés. El 44% de los pacientes recibió alguna forma de tratamiento, y la duración de la media de supervivencia ajustada para los pacientes con quimiorradioterapia, radioterapia sola, quimioterapia

sola y no tratamiento fueron 47, 29, 27 y 15 semanas, respectivamente. Aunque no se derivan de un ensayo aleatorizado, estos datos avalan el criterio de que la quimiorradioterapia proporciona beneficio sobre otra modalidad de tratamiento aislada y, además, que el tratamiento es mejor que los cuidados paliativos y soporte exclusivamente. Los autores realizan un análisis estadístico sofisticado usando escalas para categorizar y el impacto del sesgo de selección. Sin embargo, la posibilidad de que pacientes considerados buenos candidatos para quimiorradioterapia puedan sobrevivir más tiempo debido a otros factores no mensurables solo puede ser excluida en un ensayo aleatorizado.

#### RADIOQUIMIOTERAPIA FRENTE A SOPORTE PALIATIVO

El modesto beneficio descrito con tratamiento activo también cuestiona si la quimioterapia y la radioterapia externa combinadas son mejores que el cuidado paliativo y de soporte exclusivo. Con el objetivo de aclarar este punto, investigadores japoneses condujeron un pequeño estudio en el que 31 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado irreseccable fueron aleatorizados a radioterapia externa (50,4 Gy en 28 fracciones) con 5-FU concomitante frente a soporte (44). A pesar del pequeño número de pacientes, el tratamiento se asoció con una mejor supervivencia mediana estadísticamente significativa (13,2 frente a 6,4 meses), supervivencia a un año (53 frente a 0%), Karnofsky *score* promedio mensual (77,1 frente a 65,5) y con el número de días en el hospital por mes de supervivencia (12,3 frente a 19,0 días). El brazo de tratamiento de este ensayo refleja el método más frecuentemente usado de administración concomitante de 5-FU.

#### RADIOQUIMIOTERAPIA CON CAPECITABINA COMO ALTERNATIVA AL 5-FU EN INFUSIÓN CONTINUA

La experiencia de otros tumores del tracto gastrointestinal, como el cáncer de recto, establece que el 5-FU en infusión continua más que en *bolus* es el método usado más comúnmente para la radiosensibilización. Datos acumulados apoyan el uso de capecitabina oral para reemplazar a la infusión continua de 5-FU como radio sensibilizador en pacientes con cáncer de páncreas (45-47). Sin embargo, no existen aún ensayos aleatorizados comparando este esquema con el estándar 5-FU en esta patología, si bien lo observado en otras localizaciones del cáncer gastrointestinal es muy alentador.

#### RADIOQUIMIOTERAPIA CON GEMCITABINA

La observación de que la gemcitabina tiene potentes efectos radiopotenciadores, conjuntamente con su

demostración de beneficio clínico en cáncer de páncreas metastásico, sustenta la base para la investigación de su uso en pacientes con cáncer localmente avanzado (18,19). Diversos esquemas de dosis de tratamiento con gemcitabina han sido estudiados, limitando la comparación de los resultados entre los estudios publicados. En las comunicaciones iniciales, la combinación de gemcitabina con radioterapia externa fue inesperadamente tóxica a dosis relativamente bajas (48). Esto fue atribuido, al menos en parte, a los volúmenes de radioterapia relativamente grandes. En base a estos resultados, CALGB conduce un estudio fase 2 con dosis bajas dos veces por semana de gemcitabina (40 mg/m<sup>2</sup> dos veces por semana) más radioterapia concomitante (50,4 Gy) en 43 pacientes con cáncer no metastásico localmente irreseccable (49). El tratamiento fue tóxico: toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 60%, toxicidad gastrointestinal grado 3 o 4 en el 42% y una muerte atribuida a sepsis, relacionada con el tratamiento. Aunque la mediana de supervivencia global fue de unos decepcionantes 8,2 meses, dos pacientes están vivos a 35 y 41 meses después del tratamiento.

En un metaanálisis recientemente publicado, se mostró un pequeño beneficio en supervivencia a 12 meses (RR 1,54, 95% CI, 1,05-2,26,  $p = 0,03$ ) en los pacientes que recibieron gemcitabina, aumentando también la toxicidad hematológica de este grupo (50).

#### RADIOQUIMIOTERAPIA FRENTE A QUIMIOTERAPIA CON 5-FU

Tres ensayos comparando quimiorradioterapia con quimioterapia 5-FU conducidos en los ochenta llegan a conclusiones opuestas. En el estudio inicial del ECOG, la quimiorradioterapia con 5-FU tuvo una eficacia similar al 5-FU exclusivo en pacientes con enfermedad localmente avanzada (51). Este estudio fue criticado por usar dosis subóptimas de radioterapia (40 Gy), aunque estas mismas dosis fueran las usadas por GITSG. De igual manera, un pequeño ensayo (15 pacientes por brazo) con quimiorradioterapia con 5-FU (RT 46 Gy), seguida de 5-FU más metil-CCNU frente a 5-FU más metil-CCNU sola, falló en demostrar beneficio en la supervivencia con la adición de quimiorradioterapia a la quimioterapia (52). El beneficio en la supervivencia para el tratamiento combinado comparado con la quimioterapia sola 5-FU fue demostrado en un estudio del GITSG. 43 pacientes con enfermedad localmente avanzada fueron aleatorizados entre radioterapia externa con *bolus* de 5-FU seguido de quimioterapia con SMF (estrepto-zotocina, mitomicina y 5-FU) frente a SMF sola (53). El beneficio de supervivencia (mediana 42 frente a 32 semanas) fue modesto, pero estadísticamente significativo. El régimen de SMF ha desaparecido en la actualidad del arsenal terapéutico considerado en la práctica clínica de la enfermedad avanzada.



*RADIOQUIMIOTERAPIA FRENTE A QUIMIOTERAPIA  
CON GEMCITABINA*

La quimiorradioterapia seguida de gemcitabina comparada con gemcitabina sola en el ensayo francés FFCD-SFRO no ha identificado beneficio en la supervivencia (54). El brazo de quimiorradioterapia consistió en radioterapia externa (60 Gy en 30 fracciones) más 5-FU concomitante (300 mg/m<sup>2</sup> en 24 horas cinco días por semana) y cisplatino (20 mg/m<sup>2</sup> los días 1 a 5 durante las semanas 1 y 5) seguida de gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> semanal, por 3 de cada 4 semanas) hasta la progresión. El grupo de quimioterapia sola recibió gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> semanal, por 7 de las primeras 8 semanas, entonces por 3 de cada 4 semanas), también hasta la progresión. El ensayo fue suspendido a causa del pobre reclutamiento, con solo 109 del total de 176 pacientes planeados. Con mediana de seguimiento de 31 meses, el grupo que recibió gemcitabina sola tuvo una supervivencia a un año significativamente mejor (53 frente a 32%) y una supervivencia mediana (13 frente a 8,6 meses), así como también significativamente menos toxicidad relacionada con el tratamiento (particularmente hematológica) que el grupo tratado con RT/QT. La interpretación de estos resultados está limitada por la relativamente alta dosis de radioterapia (60 Gy comparada con la más frecuentemente evaluada y comunicada 54 Gy en el contexto de la enfermedad localmente avanzada) y la probable contribución del cisplatino en la toxicidad. Así, este ensayo debería ser interpretado en el sentido de establecer la radioterapia con 60 Gy y quimioterapia concomitante con 5-FU y cisplatino parece ser inferior a gemcitabina sola, pero esto no demuestra que la gemcitabina sola sea superior a todos los tipos de quimiorradioterapia con 5-FU o gemcitabina concomitantes. Un estudio aleatorizado del ECOG (ECOG 4201) que usó gemcitabina con o sin radioterapia externa (50,4 Gy en 28 fracciones) en pacientes con enfermedad localizada irresecable fue prematuramente terminado por un reclutamiento inadecuado (55).

El análisis de los 74 pacientes reclutados mostró una mejoría de la supervivencia mediana estadísticamente significativa con quimiorradioterapia (11 frente a 9,2 meses), pero también una significativa mayor tasa de toxicidad grado 4 (41 frente a 6%).

*QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN SEGUIDA  
DE RADIOQUIMIOTERAPIA*

Una estrategia innovadora para limitar el uso de la quimiorradioterapia a aquellos pacientes que podrían beneficiarse significativamente de su uso incluye tratamiento inicial con quimioterapia basada en gemci-

tabina seguida de quimiorradioterapia en aquellos sin evidencia de progresión de la enfermedad. No existen ensayos aleatorizados para comparar este enfoque terapéutico con quimiorradioterapia o quimioterapia sola, pero datos de al menos dos series retrospectivas sugieren que el periodo inicial de quimioterapia puede permitir la selección de aquellos pacientes que derivarían en beneficio con la quimiorradioterapia. Esta estrategia fue evaluada retrospectivamente de 181 pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable pero no metastásica, que habían sido tratados con quimioterapia sola con gemcitabina como parte de los ensayos fase 2 y 3 conducidos por el GERCOR (56). En cada protocolo, la quimioterapia fue inicialmente administrada durante tres meses, y la decisión de continuar o de administrar quimiorradioterapia (55 Gy radioterapia externa con 5-FU concomitante en infusión continua) fue decidida a discreción de los investigadores. Entre los 128 pacientes que no progresaron después de los tres meses de quimioterapia y que mantuvieron un adecuado *performance status*, 72 recibieron quimiorradioterapia, mientras que 56 continuaron con quimioterapia. Cuando se compararon los dos grupos, la quimiorradioterapia se asoció con un aumento significativo en la supervivencia media libre de enfermedad (10,8 frente a 7,4 meses con quimioterapia sola) y una supervivencia global (15 frente a 11,7 meses). Estos datos sugieren que la quimiorradioterapia podría mejorar la supervivencia relativa respecto a la quimioterapia sola después de un periodo inicial de control de la enfermedad con quimioterapia. Otra interpretación es que esta quimioterapia inicial permite la selección de los pacientes que no tienen enfermedad metastásica subclínica, limitando la radioterapia a aquellos pacientes que pueden beneficiarse de una mejoría en el control local.

En el M. D. Anderson se han descrito resultados en un análisis de 323 pacientes consecutivos con enfermedad localmente avanzada tratados en el MDACC, 76 de los cuales recibieron una mediana de 2,5 meses de quimioterapia con gemcitabina previos a la quimiorradioterapia (57). La mediana de supervivencia global fue significativamente superior en aquellos que recibieron un periodo inicial de quimioterapia previos a la quimiorradioterapia (11,9 frente a 8,5 meses), así como supervivencia libre de enfermedad (6,4 frente a 4,2 meses) y la mediana de supervivencia libre de progresión local y a distancia. Valorados en conjunto, estos datos avalan el uso de un periodo inicial de quimioterapia previo a la quimiorradioterapia en pacientes con enfermedad localmente avanzada. Es necesario un estudio prospectivo de esta estrategia de tratamiento para validar el beneficio identificado de este enfoque terapéutico, que está en marcha en este momento en Europa (GECOR LAP-07). Una reciente revisión sistemática recomienda el esquema de quimioterapia de inducción seguido de radioquimioterapia de consolidación como tratamiento definitivo en este grupo de pacientes (58).

### RADIOQUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS IRRESECCABLE

El compromiso (más de la mitad de afectación circunferencial) de los vasos mesentéricos, tronco celíaco o vena porta u oclusión de la vena mesentérica superior o de la vena porta representan una clara situación de no resecabilidad. En tal caso, la cirugía después de una respuesta suficiente a una quimioterapia y/o quimiorradioterapia iniciales es incierta. El interés en aplicar los principios de neoadyuvancia, como la terapia de inducción, provienen de su pronóstico adverso (supervivencia mediana de 10 a 12 meses) y de la potencial mejoría en supervivencia a largo plazo si la enfermedad es resecada. Mientras que es razonable evaluar en pacientes la resecabilidad después de quimiorradioterapia, la frecuencia de culminar una resección completa es baja (59-65). Además, la supervivencia a largo plazo es inusual en estas circunstancias debido al desarrollo frecuente de enfermedad metastásica (66). La terapia de inducción, como opción estratégica optimizada, no se asume como el manejo estándar para el tratamiento de pacientes con enfermedad localmente avanzada, categóricamente clasificados como no resecables (35). Cuando sea posible, a estos pacientes se les debe ofrecer tratamiento en el contexto de un ensayo clínico o atención experta institucional.

### RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT)

La radioterapia intraoperatoria (IORT) permite administrar dosis altas de radioterapia directamente en áreas de afectación por el tumor sin la morbilidad asociada de la irradiación de los tejidos normales adyacentes, en particular el tracto intestinal, que incluye colon, delgado, duodeno y estómago. Existen numerosas publicaciones de centros hospitalarios expertos, y grupos cooperativos han explorado la IORT, por lo general en contexto de combinación con quimiorradioterapia (67,68). En conjunto, los datos disponibles sugieren que las tasas de control local pueden ser elevadas con IORT, probablemente superiores a las descritas con radioterapia externa sola. En los 862 pacientes tratados con componente IORT sin resección quirúrgica (registrados en publicaciones del periodo 1981-2005 y procedentes de 23 instituciones internacionales), se han descrito supervivencias medias en el rango de 8 a 16 meses (mediana 12 meses), con un efecto de paliación de dolor abdominal que acompaña a la progresión local del cáncer de páncreas del 50 al 100% (mediana 80%) pos-IORT (69). Sin embargo, el dato más intrigante que se ha comunicado en relación a la IORT en pacientes no resecados es la evidencia de supervivencia a largo plazo, definitivamente controlados de su enfermedad. En la experiencia del Massachusetts General Hospital (68), entre 150 pacientes tratados en el periodo

1978-2001, con una supervivencia media de 13 meses para el conjunto de la cohorte, se identificaron 8 pacientes vivos más de 5 años, que correspondían al 17% de pacientes tratados con aplicadores de diámetro inferior a 6 cm. El hallazgo de pacientes supervivientes a largo plazo después de IORT ha sido confirmado recientemente en un estudio multiinstitucional japonés (70) que analizó 144 pacientes tratados en 34 hospitales en el periodo 2000-2006, en el que se identifica un 3% de pacientes vivos a 4 años, aunque exclusivamente en el contexto de tratamiento adicional con quimioterapia sistémica. Estos favorables efectos evolutivos son contrarrestados por el rápido desarrollo de la enfermedad metastásica confirmados en la mayoría de los estudios, y no permiten definir si la IORT contribuye a tasas de supervivencia significativamente superiores respecto a tratamientos no intensificados. Una revisión sistemática de la IORT en el tratamiento del cáncer de páncreas incluyó 14 publicaciones entre 1995 y 2007 (la mayoría series de casos, no ensayos aleatorizados), incluyendo pacientes tanto con enfermedad localizada resecable como localmente avanzada (71). Los autores concluyen que el uso de la IORT puede estar asociado a una ligera (estadísticamente no significativa) mejoría en la supervivencia mediana de los pacientes con enfermedad localizada y potencialmente resecable. El beneficio potencialmente observado en enfermedad localmente avanzada es más difícil de establecer. No se reconoce como valor añadido de interés clínico ni la evidencia de supervivientes a largo plazo, ni las tasas de control de dolor abdominal inicialmente severo, ni la descripción en más del 70% de las publicaciones de grupos expertos de cifras de supervivencia media superiores a 10 meses (mediana de 12 meses; ocasionales, de 14 a 16 meses). Una publicación de la experiencia europea ISIOR (270 pacientes, periodo de análisis 1985-2006, 5 instituciones) ha comunicado que la radioterapia preoperatoria incrementa el efecto de la IORT en control local y supervivencia global (30 meses frente a 20 meses), con una supervivencia global a 5 años del 18%. Reconoce como factores adversos para el control local los estadios patológicos T3-4, residuo quirúrgico R2 y presencia de ganglios metastásicos (72). Los estudios publicados con IORT no mencionan aspectos de la calidad de vida registrados prospectivamente. Este dato es habitualmente carencial en los estudios clínicos comunicados con componente radioterápico, quirúrgico o su combinación.

### RADIOTERAPIA ESTEROTÁXICA HIPOFRACCIONADA (SBRT)

Con los avances en técnicas de imágenes y en tecnología para administrar el tratamiento de radioterapia, se ha hecho posible entregar dosis de radiación más altas en un menor número de sesiones, y, a la vez, protegiendo las estructuras vecinas en riesgo. Durante los últimos

años, la SBRT ha pasado a ser un tratamiento estándar para algunos tumores, como en el cáncer de pulmón no células pequeñas en etapas iniciales e irresecable (74).

El primer estudio en reportar la posibilidad de realizar SBRT en una sesión (25 Gy) fue el del grupo de Stanford (75), quienes obtuvieron buenas tasas de control local, pero en el siguiente estudio se reportó una alta tasa de toxicidad gastrointestinal tardía (76). Ante esta importante toxicidad, nuevos estudios aparecieron buscando el rol de la SBRT fraccionada en 3 a 5 sesiones, obteniendo tasas de control local similares, pero con menor incidencia de toxicidad de alto grado comparado con el tratamiento en una fracción. En la tabla IV se realiza un resumen de estudios seleccionados que evalúan el uso de SBRT en cáncer de páncreas localmente avanzado (75-81). Con estos resultados, el interés en el uso de la SBRT fraccionada ha aumentado.

La SBRT se ha estudiado en pacientes con cáncer de páncreas de resecabilidad *border line*, a pesar de que la información es escasa. En un estudio del Moffitt Cancer Center, 30 pacientes con tumores de páncreas *border line* recibieron SBRT neoadyuvante y quimioterapia concomitante con gemcitabina/taxotene/capecitabina. El 70% de los pacientes fue a cirugía, con un 95% de resección completa. La mediana de supervivencia global fue de 20 meses y la supervivencia libre de progresión a 1 año fue del 61% (82). En un subsiguiente estudio por Chuong, 57 pacientes con tumores *border line* recibieron quimioterapia de inducción y SBRT, con una mediana de dosis de 35 Gy en el área de compromiso de los vasos y 25 Gy

en el resto del tumor. El 56,1% de los pacientes fueron a cirugía, donde se logró una resección completa en el 96,9% de los pacientes (83).

La SBRT podría tener un importante rol en la reirradiación en caso de falla local o progresión después de la radioterapia convencional. Un estudio de Stanford y John Hopkins Hospital evaluó el tratamiento con SBRT de las recurrencias locales aisladas o progresión después de radioterapia convencional. Se usaron dosis de entre 20 y 27 Gy en 5 fracciones. Las tasas de supervivencia libre de recurrencia local a 6 y 12 meses fueron 78% y 62%, respectivamente. Se logró una adecuada paliación de los síntomas en el 57% de los pacientes. No hubo toxicidad aguda grado 3 o mayor y un paciente experimentó toxicidad gastrointestinal tardía grado 3 (obstrucción intestinal) (84). A pesar de que existe escasa información en la literatura respecto al tratamiento de las recurrencias locales aisladas después de la radioterapia convencional, la SBRT podría ser una opción en este escenario.

#### CONCLUSIONES

El enfoque dominante entre los especialistas en los Estados Unidos del tratamiento adyuvante en cáncer de páncreas favorece la utilización de tratamiento combinado con quimiorradioterapia basándose en los siguientes criterios:

- El alto riesgo de fracaso local, la alta tasa de márgenes positivos retroperitoneales y el impacto que este evento tiene en la supervivencia.

TABLA IV  
RESUMEN DE ESTUDIOS DE RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA EN CÁNCER DE PÁNCREAS LOCALMENTE AVANZADO

Estudio	n	Clasificación	Fraccionamiento	CL 1-año	SG mediana (meses)	Toxicidad
Koong 2004 (75)	15	LA	15-25 Gy × 1	100%	11	Grado 1 y 2: 33% Grado 3: 0%
Koong 2005 (76)	16	LA	25 Gy × 1 (sobreimpresión luego de EBRT)	94%	8,2	Grado 1 y 2: 69% Grado 3 o más: 12,5%
Hoyer 2005 (77)	22	LA	15 Gy × 3	57%	5,4	Grado 2: 79% Grado 4: 4,5%
Mahadevan 2010 (78)	36	LA	8-12 Gy × 3	78%	14,3	Grado 1 o 2: 33% Grado 3: 8%
Mahadevan 2011 (79)	39	LA	8-12 Gy × 3	85%	20	Grado 1 y 2: 41% Grado 3 tardía: 9%
Moningi 2015 (80)	88	RB LA	5-6,6 Gy × 5	61% SLPL	18,4	Grado 3 o más aguda: 3,4% Grado 2 o más tardía: 5,7%
Herman 2015 (81)	49	LA	6,6 Gy × 5	83% SLPL	13,9	Grado 2 o más aguda: 2% Grado 2 o más tardía: 11%

LA: localmente avanzado; RB: resecabilidad *border line*; CL: control local; SG: supervivencia global; SLPL: supervivencia libre de progresión local; EBRT: radioterapia externa

- El beneficio observado en la supervivencia con el uso de radioquimioterapia adyuvante del ensayo del GITSG.
- La tendencia hacia una mejoría marginal de la supervivencia observada en el ensayo de la EORTC y en los defectos metodológicos del ensayo ESPAC-1.

Al margen de la práctica clínica comprometida por un ensayo clínico, las guías del NCCN sugieren el uso de radioquimioterapia concomitante con 5-FU más gemcitabina o quimioterapia sola (5-FU o gemcitabina). Los resultados del ensayo RTOG 9704, junto con los resultados del ensayo CONKO-001 y ESPAC-3, apoyan el uso de gemcitabina adyuvante a radioquimioterapia, especialmente en los pacientes con tumores de cabeza del páncreas. La ventaja de este enfoque no está comprobada para tumores del cuerpo y la cola del páncreas, aunque se admite una tendencia a tratar a estos pacientes de manera similar. Aproximadamente el 40% de pacientes con cáncer de páncreas presentan enfermedad localmente avanzada, no resecable y sin metástasis a distancia aparentes. El abordaje óptimo de estos pacientes es controvertido. Las opciones terapéuticas incluyen radioterapia sola, quimiorradioterapia y quimioterapia sola. Parece aceptable sugerir la recomendación de una combinación de radioterapia externa más quimioterapia concomitante en infusión continua de 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> día). Como alternativa más extendida y actualizada, está el uso de gemcitabina, ya sea como radiopotenciador, además de inducción o adyuvante. Es recomendable establecer una actitud activa considerando el reestadiaje y la reevaluación de la resecabilidad después de la quimiorradioterapia. La frecuencia de una resección completa y supervivencia a largo plazo es baja para aquellos pacientes que inicialmente fueron clasificados como tumores irresecables, pero no es excepcional el efecto de subestadificación. Un intento inicial para lograr *downstaging* con quimioterapia, quimiorradioterapia o una combinación de ellas, seguido de un reestadiaje y exploración quirúrgica en los que exhiben respuesta radiológica, clínica y/o bioquímica, es un abordaje atractivo para aquellos pacientes que inicialmente fueron catalogados como potencialmente resecables. En ausencia de ensayos aleatorizados que demuestren beneficio categórico, la intensificación radioterápica basada en tecnología avanzada, como la IORT, SBRT, IMRT (radioterapia de intensidad modulada), no puede ser considerada un tratamiento estándar, pero son alternativas eficientes tanto para la paliación como para el desarrollo terapéutico. Estos desarrollos tecnológicos optimizan el uso clínico-dosimétrico del componente radioterápico en el tratamiento multimodal que, debido a la alta tasa de progresión/recidiva local, debe considerarse como parte del arsenal terapéutico. La intensificación radioterápica en cáncer de páncreas debe considerarse un elemento a introducir y a evaluar selectivamente en los protocolos de ensayos clínicos de diseño multidisciplinar con multimodalidad terapéutica. El cáncer de páncreas permanece como uno de los retos oncológicos

más formidables de nuestro tiempo. La investigación de la contribución al índice terapéutico del componente radioterápico merece un contexto de actividad hospitalaria experto, interdisciplinar, probablemente una unidad funcional de organización y actividad reconocible por su acción asistencial e investigadora con calidad diferencial respecto a la práctica clínica rutinaria, aunque sea esmerada. Curar un número significativo de pacientes con cáncer de páncreas en nuestros días es un reto oncológico asumible, pero solo en el contexto de un nicho asistencial protegido, orientado al desarrollo terapéutico, interdisciplinar, institucional y con un espíritu de superación colectivo notable. La disponibilidad de ensayos clínicos con incorporación de avances farmacológicos, tecnológicos, quirúrgicos y bio-ómicos normaliza y añade calidad a la práctica clínica abierta a la innovación en un cáncer difícilmente curable.

#### CORRESPONDENCIA:

Claudio Vicente Solé Pesutic  
Departamento de Radioterapia  
Universidad Diego Portales  
Manuel Rodríguez Sur, 415  
Santiago de Chile, Chile  
e-mail: cvsol@uc.cl

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106.
2. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990;211:447.
3. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128.
4. Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, et al. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg* 1993;217:144.
5. Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, et al. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? *Ann Surg* 1995;221:59.
6. Tepper J, Nardi G, Sutt H. Carcinoma of the pancreas: review of MGH experience from 1963 to 1973. Analysis of surgical failure and implications for radiation therapy. *Cancer* 1976;37:1519.
7. Gunderson LL, Haddock MG, Foo ML. Role of radiotherapy in the management of upper gastrointestinal malignancy. In: Tobias JS, Thomas PRM, editors. *Current radiation oncology*. Vol. 3. London: Arnold; 1998. pp. 177-02.
8. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-03.
9. Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987;59:2006.
10. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahnoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776-84.

11. Smeenk H, van Eijck CJ, Hop W, et al. Long-term Results of EORTC Trial 40891. Long-term Survival and Metastatic Pattern of Pancreatic and Periapillary Cancer After Adjuvant Chemoradiation or Observation. *Ann Surg* 2007;246:734-40.
12. Regine WF, Winter KW, Abrams R, et al. RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) FU vs. Gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008;29(9):1019-26.
13. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:1576-85.
14. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-10.
15. Macdonald J, Smalley S, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
16. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1785-96.
17. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008;26:3503.
18. Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 2008;26:3511.
19. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer (CONKO-001). *JAMA* 2007;297(3):267-76.
20. Neoptolemos J, Stocken D, Bassi C. Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection (ESPAC-3). A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2010;304(10):1073-81.
21. Pilepich MV, Miller HH. Preoperative irradiation in carcinoma of the pancreas. *Cancer* 1980;46:1945.
22. Kopelson G. Curative surgery for adenocarcinoma of the pancreas/ ampulla of Vater: the role of adjuvant pre or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:911.
23. Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008;206:833.
24. Jessup JM, Steele G Jr, Mayer RJ, et al. Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 1993;128:559.
25. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1992;127:1335.
26. Pisters PW, Hudec WA, Lee JE, et al. Preoperative chemoradiation for patients with pancreatic cancer: toxicity of endobiliary stents. *J Clin Oncol* 2000;18:860.
27. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:317.
28. Staley CA, Lee JE, Cleary KA, et al. Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg* 1996;171:118.
29. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3843.
30. Pisters PW, Wolff RA, Janjan NA, et al. Preoperative Paclitaxel and concurrent rapidfractionation radiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: toxicities, histologic response rates, and event-free outcome. *J Clin Oncol* 2002;20:2537.
31. Moutardier V, Magnin V, Turrini O, et al. Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:437.
32. White RR, Hurwitz HI, Morse MA, et al. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2001;8:758.
33. Le Scodan R, Mornex F, Girard N, et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. *Ann Oncol* 2009;20:1387.
34. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative Gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26:3496.
35. Gillen S, Schuster T, Buschenfelde C, et al. Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Response and Resection Percentages. *PloS Medicine* 2010;7:4:267.
36. Van Tienhoven G, Versteijne E, Suker M, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2018;36 (Suppl.):abstr LBA4002.
37. Brunner T, Scott-Brown M. The role of radiotherapy in multimodal treatment of pancreatic carcinoma. *Radiation Oncology* 2010, 5:64
38. Czito BG, Willett CG, Clark JW, et al. Current perspectives on locally advanced pancreatic cancer. *Oncology (Huntingt)* 2000;14:1535.
39. Roldan GE, Gunderson LL, Nagorney DM, et al. External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1988;61:1110.
40. The Gastrointestinal Tumor Study Group. A multi-institutional comparative trial of radiation therapy alone and in combination with 5-fluorouracil for locally unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1979;189:205.
41. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48:1705.
42. Cohen SJ, Dobelbower R Jr, Lipsitz S, et al. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1345.
43. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007;96:1183.
44. Krzyzanowska MK, Weeks JC, Earle CC. Treatment of locally advanced pancreatic cancer in the real world: population-based practices and effectiveness. *J Clin Oncol* 2003;21:3409.
45. Shinchi H, Takao S, Noma H, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:146.
46. Saif MW, Eloubeidi MA, Russo S, et al. Phase I study of capecitabine with concomitant radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic cancer: expression analysis of genes related to outcome. *J Clin Oncol* 2005;23:8679.
47. Schneider BJ, Ben-Josef E, McGinn CJ, et al. Capecitabine and radiation therapy preceded and followed by combination chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1325.
48. Vaishampayan UN, Ben-Josef E, Philip PA, et al. A single-institution experience with concurrent capecitabine and radiation therapy in gastrointestinal malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:675.

49. Wolff RA, Evans DB, Gravel DM, et al. Phase I trial of gemcitabine combined with radiation for the treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:2246.
50. Blackstock AW, Tepper JE, Niedwiecki D, et al. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2003;34:107.
51. Zhu C, Shi J, Chen Y, et al. Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: A meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2011;99:108-13.
52. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil--an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985;3:373.
53. Hazel JJ, Thirlwell MP, Huggins M, et al. Multi-drug chemotherapy with and without radiation for carcinoma of the stomach and pancreas: a prospective randomized trial. *J Can Assoc Radiol* 1981;32:164.
54. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:751.
55. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCO/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19:1592.
56. Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenas HR, et al. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *J Clin Oncol* 2011;29:4105-12.
57. Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007;25:326.
58. Krishnan S, Rana V, Vanjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007;110:47.
59. Johung K, Wasif Saif M, Chang B. Treatment of locally advanced pancreatic cancer: The role of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:508-18.
60. Greer SE, Pipas JM, Sutton JE, et al. Effect of neoadjuvant therapy on local recurrence after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2008;206:451.
61. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, et al. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003;7:766.
62. Massucco P, Capussotti L, Magnino A, et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1201.
63. Aristu J, Canon R, Pardo F, et al. Surgical resection after preoperative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:30.
64. Kim HJ, Czischke K, Brennan MF, et al. Does neoadjuvant chemoradiation downstage locally advanced pancreatic cancer? *J Gastrointest Surg* 2002;6:763.
65. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Stani SC, et al. Chemoradiotherapy as preoperative treatment in locally advanced unresectable pancreatic cancer patients: results of a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:285.
66. Small W Jr, Berlin J, Freedman GM, et al. Full-dose gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with nonmetastatic pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2008;26:942.
67. Turrini O, Viret F, Moureau-Zabotto L, et al. Neoadjuvant chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for initially locally advanced head pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1306-1311.
68. Shipley WU, Wood WC, Tepper JE, et al. Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1984;200:289.
69. Willett CG, Del Castillo CF, Shih HA, et al. Long-term results of intraoperative electron beam irradiation (IOERT) for patients with unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2005;241:295.
70. Gunderson L, Willet C, Calvo F, et al. Current clinical oncology. Intraoperative Irradiation Techniques and Results. Part IV, Results of IORT alone or plus EBRT by disease site, 13 Pancreas cancer. Second Edition. New York: Humana Press.
71. Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, et al. Intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer: a multi-institutional retrospective analysis of 144 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:111-8.
72. Ruano-Ravina A, Almazan Ortega R, Guedea F. Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2008;87:318.
73. Valentini V, Calvo F, Reni M, et al. Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: Joint analysis of the ISIRTEurope experience. *Radiother Oncol* 2009;91:54-9.
74. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303:1070-6.
75. Koong AC, Le QT, Ho A, et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1017-21.
76. Koong AC, Christofferson E, Le QT, et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:320.
77. Hoyer M, Roed H, Sengelov L, et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol* 2005;76:48-53.
78. Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, et al. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:735-42.
79. Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, et al. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e615-22.
80. Moinigi S, Dholakia AS, Raman SP, et al. The Role of Stereotactic Body Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: A Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2352-8.
81. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2015;121:1128-37.
82. Chuong MD, Springett GM, Weber J, et al. Induction gemcitabine-based chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiation therapy achieve high margin-negative resection rates for borderline resectable pancreatic cancer. *J Radiat Oncol* 2012;1:273-81.
83. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:516-22.
84. Wild AT, Hiniker SM, Chang DT, et al. Re-irradiation with stereotactic body radiation therapy as a novel treatment option for isolated local recurrence of pancreatic cancer after multimodality therapy: experience from two institutions. *J Gastrointest Oncol* 2013;4:343-51.

# Tratamiento de la enfermedad localizada. Papel de la cirugía

L. SABATER, D. DORCARATTO, M. GARCÉS-ALBIR, E. MUÑOZ-FORNER, A. IZQUIERDO MORENO,  
M. BAUZÁ COLLADO

*Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Valencia. Departamento de Cirugía. Universitat de València. Instituto de Investigación Biomédica INCLIVA. Valencia*

## RESUMEN

El cáncer de páncreas es uno de los tumores más letales y de incidencia creciente. La cirugía sigue siendo el pilar fundamental del tratamiento con intención curativa y su objetivo es la extirpación completa con márgenes de resección negativos (R0), minimizando al máximo su morbilidad y mortalidad posoperatoria. Este tipo de cirugía es de la máxima complejidad y exige unos medios técnicos y humanos muy especializados, así como un abordaje integral en unidades multidisciplinarias. En este trabajo se revisa el papel de la cirugía en el tratamiento del cáncer de páncreas, las técnicas quirúrgicas más frecuentemente utilizadas y las complicaciones más importantes, especialmente las funcionales y el pronóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de páncreas. Cirugía. *Borderline*. Duodenopancreatectomía. Pancreatectomía.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es uno de los tumores más letales que existen. Sin tener conocimiento de por qué sucede, está observándose un crecimiento muy importante de su incidencia y a pesar de los avances en cuanto al diagnóstico por imagen y tratamiento, las tasas de mortalidad siguen siendo muy elevadas (1). El mal pronóstico de estos pacientes se relaciona principalmente con la incapacidad de diagnosticarlos en estadios iniciales, a la rápida progresión de la enfermedad y a su complejo tratamiento. La cirugía constituye la pieza fundamental en el tratamiento con intención curativa de esta enfermedad, siempre en el contexto de un comité multidisciplinar que evalúe cada paciente de forma individualizada y establezca la mejor estrategia terapéutica y su orden de aplicación.

## ABSTRACT

*Pancreatic cancer is one of the most lethal tumors, with an increasing incidence. Surgery remains the cornerstone of treatment with curative intent and its objective is complete removal with negative resection margins (R0), minimizing postoperative morbidity and mortality. This type of surgery is of the utmost complexity and requires very specialized technical and human resources, as well as an integral approach in multidisciplinary units. In this paper we review the role of surgery in the treatment of pancreatic cancer, the surgical techniques, the most important complications, specifically functional disorders, and prognosis.*

**KEY WORDS:** *Pancreatic cancer. Surgery. Borderline. Pancreatoduodenectomy. Pancreatectomy.*

El objetivo del presente capítulo es realizar una revisión del papel de la cirugía en el tratamiento del cáncer de páncreas localizado.

## CRITERIOS DE RESECABILIDAD

La localización anatómica del páncreas (2), íntimamente relacionada con estructuras vasculares de vital importancia, provoca que muchos de los tumores invadan precozmente estos vasos, dificultando o imposibilitando la extirpación del tumor. Hasta hace pocos años, los pacientes con cáncer de páncreas que no tenían diseminación a distancia eran intervenidos quirúrgicamente. En muchos de ellos se observaba intraoperatoriamente que eran irreseccables, por lo que se realizaba una derivación biliar o biliar y digestiva. Se clasificaban entonces como “tumor localmente

avanzado”, y este término se aceptaba como sinónimo de irresecable. Avances posteriores demostraron, sobre todo a partir de la década de los noventa, que no todos los tumores “localmente avanzados” eran irresecables, ya que algunos de ellos podían extirparse, con lo que se conseguía una resección oncológica completa si los cirujanos eran capaces de extirpar el tumor junto con los vasos afectados y reconstruir anatómicamente la circulación esplácnica (3). Por ello, hoy en día el concepto “localmente avanzado” es más un factor de confusión. Una nueva interpretación de las posibles situaciones clínicas ha contribuido a clarificar la terminología. La capacidad resolutoria de las técnicas de imagen actuales permite que el diagnóstico preoperatorio y la relación del tumor con las estructuras vasculares adyacentes sea mucho más precisa, con lo que puede establecerse antes de la operación si el tumor es claramente resecable o irresecable, pero también aquellos casos más

complejos en los que, realizando técnicas quirúrgicas con reconstrucciones vasculares, podría obtenerse una resección oncológica completa (4). Así, se distinguen hoy en día 3 situaciones desde un punto de vista quirúrgico en el cáncer de páncreas: tumores resecables, tumores de resecabilidad límite o *border line* (5) y tumores localmente avanzados irresecables (6) (Tabla I).

Tanto el tumor *border line* como el irresecable por invasión de estructuras anatómicas cercanas son “localmente avanzados”, ya que en el *border line* hay invasión de la vascularización peripancreática. Sin embargo, el tumor *border line* puede ser resecado si se dan dos condiciones: que no haya progresión de la enfermedad tras el tratamiento neoadyuvante y que la extirpación sea completa, incluyendo los vasos mesentéricos en caso de necesidad, y que técnicamente puedan reconstruirse manteniendo la integridad vascular intestinal.

TABLA I  
CRITERIOS DE RESECABILIDAD LOCAL SEGÚN LAS GUÍAS NCCN (6)

Grupo definición	Afectación vascular	
	Arterial	Venosa
Resecable	Sin contacto arterial (TC, AMS, AHC)	Sin contacto del tumor con la VMS o VP or contacto $\leq 180^\circ$ sin deformidad de la circunferencia
<i>Border line</i> o resecabilidad límite	<p><i>Cabeza de páncreas / proceso uncinado:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Contacto del tumor con la AHC sin extensión a TC o bifurcación hepática, permitiendo la resección y la reconstrucción con seguridad</li> <li>– Contacto del tumor con la AMS <math>\leq 180^\circ</math></li> <li>– Contacto del tumor con variante anatómica arterial (p. ej.: arteria hepática derecha accesoria, arteria hepática derecha, arteria hepática común o con origen en AMS) que podría alterar la planificación quirúrgica</li> </ul> <p><i>Cuerpo / cola de páncreas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Contacto del tumor con el TC <math>\leq 180^\circ</math></li> <li>– Contacto del tumor con el TC <math>&gt; 180^\circ</math> sin afectar a la aorta y con arteria gastroduodenal libre y permeable permitiendo realizar la intervención de Appleby modificada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Contacto del tumor con la VMS o VP <math>&gt; 180^\circ</math>, contacto <math>\leq 180^\circ</math> con irregularidad del contorno venoso o trombosis de la vena, pero con vascularización proximal y distal a la zona de contacto que permita la resección completa y reconstrucción vascular con seguridad</li> <li>– Contacto del tumor con la VCI</li> </ul>
	Irresecable	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Metástasis a distancia (incluyendo metástasis linfáticas no regionales)</li> </ul> <p><i>Cabeza de páncreas / proceso uncinado:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Contacto del tumor con la AMS <math>&gt; 180^\circ</math></li> <li>– Contacto del tumor con el TC <math>&gt; 180^\circ</math></li> <li>– Contacto del tumor con la primera rama yeyunal de la AMS</li> </ul> <p><i>Cuerpo / cola de páncreas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Contacto del tumor <math>&gt; 180^\circ</math> con la AMS o TC</li> <li>– Contacto del tumor con TC y afectación aórtica</li> </ul>

TC: tronco celiaco; AMS: arteria mesentérica superior; AHC: arteria hepática común; VMS: vena mesentérica superior; VP: vena porta; VCI: vena cava inferior.



## TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

El objetivo de la intervención quirúrgica con intención curativa en un paciente con cáncer de páncreas es la extirpación completa y obtener márgenes de resección negativos (R0), minimizando al máximo su morbilidad y mortalidad posoperatoria. La cirugía con intención paliativa no está indicada en la actualidad, ya que los mismos objetivos de paliación pueden conseguirse mediante abordajes endoscópicos con mejores resultados y menores complicaciones. Únicamente en caso de no poder emplear estos métodos menos invasivos o no conseguir el resultado deseado se indicaría la intervención quirúrgica para derivación biliar o gástrica. Tampoco está indicada la intervención para la obtención de biopsias, ya que la ecoendoscopia y las punciones percutáneas realizan eficazmente esta misión sin las complicaciones asociadas a la cirugía.

En función de la localización y de la extensión del tumor, van a realizarse diferentes técnicas quirúrgicas. Así, para los tumores localizados en la cabeza de páncreas la técnica de elección es la duodenopancreatectomía cefálica; para los tumores de cuerpo y cola de páncreas, las pancreatectomías córporo-caudales o distales de extensión variable y las resecciones centrales, y para los tumores de extensión difusa o en aquellos en los que no puedan sehacer otras técnicas, la duodenopancreatectomía total.

## DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA

La duodenopancreatectomía cefálica constituye el procedimiento quirúrgico más frecuentemente utilizado para la extirpación de los procesos patológicos situados en la cabeza del páncreas. En su forma clásica, conocida como intervención de Whipple o de Kausch-Whipple, comprende la extirpación de la porción cefálica del páncreas en continuidad con el colédoco, la vesícula biliar, el antro gástrico y el duodeno hasta la primera porción yeyunal. De forma opcional, en lugar de seccionar a nivel gástrico, puede seccionarse a nivel postpilórico, realizando una duodenopancreatectomía cefálica con preservación pilórica o técnica de Traverso y Longmire (Fig. 1). Así, la única diferencia entre la técnica clásica de Whipple y la preservación pilórica de Traverso-Longmire es el mantenimiento o no del antro gástrico y, en consecuencia, que en una se mantiene íntegro todo el estómago y en la otra, no. Aunque inicialmente se consideró que la preservación pilórica sería más favorable desde un punto de vista nutricional, estudios posteriores han demostrado que no hay diferencias claras entre ambas técnicas (7) (Fig. 2).

Tras la extirpación de la pieza quirúrgica, el remanente pancreático puede anastomosarse al intestino o al estómago (Fig. 3) de diferentes formas, de las que

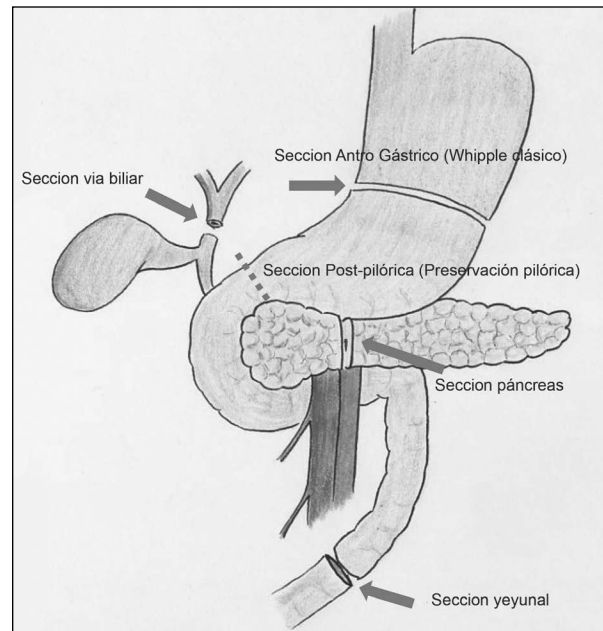


Fig. 1. Duodenopancreatectomía cefálica o intervención de Whipple. Las flechas señalan las áreas de sección de la pieza quirúrgica. La línea de puntos señala la sección en caso de preservación pilórica.

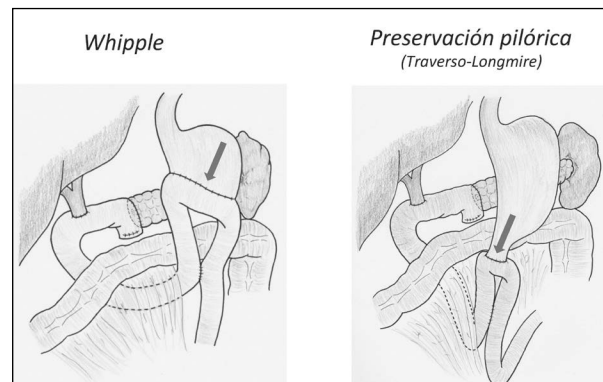


Fig. 2. Duodenopancreatectomía cefálica. Técnica clásica de Whipple y preservación pilórica de Traverso-Longmire. La diferencia entre ambas es el mantenimiento o no del antro gástrico. Es decir, en una se mantiene íntegro todo el estómago y en la otra, no.

las más frecuentes son la anastomosis ducto-mucosa término-lateral en la anastomosis pancreato-yeyunal y la invaginante término-lateral en la pancreato-gastrotomía.

Por otra parte, algunos grupos quirúrgicos prefieren anastomosar el remanente pancreático a un asa yeyunal independiente, buscando minimizar las graves consecuencias que puede tener una dehiscencia de la sutura pancreática. De este tipo de reconstrucciones también se han descrito diferentes técnicas (Fig. 4).

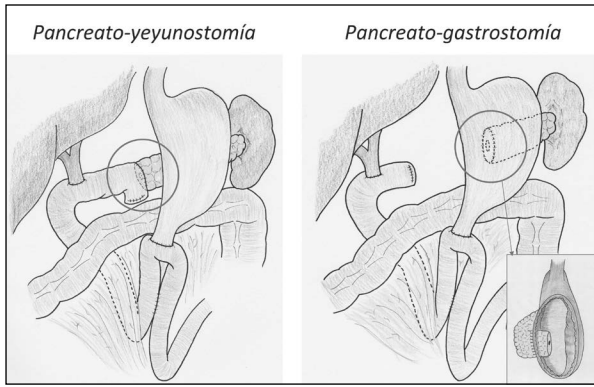


Fig. 3. Duodenopancreatectomía cefálica. El remanente pancreático se puede anastomosar al intestino (pancreato-yeyunostomía) o al estómago (pancreato-gastrostomía) de diferentes formas. Las más frecuentes son la anastomosis ducto-mucosa término-lateral en la anastomosis pancreato-yeyunal y la invaginante término-lateral en la pancreato-gastrostomía.

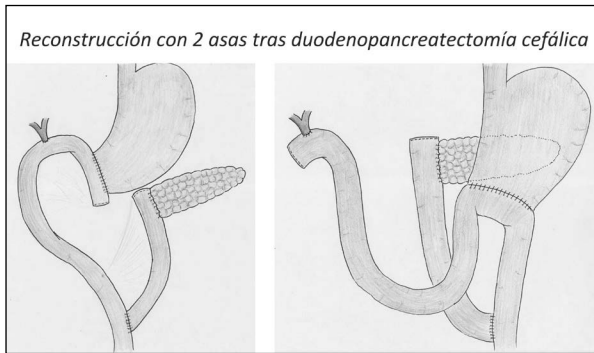


Fig. 4. Duodenopancreatectomía cefálica. Reconstrucción con 2 asas. En la figura se muestran dos variantes de la técnica.

#### PANCREATECTOMÍA CÓRPORO-CAUDAL O DISTAL

La pancreatomectomía distal o córporo-caudal es la intervención quirúrgica en la que se extirpa la porción de páncreas que se encuentra a la izquierda del eje mesentérico-portal (Fig. 5). Sin embargo, este término conlleva cierta imprecisión en cuanto a la cantidad de parénquima pancreático que se extirpa. Así, la pancreatomectomía puramente caudal implica la resección de un 25-30% de la glándula, seccionando el páncreas entre el cuerpo y la cola; la resección del 50% del páncreas o hemipancreatectomía izquierda, que es la que habitualmente se refiere el término *córporo-caudal*, secciona el páncreas sobre el eje constituido por la vena porta y la vena mesentérica superior, y que coincide anatómicamente con el cuello del páncreas; la pancreatomectomía distal ampliada extirpa aproximadamente un 70% de la glándula, realizando la sección a nivel de la arteria gastroduodenal, en la unión entre cabeza y cuello; finalmente, la pancreatomectomía subtotal o exéresis del 95% del parénquima pancreático, que deja solo un mínimo remanente de tejido pancreático junto al duodeno.

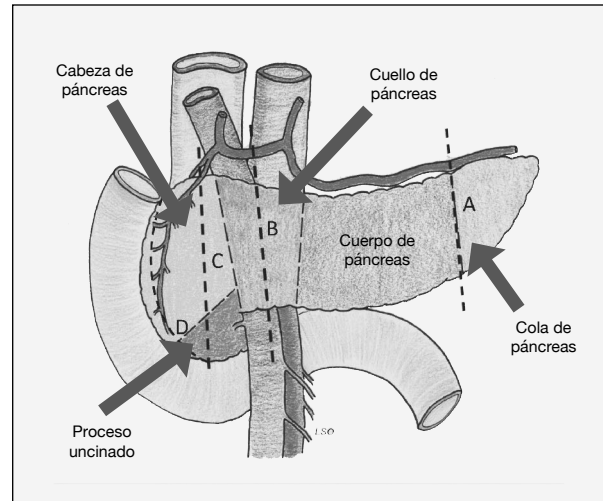


Fig. 5. Pancreatectomía córporo-caudal o distal. Diferentes tipos de pancreatomectomías distales o córporo-caudales, dependiendo del parénquima pancreático extirpado. Entre paréntesis se indica el volumen de tejido pancreático extirpado. A. Pancreatectomía caudal: sección entre cuerpo-cola (25-30% páncreas). B. Pancreatectomía córporo-caudal o hemipancreatectomía izquierda: sección sobre cuello (40-50%). C. Pancreatectomía distal ampliada: sección sobre arteria GD (70%). D. Pancreatectomía subtotal: mínimo remanente junto a duodeno (95%).

#### RESECCIONES CENTRALES

En un pequeño porcentaje de pacientes, el tumor se localiza a nivel del cuello del páncreas o se extiende poco hacia el cuerpo-cola. Son casos poco frecuentes, en los que no se cumplen criterios ni de resección cefálica ni córporo-caudal. En estos casos, y con la intención siempre de extirpar el tumor y preservar el máximo de tejido pancreático para evitar las consecuencias endocrinas y exocrinas, se han diseñado diversos tipos de resecciones centrales que tienen en común la exéresis de pequeños fragmentos del páncreas central, la zona donde se localiza la lesión, manejando ambos remanentes pancreáticos de diferentes maneras: los dos a una asa intestinal desfuncionalizada en Y de Roux (Figura 6A) o bien grapado de la porción más proximal al duodeno y derivando el páncreas distal a un asa desfuncionalizada o al estómago (Figs. 6 B y C).

#### DUODENOPANCREATECTOMÍA TOTAL

La pancreatomectomía total o duodenopancreatectomía total consiste en la extirpación completa del páncreas y de la porción correspondiente del duodeno, como en la duodenopancreatectomía cefálica. Combina, por tanto, la resección realizada en la duodenopancreatectomía cefálica con la resección córporo-caudal. Habitualmente

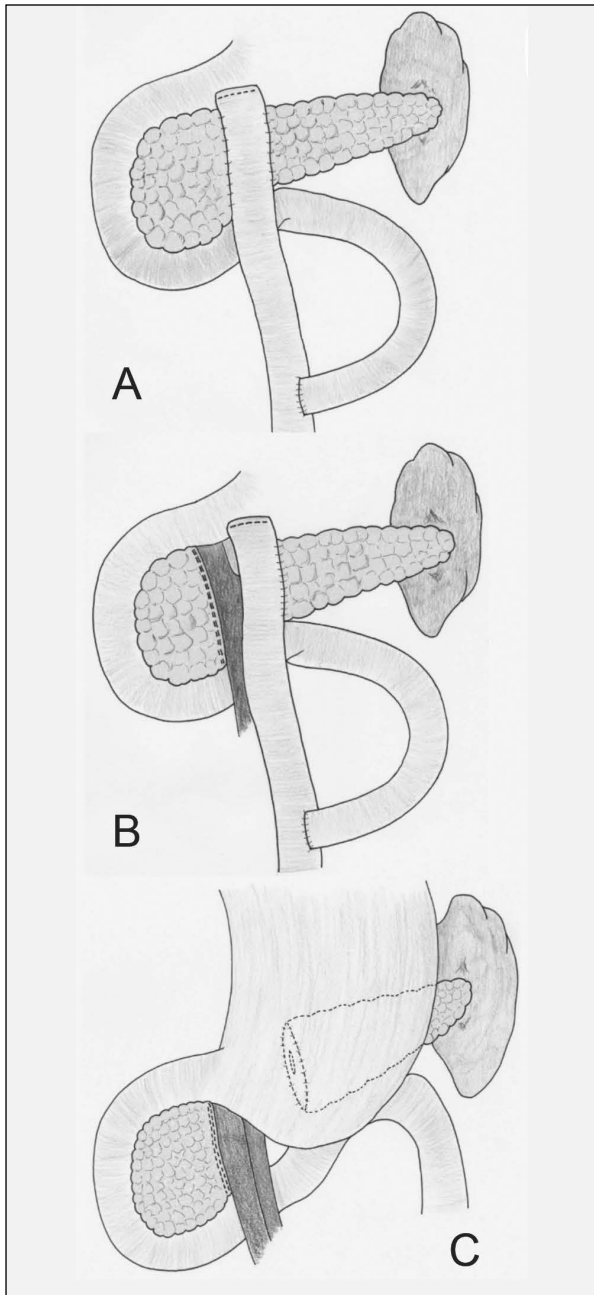


Fig. 6. Pancreatectomía central. Diferentes tipos de reconstrucciones. A. Los dos fragmentos de páncreas remanentes a un asa intestinal desfuncionalizada en Y de Roux. B. Grapado de la porción más proximal al duodeno y derivación del páncreas distal a un asa desfuncionalizada. C. Grapado de la porción más proximal al duodeno y derivación del páncreas distal al estómago.

se extirpa también en bazo en continuidad con la pieza quirúrgica. Aunque presenta como ventajas teóricas no tener que realizar anastomosis del remanente pancreático y, en las neoplasias, la extirpación de posibles focos multicéntricos y un mayor vaciamiento ganglionar, no se utiliza habitualmente por sus importantes complicaciones

nutricionales y metabólicas, especialmente diabetes lábil de difícil tratamiento, insuficiencia pancreática exocrina severa, osteopenia e infiltración grasa del hígado, por lo que su indicación debe reservarse para casos seleccionados.

#### LINFADENECTOMÍA ESTÁNDAR

El papel de la linfadenectomía en el tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas ha suscitado una larga polémica entre diferentes grupos de cirujanos en función del grado de agresividad quirúrgica o la mayor o menor extensión de las áreas ganglionares que debía se extirpadas. En primer lugar, hay que señalar que la linfadenectomía tiene un doble objetivo: la estadificación de la enfermedad y la obtención de márgenes de resección libres de tumor, para lo cual es imprescindible la extirpación de ganglios linfáticos, tejido linfático y neural perivascular entre la arteria mesentérica superior y el eje venoso mesentérico-portal que conforman el margen posterior o retroperitoneal de la pieza quirúrgica.

El International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) ha publicado un consenso sobre el tipo de linfadenectomía estándar basado en la nomenclatura de la Sociedad Japonesa de Páncreas (8). La definición de linfadenectomía estándar de la ISGPS es la extirpación de los grupos ganglionares 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a lateral derecha, 14b lateral derecha, 17a y 17b (Fig. 7). La extirpación del resto de los ganglios (raíz del tronco celíaco, arteria esplénica, retroportales y para-aórticos) no mejora la supervivencia, por lo que no se recomienda su extirpación sistemática. En cuanto al número mínimo de ganglios extirpados que garantice

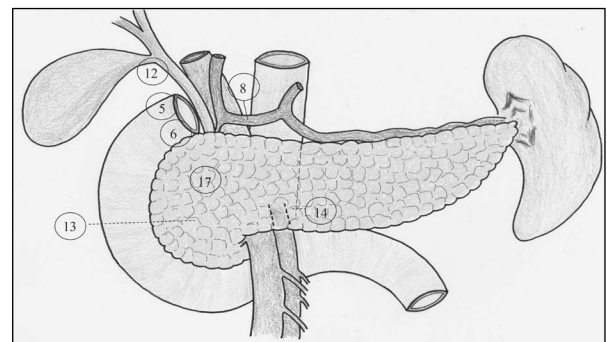


Fig. 7. Linfadenectomía estándar. Los números corresponden a las áreas ganglionares del páncreas. Nomenclatura de la Sociedad Japonesa Pancreática. 5: área suprapilórica; 6: área infrapilórica; 8: área de la arteria hepática común; 12: área del ligamento hepatoduodenal; 13: área pancreaticoduodenal posterior; 14: área de la raíz del mesenterio y de la arteria mesentérica superior; 17: área pancreaticoduodenal anterior.

un resultado anatómico-patológico veraz con respecto a la estadificación oncológica real, es de al menos 12-15 ganglios linfáticos.

#### RESECCIONES VASCULARES

Ya se ha indicado al inicio de esta revisión que una característica peculiar de los tumores de páncreas es la afectación vascular precoz, particularmente la afectación venosa, que en el caso de los tumores de localización cefálica se presenta entre el 21-64% de los casos (9). Esto se debe a que la cabeza del páncreas se encuentra adyacente a una enrucijada vascular de gran importancia, el eje mesentérico-portal, confluencia de la vena esplénica y de la vena mesentérica superior, dando lugar a la vena porta. Por otra parte, la afectación arterial es consecuencia de la proximidad del páncreas a los tres ejes arteriales de la circulación gastrointestinal abdominal: la arteria mesentérica superior, el tronco celiaco y la arteria hepática común. Por la relación anatómica entre el páncreas y estas arterias, la afectación de la arteria mesentérica superior es propia del cáncer de la cabeza del páncreas, mientras que la invasión del tronco celiaco y de la arteria hepática común es más frecuente en los tumores localizados en el cuerpo y en la cola. Mediante la resección vascular se elimina una porción variable del eje venoso mesentérico-portal o de alguno de los ejes arteriales para conseguir la resección completa del tumor. No obstante, la incorporación de la resección vascular aumenta el tiempo quirúrgico, la complejidad de la intervención y amplía el abanico de posibles complicaciones (10). La importancia clínica de las resecciones vasculares en el cáncer de páncreas es que, si puede realizarse y no graba con mortalidad posoperatoria a los pacientes, consigue que la extirpación quirúrgica pueda realizarse, y este punto es la clave para poder conseguir supervivencia.

#### *Resección venosa*

Existen dos tipos fundamentales de resección venosa: la lateral o parcial y la segmentaria completa. La primera de ellas consiste en eliminar una porción de la pared de la vena, normalmente la parte posterior de la circunferencia vascular, manteniendo su continuidad. En la resección segmentaria completa se extirpa la totalidad de circunferencia vascular, en un segmento de la vena de longitud variable.

El tipo de resección a emplear viene determinado por las características de la afectación tumoral. Se considera que la resección debe realizarse de forma que la porción de vena extirpada incluya la zona afectada por el tumor, así como un margen de vena sana de 0,5 centímetros (11). Dependiendo de los hallazgos en la exploración quirúrgica, se realizará el tipo de resección que permita cumplir con este objetivo. Cuando la magnitud de la

afectación tumoral lo permite, se prefiere la resección lateral, ya que con así se preserva una mayor cantidad de tejido venoso original, reservando la resección segmentaria para aquellos casos con una afectación más extensa de la circunferencia de la vena.

Una vez realizada la resección, debe reconstruirse el drenaje venoso. Para ello existen diferentes técnicas quirúrgicas: reconstrucción directa, plastia venosa con parche (venoso o protésico) o sustitución por injerto. En este último caso, además, existen alternativas como la utilización de una vena autóloga, el injerto criopreservado de cadáver o el injerto protésico. La técnica de reconstrucción a realizar depende de la resección venosa y del estado de la vena remanente. En las resecciones laterales, se realiza sutura primaria o venorrafia lateral siempre y cuando se hayan eliminado menos de dos tercios de la circunferencia de la vena, ya que, de lo contrario, la luz queda excesivamente estrecha y puede comprometer el flujo sanguíneo. La alternativa de elección en las resecciones de más de dos tercios de la circunferencia venosa es la reconstrucción mediante plastia venosa con parche o, cuando esto es insuficiente, interposición de un injerto (11).

En cuanto a las resecciones segmentarias completas, la reconstrucción mediante anastomosis término-terminal primaria se emplea cuando se ha resecado un segmento lo suficientemente corto como para que la anastomosis quede sin tensión. Generalmente, se considera que esta opción es viable en resecciones de segmentos de longitud no mayor de 4 centímetros (12). En caso contrario, debe realizarse reconstrucción mediante interposición de injerto. En cualquiera de los casos, es recomendable que la resección venosa preserve la vena esplénica, siempre y cuando no esté invadida por tumor, con el fin de permitir el desarrollo de circulación colateral en caso de obstrucción parcial o total del injerto, evitando así la interrupción del retorno venoso intestinal (13,14).

#### *Resección arterial*

Las resecciones arteriales suponen una cirugía de gran complejidad y de alto riesgo, por lo que la invasión arterial suele considerarse en la mayoría de los casos una contraindicación para el tratamiento quirúrgico. No obstante, no hay un consenso extendido entre todos los cirujanos pancreáticos y es un campo en desarrollo (15).

En cuanto a la arteria mesentérica superior, en caso de realizarse, suele ser en combinación con una duodenopancreatectomía cefálica, puesto que son los tumores de la cabeza del páncreas, particularmente en el proceso uncinado, los que se asocian más frecuentemente con la infiltración de esta arteria. Durante la intervención se disecciona la arteria, ya que esto permite detectar y evaluar la infiltración arterial, así como mantener un control vascular del vaso durante el procedimiento. La reconstrucción

de la arteria mesentérica superior rara vez requiere utilización de injertos, puesto que la movilización de ambos extremos suele ser suficiente para permitir una anastomosis término-terminal primaria sin tensión.

La afectación tumoral del tronco celiaco o de la arteria hepática común es propia de los tumores de cuerpo y cola del páncreas, por lo que su resección se realiza mediante un procedimiento denominado intervención de Appleby modificada, que consiste en una pancreatomec-tomía cóporo-caudal o distal con resección en bloque del tronco celiaco o de la arteria hepática (16). Durante esta intervención es crucial mantener un control de la vascularización hepática en todo momento, priorizando su preservación con el fin de evitar la isquemia hepática y el fracaso hepático. En estos casos, el flujo arterial hepático llega desde la arteria mesentérica superior a través de las arcadas pancreatoduodenales, que convergen en la arteria gastroduodenal. La permeabilidad de la arteria hepática se comprueba intraoperatoriamente observando la respuesta del hígado, el latido en el hilio hepático y el flujo arterial intrahepático (mediante ecografía Doppler) tras el pinzamiento de la arteria hepática común. Cuando la vascularización por la arteria gastroduodenal desde la arteria mesentérica superior es insuficiente, se debe realizar una reconstrucción de la arteria hepática, habitualmente mediante interposición de injerto.

#### COMPLICACIONES POSOPERATORIAS

La cirugía pancreática es una de las de mayor complejidad y exige unos medios técnicos y humanos especializados. Cuando el tratamiento de los pacientes con cáncer de páncreas se realiza en centros terciarios en el contexto de unidades multidisciplinares que incluyen cirujanos, oncólogos, endoscopistas y radiólogos intervencionistas, y se dispone no solo de los especialistas, sino también de los medios necesarios para tratar las complicaciones posoperatorias, la mortalidad posoperatoria es inferior al 5% (17). Esto se consigue al tratar de forma oportuna y acertada las complicaciones que surgen en el posoperatorio, que siguen siendo muy frecuentes (del orden del 30 al 50% de los casos). Las complicaciones quirúrgicas más habituales en cirugía pancreática incluyen el retraso del vaciamiento gástrico, la fístula pancreática, la hemorragia posoperatoria y las relacionadas con la reconstrucción vascular. Entrar en profundidad en el tema de las complicaciones posoperatorias inmediatas alargaría de forma notable la extensión de esta revisión, y existen en la bibliografía revisiones recientes exhaustivas sobre la incidencia, el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones posoperatorias (18,19).

No obstante, un tema menos tratado es el de las consecuencias fisiopatológicas funcionales –exocrinas y endocrinas– que tiene la intervención, algo que puede afectar de forma muy directa a la calidad de vida de estos

pacientes. Por lo que respecta a la función exocrina, a la incapacidad del páncreas para realizar una función digestiva normal se le denomina insuficiencia pancreática exocrina (IPE). Dependiendo del tipo de tumor y del tipo de resección quirúrgica, la incidencia de IPE es muy variable (20). En los pacientes en los que se realiza una duodenopancreatectomía cefálica por neoplasia maligna, la incidencia es del orden del 60-80% (21). En la duodenopancreatectomía cefálica se altera el mecanismo fisiológico que regula el vaciamiento gástrico, la estimulación de la secreción biliopancreática y la mezcla de las partículas alimenticias con las enzimas digestivas, además de la extirpación de aproximadamente un 50% del volumen de tejido pancreático. Todo ello conduce a una asincronía entre el vaciamiento gástrico y la secreción biliopancreática, entre la mezcla de alimentos y de las enzimas digestivas.

En los casos en los que se realiza pancreatomec-tomía distal o cóporo-caudal, la incidencia de IPE puede llegar hasta el 42% de los casos, aunque también en algunas series con pancreatomec-tomías distales la incidencia de IPE es algo menos. Así, en el estudio de Falconi y cols. (22), que incluye 50 pancreatomec-tomías distales, la incidencia de IPE fue del 18%, mientras que en el estudio de Sato y cols. (23), con 12 pacientes, no se observó un deterioro significativo en la función exocrina. Finalmente, en un metaanálisis (24) en el que se analizaban pancreatomec-tomías distales frente a pancreatomec-tomías centrales, la incidencia de IPE fue del 10,8% en las distales y del 8,7% en las centrales. El mecanismo por el que la resección cóporo-caudal produce IPE se relaciona con la pérdida de tejido pancreático, que reduce la capacidad secretora del páncreas. Esta pérdida será proporcional a la cantidad de tejido extirpado y, así, una resección inferior al 80% de la glándula produce IPE en un 20% de los pacientes, mientras que resecciones superiores producen esteatorrea en más del 40%.

En cuanto a la pancreatomec-tomía total, es la intervención que más consecuencias fisiopatológicas sobre la función exocrina conlleva, ya que asocia todas las que se desarrollan cuando se realiza una duodenopancreatectomía cefálica y, además, la extirpación del tejido pancreático es completa. En todos los pacientes aparecerá una insuficiencia exocrina pancreática severa que requiere suplementos enzimáticos en dosis elevadas (25,26). Por tanto, es muy importante tener en cuenta que la IPE es una entidad muy frecuente tras la cirugía pancreática, pero infradiagnosticada y, en consecuencia, infratratada. El tratamiento debe basarse en unos hábitos dietéticos saludables con una dieta amplia que incluya grasas, la ingesta de comidas pequeñas y frecuentes, la suplementación con enzimas pancreáticos y atención a los déficits vitamínicos o de otros micronutrientes.

Por lo que respecta a la función endocrina, las tasas de diabetes *mellitus* en cirugía pancreática son muy variables, entre 30-40% (27). Se trata de un tipo de diabetes

*mellitus* tipo 3c (diabetes pancreatogénica) que se caracteriza por la elevada sensibilidad periférica a la insulina y por un bajo nivel de glucagón, lo que la hace una diabetes lábil de difícil manejo. Por tanto, en todos los pacientes que han sido intervenidos de tumores de páncreas debe realizarse una monitorización de los niveles de glucemia y un control endocrinológico para establecer el tratamiento de forma precoz, tanto con antidiabéticos orales o con insulina, dependiendo de las necesidades del paciente.

#### PRONÓSTICO

La resección quirúrgica es actualmente la única opción que puede conseguir supervivencia a largo plazo en los pacientes con cáncer de páncreas. Sin embargo, este objetivo solo se consigue entre el 8 y el 15% (28-31) de los casos, por lo que plantear la supervivencia a más de 5 años como objetivo del tratamiento quirúrgico en este tipo de tumores es desolador, ya que se consigue en un mínimo de los pacientes operados.

Un parámetro más revelador sobre el papel de la cirugía en el cáncer de páncreas aparece cuando comparamos la supervivencia en los casos que no se han operado. En estos casos, la supervivencia no va más allá de los 7-8 meses (28) y, por lo general, con una mala calidad de vida. Sin embargo, la cirugía con resección del tumor consigue medias de supervivencia claramente superiores, de 17-22 meses (28-31) y supervivencia a 3 años en el 30% de los pacientes (28,30), así como una mejor calidad de vida (32).

#### CORRESPONDENCIA:

Luis Sabater Ortí  
Departamento de Cirugía  
Universitat de València  
Avda. Blasco Ibáñez, 17  
46010 Valencia  
e-mail: luis.sabater@uv.es

#### BIBLIOGRAFÍA

- Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74:2913-21.
- Sabater L, Calvete J, Lledó S. El páncreas. Embriología, anatomía, métodos de estudio y técnicas quirúrgicas. En: Casanova D, Fernández-Cruz L, Pardo F, editores. *Cirugía biliopancreática*. Madrid: Arán Ediciones; 2009. pp. 115-46.
- Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, et al. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. *Pancreatic Tumor Study Group. Ann Surg* 1996;223:154-62.
- Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology* 2014;270:248-60.
- Sabater L, Muñoz E, Roselló S, et al. Borderline resectable pancreatic cancer. Challenges and controversies. *Cancer Treat Rev* 2018;68:124-35.
- Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:1028-61.
- Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus Pancreatic-duodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(11):CD006053.
- Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, et al. International Study Group on Pancreatic Surgery. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014;156:591-600.
- Buchs NC, Chilcott M, Poletti PA, et al. Vascular invasion in pancreatic cancer: Imaging modalities, preoperative diagnosis and surgical management. *World J Gastroenterol* 2010;167:818-31.
- Bachelier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, et al. Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile? *Am J Surg* 2001;182:120-9.
- Koniaris LG, Schoeniger LO, Kovach S, et al. The quick, no-twist, no-kink portal confluence reconstruction. *J Am Coll Surg* 2003;196:490-4.
- Sgroi MD, Narayan RR, Lane JS, et al. Vascular reconstruction plays an important role in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *J Vasc Surg* 2015;61:475-80.
- Giovinazzo F, Turri G, Katz MH, et al. Meta-analysis of benefits of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2016;103:179-91.
- Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, et al. Impact of portal vein infiltration and type of venous reconstruction in surgery for borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2017;104:1539-48.
- Vicente E, Quijano Y, Ielpo B, et al. ¿Sigue representando la infiltración arterial un criterio de irreseccabilidad en el carcinoma de páncreas? *Cir Esp* 2014;92:305-15.
- López Sebastián J, Gámez del Castillo JM, Castro Fernández A, et al. Pancreatectomía còrporo-caudal con resección del tronco celíaco por adenocarcinoma de cuerpo pancreático: intervención de Appleby modificada. *Rev Méd Urug* 2016;32:190-6.
- Sabater L, García-Granero A, Escrig-Sos J, et al. Outcome quality standards in pancreatic oncologic surgery. *Ann Surg Oncol* 2014;21(4):1138-46.
- Fernández-Cruz L, Sabater L, Fabregat J, et al. Complicaciones después de una pancreaticoduodenectomía. *Cir Esp* 2012;90:222-32.
- Krepline AN, Christians KK, Duelge K, et al. Patency rates of portal vein/superior mesenteric vein reconstruction after pancreatectomy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2014;18:2016-25.
- Sikkens ECM, Cahen DL, de Wit J, et al. Prospective assessment of the influence of pancreatic cancer resection on exocrine pancreatic function. *Br J Surg* 2014;101:109-13.
- Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, et al. Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery. *Ann Surg* 2016;264:949-58.
- Falconi M, Mantovani W, Crippa S, et al. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. *Br J Surg* 2008;95:85-91.
- Sato N, Yamaguchi K, Yokohata K, et al. Short-term and long-term pancreatic exocrine and endocrine functions after pancreatectomy. *Dig Dis Sci* 1998;43:2616-21.
- Xu SB, Zhu YP, Zhou W, et al. Patients get more long-term benefit from central pancreatectomy than distal resection: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:567-74.

25. Watanabe Y, Ohtsuka T, Matsunaga T, et al. Long-Term Outcomes After Total Pancreatectomy: Special Reference to Survivors' Living Conditions and Quality of Life. *World J Surg* 2015;39:1231-9.
26. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, et al. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: a prospective study. *Pancreatology* 2011;11:535-45.
27. Maignan A, Ouaiissi M, Turrini O, et al. Risk factors of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic resection: A multi-center prospective study. *J Visc Surg* 2018;155:173-81.
28. Kuhlmann KF, de Castro SM, Wesseling JG, et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma; actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer* 2004;40:549-58.
29. Kuhn Y, Koscielny A, Glowka T, et al. Postresection survival outcomes of pancreatic cancer according to demographic factors and socio-economic status. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:496-500.
30. Sabater L, Calvete J, Aparisi L, et al. Neoplasias de páncreas y periampulares: morbimortalidad, resultados funcionales y supervivencia a largo plazo. *Cir Esp* 2009;86:159-66.
31. Fabregat J, Busquets J, Peláez N, et al. Tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma pancreático mediante duodenopancreatectomía cefálica (parte 2). Seguimiento a largo plazo tras 204 casos. *Cir Esp* 2010;88:374-82.
32. Crippa S, Domínguez I, Rodríguez JR, et al. Quality of life in pancreatic cancer: analysis by stage and treatment. *J Gastrointest Surg* 2008;12:783-93.

# Tratamiento de la enfermedad localizada. Papel de la quimioterapia adyuvante

M. GRANJA ORTEGA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

## RESUMEN

A día de hoy, el pronóstico a 5 años de los pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas localizado continúa siendo pobre, con tasas de supervivencia global a 5 años de entre el 10-30%. A pesar de que la cirugía supone el único tratamiento potencialmente curativo, las tasas de recurrencia sistémica son superiores al 80% y las locales, superiores al 20%. El tratamiento quimioterápico sistémico, la radioterapia externa o la combinación de ambos se han utilizado en el escenario posoperatorio en un esfuerzo para aumentar las tasas de curación de estos pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Adenocarcinoma de páncreas. Quimioterapia adyuvante. Enfermedad resecable.

## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer de páncreas es el octavo tumor más frecuente en varones y el noveno en mujeres, y es la cuarta causa de muerte por cáncer en ambos sexos (1). Aproximadamente, el 85% de los tumores de páncreas corresponden al subtipo histológico adenocarcinoma ductal (ADP). Otros subtipos, como los adenocarcinomas acinares, el pancreatoblastoma o el cistoadenocarcinoma seroso, se presentan con una incidencia inferior al 1% (2,3).

En tumores localizados, la resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo. A pesar de ello, solo el 15-20% de los pacientes serán tributarios a dicho tratamiento, con tasas de supervivencia a cinco años para pacientes con márgenes negativos (cirugía R0) sin afectación ganglionar del 30%, y que disminuyen al 10% en el caso de afectación ganglionar presente (4). La resecabilidad tumoral va a venir determinada por el grado de contacto del tumor con la vena porta, la vena mesentérica

## ABSTRACT

*Nowadays, the 5-year prognosis of patients with localized ductal pancreatic adenocarcinoma remains poor with overall 5-year survival rates between 10-30%. Although surgery is the only potential curative treatment, systemic and local recurrence rates are superior to 80% and 20% respectively. Systemic chemotherapy, external radiotherapy or a combination of both have been used in the postoperative setting in an effort to improve cure rates.*

**KEY WORDS:** Pancreatic adenocarcinoma. Adjuvant chemotherapy. Resectable tumors.

superior, la arteria mesentérica superior, el tronco celiaco o la arteria común hepática. Las técnicas quirúrgicas más habituales son la duodenopancreatectomía cefálica (intervención de Whipple) para tumores localizados en la cabeza pancreática o la pancreatectomía distal con esplenectomía en tumores de la región del cuerpo-cola de páncreas.

Dado el mal pronóstico a pesar de resecciones completas microscópicas con tasas de recurrencia sistémicas mayores al 80% y locales superiores al 20%, el tratamiento quimioterápico sistémico, la radioterapia externa o la combinación de ambos se han utilizado tanto en el escenario preoperatorio como posoperatorio en un esfuerzo para aumentar las tasas de curación de estos pacientes.

## QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

Las estrategias del tratamiento adyuvante van a tener como objetivo tanto el control de la enfermedad micro-



metastásica como de la recidiva local. El primero viene determinado por la afectación ganglionar locorregional y ha demostrado ser un importante factor pronóstico de supervivencia.

Históricamente, el tratamiento adyuvante con 5-Fluoruracilo (5-FU) o derivados se consideró el estándar de tratamiento en base a los resultados del Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG). En este estudio, 43 pacientes fueron aleatorizados a finales de la década de los setenta a recibir tratamiento con 2 ciclos de *bolus* de 5-FU a 500 mg/m<sup>2</sup> más radioterapia externa (RT) (20 Gy por ciclo, 40 Gy en total) durante 3 días cada 14 días, seguido de *bolus* de 5-FU a la misma dosis durante 2 años frente a observación. A pesar del cierre prematuro del estudio debido al bajo reclutamiento, se demostró un beneficio en supervivencia a favor de la rama experimental, con una mediana de supervivencia global (SG) de 21 meses frente a 11 meses ( $p = 0,03$ ). Las críticas al estudio se debieron fundamentalmente al pequeño número de pacientes reclutados, a la dosis relativamente baja de tratamiento radioterápico y al hecho de que el 25% de los pacientes del grupo experimental iniciaran el tratamiento adyuvante más de 10 semanas después de la cirugía, debido fundamentalmente a las complicaciones posoperatorias (5).

Posteriormente, a finales de los noventa, se publicaron los datos del estudio fase III EORTC 40891, en el que 218 pacientes con tumores periampulares o de la cabeza pancreática fueron aleatorizados a recibir tratamiento posoperatorio con 5-FU (25 mg/kg/día en infusión continua) más radioterapia (40 Gy en total) frente a observación. A diferencia de los resultados del estudio GITSG, el tratamiento combinado con 5-FU + RT no mejoró de forma significativa la tasa de SG a 5 años (28% frente a 22% para el grupo experimental y control, respectivamente). El análisis de seguimiento a largo plazo de los pacientes con tumores localizados en la cabeza pancreática (aproximadamente el 50%) no mostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de la rama experimental frente al grupo control, aunque sí que parecía haber una tendencia no estadísticamente significativa a favor del tratamiento adyuvante (6-8).

Posteriormente, el estudio fase III ESPAC-1 (European Study Group of Pancreatic Cancer) comparó el tratamiento combinado con quimioterapia y RT frente a quimioterapia. Se utilizó un diseño factorial 2 × 2 aleatorizando a los pacientes en uno de los siguientes 4 grupos: 1) quimioterapia basada en 5-FU (*bolus* de Leucovorin intravenoso a 20 mg/m<sup>2</sup> seguido de *bolus* de 5-FU a 425 mg/m<sup>2</sup> días 1-5 cada 28 días durante 6 meses); 2) quimiorradioterapia con 5-FU (*bolus* de 5-FU a 500 mg/m<sup>2</sup> días 1-3 de las semanas 1 y 5 de tratamiento radioterápico (40 Gy secuenciales con 2 semanas *off*); 3) quimiorradioterapia seguida de quimioterapia, siguiendo ambos esquemas anteriores, y 4) observación. Globalmente incluyó 550 pacientes con ADP con resección quirúrgica R0 o R1,

incluyendo tumores localizados en la región periampular. El estudio inicial fue ampliamente criticado tanto por la metodología estadística utilizada como por el tipo de tratamiento radioterápico recibido y su dosis. Finalmente, se realizó un análisis con 289 pacientes divididos en 2 grupos de comparación: quimioterapia frente a no quimioterapia y RT frente a no RT. En los pacientes que recibieron tratamiento sistémico con 5-FU/LV, se observó un aumento estadísticamente significativo en SG frente a los que no lo recibieron (20,1 meses frente a 15 meses, respectivamente). Por otro lado, aquellos pacientes que recibieron tratamiento con RT presentaron una menor SG con respecto a aquellos que no lo recibieron (15,9 meses frente a 17,9 meses,  $p = 0,05$ ). Los autores sugirieron que el efecto negativo de la quimiorradioterapia podría deberse al retraso que ocasionaba en la administración del tratamiento sistémico.

Tras los resultados del ESPAC-1, se diseñó el estudio multicéntrico fase III CONKO-001, que incluyó a 368 pacientes con resección completa microscópica (cirugía R0) o macroscópica (R1) y valores de Ca19.9 inferiores a 2,5 veces el límite superior de la normalidad. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir gemcitabina a dosis de 1.000 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 cada 28 días durante 6 meses frente a observación, con una media de supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 13,4 meses frente a 6,9 meses ( $p < 0,001$ ) y unas tasas de supervivencia a 5 años del 21% frente al 10% a favor del brazo experimental. Los resultados de este estudio proporcionaron un nivel de evidencia 1 al uso de gemcitabina en el tratamiento adyuvante, que en ese momento se consideraba el estándar de tratamiento (11,12).

De forma paralela al estudio alemán CONKO-001, se desarrolló el americano fase III RTOG 97041, que investigaba la adición de gemcitabina al tratamiento con quimiorradioterapia con 5-FU (13). Se reclutaron y se aleatorizaron 451 pacientes a recibir quimioterapia con 5-FU o gemcitabina durante 3 semanas antes y 12 semanas después del tratamiento combinado con 5-FU y RT. En la última actualización no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global a cinco años, aunque en el estudio de subgrupos los tumores localizados en la cabeza del páncreas presentaron una SG a 5 años del 22% frente al 18% a favor de gemcitabina, sin que este resultado sea estadísticamente significativo (14).

Posteriormente, el ESPAC-3 comparó el tratamiento quimioterápico sistémico con gemcitabina o 5-FU en el escenario adyuvante (15). El estudio original incluía un tercer brazo observacional que fue eliminado tras conocerse los resultados de los estudios anteriores. Con un total de 1.088 pacientes aleatorizados, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (23,6 meses para gemcitabina frente a 23 meses para 5-FU). En cuanto a la toxicidad, cabe destacar que la trombocitopenia G3-4 fue más frecuente con gemci-

tabina, mientras que otros efectos secundarios, como la estomatitis o la diarrea G3-4, fueron más frecuentes en el grupo de 5-FU.

Por otro lado, cabe destacar el papel de la fluorpirimidina oral S1 como tratamiento adyuvante en cáncer de páncreas en población japonesa. En el estudio de no inferioridad, multicéntrico JASPAC-001 (16,17), 385 pacientes fueron aleatorizados a recibir S1 (40-60 mg<sup>2</sup> veces al día durante 4 semanas cada 6 semanas durante 4 ciclos) frente a gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 cada 28 días durante 6 ciclos). S1 resultó ser no inferior a gemcitabina con tasas de supervivencia a 5 años del 44% frente a 24%, respectivamente.

En 2017, Neoptolemos y cols. publicaron los resultados del estudio europeo ESPAC-4 (18), en el que 732 pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas y resección quirúrgica R0 o R1 fueron aleatorizados (1:1) a recibir tratamiento con gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 cada 28 días durante 6 ciclos) o la combinación de gemcitabina + capecitabina (1.660 mg/m<sup>2</sup> diarios durante 3 semanas cada 28 días × 6 ciclos). El objetivo primario fue la SG y, entre los secundarios, se encontraban la SLE y la supervivencia estimada a 2 y 5 años. En cuanto a las características de los pacientes en ambos grupos, la mayoría presentaba afectación ganglionar (80%) y resección quirúrgica completa macroscópica R1 (60%). Con una mediana de seguimiento de 43,2 meses, la mediana de supervivencia global fue de 25,5 meses para el grupo control y de 28 meses para la combinación. La mediana de SG en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con gemcitabina con resección quirúrgica R1 fue de 23 meses frente a los 27,9 meses en el caso de resecciones quirúrgicas R0. En el grupo experimental, la mediana de SG en pacientes con cirugía R1 fue de 23,7 meses frente a 39,5 meses en resecciones R0. La mediana de SLE fue de 13,1 meses frente a 13,9 meses en el grupo de la combinación con una HR 0,86 (IC95%, 0,73-1,02, p = 0,082). La tasa de supervivencia estimada a cinco años fue del 16,3% frente a 28,8%. En cuanto a la toxicidad, los eventos grado 3-4, como la neutropenia (38% frente a 24%), el síndrome mano-pie (7% frente a 0) o la diarrea (5% frente a 2%), fueron más frecuentes en el grupo experimental, sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de efectos secundarios graves.

En ASCO 2018 se han presentado los resultados preliminares del estudio PRODIGE-24/ACCORD-11 (19). Se aleatorizaron 493 pacientes con ADP con resección quirúrgica R0 o R1 con *performance status* (PS) 0-1 y valores posoperatorios de Ca19.9 < 180 U/mL a recibir gemcitabina a las dosis habituales frente a folfirinox modificado (oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup>, LV 400 mg/m<sup>2</sup>, irinotecán 150 mg/m<sup>2</sup> y 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua de 46 horas cada 15 días durante 6 ciclos). Con una mediana de seguimiento de 30,5 meses, la SLE (el objetivo primario) fue significativamente mayor en el grupo de folfirinox modificado (21,6 meses frente a

12,8 meses, HR 0,59; IC 95%, 0,47-0,74) y una mediana de SG de 54,4 meses frente a 34,8 meses (HR 0,66; IC 95%, 0,49-0,89). La incidencia de eventos adversos grado 3-4 fue mayor en el grupo experimental, incluyendo la diarrea (19% frente a 4%), la astenia (11% frente a 5%), la neuropatía sensitiva (9% frente a 0) y la emesis (5% frente a 1%). Cabe destacar la reducción de dosis de irinotecán del esquema original de 180 mg/m<sup>2</sup> a 150 mg/m<sup>2</sup> debido a una incidencia de diarrea grado 3-4 del 20% en los primeros 30 pacientes reclutados.

#### QUIMIORRADIOTERAPIA FRENTE A QUIMIOTERAPIA

En 2013 se publicó un metaanálisis que incluyó 9 ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta la fecha en los que se comparaban 6 estrategias adyuvantes distintas con un total de 3.033 pacientes (20). Los investigadores utilizaron un análisis *bayesiano* a la hora de comparar tratamientos indirectamente cuando no existieran estudios de comparación directa. Como resultados, se observa que la quimioterapia adyuvante con gemcitabina o 5-FU reduce el riesgo de mortalidad, con un beneficio en SG si se compara con la observación. En el caso de la quimiorradioterapia más gemcitabina frente a gemcitabina, la HR para SG fue de 0,65 (IC 95%, 0,14-2,7). Este amplio intervalo de confianza incluía una reducción del riesgo de muerte del 86% y un aumento de 2,7 veces del riesgo de muerte con la combinación. Por lo tanto, el estudio no pudo demostrar un beneficio estadísticamente significativo en SG para la combinación de tratamiento con quimiorradioterapia frente a la quimioterapia

#### TIEMPO Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE

Tanto el momento de inicio del tratamiento adyuvante como su duración han sido un tema de debate en pacientes con ADP localizado. Un subanálisis del estudio ESPAC-3 objetivó que el retraso en el inicio del tratamiento después de la octava semana tras la cirugía únicamente era un factor pronóstico negativo para SG y SLE en la cohorte de pacientes que no completaron los 6 ciclos de tratamiento. No obstante, estos datos deben ser interpretados con cautela teniendo en cuenta los posibles factores de confusión existentes en los pacientes que reciben menos de 6 ciclos de tratamiento (15).

#### TRATAMIENTO NEOADYUVANTE FRENTE A TRATAMIENTO ADYUVANTE EN PACIENTES CON ADP RESECABLES

Para algunos autores, el uso de tratamiento neoadyuvante en ADP resecable puede ofrecer ciertas ventajas teóricas sobre el tratamiento adyuvante, como son: el tratamiento de la enfermedad micrometastásica, una mejor

selección de los pacientes óptimos para el tratamiento quirúrgico o un incremento de cirugías con resecciones completas microscópicas. A día de hoy, las principales guías clínicas recomiendan este tipo de tratamiento en pacientes con ADP *border line*. Ciertas cuestiones, como el tipo de tratamiento a seguir, el esquema de quimioterapia o su duración se encuentran sin resolver (21-24).

#### RECOMENDACIONES ACTUALES

Las guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO) (25) recomiendan la administración de tratamiento adyuvante con quimioterapia basada en 5-FU o gemcitabina o la combinación de gemcitabina-capecitabina en aquellos pacientes con ADP localizado. Las guías americanas de la NCCN (26) incluyen el tratamiento con quimiorradioterapia en aquellos pacientes con resecciones quirúrgicas R1 o afectación ganglionar.

#### ONGOING TRIALS. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Actualmente están llevándose a cabo nuevas líneas de investigación para mejorar los resultados en supervivencia en pacientes con ADP localizado candidatos a recibir tratamiento adyuvante. Tras los resultados del estudio MPACT con nab-paclitaxel en cáncer de páncreas metastásico (27,28), el estudio AFACT (29) comparará la eficacia de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina frente a gemcitabina en monoterapia en pacientes con ADP localizado. El estudio tiene previsto reclutar a 800 pacientes para lograr su objetivo primario (SLE).

Respecto a las terapias biológicas, tras los modestos resultados de erlotinib en pacientes con ADP diseminado (30), el CONKO-005 (31) comparó la eficacia de erlotinib más gemcitabina frente a gemcitabina en monoterapia en pacientes con resecciones quirúrgicas R0. Con una mediana de seguimiento de 41 meses, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para la SLE (11,6 meses en ambos grupos) y la SG (24,6 meses en la rama experimental frente a 26,5 meses en la rama control).

En cuanto a los nuevos fármacos inmunoterápicos, la vacuna algenpantucel-L (constituida por células tumorales pancreáticas alogénicas modificadas genéticamente para expresar la enzima murina alfa-GT, que provoca la eliminación de las células tumorales mediante la activación del complemento y anticuerpos citotóxicos) ha mostrado resultados prometedores en un fase II en combinación con gemcitabina y RT con 5-FU con tasas de SLE a un año del 63% y SG del 86% que han permitido el desarrollo de un estudio fase III (NCT01072981) (32-35).

La integración de biomarcadores predictivos y pronósticos en el tratamiento del cáncer de páncreas es un tema de reciente actualidad. C-X-C *chemokine receptor*

*type 4* (CXCR-4) ha demostrado ser un factor pronóstico negativo independiente y predictor de recaída a distancia, sugiriendo que terapias anti-CXCR-4 puedan ser de utilidad en el tratamiento posoperatorio del ADP (36). El *Prostate Stem Cell Antigen* (PSCA) es una glicoproteína de membrana celular sobreexpresada en tumores de próstata y también en algunos ADP. Los resultados del fase II de AGS-1C4D4, un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1k contra PSCA, revelan un potencial papel como biomarcador predictivo de esta proteína de membrana, identificando a los pacientes que se beneficiarán de esta terapia (37).

En un análisis retrospectivo del estudio RTOG 9704, se objetivó una asociación no estadísticamente significativa entre la mejoría en supervivencia y la no sobreexpresión de la proteína S100A4 (proteína fijadora de calcio involucrada en el ciclo celular y en la diferenciación celular) (38-40).

#### CONCLUSIÓN

En los pacientes con ADP reseccable, la resección quirúrgica continúa siendo el único tratamiento potencialmente curativo. La quimioterapia adyuvante basada en 5-FU o gemcitabina o los estudios recientemente publicados con la combinación de capecitabina + gemcitabina o el triplete con folfirinix modificado han demostrado un aumento en la SLE y SG de estos pacientes, con un papel de la quimiorradioterapia en este escenario más controvertido.

#### CORRESPONDENCIA:

Mónica Granja Ortega  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Clínico San Carlos  
C/ Dr. Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid  
e-mail: monica.granja.ortega@gmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69.
2. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the pancreas. In: Atlas of tumor pathology. Fascicle 6. Armed Forces Institute of Pathology; Washington, DC; 2007. Vol. 4th series.
3. Tumours of the Pancreas (chapter 12). In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2010.
4. Lau MK, Davila JA, Shaib YH. Incidence and survival of pancreatic head and body and tail cancers a population-based study in the United States. *Pancreas* 2010;39:458-62.
5. GITSG. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal tumor study group. *Cancer* 1987;59(12):2006-10.

6. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230(6):776.
7. Garofalo MC. On statistical reanalysis, the EORTC trial is a positive trial for adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer. *Ann Surg* 2006;244(2):332-3.
8. Smeenk HG, van Eijck CHJ, Hop WC. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg* 2007;246(5):734-40.
9. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. European study group for pancreatic cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350(12):1200-10.
10. Choti MA. Adjuvant therapy for pancreatic cancer—the debate continues. Comment on: a randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350(12):1249-51.
11. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297(3):267-77.
12. Neuhaus P, Riess H, Post S, et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl.):15s(abstr. 4504).
13. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(9):1019-26.
14. Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18(5):1319-26.
15. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. For the European study group for pancreatic cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(10):1073-81.
16. Uesaka K, Fukutomi A, Boku N, et al. Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer (JASPAC-01 study). *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl. 34):abstr. 145.
17. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* 2016;388:248.
18. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:1011.
19. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. Unicancer GI PRDIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas (abstract). *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl.):abstr LBA4001.
20. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:1095.
21. Belli C, Cereda S, Anand S, et al. Neoadjuvant therapy in resectable pancreatic cancer: a critical review. *Cancer Treat Rev* 2013;39:518-24.
22. Cooper AB, Tzeng CW, Katz MH. Treatment of borderline resectable pancreatic cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:293-310.
23. Papavasiliou P, Chun YS, Hoffman JP. How to define and manage borderline resectable pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 2013;93:663-74.
24. Kelly KJ, Winslow E, Kooby D, et al. Vein involvement during pancreaticoduodenectomy: is there a need for redefinition of “borderline resectable disease”? *J Gastrointest Surg* 2013;17:1209-17.
25. European Society for Medical Oncology (ESMO). Upper Gastrointestinal Cancer guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (update 2017).
26. National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Adenocarcinoma (version 2.2018).
27. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691.
28. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
29. Tempero M, Cardin D, Goldstein D, et al. APACT: Phase III randomized trial of adjuvant treatment with nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (Gem) versus Gem alone in patients (pts) with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 2016;34:4(Suppl.):TPS473-TPS473.
30. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, 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(15):1960-6.
31. Sinn M, Bahra M, Liersch T, et al. CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(29):3330-7.
32. Galili U, LaTemple DC. Natural anti-Gal antibody as a universal augmentor of autologous tumor vaccine immunogenicity. *Immunol Today* 1997;18:281-5.
33. LaTemple DC, Abrams JT, Zhang SY, et al. Increased immunogenicity of tumor vaccines complexed with anti-Gal: studies in knockout mice for alpha 1,3 galactosyltransferase. *Cancer Res* 1999;59:3417-23.
34. Hardacre JM, Mulcahy MF, Small W, et al. Addition of algenpantucel-L immunotherapy to standard of care adjuvant therapy for pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(meeting abstract:4049).
35. McCormick KA, Coveler AL, Rossi GR, et al. Pancreatic cancer: Update on immunotherapies and algenpantucel-L. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(3):563-75.
36. Maréchal R, Van Laethem JL. Towards a tailored therapy in pancreatic cancer. *Acta Gastroenterol Belg* 2013;76(1):49-56.
37. Wolpin BM, O'Reilly EM, Ko Y, et al. Global, multicenter, open-label, randomized phase II trial comparing gemcitabine (G) with G plus AGS-1C4D4 (A) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPC). *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl.):4031.
38. Mahon PC, Baril P, Bhakta V, et al. S100A4 contributes to the suppression of BNIP3 expression, chemoresistance, and inhibition of apoptosis in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2007;67:6786-95.
39. Biankin AV, Kench JG, Colvin EK, et al. Expression of S100A2 calcium-binding protein predicts response to pancreatectomy for pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:558-68(568 e551-511).
40. Tempero MA, Moughan J, Kim GE, et al. S100A4 as a biomarker of resistance to gemcitabine: A secondary analysis of RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl. 4): abstr.165.

# Tratamiento de la enfermedad avanzada. Primera línea

E. ASENSIO MARTÍNEZ, V. BOIX ARACIL, J. GALLEGO PLAZAS

*Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante*

## RESUMEN

El cáncer de páncreas es una enfermedad asociada a muy mal pronóstico, con una supervivencia a 5 años en torno al 5%. Tras demostrar su superioridad frente al 5-fluorouracilo (5-FU), la gemcitabina fue durante años la piedra angular del tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada y, consecuentemente, el tratamiento frente al que se compararon otros fármacos y combinaciones en ensayos clínicos aleatorizados fase III. Pese a los prometedores resultados de estudios precoces, la mayoría de los fármacos que se compararon o combinaron con la gemcitabina no consiguió demostrar mejores resultados que la gemcitabina en monoterapia. La combinación de gemcitabina con erlotinib consiguió un aumento desde un punto de vista estadístico, aunque no clínicamente significativo de la supervivencia global frente a gemcitabina en monoterapia, mientras que los resultados de la combinación de gemcitabina y capecitabina no fueron consistentes. Ha sido en los últimos años, con los resultados de los estudios que comparaban el tratamiento con gemcitabina frente a la combinación de 5-fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino (FOLFIRINOX), o a la asociación de gemcitabina con nab-paclitaxel, cuando por fin se ha logrado mejorar las expectativas de los pacientes.

Este artículo pretende hacer una revisión exhaustiva de los estudios más relevantes en el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado, discutir sus implicaciones en la práctica clínica e indagar en las directrices del futuro del tratamiento de esta enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Adenocarcinoma. Páncreas. Metastático. Quimioterapia. Gemcitabina.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas se considera la cuarta causa de muerte por cáncer, lo que hace de él un problema importante de salud en todo el mundo (1,2). Si bien la inciden-

## ABSTRACT

*Pancreatic cancer is a devastating disease with a 5-year survival rate around 5%. Once gemcitabine demonstrated its superiority over fluoruracil it became for years the cornerstone of the treatment for patients with advanced pancreatic cancer, as well as the reference regime to which other drugs or combinations compared in randomized phase III clinical trials. In spite of promising results in phase I and II clinical trials, most of the drugs compared to or combined with gemcitabine, did not achieved to demonstrate better results than gemcitabine alone. Gemcitabine and erlotinib combination achieved statistically but not clinically meaningful benefit in overall survival, while gemcitabine and capecitabine combination results were inconsistent. It has been in recent years when two phase III studies comparing 5-fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) first, and gemcitabine and nab-paclitaxel after, to gemcitabine alone have at last increased patient expectations.*

*This chapter aims to extensively review the results of the most important clinical trials carried out in the treatment of advanced pancreatic cancer, discuss their implications for clinical practice, and explore the future research in this setting.*

**KEY WORDS:** Adenocarcinoma. Pancreas. Metastatic. Chemotherapy. Gemcitabine.

cia del cáncer de páncreas sigue siendo muy similar a la mortalidad, y aunque el impacto de la incorporación de las nuevas estrategias de tratamiento ha sido más modesto que en el caso de otras neoplasias, sí se han realizado avances en el ámbito relativos al estudio de extensión

de la enfermedad, al tratamiento quirúrgico y al conocimiento de la biología molecular, así como en el escenario de la enfermedad avanzada, que nos permiten afrontar el futuro próximo con la esperanza de mejorar las expectativas de las personas que padecen esta enfermedad (3).

La mayoría de los casos de cáncer de páncreas (aproximadamente el 60%) se diagnostican cuando la enfermedad ha desarrollado metástasis a distancia. Las localizaciones más habituales de metástasis son el hígado y el peritoneo, y la supervivencia media en estos casos sin tratamiento, de 3-4 meses. Hasta un 25-30% de los pacientes se diagnostican con enfermedad localmente avanzada, y en el 10-15% restante de los pacientes la enfermedad se presenta de forma localizada y resecable al diagnóstico. Sin embargo, tras la resección quirúrgica, la mayoría de estos casos presentará recaída de la enfermedad, ya sea locorregional o a distancia (4).

Además, se trata de una enfermedad característicamente quimiorresistente, con un beneficio clásicamente definido como modesto al tratamiento antineoplásico. La piedra angular del tratamiento en ambos casos es la quimioterapia sistémica, si bien en el caso de la enfermedad localmente avanzada las opciones terapéuticas también incluyen la radioterapia y, por tanto, la quimiorradioterapia. Pese a que los ensayos clínicos iniciales en la enfermedad avanzada se realizaron incluyendo indistintamente pacientes con enfermedad metastásica y enfermedad localmente avanzada irresecable, el conocimiento y posterior desarrollo ha culminado en la consideración y estudio de dos entidades diferentes: la enfermedad avanzada, ahora entendida como aquella en la que existen metástasis a distancia, y la enfermedad localmente avanzada. En este artículo también seguiremos la tendencia actual, y nos centraremos progresivamente, y de la mano de los ensayos clínicos comentados, en el tratamiento de la enfermedad metastásica.

#### TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

En los pacientes con cáncer de páncreas avanzado, la administración de tratamiento quimioterápico sistémico frente al mejor tratamiento de soporte demostró beneficio en supervivencia y en calidad de vida, según los resultados de un metaanálisis que analizó 6 ensayos clínicos con 385 pacientes, obteniendo un cociente de riesgo (HR) de 0,64 (IC 95%; 0,42-0,98) (5).

Durante muchos años, el 5-fluorouracilo (5-FU) fue el tratamiento ofrecido a los pacientes con cáncer de páncreas avanzado. En 1997, tras la publicación del ensayo clínico fase III de Burris y cols. (6), la gemcitabina se convirtió en el tratamiento quimioterápico estándar.

Posteriormente, con el fin de mejorar los resultados de gemcitabina en monoterapia, se han intentado diferentes estrategias: la modificación de su pauta de administración, la adición de diversos fármacos antineoplásicos a la gemcitabina, la combinación de otros quimioterápi-

cos sin gemcitabina y la introducción de las conocidas como terapias dirigidas (Tabla I).

#### GEMCITABINA

Como ya se ha comentado previamente, la gemcitabina desbancó al 5-FU como tratamiento estándar del cáncer de páncreas avanzado tras la publicación del estudio llevado a cabo por Burris y cols. En dicho ensayo clínico, 126 pacientes fueron aleatorizados a recibir gemcitabina o 5-FU, con lo que se obtuvo una mejoría, modesta pero estadísticamente significativa, a favor del brazo de gemcitabina en supervivencia global (5,65 meses frente a 4,41 meses,  $p = 0,0025$ ), supervivencia libre de enfermedad (9 semanas frente a 4 semanas,  $p = 0,0002$ ) y en beneficio clínico (23,8% frente a 4,8%,  $p = 0,0022$ ) (6).

Uno de los primeros pasos llevados a cabo para mejorar estos resultados fue la modificación en la forma de administración de la gemcitabina. El objetivo era alcanzar velocidades de administración fijas que consiguieran mayores niveles del metabolito activo de la gemcitabina, tanto intracelularmente como en plasma. En ensayos tempranos se consiguieron resultados esperanzadores en supervivencia media a una velocidad de infusión de 10 mg/m<sup>2</sup>/min, que posteriormente no se confirmaron en ensayos fase III (7,8).

#### GEMCITABINA Y FLUOROPIRIMIDINAS

Dado que la gemcitabina y el 5-FU son dos de los fármacos más utilizados históricamente en cáncer de páncreas, a fin de mejorar los resultados producidos por gemcitabina en el tratamiento de primera línea de la enfermedad avanzada se llevaron a cabo diferentes ensayos clínicos con la combinación de ambos fármacos (gemcitabina asociada a 5-FU o su prodroga oral, capecitabina).

En el primero de ellos, publicado en 2002 por Berlin y cols., 322 pacientes con cáncer de páncreas avanzado fueron aleatorizados a recibir gemcitabina en monoterapia o gemcitabina junto con 5-FU. Los resultados de este estudio fueron desalentadores, ya que la combinación de ambos fármacos no consiguió aumentar la supervivencia global (objetivo principal del estudio) de manera estadísticamente significativa. Por el contrario, sí se objetivaron diferencias estadísticamente significativas a favor del brazo de gemcitabina y 5-FU en términos de supervivencia libre de enfermedad (3,4 frente a 2,2 meses;  $p = 0,022$ ) (9).

Posteriormente, tras la introducción de la capecitabina, se desarrollaron dos ensayos clínicos fase III que exploraban su combinación con gemcitabina. En el primero de ellos, Herrmann y cols. aleatorizaron 319 pacientes a recibir gemcitabina en combinación con capecitabina frente a gemcitabina en monoterapia. Los resultados de

ENSAYOS CLÍNICOS FASE III MÁS RELEVANTES EN PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO

Referencia	Año	Brazos tratamiento	n (pacs)	SV global (meses)	SV enfermedad avanzada (meses)	SV enfermedad metastásica (meses)	% enfermedad localmente avanzada
Burris HA <i>et al.</i> (6)	1997	5-FU Gem	63	4,41	ND	ND	24
			63	5,65*			28
Bramhall SR <i>et al.</i> (31)	2002	Gem	119	5,8	10,3	5	26
		Gem/Marim	120	5,9	9,5	4,9	30
Berlin JD <i>et al.</i> (9)	2002	Gem	158	5,4	7,5	5,8	9,9
		Gem/5-FU	158	6,7			10,6
Rocha Lima CM <i>et al.</i> (24)	2004	Gem	180	6,6	ND	ND	13,3
		Gem/Irinotec	180	6,3			15
Louvet C <i>et al.</i> (20)	2005	Gem	156	7,1	10,3	6,7	30
		Gem/Oxa	157	9	10,3	8,5	32
Heinemann V <i>et al.</i> (19)	2006	Gem	97	6,0	10,4	4,7	21,1
		Gem/Cisplatin	98	7,5	10,3	7,2	20
Moore MJ <i>et al.</i> (37)	2007	Gem	285	5,91	ND	ND	25
		Gem/Erlotinib	284	6,24*			23,5
Herrmann R <i>et al.</i> (10)	2007	Gem Gem/Capeci	156	7,2	ND	ND	21
			159	8,4			20
Poplin E <i>et al.</i> (8)	2009	Gem	261	4,9			9,8
		GemFDR	275	6,2	9,2	5,4	10,8
		Gemox	261	5,7			10,7
Cunningham D <i>et al.</i> (11)	2009	Gem	266	6,2	ND	ND	29
		Gem/Capecit	267	7,1			30
Colucci G <i>et al.</i> (18)	2010	Gem	199	8,3	ND	ND	16,6
		Gem/Cisplatin	201	7,2			15,4
Philip PA <i>et al.</i> (36)	2010	Gem	371	5,9	ND	ND	22
		Gem/Cetuxim	372	6,3			21
Kindler H <i>et al.</i> (34)	2010	Gem Gem/Bvz	256	5,9	9,9	5,7	15
			279	5,8			16
Conroy T <i>et al.</i> (43)	2011	Gem	171	6,8	NA	NA	0
		FOLFIRINOX	171	11,1*			0
Von Hoff DD <i>et al.</i> (29)	2013	Gem	430	6,7	NA	NA	0
		Gem/Nabpacli	431	8,5*			0

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)  
ENSAYOS CLÍNICOS FASE III MÁS RELEVANTES EN PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO

Referencia	Año	Brazos tratamiento	n (pacs)	SV global (meses)	SV enfermedad avanzada (meses)	SV enfermedad metastásica (meses)	% enfermedad localmente avanzada
Ueno H <i>et al.</i> (13)	2013	Gem	277	8,8	12,7	8,3	23,8
		S1	280	9,7	13,8	7,4	24,3
Middelton G <i>et al.</i> (41)	2014	Gem / S1	275	10,1	15,9	9,4	24,7
		Gem / Capecit	358	7,89	ND	ND	31
Deplanque G <i>et al.</i> (40)	2015	Gem / Capecit / Inm sec	350	6,94	ND	ND	30
		Gem / Capecit / Inm conc	354	8,36	ND	ND	31
Van Cutsem E <i>et al.</i> (42)	2016	Gem / placebo	178	7,1	ND	ND	14
		Gem / Masit	175	7,7	ND	ND	13
Van Cutsem E <i>et al.</i> (42)	2016	Gem / placebo	347	7,6	ND	ND	ND
		Gem / Evo	346	8,7	ND	ND	ND

\*Diferencias estadísticamente significativas. n: número; pacs: pacientes; SV: supervivencia; enf: enfermedad; local: localmente; 5-FU: 5-fluorouracilo; Gem: gemcitabina; ND: no disponible; Marim: marimastat; Irinotec: irinotecán; Pemetre: pemetrexed; Oxa: oxaliplatino; Cisplat: cisplatino; Exatec: exatecan; Capecit: capecitabina; Cetuxim: cetuximab; Bvz: bevacizumab; Nabpacl: nabpaclitaxel; Inm sec: inmunoterapia secuencial; Inm conc: inmunoterapia concurrente; Masit: masitinib; Evo: evofosfamida; NA: no aplicable.

este estudio volvieron a demostrar la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global entre ambos brazos (8,4 frente a 7,2 meses,  $p = 0,234$ ), con un perfil de toxicidad similar para ambos regímenes de tratamiento (10).

De forma análoga, Cunningham y cols. aleatorizaron 533 pacientes a similares brazos de tratamiento. En este caso, los resultados en supervivencia global rozaron la significación estadística, pero sin conseguirla (HR 0,86; IC 95%, 0,72 a 1,02;  $p = 0,08$ ). Las diferencias sí alcanzaron la significación estadística en los objetivos secundarios: tasa de respuestas (19,1 frente a 12,4%,  $p = 0,034$ ) y supervivencia libre de progresión (HR 0,78; IC 95%, 0,66-0,93;  $p = 0,004$ ) (11).

Los datos de estos tres estudios –y los de otros– han sido examinados de forma conjunta en varios metaanálisis, poniendo de manifiesto una tendencia hacia el aumento de la supervivencia global de la combinación de gemcitabina y fluoropirimidinas en comparación con la gemcitabina en monoterapia, junto con un buen perfil de toxicidad de la combinación (5,12). En el caso del análisis conjunto de los estudios de gemcitabina asociada a capecitabina, el beneficio en supervivencia global alcanzó la significación estadística (HR 0,83; IC 95%, 0,72-0,96), sin duda influenciado por el mayor volumen de pacientes del estudio que en sí mismo había resultado positivo para este objetivo (5).

Los últimos resultados de la exploración de combinaciones de gemcitabina con fluoropirimidinas que se han dado en conocer han sido los que han explorado el valor de la combinación de la gemcitabina con S-1. S1 es una combinación de tres compuestos (tegafur, gimeracilo y oteracilo potasio), de los que tegafur es una prodroga de 5-FU. S1 es, por tanto, una fluoropiridina oral que se desarrolló con el objetivo de sustituir a la infusión continua de 5-FU. El estudio fase III, con un objetivo principal de supervivencia global, incluyó 834 pacientes que fueron aleatorizados a recibir gemcitabina junto con S-1, gemcitabina en monoterapia o S-1 en monoterapia. La mediana de supervivencia global fue de 8,8 meses en el grupo de gemcitabina en monoterapia, 9,7 meses para S-1 en monoterapia y 10,1 meses para la combinación de gemcitabina y S-1. Se demostró la no inferioridad de S-1 frente a gemcitabina en monoterapia en términos de supervivencia global (HR 0,96; IC 97,5%, 0,78-1,18;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global entre la combinación de S-1 y gemcitabina frente a gemcitabina en monoterapia (HR 0,88; IC 97,5%, 0,71-1,08;  $p = 0,15$ ) (13).

#### GEMCITABINA Y SALES DE PLATINO

Las sales de platino son otro de los grupos de fármacos que se combinaron con la gemcitabina con el fin



de fomentar la sinergia de ambos fármacos y así mejorar los resultados alcanzados con la gemcitabina utilizada de forma aislada. Una vez más, la gran expectativa creada por los resultados prometedores de estudios iniciales (14-17) que mostraban importante actividad antineoplásica no fue satisfecha con los resultados de los ensayos clínicos fase III.

Dos ensayos clínicos fase III compararon la adición de cisplatino con gemcitabina frente a gemcitabina en monoterapia. En el primero de ellos, con únicamente 107 pacientes aleatorizados, se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de progresión (20 semanas frente a 8 semanas,  $p = 0,048$ ) y tasa de respuestas (26,4% frente a 9,2%,  $p = 0,02$ ), pero no en supervivencia global (30 semanas frente a 20 semanas,  $p = 0,43$ ) (18).

En el segundo ensayo, el número de pacientes incluido también fue pequeño ( $n = 195$ ), y en este caso también se objetivó una tendencia a una mayor supervivencia global (7,5 frente a 6 meses) y supervivencia libre de progresión (5,3 frente a 3,1 meses) en el brazo de la combinación, pero en esta ocasión sin alcanzar la significación estadística en ninguno de los dos objetivos ( $p = 0,053$  y  $p = 0,15$ , respectivamente) (19).

De igual manera, oxaliplatino también se combinó con gemcitabina en dos ensayos clínicos fase III. En el primero de ellos, realizado entre los años 2001 y 2003, 313 pacientes fueron aleatorizados a recibir gemcitabina junto con oxaliplatino o gemcitabina en monoterapia. La combinación de ambos fármacos fue superior de manera estadísticamente significativa en términos de tasa de respuestas (26,8% frente a 17,3%,  $p = 0,04$ ), supervivencia libre de progresión (5,8 meses frente a 3,4 meses,  $p = 0,04$ ) y beneficio clínico (38,2% frente a 26,9%,  $p = 0,03$ ). Sin embargo, la combinación no consiguió demostrar beneficio en supervivencia global (9 meses frente a 7,1 meses,  $p = 0,13$ ), el objetivo principal del estudio (20).

En el segundo de los ensayos con oxaliplatino (estudio E6201), se reclutaron 832 pacientes entre los años 2003 y 2005, testando gemcitabina en diferentes dosis combinadas con oxaliplatino o en monoterapia, sin objetivar diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global o supervivencia libre de progresión (8).

En los dos principales metaanálisis que exploraron el beneficio derivado de la asociación de las sales de platino a la gemcitabina, con 1.077 y 1.248 pacientes, respectivamente, la combinación de gemcitabina con una sal de platino consiguió aumentar la supervivencia global de forma estadísticamente significativa (HR 0,85; IC 95%, 0,74-0,96 y HR 0,85; IC 95%, 0,76-0,96) (5,12).

#### GEMCITABINA Y OTROS AGENTES CITOTÓXICOS

Otros agentes citotóxicos también fueron combinados con gemcitabina con la intención de mejorar los resulta-

dos obtenidos por esta en monoterapia. Entre estos fármacos se encuentran los inhibidores de la topoisomerasa. La combinación de gemcitabina con irinotecán, pese a unos esperanzadores resultados en los iniciales estudios clínicos fase II (21-23), no confirmó las expectativas generadas en el posterior desarrollo del ensayo clínico fase III al objetivar diferencias en supervivencia global (6,3 meses frente a 6,6,  $p = 0,789$ ) ni supervivencia libre de progresión (3,5 meses frente a 3 meses,  $p = 0,352$ ), aunque sí en tasa de respuestas (16,1% frente a 4,4%,  $p < 0,001$ ), con mayor proporción de diarrea grado 3 en el brazo de la combinación (24).

También el grupo de los taxanos fue evaluado en este escenario. Tanto docetaxel como paclitaxel mostraron en ensayos fase I y II, en monoterapia o en combinación con gemcitabina, una importante actividad antineoplásica en cáncer de páncreas avanzado, pero con toxicidades (fundamentalmente hematológicas) inaceptables (25-27), lo que impidió su ulterior desarrollo en ensayos clínicos fase III.

El desarrollo posterior de nab-paclitaxel permitió su estudio en combinación con gemcitabina en el cáncer de páncreas metastásico. Nab-paclitaxel es un agente antimicrotúbulo que contiene nanopartículas constituidas por paclitaxel unido a albúmina sérica humana, lo que facilita su transporte a través de las células endoteliales y su acúmulo en el área tumoral debido a la proteína de unión a la albúmina SPARC (proteína ácida secretada rica en cisteína).

Tras la realización de un estudio fase I/II en el que se demostró la eficacia y la seguridad de la combinación de nab-paclitaxel y gemcitabina (28), se llevó a cabo el ensayo clínico fase III MPACT, que comparaba la combinación de nab-paclitaxel y gemcitabina frente a gemcitabina en monoterapia con el objetivo principal de supervivencia global. En el estudio MPACT, 861 pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas metastásico y con un índice de Karnofsky mayor o igual a 70 fueron aleatorizados 1:1 a recibir la combinación de nab-paclitaxel (125 mg/m<sup>2</sup>) con gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup>), administrados los días 1, 8 y 15 de cada 28 días, frente a gemcitabina en monoterapia (1.000 mg/m<sup>2</sup>), administrada los días 1, 8 y 15 de cada 28 días. Los resultados del estudio demostraron una mediana de supervivencia global de 8,5 meses para la combinación frente a 6,7 meses para la monoterapia. Se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa (HR 0,72; IC 95%, 0,62-0,83;  $p < 0,001$ ) a favor de la combinación. Igualmente se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de la combinación de nab-paclitaxel y gemcitabina tanto para la supervivencia libre de progresión (5,5 meses para la combinación frente a 3,7 meses de la monoterapia [HR 0,69; IC 95%, 0,58-0,82;  $p < 0,001$ ]) como para la tasa de respuesta (23% para el grupo de la combinación frente al 7% de la monoterapia [ $p < 0,001$ ]). Los efectos adversos acontecidos en grado 3 o superior más frecuen-

tes con el tratamiento combinado fueron la neutropenia (38%), la astenia (17%) y la neuropatía (17%) (29). Los resultados de este estudio permitieron la aprobación de la combinación de nab-paclitaxel junto con gemcitabina para el tratamiento de primera línea del cáncer de páncreas metastásico.

Posteriormente, a inicios de 2015, se publicaron los datos actualizados de supervivencia global del estudio MPACT. En esta actualización se confirma el aumento de la supervivencia global en el brazo de la combinación frente a la monoterapia con gemcitabina de forma estadísticamente significativa (8,7 frente a 6,6 meses, HR 0,72; IC 95%, 0,62-0,83;  $p < 0,001$ ). En el análisis de subgrupos realizado, cabe destacar la menor supervivencia global objetivada en pacientes con un nivel de CA 19.9 superior a la mediana y una ratio neutrófilo-linfocito (NLR) superior a 5 al diagnóstico, estableciéndose como grupos de peor pronóstico. En el caso de aquellos pacientes con niveles de CA 19.9 superiores a la mediana al diagnóstico, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global en el brazo de la combinación nab-paclitaxel-gemcitabina frente a gemcitabina en monoterapia (HR = 0,612,  $p < 0,001$ ). Sin embargo, en los pacientes con una NLR mayor de 5, la diferencia en supervivencia global a favor de la combinación no llegó a alcanzar la significación estadística (HR = 0,81;  $p = 0,079$ ) (30).

#### GEMCITABINA Y AGENTES DIANA

Con el desarrollo de nuevas moléculas –los denominados agentes diana o agentes biológicos–, surgió una nueva estrategia para el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado. De esta manera, fármacos con eficacia demostrada en otras neoplasias, como cetuximab, bevacizumab o erlotinib, intentaron incorporarse al tratamiento del cáncer de páncreas avanzado, en combinación con la gemcitabina, de nuevo con el objetivo de mejorar los resultados de esta como agente único.

Marimastat, inhibidor de metaloproteasa de la matriz extracelular, fue estudiado en el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico en un estudio fase III doble ciego. Este estudio incluyó 239 pacientes que se aleatorizaron a recibir la combinación de marimastat (10 mg / 12 h) y gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup>) frente a gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup>) asociada a placebo, sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global, con una mediana de 165,5 días para la combinación y de 164 para la gemcitabina en monoterapia (HR 0,99; IC 95%, 0,76-1,3,  $p = 0,95$ ) (31).

También se estudió el papel de la asociación de tipifarnib (200 mg / 12 h), inhibidor de farnesyl transferasa, a la gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup>) frente a gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup>) asociada a placebo. En el estudio fase III se aleatorizaron 688 pacientes, sin encontrarse diferen-

cias estadísticamente significativas en el objetivo principal de supervivencia global, con una mediana de 193 días para el brazo experimental frente a 182 días para el brazo control (HR 1,03; IC 95%, 0,86-1,23;  $p = 0,75$ ) (32).

Los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) habían demostrado que impedían el crecimiento del cáncer de páncreas en estudios preclínicos. Sin embargo, y pese a los prometedores resultados obtenidos en un ensayo fase II (31), la combinación de bevacizumab con gemcitabina en el ensayo fase III del CALGB 80303, con más de 500 pacientes, no demostró diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión o tasa de respuestas respecto a gemcitabina en monoterapia (33).

Resultaba igualmente razonable la combinación de un inhibidor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) con la gemcitabina en el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado. La sobreexpresión de EGFR es un fenómeno común en el cáncer de páncreas, y está asociada a una mayor agresividad de la enfermedad y a un peor pronóstico. Un estudio fase II (33) demostró una actividad prometedora de la combinación de gemcitabina y el anticuerpo monoclonal quimérico anti-EGFR cetuximab: la supervivencia media fue de 7,1 meses y la supervivencia a 1 año fue del 31,7%. No obstante, y de forma similar a lo ocurrido con bevacizumab, estos esperanzadores resultados no pudieron refrendarse en el estudio fase III del grupo SWOG de la combinación de gemcitabina y cetuximab, al obtenerse resultados similares a gemcitabina en monoterapia en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuestas (35).

Erlotinib, inhibidor de la tirosina-quinasa de HER1/EGFR de administración oral, en combinación con gemcitabina, sí consiguió demostrar diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global respecto a gemcitabina en monoterapia. El estudio llevado a cabo por el National Cancer Institute of Canada fue el primero que demostró beneficios significativos en supervivencia derivados de la combinación de gemcitabina con una terapia biológica en comparación con gemcitabina en monoterapia en cáncer de páncreas avanzado. En este estudio, realizado entre octubre de 2001 y enero de 2003, se incluyeron 569 pacientes con cáncer de páncreas irreseccable, localmente avanzado o metastásico. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1, dentro de un ensayo clínico doble-ciego internacional fase III, a tratamiento con gemcitabina y placebo (285 pacientes) o a tratamiento con gemcitabina asociado a erlotinib (284 pacientes). El análisis final fue llevado a cabo tras 486 muertes (239 en el brazo de gemcitabina y erlotinib, 247 en el brazo de gemcitabina y placebo). La supervivencia global (objetivo principal del estudio) fue significativamente superior en el brazo de gemcitabina y erlotinib que en el brazo de gemcitabina placebo

(6,24 meses frente a 5,91 meses, HR 0,82 [IC 95%, 0,69-0,99;  $p = 0,038$ ]). La supervivencia libre de progresión fue también significativamente superior en el brazo de gemcitabina asociada a erlotinib (3,75 meses) que en el brazo de gemcitabina y placebo (3,55 meses), con una HR de 0,77 (IC 95%, 0,64-0,92;  $p = 0,004$ ). La tasa de respuestas y la tasa de control de enfermedad no fue diferente de manera estadísticamente significativa. En general, el tratamiento fue bien tolerado en ambos grupos. Los pacientes que recibieron erlotinib presentaron *rash* con más frecuencia, diarrea, infecciones y estomatitis, todos ellos habitualmente en grados 1 y 2. El análisis de calidad de vida realizado en 376 pacientes no mostró diferencias significativas entre los grupos, a excepción de peores valores por la presencia de diarrea en el grupo asignado a gemcitabina asociada a erlotinib. Por último, y en lo que a *rash* cutáneo inducido por erlotinib se refiere, los pacientes menores de 65 años y los de mejor estado general presentaron mayor tendencia a su desarrollo, ligado este a una mayor probabilidad de alcanzar el control de la enfermedad, al igual que una mayor supervivencia (37). No obstante, y pese a los resultados y a los análisis estadísticos comentados, si atendemos a los tiempos concretos en términos de supervivencia en este ensayo, deberíamos cuestionarnos si las diferencias alcanzadas eran clínicamente significativas. Este hecho ha justificado que esta combinación no haya tenido la aceptación que se supone para un estudio fase III con resultado positivo para su objetivo principal.

Debido a los resultados de este estudio, y a los resultados iniciales de bevacizumab asociado a gemcitabina en un ensayo clínico fase II (33), se puso en marcha un ensayo fase III en el que se estudiaba la adición de bevacizumab o placebo a la combinación de gemcitabina con erlotinib con objetivo principal de supervivencia global. Tras la inclusión de 607 pacientes, los resultados revelaron un aumento de la supervivencia libre de progresión de forma estadísticamente significativa en el brazo de gemcitabina-erlotinib y bevacizumab (HR 0,73; IC 95%, 0,61-0,86,  $p = 0,0002$ ), pero no se consiguió demostrar un aumento de la supervivencia global (HR 0,89; IC 95%, 0,74-1,07,  $p = 0,2087$ ) (38).

Axitinib, inhibidor tirosin quinasa de VEGFR (receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular), también se estudió en combinación con gemcitabina (dosis de 5 mg / 12 h y 1.000 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente) frente a gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup>) asociada a placebo. 632 pacientes se aleatorizaron en el estudio fase III y, de nuevo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global, con una mediana de 8,5 meses para la combinación de gemcitabina y axitinib frente a 8,3 meses para la asociación de gemcitabina con placebo (HR 1,014; IC 95%, 0,786-1,309;  $p = 0,5436$ ) (39).

Posteriormente se evaluó la combinación de gemcitabina con masitinib (inhibidor de tirosin quinasa) frente

a gemcitabina en monoterapia. En este estudio se aleatorizaron 1:1 un total de 353 pacientes a recibir gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup>) acompañado de masitinib (9 mg/kg/día) frente a gemcitabina en monoterapia (1.000 mg/m<sup>2</sup>). El estudio resultó negativo, pues no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global, con una mediana de la misma de 7,7 meses para la combinación frente a 7,1 meses para la monoterapia con gemcitabina (HR 0,89; IC 95%, 0,7-1,13) (40).

También se exploró el papel de GV1001, vacuna peptídica frente a la transcriptasa inversa de la telomerasa humana, en un estudio en el que se aleatorizaron 1.062 pacientes en 3 grupos: el primer grupo recibía gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15) junto con capecitabina (830 mg/m<sup>2</sup> durante 3 semanas); el segundo recibía el mismo esquema de quimioterapia junto con la vacuna GV1001 administrada de forma secuencial, y el tercer grupo recibía el mismo esquema de quimioterapia junto con la vacuna GV1001 administrada de forma concurrente. Al igual que en el caso de masitinib, no lograron demostrarse diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia global, objetivo principal del estudio, con una mediana de supervivencia global para el grupo de quimioterapia de 7,9 meses frente a 6,9 meses al añadir la vacuna de GV1001 de forma secuencial (HR 1,19; IC 98,25%; 0,97-1,48,  $p = 0,05$ ) y de 8,4 meses al administrar la vacuna de GV1001 de forma concurrente (HR 1,05; IC 98,25%, 0,85-1,29;  $p = 0,64$ ) (41).

El estudio MAESTRO, que evaluaba la combinación de gemcitabina con evofosfamida (prodroga de la citotoxina bromo-isofosforamida activada por la hipoxia) incluyó 693 pacientes que fueron aleatorizados 1:1 a recibir gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup>) junto con evofosfamida (340 mg/m<sup>2</sup>) frente a gemcitabina en monoterapia (1.000 mg/m<sup>2</sup>). Una vez más, el estudio fue negativo para supervivencia global, con una mediana de 8,7 meses para la combinación frente a 7,6 meses para la gemcitabina en monoterapia (HR 0,84; IC 95%, 0,71-1,01;  $p = 0,059$ ) (42).

#### COMBINACIONES SIN GEMCITABINA

Como se ha ido desgranando a lo largo de este capítulo, el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado ha ido asociado al uso de gemcitabina. Desde su aprobación en monoterapia, pasando por los intentos de mejorar sus resultados mediante su combinación con otros agentes quimioterápicos (cisplatino, oxaliplatino, irinotecán, fluorpirimidinas), hasta su más reciente asociación a los comúnmente denominados nuevos agentes (erlotinib, bevacizumab, cetuximab...), los fundamentos estadísticos que justificaban su utilización en esta indicación han sido motivo de controversia al contrastarse con su trascendencia clínica. Consecuentemente, ante el escaso

beneficio obtenido de las combinaciones con gemcitabina en la mayoría de los casos, la idea de establecer una nueva estrategia terapéutica para estos pacientes llevó al desarrollo de ensayos clínicos que exploraron el tratamiento de combinaciones sin gemcitabina.

Esta aproximación terapéutica quedó reflejada en la publicación de los datos del ensayo clínico francés fase III PRODIGE 4/ACCORD 11: 342 pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico exclusivamente y ECOG 0 o 1 fueron aleatorizados a recibir el tratamiento estándar (gemcitabina en monoterapia) o la combinación de 5-FU, oxaliplatino e irinotecán (FOLFIRINOX). Los resultados de la combinación sin gemcitabina fueron claramente superiores a la rama control, consiguiendo una supervivencia global (objetivo primario) de 11,1 meses frente a 6,8 meses (HR 0,57; IC 95%, 0,45-0,73;  $p < 0,001$ ). En supervivencia libre de progresión, los resultados también favorecieron a la combinación sin gemcitabina, con 6,4 meses frente a 3,3 meses (HR 0,47; IC 95%, 0,37-0,59;  $p < 0,001$ ), al igual que en tasa de respuestas, alcanzando el 31,6% en el brazo de FOLFIRINOX frente a 9,4% ( $p < 0,001$ ) conseguido con gemcitabina en monoterapia. Evidentemente, el perfil de toxicidad fue muy diferente en ambas ramas de tratamiento. En el brazo de FOLFIRINOX se objetivaron más toxicidades grado 3 y 4, incluyendo neutropenia, trombopenia, neutropenia febril, diarrea y neurotoxicidad (43).

Estos resultados permiten concluir que FOLFIRINOX es superior a gemcitabina en aquellos pacientes con cáncer de páncreas metastásico con buen estado general, ECOG 0 o 1. Pero otras cuestiones surgen cuando se analizan los datos surgidos de este estudio: ¿está representada la mayoría de la población de adenocarcinoma de páncreas metastásico al ser criterio de inclusión el ECOG 0 o 1? ¿Los resultados son extrapolables al subgrupo de pacientes con enfermedad localmente avanzada irreseccable, en cuyo caso podría ser elegido como tratamiento de inducción? ¿Influye en los resultados del ensayo que haya menos de un 40% de pacientes en los que la localización de la neoplasia sea la cabeza del páncreas, cuando en la población este porcentaje supone el 60-70%? La experiencia clínica con esta combinación nos va dando respuesta a algunas de estas preguntas, y otras serán contestadas con futuros estudios, pero, evidentemente, si algo demuestran los resultados de este estudio es que las combinaciones con gemcitabina no han de ser necesariamente la piedra angular del tratamiento de primera línea en enfermedad avanzada, o al menos en enfermedad metastásica (44).

#### CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

En 1997, como consecuencia de la publicación de los resultados del estudio realizado por Burris y cols. (6), la gemcitabina se convirtió en la piedra angular del trata-

miento en pacientes con cáncer de páncreas avanzado. Posteriormente, se intentaron mejorar los resultados conseguidos con la gemcitabina en monoterapia mediante la adición de otros fármacos a la gemcitabina. A pesar de los prometedores resultados de los ensayos fase II de estas combinaciones, las diferentes asociaciones de fármacos con gemcitabina no demostraron ser superiores a su administración en monoterapia en ensayos clínicos aleatorizados. Tan solo era posible alcanzar mejoras en los resultados de eficacia del tratamiento mediante el método del metaanálisis de estudios. La combinación de gemcitabina y erlotinib, pese a demostrar superioridad estadísticamente significativa, no se consideró como un avance con impacto en la clínica (37).

Mediante la introducción de diferentes estrategias de selección de los pacientes relacionados con la extensión de la enfermedad (localmente avanzada e irreseccable frente a metastásica) o el estado general (ECOG 0-1 frente a ECOG > 1), cuestionando el papel de la gemcitabina como piedra angular del tratamiento, y con la introducción de nuevos fármacos, se ha conseguido por fin mejorar las expectativas de los pacientes. Con esta perspectiva, el estudio clínico fase III aleatorizado de FOLFIRINOX frente a gemcitabina en cáncer de páncreas metastásico (43) supuso un gran avance, ya no por la superioridad en términos de eficacia demostrada por la combinación, sino por suponer un cambio en la tendencia en la investigación del cáncer de páncreas avanzado acorde con algunas de las recomendaciones realizadas por grupos de expertos en esta materia: cuestionando el papel de la gemcitabina como pivote de las combinaciones a desarrollar, subdividiendo el global de la enfermedad avanzada y seleccionando a grupos de pacientes con perfiles diferentes. Igualmente, el estudio aleatorizado fase III MPACT (29,30) demostró de forma robusta la superioridad de la combinación de gemcitabina y nab-paclitaxel frente a gemcitabina en monoterapia, y permitió por fin la incorporación de un nuevo fármaco asociado a la gemcitabina para el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico. Ambos estudios han supuesto un acicate, tras años de intentos infructuosos, para seguir desarrollando la investigación en esta enfermedad, considerada como un importante y creciente problema de salud. Además, abren la puerta a una situación hasta ahora infrecuente, como es la elección de la primera línea en base a las características del paciente y la secuencia terapéutica tras la progresión en aquellos pacientes que mantienen un buen estado general.

De forma paralela, y con el desarrollo de la biología molecular, en 2016 se publicaron los resultados de un análisis genómico que identifica cuatro subtipos moleculares de cáncer de páncreas (45): escamoso (factor pronóstico adverso independiente), progenitor pancreático, inmunogénico y endocrino exocrino aberrantemente diferenciado. Estos cuatro subtipos moleculares estarían asociados a características histológicas específicas:

el escamoso con los carcinomas adenoescamosos, el progenitor pancreático y el inmunogénico con los adenocarcinomas mucinosos o coloides y el endocrino exocrino aberrantemente diferenciado con los carcinomas de células acinares.

Mientras se incorpora el creciente conocimiento molecular de la enfermedad, existen estrategias en desarrollo, como el uso de tratamientos secuenciales en la primera línea (46) y la incorporación de agentes quimioterápicos con mejor perfil de eficacia-toxicidad desde las líneas sucesivas de tratamiento (47), así como la exploración de nuevas dianas moleculares en el estroma y otras vías de señalización (48), todo ello intentando dotar a los estudios de un mayor fundamento preclínico para así incrementar la tasa de éxito de los futuros ensayos fase III (49).

Sin duda, nos queda mucho camino por recorrer, pero las alteraciones moleculares asociadas a cada uno de los subtipos moleculares podrían ser una vía de desarrollo de estrategias terapéuticas futuras (50) que, junto a la profundización en el conocimiento del comportamiento evolutivo de la enfermedad y la búsqueda de factores predictivos de respuesta, serán claves para conseguir mejorar el pronóstico de estos pacientes y hacer que el tratamiento individualizado sea una realidad.

#### CORRESPONDENCIA:

Javier Gallego Plazas  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital General Universitario de Elche  
Carrer Almazara, 11  
03203 Elche, Alicante  
e-mail: j.gallegoplazas@gmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

- Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictios for the year 2018 with focus on colorectal cancer. *Ann Oncol* 2018;29(4):1016-22. DOI: 10.1093/annonc/mdy033
- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2017*. Atlanta: American Cancer Society; 2017.
- Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1605-17.
- Chua YJ, Zalberg JR. Pancreatic cancer – is the wall crumbling? *Ann Oncol* 2008;19(7):1224-30.
- Sultana A, Smith CT, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2607-15.
- Burriss HA III, Moore MJ, Andersen J, 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.
- Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21(18):3402-8.
- Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3778-85.
- Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20:3270-5.
- 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.
- 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.
- Heinemann V, Boeck S, Hinke A, et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008;8:82.
- Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013;31:1640-8.
- Brodowicz T, Wolfram RM, Kostler WJ, et al. Phase II study of gemcitabine in combination with cisplatin in patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer. *Anticancer Drugs* 2000;11(8):623-8.
- Heinemann V, Wilke H, Mergenthaler HG, et al. Gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000;11(11):1399-403.
- Philip PA, Zalupski MM, Vaitkevicius VK, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2001;92(3):569-77.
- Cascinu S, Labianca R, Catalano V, et al. Weekly gemcitabine and cisplatin chemotherapy: a well-tolerated but ineffective chemotherapeutic regimen in advanced pancreatic cancer patients. A report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Ann Oncol* 2003;14(2):205-8.
- Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002;94:902-10.
- Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3946-52.
- Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with Oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3509-16.
- Sakata Y, Shimada Y, Yoshino M, et al. A late phase II study of CPT-11, irinotecan hydrochloride, in patients with advanced pancreatic cancer: CPT-11 study group on gastrointestinal cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1994;21:1039-46.
- Wagener DJ, Verdonk HE, Dirix LY, et al. Phase II trial of CPT-11 in patients with advanced pancreatic cancer, an EORTC early clinical trials group study. *Ann Oncol* 1995;6:129-32.
- Rocha Lima CM, Savarese D, Bruckner H, et al. Irinotecan plus gemcitabine induces both radiographic and CA 19-9 tumor marker responses in patients with previously untreated advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1182-91.
- Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004;22(18):3776-83.
- Stathopoulos GP, Mavroudis D, Tsavaris N, et al. Treatment of pancreatic cancer with a combination of docetaxel, gemcitabine and granulocyte colony-stimulating factor: a phase II study of the Greek Cooperative Group for Pancreatic Cancer. *Ann Oncol* 2001;12(1):101-3.

27. Ryan DP, Kulke MH, Fuchs CS, et al. A phase II study of gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic pancreatic carcinoma. *Cancer* 2002;94(1):97-103.
28. Shepard RC, Levy DE, Berlin JD, et al. Phase II study of gemcitabine in combination with docetaxel in patients with advanced pancreatic carcinoma (E1298). A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Oncology* 2004;66(4):303-9.
29. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4548-54.
30. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369(18):1691-703.
31. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(2).
32. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002;87:161-7.
33. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1430-8.
34. Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(31):8033-40.
35. Kindler HL, Niedzwiecki, Hollis D, et al. Gemcitabine Plus Bevacizumab Compared With Gemcitabine Plus Placebo in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Phase III Trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303) *J Clin Oncol* 2010;28:3617-22.
36. Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2610-6.
37. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al. Phase III Study Comparing Gemcitabine Plus Cetuximab Versus Gemcitabine in Patients with Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Trial S0205. *J Clin Oncol* 2010;28:3605-10.
38. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, 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.
39. Van Cutsem E, Vervenne W, Bennouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2231-7.
40. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12(3):256-62.
41. Deplanque G, Demarchi M, Hebbar M, et al. A randomized, placebo-controlled phase III trial of masitinib plus gemcitabine in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2015;26:1194-200.
42. Middleton G, Silcocks P, Cox T, et al. Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (TeloVac): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:829-40.
43. Van Cutsem E, Lenz HJ, Furuse J, et al. MAESTRO: A randomized, double-blind phase III study of evofosfamide in combination with gemcitabine in previously untreated patients with metastatic or locally advanced unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:15(Suppl.):4007.
44. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
45. Ko AH. FOLFIRINOX: a small step or a great leap forward?. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3727-9.
46. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016;531(7592):47-52.
47. Muñoz Martín A, Hidalgo M, Álvarez R, et al. From fist-line to sequential treatment in the management of metastatic pancreatic cancer. *J Cancer* 2018;9(11):1978-88.
48. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:545-57.
49. Hingorani SR, Zheng L, Bullock AJ, et al. HALO 202: Randomized Phase II Study of PEGPH20 Plus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine Versus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine in Patients with Untreated, Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017;36(4):359-66.
50. Thota R, Maitra A, Berlin JD. Preclinical Rationale for the Phase III Trials in Metastatic Pancreatic Cancer: Is Wishful Thinking Clouding Successful Drug Development for Pancreatic Cancer? *Pancreas* 2017;46(2):146-50.
51. Dreyer SB, Chang DK, Bailey P, et al. Pancreatic cancer genomes: Implications for Clinical Management and Therapeutic Development. *Clin Cancer Res* 2017;23(7):1638-46.

## Líneas de investigación clínica y tratamientos en segunda línea de la enfermedad avanzada en cáncer de páncreas exocrino

A. MUÑOZ MARTÍN<sup>1</sup>, I. GALLEGO GALLEGU<sup>2</sup>, G. TORRES PÉREZ-SOLERO<sup>1</sup>, C. SANDOVAL GARCÍA<sup>1</sup>, Í. MARTÍNEZ DELFRADÉ<sup>1</sup>, P. GARCÍA ALFONSO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>2</sup>Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid

### RESUMEN

El cáncer de páncreas, a pesar de su baja incidencia, es la tercera causa de mortalidad por cáncer en España y en Estados Unidos. En los últimos años se ha observado un incremento de la incidencia de este tumor y se espera que esta tendencia se mantenga en la próxima década. Gracias a la mejora en los tratamientos de apoyo y primera línea de quimioterapia, cada vez son más los pacientes candidatos a segunda e incluso tercera línea de tratamiento sistémico. Esta ampliación de las opciones de tratamiento ha originado un nuevo concepto clínico denominado *secuenciación terapéutica*. Aunque cada día existen más ensayos clínicos en pacientes con cáncer de páncreas metastásico en segunda línea, incluyendo aproximaciones a la inmunoterapia, el estudio NAPOLI-1 constituye a día de hoy el estudio con mayor relevancia en segunda línea de tratamiento tras progresión a quimioterapia basada en gemcitabina. La combinación de irinotecan liposomal (nal-IRI) más 5-fluorouracilo/leucovorin (5-FU/LV) ha demostrado un aumento significativo en supervivencia global (SG), así como en el resto de los objetivos secundarios, incluyendo supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de respuesta y calidad de vida, con un perfil de toxicidad aceptable. Estos resultados, junto con los resultados discordantes de los dos ensayos clínicos fase III con la combinación de oxaliplatino más 5-FU/LV, han convertido a la combinación de nal-IRI más 5-FU/LV en el tratamiento estándar de segunda línea tras progresión a gemcitabina. Desafortunadamente, no existen ensayos clínicos fase III tras progresión a esquemas basados en folfirinox. La recomendación actual, basada en el consenso de expertos y ensayos clínicos fase II, se centra en tratamientos basados en gemcitabina en combinación con nab-paclitaxel o gemcitabina en monoterapia tras fracaso de folfirinox. En la actualidad, los pacientes que presentan inestabilidad de microsatélites son candidatos a inmunoterapia en segunda línea con pembrolizumab.

**PALABRAS CLAVE:** Gemcitabina. Nal-IRI. 5-fluorouracilo. Oxaliplatino. Inmunoterapia. Quimioterapia. Cáncer de páncreas. Segunda línea. Pembrolizumab.

### ABSTRACT

*Despite its low incidence pancreatic cancer is the third cause of cancer mortality in Spain and United States and it is considered a first magnitude health problem. Recently, the number of patients' candidates to second-line therapy has increased due to improvements in first-line chemotherapy and also in supportive care. In this setting NAPOLI-1 trial has become the cornerstone of the second-line treatment. This trial evaluates the role of nal-IRI plus 5-fluorouracilo/leucovorin (5-FU/LV) after progression on gemcitabine-based regimen. The combination of nal-IRI plus 5-FU shows significant improvement in overall survival and also in progression free survival, response rate and quality of life with an acceptable toxicity profile. The combination of oxaliplatin plus 5-FU/LV have been tested in the same population in two randomized clinical trials (RCT) with conflicting results. This combination can be proposed when nal-IRI is not available. Unfortunately, there is a lack of RCT after progression on folfirinox. Expert consensus, based on limited phase II clinical trials, recommends gemcitabine plus nab-paclitaxel o gemcitabine for patients who fail initial folfirinox. Pembrolizumab, PD-1 checkpoint inhibitor, is recommended by the main guidelines in second-line only for patients who have dMMR or MSI-H (1% of the overall population).*

**KEY WORDS:** Gemcitabine. Nal-IRI. 5-fluorouracil. Oxaliplatin. Immunotherapy. Chemotherapy. Pancreatic cancer. Second-line. Pembrolizumab.

## INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de páncreas es una enfermedad con baja incidencia, pero con una alta tasa de mortalidad (1). En Estados Unidos, se estima que este año 55.440 personas serán diagnosticadas y aproximadamente 43.330 fallecerán por esta causa (2). Se considera la tercera causa de muerte por cáncer, por delante del cáncer de mama y únicamente por debajo del cáncer de pulmón y de colon (3). La incidencia ha aumentado en los últimos años debido, probablemente, al incremento de factores de riesgo como la obesidad o el envejecimiento de la población (4-6), y es el único de los 5 tumores con mayor mortalidad que se espera que incremente el número de muertes en los próximos años (7). Aproximadamente el 80% de los pacientes son diagnosticados en estadios no resecables y el 70% de los que reciben tratamiento quirúrgico y posterior adyuvancia recaen. La tasa de SG a los 5-10 años se estima < 5% (8,9).

Sin embargo, en los últimos 10 años se han producido notables avances en el tratamiento sistémico del cáncer de páncreas metastásico, lo que ha permitido una mejoría significativa de la SG y SLP, con una reducción del número de pacientes con corta supervivencia, y, de forma paralela, el aumento del número de largos supervivientes (10,11). Estos resultados han consolidado el tratamiento de segunda línea y han dado lugar a un nuevo concepto terapéutico: la secuenciación terapéutica. Actualmente no existe un tratamiento estándar en este contexto. Su elección depende de factores como el *performance status*, los tratamientos previamente recibidos y la toxicidad desarrollada durante la primera línea, entre otros.

## TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO

Con la mejora de los resultados de los esquemas empleados en primera línea (folfirinox y gemcitabina más nab-paclitaxel), ha aumentado el número de pacientes candidatos a recibir una segunda línea de tratamiento con buen *performance status*, actualmente superior al 40%. También este incremento se ha debido a una mejora del tratamiento de apoyo (12).

## QUIMIOTERAPIA FRENTE A MEJOR TRATAMIENTO DE APOYO

Una revisión sistemática de los ensayos clínicos que evaluaban la eficacia de la segunda línea de tratamiento tras progresión a terapias basadas en gemcitabina concluyó que, aunque los datos son muy limitados, la evidencia actual demuestra un beneficio de la quimioterapia

de segunda línea frente al mejor tratamiento de apoyo (13). Entre estos estudios se encuentra el ensayo clínico fase III del grupo Charité Onkologie Clinical Study Group (CONKO), publicado en 2011. En este estudio se comparó el tratamiento OFF (oxaliplatino, 5-fluorouracilo 5-FU y LV) con el mejor tratamiento de apoyo. Presentó importantes limitaciones metodológicas debido al escaso reclutamiento, lo que impidió alcanzar el número de pacientes inicialmente previsto. Tan solo se reclutaron 46 pacientes ante el rechazo a recibir exclusivamente tratamiento de apoyo, lo que obligó a cerrar prematuramente el estudio. Se observó que la rama con quimioterapia presentó una mejoría estadísticamente significativa en la mediana de SG: 4,8 meses frente a 2,3 meses con tratamiento de soporte (HR 0,45; IC 95%, 0,24-0,83;  $p = 0,008$ ) (14).

Un metaanálisis también confirmó el beneficio de la quimioterapia en segunda línea (15). Se analizaron un total de 2.859 pacientes procedentes de 69 ensayos clínicos publicados entre 2000 y 2012. La mayoría de los pacientes incluidos había recibido tratamiento previo con gemcitabina. En este estudio se observa que el empleo de quimioterapia de segunda línea se correlaciona favorablemente con la supervivencia ( $p < 0,01$ ).

Un pequeño estudio presentado como *abstract* en el congreso ASCO 2016 intentó también evaluar la eficacia de la segunda línea (16). En este estudio, el 57,8% de los pacientes incluidos recibió tratamiento de segunda línea. El 33% de los pacientes que fueron refractarios a tratamientos habituales de primera línea, folfirinox o gemcitabina más nab-paclitaxel, alcanzó respuesta parcial con el tratamiento de segunda línea. Este dato sugiere que, aunque un paciente sea refractario a un tratamiento de primera línea, no debe excluirse el empleo de una quimioterapia de segunda línea en caso de mantener un adecuado *performance status*. Otra observación interesante fue que, en los pacientes que alcanzaron respuesta parcial o estabilización de la enfermedad en primera y segunda líneas, la mediana de SG alcanzó los 20,9 meses, mientras que, en los pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad a primera y segunda líneas, la mediana de SG fue tan solo de 3,8 meses.

Otro estudio presentado en ASCO 2017 demuestra el beneficio de administrar quimioterapia en todos los grupos pronósticos (17), aunque la magnitud de este beneficio es menor en los que presentan peores características pronósticas.

En los últimos años se han buscado marcadores de beneficio de la quimioterapia objetivos más allá de *performance status*. Se ha sugerido que el índice de Karnofsky  $\leq 70$  y el ratio neutrófilo/linfocito  $> 5$  podrían predecir el beneficio de la segunda línea de quimioterapia. Los pacientes con estos dos factores pronósticos de forma simultánea probablemente no se benefician de tratamientos con segunda línea. Estos datos deben ser confirmados en estudios prospectivos.



## ENSAYOS CLÍNICOS EN SEGUNDA LÍNEA

## ENSAYO CLÍNICO CONKO-003

Actualmente no existe un tratamiento estándar en segunda línea y la elección del esquema de quimioterapia va a depender en gran medida del tratamiento recibido previamente. Sin embargo, este no es el único factor a considerar en la elección del régimen de quimioterapia y deben considerarse otros factores, como la toxicidad residual de la primera línea, la comorbilidad y, por supuesto, la preferencia del paciente. En 2017 se publicó un consenso realizado por diferentes especialistas españoles en el que se recogía una aproximación novedosa y objetiva para la elección del tratamiento de quimioterapia (18). En esta nueva aproximación se analizaba el tratamiento recibido en primera línea, el ECOG-*performance status*, la edad, el estado nutricional, la comorbilidad y los niveles de bilirrubina para seleccionar el esquema de quimioterapia a emplear.

Los ensayos clínicos aleatorizados fase III disponibles en segunda línea se han desarrollado únicamente en pacientes que recibieron previamente quimioterapia basada en gemcitabina. Para estos pacientes, las terapias basadas en fluoropirimidinas son el tratamiento estándar de segunda línea (19-22). A pesar de la ausencia de evidencia procedente de ensayos clínicos fase III en pacientes que previamente han recibido terapias de primera línea con combinaciones de fluoropirimidinas (por ejemplo, folfirinóx), los tratamientos basados en gemcitabina (gemcitabina más nab-paclitaxel o gemcitabina en monoterapia) se consideran una alternativa aceptable.

Como ya se ha explicado previamente, la mejora de los tratamientos en primera y segunda líneas ha incrementado el número de pacientes que reciben estos tratamientos. Debido a esto, ha surgido un nuevo concepto clínico: la secuenciación terapéutica. Actualmente no se dispone de ningún ensayo clínico aleatorizado que haya comparado las diferentes secuencias terapéuticas disponibles. Pequeños estudios retrospectivos con un número limitado de pacientes recientemente comunicados en congresos internacionales han sugerido que la combinación en primera línea de gemcitabina más nab-paclitaxel seguida de una quimioterapia de combinación basada en fluoropirimidinas en segunda línea ofrece las medianas de SG más prolongadas y permite una eventual opción en tercera línea, alargando la secuencia terapéutica.

Un ejemplo del cambio terapéutico sucedido en los últimos diez años en cáncer de páncreas ha sido el desarrollo de un ensayo clínico fase III específico de tercera línea, estudio PANCRIT (23). Aunque ha sido un ensayo negativo, este estudio refleja una nueva necesidad terapéutica. Además, ha objetivado la existencia de un subgrupo de pacientes creciente que alcanza la tercera línea en buena situación clínica, lo que indica un cambio en la historia natural de la enfermedad.

Únicamente existen tres ensayos clínicos aleatorizados fase III en segunda línea en cáncer de páncreas avanzado que se analizan a continuación: CONKO-003, PANCREOX y NAPOLI-1.

Este estudio se desarrolló para confirmar los resultados observados en el ensayo aleatorizado previamente descrito, que comparaba la combinación de oxaliplatino con 5-FU/LV (régimen OFF) con el mejor tratamiento de apoyo y los diferentes estudios fase II que sugerían un beneficio de la poliquimioterapia basada en platino (24). El ensayo clínico CONKO-003 es un estudio fase III, abierto, multicéntrico, que se desarrolló en 16 instituciones alemanas y que tenía como objetivo evaluar la eficacia de segunda línea de un tratamiento basado en la adición de oxaliplatino a 5-FU/LV frente a 5-FU/LV en pacientes con cáncer de páncreas avanzado que habían progresado a terapias previas basadas en gemcitabina (Tablas I y II). Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir el tratamiento estándar (LV 200 mg/m<sup>2</sup> intravenoso seguido de infusión continua de 5-FU 2.000 mg/m<sup>2</sup> en 24 horas cada semana, días 1, 8, 15 y 22, de ciclos de 6 semanas, 84 pacientes) frente al esquema OFF, que añadía oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> los días 8 y 22 de cada ciclo a la rama control de 5-FU/LV (76 pacientes). El objetivo primario fue la SG y los secundarios, la SLP y la tolerabilidad. Se incluyeron un total de 168 pacientes con índice de Karnofsky (IK)  $\geq$  70, con enfermedad metastásica o localmente avanzada que habían progresado a gemcitabina en las 4 semanas previas. Los pacientes se estratificaron en función de la presencia de metástasis, la duración de la primera línea de tratamiento con gemcitabina (< 3, 3-6 meses o > 6 meses) e IK (70-80 frente a 90-100). Se excluyeron pacientes que presentaban neuropatía sensitivo-motora grado 3-4. Las características clínicas basales estuvieron bien equilibradas en las dos ramas de tratamiento. Entre las características clínicas de la población, destacaban: el 12% presentaba enfermedad localmente avanzada y algo menos de la mitad presentaba un IK 70-80. En cuanto a la duración de la primera línea con gemcitabina, la mediana de duración global fue de 4,8 meses, sin diferencias significativas entre los dos grupos, y el 38% presentaba una duración > 6 meses y el 26%, < 3 meses. La mediana de seguimiento fue de 54,1 meses y 160 pacientes fueron elegibles para el análisis primario. La mediana de SG fue de 5,9 meses en el grupo de oxaliplatino (IC 95%, 4,1-7,4) frente a 3,3 meses en el grupo sin oxaliplatino (IC 95%, 2,7-4,0 meses), con HR 0,66 (IC 95%, 0,48-0,91; p = 0,010). El tiempo hasta la progresión con oxaliplatino fue de 2,9 meses (IC 95%, 2,4-3,2) y de 2,0 meses en el grupo sin oxaliplatino (IC 95%, 1,6-2,3), con HR 0,68 (IC 95%, 0,50-0,94; p = 0,019). Se observó un beneficio similar en los pacientes con enfermedad localmente avanzada (como metastásica) y la magnitud del beneficio también fue similar entre los pacientes con IK 70-80% frente a 90-100%. El tratamiento fue bien tolerado globalmente, con una mayoría de eventos grado 1-2. La tasa de eventos adversos fue similar entre ambos brazos de tratamiento, con la excepción de la neurotoxicidad grado 1-2, que fue

TABLA I  
CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS FASE III

	NAPOLI-1	CONKO-003	PANCREOX
Número de pacientes	417	168	108
Países	14 países, 4 continentes	1 país (Alemania)	1 país (Canadá)
Centros	76	16	12
Tipo de pacientes	Cáncer de páncreas metastásico	Cáncer avanzado que incluía un grupo heterogéneo de pacientes con enfermedad metastásica y localmente avanzada (12%)	Cáncer avanzado que incluía un grupo heterogéneo de pacientes con enfermedad metastásica y localmente avanzada (6,4%)
ECOG performance status	0-2	0-2	0-2
Raza	Múltiples etnias (blanca, asiática, etc.)	Blanca	No definido
Línea previa de tratamiento	Gemcitabina o combinación de gemcitabina	Gemcitabina en monoterapia	Gemcitabina o combinación de gemcitabina
Tiempo de inclusión	2011-2013	2004-2007	2010-2012
Objetivo primario del estudio	SG	SG	SLP
Reevaluación mediante prueba de imagen	Cada 6 semanas	Cada 2 meses	6 y 12 semanas, y en presencia de signos clínicos de progresión de la enfermedad
Línea de tratamiento	Segunda línea: 56% Dos o más líneas: 32%	Segunda línea: 100%	Segunda línea: 100%

TABLA II  
RESULTADOS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS FASE III

	NAPOLI-1	CONKO-003	PANCREOX
Estudios	NALIRI-5-FU/LV frente a 5-FU/LV (FF)	OFF frente a 5-FU/LV (FF)	mFOLFOX-6 frente a 5-FU/LV
Mediana de SG	6,1 m (IC 95%, 4,8-8,9) frente a 4,2 m (IC 95%, 3,3-5,3) HR = 0,67 (IC 95%, 0,49-0,92); p = 0,012	5,9 m (IC 95%, 4,1-7,4) frente a 3,3 m (IC 95%, 2,7-4,0) HR 0,66 (IC 95%, 0,48-0,91); p = 0,010	6,1 m (IC 95%, 3,2-8,0) frente a 9,9 m (IC 95%, 6,7-16,9) HR 1,78 (IC 95%, 1,08-2,93); p = 0,024
Mediana de SLP	3,1 m (IC 95%, 2,7-4,2) frente a 1,5 m (IC 95%, 1,4-1,8) HR = 0,56 (IC 95%, 0,41-0,75); p = 0,0001	2,9 m (IC 95%, 2,4-3,2) frente a 2,0 m (IC 95%, 1,6-2,3) HR 0,68 (IC 95%, 0,50-0,94); p = 0,019	3,1 m frente a 2,9 m HR 1,00 (IC 95%, 0,66-1,53); p = 0,989
Respuesta tumoral	16% frente a 1%; p < 0,0001	-	13,2% frente a 8,5%; p = 0,361

m: meses.

más frecuentemente descrita en el grupo con oxaliplatino: 29 pacientes (38,2%) frente a 6 pacientes (7,1%),  $p < 0,001$ . La incidencia de neurotoxicidad grado 3 fue baja y alcanzó el 4%, aunque debe señalarse que fundamentalmente eran pacientes sin tratamiento neurotóxico en primera línea. Otro dato a destacar es que el 25% de los pacientes del ensayo recibió tratamiento de tercera línea.

Como resumen, la segunda línea de tratamiento basada en 5-FU/LV y oxaliplatino prolongó la SG cuando se comparaba con fluoropirimidinas en monoterapia y convirtió este régimen en la terapia estándar en segunda línea en aquellos pacientes que no recibieron fluoropirimidinas en primera línea.

Este ensayo presenta varias limitaciones. La limitación principal del estudio fue el reducido número de pacientes incluidos y que se desarrolló en una época previa a los tratamientos con folirinox y gemcitabina + nab-paclitaxel (2004-2007). Por protocolo, todos los pacientes del ensayo recibieron gemcitabina en monoterapia, lo que limita la extrapolación de los datos a los pacientes actuales, sobre todo teniendo en cuenta la toxicidad en forma de neuropatía, ya que puede solaparse con la del oxaliplatino.

#### ENSAYO CLÍNICO PANCREOX

A diferencia del estudio CONKO-003, el estudio canadiense PANCREOX no consiguió demostrar un beneficio en supervivencia con la adición de oxaliplatino a 5-FU/LV (25).

Este estudio es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, fase III, que investiga un régimen diferente de oxaliplatino y 5-FU/LV (mFOLFOX6), más utilizado en nuestro medio que el esquema OFF, en comparación con un tratamiento estándar con 5-FU/LV (Tablas I y II). El objetivo primario fue la SLP y los secundarios, la SG, la respuesta objetiva, la duración de la respuesta, la calidad de vida y la tasa de control de la enfermedad. En este estudio se incluyeron tan solo 108 pacientes con cáncer de páncreas avanzado con ECOG 0-2 que habían progresado a tratamientos basados en gemcitabina. Todos los pacientes tenían enfermedad medible, confirmación histológica o citológica. Se aleatorizaron los pacientes con una ratio 1:1 a recibir 5-FU/LV en infusión continua (LV 400 mg/m<sup>2</sup> intravenoso en 2 horas el día 1, seguido de 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> intravenoso en bolo día 1 y 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua intravenosa de 46 horas, repetida cada 14 días) o mFOLFOX6 (mismo esquema más oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> intravenoso en 2 horas el día 1). Los pacientes se estratificaron de acuerdo a la edad (< 70 años frente a ≥ 70 años), sexo, ECOG (0, 1, 2) y presencia de metástasis hepáticas. La mayoría de los pacientes recibió gemcitabina en monoterapia como tratamiento de primera línea, mientras que el 24% recibió combinación

de gemcitabina. Los pacientes presentaban preferentemente ECOG 0-1 (mFOLFOX6 89% y 5-FU/LV 94%) y enfermedad metastásica (mFOLFOX6 93% y 5-FU/LV 94%). Las características clínicas estaban bien equilibradas, con la excepción de los pacientes asignados al brazo mFOLFOX6, con una mayor duración de la enfermedad avanzada (media de tiempo de 7,9 meses frente a 5,7 meses;  $p = 0,199$ ) y los pacientes asignados a 5-FU/LV presentaban una frecuencia ligeramente mayor de ECOG 0 y metástasis hepáticas. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

No se observaron diferencias en la mediana de SLP, que fue de 3,1 meses en el brazo mFOLFOX6 y de 2,9 meses en el de 5-FU/LV (HR 1,00; IC 95%, 0,66-1,53;  $p = 0,989$ ). Sin embargo, la mediana de SG fue peor en el brazo de mFOLFOX6 (6,1 meses frente a 9,9 meses, HR 1,78; IC 95%, 1,08-2,93;  $p = 0,024$ ). La tasa de respuesta no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos (mFOLFOX6 13,2% frente a 8,5%, 5-FU/LV;  $p = 0,361$ ), y la tasa de enfermedad estable favoreció ligeramente a la monoterapia (mFOLFOX6 44,7% frente a 55,3% 5-FU/LV). Además, la adición de oxaliplatino resultó en un incremento de la toxicidad, con tasas de eventos adversos grado 3-4 del 63% en el brazo de mFOLFOX6 y de un 11% en el brazo de 5-FU/LV. La incidencia de eventos adversos que condujeron a la discontinuación permanente del tratamiento fue mayor en el brazo mFOLFOX6 (10% frente a 0%). La neuropatía periférica grado 3-4 por oxaliplatino alcanzó el 4,1%. El 45% de los pacientes requirió reducción de la dosis de oxaliplatino, principalmente por toxicidad hematológica y neurotoxicidad. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento. Tampoco hubo diferencias en el tiempo al deterioro de la calidad de vida medida mediante el cuestionario EORTC-QLQ-C30 (descenso de más de 10 puntos) entre las dos ramas del estudio (2,2 meses para mFOLFOX6 frente a 3,8 meses para 5-FU/LV, HR 1,37; IC 95%, 0,73-2,57;  $p = 0,328$ ).

Una de las posibles explicaciones a estos resultados negativos y contradictorios a los publicados por el estudio CONKO-003 es el tratamiento tras progresión. Significativamente, más pacientes asignados a 5-FU/LV recibieron tratamiento posprogresión en comparación con la rama de FOLFOX (23% frente a 7%,  $p = 0,015$ ). La menor carga de tratamiento posprogresión puede estar relacionada con la peor tolerancia del FOLFOX. Dado que la SLP fue similar en ambas ramas, puede sugerirse que las diferencias observadas en OS podrían atribuirse a las diferencias en el uso del tratamiento posprogresión. Por otro lado, el brazo experimental del ensayo CONKO-003 utilizó el régimen OFF, que tiene una menor intensidad de dosis de oxaliplatino que el régimen mFOLFOX6. La menor intensidad de oxaliplatino puede haber dado como resultado una mejor tolerabilidad del régimen de combinación.

En resumen, este estudio no confirma el beneficio en SG observado previamente para la combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV. Por el contrario, sorprendentemente se objetiva una diferencia significativa en SG favorable al tratamiento estándar con 5-FU/LV. Esta diferencia podría estar relacionada no solo con lo que se ha comentado anteriormente, sino también con un desequilibrio en las características basales (desequilibrios en la proporción de pacientes con ECOG 2 entre los brazos del estudio) y el posible sobrecruzamiento en los tratamientos desarrollados tras la progresión, en lugar de una superioridad real del tratamiento con 5-FU/LV. Por último, la elegibilidad en CONKO-003 requirió evidencia de progresión de la enfermedad mientras estaba en tratamiento con gemcitabina, mientras que la elegibilidad de PANCREOX requirió evidencia de progresión de la enfermedad durante o después de la terapia con gemcitabina previa (26).

#### ENSAYO CLÍNICO FASE II ALEATORIZADO SWOG S115

A pesar de que no es un ensayo clínico fase III merece la pena comentar los resultados de este estudio, sobre todo en lo relativo a la rama control. El ensayo aleatorizado estadounidense fase 2 SWOG S115 (27) comparó selumetinib y MK-2206 con FOLFOX modificado en pacientes con cáncer de páncreas metastásico que habían progresado a terapias basadas en gemcitabina

Entre septiembre de 2012 y mayo de 2014 se reclutaron 137 pacientes. El objetivo primario fue la SG y los secundarios fueron los eventos adversos, la tasa de respuesta tumoral objetiva y la SLP. Hubo 58 pacientes en el brazo experimental y 62 en el brazo con FOLFOX. La mediana de SG en la rama experimental fue más corta que en el brazo control (3,9 meses frente a 6,7 meses; HR 1,37; IC 95%, 0,90-2,08;  $p = 0,015$ ), y el mismo dato se observó en la SLP (1,9 frente a 2,0 meses; HR 1,61; IC 95%, 1,07-2,43;  $p = 0,02$ ). Lo destacable de este estudio es el comportamiento de la rama experimental con FOLFOX, que replica los resultados de los esquemas de oxaliplatino + 5-FU de los estudios CONKO-003 y PANCREOX: la rama control alcanza una mediana de SG en torno a los 6-7 meses. Tras analizar este dato, lo que realmente destaca del estudio PANCREOX es la mediana de SG de la rama con 5-FU/LV, que prácticamente se sitúa en los 10 meses, cifra que se sitúa casi en el beneficio de los estudios de primera línea y que no ha sido replicada en ningún otro estudio, ni en el brazo control ni en el experimental.

#### ENSAYO CLÍNICO NAPOLI-1

Los datos más sólidos sobre el beneficio en supervivencia de la quimioterapia en segunda línea proceden del ensayo clínico NAnoliPOsomaL Irinotecan (NAPOLI-1) (28) publicado en 2016 en Lancet (Tablas I y II). Se evaluaron los efectos de nal-IRI en pacientes con

adenocarcinoma de páncreas que habían progresado a tratamientos previos basados en gemcitabina. Los resultados de este estudio han dado lugar al primer tratamiento aprobado para la segunda línea del adenocarcinoma de páncreas metastásico por la US Food and Drug Administration (FDA), en octubre del 2015.

El irinotecan ya había sido estudiado previamente en cáncer de páncreas avanzado en pequeños estudios, tanto en monoterapia como en combinación en primera como en segunda línea, con resultados negativos. Nal-IRI es una formulación especial de irinotecan basada en la encapsulación en partículas liposomales que incrementa los niveles intratumorales y en plasma de irinotecan y su metabolito activo SN-38, y que parece mejorar la eficacia con un perfil de seguridad favorable. Nal-IRI fue inicialmente estudiado en un ensayo fase II (29) de 40 pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado previamente tratado con terapia basada en gemcitabina e IK > 70%. El tratamiento con nal-IRI 120 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas demostró actividad significativa en este grupo de pacientes, con una mediana de SG de 5,2 meses, una supervivencia a 1 año del 25% y con un perfil de toxicidad favorable y manejable. Estos resultados favorables y prometedores sentaron las bases del estudio NAPOLI-1.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de nal-IRI en monoterapia y en combinación con 5-FU/LV comparado con el tratamiento estándar, 5-FU en infusión continua/LV, en pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático metastásico previamente tratado con gemcitabina. El ensayo clínico NAPOLI-1 es un ensayo clínico fase III, abierto, aleatorizado, multinacional, multicéntrico, en el que se incluyeron 417 pacientes procedentes de 76 centros localizados en 14 países y 4 continentes. Todos los pacientes presentaban cáncer de páncreas metastásico que habían progresado a una terapia basada en gemcitabina en neoadyuvancia, adyuvancia (solo si las metástasis fueron diagnosticadas en los seis meses siguientes tras completar el tratamiento adyuvante), localmente avanzado o metastásico. Se permitieron pacientes con un índice de Karnofsky  $\geq 70$  y que hubieran recibido previamente irinotecan o 5-FU/LV. Para poder participar en el estudio, se requería confirmación histológica o citológica de adenocarcinoma ductal de páncreas y se incluyeron pacientes con enfermedad medible y no medible. Los pacientes incluidos presentaban un nivel de bilirrubina normal de acuerdo al estándar local. Inicialmente se aleatorizaron los pacientes con una ratio 1:1 a nal-IRI o 5-FU/LV. Tras la comunicación de los resultados de seguridad en un estudio de cáncer de colon, se enmendó el protocolo, incluyendo un tercer grupo de tratamiento con la combinación de nal-IRI más 5-FU/LV. Se aleatorizaron los pacientes con una ratio 1:1:1 a nal-IRI, nal-IRI más 5-FU/LV o 5-FU/LV. Se estratificó a los pacientes por los niveles basales de albúmina ( $\geq 40$  g/L frente a  $< 40$  g/L), el índice de Karnofsky (IK 70-80

frente a  $\geq 90$ ) y el origen étnico (raza blanca frente a este asiático frente a todos los demás). El objetivo primario del estudio fue la SG en la población por intención de tratar, y entre los objetivos secundarios se incluyeron la SLP, el tiempo al fracaso del tratamiento (TTF), el porcentaje de respuesta objetiva, la respuesta de Ca 19-9 (descenso  $\geq 50\%$ ), el beneficio clínico, la calidad de vida, la seguridad y la farmacocinética. Las tres ramas finales del estudio fueron las siguientes:

- NALIRI 80 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de 90 minutos (equivalente a 70 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan libre), seguido de LV 400 mg/m<sup>2</sup> intravenoso en 30 minutos y posteriormente 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua de 46 horas, cada 2 semanas (117 pacientes).
- NALIRI en monoterapia 120 mg/m<sup>2</sup> (equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan libre) en infusión intravenosa cada 3 semanas (151 pacientes).
- Rama control: LV 200 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de 30 minutos seguido de infusión continua de 5-FU 2.000 mg/m<sup>2</sup> en 24 horas cada semana, durante las 4 primeras semanas de cada ciclo (4 semanas de tratamiento, 2 de descanso). La elección de este esquema de 5-FU/LV se basó en el brazo control empleado en el estudio CONKO-003 y en el estudio PEPCOL (30).

Entre enero de 2012 y septiembre de 2013 se aleatorizaron un total de 417 pacientes, de los que 117 fueron incluidos en el grupo de la combinación, 151 en el de nal-IRI en monoterapia y 149 en el de 5-FU/LV en monoterapia. Se genotiparon todos los pacientes para UGT1A1. Se redujo la dosis inicial de nal-IRI en los pacientes que eran homocigóticos para el alelo UGT1A1\* 28 en 20 mg/m<sup>2</sup> (dosis inicial 60 mg/m<sup>2</sup>) y posteriormente se aumentó a la dosis estándar de 80 mg/m<sup>2</sup> después del primer ciclo en ausencia de toxicidad significativa relacionada con el fármaco.

En cuanto a los tratamientos previamente recibidos, el 12% de los pacientes recibió terapia basada en gemcitabina en contexto adyuvante, neoadyuvante o localmente avanzado, y no habían tenido tratamiento previo para la enfermedad metastásica. Por otro lado, el 56% había recibido una línea previa de tratamiento para enfermedad metastásica y el 32% había recibido dos o más líneas. Más del 50% de los pacientes recibieron combinaciones de gemcitabina incluida gemcitabina + nab-paclitaxel. En cuanto a los fármacos previamente empleados, el 44,0% había recibido fluoropirimidinas y el 11,1%, irinotecan.

Tras haber alcanzado un total de 313 eventos, el objetivo primario del estudio se alcanzó. La mediana de SG fue de 6,1 meses (IC 95%, 4,8-8,9) para el grupo de la combinación nal-IRI más 5-FU/LV frente a 4,2 meses (IC 95%, 3,3-5,3) para el grupo de 5-FU/LV (HR 0,67; IC 95%, 0,49-0,92;  $p = 0,012$ ) (26,31). La mediana de SG fue similar entre los pacientes en el grupo tratado con nal-IRI en monoterapia frente a 5-FU/LV en monoterapia (4,9 meses frente a 4,2 meses; HR 0,99; IC 95%, 0,77-

1,28;  $p = 0,94$ ). La supervivencia estimada a seis meses fue del 53% (IC 95%, 44-62%) para nal-IRI más 5-FU/LV frente a 38% (IC 95%, 29-47%) para 5-FU/LV. La estimación de supervivencia a los 12 meses fue del 26% (IC 95%, 18-35%) para la combinación frente a 16% (IC 95%, 10-24%) para la monoterapia con 5-FU/LV. El análisis previamente planificado de subgrupos demostró un beneficio similar en supervivencia en la gran mayoría de los subgrupos, incluyendo los subgrupos con factores pronósticos más desfavorables (IK < 90, albúmina < 40 g/L, Ca 19-9 > 40 UI/mL, metástasis hepáticas, etc.).

En cuanto a los objetivos secundarios, también se constató un beneficio significativo en SLP para la combinación frente a 5-FU/LV (3,1 meses frente a 1,5 meses [HR 0,56; IC 95%, 0,4-0,75;  $p = 0,0001$ ]). La diferencia en SLP entre nal-IRI en monoterapia y 5-FU/LV tampoco alcanzó diferencias significativas ( $p = 0,1$ ). La mediana del TTF fue 2,3 meses para pacientes tratados con nal-IRI más 5-FU/LV frente a 1,4 meses en la rama control (HR 0,60; IC 95%, 0,45-0,78;  $p = 0,0002$ ). Las respuestas objetivas también fueron claramente superiores para la poliquimioterapia respecto a 5-FU/LV: 16% frente a 1% ( $p < 0,0001$ ). El 29% de los pacientes a los que se les asignó nal-IRI + 5-FU/LV logró respuesta de Ca 19-9 (disminución  $\geq 50\%$  de la cifra inicial) frente al 9% de los tratados con 5-FU/LV. La monoterapia con nal-IRI también alcanzó un beneficio significativo en la respuesta de Ca 19-9 (24%) en comparación con la rama control ( $p = 0,0024$ ).

Los efectos adversos grado 3-4 fueron más comunes en el brazo de la combinación; entre los frecuentes, se encontraban la neutropenia (27%), la diarrea (13%), los vómitos (11%) y la fatiga (14%). La sepsis neutropénica –incluyendo la neutropenia febril– tan solo se describió en un 3% de los pacientes tratados con nal-IRI + 5-FU/LV. Los eventos grado 4 fueron similares entre los dos grupos (10% para la combinación y 7% para 5-FU/LV), y la mortalidad a 30 días fue idéntica (nal-IRI + 5-FU/LV 3% frente a 5-FU/LV 3%). Los eventos adversos que dieron lugar a la discontinuidad del tratamiento se presentaron en el 11% de los pacientes de la combinación y en el 7% de 5-FU/LV. A pesar de la mayor toxicidad en el brazo de la combinación, la calidad de vida en los pacientes en el brazo de la poliquimioterapia no fue diferente a la de los asignados al brazo de 5-FU/LV (32). La calidad de vida se midió al inicio del estudio mediante European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Core Questionnaire (EORTC-QLQ-C30) y luego cada 6 semanas. Al inicio del estudio, las medidas de calidad de vida (estado de salud global, escala funcional y *scores* de síntomas) fueron similares entre los grupos. A las 6 y 12 semanas no se observaron diferencias apreciables en las puntuaciones en la escala EORTC-QLQ-C30 respecto a la valoración inicial, ni tampoco se observaron diferencias significativas entre los diferentes grupos de tratamiento, lo que sugiere que los efectos de los diferentes tratamientos sobre la calidad

de vida fueron insignificantes. En 2017 se publicó un análisis de calidad de vida del estudio NAPOLI-1 más sofisticado utilizando la metodología Q-TWIST. Este método integra la calidad y la cantidad de supervivencia. Este enfoque facilita la comparación entre tratamientos, penalizando tratamientos con elevada toxicidad o tiempos más cortos a la progresión de la enfermedad y favoreciendo los que tienen menor toxicidad y mayor tiempo a la progresión. Se objetivó una mejor puntuación para la cantidad de supervivencia en función de la calidad de vida, con un índice Q-TWIST de 5,1 meses (IC 95%, 4,5-5,8 meses) para la combinación frente a 3,9 meses (IC 95%, 3,3-4,5 meses) para 5-FU/LV, con una mejora del 23,8% a un seguimiento de 12 meses. Además, los pacientes tratados con la combinación tuvieron más mediana de tiempo en TWIST (tiempo sin progresión y sin toxicidad) que los pacientes con 5-FU/LV: 3,4 meses frente a 2,4 meses. La ganancia estadísticamente significativa observada en Q-TWIST es relativamente grande en magnitud en comparación con análisis Q-TWIST desarrollado en otros tumores, y puede considerarse clínicamente relevante usando los umbrales clásicos establecidos (ganancia > 10-15%).

Tras la publicación de los resultados en *Lancet*, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), a través de Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) (33) añadió la combinación de nal-IRI más 5-FU/LV al algoritmo de tratamiento para el cáncer de páncreas en segunda línea de tratamiento tras progresión a tratamientos basados en gemcitabina en pacientes que mantienen buen *performance status* con el mayor nivel de evidencia (categoría 1). La guía de la European Society of Medical Oncology (ESMO) 2015 (34) considera el tratamiento con nal-IRI como la mejor opción de tratamiento de segunda línea, considerando los resultados contradictorios de oxaliplatino y 5-FU/LV. La guía de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), en su actualización de 2018 (35), recomienda como tratamiento preferido de segunda línea la combinación de nal-IRI en pacientes que hayan recibido tratamiento de primera línea con gemcitabina más nab-paclitaxel y que mantengan un buen ECOG *performance status* (0-1) y un favorable perfil de comorbilidad. Para los pacientes que hubieran recibido folfirinóx en primera línea, la recomendación propuesta es gemcitabina + nab-paclitaxel si mantiene un buen *performance status* y favorable perfil de comodidad.

Los estudios con irinotecan no han obtenido los mismos resultados que los observados con nal-IRI. En un ensayo clínico fase II, el tratamiento con folfiri-3 se comparó frente a folfox modificado en pacientes con cáncer de páncreas que habían progresado a una primera línea de tratamiento basada en gemcitabina (36). La mediana de supervivencia global fue tan solo de 4,3 meses y la tasa de respuesta del 0% en los pacientes tratados con folfiri-3, resultados notablemente inferiores a los comunicados en el NAPOLI-1.

Otro estudio fase II (37) incluyó 63 pacientes con ECOG 0-2 y enfermedad metastásica que habían progresado de 1 a 3 líneas previas basadas en gemcitabina y platinos. Estos pacientes fueron aleatorizados a recibir folfiri de acuerdo a dos esquemas diferentes (folfiri-1 frente a folfiri-3). La mediana de supervivencia global fue de 6,6 meses (IC 95%, 5,3-8,1) y el tiempo hasta la progresión fue de 3 meses (IC 95%, 2,1-3,9 m). El PS2 se asoció de manera estadísticamente significativa con peores resultados de tiempo hasta la progresión (HR 16,  $p < 0,0001$ ) y SG (HR 4,  $p = 0,004$ ). Los efectos secundarios grado 3-4 (23,8%) fueron principalmente hematológicos y gastrointestinales. Estos resultados parecen mejorar los resultados del otro estudio fase II con irinotecan y sugieren que este fármaco puede ser una alternativa en ausencia de nal-IRI.

#### METAANÁLISIS DEL TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA DEL ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS

En agosto de 2017, el grupo de la Clínica Mayo y la Universidad de Arkansas publicó un metaanálisis para determinar la eficacia de la adición de oxaliplatino o varias formulaciones de irinotecan a una fluoropirimidina después de la progresión a una primera línea en pacientes con adenocarcinoma de páncreas ductal metastásico (38). Se realizaron búsquedas en PubMed, EMBASE y Cochrane, y se encontraron un total de 5 estudios que incluían 895 pacientes. Se evaluó la efectividad de la combinación de fluoropirimidinas + oxaliplatino (FP-OX) en comparación con fluoropirimidinas y diversas formulaciones de irinotecan (FP-IRI) y fluoropirimidinas en monoterapia con respecto a la SG y SLP. Los pacientes aleatorizados y que recibieron FP-IRI obtuvieron un incremento significativo en SLP (HR 0,64; IC 95%, 0,47-0,87;  $p = 0,005$ ) y SG (HR 0,70; IC 95%, 0,55-0,89;  $p = 0,004$ ) respecto a los pacientes tratados con fluoropirimidinas en monoterapia. En cambio, cuando se comparó el tratamiento con FP-OX y fluoropirimidinas, FP-OX únicamente obtuvo un modesto beneficio en SLP, pero no en SG. Este metaanálisis sugiere que la combinación de fluoropirimidinas con formulaciones de irinotecan parece tener un beneficio en SG superior al observado con FP-OX respecto a las fluoropirimidinas en monoterapia.

Por el momento no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados en segunda línea con folfirinóx ni gemcitabina más nab-paclitaxel.

#### INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE PÁNCREAS

Otra nueva opción de tratamiento en cáncer de páncreas es la inmunoterapia basada en los *checkpoints inhibitors*. El cáncer de páncreas se considera un tumor frío, con limitada formación de neoantígenos y escasa capacidad de generación de respuesta inmunológica efec-

tiva con las terapias actuales (39,40). El tratamiento con *checkpoint inhibitors* en monoterapia no ha sido eficaz, con resultados decepcionantes en comparación con otros tumores en pacientes con cáncer de páncreas no seleccionados (41).

Sin embargo, existe evidencia de que el bloqueo de PD-1 con pembrolizumab puede ser efectivo en aquellos tumores que presentan inestabilidad de microsatélites en el contexto de segunda línea (42). Se realizó un ensayo clínico fase 2, prueba de concepto, que evaluó la actividad clínica de pembrolizumab en 41 pacientes con carcinoma metastásico con o sin inestabilidad de microsatélites. Los objetivos primarios fueron la tasa de SLP a las 20 semanas y la tasa de respuestas objetivas inmunorrelacionadas. Estas fueron de 40% y 78%, respectivamente, en pacientes con tumores colorrectales con inestabilidad de microsatélites y de 0 y 11%, respectivamente, en pacientes con cáncer colorrectal sin inestabilidad de microsatélites. La mediana de SLP y de SG no se alcanzó en la cohorte con inestabilidad de microsatélites con cáncer colorrectal, que fue de 2,2 y 5 meses, respectivamente, en la cohorte de cáncer colorrectal sin inestabilidad de microsatélites. Se incluyó un tercer grupo con inestabilidad de microsatélites y tumores no colorrectales que respondieron de manera similar a aquellos pacientes con tumores colorrectales con inestabilidad de microsatélites. La tasa de respuestas objetivas inmunorrelacionadas fue del 71%, y la tasa de SLP a las 20 semanas, del 67%. Los tumores con inestabilidad de microsatélites tenían mayores tasas de mutaciones somáticas, y esto parece predecir un potencial beneficio del tratamiento con inmunoterapia, con independencia del origen del tumor primario.

En la expansión de este estudio (43) se incluyeron 86 pacientes con 12 tipos diferentes de tumor –entre los que se encontraba el cáncer de páncreas (n = 8)–, que habían recibido al menos una primera línea de terapia sistémica estándar y habían progresado, y presentaban dMMR mediante PCR o inmunohistoquímica. La mediana de SLP y SG no se había alcanzado en el momento de la publicación. La tasa de respuestas objetivas fue del 53% y las respuestas completas alcanzadas fue del 21%, y, además, fueron respuestas duraderas. En cáncer de páncreas, la tasa de respuestas objetiva fue del 62%. Los eventos adversos fueron experimentados por el 74% de todos los pacientes que recibieron pembrolizumab. La mayoría fueron leves, aunque un 20% experimentó eventos grado 3-4, tales como diarrea/colitis, pancreatitis/hiperamilasemia, fatiga, artritis/artralgia y anemia.

En base a estos datos, en 2017 pembrolizumab obtuvo la aprobación acelerada de la FDA en pacientes con tumores irsecables o metastásicos con inestabilidad de microsatélites que habían progresado a tratamientos previos y que no tuvieran una opción satisfactoria de tratamiento alternativo, como, por ejemplo, el cáncer de páncreas. La actualización de la guía ASCO 2018 recomienda la determinación de rutina de dMMR

o MSI-H mediante inmunohistoquímica, PCR o NGS, y aquellos que presentaran un resultado positivo serían candidatos a tratamiento con pembrolizumab.

Existen otros ensayos que pretenden explorar otras aproximaciones diferentes a la inmunoterapia en el cáncer de páncreas metastásico. El cáncer de páncreas no es un tumor especialmente inmunogénico y se sabe que las células T CD8+ son raras en la mayoría de los tumores de páncreas. A través de la interleukina-10 pegilada (IL-10peg, AM0010), se pretende estimular la supervivencia, la expansión y la citotoxicidad de los linfocitos T CD8+ intratumorales y aumentar la inmunogenicidad del cáncer de páncreas. Resultados iniciales de AM0010 en monoterapia en pacientes previamente tratados objetivaron estabilizaciones duraderas y una supervivencia a 1 año del 22,5%. El efecto de AM0010 es sinérgico, con agentes quimioterápicos tales como el 5-FU y oxaliplatino en modelos preclínicos, y recientemente se han comunicado los datos de seguridad, eficacia y supervivencia global de AM0010 en combinación con FOLFOX en segundas líneas o posteriores de cáncer de páncreas metastásico. Los resultados muestran una buena tolerancia, con eventos adversos grado 3-4 principalmente hematológicos (trombopenias [52%], anemias [44%], neutropenia [36%] y fatiga [12%]) que generalmente revertían con la interrupción temporal del tratamiento y que podían prevenirse con ajuste de dosis. De los 19 pacientes evaluables, 2 tuvieron respuestas completas por immunoRECIST (iRECIST), y 1 alcanzó respuesta parcial iRECIST, con 100% de reducción de la carga tumoral. La tasa de respuestas fue del 15,8%, con una tasa de control de la enfermedad del 78,9%. Con medianas de seguimiento de 19,2 meses, la mediana de SLP fue de 3,5 meses y la mediana de SG de 10,2 meses, con una tasa de supervivencia al año del 43%, lo que refleja la potencial utilidad de esta aproximación que, en el momento actual, está siendo evaluada en un ensayo fase 3, que está reclutando pacientes (44,45).

Otras estrategias de “calentar” el tumor, con el objetivo final de incrementar la respuesta a las terapias inmunológicas, se han puesto en marcha con la combinación de *checkpoint inhibitors* y de diferentes tratamientos biológicos (atezolizumab + PEGPH-20, bevacizumab, BL-8040, cobimetinib, etc.) (46) o diferentes combinaciones de fármacos inmunoterápicos con y sin quimioterapia (nivolumab + cabirizumab en combinación o no con quimioterapia) (47).

## CONCLUSIONES

El tratamiento del cáncer de páncreas avanzado ha cambiado significativamente en la última década y se ha consolidado el valor terapéutico de la segunda línea. Con la disponibilidad de tratamientos cada vez más eficaces en primera línea y la mejora del tratamiento

de apoyo, se ha incrementado notablemente el número de pacientes candidatos a recibir terapia sistémica en segunda línea. La disponibilidad de distintas opciones terapéuticas, tanto en primera como en segunda línea, ha originado un nuevo concepto clínico en cáncer de páncreas, que es la secuenciación terapéutica. El tratamiento de quimioterapia debe dirigirse a pacientes que mantengan un adecuado *performance status*. La combinación de nal-IRI más 5-FU/LV es el esquema de referencia en pacientes que han progresado a una terapia basada en gemcitabina en primera línea. Su uso tras gemcitabina más nabpaclitaxel en segunda línea puede alargar la secuencia terapéutica y permitir un tratamiento libre de fármaco neurotóxico y una eventual tercera línea basada en platino. La combinación de oxaliplatino con 5-FU/LV presenta resultados contradictorios en los dos principales ensayos aleatorizados, pero puede ser una alternativa si no se dispone de nal-IRI o bien el paciente no es candidato al empleo de este fármaco. No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados tras tratamiento con folfirinóx o combinaciones de fluoropirimidinas en primera línea. Las recomendaciones terapéuticas de las principales guías basadas en ensayos clínicos limitados fase II y el consenso de expertos recomiendan tratamiento con gemcitabina + nabpaclitaxel o gemcitabina en monoterapia. Se recomienda pembrolizumab como terapia de segunda línea en pacientes que presenten dMMR o MSI-H, y se recomienda realizar esta determinación (primer biomarcador en cáncer de páncreas).

## CORRESPONDENCIA:

Andrés Muñoz  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
C/ del Dr. Esquerdo, 46  
28007 Madrid  
e-mail: andresmunmar@hotmail.com

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncol* 2016;55(9-10):1158-60.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7-30.
3. Pancreatic Cancer Network [Accessed 17 September 2018]. Available at: [www.pancan.org/wp-content/uploads/2016/02/2016-GAA-PC-Facts.pdf](http://www.pancan.org/wp-content/uploads/2016/02/2016-GAA-PC-Facts.pdf)
4. Simard EP, Ward EM, Siegel R, et al. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin* 2012;62(2):118-28.
5. Ehemann C, Henley SJ, Ballard-Barbash R, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. *Cancer* 2012;118(9):2338-66.
6. Smith BD, Smith GL, Hurria A, et al. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2758-65.
7. Pancreatic Cancer Network [Accessed 17 September 2018]. Available at: [www.pancan.org/wp-content/uploads/2013/01/incidence\\_report\\_2012\\_executive\\_summary.pdf](http://www.pancan.org/wp-content/uploads/2013/01/incidence_report_2012_executive_summary.pdf)
8. Moffitt RA, Marayati R, Flate EL, et al. Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Genet* 2015;47(10):1168-78.
9. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016;531(7592):47-52.
10. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817-25.
11. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369(18):1691-703.
12. Nagrial AM, Chin VT, Sjoquist KM, et al. Second-line treatment in inoperable pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and synthesis of all clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;96(3):483-97.
13. Rahma OE, Duffy A, Liewehr DJ, et al. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials. *Ann Oncol* 2013;24(8):1972-9.
14. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011;47(11):1676-81.
15. Teo M, McDermott RS. Activity and survival benefit of second-line chemotherapy (2L-Ctx) in advanced pancreatic adenocarcinoma (APC): Pooled analysis of the literature. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl.:abstr e15019).
16. Jayavalsan SP, Schmidt SL, Durkal V, et al. Can response to treatment predict outcome in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPAC)? *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl. 4S;abstr 443).
17. Vienot A, Beinse G, Louvet C, et al. Development and validation of a prognostic nomogram and score to predict overall survival and usefulness of second-line chemotherapy in advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl. 4S; abstract 354).
18. Hidalgo M, Álvarez R, Gallego J, et al. Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer in Spain. *Clin Transl Oncol* 2017;19(6):667-81.
19. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011;47(11):1676-81.
20. Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, et al. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer* 2008;113(8):2046-52.
21. Maisey N, Chau I, Cunningham D, et al. Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3130-6.
22. Chiorean EG, Von Hoff DD, Tabernero J, et al. Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2016;115(9):e13.
23. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01956812> [Accessed 26 October 2018].
24. Oettle H, Riess H, Stieler JM, 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;32(23):2423-9.
25. Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. PANCREOX: a randomized phase III study of 5-fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016;34(32):3914-20.



26. Uccello M, Moschetta M, Arkenau HT. Second-line combination therapies in pancreatic cancer: where are we now? *J Clin Oncol* 2017;35(12):1370-1.
27. Chung V, McDonough S, Philip PA, et al. Effect of selumetinib and MK-2206 vs oxaliplatin and fluorouracil in patients with metastatic pancreatic cancer after prior therapy: SWOG S1115 study randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3(4):516-22.
28. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, 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):545-57.
29. Ko AH, Tempero MA, Shan YS, et al. A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosfate (PEP02, nal-IRI) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2013;109(4):920-5.
30. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Bachet JB, et al. PEP02: a GERCOR randomized phase II study of nanoliposomal irinotecan PEP02 (MM-398) or irinotecan with leucovorin/5-fluorouracil as second-line therapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Med* 2016;5(4):676-83.
31. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, et al. Updated overall survival (OS) analysis of NAPOLI-1: Phase 3 study of nanoliposomal irinotecan (nal-IRI, MM-398), with or without 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV), vs 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine (gem)-based therapy. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl. 15):4126-4126.
32. Hubner RA, Cubillo A, Blanc JF, et al. Quality of life in metastatic pancreatic cancer patients receiving liposomal irinotecan plus 5-fluorouracil and leucovorin. *Eur J Cancer* 2018;106:24-33.
33. National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Cancer (Version 2.2018). Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf) [Accessed October 26, 2018].
34. Ducreux M, Sa Cuhna A, Caramella C, et al. *Ann Oncol* 2015;25(Suppl. 5):v56-v68.
35. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2545-56.
36. Yoo C, Hwang JY, Kim JE, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2009;101(10):1658-63.
37. Neuzillet C, Hentic O, Rousseau B, et al. FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and platinum-salts. *World J Gastroenterol* 2012;18:4533-41.
38. Sonbol MB, Firwana B, Wang Z et al. Second-line treatment in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: A meta-analysis. *Cancer* 2017;123(23):4680-6.
39. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015;348(6230):69-74.
40. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500(7463):415-21.
41. Royal RE1, Levy C, Turner K, et al. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother* 2010;33(8):828-33.
42. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-20.
43. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357(6349):409-13.
44. Hecht JR, Naing A, Falchook GS, et al. Overall survival of PEGylated human IL-10 (AM0010) with 5-FU/LV and oxaliplatin (FOLFOX) in metastatic pancreatic adenocarcinoma (PDAC). *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl. 4):374-374.
45. Study of AM0010 With FOLFOX Compared to FOLFOX Alone Second-line Tx in Pts With Metastatic Pancreatic Cancer (Sequoia) [Accessed 19 December 2018]. Available at: [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02923921](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02923921). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02923921> [Accessed 26 October 2018].
46. A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Participants With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Morpheus-Pancreatic Cancer) [Accessed 19 December 2018]. Available at: [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193190?term=atezolizumab%2C+PE-GPH-20%2C+bevacizumab%2C+BL8040%2C+cobimetinib&cond=Pancreatic+Cancer&rank=147](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193190?term=atezolizumab%2C+PE-GPH-20%2C+bevacizumab%2C+BL8040%2C+cobimetinib&cond=Pancreatic+Cancer&rank=147). A Study of Cabiralizumab Given With Nivolumab With and Without Chemotherapy in Patients With Advanced Pancreatic Cancer [Accessed 19 December 2018]. Available at: [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03336216?term=nivolumba+b+and+cabiralizumab&cond=Pancreas+Cancer&rank=3&show\\_locs=Y#locn](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03336216?term=nivolumba+b+and+cabiralizumab&cond=Pancreas+Cancer&rank=3&show_locs=Y#locn)

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** ONIVYDE 4,3 mg/ml concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un vial de 10 ml de concentrado contiene 43 mg de irinotecán base anhidra libre (en forma de sal de sucrososfato de irinotecán en una formulación liposomal pegilada). Un ml de concentrado contiene 4,3 mg de irinotecán base anhidra libre (en forma de sal de sucrososfato de irinotecán en una formulación liposomal pegilada). **Excipiente con efecto conocido.** Un ml de concentrado contiene 0,144 mmol (3,31 mg) de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Concentrado para solución para perfusión. Dispersión liposomal isotónica opaca entre blanca y ligeramente amarilla. El concentrado tiene un pH de 7,2 y una osmolaridad de 295 mOsm/kg. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico, en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (AF), en pacientes adultos que han empeorado tras un tratamiento con gemcitabina. **4.2. Posología y forma de administración.** ONIVYDE (irinotecán liposomal) únicamente debe ser recetado y administrado a los pacientes por profesionales sanitarios con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos. ONIVYDE (irinotecán liposomal) no es equivalente a las formulaciones de irinotecán no liposomales y no deben intercambiarse. **Posología.** ONIVYDE, el ácido folínico y el 5-fluorouracilo deben administrarse en orden consecutivo. La dosis y la pauta recomendadas de ONIVYDE es de 70 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 90 minutos, seguidos de 400 mg/m<sup>2</sup> de AF por vía intravenosa durante 30 minutos, seguidos de 2.400 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU por vía intravenosa durante 46 horas, administrados cada 2 semanas. ONIVYDE no debe administrarse como medicamento único. En los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1\*28, se debe valorar la posibilidad de comenzar con una dosis de inicio de ONIVYDE (irinotecán liposomal) reducida de 50 mg/m<sup>2</sup> (ver las secciones 4.8 y 5.1). Si se tolera en los ciclos siguientes, se debe considerar aumentar la dosis de ONIVYDE a 70 mg/m<sup>2</sup>. **Premedicación.** Se recomienda administrar premedicación a los pacientes con las dosis habituales de dexametasona (o con un corticoesteroide equivalente) junto con un antagonista de 5-HT3 (u otro antiemético) al menos 30 minutos antes de la perfusión de ONIVYDE. **Ajustes de la dosis.** Todas las modificaciones de la dosis se deben basar en la peor toxicidad sufrida con anterioridad. La dosis de AF no necesita ajustarse. En el caso de las toxicidades de grado 1 y 2, no se recomienda ninguna modificación de la dosis. En la tabla 1 y la tabla 2 se resumen los ajustes de la dosis recomendados para tratar las toxicidades de grado 3 o 4 relacionadas con ONIVYDE. En el caso de los pacientes que inicien el tratamiento con 50 mg/m<sup>2</sup> de ONIVYDE y no aumenten la dosis a 70 mg/m<sup>2</sup>, la primera reducción recomendada de la dosis es a 43 mg/m<sup>2</sup> y la segunda reducción de la dosis es a 35 mg/m<sup>2</sup>. Los pacientes que necesiten seguir reduciendo la dosis deben interrumpir el tratamiento. A los pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1\*28 que no hayan sufrido toxicidades relacionadas con el medicamento durante el primer ciclo de tratamiento (dosis reducida de 50 mg/m<sup>2</sup>) se les podrá aumentar la dosis de ONIVYDE hasta una dosis total de 70 mg/m<sup>2</sup> en los ciclos posteriores en función de la tolerancia de cada paciente concreto. **Poblaciones especiales. Insuficiencia hepática.** No se ha realizado ningún estudio específico sobre insuficiencia hepática con ONIVYDE. Se debe evitar el uso de ONIVYDE en los pacientes con bilirrubina > 2,0 mg/dl, o aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) > 2,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o > 5 veces el LSN si existe metástasis hepática (ver sección 4.4). **Insuficiencia renal.** No se ha realizado ningún estudio específico sobre insuficiencia renal con ONIVYDE. No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver las secciones 4.4 y 5.2). No se recomienda usar ONIVYDE en los pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). **Personas de edad avanzada.** El 41 % de los pacientes tratados con ONIVYDE en el programa clínico era ≥ 65 años. No se recomienda ningún ajuste de la dosis. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ONIVYDE en niños y adolescentes ≤ 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración.** ONIVYDE se usa por vía intravenosa. El concentrado se debe diluir antes de la administración y administrarse como perfusión intravenosa única durante 90 minutos. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración ver sección 6.6. **Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento.** ONIVYDE es un medicamento citotóxico. Se recomienda utilizar guantes, gafas y ropa de protección durante la manipulación o administración de ONIVYDE. Las empleadas embarazadas no deben manipular ONIVYDE. **4.3 Contraindicaciones.** Antecedentes de hipersensibilidad grave al irinotecán o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Lactancia (ver sección 4.6). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Generales.** ONIVYDE es una formulación liposomal de irinotecán con propiedades farmacocinéticas diferentes a las del irinotecán no liposomal. La concentración y presentación son diferentes a las de las formulaciones de irinotecán no liposomales. ONIVYDE no es equivalente a otras formulaciones de irinotecán no liposomales y no deben intercambiarse. En el reducido número de pacientes expuestos previamente al irinotecán no liposomal no se ha demostrado ningún beneficio de ONIVYDE. **Mielosupresión/neutropenia.** Se recomienda un seguimiento mediante recuentos celulares sanguíneos completos durante el tratamiento con ONIVYDE. Los pacientes deben conocer el riesgo de sufrir neutropenia y la relevancia de la fiebre. La mediana de tiempo hasta la cifra mínima para la neutropenia ≥ grado 3 es de 23 (intervalo: 8-104) días tras la primera dosis del tratamiento con ONIVYDE. La neutropenia febril (temperatura corporal > 38 °C y recuento de neutrófilos ≤ 1.000 células/mm<sup>3</sup>) se debe tratar urgentemente administrando antibióticos intravenosos de amplio espectro en un hospital. Se debe interrumpir la administración de ONIVYDE si se produce fiebre por neutropenia o si el recuento absoluto de neutrófilos descende por debajo de los 1.500 células/mm<sup>3</sup>. Se han observado casos de sepsis con fiebre por neutropenia y consiguiente shock séptico con desenlace mortal en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico tratados con ONIVYDE. Se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento en los pacientes que hayan sufrido acontecimientos hematológicos graves (ver sección 4.2). Los pacientes con insuficiencia de médula ósea grave no deben recibir tratamiento con ONIVYDE. Los antecedentes de radiación abdominal previa aumentan el riesgo de neutropenia y neutropenia febril graves tras el tratamiento con ONIVYDE. Se recomienda realizar un estrecho seguimiento de los recuentos celulares sanguíneos y valorar el uso de factores de crecimiento mieloide en los pacientes con antecedentes de radiación abdominal. Se debe actuar con precaución con los pacientes que reciben de forma simultánea ONIVYDE y radiación. Los pacientes con una glucuronidación deficiente de la bilirrubina, como los afectados por el síndrome de Gilbert, pueden tener un mayor riesgo de mielosupresión cuando reciben tratamiento con ONIVYDE. En comparación con los pacientes caucásicos, los pacientes asiáticos tienen un mayor riesgo de sufrir neutropenia febril y grave tras el tratamiento con ONIVYDE+5-FU/AF (ver las secciones 4.8 y 5.2). **Vacunas y efectos inmunosupresores.** La administración de vacunas con microorganismos vivos o de vacunas atenuadas a pacientes inmunodeprimidos por medicamentos antineoplásicos, como ONIVYDE, puede provocar infecciones de carácter grave o mortal; por tanto, se debe evitar la vacunación con vacunas con microorganismos vivos. Se pueden administrar vacunas con microorganismos muertos o inactivadas, si bien la respuesta a dichas vacunas puede disminuir. **Interacciones con inductores potentes de la CYP3A4.** ONIVYDE no se debe administrar con inductores potentes de la enzima CYP3A4, tales como anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital o carbamazepina), rifampina, rifabutina y hierba de San Juan, a menos que no existan alternativas terapéuticas. No se ha definido la dosis de inicio adecuada para los pacientes que toman dichos anticonvulsivos u otros inductores potentes. Se debe considerar la sustitución por tratamientos no inductores enzimáticos al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con ONIVYDE (ver sección 4.5). **Interacciones con inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores potentes de la UGT1A1.** ONIVYDE no se debe administrar con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (por ejemplo, zumo de pomelo, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nefinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol). Se debe interrumpir la administración de inhibidores potentes de la CYP3A4 al menos 1 semana antes de comenzar el tratamiento con ONIVYDE. ONIVYDE no se debe administrar con inhibidores potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir, gemfibrozilo, indinavir) a menos que no existan alternativas terapéuticas. **Diarrea.** Se puede producir diarrea de forma temprana (aparición en ≤ 24 horas después del inicio de ONIVYDE) o tardía (> 24 horas) (ver sección 4.8). A menos que esté contraindicada, se debe considerar la administración de atropina terapéutica y profiláctica en los pacientes que sufran diarrea temprana. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de sufrir diarrea

**Tabla 1: Modificaciones de la dosis recomendadas para ONIVYDE+5-FU/AF para toxicidades de grado 3-4 en pacientes no homocigotos para el UGT1A1\*28**

Grado de toxicidad (valor) según los CTCAE del NCI v 4.0 <sup>1</sup>	Ajuste de ONIVYDE/5-FU (para pacientes no homocigotos para el UGT1A1*28)	
<b>Toxicidades hematológicas</b>		
<b>Neutropenia</b>	No se debe comenzar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 1.500/mm <sup>3</sup>	
<b>Grado 3 o grado 4 (&lt; 1.000 células/mm<sup>3</sup>) o fiebre neutropénica</b>	<b>Primera aparición</b>	Reducir la dosis de ONIVYDE a 50 mg/m <sup>2</sup> Reducir la dosis de 5-FU un 25 % (1.800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Segunda aparición</b>	Reducir la dosis de ONIVYDE a 43 mg/m <sup>2</sup> Reducir la dosis de 5-FU otro 25 % (1.350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Tercera aparición</b>	Interrumpir el tratamiento
<b>Trombocitopenia</b>	No se debe comenzar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento de plaquetas sea ≥ 100.000/mm <sup>3</sup>	
<b>Leucopenia</b>	Las modificaciones de la dosis para la leucopenia y la trombocitopenia se basan en la clasificación de las toxicidades según los CTCAE del NCI y son las mismas que las recomendadas más arriba para la neutropenia.	
<b>Toxicidades no hematológicas<sup>2</sup></b>		
<b>Diarrea</b>	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que la diarrea mejore a ≤ grado 1 (2-3 deposiciones/día más que las habituales antes del tratamiento).	
<b>Grado 2</b>	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que la diarrea mejore a ≤ grado 1 (2-3 deposiciones/día más que las habituales antes del tratamiento).	
<b>Grado 3 o 4</b>	<b>Primera aparición</b>	Reducir la dosis de ONIVYDE a 50 mg/m <sup>2</sup> Reducir la dosis de 5-FU un 25 % (1.800 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Segunda aparición</b>	Reducir la dosis de ONIVYDE a 43 mg/m <sup>2</sup> Reducir la dosis de 5-FU otro 25 % (1.350 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Tercera aparición</b>	Interrumpir el tratamiento
<b>Náuseas/vómitos</b>	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que las náuseas/vómitos mejoren a ≤ grado 1 o hasta el valor basal	
<b>Grado 3 o 4 (a pesar del tratamiento antiemético)</b>	<b>Primera aparición</b>	Optimizar el tratamiento antiemético Reducir la dosis de ONIVYDE a 50 mg/m <sup>2</sup>
	<b>Segunda aparición</b>	Optimizar el tratamiento antiemético Reducir la dosis de ONIVYDE a 43 mg/m <sup>2</sup>
	<b>Tercera aparición</b>	Interrumpir el tratamiento
<b>Toxicidades hepáticas, renales, respiratorias o de otro tipo<sup>3</sup></b>	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que la reacción adversa mejore a ≤ grado 1	
<b>Grado 3 o 4</b>	<b>Primera aparición</b>	Reducir la dosis de ONIVYDE a 50 mg/m <sup>2</sup> Reducir la dosis de 5-FU un 25 % (1.800 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Segunda aparición</b>	Reducir la dosis de ONIVYDE a 43 mg/m <sup>2</sup> Reducir la dosis de 5-FU otro 25 % (1.350 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Tercera aparición</b>	Interrumpir el tratamiento
<b>Reacción anafiláctica</b>	<b>Primera aparición</b>	Interrumpir el tratamiento

<sup>1</sup>NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU.) versión 4.0

<sup>2</sup>No incluye la astenia ni la anorexia; la astenia y la anorexia de grado 3 no precisan un ajuste de la dosis.

**Tabla 2: Modificaciones de la dosis recomendadas para ONIVYDE +5-FU/AF para toxicidades de grado 3-4 en pacientes homocigotos para el UGT1A1\*28**

Grado (valor) de la toxicidad según los CTCAE del NCI v 4.0 <sup>1</sup>	Ajuste de ONIVYDE/5-FU (para pacientes homocigotos para el UGT1A1*28) sin aumento previo <sup>2</sup> o 70 mg/m <sup>2</sup>	
<b>Reacciones adversas<sup>3</sup> Grado 3 o 4</b>	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el acontecimiento adverso mejore a ≤ grado 1	
	<b>Primera aparición</b>	Reducir la dosis de ONIVYDE a 43 mg/m <sup>2</sup> Modificación de la dosis de 5-FU de acuerdo con la tabla 1
	<b>Segunda aparición</b>	Reducir la dosis de ONIVYDE a 35 mg/m <sup>2</sup> Modificación de la dosis de 5-FU de acuerdo con la tabla 1
	<b>Tercera aparición</b>	Interrumpir el tratamiento

<sup>1</sup>NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del Instituto del Nacional del Cáncer de los EE. UU.) versión 4.0

<sup>2</sup>No incluye la astenia ni la anorexia; la astenia y la anorexia de grado 3 no precisan un ajuste de la dosis.

<sup>3</sup>En caso de un aumento de dosis de ONIVYDE a 70 mg/m<sup>2</sup> si se tolera en los ciclos siguientes, las modificaciones de la dosis recomendadas deben seguir las indicaciones de la Tabla 1.

retardada que puede ser debilitante y, en raras ocasiones, potencialmente mortal, ya que las deposiciones blandas o acuosas persistentes pueden provocar deshidratación, desequilibrio electrolítico, colitis, úlcera gastrointestinal (GI), infección o sepsis. Tan pronto como aparezcan las primeras deposiciones líquidas, el paciente debe empezar a beber cantidades abundantes de bebidas con electrolitos. Los pacientes deben tener loperamida (o un equivalente) disponible para iniciar un tratamiento para la diarrea de aparición tardía. El tratamiento con loperamida se debe iniciar tan pronto como aparezcan por primera vez deposiciones blandas o mal formadas o en cuanto se produzcan deposiciones más frecuentes de lo normal. Se debe administrar loperamida hasta que el paciente permanezca sin diarrea durante 12 horas como mínimo. Si la diarrea persiste durante más de 24 horas mientras el paciente está tomando loperamida, se debe considerar añadir un antibiótico oral (por ejemplo, fluoroquinolona durante 7 días). La loperamida no se debe utilizar durante más de 48 horas seguidas debido al riesgo de aparición de un íleo paralítico. Si la diarrea persiste durante más de 48 horas, se debe interrumpir la loperamida, vigilar y reponer líquidos y electrolitos y continuar el tratamiento complementario con antibióticos hasta que se resuelvan los síntomas concomitantes. Se debe aplazar el tratamiento con ONIVYDE hasta que la diarrea mejore a  $\leq$  grado 1 (2-3 deposiciones/día más que las habituales antes del tratamiento). No se debe administrar ONIVYDE a los pacientes con obstrucción del intestino y enfermedad intestinal inflamatoria crónica hasta que estas se resuelvan. Tras una diarrea de grado 3 o 4, se debe reducir la dosis de ONIVYDE (ver sección 4.2). **Reacciones colinérgicas.** La diarrea de aparición temprana puede ir acompañada de síntomas colinérgicos, como rinitis, salivación aumentada, rubefacción, diaforesis, bradicardia, miosis e hiperperistaltismo. En caso de síntomas colinérgicos se debe administrar atropina. **Reacciones agudas relacionadas con la perfusión.** Se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión en los pacientes que recibieron tratamiento con ONIVYDE, que consistieron fundamentalmente en erupción, urticaria, edema periorbital o prurito. Por lo general, los acontecimientos nuevos (todos de grado 1 o grado 2) tuvieron lugar al principio del tratamiento con ONIVYDE y solo se observaron en 2 de cada 10 pacientes tras la quinta dosis. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones agudas relacionadas con la perfusión. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir la administración de ONIVYDE. **Procedimiento quirúrgico de Whipple previo.** Los pacientes que se han sometido a un procedimiento quirúrgico de Whipple tienen un riesgo mayor de sufrir infecciones graves tras la administración de ONIVYDE en combinación con 5-FU y ácido fólico (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de infecciones. **Trastornos vasculares.** ONIVYDE se ha asociado con acontecimientos tromboembólicos tales como embolia pulmonar, trombosis venosa y tromboembolia arterial. Se debe obtener una historia médica detallada para identificar a los pacientes con múltiples factores de riesgo en adición a la neoplasia subyacente. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de tromboembolismo e indicarles que se pongan en contacto inmediatamente con su médico o enfermero si aparecen cualquiera de estos signos o síntomas. **Toxicidad pulmonar.** Se han producido acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial (EPI) de carácter mortal en pacientes que recibieron irinotecán no liposomal. En los estudios clínicos no se han notificado acontecimientos tipo EPI con el tratamiento con ONIVYDE. Entre los factores de riesgo se encuentran la enfermedad pulmonar preexistente, el uso de medicamentos neumotóxicos, los factores estimuladores de colonias y haber recibido radioterapia previa. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con factores de riesgo para detectar síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con ONIVYDE. En un pequeño porcentaje de pacientes que participaron en un estudio clínico con irinotecán se observó un patrón reticulonodular en la radiografía de tórax. En caso de aparición de disnea, tos y fiebre o empeoramiento de las mismas, se debe interrumpir el tratamiento con ONIVYDE hasta obtener una evaluación diagnóstica. Se debe interrumpir la administración de ONIVYDE en los pacientes con diagnóstico confirmado de EPI. **Insuficiencia hepática.** Los pacientes con hiperbilirrubinemia tuvieron concentraciones más elevadas de SN-38 total (ver sección 5.2), por lo que el riesgo de neutropenia es mayor. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos frecuentes en los pacientes con una bilirrubina total de 1,0-2,0 mg/dl. Se debe tener precaución en los pacientes con trastorno hepático grave (bilirrubina > 2 veces el límite superior de la normalidad [LSN]; transaminasas > 5 veces el LSN). Se necesita proceder con precaución cuando se administre ONIVYDE combinado con otros medicamentos hepatotóxicos, especialmente en los pacientes con una insuficiencia hepática preexistente. **Insuficiencia renal.** No se ha establecido el uso de ONIVYDE en los pacientes con insuficiencia renal importante (ver sección 5.2). **Pacientes con peso más bajo del normal (índice de masa corporal < 18,5 kg/m<sup>2</sup>).** En el estudio clínico en el que se evaluó ONIVYDE+5-FU/AF, 5 de los 8 pacientes con peso más bajo del normal sufrieron reacciones adversas de grado 3 o 4, en su mayoría mielosupresión, mientras que 7 de los 8 pacientes necesitaron una modificación de la dosis, por ejemplo, retraso, reducción o interrupción de la dosis. Se debe actuar con precaución cuando se use ONIVYDE en pacientes con un índice de masa corporal < 18,5 kg/m<sup>2</sup>. **Excipientes.** Cada ml de ONIVYDE contiene 0,144 mmol (3,31 mg) de sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La información sobre las interacciones medicamentosas con ONIVYDE se ha obtenido de las publicaciones científicas sobre el irinotecán no liposomal. **Interacción que afecta al uso de ONIVYDE. Inductores potentes de la CYP3A4.** Los pacientes que reciben de forma simultánea irinotecán no liposomal y anticonvulsivos inductores de la enzima CYP3A4, como la fenitoína, el fenobarbital o la carbamazepina, tienen una exposición substancialmente menor al irinotecán (reducción del AUC en un 12 % con la hierba de San Juan, un 57 %-79 % con la fenitoína, el fenobarbital o la carbamazepina) y el SN-38 (reducción del AUC en un 42 % con la hierba de San Juan, un 36 %-92 % con la fenitoína, el fenobarbital o la carbamazepina). Por tanto, la administración conjunta de ONIVYDE e inductores de la CYP3A4 puede reducir la exposición sistémica de ONIVYDE. **Inhibidores potentes de la CYP3A4 y la UGT1A1.** En los pacientes que reciben simultáneamente irinotecán no liposomal y ketoconazol, un inhibidor de la CYP3A4 y la UGT1A1, la exposición del SN-38 aumenta en un 109 %. Por tanto, la administración conjunta de ONIVYDE y otros inhibidores de la CYP3A4 (por ejemplo, zumo de pomelo, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol) puede aumentar la exposición sistémica de ONIVYDE. Teniendo en cuenta la interacción medicamentosa del irinotecán no liposomal y el ketoconazol, la administración conjunta de ONIVYDE y otros inhibidores de la UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir, gemfibrozilo, indinavir) también puede aumentar la exposición sistémica de ONIVYDE. Basándose en el análisis farmacocinético de la población, la administración conjunta de ONIVYDE+5-FU/AF no altera la farmacocinética de ONIVYDE. No se conocen interacciones entre ONIVYDE (irinotecán liposomal) y otros medicamentos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil/anticonceptivos en hombres y mujeres.** Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ONIVYDE y durante 1 mes después de concluir el mismo. Los hombres deben utilizar preservativos durante el tratamiento con ONIVYDE y durante 4 meses después de concluir el mismo. **Embarazo.** No existen suficientes datos sobre el uso del ONIVYDE en las mujeres embarazadas. ONIVYDE puede provocar daños en el feto cuando se administra a mujeres embarazadas, ya que su principal ingrediente, el irinotecán, ha demostrado ser embriotóxico y teratogénico en animales (ver sección 5.3). Por tanto, teniendo en cuenta los resultados de los estudios con animales y el mecanismo de acción del irinotecán, ONIVYDE no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si se usa ONIVYDE durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras recibe el tratamiento, se le debe informar sobre el posible peligro para el feto. **Lactancia.** Se desconoce si ONIVYDE o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas graves con ONIVYDE en los lactantes, ONIVYDE está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Las pacientes no deben dar el pecho hasta un mes después de recibir la última dosis. **Fertilidad.** No existen suficientes datos sobre el efecto de ONIVYDE en la fertilidad humana. Se ha demostrado que el irinotecán no liposomal causa atrofia en los órganos genitales masculinos y femeninos tras varias dosis diarias de irinotecán en animales (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de ONIVYDE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Durante el tratamiento, los pacientes deben actuar con precaución mientras conducen o utilizan máquinas. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las siguientes reacciones adversas, consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de ONIVYDE, se notificaron en 264 pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico, 147 de los cuales recibieron ONIVYDE en monoterapia (100 mg/m<sup>2</sup>) y 117 recibieron ONIVYDE (70 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con 5-FU/AF. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq$  20 %) de ONIVYDE+5-FU/AF fueron: diarrea, náuseas, vómitos, apetito disminuido, neutropenia, fatiga, astenia, anemia, estomatitis y pirexia. Las reacciones adversas graves más frecuentes ( $\geq$  2 %) del tratamiento con ONIVYDE fueron diarrea, vómitos, neutropenia febril, náuseas, pirexia, sepsis, deshidratación, shock séptico, neumonía, insuficiencia renal aguda y trombotocitopenia. Los índices de reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente del tratamiento fueron del 11 % en el grupo tratado con ONIVYDE+5-FU/AF y del 12 % en el grupo tratado con monoterapia. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento notificadas con mayor frecuencia fueron infección y diarrea en el grupo tratado con ONIVYDE+5-FU/AF, y vómitos y diarrea en el grupo tratado con monoterapia. **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas que se pueden producir durante el tratamiento con ONIVYDE se resumen en continuación y se presentan según el sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia (tabla 3). Dentro del sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad descendente. Las categorías de frecuencia empleadas para las reacciones adversas son: muy frecuentes ( $\geq$  1/10), frecuentes ( $\geq$  1/100 a < 1/10), poco frecuentes ( $\geq$  1/1.000 a < 1/100) y raras ( $\geq$  1/10.000 a < 1/1.000)\*\*. **Descripción de reacciones adversas seleccionadas.** En el estudio clínico NAPOLI-1 se observaron las siguientes reacciones adversas: **Mielosupresión.** La mielosupresión (neutropenia/leucopenia, trombocitopenia y anemia) fue más frecuente en el grupo tratado con ONIVYDE+5-FU/AF que en el grupo control tratado con 5-FU/AF. **Neutropenia/leucopenia.** La neutropenia/leucopenia fue la toxicidad hematológica importante más destacada. La neutropenia de grado 3 o superior se produjo con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ONIVYDE+5-FU/AF (27,4 %) que en los pacientes tratados con 5-FU/AF (1,5 %). La fiebre por neutropenia/sepsis apareció con mayor frecuencia en el grupo tratado con la combinación ONIVYDE+5-FU/AF (en 4 pacientes [3,4 %]) que en el grupo control tratado con 5-FU/AF (en 1 paciente [0,7 %]). **Trombotocitopenia.** La trombocitopenia de grado 3 o superior se produjo en el 2,6 % de los pacientes tratados con ONIVYDE+5-FU/AF y en el 0 % de los pacientes tratados con 5-FU/AF. **Anemia.** La anemia de grado 3 o superior se produjo en el 10,3 % de los pacientes tratados con ONIVYDE+5-FU/AF y en el 6,7 % de los pacientes tratados con 5-FU/AF. **Insuficiencia renal aguda.** Se han detectado insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda, normalmente en pacientes que sufrieron deshidratación por náuseas/vómitos y/o diarrea. Se notificó insuficiencia renal aguda en 6 de 117 pacientes (5,1 %) en el grupo tratado con ONIVYDE+5-FU/AF, en 10 de 147 (6,8 %) en el grupo tratado con ONIVYDE en monoterapia y en

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas con el tratamiento con ONIVYDE en el estudio clínico NAPOLI-1

Clasificación de órganos del sistema MedDRA*	Frecuencia de la reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	<b>Frecuentes:</b> shock séptico, sepsis, neumonía, neutropenia febril, gastroenteritis, candidiasis oral <b>Poco frecuentes:</b> sepsis biliar
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<b>Muy frecuentes:</b> neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia <b>Frecuentes:</b> linfopenia
Trastornos del sistema inmunológico	<b>Poco frecuentes:</b> hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<b>Muy frecuentes:</b> hipocalcemia, hipomagnesemia, deshidratación, apetito disminuido <b>Frecuentes:</b> hipoglucemia, hiponatremia, hipofosfatemia
Trastornos psiquiátricos	<b>Frecuentes:</b> insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<b>Muy frecuentes:</b> mareo <b>Frecuentes:</b> síndrome colinérgico, disgeusia
Trastornos cardíacos	<b>Frecuentes:</b> hipotensión
Trastornos vasculares	<b>Frecuentes:</b> embolia pulmonar, embolia, trombosis venosa profunda <b>Poco frecuentes:</b> trombosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<b>Frecuentes:</b> disnea, distonía <b>Poco frecuentes:</b> hipoxia
Trastornos gastrointestinales	<b>Muy frecuentes:</b> diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estomatitis <b>Frecuentes:</b> colitis, hemorroides <b>Poco frecuentes:</b> esofagitis, proctitis
Trastornos hepatobiliares	<b>Frecuentes:</b> hipalbuminemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<b>Muy frecuentes:</b> alopecia <b>Poco frecuentes:</b> erupción maculopapular, cambio de color de las uñas
Trastornos renales y urinarios	<b>Frecuentes:</b> insuficiencia renal aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<b>Muy frecuentes:</b> pirexia, edema periférico, inflamación de mucosa, fatiga, astenia <b>Frecuentes:</b> reacción asociada a perfusión, edema
Exploraciones complementarias	<b>Muy frecuentes:</b> disminución de peso <b>Frecuentes:</b> bilirrubina elevada, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, razón normalizada internacional aumentada

\* Versión 14.1 del MedDRA

\*\* Debido al reducido tamaño de la muestra, no se puede calcular la frecuencia de aparición rara a partir del estudio NAPOLI-1

6 de 134 pacientes (4,5 %) en el grupo tratado con 5-FU/AF. **Diarrea y reacciones adversas asociadas.** La diarrea en una reacción adversa muy frecuente que provoca colitis, íleo, gastroenteritis, fatiga, deshidratación, pérdida de peso, toxicidades renales, hiponatremia e hipocalcemia. Se han detectado insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda, normalmente en pacientes que sufrieron deshidratación por náuseas/vómitos y/o diarrea graves. En el estudio clínico se produjo diarrea de grado 3 o grado 4 en 15 de 117 pacientes (12,8 %) que recibieron ONIVYDE+5-FU/AF. La mediana de tiempo hasta la aparición de diarrea tardía en el caso de los pacientes que sufrieron dicho acontecimiento fue de 8 días desde la dosis anterior de ONIVYDE. Puede producirse diarrea de aparición temprana, normalmente en un periodo  $\leq 24$  horas tras la administración de la dosis, que suele ser pasajera. La diarrea de aparición temprana también puede ir acompañada de síntomas colinérgicos, que pueden comprender rinitis, salivación aumentada, rubefacción, diaforesis, bradicardia, miosis e hiperperistaltismo, que puede provocar calambres abdominales. En el estudio clínico se produjo diarrea temprana en 35 pacientes (29,9 %) y acontecimientos colinérgicos en 4 pacientes (3,4 %) que recibieron ONIVYDE+5-FU/AF. En caso de diarrea de grado 2-4, interrumpa ONIVYDE e inicie un tratamiento para la diarrea. Tras la remisión a diarrea de grado 1, retome ONIVYDE en una dosis menor (ver sección 4.2). **Reacción relacionada con la perfusión.** Se notificaron reacciones agudas relacionadas con la perfusión en 8 de 117 pacientes (6,8 %) en el grupo tratado con ONIVYDE+5-FU/AF, en 3 de 147 (2,0 %) en el grupo tratado con ONIVYDE en monoterapia y en 8 de 134 pacientes (6,0 %) en el grupo tratado con 5-FU/AF. **Otras poblaciones especiales. Personas de edad avanzada.** En general, no se notificaron diferencias clínicas importantes en la seguridad o la eficacia entre los pacientes  $\geq 65$  años y los pacientes  $< 65$  años, aunque se observó una mayor frecuencia de interrupción (14,8 % frente al 7,9 %) en el primer grupo tratado con ONIVYDE+5-FU/AF en el estudio NAPOLI-1 y, en algunos casos, las reacciones adversas no desaparecieron. Las reacciones adversas de grado 3 o superior y las reacciones adversas graves emergentes tras el tratamiento fueron más frecuentes en los pacientes  $< 65$  años (84,1 % y 50,8 %) que en los pacientes  $\geq 65$  años (68,5 % y 44,4 %). Por el contrario, los pacientes  $> 75$  años (n = 12) sufrieron reacciones adversas graves, retrasos de la administración de la siguiente dosis, reducciones de la dosis e interrupciones con mayor frecuencia que los pacientes  $\leq 75$  años (n = 105) cuando recibieron tratamiento con ONIVYDE+5-FU/AF en el estudio sobre el adenocarcinoma de páncreas. **Población asiática.** En comparación con los caucásicos, se observó que los pacientes asiáticos presentaban una menor incidencia de diarrea (14 [19,2 %] de 73 caucásicos sufrieron diarrea de grado  $\geq 3$ , y 1 de 33 [3,3 %] asiáticos sufrió diarrea de grado  $\geq 3$ ), pero una mayor incidencia y gravedad de neutropenia. En los pacientes que recibieron ONIVYDE+5-FU/AF, la incidencia de neutropenia de grado  $\geq 3$  fue mayor en los pacientes asiáticos (18 de 33 [55 %]) que en los pacientes caucásicos (13 de 73 [18 %]). La fiebre por neutropenia/sepsis neutropénica se notificó en el 6 % de los pacientes asiáticos en comparación con el 1 % de los pacientes caucásicos. Estos datos concuerdan con los del análisis farmacocinético de la población, que mostró una menor exposición al irinotecán y una mayor exposición a su metabolito activo, el SN-38, en los asiáticos que en relación con los pacientes de raza blanca. **Pacientes con insuficiencia hepática.** En los estudios clínicos con irinotecán no liposomal administrado de forma semanal, los pacientes con concentraciones séricas basales de bilirrubina total ligeramente elevadas (entre 1,0 y 2,0 mg/dl) tuvieron una probabilidad significativamente mayor de sufrir neutropenia de grado 3 o grado 4 en el primer ciclo que aquellos con concentraciones de bilirrubina inferiores a 1,0 mg/dl. **Procedimiento quirúrgico de Whipple previo.** En el estudio clínico en el que se evaluó ONIVYDE+5-FU/AF, los pacientes que se habían sometido a un procedimiento quirúrgico de Whipple presentaron un mayor riesgo de sufrir infecciones graves tras el tratamiento con ONIVYDE+5-FU/AF (9 de 29 [30 %]) en comparación con los 11 de 88 (12,5 %) pacientes que no se habían sometido a un procedimiento quirúrgico de Whipple. **Pacientes con alelo UGT1A1.** Las personas homocigotas (77) para el alelo UGT1A1\*28 presentan un mayor riesgo de sufrir neutropenia a causa del irinotecán no liposomal. En el estudio clínico en el que se evaluó ONIVYDE+5-FU/AF, la frecuencia de neutropenia de grado  $\geq 3$  en dichos pacientes (2 de 7 [28,6 %]) fue similar a la de los pacientes no homocigotas para el alelo UGT1A1\*28 que recibieron una dosis inicial de 70 mg/m<sup>2</sup> de ONIVYDE (30 de 110 [27,3 %]) (ver sección 5.1). **Pacientes con peso más bajo del normal (índice de masa corporal  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>).** En el estudio clínico en el que se evaluó ONIVYDE+5-FU/AF, 5 de los 8 pacientes con peso más bajo del normal sufrieron una reacción adversa de grado 3 o 4, en su mayoría mielosupresión, mientras que 7 de los 8 pacientes necesitaron una modificación de la dosis, por ejemplo, retraso, reducción o interrupción de la dosis (ver sección 4.4). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). **4.9 Sobredosis.** En los ensayos clínicos, ONIVYDE se administró en dosis de hasta 210 mg/m<sup>2</sup> a pacientes con diversos tipos de cáncer. Las reacciones adversas en estos pacientes fueron similares a las notificadas con la dosis y la pauta posológica recomendadas. Se han notificado casos de sobredosis con irinotecán no liposomal en dosis de hasta aproximadamente el doble de la dosis terapéutica de irinotecán recomendada, que pueden provocar la muerte. Las reacciones adversas notificadas más significativas fueron neutropenia grave y diarrea grave. No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de ONIVYDE. Se debe iniciar el máximo tratamiento de apoyo posible para prevenir la deshidratación causada por la diarrea y tratar las posibles complicaciones infecciosas.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos antineoplásicos, otros medicamentos antineoplásicos, código ATC: L01XX19 **Mecanismo de acción.** El principio activo de ONIVYDE es el irinotecán (inhibidor de la topoisomerasa) encapsulado en una vesícula bicapa lipídica o liposoma. El irinotecán es un derivado de la camptotecina. Las camptotecinas actúan como inhibidores específicos de la enzima ADN-topoisomerasa I. El irinotecán y su metabolito activo, el SN-38, se unen de forma reversible al complejo ADN-topoisomerasa I y producen lesiones en el ADN monocatenario que bloquean la horquilla de replicación y son responsables de la citotoxicidad. El irinotecán es metabolizado por la carboxilesterasa a SN-38. El SN-38 es aproximadamente 1.000 veces más potente que el irinotecán como inhibidor de la topoisomerasa I purificada procedente de estirpes celulares tumorales de seres humanos y roedores. **Efectos farmacodinámicos.** Se ha demostrado en modelos animales que ONIVYDE amplía las concentraciones plasmáticas del irinotecán y prolonga la exposición a su metabolito activo, el SN-38, en la ubicación del tumor. **Eficacia clínica y seguridad.** La seguridad y la eficacia de ONIVYDE se han investigado en un ensayo clínico multinacional, aleatorizado, abierto y controlado (NAPOLI-1) que analizó dos pautas terapéuticas en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico con evolución de la enfermedad documentada tras recibir un tratamiento con gemcitabina o que contenía gemcitabina. El ensayo se diseñó para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de ONIVYDE en monoterapia u ONIVYDE+5-FU/AF en comparación con un grupo control tratado con el medicamento 5-FU/AF. Los pacientes aleatorizados a ONIVYDE+5-FU/AF recibieron ONIVYDE 70 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 90 minutos, seguido de AF 400 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 30 minutos, seguido de 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 46 horas, administrados cada 2 semanas. A los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1\*28 se les administró una dosis inicial más baja de ONIVYDE (ver sección 4.2). Los pacientes aleatorizados a 5-FU/AF recibieron ácido folínico 200 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 30 minutos, seguido de 5-FU 2.000 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 24 horas, administrados los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 6 semanas. Los pacientes aleatorizados a ONIVYDE en monoterapia recibieron 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas. Los criterios claves de inclusión para los pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico en el estudio clínico NAPOLI-1 fueron un estado funcional  $\geq 70$  en la escala de Karnofsky (KPS), concentración de bilirrubina normal, concentración de transaminasas  $\leq 2,5$  veces el LSN o  $\leq 5$  veces el LSN en los pacientes con metástasis en hígado y albúmina  $\geq 3,0$  g/dl. Se aleatorizó a un total de 417 pacientes al grupo tratado con ONIVYDE+5-FU/AF (N = 117), al grupo tratado con ONIVYDE en monoterapia (N = 151) y al grupo tratado con 5-FU/AF (N = 149). Las características demográficas de los pacientes y de la enfermedad en el momento de su incorporación estaban bien equilibradas entre los distintos grupos del ensayo. En la población por intención de tratar (todos los aleatorizados), la mediana de edad era de 63 años (intervalo: 31-87 años), el 57 % eran hombres, el 61 % eran caucásicos y el 33 % eran asiáticos. La concentración de albúmina basal media era de 3,6 g/dl y la puntuación basal en la escala KPS era de 90-100 en el 55 % de los pacientes. Las características de la enfermedad eran las siguientes: el 68 % de los pacientes tenía metástasis en hígado y el 31 % tenía metástasis de pulmón; el 12 % de los pacientes no había recibido previamente ninguna línea de tratamiento para la metástasis, el 56 % había recibido previamente 1 línea de tratamiento para la metástasis, el 32 % había recibido previamente 2 líneas o más de tratamiento para la metástasis. Los pacientes recibieron tratamiento hasta la evolución de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. El criterio principal de valoración fue la supervivencia global (SG). Otros criterios de valoración fueron la supervivencia sin progresión (SSP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO). Los resultados se muestran en la tabla 4. La supervivencia global se ilustra en la figura 1.

Tabla 4: Resultados de eficacia del estudio clínico NAPOLI-1

	ONIVYDE+5-FU/AF (N = 117)	5-FU/AF (N = 119)
<b>Supervivencia global<sup>1</sup></b>		
Número de muertes, n (%)	75 (64)	80 (67)
Mediana de SG (meses)	6,1	4,2
(IC del 95 %)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Hazard Ratio (IC del 95 %) <sup>2</sup>		0,67 (0,49-0,92)
Valor de p <sup>3</sup>		0,0122
<b>Supervivencia sin progresión<sup>2</sup></b>		
Muerte o progresión, n (%)	83 (71)	92 (77)
Mediana de SSP (meses)	3,1	1,5
(IC del 95 %)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Hazard Ratio (IC del 95 %) <sup>3</sup>		0,56 (0,41-0,75)
Valor de p <sup>4</sup>		0,0001
<b>Tasa de respuesta objetiva<sup>2</sup></b>		
N	19	1
TRO (%) Tasa de Respuesta Objetiva	16,2	0,8
IC del 95 % de la tasa <sup>2</sup>	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Diferencia entre tasas (IC del 95 %) <sup>2</sup>		15,4 (8,5; 22,3)
Valor de p <sup>5</sup>		< 0,0001

<sup>1</sup> La mediana es el cálculo de la mediana de tiempo de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier

<sup>2</sup> De acuerdo con los criterios RECIST, v. 1.1.

<sup>3</sup> Análisis mediante el modelo de Cox

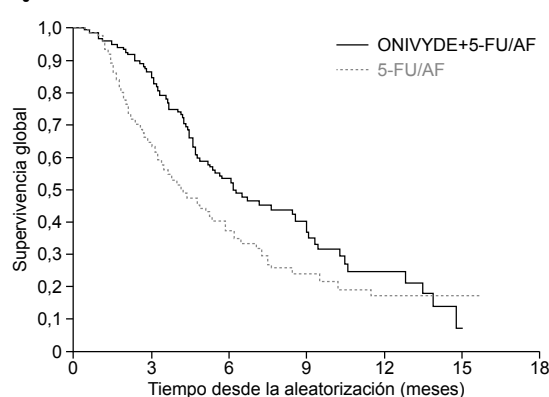
<sup>4</sup> Prueba del orden logarítmico sin estratificar

<sup>5</sup> Basado en la aproximación normal

<sup>6</sup> Prueba exacta de Fisher

Abreviaturas: 5-FU/AF = 5-fluorouracilo/ácido folínico; IC = intervalo de confianza

Figura 1: Supervivencia global



Nº con riesgo:

ONIVYDE+5-FU/AF:	117	97	51	20	8	0
5-FU/AF:	119	68	34	11	6	1

**Tabla 5: Resumen del irinotecán total y el SN-38 total medios (± desviación típica)**

Análito	Parámetros FC	Unidad	Media geométrica de ONIVYDE (IC del 95 %)* 70 mg/m <sup>2</sup> (n = 353) <sup>†</sup>	Media del irinotecán no liposomal (DT) 125 mg/m <sup>2</sup> (n = 99) <sup>‡</sup>
Irinotecán total	AUC	hxng/ml	919.228 (845,653-999,204)	10.529 (3,786)
	C <sub>max</sub>	ng/ml	28.353 (27,761-28,958)	1.492 (452)
	Aclaramiento (CL)	l/h/m <sup>2</sup>	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volumen (V)	l/m <sup>2</sup>	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t <sub>1/2 eficaz</sub>	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
SN-38 total	AUC	hxng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C <sub>max</sub>	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t <sub>1/2 eficaz</sub>	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

DT = desviación típica

AUC = área bajo la curva de la concentración plasmática (extrapolada al infinito para ONIVYDE y AUC24h para el irinotecán no liposomal)

C<sub>max</sub> = concentración plasmática máximat<sub>1/2 eficaz</sub> = semividas eficaces

\*Los valores se calculan a partir de los análisis FC de la población

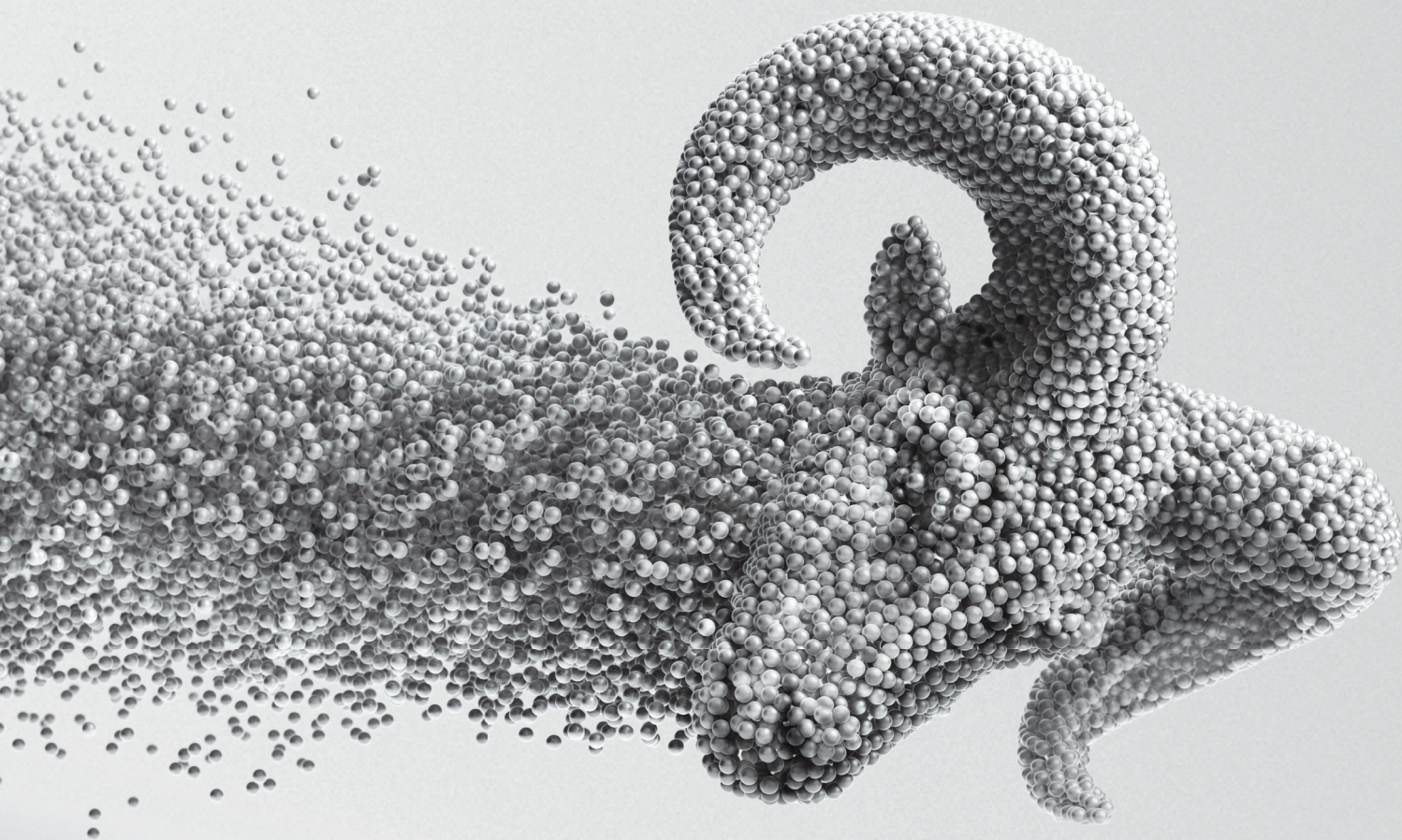
†N = 353 hace referencia a todos los sujetos incluidos en la población para el análisis FC

‡Los valores se obtienen de los datos publicados [Schaaf LJ et al. Clin Cancer Res. 2006 Jun 15; 12:3782-91]

glucurónido de SN-38) durante las 48 horas siguientes a la administración del irinotecán no liposomal en dos pacientes osciló entre aproximadamente el 25 % (100 mg/m<sup>2</sup>) y el 50 % (300 mg/m<sup>2</sup>). **Insuficiencia renal.** No se ha realizado ningún estudio farmacocinético específico en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético de la población, la insuficiencia renal leve a moderada no tuvo ningún efecto en la exposición del SN-38 total una vez ajustado en función del ASC. El análisis incluyó a 68 pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-59 ml/min), 147 pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60-89 ml/min) y 135 pacientes con actividad renal normal (CLcr > 90 ml/min). No hubo suficientes datos de pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min) para evaluar su efecto en la farmacocinética (ver las secciones 4.2 y 4.4). **Insuficiencia hepática.** No se ha realizado ningún estudio de farmacocinética específico en pacientes con insuficiencia hepática. En un análisis farmacocinético de la población, las concentraciones promedio en estado estacionario del SN-38 total de los pacientes con concentraciones basales de bilirrubina total de 1-2 mg/dl (n = 19) fueron un 37 % más elevadas (0,98 [IC del 95 %: 0,94-1,02] y 1,29 [IC del 95 %: 1,11-1,5] ng/ml, respectivamente) que las de los pacientes con concentraciones basales de bilirrubina < 1 mg/dl (n = 329); sin embargo, las concentraciones elevadas de ALT/AST no tuvieron efecto alguno en las concentraciones del SN-38 total. No se dispone de datos sobre pacientes con una bilirrubina total de más del doble del LSN. **Otras poblaciones especiales. Edad y sexo.** El análisis farmacocinético de la población realizado en pacientes de entre 28 y 87 años, de los cuales el 11 % tenía ≥ 75 años, indica que la edad no posee un efecto clínicamente significativo sobre la exposición al irinotecán y el SN-38. El análisis farmacocinético de la población realizado en 196 hombres y 157 mujeres indica que el sexo no posee un efecto clínicamente significativo sobre la exposición al irinotecán y el SN-38 una vez ajustado en función del área de superficie corporal (ASC). **Etnia.** El análisis farmacocinético de la población indica que los asiáticos, en comparación con los caucásicos, tienen una concentración promedio en estado estacionario de irinotecán total un 56 % menor (3,93 [IC del 95 %: 3,68-4,2] y 1,74 [IC del 95 %: 1,58-1,93] mg/l, respectivamente) y una concentración promedio en estado estacionario de SN-38 total un 8 % mayor (0,97 [IC del 95 %: 0,92-1,03] y 1,05 [IC del 95 %: 0,98-1,11] ng/ml, respectivamente). **Relación farmacocinética/farmacodinámica.** En un análisis conjunto de 353 pacientes, se asoció una C<sub>max</sub> plasmática más elevada de SN-38 a una mayor probabilidad de sufrir neutropenia, y una C<sub>max</sub> plasmática más elevada de irinotecán total se asoció a una mayor probabilidad de sufrir diarrea. En el ensayo clínico que demostraba la eficacia de ONIVYDE, las exposiciones plasmáticas más elevadas del irinotecán y el SN-38 totales en los pacientes del grupo de tratamiento con ONIVYDE+5-FU/AF se asociaron a una SG y una SSP más duraderas y una TRO (tasa de respuesta objetiva) más alta. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** En estudios de toxicidad con dosis únicas y repetidas en ratones, ratas y perros, los órganos afectados por la toxicidad fueron el tracto gastrointestinal y el sistema hematológico. La intensidad de los efectos estaba relacionada con la dosis y era reversible. La concentración máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) en ratas y perros tras 90 minutos de perfusión intravenosa con ONIVYDE una vez cada 3 semanas durante 18 semanas fue de 155 mg/m<sup>2</sup>. En estudios de seguridad farmacológica en perros, ONIVYDE no tuvo ningún efecto en los parámetros cardiovascular, hemodinámico, electrocardiográfico o respiratorio con dosis de hasta 18 mg/kg o 360 mg/m<sup>2</sup>. En los estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados en ratas no se observaron hallazgos indicativos de toxicidad relacionada con el SNC. **Potencial genotóxico y carcinogénico.** No se han realizado estudios de genotoxicidad con ONIVYDE. El irinotecán no liposomal y el SN-38 fueron genotóxicos *in vitro* en la prueba de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino (CHO) así como en la prueba de los micronúcleos *in vitro* en ratones. Sin embargo, en otros estudios con irinotecán se ha demostrado que no poseen capacidad mutagénica en la prueba de Ames. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ONIVYDE. En lo que respecta al irinotecán no liposomal, en ratas tratadas una vez a la semana con una dosis máxima de 150 mg/m<sup>2</sup> durante 13 semanas, no se notificaron tumores relacionados con el tratamiento 91 semanas después de finalizar el mismo. En estas condiciones, existió una tendencia lineal significativa con la dosis para la incidencia de los pólipos del estroma endometrial y las trompas de Falopio y los sarcomas del estroma endometrial combinados. Debido a su mecanismo de acción, el irinotecán se considera un posible carcinógeno. **Toxicidad para la reproducción.** No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo con ONIVYDE. El irinotecán no liposomal fue teratogénico en ratas y conejos en dosis inferiores a la dosis terapéutica para los seres humanos. En las ratas, las crías nacidas de animales tratados y que presentaban anomalías externas mostraron un descenso en la fertilidad. Esto no se observó en las crías morfológicamente normales. En las ratas gestantes se produjo una disminución del peso de la placenta y, en las crías, una reducción en la viabilidad del feto y un aumento en las anomalías conductuales. El irinotecán no liposomal provocó atrofia de los órganos genitales masculinos en las ratas y perros tras varias dosis diarias de 20 mg/kg y 0,4 mg/kg, respectivamente. Estos efectos fueron reversibles tras la suspensión del tratamiento. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Lípidos que forman los liposomas.** 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoocolina (DSPC), Colesterol, N-(carbonil-metoxipoli(etilenglicol)-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE). **Otros excipientes:** Octasulfato de sacarosa, Ácido 2-[4-(2-hidroxiethyl)-1-piperacilil-(1)] etanosulfónico (tampón HEPES), Cloruro de sodio. Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** ONIVYDE no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección 6.6. **6.3 Período de validez. Vial sin abrir.** 30 meses. **Tras la dilución.** Se ha demostrado que la solución para perfusión diluida permanece química y físicamente estable a 15-25 °C durante un período de hasta 6 horas o en la nevera (2 °C-8 °C) durante un plazo no superior a 24 horas. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación del medicamento en uso son responsabilidad del usuario. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Vial de vidrio de tipo I con tapón de clorobutilo gris y precinto de aluminio con cápsula de cierre desprendible, con 10 ml de concentrado. Cada envase contiene un vial. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** ONIVYDE es un medicamento citotóxico y se debe proceder con precaución durante su manipulación. Se recomienda utilizar guantes, gafas y ropa de protección durante la manipulación o administración de ONIVYDE. Si la solución entra en contacto con la piel, esta debe lavarse concienzudamente de inmediato con agua y jabón. Si la solución entra en contacto con las mucosas, estas deben lavarse concienzudamente con agua. Debido a la naturaleza citotóxica del medicamento, las empleadas embarazadas no deben manipular ONIVYDE. **Preparación de la solución y administración.** ONIVYDE se suministra en forma de dispersión liposomal estéril en una concentración de 4,3 mg/ml y se debe diluir antes de la administración. Diluir con una solución inyectable de glucosa al 5 % o una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para preparar una solución de la dosis correspondiente de ONIVYDE diluida hasta obtener un volumen final de 500 ml. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente. La solución diluida es entre transparente, ligeramente blanca y ligeramente opalescente, y no contiene partículas visibles. ONIVYDE se debe administrar antes de AF seguido de 5-FU. ONIVYDE no se debe administrar en inyección intravenosa rápida ni como solución sin diluir. Se deben utilizar técnicas asepticas durante la preparación de la perfusión. ONIVYDE es solo para un único uso. Se debe tener cuidado para evitar la extravasación y se debe vigilar el lugar de la perfusión por si aparecen signos de inflamación. En caso de extravasación, se recomienda lavar la zona con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y/o agua esterilizada y aplicar hielo. Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Les Laboratoires Servier S.U. Rue Carnot 92284 Suresnes cedex Francia. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/16/1130/001 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 14 octubre 2016. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 02/2019. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. **12. CONDICIONES DE FINANCIACIÓN.** Financiada por el SNS. Sin aportación del usuario. **13. PRESENTACIONES Y PRECIO.** ONIVYDE 4,3 mg/ml, 1 vial, CN: 713507.4, PVL: 800,00 €, PVP IVA: 890,15 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

En el reducido número de pacientes expuestos previamente al irinotecán no liposomal no se ha demostrado ningún beneficio de ONIVYDE. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ONIVYDE en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** La encapsulación del irinotecán en liposomas amplía la circulación y limita la distribución en comparación con las del irinotecán no liposomal. La farmacocinética plasmática del irinotecán total y del SN-38 total se evaluó en pacientes con cáncer que recibieron ONIVYDE, en monoterapia o como parte de una poliquimioterapia, en dosis de entre 50 y 155 mg/m<sup>2</sup>. En la tabla 5 se presentan los parámetros farmacocinéticos de los análisis irinotecán total y SN-38 total tras la administración de ONIVYDE 70 mg/m<sup>2</sup>. **Distribución.** La medición directa del irinotecán liposomal muestra que el 95 % del irinotecán permanece encapsulado en los liposomas durante la circulación. El irinotecán no liposomal muestra un gran volumen de distribución (138 l/m<sup>2</sup>). El volumen de distribución de ONIVYDE 70 mg/m<sup>2</sup> fue de 2,6 l/m<sup>2</sup>, lo que indica que ONIVYDE se encuentra en su mayor parte restringido al líquido intravascular. La unión a proteínas plasmáticas de ONIVYDE es insignificante (< 0,44 % del irinotecán total de ONIVYDE). La unión a proteínas plasmáticas del irinotecán no liposomal es moderada (entre el 30 % y el 68 %), y el SN-38 se une ampliamente a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente un 95 %). **Biotransformación.** El irinotecán liberado de la encapsulación en liposomas sigue una vía metabólica similar a la notificada con el irinotecán no liposomal. En la transformación metabólica del irinotecán en el metabolito activo SN-38 actúan como mediadores las enzimas carboxilesterasas. Los estudios *in vitro* indican que el irinotecán, el SN-38 y otro metabolito, el ácido aminopentano carboxílico (APC), no inhiben las isoenzimas del citocromo P-450. El SN-38 es posteriormente conjugado principalmente por la enzima UDP-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) para formar un metabolito glucurónido. La actividad de la UGT1A1 es menor en las personas con polimorfismos genéticos que producen una disminución de la actividad enzimática, como el polimorfismo del UGT1A1\*28. En el análisis farmacocinético de la población realizado en pacientes tratados con ONIVYDE, en el que se usaron los resultados de un subgrupo que contaba con pruebas genotípicas para el UGT1A1\*28 y que se ajustó para la dosis inferior administrada a pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1\*28, los pacientes homocigóticos (N = 14) y no homocigóticos (N = 244) para dicho alelo tuvieron unas concentraciones promedio en estado de equilibrio de SN-38 total de 1,06 y 0,95 ng/ml, respectivamente. **Eliminación.** La eliminación de ONIVYDE y del irinotecán no liposomal no se ha dilucidado por completo en los seres humanos. La excreción urinaria del irinotecán no liposomal es de entre un 11 % y un 20 %; la del SN-38 es < 1 % y la del glucurónido de SN-38 es del 3 %. La excreción biliar y urinaria acumulada del irinotecán y sus metabolitos (SN-38 y

# AVANZANDO EN CÁNCER DE PÁNCREAS



ONIVYDE® (irinotecán liposomal)\* es el **primer y único** tratamiento aprobado contra el adenocarcinoma metastásico de páncreas, en combinación con 5 fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (AF), en pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado después de recibir tratamiento con gemcitabina.<sup>1,2</sup>



\*ONIVYDE® y el logotipo de ONIVYDE® son marcas comerciales registradas de Ipsen y se utilizan bajo licencia.

**Referencias:** 1. Ficha técnica de ONIVYDE®. Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161130001/FT\\_1161130001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161130001/FT_1161130001.html). Último acceso 02/19.  
2. 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.