



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

Clase magistral: Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de páncreas.

Autor: Dra. Rocío García Carbonero. Hospital Universitario 12 de Octubre.

RESUMEN CLASE MAGISTRAL

INTRODUCCION

El cáncer de páncreas es el 8º tipo de cáncer en incidencia y el 3º en mortalidad en nuestro país, y se prevé que pueda convertirse en la 2ª o 1ª causa de muerte por cáncer en países desarrollados en las próximas décadas. Es uno de los cánceres más letales, y su pronóstico ha mejorado muy discretamente de una tasa de supervivencia a 5 años en torno al 5% en el año 2000 al 10 % en el año 2020. La mediana de edad al diagnóstico es de 71 años, y la mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad. Solo el 10-15% de los pacientes tiene enfermedad localizada resecable al diagnóstico, el 30-35% enfermedad localmente avanzada (mayormente irresecable por afectación vascular), y el 50% enfermedad metastásica. En este capítulo vamos a revisar el tratamiento de la enfermedad no metastásica (localizada o localmente avanzada), y en particular, el tratamiento adyuvante y neoadyuvante en este contexto.

ESTADIFICACION Y MANEJO MULTIDISCIPLINAR DEL CÁNCER DE PANCREAS LOCALIZADO

La tomografía computarizada (TC) con contraste de torax y abdomen, con estudio detallado de la relación de la neoplasia pancreática con la vasculatura principal (venas porta y mesentérica superior, tronco celíaco, arterias hepática y mesentérica superior) es esencial para estadificar la enfermedad y definir la estrategia terapéutica adecuada (Tabla 1). Así, el cáncer de páncreas localizado se clasificará como resecable, borderline resecable o localmente avanzado irresecable en función de si contacta o no con las principales estructuras vasculares, y de si el contacto es $<$ o $>$ de 180º y, en caso de atrapamiento venoso, si este es o no resecable con cirugía de reconstrucción vascular. Para ello es esencial la evaluación multidisciplinar por radiólogos, especialistas del aparato digestivo,



oncólogos y cirujanos, y que la cirugía se lleve a cabo en centros de alto volumen por un equipo que realice un mínimo de 20 pancreatectomías anuales. La ecografía endoscópica puede también ayudar a definir el grado de afectación vascular por el tumor, a evaluar la afectación linfática regional, así como a confirmar el diagnóstico citológico o histológico definitivo, lo cual es imprescindible si se está considerando un tratamiento oncológico previo a la cirugía (neoadyuvante).

Tabla 1. Estadificación, tratamiento y pronóstico del cáncer de páncreas

Extensión de la enfermedad	Resecable	Borderline resecable	Localmente avanzado	Metastásico
Estadio TNM	I-II	II-III	II-III	IV
Frecuencia	10-15%	10-15%	15-20%	50-55%
Afectación vascular (TC, AMS, VMS, VP)	No afectación arterial ni venosa	Contacto vascular <180° o venoso>180° potencialmente resecable	Atrapamiento arterial >180° o venoso no resecable	Metástasis a distancia
Intención del tto	Curativo	Curativo	Paliativo	Paliativo
Tratamiento	Cirugía y QT adyuvante	QT neoadyuvante seguido de cirugía (o RT si no resecable y M0)	QT neoadyuvante seguido de RT (o cirugía si buena respuesta QT)	QT sistémica
Supervivencia (% a 5 años)	30-35%	10-15%	5-10%	<5%

Abreviaturas de la tabla. M0: sin metástasis a distancia; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

La resección quirúrgica de entrada seguida de un tratamiento con quimioterapia (QT) adyuvante es el tratamiento de elección para los pacientes con cáncer de páncreas resecable y es un tratamiento potencialmente curativo. No obstante, el riesgo de recurrencia después de la cirugía es



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

muy elevado (de aproximadamente un 80% sin tratamiento adyuvante) y la supervivencia a 5 años es inferior al 30-35%. La QT adyuvante (postquirúrgica tras una resección completa) ha demostrado reducir significativamente el riesgo de recidiva tumoral y aumentar la supervivencia de los pacientes en varios ensayos clínicos randomizados.

El tratamiento con QT neoadyuvante (previo a la cirugía), con o sin radioterapia, seguido de una nueva evaluación de la resecabilidad tumoral, es una alternativa terapéutica aceptable en pacientes con enfermedad resecable o borderline resecable. El tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable debido a un compromiso vascular extenso es la terapia sistémica (QT), seguida o no de radioterapia (RT) locorregional. El manejo multidisciplinar del cáncer de páncreas debe también incluir un buen tratamiento de soporte, incluido el tratamiento sintomático y el soporte nutricional y psicológico del paciente.

TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE PANCREAS RESECABLE

La quimioterapia adyuvante recomendada después de una resección quirúrgica completa es el esquema FOLFIRINOX modificado (fluorouracilo, ácido folínico, oxaliplatino e irinotecán) en pacientes con buen estado general y adecuada función hematológica, hepática y renal, o gemcitabina en monoterapia o combinada con capecitabina en individuos con peor estado funcional. La radioterapia adyuvante no está indicada en este contexto porque no mejora los resultados.

La eficacia de la quimioterapia adyuvante con gemcitabina se demostró en el ensayo CONKO-001, en el que 368 pacientes con cáncer de páncreas resecable fueron randomizados tras la cirugía a recibir 6 meses de gemcitabina adyuvante o simplemente a observación tras la cirugía. La supervivencia global fue significativamente superior para los pacientes que recibieron gemcitabina adyuvante (mediana de 22.8 vs 20.2 meses; hazard ratio [HR] 0.76 [IC 95%, 0.61-0.95]). Posteriormente el ensayo de fase 3 ESPAC-4 incluyó 730 pacientes con cáncer de páncreas resecado que fueron aleatorizados a recibir 6 meses de adyuvancia con gemcitabina sola o con gemcitabina más capecitabina. La combinación con capecitabina mejoró significativamente la supervivencia



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

global en comparación con gemcitabina sola (28.0 frente a 25.5 meses; HR 0.82 [IC 95 %, 0.68-0.98]). Más recientemente, en el ensayo PRODIGE-24, 493 pacientes con cáncer de páncreas resecado y el marcador tumoral Ca 19.9 dentro de rango normal fueron aleatorizados a recibir 6 meses de FOLFIRINOX (combinación de irinotecan, oxaliplatino y 5-fluorouracilo) adyuvante o gemcitabina en monoterapia. El tratamiento con FOLFIRINOX postquirúrgico prolongó significativamente la supervivencia global de los pacientes comparado con la gemcitabina adyuvante (54,4 versus 35 meses, HR 0.64 [IC 95 %, 0.48-0.86]). Es de destacar, no obstante, que el pronóstico de los pacientes tratados solo con gemcitabina fue muy superior al observado en ensayos clínicos previos (25.5 meses en ESPAC-4, 20.2 meses en CONKO-001), reflejando la selección en este ensayo de una población de pacientes de mejor pronóstico en general por el excelente estado funcional y la normalización del marcador tumoral requeridos para su inclusión. En base a estos resultados, el esquema FOLFIRINOX es el tratamiento adyuvante estándar de elección en pacientes con buen estado general y adecuada función orgánica, siendo opciones alternativas de inferior eficacia la gemcitabina +/- capecitabina cuando el paciente no está en condiciones de recibir FOLFIRINOX.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE Y PERIOPERATORIO DEL CÁNCER DE PANCREAS RESECABLE Y BORDERLINE RESECABLE

La terapia neoadyuvante, o terapia preoperatoria de un cáncer de páncreas resecable o potencialmente resecable, tiene varias ventajas potenciales, como el tratamiento precoz de la enfermedad metastásica, la mejor tolerancia y el mayor cumplimiento del tratamiento antes de la cirugía (una proporción importante de pacientes no pueden recibir terapia adyuvante por complicaciones post-operatorias), aumentar la tasa de resecciones R0, explorar la quimiosensibilidad "in vivo", y evitar una cirugía mayor en pacientes con pocas probabilidades de beneficiarse de ella como aquellos con progresión precoz de enfermedad. Inicialmente solo se planteaba en pacientes no resecables de entrada, como tratamiento de inducción, si bien algunas guías clínicas ya lo recomiendan en pacientes con enfermedad resecable de alto riesgo (Ca 19.9 muy



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

elevado, tumores o adenopatías regionales grandes, dolor o pérdida de peso significativa). No obstante, la evidencia disponible en este contexto es limitada.

En general, el tratamiento de elección es aquel que haya demostrado una mayor eficacia terapéutica en cuanto a tasas de respuesta tumoral y de supervivencia. Infiriendo datos de la enfermedad metastásica, el tratamiento más eficaz sería el triplete de quimioterapia (FOLFIRINOX o más recientemente, su versión con irinotecan liposomal pegilado, el NALIRINOX), si bien ensayos pequeños randomizados han demostrado similar eficacia terapéutica cuando se ha comparado el FOLFIRINOX con la combinación de gemcitabina y nab-paclitaxel en este contexto, por lo que ambos son esquemas aceptables. Varios ensayos actualmente en marcha ayudarán a esclarecer el esquema óptimo de tratamiento en un futuro cercano.

El papel de la radioterapia en el cáncer de páncreas localizado continúa siendo controvertido. El ensayo PREOPANC incluyó 236 pacientes que fueron aleatorizados a recibir quimio-radioterapia neoadyuvante basada en gemcitabina seguida de cirugía, o cirugía inicial, en ambos casos seguido de gemcitabina adyuvante. La supervivencia fue superior para los pacientes tratados con quimio-radioterapia neoadyuvante (17.6 vs 13.2 meses; HR, 0,62), si bien es difícil establecer si el beneficio fue debido a la administración de la quimioterapia, de la radioterapia o de ambas antes la cirugía, y además la gemcitabina en monoterapia se considera actualmente un tratamiento subóptimo. Otro pequeño ensayo (ALLIANCE A021501) randomizado, que evaluó el tratamiento con FOLFIRINOX perioperatorio con o sin SBRT (radioterapia estereotáctica) neoadyuvante en pacientes con cáncer de páncreas borderline resecable, no demostró que añadir SBRT mejorara el pronóstico de los pacientes.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS LOCALMENTE AVANZADO IRRESECABLE

El tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado irresecable es la poliquimioterapia con esquemas similares a los que se emplean para el tratamiento de la enfermedad metastásica



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

(FOLFIRINOX o gemcitabina y nab-paclitaxel). En este contexto es muy improbable que la enfermedad pueda llegar a hacerse resecable tras un tratamiento de inducción.

El papel de la radioterapia es también controvertido en estos pacientes, sin existir a día de hoy evidencia sólida que demuestre el beneficio de añadir radioterapia convencional al tratamiento sistémico de quimioterapia. No obstante, estrategias innovadoras de irradiación, como las altas dosis de radioterapia con intención "ablative", están siendo actualmente evaluadas en este contexto.



BIBLIOGRAFIA

- Gómez-España MA, Montes AF, Garcia-Carbonero R, Mercadé TM, Maurel J, Martín AM, Pazo-Cid R, Vera R, Carrato A, Feliu J. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021 May;23(5):988-1000.
- Khorana AA, McKernin SE, Berlin J, Hong TS, Maitra A, Moravek C, Mumber M, Schulick R, Zeh HJ, Katz MHG. Potentially Curable Pancreatic Adenocarcinoma: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 10;37(23):2082-2088.
- Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA*. 2021 Sep 7;326(9):851-862.
- Springfield C, Ferrone CR, Katz MHG, Philip PA, Hong TS, Hackert T, Büchler MW, Neoptolemos J. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 Mar 17. doi: 10.1038/s41571-023-00746-1. Epub ahead of print. PMID: 36932224.
- Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhier-Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux JL, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet JB; Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2395-2406.
- Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Guberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Jan 17;297(3):267-77.
- Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluy O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthony A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

(ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Mar 11;389(10073):1011-1024.

- Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, Buijsen J, Busch OR, Creemers GM, van Dam RM, Eskens FALM, Festen S, de Groot JWB, Groot Koerkamp B, de Hingh IH, Homs MYV, van Hooft JE, Kerver ED, Luelmo SAC, Neelis KJ, Nuyttens J, Paardekooper GMRM, Patijn GA, van der Sangen MJC, de Vos-Geelen J, Wilmink JW, Zwinderman AH, Punt CJ, van Eijck CH, van Tienhoven G; Dutch Pancreatic Cancer Group. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 1;38(16):1763-1773.
- Sohal DPS, Duong M, Ahmad SA, Gandhi NS, Beg MS, Wang-Gillam A, Wade JL 3rd, Chiorean EG, Guthrie KA, Lowy AM, Philip PA, Hochster HS. Efficacy of Perioperative Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Mar 1;7(3):421-427.
- Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, Starling N, Tait D, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer*. 2007 Apr 23;96(8):1183-90.

PAGINAS WEB RECOMENDADAS

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines
https://www.nccn.org/guidelines/category_1
- OncologyPRO: The home of ESMO's educational and scientific resources.
<https://oncologypro.esmo.org/>