



UNIVERSIDAD DE NAVARRA
Facultad de Medicina

**Aplicación de Machine Learning y análisis PK/PD a
programas de tratamiento neoadyuvante en pacientes con
adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado**

Pablo Sala Elarre

Pamplona, septiembre de 2019



UNIVERSIDAD DE NAVARRA
Facultad de Medicina

**Aplicación de Machine Learning y análisis PK/PD a
programas de tratamiento neoadyuvante en pacientes con
adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado**

Memoria presentada en la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra por Pablo Sala Elarre para obtener el grado de Doctor en Medicina

Fdo.: Pablo Sala Elarre

Pamplona, septiembre de 2019



UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Facultad de Medicina

Don JAVIER RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, Especialista en Oncología Médica en la Clínica Universidad de Navarra y Doña LEIRE ARBEA MORENO, Especialista en Oncología Radioterápica en la Clínica Universidad de Navarra,

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado “Aplicación de Machine Learning y análisis PK/PD a programas de tratamiento neoadyuvante en pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado”, presentado por Don PABLO SALA ELARRE como Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizado bajo su dirección en la Clínica Universidad de Navarra. Considerando finalizado el trabajo, autorizan su presentación a fin de que pueda ser juzgado y calificado por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firman la presente

Dr. Javier Rodríguez Rodríguez

Dra. Leire Arbea Moreno

Pamplona, septiembre de 2019

A mis padres y mi hermano

A todas esas personas que han aportado
su “granito de arena” a lo largo de este camino

“Learn from yesterday, live for today and hope for tomorrow.

The important thing is not to stop questioning.”

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS

Gracias a la Facultad de Medicina y a la Universidad de Navarra, por su aportación en mi formación académica como médico, y por la posibilidad que me ha otorgado de llevar a cabo este trabajo de tesis doctoral.

Agradezco al Departamento de Oncología Médica de la Clínica Universidad de Navarra la oportunidad que me ha ofrecido para desarrollarme como oncólogo médico, dejando su sello de profesionalidad que nunca olvidaré a lo largo de mi carrera profesional.

Al director del Departamento de Oncología Médica, el Dr. Ignacio Gil Bazo, por la confianza puesta en mí, y por su apoyo y disponibilidad constante.

A mi director de tesis doctoral, Javier Rodríguez, por su inmensa paciencia, por saber tranquilizarme en los momentos acelerados y saber motivarme en los momentos bajos, por su respaldo incondicional tanto en lo profesional como en lo personal, y por enseñarme tanto, durante el desarrollo de este trabajo y a lo largo de mi formación como oncólogo.

A mi subdirectora de tesis doctoral, Leire Arbea, por saber transmitirme su pasión por la docencia, por sus sabios consejos, y por saber sacar una carcajada hasta de las situaciones más cotidianas.

Al Área de Oncología Gastrointestinal, por estar ahí. Gracias a Mariano Ponz por su disposición y generosidad cuando más hacía falta. Gracias a Ana Chopitea por entenderme tan bien y por “arrimar el hombro” siempre que lo he necesitado. Gracias a Yohanna, por su labor en la sombra actualizando el seguimiento de los pacientes y por tener siempre palabras de ánimo. Gracias a Silvia y Elisa por su compañía en el día a día, haciendo fácil lo difícil.

A la Unidad de Registro de Tumores, por ayudarme a poner en marcha este trabajo desde los inicios.

A Oscar Fernández-Hidalgo y Carlos Garzón por ser un ejemplo a seguir, y el motivo por el cual decidí emprender el camino de la oncología.

A Azucena Aldaz, por su tiempo y dedicación a la hora de resolver cualquier duda o pregunta que se presentara.

A Esther Oyaga, por introducirme en el mundo del Machine Learning y por su ayuda a la hora de entender los detalles de los modelos matemáticos.

A mis compañeros de residencia, esos “completos desconocidos” que el MIR colocó en mi camino y que a lo largo de los años se han convertido en “completamente imprescindibles”. Sin su apoyo diario este camino no habría sido posible.

Gracias a mis amigos no médicos, por ayudarme a tener siempre los pies en la tierra y reafirmarme en lo cierto de la expresión de que “no es buen médico quien solo medicina sabe”.

Gracias a mis amigos médicos, por hacerme sentir arropado y saber valorar mejor que nadie el esfuerzo de este trabajo de tesis doctoral.

Gracias a mi familia, por entender mis ausencias y los momentos no compartidos, por celebrar alegrías cuando las cosas funcionan, por aguantar al pie del cañón cuando las cosas se tuercen, y por su ayuda incondicional.

Y por último, un especial agradecimiento a los pacientes, quienes me han enseñado a valorar lo esencial en la vida.

ABREVIATURAS

(m)SG:(mediana de) Supervivencia global
(m)SLP: (mediana de) Supervivencia libre de progresión
3D-RT: Radioterapia externa tridimensional
5-FU: 5-Fluorouracilo
a: Años
ABC: Área bajo la curva
ADN: Ácido desoxirribonucleico
AHC: Arteria hepática común
AJCC: American Joint Committee on Cancer
AMS: Arteria mesentérica superior
ARN: Ácido ribonucleico
CAP: Colegio Americano de Patólogos
cm: Centímetros
CP: Cáncer de páncreas
CTV: "Clinical tumor volume" o Volumen diana clínico
Curva ROC: Curva Receiver Operating Characteristic
Desv. Típica: Desviación típica
dl: Decilitro
DPD: Dihidropirimidina deshidrogenasa
E: Especificidad
ECOG: Escala funcional Eastern Cooperative Oncology Group
FN: Falsos negativos
FP: Falsos positivos
G-CSF: Factores estimulantes de colonias granulocíticas
GGTP: Enzima hepática Gamma glutamil transpeptidasa
GOT: Enzima hepática Aspartato aminotransferasa
GPT: Enzima hepática Alaninoamino transferasa
GTV: "Gross tumor volume" o Volumen tumoral macroscópico
Gy: Gray
h: Hora
HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución
HR: Hazard ratio
I: Irrescable
IC: Intervalo de confianza
IMC: Índice de Masa Corporal
IMRT: Radioterapia de intensidad modulada

kg: Kilogramo
L: Litro
LDH: Lactato deshidrogenasa
LNR: "Lymph node ratio" o Ratio de afectación ganglionar
m: Meses
m²: Metro cuadrado
Max: Máximo
mcg: Microgramo
MDRD: "Modification of Diet in Renal Disease", fórmula para calcular el filtrado glomerular
MDSCs: "Myeloid-derived suppressor cells" o Células mieloides supresoras
Método BSA: "Body Surface Area", posología basada en la superficie corporal del paciente
mg: Miligramo
Min: Mínimo
min.: Minuto
ml: Mililitro
mm: Milímetro
MSKCC: Hospital Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MV: Megavoltios
n: Número de pacientes
Nº: Número
NA: No alcanzado
OMS: Organización Mundial de la Salud
P-QT: Poli-quimioterapia
Valor p: Probabilidad correspondiente al estadístico de ser posible bajo la hipótesis nula
PAAF: Punción-aspiración con aguja fina
PD: Farmacodinámica
Per 25: Percentil 25
Per 75: Percentil 75
PK: Farmacocinética
PNA: Protocolo neoadyuvante
PR: Potencialmente resecable
QRT: Quimio-radioterapia
QT: Quimioterapia
R: Resecable
r.p.m.: Revoluciones por minuto
R0: Cirugía R0, con márgenes libres de enfermedad
R1: Cirugía R1, con márgenes microscópicamente afectos
RCPATH: Real Colegio de Patólogos Británicos

RT: Radioterapia
RVN: Razón de verosimilitud negativa
RVP: Razón de verosimilitud positiva
S: Sensibilidad
SBRT: Radioterapia estereotáxica
TA: Tasa de acierto
TC: Tronco celíaco
Tregs: Células T reguladoras
U: Uracilo
UH2: Dihidrouracilo
UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer
Var: Varianza
VCI: Vena cava inferior
VMS: Vena mesentérica superior
VN: Verdaderos negativos
VP: Verdaderos positivos
VPN: Valor predictivo negativo
VPP: Valor predictivo positivo
VPT: Vena porta
vs.: Versus

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	9
ABREVIATURAS	11
ÍNDICE	15
I. INTRODUCCIÓN	21
1 CÁNCER DE PÁNCREAS	22
1.1 GENERALIDADES	22
1.2 CRITERIOS DE RESECABILIDAD	25
1.3 CLASIFICACIÓN TNM	27
1.4 CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE	28
1.4.1 <i>CIRUGÍA</i>	28
1.4.2 <i>ADYUVANCIA</i>	30
1.4.2.1 Quimioterapia adyuvante	30
1.4.2.2 Quimio-radioterapia adyuvante	35
1.4.3 <i>NEOADYUVANCIA</i>	36
1.4.3.1 Justificación teórica del empleo de neoadyuvancia	36
1.4.3.2 Desventajas potenciales del empleo de neoadyuvancia	38
1.4.3.3 Evidencia científica disponible sobre el empleo de neoadyuvancia en cáncer de páncreas resecable	39
1.5 CÁNCER DE PÁNCREAS LOCALMENTE AVANZADO	42
1.5.1 <i>NEOADYUVANCIA</i>	43
1.5.1.1 Reconversión de la resecabilidad	43
1.5.1.2 Evidencia científica disponible sobre el empleo de neoadyuvancia en cáncer de páncreas localmente avanzado	44
1.5.2 <i>CIRUGÍA</i>	47
2 MODELIZACIÓN EN ONCOLOGÍA	49
3 OPTIMIZACIÓN POSOLÓGICA DEL 5-FLUOROURACILO BASADA EN PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS	50
3.1 ESTRUCTURA QUÍMICA DEL 5-FLUOROURACILO	50
3.2 RUTA METABÓLICA DEL 5-FLUOROURACILO	51
3.3 JUSTIFICACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN DEL 5-FLUOROURACILO	56
3.4 EVIDENCIA CIENTÍFICA DISPONIBLE SOBRE LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DEL 5-FLUOROURACILO	56

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
1 HIPÓTESIS	61
2 OBJETIVOS	62
III. MATERIAL Y MÉTODOS	65
1 ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE	68
1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	68
1.2 TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	68
1.2.1 <i>Poli-quimioterapia neoadyuvante</i>	68
1.2.2 <i>Quimio-radioterapia neoadyuvante</i>	70
1.2.3 <i>Cirugía</i>	71
1.3 TOXICIDAD SECUNDARIA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	71
1.4 ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO.....	71
1.5 TRATAMIENTO ADYUVANTE	72
1.6 SEGUIMIENTO	72
1.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	73
2 ANÁLISIS “IN SILICO” MEDIANTE ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING PARA GENERAR UN MODELO POBLACIONAL DE PREDICCIÓN INDIVIDUAL DE RECAÍDA A 2 AÑOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECADOS TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.....	74
2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	74
2.2 SELECCIÓN DE VARIABLES	75
2.3 ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING EMPLEADOS	77
2.4 INDICADORES	79
2.5 VALIDACIÓN INTERNA DEL MODELO.....	81
2.6 VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO.....	82
3 ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DEL 5-FLUOROURACILO ADMINISTRADO DENTRO DEL ESQUEMA mFOLFOXIRI EN CÁNCER DE PÁNCREAS	83
3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	83
3.2 SELECCIÓN DE VARIABLES	84
3.3 DETERMINACIÓN DEL PERFIL ENZIMÁTICO DEL PACIENTE	85

3.4	PROTOCOLO DE PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE 5-FLUOROURACILO.....	85
3.5	PROTOCOLO DE EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS	86
3.6	ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS INDIVIDUALES DE 5-FLUOROURACILO.....	87
3.7	RELACIÓN FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÁMICA DEL 5-FLUOROURACILO.....	88
	3.7.1 <i>Relación entre parámetros farmacocinéticos del 5-Fluorouracilo y eficacia</i>	88
	3.7.2 <i>Relación entre parámetros farmacocinéticos del 5-Fluorouracilo y toxicidad</i>	88
3.8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	88
IV.	RESULTADOS	91
1	ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE	94
1.1	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	94
1.2	CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE MULTIMODAL ..	96
1.3	DATOS QUIRÚRGICOS Y RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS.....	98
1.4	PERFIL DE TOXICIDAD.....	99
	1.4.1 <i>Toxicidad relacionada con la poli-quimioterapia neoadyuvante</i>	100
	1.4.2 <i>Toxicidad relacionada con la quimio-radioterapia neoadyuvante</i>	101
	1.4.3 <i>Morbilidad asociada a la cirugía</i>	102
1.5	ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA	103
	1.5.1 <i>Estudio de la supervivencia en términos generales</i>	103
	1.5.2 <i>Estudio de la supervivencia en función del cumplimiento del protocolo</i>	104
	1.5.3 <i>Estudio de la supervivencia en función del esquema de poli-quimioterapia empleado</i>	106
	1.5.4 <i>Estudio de la supervivencia en función de parámetros anatomopatológicos</i>	108
	1.5.4.1 CAP	108
	1.5.4.2 Afectación ganglionar.....	108
	1.5.4.3 Invasión vascular	108
	1.5.4.4 Invasión perineural.....	108
	1.5.4.5 Márgenes quirúrgicos.....	109
1.6	PATRONES DE RECAÍDA Y TRATAMIENTOS POSTERIORES	109

2 ANÁLISIS “IN SILICO” MEDIANTE ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING PARA GENERAR UN MODELO POBLACIONAL DE PREDICCIÓN INDIVIDUAL DE RECAÍDA A 2 AÑOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECADOS TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.....	110
2.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	110
2.2 ESTUDIO PRELIMINAR EXPLORATORIO	111
2.3 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES PRE-SELECCIONADAS ..	113
2.4 ENTRENAMIENTO DE LOS ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING	122
2.4.1 <i>Regresión Logística</i>	122
2.4.2 <i>Árbol de Decisión</i>	124
2.4.3 <i>Random Forest</i>	126
2.4.4 <i>Máquina de Vector Soporte</i>	128
2.4.5 <i>K-Vecinos Cercanos</i>	130
2.5 INTERPRETACIÓN DE LOS ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING.....	132
2.6 VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO BASADO EN EL ALGORITMO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	133
2.6.1 <i>Características de la cohorte de validación</i>	133
2.6.2 <i>Validación externa</i>	135
3 ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DEL 5-FLUOROURACILO ADMINISTRADO DENTRO DEL ESQUEMA mFOLFOXIRI EN CÁNCER DE PÁNCREAS	136
3.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	136
3.2 CARACTERÍSTICAS DEL 5-FLUOROURACILO.....	138
3.2.1 <i>Extracción y análisis de muestras para estimación de parámetros farmacocinéticos</i>	138
3.2.2 <i>Valores de ABC alcanzados</i>	139
3.2.3 <i>Ajuste posológico en función de los valores de ABC</i>	142
3.3 RELACIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DEL 5-FLUOROURACILO.....	145
3.3.1 <i>Eficacia</i>	145
3.3.1.1 <i>Supervivencia libre de progresión</i>	145
3.3.1.2 <i>Supervivencia global</i>	150
3.3.2 <i>Toxicidad</i>	153
3.3.2.1 <i>Asociación estadística entre ABC y toxicidad máxima registrada a lo largo del tratamiento</i>	153
3.3.2.2 <i>Asociación estadística entre ABC y toxicidad individual de cada ciclo concreto</i>	159

V. DISCUSIÓN	163
1 ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE	165
1.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	165
1.2 JUSTIFICACIÓN DEL USO DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	165
1.2.1 <i>Radioterapia o quimio-radioterapia neoadyuvante</i>	166
1.2.2 <i>Quimioterapia neoadyuvante</i>	169
1.2.3 <i>Tratamiento neoadyuvante multimodal: quimioterapia y quimio-radioterapia</i>	169
1.2.4 <i>Impacto de la neoadyuvancia en cáncer de páncreas resecable</i>	170
1.3 JUSTIFICACIÓN DEL USO DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE MULTIMODAL INTENSIVO EN NUESTRO TRABAJO	171
1.4 POTENCIALES DESVENTAJAS DEL EMPLEO DE NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE	174
1.5 EMPLEO DE ADYUVANCIA TRAS NEOADYUVANCIA	174
1.6 DATOS DE TOXICIDAD	175
1.7 DATOS OPERATORIOS.....	179
1.8 DATOS DE SUPERVIVENCIA	180
1.9 PATRONES DE RECURRENCIA.....	185
2 ANÁLISIS “IN SILICO” MEDIANTE ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING PARA GENERAR UN MODELO POBLACIONAL DE PREDICCIÓN INDIVIDUAL DE RECAÍDA A 2 AÑOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECADOS TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.....	186
2.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	186
2.2 JUSTIFICACIÓN DEL DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO DE RECAÍDA BASADO EN ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING EN EL CONTEXTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS.....	187
2.2.1 <i>¿Por qué Machine Learning?</i>	187
2.2.2 <i>¿Por qué predicción de recaída a 2 años?</i>	187
2.3 IMPACTO PRONÓSTICO INDIVIDUAL DE LAS 4 VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO PREDICTIVO	188
2.3.1 <i>Factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF)</i>	189
2.3.2 <i>Número de ganglios linfáticos resecados</i>	191
2.3.3 <i>Invasión perineural</i>	192
2.3.4 <i>Márgenes quirúrgicos</i>	193

2.4 TASA DE ACIERTO DEL MODELO BASADO EN REGRESIÓN LOGÍSTICA, VALIDACIÓN INTERNA Y VALIDACIÓN EXTERNA.....	194
2.5 IMPLICACIONES PRÁCTICAS DEL EMPLEO DEL MODELO	195
2.6 LIMITACIONES Y FUTURO	195
3 ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DEL 5-FLUOROURACILO ADMINISTRADO DENTRO DEL ESQUEMA mFOLFOXIRI EN CÁNCER DE PÁNCREAS	196
3.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	196
3.2 CARACTERÍSTICAS DEL 5-FLUOROURACILO.....	197
VI. CONCLUSIONES	201
VII. ANEXO	205
VIII.BIBLIOGRAFÍA	211

I. INTRODUCCIÓN

1 CÁNCER DE PÁNCREAS

1.1 GENERALIDADES

El cáncer de páncreas (CP) constituye la cuarta causa de muerte por cáncer en Europa y Estados Unidos, y se espera que se convierta en la segunda para el año 2030 en países Occidentales.^{1,2} Durante el año 2019 se estima una incidencia de cáncer de páncreas en Estados Unidos de 56.770 personas,¹ y en España de 8.169 personas.³ Aproximadamente, el 50% de los pacientes con CP presentan enfermedad metastásica al diagnóstico, mientras que tan solo el 10-20% se consideran resecables.

El pronóstico actual del paciente con CP es ominoso, presentando en conjunto una supervivencia global a 5 años del 9%.¹ La mediana de supervivencia global (SG) varía en función del grado de resecabilidad, el estadio tumoral y el abordaje terapéutico planteado (Figura 1).

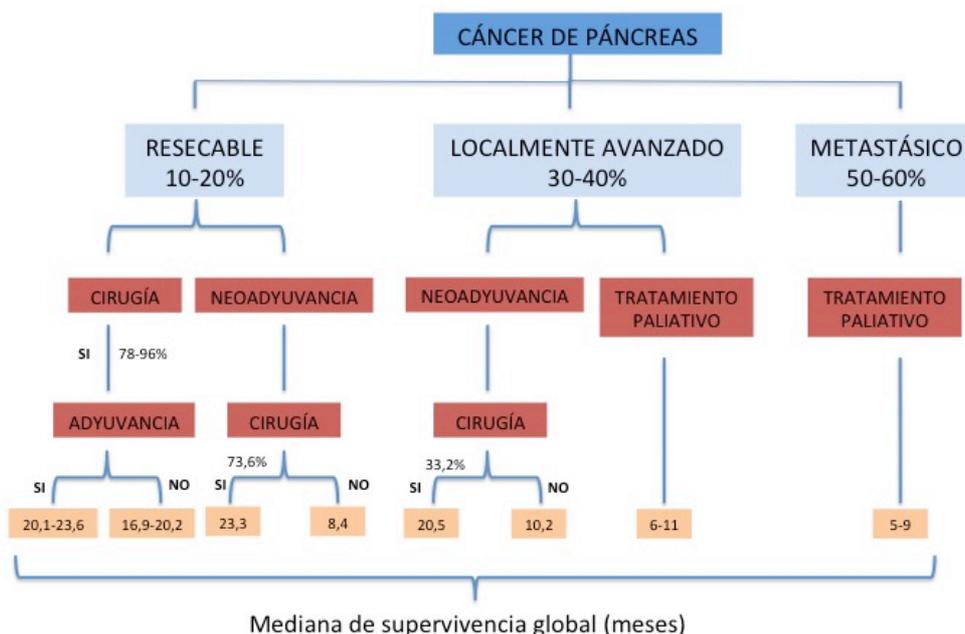


Figura 1: Medianas de supervivencia global y tasas de resección de los diferentes grupos de pacientes con cáncer de páncreas (adaptado del meta-análisis de Gillen et al).⁴

Entre los diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer de páncreas encontramos: la edad (la mayoría de los pacientes son diagnosticados a partir de los 50 años), el tabaco (principal carcinógeno ambiental relacionado con el CP, que duplica o incluso triplica el riesgo de desarrollar la enfermedad en comparación con no-fumadores), la obesidad, el sedentarismo, determinados factores dietéticos (alta ingesta de grasas saturadas, baja ingesta de vegetales y fruta, alta ingesta de carne roja, elevado consumo de alcohol,...), la diabetes mellitus, el grupo sanguíneo A, B o AB,... Adicionalmente, hasta el 10% de los casos de cáncer de páncreas tienen una historia familiar asociada.^{5,6}

Desde el punto de vista anatomopatológico, la neoplasia maligna de páncreas más frecuente (75% - 80% de los casos) es el adenocarcinoma, el cual se caracteriza por presentar un patrón neoplásico glandular atípico. Sin embargo, uno de los aspectos más característicos de esta patología es el abundante y denso estroma que lo rodea. Tanto la formación de este estroma (basada en la secreción de colágeno y diferentes componentes de la matriz extracelular no-colagénicos) como el remodelado del mismo (mediante la acción de metaloproteinasas) es dependiente de las células estrelladas pancreáticas, las cuales a su vez son estimuladas por diferentes factores de crecimiento. Estas células también ejercen otros papeles dentro del microambiente tumoral: inhiben la apoptosis de las células neoplásicas, favorecen el desarrollo de células madre cancerígenas responsables de la quimiorresistencia (y por tanto del desarrollo de recurrencias), favorecen la proliferación de células endoteliales (y por tanto promueven la angiogénesis), y también favorecen la evasión del sistema inmune mediante el reclutamiento de células inmunosupresoras (Tregs, MDSCs,...). En conjunto, este estroma tumoral ejerce un papel de barrera mecánica que protege al tumor de la acción de los diferentes fármacos anti-neoplásicos empleados, pero además, constituye un compartimento dinámico donde se expresan múltiples proteínas que por sí mismas otorgan resistencia a muchos de éstos fármacos.^{5,6}

A nivel molecular, el 90% de los pacientes con cáncer de páncreas presentan una mutación activadora del oncogen KRAS, el 95% una mutación inactivadora del gen CDKN2A, entre el 50% y el 75% mutaciones a nivel de TP53, y hasta en el 50% de los casos se identifica una pérdida del gen DPC4.⁵ No obstante, hasta la fecha, ninguna de estas mutaciones suponen una diana terapéutica efectiva en el

tratamiento del CP.⁶ Sin embargo, recientemente han sido comunicados los resultados preliminares del empleo de un inhibidor de KRAS^{G12C}, identificándose actividad anti-tumoral con un perfil de toxicidad tolerable en pacientes con tumores positivos para dicha mutación, pre-tratados.⁷

En la última década, diferentes grupos de trabajo han intentado identificar subgrupos de CP atendiendo a su perfil molecular con intención de establecer marcadores pronósticos y predictivos. Para ello se han empleado de forma combinada técnicas de secuenciación masiva y análisis transcriptómicos. En 2011, Collisson et al. describieron 3 subtipos de CP (clásico, cuasi-mesenquimal y exocrino).⁸ En 2015, Moffitt et al. identificaron dos firmas génicas específicas de células tumorales pancreáticas (clásico y basal, asociando este último un peor pronóstico) y otras dos firmas génicas específicas del estroma tumoral pancreático (normal y activado).⁹ Por último, en 2016, Bailey et al. describieron 4 subtipos moleculares de cáncer de páncreas:¹⁰

- **Subtipo escamoso:** se asocia a mutaciones en TP53 y KDM6A, así como a una hipermetilación y “downregulation” de los genes que gobiernan la determinación endodérmica, desencadenando una pérdida de la misma, y por tanto, de la diferenciación pancreática. Este subtipo es el que presenta un peor pronóstico, al igual que ocurría con el subtipo “basal” descrito en el trabajo de Moffitt et al.
- **Subtipo progenitor pancreático:** se caracteriza por una expresión predominante de los genes involucrados en el desarrollo pancreático precoz como FOXA2/3, PDX1 y MNX1. Este subtipo comparte características con el subtipo “clásico” descrito en los trabajos de Collisson et al. y Moffitt et al.
- **Subtipo ADEX:** caracterizado por una “upregulation” de los genes involucrados en el desarrollo y diferenciación pancreática tardía, como son las vías moleculares implicadas en la activación de KRAS y en la diferenciación tanto exocrina (NR5A2 y RBPJL) como endocrina (NEUROD1 y NKX2-2).

- **Subtipo inmunogénico:** en el que destaca una alteración de las vías moleculares implicadas en la supresión de la inmunidad adquirida.

A pesar del impacto pronóstico observado para ciertos subtipos moleculares, su repercusión en la práctica clínica diaria así como las implicaciones predictivas de estos subgrupos moleculares están aun hoy por definir.

1.2 CRITERIOS DE RESECABILIDAD

La determinación de la resecabilidad del cáncer de páncreas representa un importante reto en el momento del diagnóstico, por sus implicaciones terapéuticas y pronósticas, dado que la cirugía continúa siendo el único tratamiento potencialmente curativo.

Históricamente ha existido cierta heterogeneidad de criterios a la hora de clasificar al 30% de pacientes con CP localmente avanzado (potencialmente resecable e irresecable). Esta falta de uniformidad se debe en parte a la subjetividad derivada de la experiencia clínica y técnica tanto de radiólogos como de cirujanos, un hecho que ha dificultado la extrapolación de conclusiones comparativas entre diferentes estudios. Con intención de unificar los criterios de clasificación, en 2014 el International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) estableció las definiciones para enfermedad potencialmente resecable e irresecable,¹¹ apoyándose en los estándares de las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (Tabla 1).^{12,13} En nuestra serie, utilizamos los criterios publicados por estas guías (NCCN) para definir la resecabilidad de las lesiones pancreáticas.

RESECABILIDAD	ARTERIAL	VENOSA
RESECABLE	<ul style="list-style-type: none"> - No contacto con tronco celíaco (TC), arteria mesentérica superior (AMS) ni arteria hepática común (AHC). 	<ul style="list-style-type: none"> - No contacto con vena mesentérica superior (VMS) ni vena porta (VP). - Contacto con VMS o VP $\leq 180^\circ$ sin irregularidad de la pared del vaso.
POTENCIALMENTE RESECABLE	<p><u>Cabeza/Proceso Uncinado:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Contacto con AHC sin extensión a TC ni a bifurcación de arteria hepática. - Contacto con AMS $\leq 180^\circ$. - Contacto con variante anatómica arterial que altere los planos quirúrgicos. <p><u>Cuerpo/Cola:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Contacto con TC $\leq 180^\circ$. - Contacto con TC $>180^\circ$ sin extensión a aorta ni a arteria gastroduodenal (permitiendo una cirugía con técnica Appleby modificado). 	<ul style="list-style-type: none"> - Contacto con VMS o VP $\leq 180^\circ$ con irregularidad de la pared del vaso o trombosis venosa, pero con adecuada vasculatura proximal y distal al punto de infiltración. - Contacto con VMS o VP $>180^\circ$. - Contacto con vena cava inferior (VCI).
IRRESECABLE	<p><u>Cabeza/Proceso uncinado:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Contacto con AMS o TC $>180^\circ$. <p><u>Cuerpo/Cola:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Contacto con AMS o TC $> 180^\circ$. - Contacto con TC que se extiende a aorta. 	<p><u>Cabeza/Proceso uncinado:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - VMS o VP irreconstruible por infiltración tumoral o trombosis. - Contacto con drenaje más proximal de la rama yeyunal a la VMS. <p><u>Cuerpo/Cola:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - VMS o VP irreconstruible por infiltración tumoral o trombosis.

Tabla 1: Criterios de resecabilidad del cáncer de páncreas.

1.3 CLASIFICACIÓN TNM

En la actualidad, la clasificación TNM vigente de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) es la octava edición, de 2017. Sin embargo, nuestra serie incluye a pacientes diagnosticados de CP hasta noviembre de 2016, por lo que el estadiaje de los pacientes con cáncer de páncreas incluidos en nuestro trabajo se estableció de acuerdo a la séptima edición de la AJCC de 2010, atendiendo a los siguientes criterios:

Tumor primario (T):

Tx: Tumor primario no puede ser evaluado.

T0: No existe evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma in situ.

T1: Tumor limitado al páncreas, con una dimensión igual o menor de 2 cm.

T2: Tumor limitado al páncreas, con una dimensión mayor de 2 cm.

T3: Tumor que sobrepasa el páncreas, pero sin infiltrar el tronco celíaco ni la arteria mesentérica superior.

T4: Tumor que infiltra el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior.

Ganglios linfáticos regionales (N):

Nx: Ganglios linfáticos no valorables.

N0: Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1 o N+: Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.

Metástasis a distancia (M):

M0: Ausencia de metástasis a distancia.

M1: Presencia de metástasis a distancia.

1.4 CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE

En este grupo se engloban aquellos pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas que, atendiendo a los criterios definidos en el apartado 1.2 de Introducción, son candidatos a cirugía en el momento del diagnóstico. El abordaje quirúrgico continúa siendo el único tratamiento potencialmente curativo en CP. Sin embargo, incluso en aquellos pacientes tratados con cirugía, el pronóstico sigue siendo desalentador, con medianas de supervivencia global de entre 16,9 y 20,2 meses,⁴ y una supervivencia global a 5 años del 10,4%.¹⁴ Por este motivo, el manejo estándar en estos pacientes consiste en cirugía seguido de quimioterapia adyuvante, valorando la administración de radioterapia adyuvante en aquellos pacientes con márgenes quirúrgicos afectos (cirugía R1) o en aquellos con infiltración ganglionar locorregional (pN+).¹⁵ No obstante, en la última década, diferentes estudios retrospectivos han evaluado el uso de esquemas de neoadyuvancia en el contexto de enfermedad resecable, con resultados prometedores. Así, la última versión de las guías NCCN contempla como alternativa terapéutica la administración de neoadyuvancia en los pacientes con cáncer de páncreas resecable de alto riesgo (tumores primarios de gran tamaño, ganglios linfáticos locorregionales aumentados de tamaño, valores muy elevados del marcador tumoral CA 19.9, pérdida de peso excesiva, o clínica de dolor muy intenso).¹²

1.4.1 CIRUGÍA

El principal objetivo de la cirugía del CP es conseguir márgenes quirúrgicos libres de enfermedad (cirugía R0), dada su importancia pronóstica en términos de riesgo de recaída. Sin embargo, existe una gran controversia en la definición anatómica de los márgenes y en los criterios microscópicos que determinan la positividad de los mismos.

Desde el punto de vista macroscópico, los márgenes de resección más relevantes se agrupan en: márgenes de transección (margen de cuello pancreático, margen de conducto biliar, margen duodenal proximal y margen duodenal distal), y márgenes de resección circunferencial (superficie pancreática anterior, superficie pancreática posterior y margen medial)¹⁶ (Figura 2). Sin embargo, la terminología empleada para describir cada margen varía en los diferentes estudios publicados.¹⁷

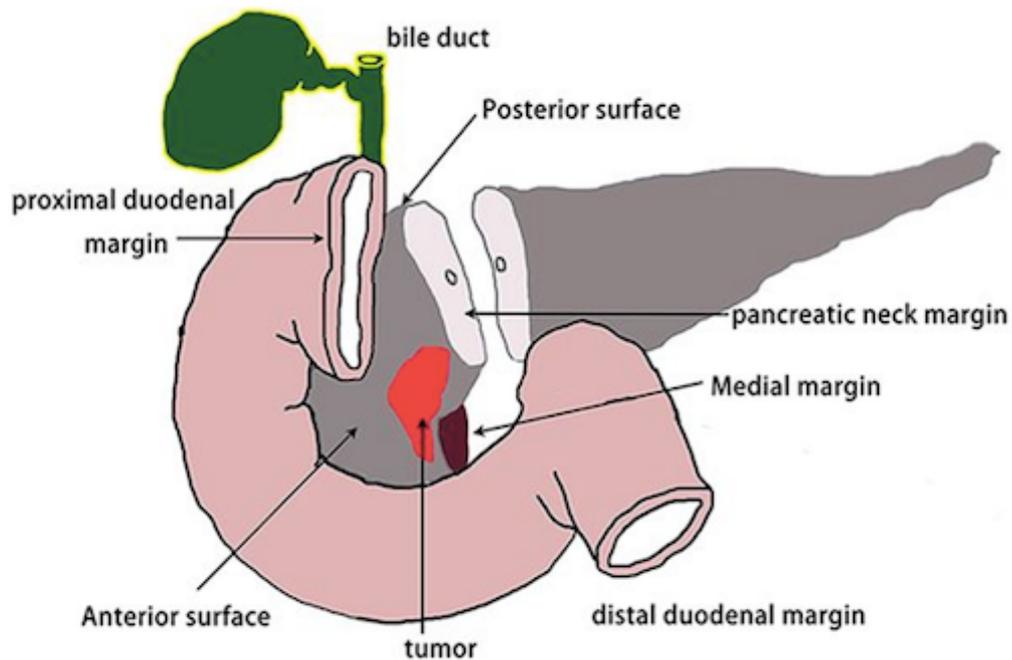


Figura 2: Localización anatómica de los diferentes márgenes de resección quirúrgica en la cirugía de cáncer de páncreas.¹⁸

Desde el punto de vista microscópico, la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) considera R1 la presencia de una o más células tumorales en el propio margen de resección (regla de los 0 mm). Por otro lado, el Real Colegio de Patólogos Británicos (RCPATH) considera R1 la presencia de células tumorales dentro del primer mm que rodea al propio margen de resección (regla de 1 mm).¹⁹ Esta discordancia podría justificar la variabilidad en los porcentajes de márgenes quirúrgicos libres (cirugía R0) y márgenes quirúrgicos afectados (cirugía R1) entre los distintos estudios publicados.¹⁶ De hecho, la aplicación de los criterios del RCPATH aumenta las tasas de cirugías R1 entre 1,3 y 1,8 veces en comparación con los criterios utilizados por la UICC.²⁰⁻²² Además, existe una marcada divergencia entre los porcentajes de cirugías R1 y las tasas de recaída objetivadas.²³ En este sentido, algunos estudios sugieren que un margen quirúrgico afecto más que predecir recurrencia locorregional es indicativo de una biología tumoral agresiva, con el consiguiente riesgo de presentar enfermedad micrometastásica.²⁴

El abordaje quirúrgico depende de la localización anatómica del cáncer de páncreas. En aquellos tumores localizados en la cabeza pancreática se realiza una

duodenopancreatectomía cefálica (cirugía de Whipple). Cuando la lesión tumoral se localiza en la cola pancreática se lleva a cabo una pancreatectomía distal con esplenectomía. La pancreatectomía total se reserva únicamente para aquellos casos en los que el tumor presenta una localización central o bien afecta a la práctica totalidad de la glándula pancreática,²⁵ ya que se sabe que una cirugía más agresiva o extensa no se correlaciona con mejor supervivencia, pero sí con mayor morbilidad posoperatoria. Adicionalmente, en todos los pacientes se realiza una linfadenectomía locorregional.

El riesgo de complicaciones asociadas a la cirugía del CP se considera aceptablemente bajo (<40% de morbilidad hospitalaria y <5% de mortalidad en centros con experiencia y alto volumen de pacientes).^{26,27} El número de reingresos hospitalarios tras la cirugía se relaciona más con factores dependientes del paciente que con factores hospital- o cirujano-dependientes.²⁸

Los malos resultados en términos de supervivencia a largo plazo con un enfoque quirúrgico exclusivo han llevado al desarrollo de diferentes estrategias de tratamiento multidisciplinar, ya sea en el contexto adyuvante o neoadyuvante.²⁹

1.4.2 ADYUVANCIA

La administración de tratamiento de quimioterapia adyuvante tras la cirugía forma parte del manejo estándar del cáncer de páncreas resecable,³⁰ independientemente de los hallazgos anatomopatológicos identificados en la pieza quirúrgica (bien sea cirugía R0 o R1). De manera adicional se puede valorar la administración de quimio-radioterapia adyuvante, pero en este caso, su indicación se reserva a aquellos pacientes con cirugías R1 o con afectación ganglionar en la pieza quirúrgica.¹⁵

1.4.2.1 Quimioterapia adyuvante

En las dos últimas décadas, varios estudios randomizados fase III han analizado el empleo de quimioterapia adyuvante (inicialmente mono-quimioterapia basada en Gemcitabina o 5-Fluorouracilo, y más adelante combinaciones de poli-quimioterapia como Gemcitabina-Capecitabina o FOLFOXIRI). En todos los casos se ha identificado un impacto favorable en términos de supervivencia (Tabla 2).

El estudio fase III randomizado CONKO-001 comparó el uso de quimioterapia adyuvante con 6 ciclos de Gemcitabina (1.000 mg/m² días +1, +8 y +15 cada 28 días) frente a observación. Se identificó una mejoría estadísticamente significativa a favor de la administración de adyuvancia, tanto en términos de mediana de supervivencia libre de progresión (13,4 vs. 6,7 meses; HR 0,55; p < 0,001) como de mediana de supervivencia global (22,8 vs. 20,2 meses; HR 0,76; p = 0,01). El impacto en supervivencia global fue notable a largo plazo, siendo la supervivencia a 5 y 10 años del 20,7% y 12,2% para el grupo tratado con adyuvancia, y del 10,4% y 7,7% para el grupo que no la recibió.¹⁴

En el estudio fase III randomizado ESPAC-1, se aleatorizó a los pacientes intervenidos de cáncer de páncreas a 4 grupos de abordaje posoperatorio (quimioterapia adyuvante, quimio-radioterapia adyuvante, quimioterapia seguido de quimio-radioterapia adyuvante y observación). Sobre estos 4 grupos se realizó un diseño factorial 2 x 2, para comparar el empleo de quimioterapia adyuvante (incluyendo en este primer grupo tanto a los pacientes asignados a quimioterapia adyuvante como a los que recibieron quimioterapia adyuvante seguido de quimio-radioterapia adyuvante) frente a no emplearla (incluyendo en este segundo grupo tanto a los pacientes asignados a quimio-radioterapia adyuvante como a los que únicamente fueron aleatorizados a observación). El esquema de quimioterapia adyuvante empleado consistía en 6 ciclos de 5-Fluorouracilo (425 mg/m² días +1 a +5 cada 28 días, precedido de 20 mg/m² de Leucovorin). Aquellos pacientes que recibieron solo quimioterapia adyuvante presentaron una mediana de supervivencia global de 21,6 meses, con una supervivencia global a 5 años del 29%. Este beneficio a favor del uso de quimioterapia adyuvante (p = 0,02 para SLP y p = 0,009 para SG) fue independiente del empleo de otros tratamientos adyuvantes complementarios.³¹

Ante estos resultados, se llevó a cabo el estudio randomizado fase III ESPAC-3 que comparó el uso de los dos esquemas de quimioterapia adyuvante propuestos en los estudios previos: 6 ciclos de Gemcitabina (1.000 mg/m² días +1, +8 y +15 cada 28 días) frente a 6 ciclos de 5-Fluorouracilo (425 mg/m² días +1 a +5 cada 28 días, precedido de 20 mg/m² de Leucovorin). No se identificaron diferencias entre ambos esquemas terapéuticos, ni en supervivencia libre de progresión (14,3 vs. 14,1 meses; HR 0,96; p = 0,53) ni en supervivencia global (23,6 vs. 23 meses; HR 0,94;

$p = 0,39$). Sin embargo, se describió una mejor tolerancia terapéutica con el uso de Gemcitabina adyuvante, aunque esta diferencia no presentó un impacto en la calidad de vida de los pacientes incluidos en el estudio.³²

Respecto al empleo de combinaciones de quimioterapia adyuvante, el estudio fase III randomizado ESPAC-4 comparó la administración de 6 ciclos de Gemcitabina (1.000 mg/m^2 días +1, +8 y +15 cada 28 días) frente a la combinación de 6 ciclos de Gemcitabina (1.000 mg/m^2 días +1, +8 y +15 cada 28 días) junto con Capecitabina (1.660 mg/m^2 día +1 a +21 cada 28 días). La mediana de supervivencia global favoreció el empleo de la combinación (28 vs. 25,5 meses; HR 0,82; $p = 0,032$). Este beneficio fue especialmente llamativo en el subgrupo de pacientes que habían conseguido una cirugía R0 (HR 0,68). La supervivencia global a 1 y 2 años fue del 84,1% y 53,8% para la combinación de Gemcitabina y Capecitabina adyuvante, y del 80,5% y 52,1% para el empleo de Gemcitabina en monoterapia. Sin embargo, no se llegaron a identificar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a supervivencia libre de progresión (13,9 vs. 13,1 meses; HR 0,86; $p = 0,082$).³³

Paralelamente, con el mismo objetivo de estudiar el uso de poli-quimioterapia adyuvante, y teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el escenario de enfermedad metastásica,³⁴ en el año 2018 se publicó el estudio randomizado fase III PRODIGE 24. Este estudio comparó el empleo de 12 ciclos de FOLFIRINOX adyuvante (Oxaliplatino 85 mg/m^2 , Irinotecan $150\text{-}180 \text{ mg/m}^2$, Leucovorin 400 mg/m^2 y 5-Fluorouracilo 2.400 mg/m^2 cada 14 días), frente a 6 ciclos de Gemcitabina en monoterapia (1.000 mg/m^2 días +1, +8 y +15 cada 28 días). Los resultados obtenidos mostraron un claro beneficio a favor de FOLFIRINOX, tanto a nivel de mediana de supervivencia libre de progresión (21,6 vs. 12,8 meses; HR 0,58; $p < 0,001$) como de mediana de supervivencia global (54,4 vs. 35 meses; HR 0,64; $p = 0,003$). No obstante, este beneficio en supervivencia fue a costa de un aumento en los porcentajes de toxicidad grado 3-4 (75,9% vs. 52,9%).³⁵

Más recientemente han sido publicados los resultados preliminares del estudio APACT (NCT01964430), que compara el uso adyuvante de 6 ciclos de Gemcitabina (1.000 mg/m^2 días +1, +8 y +15 cada 28 días) y Nab-paclitaxel (125 mg/m^2 días +1, +8 y +15 cada 28 días) frente a Gemcitabina en monoterapia (1.000 mg/m^2 días +1, +8 y +15 cada 28 días). Este estudio no objetivó diferencias estadísticamente

significativas en la mediana de supervivencia libre de progresión entre ambos grupos (19,4 meses vs. 18,8 meses; HR 0,88; p = 0,1824).³⁶

Respecto al uso de terapias dirigidas en el tratamiento adyuvante del cáncer de páncreas reseccable, su impacto no ha sido esperanzador. Un ejemplo de ello es el resultado del estudio randomizado fase III CONKO-005, que comparó la combinación de Gemcitabina (1.000 mg/m² días +1, +8 y +15 cada 28 días) y Erlotinib (100 mg al día), frente a Gemcitabina en monoterapia (1.000 mg/m² días +1, +8 y +15 cada 28 días), administrándose en ambos grupos 6 ciclos de tratamiento adyuvante. El resultado de este estudio no identificó diferencias en términos de supervivencia libre de progresión (11,4 meses en ambos grupos) ni en supervivencia global (24,5 meses para la combinación frente a 26,5 meses para Gemcitabina en monoterapia).³⁷ No se dispone de estudios fase III sobre el empleo de otras terapias dirigidas como Bevacizumab o Cetuximab en el escenario adyuvante. No obstante, recientemente ha sido publicado un estudio fase II que randomizó el uso de ambos fármacos, administrados dentro de un protocolo adyuvante que además incluía quimioterapia con Gemcitabina y quimio-radioterapia (45 Gy con un boost de 5,4 Gy concurrente con Capecitabina). En este estudio se identificó un perfil de toxicidad tolerable, tanto en el brazo de Bevacizumab como en el de Cetuximab, pero unos resultados en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global superponibles a los obtenidos con las estrategias convencionales de adyuvancia.³⁸

Estudio	n	Esquema	Supervivencia libre de progresión (meses)	Supervivencia global (meses)
CONKO-001 ¹⁴	368	Gemcitabina	13,4	22,8
		vs.	vs.	vs.
		Observación	6,7	20,2
ESPAC-1 ³¹	289	5-Fluorouracilo	15,3	20,1
		vs.	vs.	vs.
		no quimioterapia	9,4	15,5
ESPAC-3 ³²	1.088	Gemcitabina	14,3	23,6
		vs.	vs.	vs.
		5-Fluorouracilo	14,1	23
ESPAC-4 ³³	732	Gemcitabina + Capecitabina	13,9	28
		vs.	vs.	vs.
		Gemcitabina	13,1	25,5
PRODIGE 24 ³⁵	493	FOLFIRINOX	21,6	54,4
		vs.	vs.	vs.
		Gemcitabina	12,8	35
APACT ³⁶	866	Gemcitabina + Nab-paclitaxel	19,4	40,5
		vs.	vs.	vs.
		Gemcitabina	18,8	36,2
				(análisis interim)
CONKO-005 ³⁷	436	Gemcitabina + Erlotinib	11,4	24,5
		vs.	vs.	vs.
		Gemcitabina	11,4	26,5

Tabla 2: Principales estudios de quimioterapia adyuvante en cáncer de páncreas resecado.

Una de las principales críticas asociadas al uso de quimioterapia adyuvante en el manejo del CP resecable es la baja tasa de cumplimiento terapéutico, que oscila entre el 62%¹⁴ y el 54%³³ en el contexto de ensayo clínico, pero que desciende hasta el 51% en la práctica clínica diaria.³⁹

1.4.2.2 Quimio-radioterapia adyuvante

Hasta la fecha, el uso de quimio-radioterapia adyuvante en el manejo del cáncer de páncreas es controvertido.

El Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) publicó un estudio multicéntrico randomizado prospectivo que demostró un claro beneficio con el uso de quimio-radioterapia basada en 5-Fluorouracilo frente a observación (mediana de supervivencia global de 20 vs. 11 meses; supervivencia global a 2 años del 43% vs. 18%; $p < 0,03$).⁴⁰

Por el contrario, un estudio fase III de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) no identificó diferencias estadísticamente significativas a favor del uso de quimio-radioterapia adyuvante basada en 5-Fluorouracilo en comparación con observación (mediana de supervivencia global de 24,5 vs. 19 meses; supervivencia global a 2 años del 51% vs. 41%; $p = 0.208$).⁴¹

Adicionalmente, Neoptolemos et al. identificaron un efecto deletéreo del uso de quimio-radioterapia adyuvante basada en 5-Fluorouracilo, dentro del estudio fase III randomizado ESPAC-1. En este estudio, la mediana de supervivencia global de los pacientes tratados con quimio-radioterapia fue de 15,9 meses frente a los 17,9 meses de aquellos pacientes que no la recibieron, y la supervivencia global a 5 años fue del 10 y 20% respectivamente (HR 1,28; $p = 0,05$). Estos resultados fueron independientes del empleo de otros tratamientos adyuvantes complementarios.³¹

Uno de los principales razonamientos que podrían justificar estos resultados es el hecho de que el principal patrón de recaída del cáncer de páncreas es sistémico, mientras que solo el 30% de pacientes con CP intervenidos presentan recurrencia exclusivamente local.¹⁴ Por este motivo, algunos estudios han valorado el papel que ejerce la quimio-radioterapia adyuvante como complemento a un tratamiento de quimioterapia adyuvante. Un ejemplo de ello es el estudio fase III RTOG 9704, que randomiza a los pacientes intervenidos de CP a recibir quimioterapia adyuvante basada en 5-Fluorouracilo, seguido de quimio-radioterapia basada en 5-Fluorouracilo, y a continuación reanudar la quimioterapia adyuvante con 5-Fluorouracilo; frente a recibir quimioterapia adyuvante basada en Gemcitabina, seguido de quimio-radioterapia basada en 5-Fluorouracilo, y a continuación

reanudar la quimioterapia adyuvante con Gemcitabina. En este estudio no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos abordajes en términos de supervivencia ($p = 0.09$).⁴² Actualmente el estudio RTOG-0848 (NCT01013649) está evaluando el papel de la quimio-radioterapia adyuvante tras 6 ciclos de quimioterapia adyuvante con Gemcitabina.

A la espera de mayor evidencia científica basada en estudios prospectivos randomizados, en la actualidad las guías recomiendan limitar el uso de quimio-radioterapia adyuvante únicamente a aquellas situaciones en las que el estudio anatomopatológico de la pieza de resección quirúrgica confirma la existencia de márgenes de resección afectados (cirugía R1) o bien la presencia de infiltración ganglionar por enfermedad (pN+).³⁰ En caso de administrarse, su aplicación se realizaría tras haber completado 6 meses de tratamiento quimioterápico adyuvante.

1.4.3 NEOADYUVANCIA

En un intento por mejorar los pobres resultados obtenidos con un planteamiento quirúrgico seguido de adyuvancia, algunos autores han optado por invertir la secuencia terapéutica, implementando el uso de protocolos de neoadyuvancia. Los resultados publicados hasta la fecha se podrían considerar superponibles a los obtenidos con esquemas adyuvantes. No obstante, en el escenario neoadyuvante del CP resecable, existe escasa evidencia publicada sobre el uso de tripletes de quimioterapia o el empleo de terapia multimodal secuencial que incluya poli-quimioterapia de inducción seguida de quimio-radioterapia. El impacto de estos esquemas más intensos sobre los tiempos de control de enfermedad a medio y largo plazo están aún por dilucidar.

1.4.3.1 Justificación teórica del empleo de neoadyuvancia

Existen múltiples argumentos que justifican el empleo de neoadyuvancia en cáncer de páncreas resecable, entre los que cabe destacar:

- **Tratamiento de enfermedad micrometastásica.** En base a estudios realizados en modelos animales, se sabe que el CP tiene tendencia a presentar diseminación a distancia incluso antes de la formación de lesiones pancreáticas objetivables por prueba de imagen.⁴³⁻⁴⁵ Este hecho justificaría la alta incidencia de recaídas a distancia (en torno al 76% de las recaídas

objetivadas tras la cirugía de tumores resecables son sistémicas).⁴⁶ Los tratamientos neoadyuvantes ayudarían a reducir el riesgo de recaída a distancia mediante un tratamiento precoz de la enfermedad micrometastásica presente al diagnóstico. Adicionalmente, el tratamiento de esta enfermedad micrometastásica reduciría el riesgo de diseminación yatrogénica intraoperatoria a cavidad abdominal.⁴⁷

- **Permitir un periodo de observación para conocer la biología tumoral.** Aproximadamente, entre el 10% y el 30% de los pacientes con CP resecable desarrollan metástasis precoces que hacen que un abordaje quirúrgico carezca de impacto sobre la supervivencia global.^{48,49} En este contexto, el tratamiento neoadyuvante permitiría disponer de un tiempo de observación suficiente como para evitar cirugías innecesarias en pacientes con biología tumoral más agresivas, sin retrasar la exposición a un tratamiento sistémico.
- **Aumentar la probabilidad de cirugía R0.** De acuerdo a la literatura publicada hasta la fecha, la tasa de cirugías R0 varía entre un 25% y un 84%, en función de la técnica quirúrgica empleada y el criterio histopatológico utilizado para definir la positividad de los márgenes (ver apartado 1.4.1 de Introducción).⁵⁰ Los esquemas de neoadyuvancia podrían ayudar a aumentar el porcentaje de cirugía con márgenes libres de enfermedad hasta el 90%-95%.^{48,49}
- **Aumentar la tasa de cumplimiento terapéutico.** Tal y como se mencionaba en el apartado 1.4.2.1 de Introducción, el cumplimiento terapéutico del tratamiento adyuvante oscila entre el 62%¹⁴ y el 54%³³ en el contexto de ensayo clínico, pero desciende hasta el 51% en la práctica clínica diaria.³⁹ Esta baja tasa de cumplimiento terapéutico se debe a una peor tolerancia al tratamiento en el escenario posoperatorio. Por este motivo, invertir la secuencia terapéutica y administrar el tratamiento sistémico de forma neoadyuvante buscaría mejorar la tolerancia y la tasa de cumplimiento. Este hecho es crítico, dado que aquellos pacientes que cumplen el tratamiento complementario a la cirugía (ya sea en el contexto neoadyuvante o adyuvante) presentan mejor supervivencia que aquellos que no lo hacen.⁵¹

- **Permitir un análisis de quimiosensibilidad.** En este caso, el análisis de la pieza quirúrgica nos permitiría valorar la respuesta de las células tumorales al tratamiento neoadyuvante.^{52,53} Existen diferentes escalas de gradación de respuesta al mismo, entre las que destaca la escala del Colegio Americano de Patólogos (CAP).⁵⁴

1.4.3.2 Desventajas potenciales del empleo de neoadyuvancia

Entre los argumentos en contra del uso de neoadyuvancia en pacientes con CP resecable destacan dos: el potencial aumento de la morbilidad o mortalidad posoperatoria, y la posibilidad de perder la oportunidad quirúrgica. Sin embargo, hay diferentes estudios publicados que rebaten ambas desventajas.

El empleo de programas de neoadyuvancia no conlleva un aumento de la morbilidad ni mortalidad posoperatoria.^{48,49,55} De hecho, un estudio publicado por Tzeng et al. en 2014 sugiere que las complicaciones posoperatorias tienen una frecuencia similar entre pacientes tratados con neoadyuvancia o cirugía de inicio. Estas complicaciones tienen un impacto pronóstico desfavorable en los pacientes tratados de inicio con cirugía (mediana de supervivencia global: 9,6 meses vs. 33 meses; $p < 0,001$) por el hecho de que secundariamente a ellas, en la mayoría de los casos (71%), se impide completar el tratamiento adyuvante establecido. Sin embargo, el impacto pronóstico de estas complicaciones en los pacientes tratados con neoadyuvancia es mínimo (mediana de supervivencia global: 30,1 meses vs. 35,6 meses; $p = 0,936$) ya que en estos pacientes el tratamiento sistémico se ha completado antes de la aparición de las mismas.⁵¹

El uso de neoadyuvancia en cáncer de páncreas resecable no supone una pérdida de oportunidad quirúrgica, ya que menos del 5% de estos pacientes dejan de ser candidatos a cirugía por toxicidad secundaria al tratamiento neoadyuvante o por deterioro del estado funcional.⁵⁶ Sin embargo, el principal argumento para desestimar la cirugía tras un tratamiento neoadyuvante es la constatación de progresión en la reevaluación preoperatoria, en cuyo caso, dada la agresividad biológica de esos tumores, el abordaje quirúrgico inicial podría no aportar el beneficio esperado, tal y como se comentaba previamente.^{48,49}

1.4.3.3 Evidencia científica disponible sobre el empleo de neoadyuvancia en cáncer de páncreas resecable

Desde principios de los años 80 se dispone de datos preliminares de diferentes estudios retrospectivos que aplican programas de neoadyuvancia en pacientes con CP resecable (Tabla 3). La heterogeneidad de los mismos (especialmente en cuanto a criterios de resecabilidad empleados y esquemas de tratamiento neoadyuvante aplicados) impide poder extraer conclusiones firmes.⁵⁷

Existe evidencia científica basada en los resultados de diferentes meta-análisis que incluyen estudios retrospectivos sobre neoadyuvancia en CP resecable. Uno de los principales meta-análisis es el publicado por Gillen et al. en 2010, que incluye 111 estudios, alcanzando un número global de 4.394 pacientes analizados.⁴ Por otro lado, Assifi et al. publican en 2011 un meta-análisis muy similar que incluye 14 estudios fase II, analizando un total de 536 pacientes.⁵⁸ Un tercer ejemplo es el trabajo publicado en 2018 por Versteijne et al., en el que analizan 38 estudios, incluyendo un total de 3.484 pacientes, de los cuales 1.738 habían recibido tratamiento neoadyuvante.⁵⁹ De forma global, estos estudios establecen que la tasa de resección y la supervivencia global es comparable entre pacientes tratados con cirugía seguido de adyuvancia y pacientes tratados con neoadyuvancia seguido de cirugía (73,6% vs. 78%-96% y 23,3 meses vs. 20,1-23,6 meses, respectivamente).^{4,58}

Estudio	PNA	QT	RT	QRT	n	Resecabilidad	Tasa de resección		Tasa R0		Mediana de SG (meses)			Tasa de supervivencia global (%)		
							Global	Resecados	Global	Resecados	Global	Resecados	No resecados	Global	Resecados	No resecados
<i>Ishikawa (1994)</i> ¹⁰	RT	-	50Gy	-	54	R	74%	-	-	15	-	9	30 (2 a) 22 (5 a)	28 (3 a) 22 (5 a)	17 (1 a) 0 (2 a)	
<i>Evans (1992)</i> ¹¹	QRT	-	-	5-FU 50,4Gy	28	R	61%	50%	82%	-	-	-	-	-	-	
<i>Evans (2009)</i> ¹²	QRT	-	-	Gemcitabina 30Gy	86	R, PR	74%	66%	95%	22,7	34	7	27 (5 a)	36 (5 a)	0 (5 a)	
<i>Turrini (2009)</i> ¹³	QRT	-	-	5-FU Cisplatino 45Gy	102	R	61%	56%	92%	17	23	11	10 (5 a)	18 (5 a)	0 (5 a)	
<i>Le Scodan (2009)</i> ¹⁴	QRT	-	-	5-FU Cisplatino 30Gy	41	R	63%	51%	80,7%	9,4	11,7	5,7	41 (1 a) 20 (2 a)	48 (1 a) 32 (2 a)	40 (1 a) 0 (2 a)	
<i>Kim (2013)</i> ¹⁵	QRT	-	-	Gemcitabina Oxaliplatio 30Gy	68	R, PR, I	83%	53%	84%	18,2	27,1	10,9	62 (1 a) 44 (2 a)	82 (1 a) 62 (2 a)	33 (1 a) 17 (2 a)	
<i>Golcher (2015)</i> ¹⁶	QRT	-	-	Gemcitabina Cisplatino 55,8Gy o 50,4Gy	66	R, PR	58%	51%	89%	17,4	25	-	39 (2 a) 12 (3 a)	-	-	
<i>Casadei (2015)</i> ¹⁷	QT - QRT	-	-	Gemcitabina 54Gy	38	R	61,1%	38,9%	64%	22,4	-	-	-	-	-	
<i>Varadhachary (2009)</i> ¹⁸	QT - QRT	-	-	Gemcitabina Cisplatino 30Gy	90	R, PR	58%	55%	96%	17,4	31	10,5	37 (2 a) 19 (4 a)	60 (2 a) 36 (4 a)	-	
<i>O'Reilly (2014)</i> ¹⁹	QT	-	-	Gemcitabina Oxaliplatio	38	R	71%	53%	74%	27,2	NA	15	63 (18 m)	78 (18 m)	25 (18 m)	
<i>Heinrich (2008)</i> ²⁰	QT	-	-	Gemcitabina Cisplatino	28	R	89%	71%	80%	26,5	19,1	-	-	-	-	
<i>Palmer (2007)</i> ²¹	QT	-	-	Gemcitabina Cisplatino vs. Gemcitabina	50	R	70% vs. 38%	46% vs. 25%	75% vs. 75%	15,6 vs. 9,9	28,4 (global)	-	62 (1 a) vs. 42 (1 a)	77,8 (global)	-	
<i>De W. Marsh (2017)</i> ²²	QT	mFOLFIRINOX	-	-	21	R	81%	76%	94%	34	35,5	10,1	80 (1 a) 60 (2 a)	81 (1 a) 71 (2 a)	30 (1 a) 0 (2 a)	

Tabla 3: Estudios de neoadyuvancia en cáncer de páncreas resecable.

No obstante, en el año 2017 se publicó un “propensity-score” a raíz de variables extraídas de la base de datos nacional de cáncer en Estados Unidos, incluyendo un total de 15.237 pacientes. Este estudio sugirió por primera vez un beneficio en términos de supervivencia global a favor de la neoadyuvancia (HR 0,83).⁷⁰ Únicamente hay dos estudios fase III que intentaron estudiar este abordaje, sin poder establecer claras conclusiones por el escaso reclutamiento conseguido.^{65,66}

En el último año se han publicado datos sobre dos estudios que emplean abordajes neoadyuvantes. Por un lado, Van Tienhoven et al. presentaron en ASCO Meeting 2018 los resultados preliminares del estudio fase III PREOPANC-1 que valora el papel de la quimio-radioterapia neoadyuvante en cáncer de páncreas reseccable. Los pacientes eran randomizados a: quimio-radioterapia neoadyuvante, seguido de cirugía y quimioterapia adyuvante, o bien a cirugía seguido de quimioterapia adyuvante. Este estudio identifica un aumento de la tasa de resección R0 (65% vs. 31%; $p < 0,001$) y de la mediana de supervivencia global (17,1 meses vs. 13,5 meses; HR 0,71; $p = 0,047$), a favor del empleo de quimio-radioterapia neoadyuvante, sin aumentar la tasa de efectos secundarios ($p = 0,17$).⁷¹ Por otro lado, Unno et al. presentaron en ASCO Gastrointestinal Symposium 2019 los resultados preliminares de un estudio fase III que valora el papel de la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de páncreas reseccable. Los pacientes eran randomizados a: neoadyuvancia con Gemcitabina y S-1 seguido de cirugía y adyuvancia con S-1, o bien a cirugía seguido de adyuvancia con S-1. Este estudio identifica un aumento en la mediana de supervivencia global (36,7 meses vs. 26,6 meses; HR 0,72; $p = 0,015$), a favor del empleo de quimioterapia neoadyuvante, sin modificar de forma significativa la tasa de resección R0.⁷²

En la actualidad existen distintos ensayos clínicos en marcha sobre el uso de neoadyuvancia en CP reseccable, entre los que destacan los siguientes (Tabla 4):

Estudio	Brazos a estudio
NCT 02047513 (NEONAX)	* Gemcitabina/Nab-paclitaxel + cirugía + Gemcitabina/Nab-paclitaxel. * Cirugía + Gemcitabina/Nab-paclitaxel.
NCT 01314027 (NEOPAC)	* Gemcitabina/Oxaliplatino + cirugía + Gemcitabina. * Cirugía + Gemcitabina.
NCT 02959879	* FOLFOX + cirugía + adyuvancia convencional. * FOLFIRINOX + cirugía + adyuvancia convencional. * Cirugía + adyuvancia convencional.
NCT 02172976 (NEPAFOX)	* FOLFIRINOX + cirugía + FOLFIRINOX . * Cirugía + Gemcitabina.
NCT 02562716 (SWOG S1505)	* mFOLFIRINOX + cirugía + mFOLFIRINOX . * Gemcitabina/Nab-paclitaxel + cirugía + Gemcitabina/Nab-paclitaxel .
NCT 01900327 (NEOPA)	* Quimio-radioterapia neoadyuvante (50,4 Gy concurrente con Gemcitabina) + cirugía + adyuvancia convencional. * Cirugía + adyuvancia convencional.
NCT 02839343	* mFOLFIRINOX + cirugía + FOLFOX. * mFOLFIRINOX + radioterapia + cirugía + FOLFOX.

Tabla 4: Principales ensayos clínicos en marcha sobre el uso de neoadyuvancia en cáncer de páncreas resecable.

1.5 CÁNCER DE PÁNCREAS LOCALMENTE AVANZADO

En este grupo se engloban aquellos pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas que, atendiendo a los criterios definidos en el apartado 1.2 de Introducción, no son candidatos a una cirugía en el momento del diagnóstico, dado que presentan afectación vascular en mayor o menor medida. En función de la misma, podemos clasificar a los tumores localmente avanzados como: potencialmente resecables (aquellos en los que se espera que la cirugía sea

técnicamente posible, pero que precisan un tratamiento de inducción al presentar un alto riesgo de márgenes quirúrgicos afectos) o irresecables (aquellos en los que la probabilidad de llegar a conseguir una resección quirúrgica tras neoadyuvancia es más remota).⁷³

Actualmente, el manejo estándar del CP localmente avanzado consiste en la administración de tratamiento neoadyuvante seguido de cirugía, en caso de reconversión de la resecabilidad de la enfermedad.¹² El factor que impide la realización de una cirugía de entrada es la afectación vascular o bien el alto riesgo de márgenes positivos (cirugía R1), siendo este último un factor de mal pronóstico conocido. Se sabe que aquellos pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado que llegan a intervenir presentan un pronóstico en términos de supervivencia similar al de aquellos pacientes que ya se consideraban resecables al diagnóstico (mediana de supervivencia global de 20,5 meses para CP localmente avanzados intervenidos tras neoadyuvancia, y mediana de supervivencia global de 23,3 meses para CP resecables intervenidos tras neoadyuvancia),⁴ de ahí la importancia de optimizar al máximo el abordaje neoadyuvante en este contexto.

1.5.1 NEOADYUVANCIA

A diferencia de lo que ocurre cuando el cáncer de páncreas es resecable al diagnóstico, en los casos de enfermedad localmente avanzada hay un mayor consenso a la hora de optar por un abordaje neoadyuvante, ya que en estos casos la opción quirúrgica no es posible de inicio. En este sentido, a los beneficios atribuidos a las neoadyuvancia comentados en el apartado 1.4.3.1 de Introducción, habría que añadir el papel de reducir el tamaño tumoral lo suficiente como para incrementar la tasa de cirugías R0.

1.5.1.1 Reconversión de la resecabilidad

Inicialmente, los esquemas de tratamiento neoadyuvante planteados conseguían tasas de respuesta insuficientes como para convertir un tumor localmente avanzado en un tumor resecable.⁴ Sin embargo, el desarrollo de combinaciones de poli-quimioterapia en el escenario metastásico (FOLFIRINOX y Gemcitabina/Nab-paclitaxel),^{34,74} con tasas de respuesta objetiva de hasta un 30%, ha fomentado su aplicación en el contexto neoadyuvante, con resultados esperanzadores.⁷⁵

De acuerdo a la literatura publicada hasta la fecha, 1/3 de los tumores localmente avanzados se convierten en resecables tras el uso de programas de neoadyuvancia.⁴ No obstante, la respuesta radiológica después del empleo de neoadyuvancia muchas veces no muestra reducciones de tamaño significativas de acuerdo a los criterios RECIST. El desarrollo de fibrosis secundaria al tratamiento (especialmente con quimio-radioterapia),⁶³ o el hecho de que el cáncer de páncreas presente un estroma denso que no se modifica a pesar de presentar una respuesta histológica de las células malignas,⁷⁶ pueden justificar la dificultad de una correcta valoración de la respuesta obtenida. Por todo ello, no se debería disuadir la exploración quirúrgica y el intento de resección en ausencia de progresión local o metastásica.^{77,78}

1.5.1.2 Evidencia científica disponible sobre el empleo de neoadyuvancia en cáncer de páncreas localmente avanzado

En las últimas tres décadas se han analizado diferentes estudios retrospectivos sobre neoadyuvancia en cáncer de páncreas localmente avanzado, incluyendo esquemas terapéuticos diversos (radioterapia, quimioterapia, quimio-radioterapia o tratamiento secuencial de quimioterapia y quimio-radioterapia).

Los resultados publicados parecen favorecer el uso de quimio-radioterapia frente a radioterapia,^{79,80} y sugieren que el componente esencial de los esquemas neoadyuvantes es la quimioterapia, asociada o no a quimio-radioterapia.⁵ El problema que tienen estos estudios es que son heterogéneos, tanto en los esquemas neoadyuvantes empleados como en los pacientes incluidos, ya que muchas veces valoran conjuntamente pacientes potencialmente resecables e irresecables. Todo ello dificulta la posibilidad de establecer un esquema neoadyuvante convencional en situación de enfermedad localmente avanzada.

En los últimos años se ha incrementado el empleo de esquemas neoadyuvantes basados en FOLFOXIRI, dada su eficacia en pacientes con enfermedad metastásica.⁸¹ En 2016, Suker et al. publicaron un meta-análisis basado en estudios mayoritariamente retrospectivos sobre el uso de este esquema en CP localmente avanzado. Los resultados mostraron una mediana de supervivencia libre de progresión de 15 meses y una mediana de supervivencia global de 24,2 meses. Además, la tasa de resección fue del 25,9%, con una tasa de cirugía R0 del

78,4%.⁷⁵ Estos datos han fomentado el desarrollo de otros trabajos, algunos de ellos centrados en el estudio del potencial beneficio que podría aportar la adición de radioterapia o quimio-radioterapia como complemento al empleo de neoadyuvancia con FOLFOXIRI.

El estudio piloto prospectivo Alliance A021101 (NCT01821612) analizó de forma preliminar, en 22 pacientes con CP potencialmente resecable, un esquema neoadyuvante de 4 ciclos de FOLFOXIRI seguido de quimio-radioterapia (50,4 Gy en 28 fracciones, concurrente con Capecitabina 825 mg/m² cada 12 horas). La tasa de resección fue del 68%, la tasa de cirugía R0 del 93%, y hasta el 13% de los pacientes intervenidos presentaron una respuesta patológica completa.⁸² Este trabajo ha permitido el desarrollo de otros estudios prospectivos randomizados, como es el caso del estudio fase II Alliance A021501 (NCT02839343) que compara la administración neoadyuvante de 8 ciclos de FOLFOXIRI vs. 7 ciclos de FOLFOXIRI seguido de radioterapia estereotáxica con SBRT (33-40 Gy en 5 fracciones). Los resultados de este trabajo todavía no han sido publicados.⁸³

Adicionalmente, estudios retrospectivos con combinaciones de quimioterapia neoadyuvante basadas en Gemcitabina han sido publicados.^{84,85} Una de las combinaciones con mayores perspectivas, por su paralelismo con los datos obtenidos en enfermedad metastásica, es el uso de Gemcitabina/Nab-paclitaxel neoadyuvante en enfermedad localmente avanzada.^{86,87} Diferentes trabajos han analizado el papel que podría ejercer el empleo de quimio-radioterapia neoadyuvante como complemento a esquemas de quimioterapia neoadyuvante basados en Gemcitabina, encontrando resultados controvertidos.

Por un lado, el estudio ECOG E4201 comparó el empleo de quimio-radioterapia neoadyuvante basada en Gemcitabina seguido de quimioterapia con Gemcitabina frente al uso de quimioterapia neoadyuvante con Gemcitabina únicamente. A pesar de su bajo reclutamiento, este estudio identificó una mejoría en términos de supervivencia global a favor del uso de quimio-radioterapia (11,1 meses vs. 9,2 meses; $p = 0,017$), sin detrimento de la tolerancia al tratamiento.⁸⁸ De la misma manera, el estudio GERCOR publicado por Huguet et al. confirmó un beneficio a favor del empleo de quimio-radioterapia, en este caso tras 3 meses de quimioterapia neoadyuvante, tanto en términos de supervivencia libre de progresión

(10,8 meses vs. 7,4 meses; $p = 0,005$) como de supervivencia global (15 vs. 11,7 meses; $p = 0,0009$).⁷⁹

Por otro lado, en el estudio fase III LAP07 se randomizó a los pacientes con CP localmente avanzado tratados con quimioterapia neoadyuvante (basada en Gemcitabina en monoterapia o en la combinación de Gemcitabina con Erlotinib) a recibir quimio-radioterapia secuencial o bien continuar con el mismo esquema de neoadyuvancia. Este estudio descartó la existencia de un beneficio estadísticamente significativo para el uso de quimio-radioterapia neoadyuvante tras quimioterapia de inducción, con una supervivencia global de 15,2 meses vs. 16,5 meses (HR 1,03; $p = 0,83$). No obstante, sí se identificó un beneficio en cuanto al control local de la enfermedad favorable al empleo de quimio-radioterapia (46% vs. 32%; $p = 0,03$).⁸⁹ En este mismo sentido, el estudio fase III 2000-01 FFCD/SFRO, a pesar de su bajo reclutamiento, objetivó un efecto deletéreo con el uso de quimio-radioterapia neoadyuvante en enfermedad localmente avanzada, en comparación con quimioterapia de inducción. Estos resultados afectaron tanto a la supervivencia global (8,6 meses vs. 13 meses; $p = 0,03$) como a la tolerancia terapéutica, en forma de mayor toxicidad grado 3-4 en el grupo que incluía quimio-radioterapia.⁹⁰

En caso de optarse por administrar un tratamiento de quimio-radioterapia neoadyuvante, también resulta controvertida la elección del fármaco quimioterápico radiopotenciador. Los dos fármacos más estudiados han sido Gemcitabina y 5-Fluorouracilo (o bien su pro-fármaco Capecitabina). Diferentes estudios han comparado su uso, con resultados discordantes.⁹¹⁻⁹³ Entre ellos, cabe destacar el estudio fase II SCALOP, que comparó el empleo de quimio-radioterapia neoadyuvante con Capecitabina o con Gemcitabina, tras haber administrado previamente quimioterapia de inducción con Gemcitabina y Capecitabina. Este estudio fue favorable para el uso de quimio-radioterapia basada en Capecitabina.⁹⁴ Sin embargo, un estudio complementario con mayor seguimiento descartó que este beneficio fuera estadísticamente significativo.⁹⁵

En la actualidad, existen diferentes estudios en marcha evaluando el mejor esquema neoadyuvante para el tratamiento del CP localmente avanzado, entre los que destacan los siguientes (Tabla 5):

Estudio	Brazos a estudio
NCT01921751 (RTOG1201)	<ul style="list-style-type: none"> * Gemcitabina/Nab-paclitaxel + quimio-radioterapia de alta intensidad + Gemcitabina/Nab-paclitaxel. * Gemcitabina/Nab-paclitaxel + quimio-radioterapia de baja intensidad + Gemcitabina/Nab-paclitaxel. * Gemcitabina/Nab-paclitaxel.
NCT01827553 (CONKO-007)	<ul style="list-style-type: none"> * Gemcitabina o FOLFIRINOX + quimio-radioterapia + Gemcitabina. * Gemcitabina o FOLFIRINOX.
NCT02024009 (SCALOP-2)	<ul style="list-style-type: none"> * Gemcitabina/Nab-paclitaxel + quimio-radioterapia (50,4Gy) y Nelfinavir. * Gemcitabina/Nab-paclitaxel + quimio-radioterapia (50,4Gy). * Gemcitabina/Nab-paclitaxel + quimio-radioterapia (60Gy) y Nelfinavir. * Gemcitabina/Nab-paclitaxel + quimio-radioterapia (60Gy). * Gemcitabina/Nab-paclitaxel.
NCT02301143 (LAPACT)	<ul style="list-style-type: none"> * Gemcitabina/Nab-paclitaxel + quimio-radioterapia. * Gemcitabina/Nab-paclitaxel + cirugía. * Gemcitabina/Nab-paclitaxel.
NCT03941093 (LAPIS)	<ul style="list-style-type: none"> * Gemcitabina/Nab-paclitaxel + Pamrevlumab. * Gemcitabina/Nab-paclitaxel.

Tabla 5: Principales ensayos clínicos en marcha sobre el uso de neoadyuvancia en cáncer de páncreas localmente avanzado.

1.5.2 CIRUGÍA

La cirugía del cáncer de páncreas localmente avanzado suele conllevar una resección vascular. Las resecciones venosas suponen un mínimo aumento en el riesgo de morbilidad y mortalidad, ofreciendo supervivencias comparables a aquellos casos en los que no se precisa de resección vascular.^{96,97} Sin embargo, las resecciones arteriales se asocian a un mayor impacto en términos de morbilidad y mortalidad, con una influencia en supervivencia más debatida.

A pesar de ello, en pacientes seleccionados se puede considerar la realización de procedimientos especiales, como la cirugía con técnica Appleby.^{98,99} Este procedimiento, aplicado originariamente en 1950 en el contexto del abordaje quirúrgico del cáncer gástrico avanzado, y posteriormente adaptado para la resección pancreática con afectación del tronco celíaco, consiste en una resección del mismo durante la realización de la pancreatectomía. Para ello es preciso obtener un plano de disección entre la capa adventicia vascular y la envoltura nerviosa, ya que solo en ese caso se puede individualizar la arteria hepática común, la arteria gástrica izquierda y el tronco celíaco. Tras la realización de este abordaje quirúrgico, el flujo arterial gástrico y hepático procede de la arteria mesentérica superior, la cual nutre a la arteria gastroduodenal (Figura 3). En caso de existir una circulación colateral inadecuada, es preciso realizar una embolización con coils de la arteria hepática común o una reconstrucción intraoperatoria mediante un by-pass aorto-hepático.

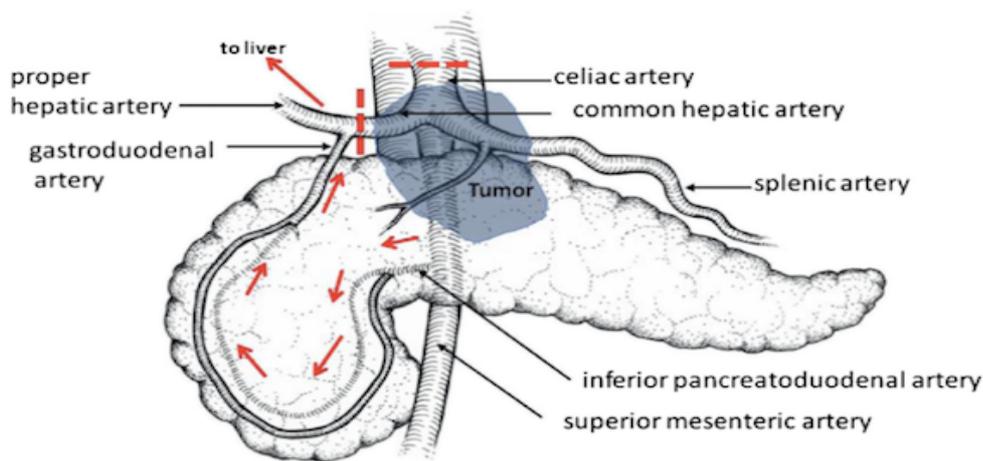


Figura 3: Circulación colateral para vascularización hepática y gástrica mediante flujo retrógrado desde arteria mesentérica superior hasta arteria gastroduodenal. *Las líneas rojas discontinuas marcan la zona de resección arterial. Las flechas rojas marcan el trayecto del flujo retrógrado colateral desde la arteria mesentérica superior, a través de la arteria pancreatoduodenal inferior, hacia la arteria gastroduodenal. Desde allí, el flujo sanguíneo continúa a través de la arteria hepática propia hacia el hígado. Esta circulación colateral también aporta flujo al estómago a través de la arteria gástrica derecha, que nace de la arteria hepática propia (no mostrada en la ilustración).*¹⁰⁰

2 MODELIZACIÓN EN ONCOLOGÍA

La mayoría de las recurrencias en los pacientes con CP intervenido ocurren durante los dos primeros años de seguimiento, y hasta en el 20% de los casos durante los primeros seis meses.¹⁰¹ Con la intención de mejorar estos resultados, muchos estudios se han dirigido a identificar factores pronósticos que ayuden a definir el riesgo de recaída, la necesidad de tratamientos posoperatorios y el tipo de seguimiento necesario.^{102,103} Este campo de investigación cobra especial relevancia en el contexto del cáncer de páncreas, dadas las limitadas opciones terapéuticas disponibles hasta la fecha y la subóptima respuesta conseguida con las mismas.

Actualmente, el biomarcador mejor validado para el seguimiento del CP tras cirugía es el marcador tumoral CA 19.9. La existencia de niveles posoperatorios bajos o la evidencia de un descenso sérico importante del CA19.9 tras resección quirúrgica implica un factor pronóstico favorable. Además, el valor de este biomarcador puede servir de ayuda en la práctica clínica a la hora de valorar la administración de tratamiento adyuvante.^{104–106} Como contrapartida, el marcador tumoral CA 19.9 no es específico del CP, ya que también se eleva en otras neoplasias de la esfera hepato-biliar así como en otros procesos no neoplásicos como colangitis u obstrucciones de vía biliar.¹⁰⁷

Por todo ello, el desarrollo de herramientas de predicción de riesgo individual de recaída precoz podría ayudar a optimizar y guiar la toma de decisiones terapéuticas. Diferentes nomogramas han sido publicados como herramienta de ayuda en diferentes tumores.¹⁰⁸ Sin embargo, a día de hoy, las predicciones de supervivencia con estas técnicas en cáncer de páncreas no están ampliamente establecidas.^{109,110} De la misma manera, aunque existen diferentes firmas génicas pronósticas que han sido validadas en otros tumores, como el cáncer de mama o el cáncer de colon, su papel en pacientes con cáncer de páncreas aún no ha sido validado.¹⁰

En este contexto, el uso de modelos poblacionales y algoritmos de Machine Learning podrían ser de gran ayuda.^{111,112} Hasta la fecha, pocos estudios oncológicos basados en el uso de Machine Learning han sido publicados.^{113–118} Sin embargo, esta técnica podría ser una alternativa potencial a los métodos de regresión multivariable que habitualmente predominan en la literatura científica.

3 OPTIMIZACIÓN POSOLÓGICA DEL 5-FLUOROURACILO BASADA EN PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

El interés de la comunidad oncológica y las inversiones de la industria farmacéutica se han dirigido mayoritariamente hacia el desarrollo de nuevas terapias biológicas, aunque esta estrategia se ha demostrado fallida en el cáncer de páncreas.

El 5-Fluorouracilo (5-FU) es uno de los pilares del tratamiento sistémico del CP. Habitualmente, su dosificación se realiza en función de la superficie corporal (método BSA). Sin embargo, varias publicaciones llevadas a cabo en pacientes con cáncer de colon y cáncer de cabeza y cuello han demostrado que esta estrategia de dosificación no es óptima. La variabilidad farmacocinética intra- e inter-individual del 5-FU conlleva una pérdida de correlación entre la dosis administrada en base a la superficie corporal del paciente y el efecto farmacológico conseguido (tanto en términos de eficacia como de toxicidad).¹¹⁹⁻¹²⁵ Este hecho dificulta alcanzar con seguridad el estrecho rango terapéutico descrito para el 5-Fluorouracilo.^{126,127} Entre pacientes con cáncer de colon dosificados según el método BSA, el 33% son infra-dosificados, con su riesgo inherente de obtener resultados subóptimos desde el punto de vista de la eficacia, mientras que el 10% de los pacientes son sobre-tratados, con el correspondiente riesgo de desarrollo de toxicidad severa.¹²⁴

Por todo ello, consideramos que, la optimización del índice terapéutico del 5-Fluorouracilo mediante aplicación de análisis PK/PD podría traducirse en una mejora de los resultados clínicos obtenidos con los esquemas tradicionales de neoadyuvancia en cáncer de páncreas.

3.1 ESTRUCTURA QUÍMICA DEL 5-FLUOROURACILO

El fármaco 5-Fluorouracilo fue sintetizado por primera vez por Charles Heidelberger en 1957. Se incluye dentro del grupo de fármacos quimioterápicos antimetabolitos. Atendiendo a su estructura química, se trata de una molécula análoga del uracilo (base pirimidínica constitutiva del ARN humano) pero que incorpora un átomo de flúor en la posición 5 (Figura 4).¹²⁸

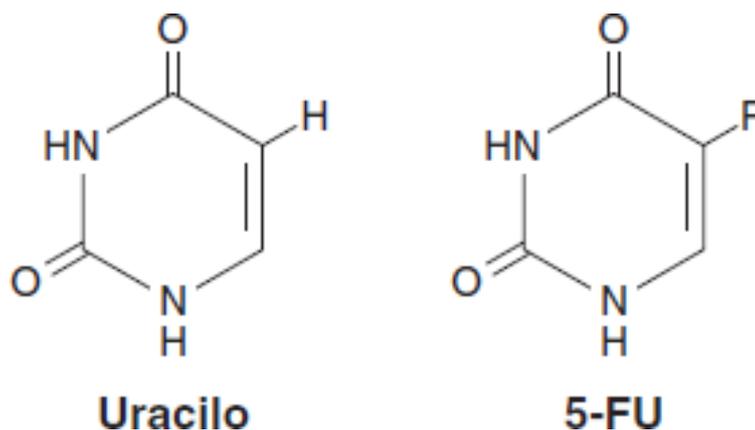


Figura 4: Estructura química del Uracilo y el 5-Fluorouracilo.¹²⁹

3.2 RUTA METABÓLICA DEL 5-FLUOROURACILO

Tras su administración intravenosa en humanos, el 5-Fluorouracilo tiene una distribución rápida por todo el organismo. Sin embargo, los estudios de distribución del fármaco han objetivado una mayor concentración de 5-FU y sus metabolitos en tejido tumoral que en tejido sano.¹³⁰

El 5-Fluorouracilo penetra en la célula mediante un mecanismo de transporte facilitado, y posteriormente sigue dos rutas metabólicas: una ruta anabólica, que lleva a la formación de metabolitos activos con efecto antineoplásico (el principal efecto citotóxico se ejerce durante la fase de síntesis del ciclo celular [fase S]); y una ruta catabólica, que lleva a la eliminación del fármaco.^{130,131}

Dentro del metabolismo anabólico del 5-FU encontramos varias vías (Figura 5):

- La principal vía metabólica (especialmente en aquellos esquemas que utilizan el fármaco en perfusión) consiste en la conversión de 5-Fluorouracilo en 5-Fluorodeoxiuridina (5-FdUrd) a través de la timidina fosforilasa, y posteriormente en la conversión de 5-FdUrd en 5-Fluorodeoxiuridina monofosfato (5-FdUMP) por la acción de la timidina quinasa. Finalmente, el 5-FdUMP forma un complejo estable con la timidilato sintetasa en presencia de folato reducido (5,10-metilentetrahidrofolato). De esta manera, se inhibe el funcionamiento fisiológico de la timidilato sintetasa. Esta timidilato sintetasa es la enzima que interviene de manera fisiológica en la formación de timidilato (dTMP), el cual, en un segundo tiempo formará deoxitimidina

trifosfato (dTTP), un metabolito necesario para la correcta síntesis y reparación de ADN. Mediante la inhibición de este mecanismo fisiológico de reparación, se desencadena un daño en el ADN de la célula que lleva a su apoptosis.

- Otra vía metabólica alternativa es la conversión de 5-Fluorouracilo a través de varios pasos intermedios en 5-Fluorodeoxouridina trifosfato (5-FdUTP), el cual actúa como falsa base incorporándose en el ADN, gracias a la ADN polimerasa, alterando su metabolismo y secundariamente produciendo la apoptosis celular.
- Una tercera vía metabólica es la conversión de 5-Fluorouracilo a través de varios pasos intermedios en 5-Fluorouridina trifosfato (5-FUTP), el cual actúa como falsa base incorporándose en el ARN, gracias a la ARN polimerasa, alterando su metabolismo y secundariamente produciendo la apoptosis celular.

El metabolismo catabólico del 5-FU se lleva a cabo de la siguiente manera (Figura 6):

- En torno al 80% de la dosis de 5-Fluorouracilo se metaboliza a nivel hepático mediante la reducción del anillo pirimidínico, gracias a la acción de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Este paso metabólico se trata de un proceso saturable.¹³² Además, la DPD está codificada por el gen DPYD (localizado en el cromosoma 1p22), el cual es altamente polimórfico, por lo que existen variantes alélicas relacionadas con déficit de su expresión. Aproximadamente, el 0,5% de la población general presenta una deficiencia total de la actividad de la DPD, y entre un 3% y un 5% presenta deficiencias parciales, con una amplia variabilidad en la expresión fenotípica de las mismas.¹³³ Estas deficiencias dan lugar a una peor tolerancia terapéutica del 5-FU.¹³⁴⁻¹³⁶
- Adicionalmente, parte del 5-Fluorouracilo se excreta sin metabolizar. En concreto, entre un 5% y un 20% se elimina a través de la orina, y entre un 2% y un 3% lo hace a través de la bilis.¹³¹

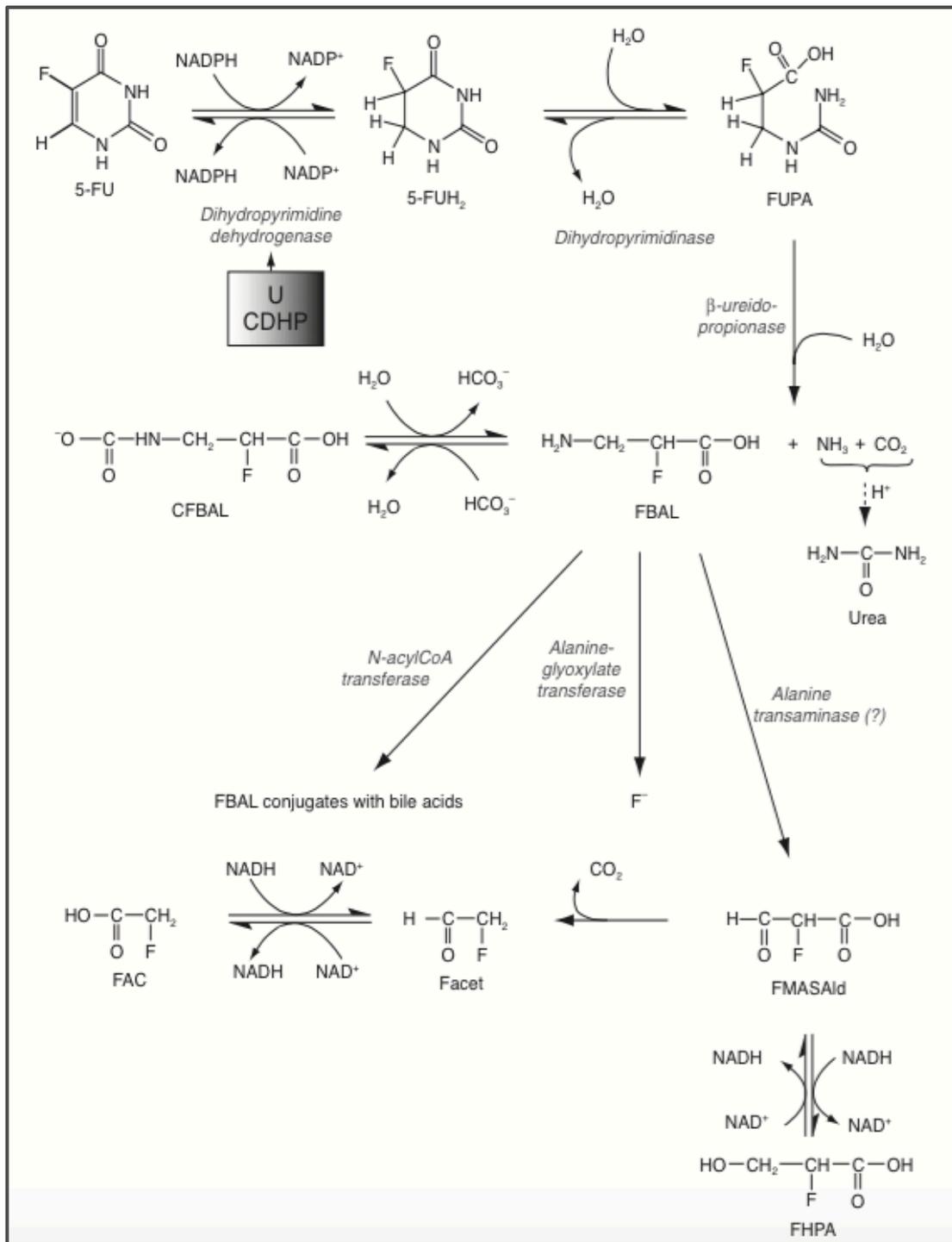


Figura 6: Metabolismo catabólico del 5-Fluorouracilo.¹³²

3.3 JUSTIFICACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN DEL 5-FLUOROURACILO

Existe una amplia variabilidad intra- e inter-individual en los niveles plasmáticos de 5-Fluorouracilo, que ha sido objetivada en diferentes estudios publicados. Esta variabilidad se atribuye a diversos factores, entre los que destacan:^{133,137-144}

- **Factores propios del paciente:** edad, sexo, ECOG, función orgánica, ...
- **Factores propios del tumor:** estadio tumoral, ...
- **Factores propios del fármaco:** ritmo circadiano, farmacocinética no lineal, absorción, distribución, excreción, esquema terapéutico aplicado, interacción con comida y otros fármacos, ...
- **Factores propios del perfil enzimático del fármaco:** dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), timidilato sintetasa (TS), metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), ...

Adicionalmente, se sabe que el 5-Fluorouracilo presenta un rango terapéutico y tóxico muy estrecho, y que hasta la fecha, no existen marcadores validados de sensibilidad o resistencia al fármaco.¹⁴⁵

Por todos estos motivos, se considera que el 5-Fluorouracilo cumple con los criterios óptimos para que su posología sea monitorizada mediante métodos y principios farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD), como una aproximación a la individualización terapéutica.¹⁴⁶

3.4 EVIDENCIA CIENTÍFICA DISPONIBLE SOBRE LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DEL 5-FLUOROURACILO

Diferentes estudios farmacocinéticos han identificado rangos de exposición óptimos de 5-Fluorouracilo, permitiendo el desarrollo de modelos de ajuste posológico. De todos los parámetros farmacocinéticos estudiados, el área bajo la curva concentración-tiempo (ABC) durante la infusión del fármaco es el que mejor se correlaciona con variables de eficacia y toxicidad. La mayoría de estos estudios se han llevado a cabo en cáncer de colon¹¹⁹ y cáncer de cabeza y cuello.^{147,148} En 1996, Gamelin et al. identificaron un rango terapéutico óptimo de ABC entre 16 y 24 mcg*h/mL para pacientes con cáncer de colon metastásico tratados con 5-FU en

monoterapia potenciado con el empleo de folinato,¹²⁰ y posteriormente propusieron un protocolo de ajuste posológico con objetivo de alcanzar un ABC diana dentro del rango descrito previamente.¹²⁴ En 2012, Kaldate et al. establecieron un modelo de ajuste posológico de 5-Fluorouracilo administrado dentro del esquema FOLFOX (tanto adyuvante como en el escenario de enfermedad metastásica), en base a la búsqueda de un ABC diana con rango entre 20 y 30 mcg*h/mL.¹⁴⁹

A raíz de estos datos, diferentes estudios en cáncer de colon han evaluado el impacto de alcanzar un ABC objetivo, tanto en términos de supervivencia como de toxicidad, con resultados favorables.¹²¹⁻¹²⁵

Atendiendo a supervivencia libre de progresión como parámetro de eficacia, cabe destacar el estudio fase II publicado por Capitain et al. en 2012, donde se identificó un beneficio clínico para aquellos pacientes con cáncer de colon metastásico tratados con FOLFOX en los que se realizaba una monitorización farmacocinética del 5-Fluorouracilo frente al método BSA (16 meses vs. 10 meses).¹²³

El primer estudio fase III que identificó el impacto beneficioso de la monitorización farmacocinética del 5-Fluorouracilo en cáncer de colon metastásico fue publicado por Gamelin et al. en 2008. En su trabajo, el ajuste posológico según los valores de ABC (frente al método BSA) se tradujo en un incremento significativo en la tasa de respuestas, la supervivencia libre de progresión y una tendencia a un incremento en la supervivencia global (22 meses frente a 16 meses; $p = 0,08$). En este mismo estudio, también se encontró una menor incidencia de efectos secundarios, estadísticamente significativa, a favor del empleo de ajuste posológico basado en ABC ($p = 0,003$).¹²²

Sin embargo, a día de hoy, ningún estudio ha sido publicado sobre la aplicabilidad de la monitorización farmacocinética del 5-Fluorouracilo dentro del esquema FOLFOXIRI en cáncer de páncreas. Únicamente se dispone de resultados preliminares presentados previamente por nuestro Centro.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1 HIPÓTESIS

1. El estándar en el manejo del cáncer de páncreas resecable consiste en cirugía seguido de quimioterapia adyuvante. A pesar de ello, los resultados en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y porcentaje de R0 continúan siendo bajos. Por este motivo, nos planteamos si el uso de un programa de neoadyuvancia multimodal basado en poli-quimioterapia de inducción, seguido de quimio-radioterapia y un eventual rescate quirúrgico pudiera mejorar los parámetros de eficacia respecto al estándar en cáncer de páncreas resecable.
2. Los principales esquemas de quimioterapia empleados en cáncer de páncreas metastásico son FOLFOXIRI o bien poli-quimioterapia basada en Gemcitabina. En nuestro Centro se dispone de datos de aplicación de ambos esquemas en programas de neoadyuvancia. No se han publicado estudios que comparen directamente ambos tratamientos. Hipotetizamos que realizando un estudio comparativo de ambos esquemas en grupos clínicamente homogéneos se podrían observar beneficios en términos de eficacia y/o toxicidad a favor de alguna de las dos pautas.
3. El cáncer de páncreas resecable y potencialmente resecable presenta una elevada tasa de recaída a pesar de plantear tratamientos con intención curativa que incluyan la cirugía. Este hecho pone de manifiesto la importancia de conocer de antemano los patrones de recaída a nivel individual, con intención de adaptar el programa de seguimiento a cada paciente. Nuestra hipótesis plantea poder predecir de manera individual el riesgo de recaída tras cirugía mediante la aplicación de un análisis computacional poblacional a los pacientes con cáncer de páncreas resecable y potencialmente resecable intervenidos en nuestro Centro tras haber sido tratados con una estrategia neoadyuvante.
4. La aplicación de un ajuste posológico para determinados citostáticos mediante parámetros farmacocinéticos se correlaciona con beneficios en términos de eficacia y toxicidad. Nuestra hipótesis plantea que el análisis farmacocinético del 5-Fluorouracilo administrado dentro del esquema mFOLFOXIRI en neoadyuvancia en cáncer de páncreas localmente avanzado puede ayudar a identificar un valor o rango de valores de parámetros cinéticos (como el Área Bajo la curva) que se correlacionen con un beneficio en términos de eficacia y toxicidad.

2 OBJETIVOS

1. Análisis retrospectivo de pacientes con cáncer de páncreas resecable tratados en nuestro Centro con un abordaje neoadyuvante multimodal, consistente en poli-quimioterapia de inducción, seguido de quimio-radioterapia y un eventual abordaje quirúrgico.
 - 1.1 Estudio descriptivo de la serie de pacientes
 - 1.2 Perfil de toxicidad asociado al protocolo neoadyuvante
 - 1.2.1 Descripción de toxicidad y grados
 - 1.2.2 Uso de G-CSF
 - 1.2.3 Retrasos en el tratamiento
 - 1.2.4 Reducción de dosis
 - 1.2.5 Intensidad de dosis
 - 1.3 Estudio de parámetros de eficacia
 - 1.3.1 Supervivencia libre de progresión
 - 1.3.2 Supervivencia global
 - 1.3.3 Porcentaje de cirugía R0
 - 1.3.4 Respuesta histológica al tratamiento neoadyuvante
 - 1.3.5 Patrón de recaída
 - 1.4 Análisis comparativo preliminar entre pacientes tratados con quimioterapia de inducción con mFOLFOXIRI o con esquemas basados en Gemcitabina
 - 1.4.1 Estudio comparativo de perfil de toxicidad
 - 1.4.2 Estudio comparativo de parámetros de eficacia
 - 1.4.2.1 Supervivencia global
 - 1.4.2.2 Supervivencia libre de progresión
2. Análisis computacional poblacional del riesgo de recaída en pacientes con cáncer de páncreas resecable y potencialmente resecable intervenidos en nuestro Centro tras un abordaje neoadyuvante.
 - 2.1 Determinación de variables clínicas
 - 2.2 Determinación de variables histopatológicas
 - 2.3 Determinación de variables analíticas dinámicas
 - 2.4 Determinación de la supervivencia libre de recaída

- 2.5 Análisis "in silico", a través de simulaciones estocásticas, del impacto de las variables previas sobre la respuesta clínica de interés (recaída de enfermedad tras cirugía)

- 3. Análisis de pacientes con cáncer de páncreas tratados con mFOLFOXIRI con aplicación de parámetros cinéticos para ajuste posológico del 5-Fluorouracilo.
 - 3.1 Estudio descriptivo de la serie de pacientes
 - 3.2 Estudio descriptivo de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos del 5-Fluorouracilo
 - 3.3 Estudio de parámetros de eficacia
 - 3.3.1 Supervivencia libre de progresión
 - 3.3.2 Supervivencia global
 - 3.4 Perfil de toxicidad asociado al esquema mFOLFOXIRI
 - 3.4.1 Descripción de toxicidad y grados
 - 3.5 Estudio de correlación entre ABC y eficacia
 - 3.5.1 ABC-Supervivencia libre de progresión
 - 3.5.2 ABC-Supervivencia global
 - 3.6 Estudios de correlación entre ABC y toxicidad
 - 3.6.1 ABC-Toxicidad máxima a lo largo del tratamiento
 - 3.6.2 ABC-Toxicidad individual de cada ciclo

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio retrospectivo, realizado a partir de una base de datos generada prospectivamente, que incluye a todos los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas, tanto resecables como localmente avanzados, tratados en nuestro Centro entre septiembre de 2005 y noviembre de 2016. De dicha base se han seleccionado los pacientes atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión establecidos para cada una de las hipótesis del estudio.

El abordaje diagnóstico inicial de los pacientes incluyó: historia clínica, exploración física, analítica general con determinación del marcador tumoral CA 19.9, ecoendoscopia digestiva alta para filiación anatomopatológica de la lesión pancreática mediante punción-aspiración aguja fina (PAAF) así como para estadificación locorregional y determinación del grado de resecabilidad en función de la afectación vascular identificada, y TAC toraco-abdominal para estudio de extensión. En caso de identificarse obstrucción de vía biliar, se procedió a colocación de prótesis biliar previo a inicio de tratamiento oncológico. La realización de laparoscopia exploradora se reservó solo para aquellos casos en los que existía una alta sospecha de enfermedad metastásica no evidenciable por prueba de imagen (valor de marcador CA 19.9 elevado por encima de 200 U/ml, tumores de gran tamaño, extensa afectación ganglionar locorregional en pruebas de imagen, pacientes con síntomas sugestivos de afectación peritoneal,...).¹²

Todos los pacientes fueron presentados en sesión multidisciplinar, en la que participan oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, hepatólogos, cirujanos hepatobiliares, radiólogos, radiólogos intervencionistas y ecoendoscopistas. En este comité se consideraban diferentes factores pronósticos relacionados con el paciente como edad, estado funcional, sintomatología secundaria a la carga tumoral, comorbilidades,... De esta manera, todos los integrantes del comité eran conocedores de la opinión del resto de los profesionales, permitiendo un intercambio simultáneo de opiniones médicas, con intención de evitar tomar decisiones no completamente ajustadas al conjunto de las características del paciente. Tras un detallado análisis clínico, radiológico y funcional, se tomaba una decisión sobre la indicación e idoneidad del abordaje terapéutico a llevar a cabo. Esta decisión era vinculante a todos los integrantes del comité multidisciplinar, y a su vez asumible por los diferentes departamentos implicados en la misma.

Este proyecto ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra (CEIC) y clasificado como “Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo” por el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), con código CUN-QUI-2016-01.

1 ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE

1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para el desarrollo de este objetivo se incluyeron todos los pacientes diagnosticados en nuestro Centro de cáncer de páncreas resecable entre octubre de 2005 y mayo de 2016.

Los criterios de inclusión considerados fueron:

- Edad mayor de 18 años.
- Diagnóstico de adenocarcinoma ductal de páncreas confirmado histológicamente.
- Enfermedad resecable de acuerdo a los criterios de resecabilidad establecidos por las guías NCCN.
- Capacidad funcional conservada (ECOG 0-2).
- Función hematológica, renal y hepática conservada.
- Firma del consentimiento informado para el tratamiento de quimioterapia y quimio-radioterapia planteados.

1.2 TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El protocolo de tratamiento neoadyuvante multimodal consistió en la administración de poli-quimioterapia, seguido, en caso de respuesta o estabilidad de la enfermedad, de quimio-radioterapia.

1.2.1 Poli-quimioterapia neoadyuvante

La poli-quimioterapia neoadyuvante se administró de forma ambulatoria en la mayoría de los casos. De forma rutinaria, antes de cada ciclo de tratamiento, en

todos los pacientes se llevó a cabo: anamnesis clínica general y centrada en los efectos adversos inducidos por el tratamiento, exploración física y analítica general.

En la muestra estudiada se incluyeron diferentes esquemas de poli-quimioterapia neoadyuvante. La justificación para la elección de un esquema u otro atiende únicamente a criterios temporales. De esta manera, hasta 2011 los pacientes fueron tratados con esquemas basados en Gemcitabina, de acuerdo a los trabajos publicados hasta ese momento con abordajes similares en el escenario neoadyuvante. Sin embargo, a partir de 2012 el esquema de poli-quimioterapia neoadyuvante de elección pasó a ser mFOLFOXIRI, atendiendo a los resultados publicados por Faris et al. ese mismo año en ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium.¹⁵⁰ En resumen, los esquemas de poli-quimioterapia empleados fueron:

- **GEMOX +/- Capecitabina (bisemanal):**
 - Gemcitabina: 1.000 mg/m²; en infusión intravenosa de 100 min.
 - Oxaliplatino: 85 mg/m²; en infusión intravenosa de 2 horas.
 - +/- Capecitabina: 850-1.000 mg/m² cada 12 horas durante 7 días.
- **mFOLFOXIRI (bisemanal):**
 - Oxaliplatino: 85 mg/m²; en infusión intravenosa de 2 horas.
 - Irinotecan: 150 mg/m²; en infusión intravenosa de 1,5 horas.
 - Folinato cálcico: 400 mg/m²; en infusión intravenosa de 1,5 horas, administrado en "Y" con Irinotecan.
 - 5-Fluorouracilo: 3.200 mg/m²; en infusión intravenosa de 46 horas.

En ambos casos, el ajuste posológico y el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) se realizó de acuerdo al criterio del oncólogo médico responsable. Además, en los pacientes tratados con mFOLFOXIRI, se realizó una monitorización farmacocinética del 5-Fluorouracilo, de acuerdo a lo establecido en el apartado 3 de Material y Métodos.

Tras finalizar el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, se realizó reevaluación mediante: analítica general que incluía marcador tumoral CA 19.9 y TAC toraco-abdominal.

1.2.2 Químio-radioterapia neoadyuvante

En aquellos pacientes que presentaban enfermedad estable o respuesta radiológica tras poli-quimioterapia neoadyuvante, se secuenció tratamiento a quimio-radioterapia neoadyuvante. El tratamiento se administró de forma ambulatoria. Durante su aplicación, semanalmente, en todos los pacientes se llevó a cabo: anamnesis clínica general y centrada en los efectos adversos inducidos por el tratamiento, exploración física y analítica general.

La técnica de radioterapia empleada, tanto radioterapia externa tridimensional (3D-RT) como radioterapia de intensidad modulada (IMRT), se consideró de manera individual, en función del perfil de efectos secundarios esperado y el criterio del oncólogo radioterápico responsable.

Tanto para la planificación como para la administración del tratamiento, los pacientes fueron inmovilizados en decúbito supino. Los volúmenes diana y los órganos a riesgo fueron contorneados en cada uno de los cortes axiales del TAC de planificación obtenido, bien fuera con el sistema de planificación de tratamiento Helax-TMS (Nucletron Scandinavia, Uppsala, Suecia) o con el sistema de planificación de tratamiento ADAC Pinnacle (Philips Radiation Oncology Systems, Fitchburg, Wisconsin, Estado Unidos). El volumen diana clínico (CTV) incluía el volumen tumoral macroscópico pancreático (GTV) y los ganglios linfáticos de drenaje locorregional (peripancreáticos y retroperitoneales). Los ajustes de conformación y de los campos aseguraron que los órganos a riesgo (riñones, corazón, hígado, estómago, duodeno y médula espinal) recibían dosis tolerables. Los planes de tratamiento siguieron las recomendaciones establecidas por la Comisión Internacional de Medidas y Unidades de Radiación.

En general, se utilizaron 4 campos con fotones de 15-MV para administrar 50 Gy en 4 - 5 semanas, con fraccionamiento diario convencional de 1,8 - 2 Gy, durante 5 días a la semana. Entre 5 y 7 haces co-planares igualmente espaciados fueron aplicados en un número variado de segmentos en los planes de IMRT. Todos los pacientes recibieron de manera concurrente Capecitabina 850 mg/m² cada 12 horas durante los días de radiación.

Tras finalizar el tratamiento de quimio-radioterapia neoadyuvante, se volvió a realizar reevaluación mediante: analítica general que incluía marcador tumoral CA 19.9, TAC toraco-abdominal, y en la mayoría de los casos ecoendoscopia digestiva alta.

1.2.3 Cirugía

La cirugía consistió en la realización de una duodenopancreatectomía cefálica (cirugía de Whipple) o una pancreatectomía distal, acompañadas en ambos casos por una linfadenectomía locorregional. La intervención se programaba entre las 4 y las 6 semanas tras finalizar el tratamiento neoadyuvante, una vez descartada la existencia de progresión de la enfermedad en la reevaluación preoperatoria.

1.3 TOXICIDAD SECUNDARIA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

La toxicidad secundaria a la poli-quimioterapia y quimio-radioterapia neoadyuvantes fue evaluada y graduada de acuerdo a los parámetros de Terminología Común para Efectos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer versión 4.03 (NCI CTAE scale). *Ver anexo.*

1.4 ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

En todas las piezas quirúrgicas se realizó una evaluación histológica estandarizada. Esta evaluación incluía:

- Tamaño y extensión patológica (pT).
- Afectación linfática patológica (pN).
- Ratio de afectación ganglionar (del inglés “Lymph node ratio” = LNR).
- Presencia de invasión vascular.
- Presencia de invasión perineural.
- Márgenes de resección (de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Patólogos [CAP]).⁵⁴
 - Cirugía R0: ausencia de células tumorales dentro del primer milímetro que rodea al propio margen de resección.
 - Cirugía R1: presencia de células tumorales dentro del primer milímetro que rodea al propio margen de resección.

- Grado de regresión tumoral pancreática (de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Patólogos [CAP]):⁵⁴
 - CAP 0: Respuesta patológica completa (ausencia de células tumorales residuales).
 - CAP 1: Gran respuesta (células tumorales residuales mínimas, en forma de células aisladas o pequeños grupos de células tumorales).
 - CAP 2: Respuesta moderada (células tumorales residuales rodeadas por fibrosis).
 - CAP 3: Respuesta pobre o ausencia de respuesta (células tumorales residuales abundantes).
- Grado de regresión tumoral ganglionar (evaluada mediante una escala de 4 puntos adaptada del sistema de clasificación de Miller & Payne):¹⁵¹
 - A: Ganglios linfáticos negativos, sin evidencia de efecto patológico asociado al tratamiento neoadyuvante (verdaderos negativos).
 - B: Ganglios linfáticos positivos, sin evidencia de respuesta patológica asociada al tratamiento neoadyuvante.
 - C: Ganglios linfáticos positivos, con regresión parcial secundaria al tratamiento neoadyuvante.
 - D: Ganglios linfáticos negativos, con respuesta patológica completa secundaria al tratamiento neoadyuvante.

1.5 TRATAMIENTO ADYUVANTE

Tras la cirugía, la administración de tratamiento adyuvante fue a criterio del oncólogo médico responsable, en función de estrategias de cálculo de riesgo basadas en hallazgos anatomopatológicos de la pieza quirúrgica, características clínicas y comorbilidades del paciente.

1.6 SEGUIMIENTO

El seguimiento posoperatorio del paciente se realizó de la siguiente forma establecida:

- Durante los primeros dos años: cada 3-4 meses.
- Durante el tercer y cuarto año: cada 6 meses.
- A partir del quinto año: anual.

El protocolo de seguimiento incluyó: anamnesis clínica, exploración física, analítica general con marcador tumoral CA 19.9 y TAC toraco-abdominal.

1.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos descriptivos y comparativos llevados a cabo en este apartado han sido realizados utilizando el software SPSS para Windows, versión 20.

Las variables cualitativas han sido descritas atendiendo a la frecuencia de cada uno de sus valores, utilizando la moda como parámetro de frecuencia. Cuando se ha considerado necesario, se ha representado su distribución mediante diagrama de barras o gráfico de sectores.

Las variables cuantitativas discretas han sido calculadas atendiendo a mediana y rango; y las variables cuantitativas continuas han sido descritas atendiendo a media y rango.

Las variables de supervivencia se han calculado de la siguiente manera:

- **Supervivencia global (SG):** Periodo de tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta el fallecimiento (por cualquier causa) o último contacto (cuando el paciente permanece vivo al final del periodo de seguimiento).
- **Supervivencia libre de progresión (SLP):** Periodo de tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta la progresión (local y/o a distancia), el fallecimiento (por cualquier causa) o último contacto (cuando el paciente no presenta progresión al final del periodo de seguimiento).

Para el análisis de supervivencia, tanto SG como SLP han sido determinadas mediante el Método de Kaplan-Meier y el Test de Log-Rank. Las dos versiones del Test de Log-Rank han sido empleadas (tanto Mantel-Cox como Breslow).

Todos los test de hipótesis empleados han sido a dos colas, y el nivel de significación estadística se ha establecido para valores de p inferiores a 0,05.

2 ANÁLISIS “IN SILICO” MEDIANTE ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING PARA GENERAR UN MODELO POBLACIONAL DE PREDICCIÓN INDIVIDUAL DE RECAÍDA A 2 AÑOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECADOS TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para el desarrollo de este objetivo se incluyeron todos los pacientes diagnosticados en nuestro Centro de cáncer de páncreas resecable y potencialmente resecable entre septiembre de 2005 y noviembre de 2016 que fueron operados tras recibir un tratamiento neoadyuvante de acuerdo al protocolo de nuestro Centro (descrito en el apartado 1.2 de Material y Métodos).

Los criterios de inclusión considerados fueron:

- Edad mayor de 18 años.
- Diagnóstico de adenocarcinoma ductal de páncreas confirmado histológicamente.
- Enfermedad resecable o potencialmente resecable de acuerdo a los criterios de resecabilidad establecidos por las guías NCCN.
- Capacidad funcional conservada (ECOG 0-2).
- Función hematológica, renal y hepática conservada.
- Tratados con programa neoadyuvante de acuerdo al protocolo de nuestro Centro (descrito en apartado 1.2 de Material y Métodos).
- Intervenidos en nuestro Centro tras descartarse progresión en reevaluación preoperatoria.
- Firma del consentimiento informado para el tratamiento neoadyuvante y para la cirugía.
- Seguimiento clínico, analítico y radiológico hasta progresión o al menos hasta los dos años posteriores a la cirugía.

El motivo de considerar como punto de corte la evidencia de recaída a 2 años se justifica por el hecho de que la mayoría de las recaídas tras cirugía de CP se identifican en este rango temporal. Existe evidencia científica que avala este dato, tal y como se comenta en el apartado 2.2.2 de Discusión.^{101,152}

2.2 SELECCIÓN DE VARIABLES

Las variables consideradas en cada uno de los pacientes incluidos, han sido:

- **Relacionadas con el paciente:** sexo, edad, ECOG, portador de prótesis biliar (si/no).
- **Relacionadas con la enfermedad oncológica:** fecha del diagnóstico, localización del tumor primario, estadio clínico (cTNM), resecabilidad.
- **Relacionadas con el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante:** fármacos empleados, fecha de inicio y fin, número de ciclos administrados, dosis empleadas, intensidad de dosis alcanzada ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$ para todos los quimioterápicos excepto para Capecitabina, que se empleó $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$), intensidad de dosis ideal, intensidad de dosis relativa (cociente entre ambas), complicaciones secundarias que precisaran ingreso (si/no), uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (si/no).
- **Relacionadas con el tratamiento de quimio-radioterapia neoadyuvante:** técnica de radiación empleada, dosis total de radiación administrada, fármaco quimioterápico empleado de manera concurrente, fecha de inicio y fin, número de sesiones de radioterapia, intensidad de dosis de quimioterapia concurrente alcanzada, complicaciones secundarias que precisaran ingreso (si/no), uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (si/no).
- **Relacionadas con la cirugía:** fecha, tipo de intervención, estadio patológico (pTNM), grado de regresión tumoral pancreática (CAP), grado de regresión tumoral ganglionar (adaptada del sistema de clasificación de Miller & Payne), número de ganglios resecados, número de ganglios afectados, ratio de afectación ganglionar (LNR), ratio de afectación ganglionar modificado (LNR modificado) que corresponde con la fórmula $1 + \text{n}^\circ \text{ ganglios afectados} / 1 + \text{n}^\circ \text{ ganglios resecados}$, invasión vascular (si/no), invasión perineural (si/no), márgenes quirúrgicos (R0/R1). Además, se generó una variable con el nombre SCORE, la cual englobaba combinaciones de 6 parámetros anatomopatológicos (CAP=0, respuesta ganglionar según escala adaptada de Miller & Payne A o D, ypT0-N0, ausencia de invasión vascular, ausencia de invasión perineural, y cirugía R0). Si el paciente cumplía con las 6 variables, se consideraba SCORE 1; si el paciente cumplía 4-5 de las 6

variables, se consideraba SCORE 2; y si el paciente cumplía ≤ 3 de las 6 variables, se consideraba SCORE 3.

- **Relacionadas con tratamientos tras cirugía:** adyuvancia (si/no), tipo de adyuvancia.
- **Relacionadas con las analíticas evolutivas obtenidas durante el tratamiento y el seguimiento clínico realizado:** hemoglobina, hematíes, hematocrito, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, plaquetas, creatinina, urea, sodio, potasio, bilirrubina total, bilirrubina directa, GOT, GPT, GGTP, fosfatasa alcalina, LDH, CA 19.9.
- **Relacionadas con la progresión de la enfermedad:** progresión en los dos primeros años tras la cirugía (si/no), fecha de progresión, tipo de progresión (local y/o a distancia).

En un primer tiempo, con el objetivo de evitar que el proceso de aprendizaje de los algoritmos empleados se focalizara excesivamente en determinadas características particulares de las variables de entrenamiento recogidas (concepto conocido como Overfitting), de las 140 variables exploradas, solo aquellas consideradas como más relevantes en relación con el riesgo individual de recaída después de la cirugía fueron evaluadas. Las variables seleccionadas se describen a continuación:

- Sexo (hombre / mujer).
- Edad (años, mínimo, media, mediana, máximo).
- ECOG (0 / 1 / 2).
- Resecabilidad (resecable / potencialmente resecable).
- Tipo de quimioterapia neoadyuvante (GEMOX+/-Capecitabina o mFOLFOXIRI).
- Intensidad de dosis $>80\%$ (si / no).
- Factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) durante la quimioterapia neoadyuvante (si / no).
- Técnica de radioterapia (RT 3D o IMRT).
- Tipo de cirugía (duodenopancreatectomía cefálica o pancreatectomía distal).
- ypT (0 / 1 / 2 / 3 / 4).
- ypN (0 / 1).
- Respuesta patológica completa [ypT0 ypN0] (si / no).
- Grado de regresión tumoral pancreática [CAP] (0 / 1 / 2 / 3).

- Grado de regresión tumoral pancreática [CAP] agrupado (0-1 / 2-3).
- Ganglios linfáticos resecados (número, mínimo, media, mediana, máximo).
- Ganglios linfáticos afectados (número, mínimo, media, mediana, máximo).
- Ratio de afectación ganglionar [LNR] (valor, mínimo, media, mediana, máximo).
- Ratio de afectación ganglionar modificado [LNR modificado] (valor, mínimo, media, mediana, máximo).
- Grado de regresión tumoral ganglionar [Miller & Payne] (A / B / C / D).
- Invasión vascular (si / no).
- Invasión perineural (si / no).
- Márgenes quirúrgicos (R0 / R1).
- SCORE (1 / 2 / 3).
- *Recaída antes de los 2 años (si / no).*

Tal y como está estipulado, para que los algoritmos de Machine Learning sean capaces de predecir un desenlace, la relación entre el número de variables estudiadas y el número de individuos analizados debe estar entre 1/5 y 1/10. Por este motivo, dado que nuestra muestra está compuesta por 45 pacientes, se decidió trabajar con un volumen de variables entre 5 y 9. Para cumplir con este requisito, sobre las variables seleccionadas inicialmente se llevó a cabo un análisis exploratorio univariante, que permitió restringir el número de variables elegidas para entrenar cada uno de los diferentes algoritmos de Machine Learning empleados.

2.3 ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING EMPLEADOS

Para el desarrollo del modelo poblacional de predicción individual de recaída a 2 años en pacientes con CP resecados tras tratamiento neoadyuvante, se emplearon diferentes algoritmos de Machine Learning:

- **Regresión Logística:** Este algoritmo predice la ocurrencia o no de un desenlace en función de los valores de un determinado grupo de predictores. Es similar a un análisis de regresión lineal, pero adaptado al desarrollo de modelos, en los cuales la variable dependiente es dicotómica. Los coeficientes de regresión logística pueden ser utilizados para estimar la odds ratio de cada variable independiente del modelo. Para obtener el mejor modelo se llevan a cabo tres pasos. En primer lugar se aplica el criterio

Stepwise AIC Selection (selección paso a paso basado en el criterio de Akaike), que permite identificar la combinación de variables predictoras óptima. En segundo lugar, mediante una inspección visual, se analiza si alguna de las variables seleccionadas presenta una tendencia no lineal. En tercer lugar, se considera la existencia de posibles interacciones entre las variables. Finalmente, se vuelve a aplicar el criterio Stepwise AIC Selection, para obtener el mejor modelo predictivo.

- **Árbol de Decisión:** Se trata de un mapa de los posibles desenlaces a raíz de una serie de decisiones relacionadas. Comienza en un único punto común y posteriormente se ramifica en función de los posibles desenlaces. Cada uno de los resultados genera nuevos puntos de decisión, que a su vez se ramifican en nuevos desenlaces. Cuando un nuevo paciente va a ser clasificado, sus características son analizadas de acuerdo a la estructura del árbol de decisión, el cual indica el desenlace para ese paciente con la probabilidad de que ocurra.
- **Random Forest:** Se trata de un conjunto de árboles de decisión, que combina el conocimiento generado por la colección de árboles individuales, haciendo uso de la aleatorización en el proceso. Cuando un nuevo paciente va a ser clasificado, cada árbol genera su propia clasificación, con su correspondiente probabilidad, y la categoría con probabilidad más alta es elegida.
- **Máquina de Vector Soporte:** Este algoritmo aprende el límite de decisión a partir de dos puntos de partida diferentes. Cuando los puntos solo son separables de forma no lineal, el algoritmo transforma el dominio a un espacio dimensional mayor, donde los puntos sí puedan ser separados por un hiperplano lineal. Además, el límite de decisión es optimizado de manera que el hiperplano es equidistante a las instancias más cercanas de cada categoría.
- **K-Vecinos Cercanos:** Este algoritmo predice la categoría de un individuo basándose en las categorías de los individuos cercanos. La proximidad entre dos pacientes es medida por la similitud de cada una de sus variables, utilizando, por ejemplo, la distancia euclidiana.

El software empleado para ensayar los diferentes algoritmos de Machine Learning fue R-Project, con el interfaz de uso R-Studio, aplicando diferentes librerías en función de los algoritmos empleados (caret, car, rpart, random forest, e1071). Además, para la visualización de las curvas ROC y ABC-ROC se empleó la librería pROC.

2.4 INDICADORES

Los resultados de un modelo de clasificación vienen dados por el número de pacientes que han sido correcta o incorrectamente clasificados. Estos datos se representan visualmente mediante una tabla de confusión, como la siguiente:

		REALIDAD	
		NO RECAE*	RECAE
PREDICCIÓN	NO RECAÍDA*	VP	FP
	SÍ RECAÍDA	FN	VN

**Se considera como clase positiva la NO presencia de recaída.*

VP: verdaderos positivos -- VN: verdaderos negativos

FP: falsos positivos -- FN: falsos negativos

A partir de los datos de la tabla de confusión se pueden calcular los diferentes indicadores que determinarán la calidad de los modelos predictivos elaborados. Estos indicadores son:

- Valor predictivo positivo (VPP) o precisión:

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

- Valor predictivo negativo (VPN):

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

- Especificidad (E):

$$E = \frac{VN}{VN + FP}$$

- Sensibilidad (S):

$$S = \frac{VP}{VP + FN}$$

- Razón de verosimilitud positiva (RVP):

$$RVP = \frac{S}{1 - E}$$

- Razón de verosimilitud negativa (RVN):

$$RVN = \frac{1 - S}{E}$$

- Tasa de Acierto (TA):

$$TA = \frac{VP + VN}{VP + FP + VN + FN}$$

- Área Bajo la Curva (ABC): Este indicador se debe de interpretar como la probabilidad de que un paciente con cáncer de páncreas que no va a recaer sea clasificado como “no recaída” respecto a otro paciente con cáncer de páncreas que va a recaer.

2.5 VALIDACIÓN INTERNA DEL MODELO

Los modelos predictivos basados en los algoritmos de Regresión Logística, Árbol de Decisión y Máquina de Vector Soporte fueron validados mediante la técnica “k-Fold Cross-Validation” (en nuestro caso 5-Fold Cross-Validation). Con esta técnica, la muestra es dividida en k-subgrupos (que en nuestro caso corresponde con 5 subgrupos). Esta subdivisión se realiza de forma aleatoria, pero siempre respetando la proporción de pacientes de cada clase en cada uno de los subgrupos. Una vez que la muestra es dividida en subgrupos, k – 1 subgrupos (que en nuestro caso corresponde a 4 subgrupos) son considerados como grupos de entrenamiento, y el subgrupo restante se utiliza como grupo de validación. Este procedimiento se repite k veces (que en nuestro caso corresponde a 5 veces), permitiendo todas las posibles combinaciones entre subgrupos. El resultado es la media aritmética obtenida de las k repeticiones.

El modelo predictivo basado en el algoritmo de Random Forest fue validado mediante la técnica de “Bagging”, la cual consta de varios pasos. Inicialmente se realiza un “bootstrap” de los datos, es decir, de toda la muestra se seleccionan aleatoriamente diferentes subgrupos de pacientes (cada uno de estos subgrupos recibe el nombre de “bag”). Para la formación de estos subgrupos o “bags” se permite aplicar la técnica de reemplazamiento, lo que implica que cada “bag” de pacientes puede incluir a un mismo individuo en repetidas ocasiones, siempre y cuando se mantenga la proporcionalidad de elementos de cada clase según los pacientes originales. El conjunto de pacientes que no han sido seleccionados para cada uno de los “bags” se conocen como pacientes “fuera del bag” o “out of bag”. A continuación, se procede al entrenamiento de cada árbol con un “bag” concreto. Finalmente, cada árbol es validado con las instancias “out of bag”.

El modelo predictivo basado en el algoritmo de K-Vecinos Cercanos fue validado mediante la técnica de “Lazy-Learning”. Esta técnica se diferencia de las previas en cuanto a que difiere el procesamiento de las variables hasta que se solicita una estimación de un desenlace (en nuestro caso de recaída a 2 años). De esta manera, no se lleva a cabo una abstracción de unas variables específicas entrenadas previamente, sino que simplemente se recopilan datos de pacientes y cuando se solicita una predicción de recaída para un paciente concreto se genera

una respuesta a raíz de la observación de los desenlaces ocurridos en pacientes con características similares.

Estas técnicas de validación han sido utilizadas en diferentes trabajos publicados hasta la fecha dentro del campo de la medicina.^{153–158}

2.6 VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO

De manera adicional, se planificó llevar a cabo una validación externa del modelo poblacional definitivo, empleando el algoritmo con mayor capacidad predictiva de todos los estudiados.

Se consideró que el número de pacientes necesario para llevar a cabo la validación externa debería de corresponder al 20% del total de la cohorte estudiada, dado que este es el porcentaje considerado correcto para la realización de validaciones externas de algoritmos de Machine Learning.¹⁵⁹

Para llevar a cabo esta validación externa se solicitó una colaboración al hospital Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (Estados Unidos). De esta manera, la validación se llevó a cabo sobre una muestra de pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas potencialmente curable entre diciembre de 2008 y abril de 2016. Todos los pacientes que formaron parte de la cohorte de validación habían sido tratados con cirugía tras haber recibido tratamiento neoadyuvante, de acuerdo a los protocolos establecidos en dicho Centro.

3 ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DEL 5-FLUOROURACILO ADMINISTRADO DENTRO DEL ESQUEMA mFOLFOXIRI EN CÁNCER DE PÁNCREAS

3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para el desarrollo de este objetivo se incluyeron todos los pacientes diagnosticados e intervenidos en nuestro Centro de cáncer de páncreas resecable o localmente avanzado entre diciembre de 2011 y septiembre de 2016, restringiendo el análisis solo a aquellos pacientes que habían recibido tratamiento de quimioterapia con esquema mFOLFOXIRI en el contexto neoadyuvante. Las dosis empleadas para el primer ciclo de tratamiento se ajustaron según superficie corporal, siguiendo la posología especificada en el apartado 1.2.1 de Material y Métodos. Sin embargo, a partir del segundo ciclo de tratamiento, la dosis de 5-Fluorouracilo fue optimizada de acuerdo a los resultados del ABC obtenido mediante análisis farmacocinéticos, tal y como se especificará más adelante.

Los criterios de inclusión considerados fueron:

- Edad mayor de 18 años.
- Diagnóstico de adenocarcinoma ductal de páncreas confirmado histológicamente.
- Enfermedad resecable o localmente avanzada de acuerdo a los criterios de resecabilidad establecidos por las guías NCCN.
- Capacidad funcional conservada (ECOG 0-2).
- Función hematológica, renal y hepática conservada.
- Tratados con quimioterapia con esquema mFOLFOXIRI en contexto neoadyuvante (dosis especificadas en el apartado 1.2.1 de Material y Métodos).
- Intervenidos en nuestro Centro tras descartarse progresión en reevaluación preoperatoria.
- Firma del consentimiento informado para el tratamiento quimioterápico.

En un segundo tiempo, y con el objetivo concreto de analizar la correlación entre los parámetros farmacocinéticos del 5-FU y la toxicidad presentada, se amplió la muestra a estudio, incluyendo para este subanálisis a todos los pacientes

diagnosticados en nuestro Centro de cáncer de páncreas entre noviembre de 2011 y octubre de 2016 que habían recibido tratamiento de quimioterapia con esquema mFOLFOXIRI, independientemente de que fuera en el contexto neoadyuvante o de quimioterapia paliativa.

3.2 SELECCIÓN DE VARIABLES

Se han analizado aproximadamente 180 variables demográficas, antropométricas, clínicas, anatomopatológicas, analíticas y farmacocinéticas de cada uno de los pacientes incluidos:

- **Relacionadas con el paciente:** sexo, edad, ECOG, peso, superficie corporal, índice de masa corporal (IMC).
- **Relacionadas con la enfermedad oncológica:** fecha del diagnóstico, localización del tumor primario, resecabilidad, estadio clínico (cTNM).
- **Relacionadas con el tratamiento de quimioterapia mFOLFOXIRI:** fecha de inicio y fin, número de ciclos administrados, dosis empleadas, intensidad de dosis alcanzada ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$ para todos los quimioterápicos), intensidad de dosis ideal, intensidad de dosis relativa (cociente entre ambas), uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (si/no).
- **Relacionadas con parámetros farmacocinéticos del 5-Fluorouracilo:** número de ciclos monitorizados, área bajo la curva (ABC) de cada ciclo monitorizado, aclaramiento de 5-FU de cada ciclo monitorizado, número de muestras biológicas obtenidas en cada ciclo, nivel de 5-FU obtenido en cada muestra recogida, valor de concentración de uracilo (U) y dihidrouracilo (UH₂) previo a la administración del primer ciclo de mFOLFOXIRI (pirimidinas endógenas).
- **Relacionadas con las analíticas basales al inicio de tratamiento con mFOLFOXIRI:** creatinina, aclaramiento de creatinina (tanto MDRD como Cockcroft-Gault), hemoglobina, hematíes, hematocrito, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, plaquetas, sodio, potasio, cloro, bilirrubina total, bilirrubina directa, GOT, GPT, GGTP, fosfatasa alcalina, LDH, CA 19.9.
- **Relacionadas con toxicidad:** anemia, leucopenia, neutropenia, neutropenia febril, plaquetopenia, elevación de creatinina, elevación de GOT, elevación de GPT, elevación de GGTP, elevación de bilirrubina, elevación de LDH, náuseas/vómitos, diarrea, mucositis, anorexia, toxicidad

palmo-plantar, neurotoxicidad, astenia y gastritis. Se recoge tanto la toxicidad de cada ciclo como la toxicidad máxima a lo largo de todo el tratamiento con mFOLFOXIRI. Toda la toxicidad es evaluada y graduada de acuerdo a los parámetros de Terminología Común para Efectos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer versión 4.03 (NCI CTAE scale). *Ver anexo.*

- **Relacionadas con la supervivencia:** progresión (si/no), fecha de progresión, tipo de progresión (local y/o a distancia), fallecido (si/no), fecha de fallecimiento.

3.3 DETERMINACIÓN DEL PERFIL ENZIMÁTICO DEL PACIENTE

Con el objetivo de identificar de forma precoz a pacientes con riesgo de desarrollo de toxicidad grave secundaria al uso de 5-Fluorouracilo, en todos los pacientes se realiza una determinación basal de uracilo (U) y/o dihidrouracilo (UH₂) endógenos en sangre (pirimidinas endógenas). Esta técnica es considerada un test fenotípico subrogado de deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), ya que se espera que un paciente con deficiencia de enzima DPD presente una concentración basal de uracilo endógeno mayor a la esperada, y por el contrario, una concentración basal de dihidrouracilo endógeno menor de la esperada.¹⁶⁰

En aquellos pacientes en los que se sospecha una deficiencia enzimática de la DPD atendiendo a estos criterios, se realiza un ajuste posológico de la primera dosis de 5-Fluorouracilo, que posteriormente se modificará en función de los resultados derivados de la monitorización farmacocinética y farmacodinámica del 5-FU. Este ajuste posológico se realiza de manera inferencial, en base a valores de uracilo identificados como predictores de toxicidad.¹⁶¹

3.4 PROTOCOLO DE PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE 5-FLUOROURACILO

Antes de cada ciclo de tratamiento, de forma rutinaria en todos los pacientes se lleva a cabo: anamnesis clínica general y centrada en los efectos adversos inducidos por el tratamiento, exploración física y analítica general.

En caso de descartarse la existencia de una contraindicación clínica o analítica, y tras consultar el informe farmacocinético elaborado por la Unidad de Farmacocinética Clínica, el oncólogo médico responsable procede a la prescripción

de mFOLFOXIRI, que posteriormente es validado por el farmacéutico responsable. A continuación, el personal técnico de la Unidad Centralizada de Terapia Intravenosa procede a la preparación del tratamiento mFOLFOXIRI.

La infusión del 5-Fluorouracilo se realiza siempre por medio de una bomba de perfusión que asegure un flujo regular y constante independientemente de los movimientos del paciente. Para determinar la velocidad de infusión del fármaco se tiene en cuenta el volumen total de la disolución administrada (volumen del fármaco + volumen del suero).

Con intención de facilitar el protocolo de extracción de las muestras biológicas para la estimación de los parámetros farmacocinéticos del 5-FU, el paciente recibe los ciclos necesarios para determinar el ajuste posológico pertinente en régimen de ingreso hospitalario. Los ciclos de mFOLFOXIRI en régimen de ingreso se inician a las 6:00 horas, con intención de minimizar las fluctuaciones circadianas de la enzima DPD, y en consecuencia, de las concentraciones plasmáticas del 5-Fluorouracilo. Una vez determinada la dosis optimizada del fármaco, el resto de ciclos se administran de forma ambulatoria.

3.5 PROTOCOLO DE EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS

La extracción de las muestras biológicas (sangre) del paciente se realiza por venopunción del brazo contralateral al de la administración del 5-Fluorouracilo. Las horas estipuladas para la extracción de las mismas son a las 15 horas y a las 30 horas tras el inicio de la infusión. El motivo de seleccionar estas horas de extracción tiene como objetivo asegurar que el fármaco ya haya alcanzado la fase de estabilidad en plasma (algo que se consigue entre las 8 y las 12 horas del inicio de la perfusión); y dentro de esta fase de estabilidad, se buscan dos puntos horarios equidistantes entre el inicio y el fin de la misma.

Inmediatamente después de su extracción, las muestras son trasladadas a la Unidad de Farmacocinética Clínica para su centrifugación. Esta centrifugación se realiza a 4°C y 2.500 revoluciones por minuto (r.p.m.), durante 10 minutos.

A continuación, las muestras son almacenadas a -30°C hasta su posterior análisis.

Las concentraciones plasmáticas de 5-Fluorouracilo se miden por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), de acuerdo a la técnica desarrollada por nuestro Centro. Tras acidificar la muestra con 20 microlitros de ácido ortofosfórico al 5%, el fármaco se extrae del plasma mediante n-propanol-dietil éter (16:84). La fase orgánica se evapora por sequedad y el residuo se disuelve en 100 microlitros de fase móvil (formada por dihidrogenofosfato de potasio). Finalmente, 20 microlitros de la mezcla obtenida son inyectados en la columna analítica del dispositivo de cuantificación.¹⁶²

3.6 ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS INDIVIDUALES DE 5-FLUOROURACILO

La optimización de los datos de concentración plasmática – tiempo se realiza por metodología bayesiana, utilizando un modelo poblacional monocompartimental lineal desarrollado por la Unidad de Farmacocinética Clínica de nuestro Centro en el año 2002 e implantado en el paquete de programas USC*PACKv11.2 de la Universidad del Sur de California. Este modelo fue desarrollado y validado en pacientes con cáncer colorrectal y biliopancreático. Los datos de concentración plasmática de 5-Fluorouracilo se ajustaron tanto a un modelo farmacocinético lineal como no lineal, no encontrándose diferencias significativas en los criterios de selección de los modelos.

En nuestro caso, dado que la administración del 5-Fluorouracilo dentro del esquema mFOLFOXIRI se realiza mediante perfusión continua de 46 horas, se ha utilizado un modelo monocompartimental lineal para el cálculo individual de los parámetros farmacocinéticos.

Durante el tratamiento administrado, se determinan al menos los parámetros farmacocinéticos del primer y segundo ciclo de tratamiento. El motivo de realizar una segunda determinación es evaluar la variabilidad intercíclica y confirmar la estimación realizada. En caso de identificarse diferencias significativas entre los parámetros estimados en el primer y el segundo ciclo que no son justificables por los datos clínicos referidos por el paciente, se procede a la monitorización de un tercer ciclo o posteriores.

3.7 RELACIÓN FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÁMICA DEL 5-FLUOROURACILO

3.7.1 Relación entre parámetros farmacocinéticos del 5-Fluorouracilo y eficacia

Los datos de respuesta clínica, bioquímica y radiológica fueron recogidos de la historia clínica de cada paciente a través del sistema informático CUN.

Los datos relativos a la fecha de progresión y fecha de fallecimiento fueron igualmente recogidos de acuerdo a los datos registrados en la historia clínica de cada paciente a través del sistema informático CUN. En caso de no disponer de esta información por pérdida de seguimiento, los pacientes o sus familiares fueron contactados telefónicamente por el equipo del Área de Oncología Gastrointestinal de nuestro Centro.

Toda esta información fue incluida en la base de datos del presente estudio.

3.7.2 Relación entre parámetros farmacocinéticos del 5-Fluorouracilo y toxicidad

La toxicidad secundaria al tratamiento con mFOLFOXIRI fue evaluada y graduada de acuerdo a los parámetros de Terminología Común para Efectos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer versión 4.03 (NCI CTAE scale).

El perfil de toxicidad registrado incluía efectos adversos propios del 5-Fluorouracilo (mucositis, síndrome mano-pie), pero también otros más propios del Irinotecan (diarrea) y del Oxaliplatino (neurotoxicidad, hepatotoxicidad). Además, también se incluían efectos adversos comunes a todos los fármacos quimioterápicos empleados (anemia, leucopenia, neutropenia, neutropenia febril, plaquetopenia, náuseas/vómitos, anorexia, astenia, gastritis y elevación de creatinina).

3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos descriptivos y comparativos llevados a cabo en este apartado han sido realizados utilizando el software SPSS para Windows, versión 20.

Las variables cualitativas han sido descritas atendiendo a la frecuencia de cada uno de sus valores, utilizando la moda como parámetro de frecuencia. Cuando se ha considerado necesario, se ha representado su distribución mediante diagrama de barras o gráfico de sectores.

Las variables cuantitativas discretas han sido calculadas atendiendo a mediana y rango; y las variables cuantitativas continuas han sido descritas atendiendo a media y rango. Cuando se ha considerado necesario, se ha representado la distribución de determinadas variables cuantitativas mediante diagrama de cajas.

Las variables de supervivencia se han calculado de la siguiente manera:

- **Supervivencia global (SG):** Periodo de tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento con mFOLFOXIRI hasta el fallecimiento (por cualquier causa) o último contacto (cuando el paciente permanece vivo al final del periodo de seguimiento).
- **Supervivencia libre de progresión (SLP):** Periodo de tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento con mFOLFOXIRI hasta la progresión (local y/o a distancia), el fallecimiento (por cualquier causa) o último contacto (cuando el paciente no presenta progresión al final del periodo de seguimiento).

Para el análisis de supervivencia, tanto SG como SLP han sido determinados mediante el Método de Kaplan-Meier y el Test de Log-Rank. Las dos versiones del Test de Log-Rank han sido empleadas (tanto Mantel-Cox como Breslow).

La normalidad de las variables estudiadas se analizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors. Se consideró que la variable seguía una distribución normal si la probabilidad asociada al test era superior a 0,05.

En el caso de que la muestra siguiera una distribución normal, se utilizaba una inferencia estadística paramétrica; mientras que si la muestra seguía una distribución no normal, se utilizaba un test estadístico no paramétrico. Los siguientes cuadros de contingencia hacen referencia a los test estadísticos empleados en el estudio en función del tipo de variables analizadas.

		VARIABLE CATEGÓRICA	
		2 CATEGORÍAS	> 2 CATEGORÍAS
VARIABLE CATEGÓRICA	2 CATEGORÍAS	Chi-cuadrado	Chi-cuadrado
	> 2 CATEGORÍAS	Chi-cuadrado	Chi-cuadrado

		VARIABLE CONTINUA	
		NORMAL	NO NORMAL
VARIABLE CATEGÓRICA	2 CATEGORÍAS	T-student	U-Mann Whitney
	> 2 CATEGORÍAS	ANOVA	Kruskal Wallis

		VARIABLE CONTINUA	
		NORMAL	NO NORMAL
VARIABLE CONTINUA	NORMAL	Pearson	Spearman
	NO NORMAL	Spearman	Spearman

Todos los test de hipótesis empleados han sido a dos colas. En estos test de hipótesis se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas si la probabilidad de ocurrir la hipótesis nula era menor de 0,05; y se estimó la existencia de una tendencia a la significación estadística si la probabilidad de ocurrir la hipótesis nula estaba comprendida entre 0,05 y 0,1.

IV. RESULTADOS

En nuestro trabajo se analizaron los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas en la Clínica Universidad de Navarra entre septiembre de 2005 y noviembre de 2016. De ellos, se seleccionaron diferentes subgrupos de pacientes atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión especificados en el apartado Material y Métodos para estudiar las diferentes hipótesis del estudio.

En este apartado se presentarán los resultados de nuestro trabajo, siguiendo el índice que se detalla a continuación:

- **ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE.**
 - o Características de los pacientes.
 - o Cumplimiento del tratamiento neoadyuvante multimodal.
 - o Datos quirúrgicos y resultados anatomopatológicos.
 - o Perfil de toxicidad.
 - Toxicidad relacionada con la poli-quimioterapia neoadyuvante.
 - Toxicidad relacionada con la quimio-radioterapia neoadyuvante.
 - Morbilidad asociada a cirugía.
 - o Estudio de supervivencia.
 - o Patrones de recaída y tratamientos posteriores.

- **ANÁLISIS “IN SILICO” MEDIANTE ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING PARA GENERAR UN MODELO POBLACIONAL DE PREDICCIÓN INDIVIDUAL DE RECAÍDA A 2 AÑOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECADOS TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.**
 - o Características de los pacientes.
 - o Estudio preliminar exploratorio.
 - o Análisis univariante de las variables seleccionadas.
 - o Entrenamiento de los algoritmos de Machine Learning.
 - Regresión Logística.
 - Árbol de Decisión.
 - Random Forest.
 - Máquina de Vector Soporte.
 - K-Vecinos Cercanos.
 - o Interpretación de los algoritmos de Machine Learning.
 - o Validación externa del modelo basado en el algoritmo de Regresión Logística.

- **ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DEL 5-FLUOROURACILO ADMINISTRADO DENTRO DEL ESQUEMA mFOLFOXIRI EN CÁNCER DE PÁNCREAS.**
 - o Características de los pacientes.
 - o Características del 5-Fluorouracilo.
 - o Relación farmacocinética y farmacodinámica del 5-Fluorouracilo.
 - Eficacia.
 - Supervivencia libre de progresión.
 - Supervivencia global.
 - Toxicidad.

1 ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE

1.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Entre octubre de 2005 y mayo de 2016, 40 pacientes fueron diagnosticados de cáncer de páncreas resecable en nuestro Centro y tratados con un esquema multimodal con poli-quimioterapia, seguido, en caso de respuesta o estabilidad de la enfermedad, de quimio-radioterapia (Figura 7).

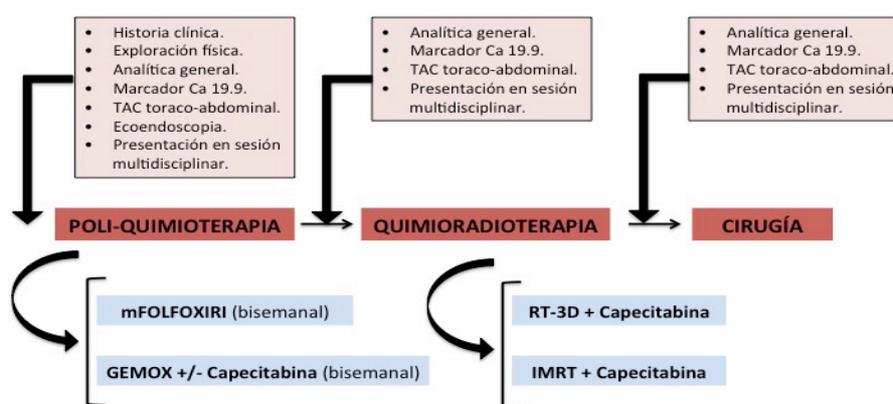


Figura 7: Diagrama de flujo del protocolo neoadyuvante multimodal.

Las principales características de los 40 pacientes analizados están expuestas en la Tabla 6. La mediana de edad al diagnóstico fue de 63 años (rango entre 35 y 82 años) y el ratio hombre/mujer fue de 23/17. Se identificó un estado funcional correspondiente a ECOG 0, 1 y 2 en 5 (12,5%), 33 (82,5%) y 2 (5%) de los pacientes, respectivamente. La mayoría de los tumores se localizaban en la cabeza-istmo pancreático (80%). De acuerdo a la estadificación locorregional por ecoendoscopia, un estadio uT2 fue identificado en 3 pacientes (7,5%), mientras que un estadio uT3 fue observado en 37 pacientes (92,5%). Adicionalmente, 21 pacientes (52,5%) presentaban un estadio ecoendoscópico uN0. Hasta 21 de los 40 pacientes incluidos en el análisis (52,5%) precisaron la colocación de una prótesis de vía biliar antes del inicio del tratamiento neoadyuvante.

Variables	n (%)
Edad - años	
Mediana	63
Rango	35-82
Género	
Masculino	23 (57,5)
Femenino	17 (42,5)
ECOG	
0	5 (12,5)
1	33 (82,5)
2	2 (5)
Localización	
Cabeza - Istmo	32 (80)
Cuerpo - Cola	8 (20)
Estadio uT al diagnóstico	
uT1-T2	3 (7,5)
uT3	37 (92,5)
Estadio uN al diagnóstico	
uN0	21 (52,5)
uN+	11 (27,5)
uNx	8 (20)
Portador de stent de vía biliar	
No	19 (47,5)
Sí	21 (52,5)
Esquema de poli-quimioterapia neoadyuvante	
GEMOX +/- Capecitabina	26 (65)
mFOLFOXIRI	14 (35)
Técnica de radioterapia neoadyuvante	
3D-RT	20 (54,1)
IMRT	17 (45,9)

Tabla 6: Características basales de los pacientes con cáncer de páncreas resecable tratados con protocolo neoadyuvante multimodal.

1.2 CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE MULTIMODAL

La Figura 8 muestra el diagrama de flujo a través del programa neoadyuvante multimodal.

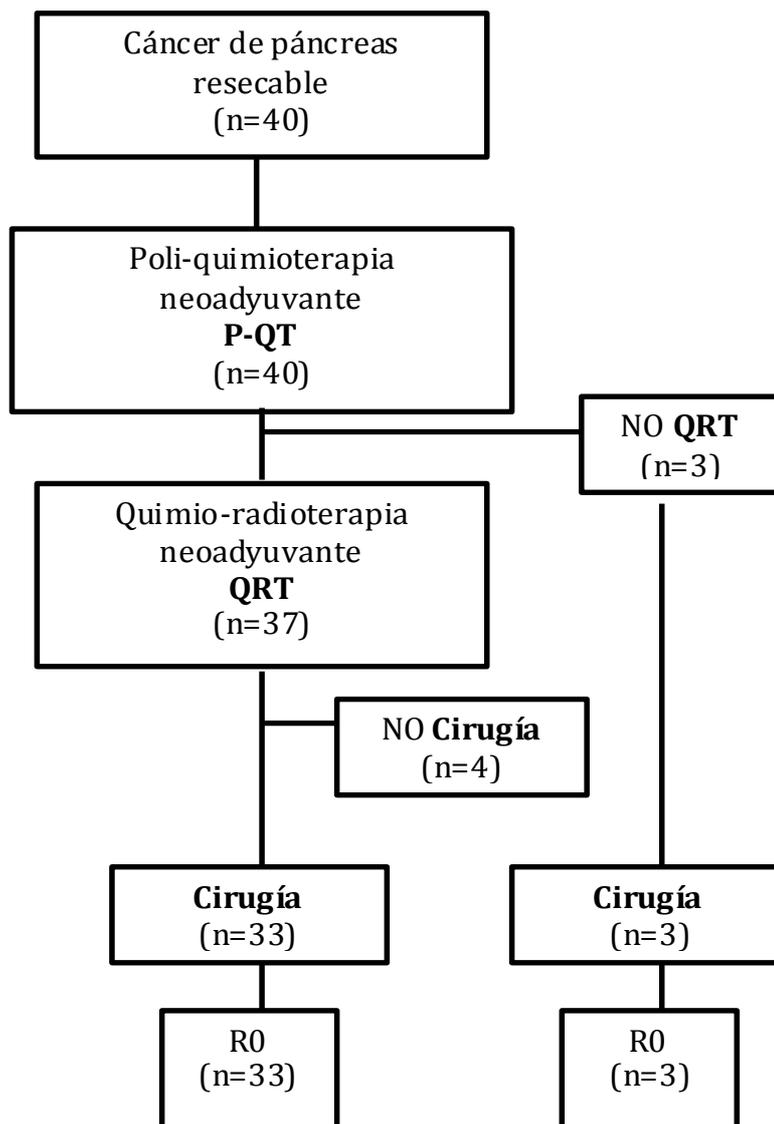


Figura 8: Diagrama de flujo de los pacientes con cáncer de páncreas resecable tratados con protocolo neoadyuvante multimodal.

En relación con el esquema de poli-quimioterapia neoadyuvante empleado, en 14 pacientes (35%) se administró mFOLFOXIRI, en 21 pacientes (52,5%) se administró GEMOX-Capecitabina, y en 5 pacientes (12,5%) se administró GEMOX. La mediana de ciclos administrados fue 4 (rango de 2 a 9).

Tres pacientes (7,5%) no recibieron quimio-radioterapia y fueron directamente intervenidos tras la quimioterapia neoadyuvante, debido a: el desarrollo de colangitis recurrentes (1 paciente), el desarrollo de pancreatitis necrotizante tras tercer ciclo de poli-quimioterapia (1 paciente), y la aparición de un nódulo sospechoso hepático en la reevaluación posterior a la poli-quimioterapia neoadyuvante (1 paciente). En los tres casos, se consiguió una cirugía con bordes libres de enfermedad microscópica (cirugía R0), incluido el paciente con el nuevo nódulo hepático sospechoso, el cual finalmente fue diagnóstico de adenomiosis de vesícula biliar.

Treinta y siete pacientes (92,5%) recibieron quimio-radioterapia neoadyuvante. En el 54% de los casos la radioterapia se administró con técnica 3D y en el 46% de los casos mediante técnica IMRT. La mediana de duración del tratamiento fue de 32 días (rango entre 10 y 45 días).

En 4 pacientes se desestimó la cirugía después de completar el tratamiento neoadyuvante multimodal (10,8%). En 3 de esos casos (8,1%) se identificó progresión sistémica de la enfermedad en la reevaluación preoperatoria (dos pacientes en forma de metástasis hepáticas y el tercero en forma de carcinomatosis peritoneal). El cuarto paciente falleció en su domicilio a los 16 días de haber finalizado el tratamiento de quimio-radioterapia, secundariamente a una hematemesis masiva. Este último paciente había sido diagnosticado de un adenocarcinoma de la cabeza pancreática y era portador de una prótesis de vía biliar metálica. Había recibido 3 ciclos de poli-quimioterapia neoadyuvante con esquema GEMOX-Capecitabina, seguido de quimio-radioterapia con técnica IMRT, administrándose una dosis total de 50,7 Gy mediante la aplicación de 7 haces coplanares equidistantes.

En total, 36 pacientes fueron intervenidos (90%), de los cuales, 33 habían recibido el tratamiento neoadyuvante multimodal completo, y 3 de ellos habían recibido únicamente poli-quimioterapia neoadyuvante, tal y como ha sido detallado

previamente. Entre la última administración de tratamiento neoadyuvante (ya fuera la última sesión de quimio-radioterapia o el último ciclo de poli-quimioterapia, en función de cada caso) y la cirugía, el margen de tiempo transcurrido osciló entre 3,5 y 12,8 semanas.

Tras la cirugía, 9 pacientes (22,5%) recibieron tratamiento adyuvante. En la mayoría de los casos (77,8%) se utilizó el mismo esquema aplicado en el escenario neoadyuvante. La mediana de ciclos de quimioterapia adyuvante administrados fue 3 (rango entre 1 y 4). Un paciente recibió quimio-radioterapia de forma adyuvante, ya que ésta había sido omitida en el contexto neoadyuvante. En este paciente, el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica confirmó la existencia de márgenes de resección libres de enfermedad (margen mínimo objetivado de 6 mm); pero presentaba invasión perineural y afectación ganglionar (ypT3 ypN1).

1.3 DATOS QUIRÚRGICOS Y RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS

De los 36 pacientes que fueron intervenidos, en 29 de ellos (80,6%) se llevó a cabo una duodenopancreatectomía cefálica (cirugía de Whipple) y en los 7 restantes (19,4%) se realizó una pancreatectomía distal.

Realizando un análisis por intención a tratar, en el 90% de los pacientes con cáncer de páncreas resecable que iniciaron tratamiento neoadyuvante multimodal se consiguió una cirugía con márgenes quirúrgicos libres de enfermedad oncológica (cirugía R0).

Respecto al grado de regresión histológico de la lesión pancreática tras el tratamiento neoadyuvante, medido según la escala de CAP, en 5 pacientes (13,9%) se obtuvo un CAP 0, en 21 pacientes (58,3%) se identificó un CAP 1, en 7 pacientes (19,5%) el CAP fue 2, y 3 de los pacientes intervenidos (8,3%) presentaron un CAP 3.

La mediana de número de ganglios linfáticos resecados fue 11 (rango de 2 a 22). En 5 pacientes (13,9%) se objetivó infiltración ganglionar patológica (ypN1), siendo 1 la mediana de ganglios linfáticos afectados. Teniendo en cuenta el grado de regresión tumoral ganglionar tras tratamiento neoadyuvante, de acuerdo a la escala adaptada de Miller & Payne, en 32 pacientes (88,9%) se identificó una respuesta A,

en 1 paciente (2,8%) se objetivó una respuesta B, y en 3 pacientes (8,3%) se encontró una respuesta C. En ninguno de los pacientes analizados se constató una respuesta tipo D (correspondiente a respuesta ganglionar patológica completa). En 1 paciente se observó afectación ganglionar secundaria a infiltración por extensión locorregional, desestimándose en este caso la aplicación de la clasificación de regresión tumoral ganglionar.

La presencia de invasión vascular y perineural se identificó en 3 (8,3%) y 10 (27,8%) pacientes, respectivamente.

1.4 PERFIL DE TOXICIDAD

En la Tabla 7 se describen las principales toxicidades asociadas al tratamiento neoadyuvante administrado.

Efecto adverso	P-QT (n=40)			QRT (n=37)		
	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado
	1/2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	1/2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)
Hematológico						
Anemia	37 (92,5)	-	-	33 (89,2)	-	-
Leucopenia	19 (47,5)	2 (5)	3 (7,5)	29 (78,4)	-	-
Neutropenia	7 (17,5)	9 (22,5)	1 (2,5)	8 (21,6)	-	-
Neutropenia febril	1 (2,5)	4 (10)	1 (2,5)	1 (2,7)	-	-
Trombocitopenia	26 (65)	-	-	27 (73)	4 (10,8)	-
No hematológico						
Náuseas/Vómitos	12 (30)	-	-	15 (40,5)	-	-
Anorexia	18 (45)	-	-	20 (54)	-	-
Diarrea	15 (37,5)	3 (7,5)	-	6 (16,2)	-	-
Gastritis	7 (17,5)	1 (2,5)	-	13 (35,1)	-	-
Mucositis	10 (25)	-	-	2 (5,4)	-	-
Astenia	32 (80)	2 (5)	-	21 (56,7)	2 (5,4)	-
Neuropatía periférica	22 (55)	-	-	6 (16,2)	-	-
Síndrome mano-pie	1 (2,5)	-	-	1 (2,7)	-	-
Colangitis	-	5 (12,5)	-	-	5 (13,5)	-

Tabla 7: Efectos adversos identificados durante la administración de tratamiento neoadyuvante multimodal.

1.4.1 Toxicidad relacionada con la poli-quimioterapia neoadyuvante

Durante la administración de tratamiento de poli-quimioterapia neoadyuvante, todos los pacientes experimentaron algún tipo de toxicidad grado 1 - 2. Adicionalmente, 16 pacientes (40%) presentaron al menos una toxicidad grado 3 - 4.

Entre las toxicidades grado 3 – 4 más frecuentes se encuentran: neutropenia (10 pacientes; 25%), leucopenia (5 pacientes; 12,5%), colangitis (5 pacientes; 12,5%), diarrea (3 pacientes; 7,5%), astenia (2 pacientes, 5%), y gastritis (1 paciente, 2,5%). Hasta el 50% de las neutropenias grado 3 – 4 fueron neutropenias febriles. En 7 pacientes (17,5%) fue preciso utilizar factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF).

En 10 pacientes (25%) se precisó una reducción de dosis; 9 de ellos pertenecían al grupo de pacientes tratados con mFOLFOXIRI y solo 1 al grupo de pacientes tratado con un esquema basado en Gemcitabina. En todos los casos en los que se precisó reducción de dosis en el grupo de mFOLFOXIRI, el fármaco para el cual se realizó ajuste posológico fue Irinotecan (rango de reducción de dosis de entre el 12% y el 35% respecto a la dosis programada), siendo el principal motivo para la reducción de dosis la presencia de toxicidad digestiva en forma de diarrea. No obstante, cabe destacar que en los pacientes tratados con mFOLFOXIRI se llevó a cabo un ajuste posológico del 5-Fluorouracilo, tal y como se especifica en el apartado 3 de Material y Métodos. En el caso del paciente tratado con GEMOX-Capecitabina, el fármaco que precisó ajuste posológico fue Capecitabina, con una reducción del 30% por toxicidad digestiva en forma de diarrea.

Diez pacientes (25%) requirieron un retraso en la administración del tratamiento; 8 de ellos en el grupo de pacientes tratados con esquema mFOLFOXIRI y 2 en el de pacientes tratados con esquemas basados en Gemcitabina.

Hasta 13 pacientes (32,5%) precisaron al menos un ingreso hospitalario durante la administración de la quimioterapia neoadyuvante. Los motivos de ingreso fueron los siguientes: colangitis (5 pacientes; 12,5%), diarrea (5 pacientes; 12,5% [de los cuales 2 eran grado 2, y 3 eran grado 3]), neutropenia febril (4 pacientes; 10% [de los cuales 3 eran grado 3, y 1 era grado 4]), fibrilación auricular (2 pacientes; 5%), tromboembolismo pulmonar (1 paciente; 2,5%), absceso perianal (1 paciente; 2,5%), y pancreatitis necrotizante (1 paciente; 2,5%).

Por tipo de quimioterapia administrada, leucopenia grado 3 – 4, neutropenia grado 3 – 4, y neutropenia febril fueron más frecuentes en pacientes tratados con mFOLFOXIRI (35,7% vs. 0%; 57,1% vs. 7,7%; y 28,6% vs. 7,1%, respectivamente). Sin embargo, el desarrollo de colangitis fue más frecuente en el grupo de pacientes tratados con esquemas basados en Gemcitabina (15,4% vs. 7,1%) (Figura 9). Los episodios de colangitis solo se identificaron en pacientes portadores de prótesis de vía biliar (23,8% vs. 0%), con un ratio de prótesis plástica vs. metálica de 3:2.

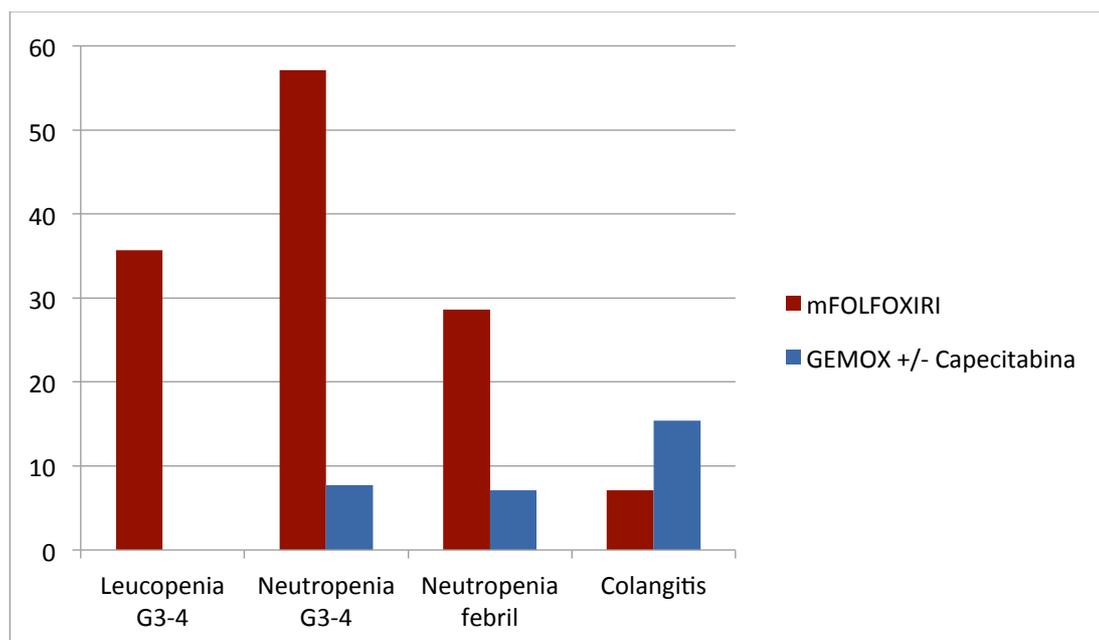


Figura 9: Patrones de toxicidad (%) asociados a cada esquema de P-QT neoadyuvante empleado.

1.4.2 Toxicidad relacionada con la quimio-radioterapia neoadyuvante

En relación con el tratamiento de quimio-radioterapia neoadyuvante, 11 pacientes (29,7%) presentaron algún tipo de toxicidad grado 3, incluyendo: colangitis (5 pacientes; 13,5%), trombocitopenia (4 pacientes; 10,8%), y astenia (2 pacientes; 5,4%). No se identificó toxicidad grado 4 asociada al tratamiento de quimio-radioterapia neoadyuvante.

Un total de 6 pacientes (16,2%) precisaron al menos un ingreso hospitalario durante la administración de quimio-radioterapia neoadyuvante, destacando entre los

diversos motivos de ingreso, los siguientes: colangitis (5 pacientes; 13,5%), fiebre grado 1 (1 paciente; 2,7%), náuseas grado 2 (1 paciente; 2,7%) y astenia grado 3 (1 paciente; 2,7%).

Únicamente un paciente precisó suspender de manera precoz y definitiva el tratamiento con quimio-radioterapia neoadyuvante planificado, siendo en este caso el desarrollo de colangitis el motivo de la suspensión. No obstante, hasta 6 pacientes (16,2%) precisaron una reducción de dosis de la Capecitabina administrada de manera concurrente a la radioterapia.

1.4.3 Morbilidad asociada a la cirugía

No se identificaron muertes perioperatorias asociadas a la cirugía.

Ocho pacientes (22,2%) desarrollaron una o más complicaciones posoperatorias precoces (durante el mismo ingreso en el que se llevó a cabo la cirugía), entre las que se incluyen: ileo paralítico (4 pacientes; 11%), fístula pancreática infectada (2 pacientes; 5,6%), síndrome de distrés respiratorio (1 paciente; 2,8%), sangrado a nivel de la anastomosis gastro-yeyunal (1 paciente; 2,8%), hemoperitoneo secundario a sangrado de la arteria pancreato-duodenal (1 paciente; 2,8%), hematoma de la fosa renal izquierda (1 paciente; 2,8%), y sepsis abdominal (1 paciente; 2,8%). En los tres últimos casos, se precisó la realización de una laparotomía exploradora urgente, seguido de un periodo de observación en la Unidad de Cuidados Intensivos (U.C.I.). Hasta 10 pacientes (27,8%) precisaron transfusión de hemoderivados en el periodo posoperatorio.

La estancia media hospitalaria fue de 8,36 días (rango entre 4 y 35 días).

Nueve pacientes (25%) desarrollaron complicaciones posoperatorias tardías (tras haber sido dados de alta hospitalaria), entre las que se incluyen: linfocele (2 pacientes; 5,6%), colección peripancreática (2 pacientes; 5,6%), colección perihepática (1 paciente; 2,8%), sangrado por erosión gástrica (1 paciente; 2,8%), hematoma en el lecho quirúrgico de la esplenectomía (1 paciente; 2,8%), ileo paralítico (1 paciente; 2,8%), proceso inflamatorio-infeccioso (1 paciente; 2,8%), estenosis antro-pilórica, que precisó derivación quirúrgica (1 paciente; 2,8%), y pseudoquiste en lecho de pancreatectomía (1 paciente; 2,8%). Todas estas complicaciones fueron resueltas, sin incidencias.

1.5 ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA

1.5.1 Estudio de la supervivencia en términos generales

La mediana de seguimiento fue de 33,5 meses (rango entre 3 y 133 meses).

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes con cáncer de páncreas resecable tratados con neoadyuvancia +/- cirugía fue de 18 meses (Figura 10). El porcentaje de pacientes sin evidencia de progresión al año, 2 años, 3 años y 5 años fue del 71,3%, 46,9%, 43,8%, y 32,3%, respectivamente.

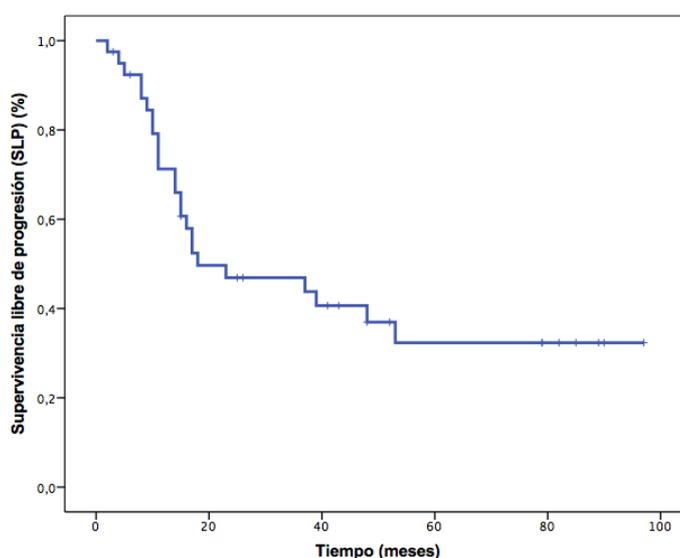


Figura 10: Supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes con cáncer de páncreas resecable tratados con neoadyuvancia +/- cirugía.

La mediana de supervivencia global (SG) de los pacientes con cáncer de páncreas resecable tratados con neoadyuvancia +/- cirugía fue de 39 meses (Figura 11). El porcentaje de pacientes vivos al año, 2 años, 3 años y 5 años fue del 89,9%, 71,4%, 51,5%, y 34,8%, respectivamente.

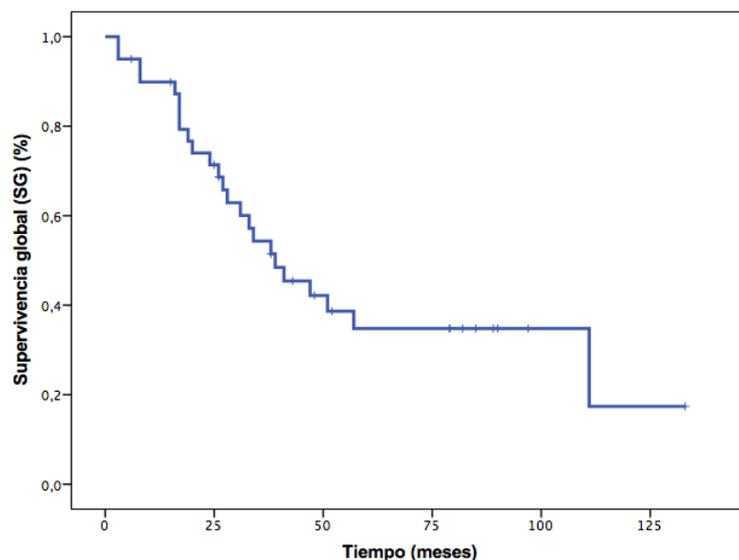


Figura 11: Supervivencia global (SG) de los pacientes con cáncer de páncreas resecable tratados con neoadyuvancia +/- cirugía.

1.5.2 Estudio de la supervivencia en función del cumplimiento del protocolo

Al comparar aquellos pacientes que habían recibido todo el protocolo neoadyuvante completo (P-QT + QRT) seguido de cirugía respecto a aquellos que no lo habían hecho, se objetivó que tanto la SLP (37 meses vs. 10 meses; $p = 0,026$) como la SG (47 meses vs. 8 meses; $p = 0,003$) era significativamente mayor en el grupo de pacientes en los que había sido posible completar todo el abordaje terapéutico programado (respecto a aquellos que no recibieron QRT o no fueron intervenidos) (Figura 12).

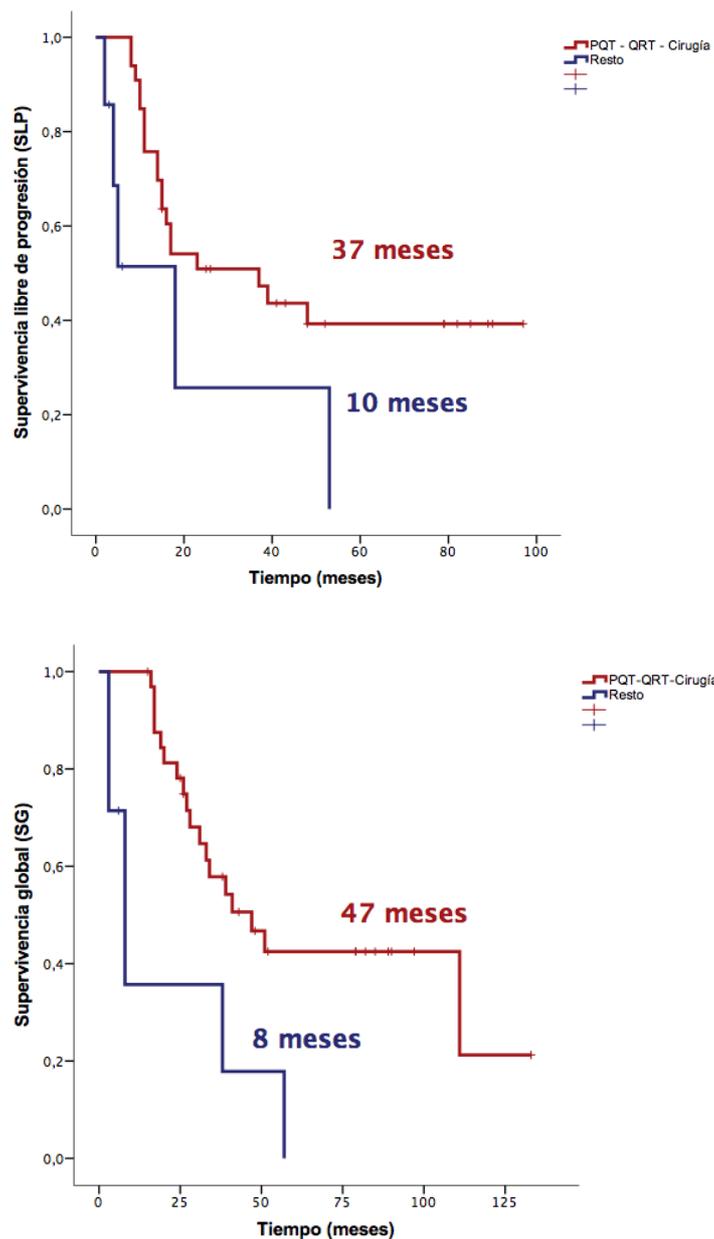


Figura 12: Supervivencia libre de progresión (SLP) y Supervivencia global (SG) en función del cumplimiento del protocolo de tratamiento completo.

La discrepancia entre SLP y SG en el grupo de pacientes que no completaron el abordaje terapéutico completo (SLP 10 meses y SG 8 meses) podría explicarse por el hecho de que un paciente de este grupo falleció por hematemesis masiva en su domicilio antes de la intervención quirúrgica programada, y sin evidencia de progresión de la enfermedad.

1.5.3 Estudio de la supervivencia en función del esquema de poliquimioterapia empleado

En aquellos pacientes que habían completado todo el programa de tratamiento (P-QT + QRT + Cirugía) se realizó un estudio comparativo de la SLP y la SG en función del esquema de quimioterapia administrado (mFOLFOXIRI frente a GEMOX +/- Capecitabina).

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos, ni para SLP ($p = 0,4$) ni para SG ($p = 1,0$). Sin embargo, desde el punto de vista clínico se observó un incremento en la mediana de SLP para el subgrupo tratado con mFOLFOXIRI (37 meses frente a 17 meses). La SLP a 1 y 3 años fue de 90,9% vs. 62,8%, y de 62,3% vs. 45,5%, respectivamente. Además, tras una mediana de seguimiento de 25 meses (rango entre 3 y 52 meses), la mediana de SG en el grupo tratado con mFOLFOXIRI no se había alcanzado (Tabla 8 y Figura 13).

	mFOLFOXIRI	GEMOX +/- Capecitabina
Mediana SLP	37 meses	17 meses
SLP a 1 año	90,9%	62,8%
SLP a 3 años	62,3%	45,5%

Tabla 8: Datos de supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con mFOLFOXIRI vs. GEMOX +/- Capecitabina neoadyuvante.

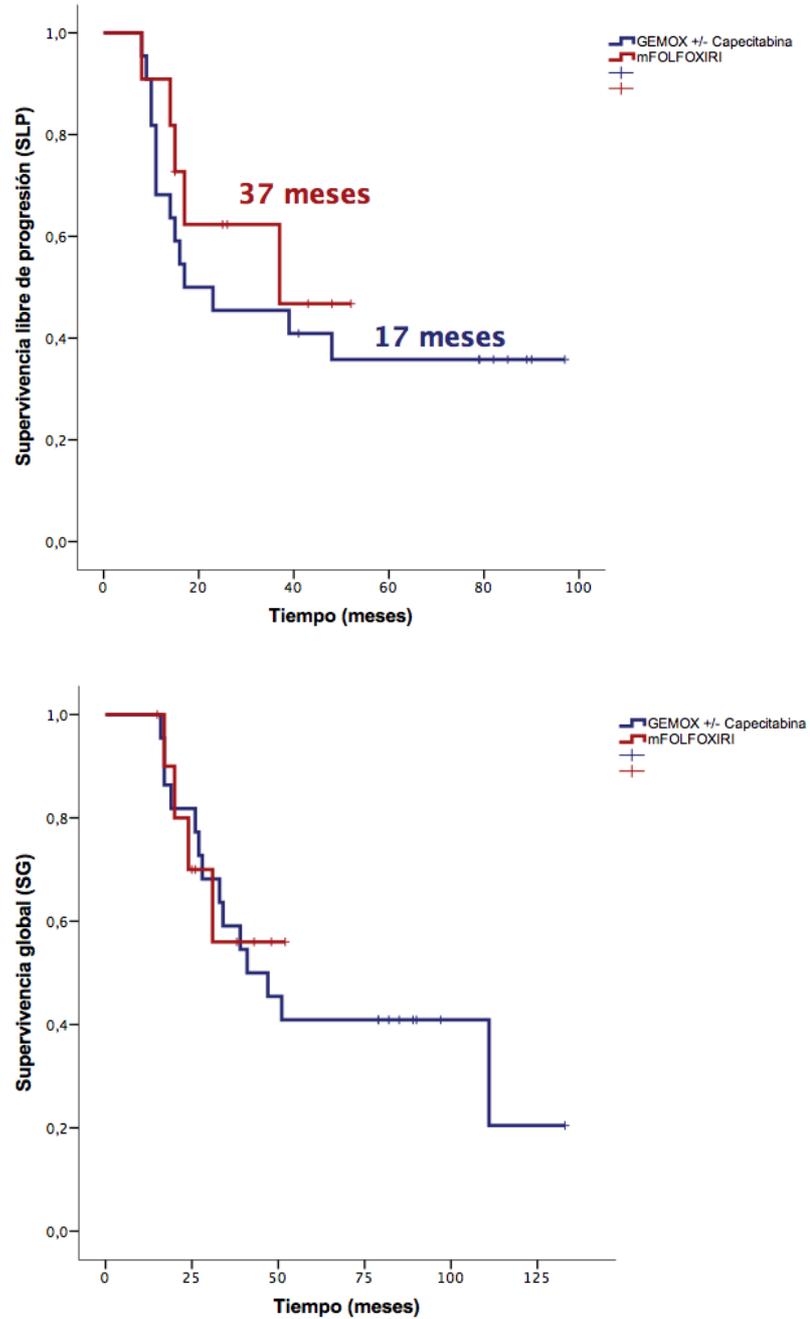


Figura 13: Supervivencia libre de progresión (SLP) y Supervivencia global (SG) en función del esquema de P-QT empleado, en pacientes con cumplimiento del protocolo de tratamiento completo.

1.5.4 Estudio de la supervivencia en función de parámetros anatomopatológicos

1.5.4.1 CAP

Para el análisis de supervivencia en función del CAP se estratificó a los pacientes intervenidos en dos subgrupos: CAP bajo (0-1) y CAP alto (2-3).

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos, ni para SLP ($p = 0,554$) ni para SG ($p = 0,811$).

1.5.4.2 Afectación ganglionar

Para este apartado se intentaron identificar diferencias estadísticamente significativas en términos de SLP y SG, estratificando por: grado de regresión ganglionar según escala adaptada de Miller & Payne (A / B / C / D), estadio patológico ganglionar (ypN0 vs. ypN1), y ratio de afectación ganglionar o “lymph node ratio” (estableciendo como punto de corte arbitrario 0,15) Sin embargo, dado que solo se identificó afectación ganglionar en 5 de los 36 pacientes intervenidos, el estudio se consideró no valorable.

1.5.4.3 Invasión vascular

Para este apartado se intentaron identificar diferencias estadísticamente significativas en términos de SLP y SG, estratificando por la presencia o no de invasión vascular en la pieza de resección quirúrgica. Sin embargo, dado que solo se indentificó invasión vascular en 3 de los 36 pacientes intervenidos, el estudio se consideró no valorable.

1.5.4.4 Invasión perineural

Para el análisis de supervivencia en función de la invasión perineural se estratificó a los pacientes intervenidos en dos grupos: invasión perineural SI e invasión perineural NO.

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, ni para SLP ($p = 0,073$) ni para SG ($p = 0,054$).

1.5.4.5 Márgenes quirúrgicos

Dado que todos los pacientes intervenidos presentaron una cirugía R0, el estudio no fue posible.

1.6 PATRONES DE RECAÍDA Y TRATAMIENTOS POSTERIORES

Tras una mediana de seguimiento de 33,5 meses, 24 pacientes (60%) presentaron recaída de la enfermedad. El patrón de recaída fue el siguiente: recaída a distancia en 18 casos (75%), recaída locorregional en 1 caso (4,2%) y recaída tanto locorregional como a distancia en 5 casos (20,8%) (Figura 14). El hígado fue el principal órgano de recaída a distancia (27,5%).

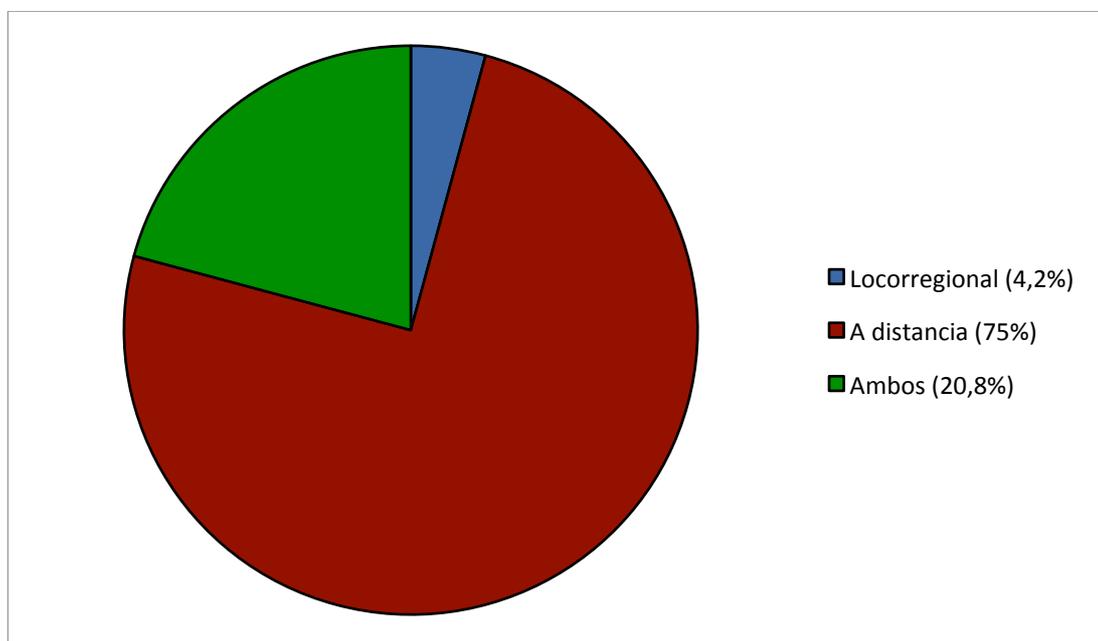


Figura 14: Patrones de recaída.

Veinte de los 24 pacientes que presentaron recaída de la enfermedad (83,3%) recibieron tratamiento sistémico para enfermedad metastásica. Al final del seguimiento, 17 de estos 20 pacientes habían fallecido por progresión de la enfermedad, 1 paciente había fallecido por comorbilidad cardiológica, y 2 pacientes seguían vivos.

2 ANÁLISIS “IN SILICO” MEDIANTE ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING PARA GENERAR UN MODELO POBLACIONAL DE PREDICCIÓN INDIVIDUAL DE RECAÍDA A 2 AÑOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECADOS TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

2.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Entre septiembre de 2005 y noviembre de 2016, 45 pacientes fueron diagnosticados en nuestro Centro de cáncer de páncreas (37 de ellos con enfermedad resecable y 8 con enfermedad potencialmente resecable), los cuales recibieron tratamiento neoadyuvante multimodal de acuerdo al protocolo establecido en nuestro Centro, y posteriormente fueron intervenidos. Las principales características de estos 45 pacientes están expuestas en la Tabla 9.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 64 años (rango entre 44 y 80 años) y el ratio hombre/mujer fue de 23/22. Se identificó un estado funcional correspondiente a ECOG 0, 1 y 2 en 8 (17,8%), 35 (77,8%) y 2 (4,4%) de los pacientes, respectivamente. La mayoría de los tumores (75,6%) se localizaban en la cabeza-istmo pancreático. De acuerdo a la estadificación locorregional por ecoendoscopia, un estadio uT2 fue identificado en 4 pacientes (8,9%), un estadio uT3 fue observado en 40 pacientes (88,9%), y un estadio uT4 se objetivó en 1 paciente (2,2%). Veintisiete pacientes (60%) presentaban un estadio ecoendoscópico uN0.

Cuarenta y dos pacientes (93,3%) completaron el tratamiento neoadyuvante multimodal programado (P-QT + QRT), de acuerdo al protocolo establecido. En 37 pacientes (82,2%) se llevó a cabo una duodenopancreatectomía cefálica, mientras que en los 8 pacientes restantes (17,8%) se realizó una pancreatectomía distal. Trece pacientes (28,9%) recibieron tratamiento adyuvante.

Treinta de los 45 pacientes analizados presentaron recaída de la enfermedad (66,7%), 22 de ellos (73,3%) en los primeros dos años de seguimiento. El principal patrón de recaída fue la aparición de enfermedad a distancia (22 pacientes; 73,3%).

Variables	n (%)	Variables	n (%)
Edad - años		Tratamiento neoadyuvante	
Mediana	64	P-QT + QRT	42 (93,3)
Rango	44-80	PQT	3 (6,7)
Género		Duración P-QT - días	
Masculino	23 (51,1)	Mediana	53
Femenino	22 (48,9)	Rango	40-125
ECOG		Número sesiones QRT	
0	8 (17,8)	Mediana	25
1	35 (77,8)	Rango	18-30
2	2 (4,4)	Tipo de cirugía	
Localización		Whipple	37 (82,2)
Cabeza - Istmo	34 (75,6)	Pancreatectomía distal	8 (17,8)
Cuerpo - Cola	10 (22,2)	Tratamiento adyuvante	
Multifocal	1 (2,2)	Si	13 (28,9)
Estadio uT al diagnóstico		No	32 (71,1)
uT1-T2	4 (8,9)	Recaída	
uT3	40 (88,9)	Si	30 (66,7)
uT4	1 (2,2)	No	15 (33,3)
Estadio uN al diagnóstico		Recaída a los 2 años	
uN0	27 (60)	Si	22 (48,9)
uN+	11 (24,4)	No	23 (51,1)
uNx	7 (15,6)	Tipo de recaída	
Resecabilidad		Local	2 (6,7)
Resecable	37 (82,2)	Distancia	22 (73,3)
Potencialmente resecable	8 (17,8)	Local y distancia	6 (20)

Tabla 9: Características basales de los pacientes con cáncer de páncreas resecable o potencialmente resecable operados tras tratamiento neoadyuvante.

2.2 ESTUDIO PRELIMINAR EXPLORATORIO

Tal y como mencionamos previamente, con el objetivo de evitar el Overfitting, solo fueron evaluadas aquellas variables que, de acuerdo a la evidencia científica publicada en la literatura, se consideraron como más relevantes en relación con el riesgo individual de recaída después de la cirugía. El análisis descriptivo de las variables seleccionadas se muestra en la Tabla 10.

Variables	n (%)	Variables	n (%)	Variables	n (%)
Edad - años		Tipo de cirugía		CAP	
Mediana	64	Whipple	37 (82,2)	0	6 (13,3)
Rango	44-80	Pancreatectomía distal	8 (17,8)	1	23 (51,1)
Género		ypT		2	10 (22,2)
Masculino	23 (51,1)	ypT0	6 (13,3)	3	6 (13,3)
Femenino	22 (48,9)	ypT1	19 (42,2)	Respuesta Miller & Payne³	
ECOG		ypT2	6 (13,3)	A	41 (91,1)
0	8 (17,8)	ypT3	12 (26,7)	B	1 (2,2)
1	35 (77,8)	ypTx	2 (4,4)	C	3 (6,7)
2	2 (4,4)	ypN		Invasión vascular	
Resecabilidad		ypN0	41 (91,1)	No	40 (88,9)
Resecable	37 (82,2)	ypN1	4 (8,9)	Si	5 (11,1)
Potencialmente resecable	8 (17,8)	ypT0-ypN0		Invasión perineural	
Esquema de P-QT		No	37 (82,2)	No	31 (68,9)
GEMOX+/-Capecitabina	27 (60)	Si	8 (17,8)	Si	14 (31,1)
mFOLFOXIRI	18 (40)	Nº ganglios resecaados		Márgenes quirúrgicos	
Factores (G-CSF)		Mediana	9	R0 (libres)	43 (95,6)
No	37 (82,2)	Rango	2-27	R1 (afectos)	2 (4,4)
Si	8 (17,8)	Nº ganglios patológicos		SCORE	
Intensidad de dosis >80%¹		Mediana	0	1	6 (13,3)
No	13 (29,5)	Rango	0-3	2	25 (55,6)
Si	31 (70,5)	LNR modificado		3	14 (31,1)
Técnica de QRT²		Media	0,125	Progresión a 2 años	
3D-RT	18 (40)	Rango	0,036-0,333	No	23 (51,1)
IMRT	21 (46,7)			Si	22 (48,9)

¹Dato no reportado en 1 paciente, que recibió P-QT en otro Centro.

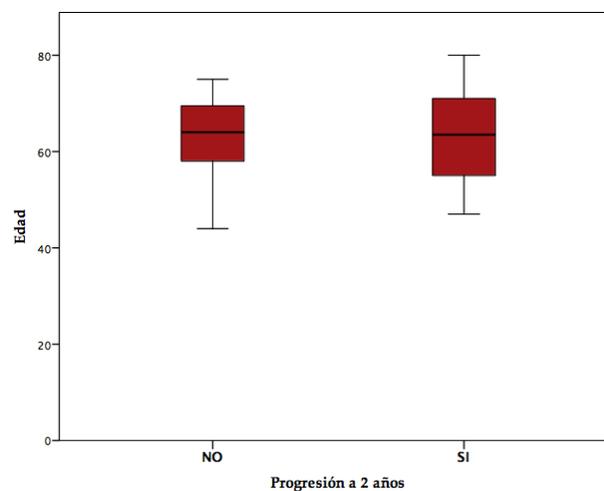
²Dato no reportado en 6 pacientes, que recibieron QRT en otro Centro.

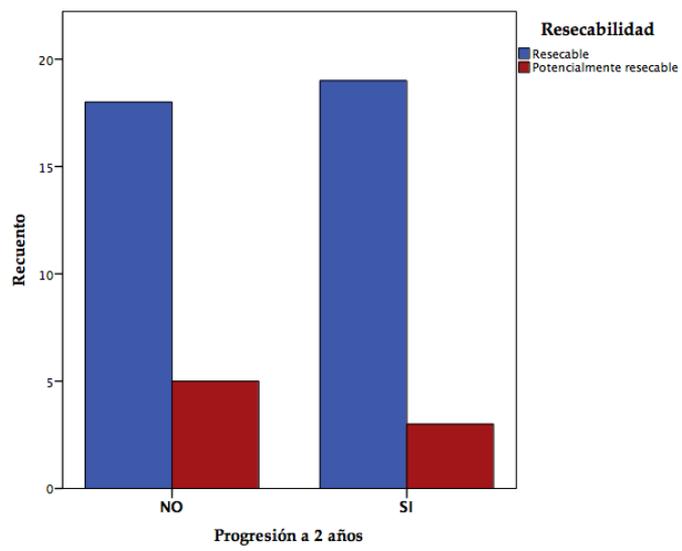
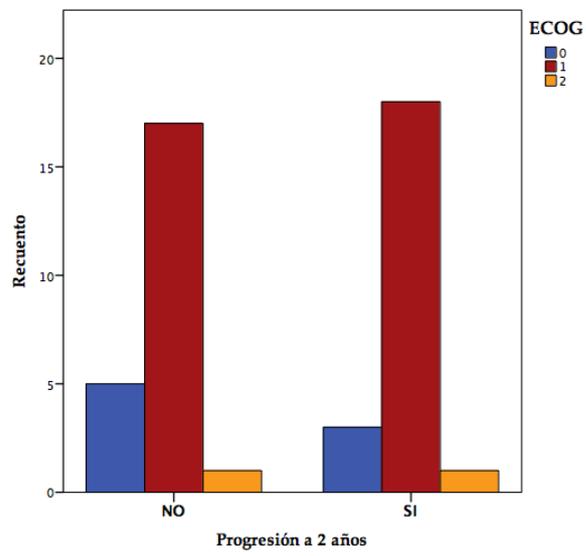
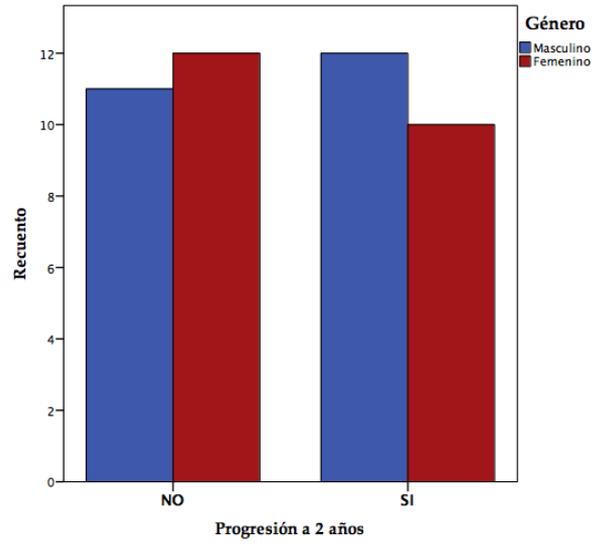
³No se identificaron respuesta patológicas tipo D de la escala adaptada de Miller & Payne.

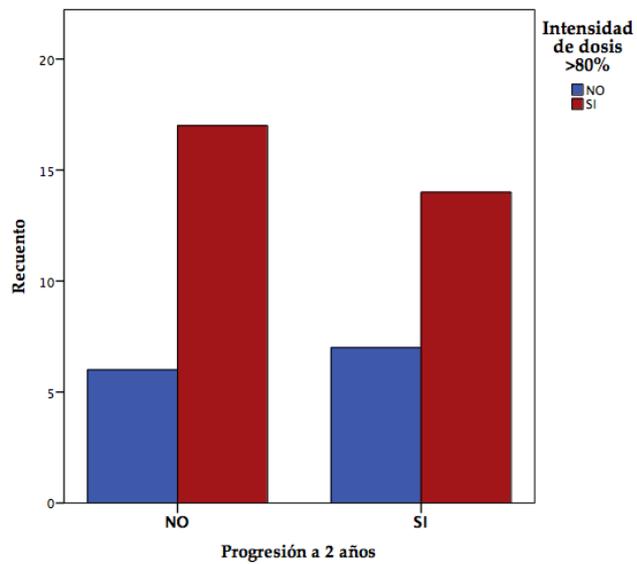
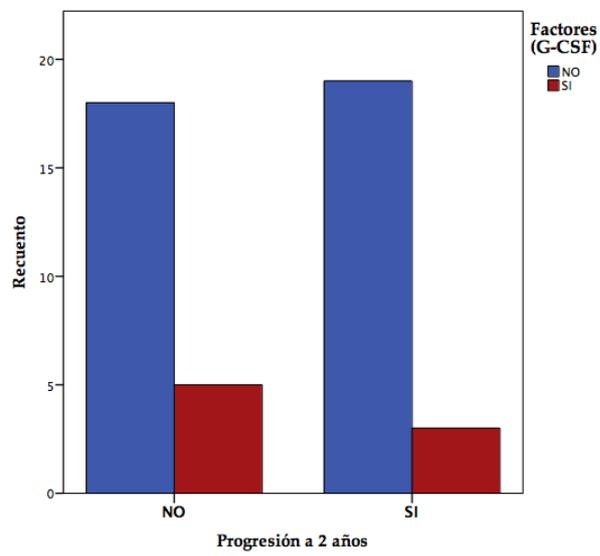
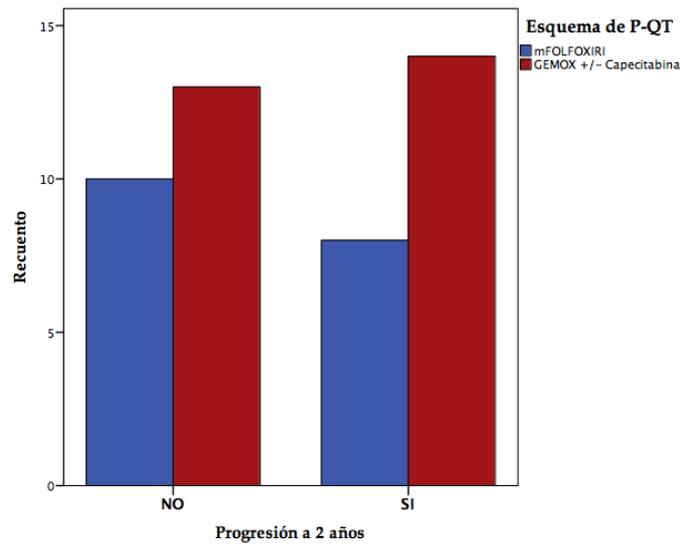
Tabla 10: Variables seleccionadas en el análisis preliminar previo a la aplicación de los algoritmos de Machine Learning.

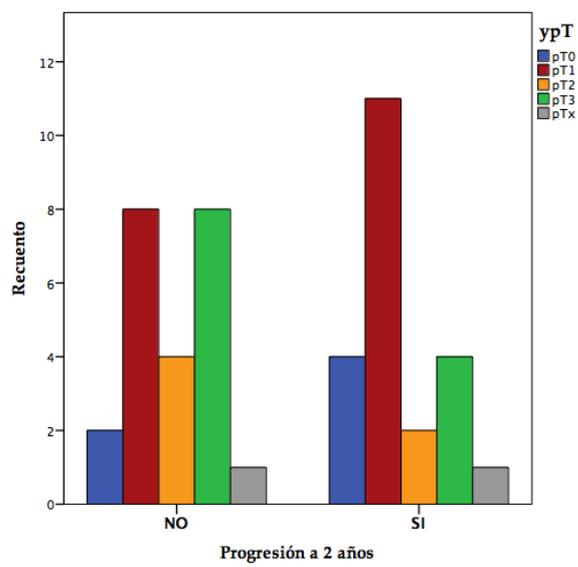
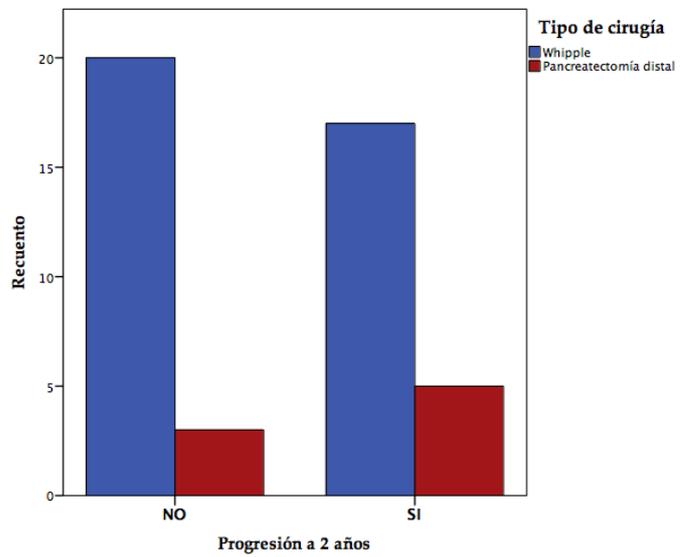
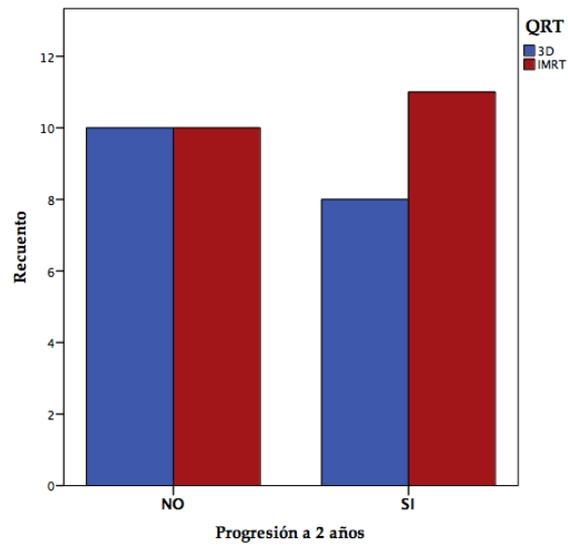
2.3 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES PRE-SELECCIONADAS

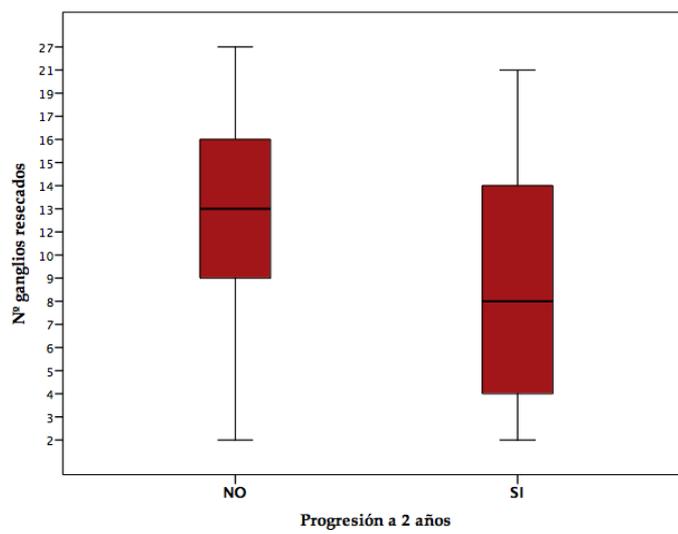
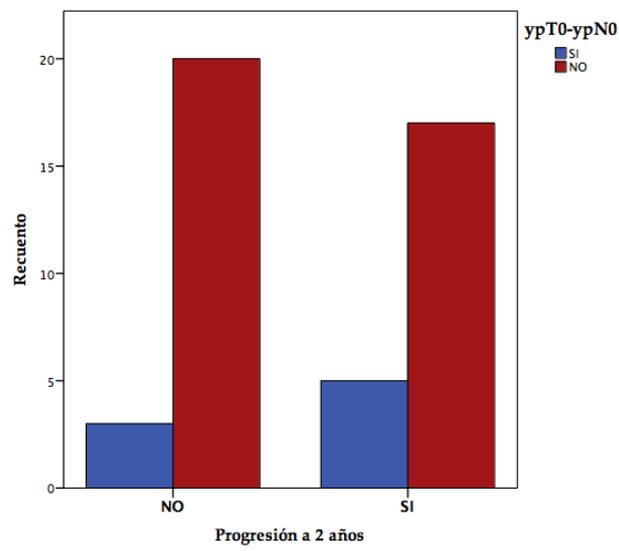
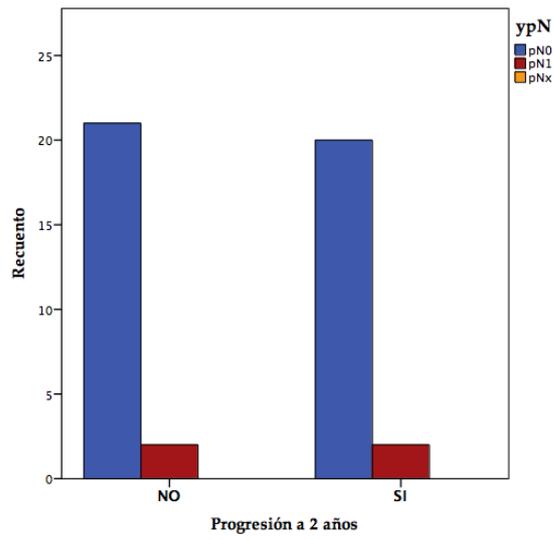
Los algoritmos de Machine Learning solo son capaces de predecir un desenlace cuando la relación entre el número de variables estudiadas y el número de individuos analizados está entre $1/5$ y $1/10$. Si consideramos la proporción $1/5$, por cada 5 pacientes se podría incluir 1 variable para el entrenamiento de los modelos; y dado que nuestra serie está compuesta por 45 pacientes, el número de variables para el entrenamiento sería 9 ($1/5$ equivale a $9/45$). Si consideramos la proporción $1/10$, por cada 10 pacientes se podría incluir 1 variable para el entrenamiento de los modelos; y puesto que nuestra serie la componen 45 pacientes, el número de variables para el entrenamiento sería 4,5 ($1/10$ equivale a $4,5/45$). Por lo tanto, teniendo en cuenta el tamaño de nuestra serie ($n = 45$), el número de variables que pueden ser incluidas para el entrenamiento de los modelos debe de estar comprendido entre 4,5 y 9. Por este motivo, sobre las variables pre-seleccionadas (apartado 2.2 de Resultados) se llevó a cabo un análisis exploratorio univariante con intención de restringir el número de variables a estudio (Figuras 15 a 36).

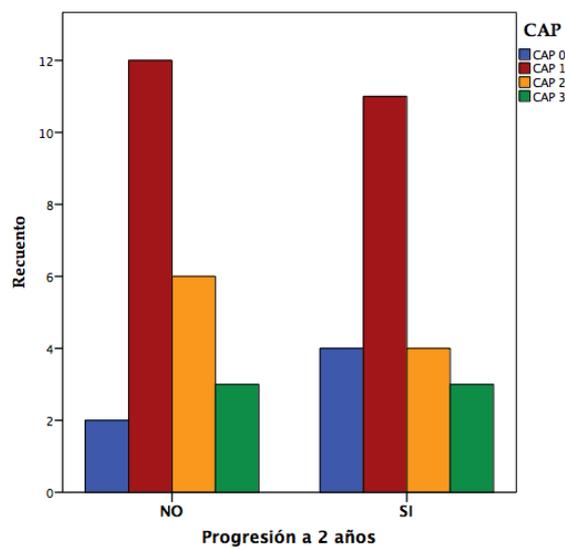
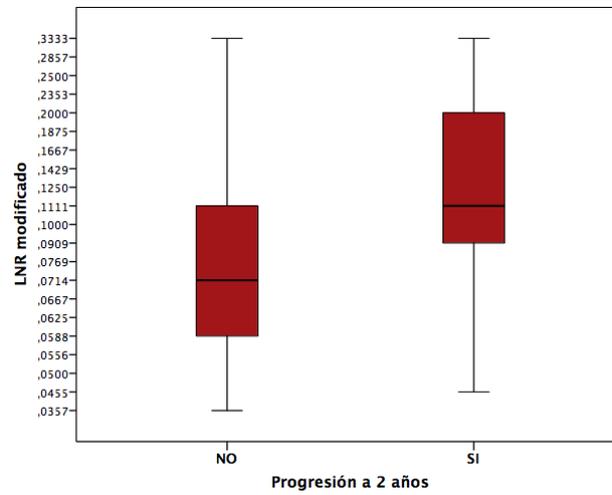
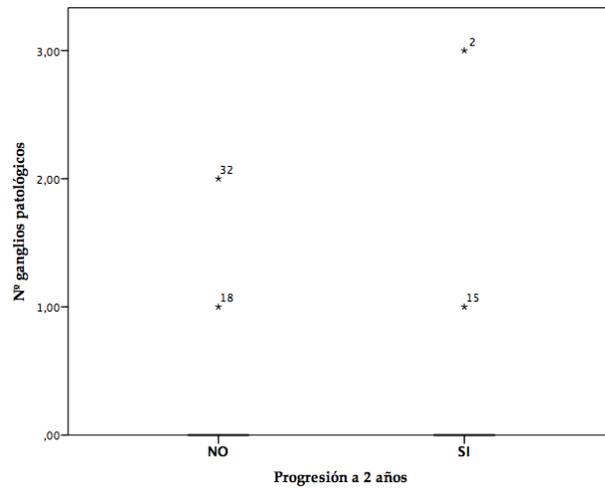


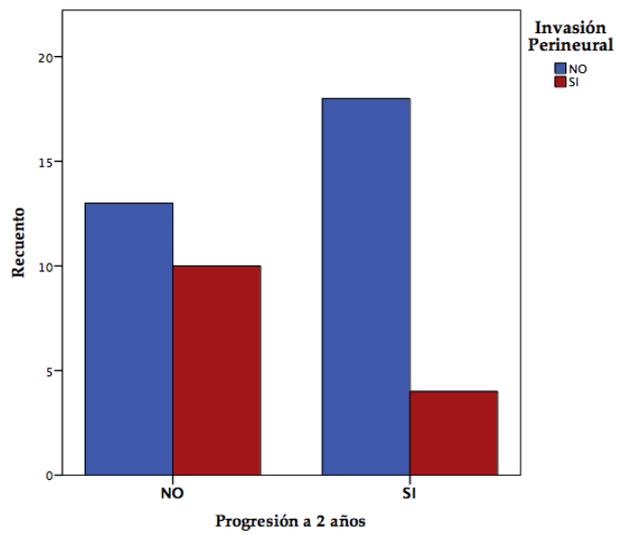
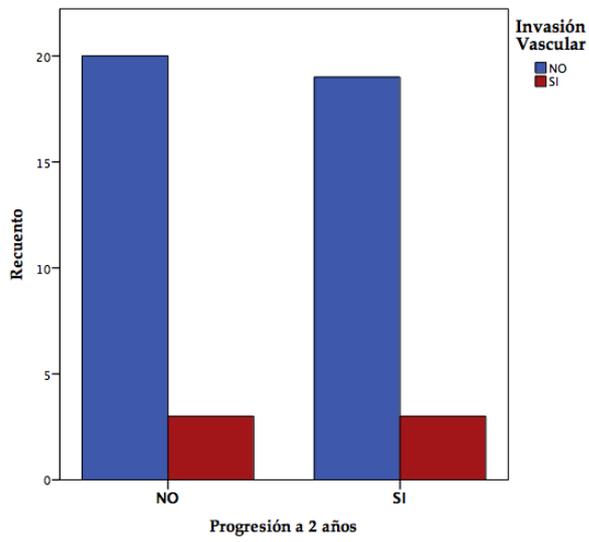
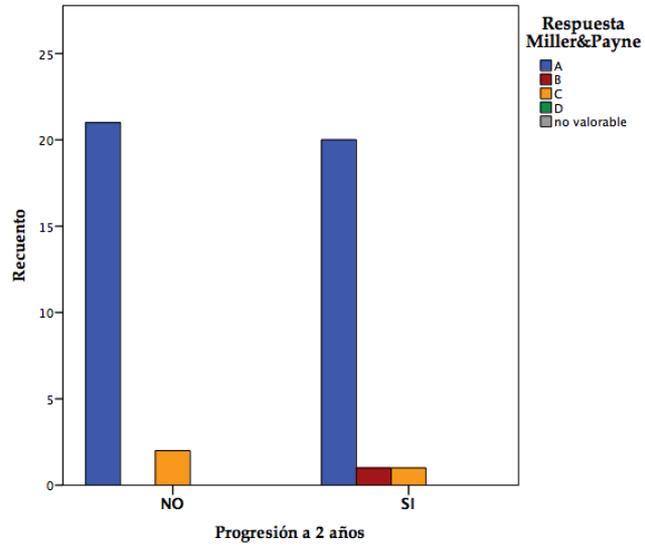


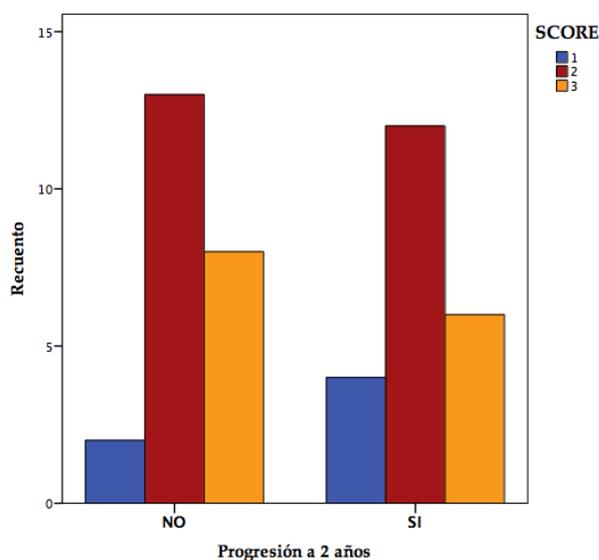
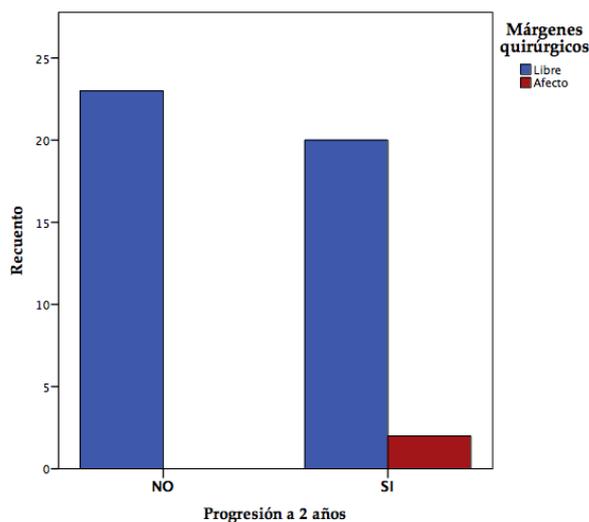












Figuras 15 a 36: Gráficas descriptivas del análisis exploratorio realizado sobre las variables pre-seleccionadas.

En el análisis exploratorio univariante no se encontraron diferencias significativas para progresión a 2 años en función de las diferentes variables pre-seleccionadas. Por ello, se realizó una inspección visual de la distribución de cada una de estas variables entre los pacientes que presentaban progresión a los 2 años y los que no, con intención de seleccionar solo aquellas en las cuales se podía intuir una distribución diferente de las categorías de cada variable entre los pacientes que progresaban a los 2 años y los que no. Finalmente se seleccionaron 8 variables para entrenar cada uno de los diferentes algoritmos de Machine Learning empleados. La Tabla 11 resume las características de estas 8 variables.

Variables	n (%)
ECOG	
0	8 (17,8)
1	35 (77,8)
2	2 (4,4)
Esquema de PQT	
GEMOX+/-Capecitabina	27 (60)
mFOLFOXIRI	18 (40)
Factores (G-CSF)	
No	37 (82,2)
Si	8 (17,8)
Tipo de cirugía	
Whipple	37 (82,2)
Pancreatectomía distal	8 (17,8)
Nº ganglios resecaados	
Mediana	9
Rango	2-27
LNR modificado	
Media	0,125
Rango	0,036-0,333
Invasión perineural	
No	31 (68,9)
Si	14 (31,1)
Márgenes quirúrgicos	
R0 (libres)	43 (95,6)
R1 (afectos)	2 (4,4)
Progresión a 2 años	
No	23 (51,1)
Si	22 (48,9)

Tabla 11: Variables finales con las que fueron entrenados los diferentes algoritmos de Machine Learning.

2.4 ENTRENAMIENTO DE LOS ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING

2.4.1 Regresión Logística

El algoritmo de Machine Learning Regresión Logística se entrenó con las variables descritas en la Tabla 11.

La tabla de contingencia obtenida tras entrenar el algoritmo Regresión Logística fue la siguiente:

		REALIDAD	
		NO RECAE*	RECAE
PREDICCIÓN	NO RECAÍDA*	16	6
	SÍ RECAÍDA	7	16

*Se considera como clase positiva la NO presencia de recaída.

Los indicadores obtenidos tras entrenar el algoritmo Regresión Logística fueron los siguientes:

INDICADOR	VALOR
Tasa de Acierto	0,7111
IC 95%	0,5569 – 0,8363
Sensibilidad	0,6957
Especificidad	0,7273
Valor predictivo positivo	0,7273
Valor predictivo negativo	0,6957
Razón de verosimilitud positiva	2,5512
Razón de verosimilitud negativa	0,4184

Sobre los resultados obtenidos con el algoritmo Regresión Logística, se llevaron a cabo tres pasos intermedios, con objetivo de obtener el mejor modelo predictivo. Estos tres pasos fueron: la aplicación del criterio Stepwise AIC Selection, la valoración de posibles tendencias no lineales, y el análisis de posibles interacciones entre las variables (que no se identificaron en nuestro caso). Tras estos tres pasos, se concluyó que las variables que debían ser recogidas en el modelo definitivo eran:

- Factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) durante la quimioterapia neoadyuvante: SI / NO.
- Número de ganglios linfáticos resecados.
- Invasión perineural: SI / NO.
- Márgenes quirúrgicos: R0 / R1.

Para la validación interna de este algoritmo de Machine Learning se aplicó la técnica “5-fold Cross-Validation”. Con ella se obtuvieron 5 curvas ROC, a partir de las cuales se determinó un valor **Área Bajo la Curva (ABC) de 0,7483333** (Figura 37).

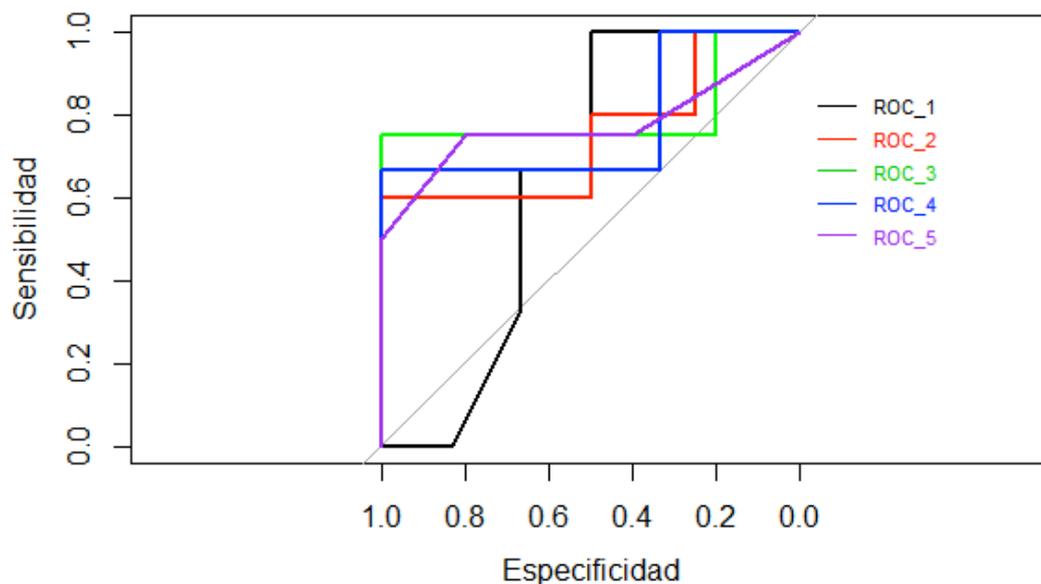


Figura 37: Curvas ROC obtenidas con el algoritmo de Regresión Logística (cada curva ROC obtenida se representa en un color: negro, rojo, verde, azul y morado).

2.4.2 Árbol de Decisión

El algoritmo de Machine Learning Árbol de Decisión se entrenó con las variables descritas en la Tabla 11.

La tabla de contingencia obtenida tras entrenar el algoritmo Árbol de Decisión fue la siguiente:

		REALIDAD	
		NO RECAE*	RECAE
PREDICCIÓN	NO RECAÍDA*	19	14
	SÍ RECAÍDA	4	8

**Se considera como clase positiva la NO presencia de recaída.*

Los indicadores obtenidos tras entrenar el algoritmo Árbol de Decisión fueron los siguientes:

INDICADOR	VALOR
Tasa de Acierto	0,6
IC 95%	0,4433 – 0,7430
Sensibilidad	0,8261
Especificidad	0,3636
Valor predictivo positivo	0,5758
Valor predictivo negativo	0,6667
Razón de verosimilitud positiva	1,2981
Razón de verosimilitud negativa	0,4783

Para la validación interna de este algoritmo de Machine Learning se aplicó la técnica “5-fold Cross-Validation”. Con ella se obtuvieron 5 curvas ROC, a partir de las cuales se determinó un valor **Área Bajo la Curva (ABC) de 0,6116667** (Figura 38).

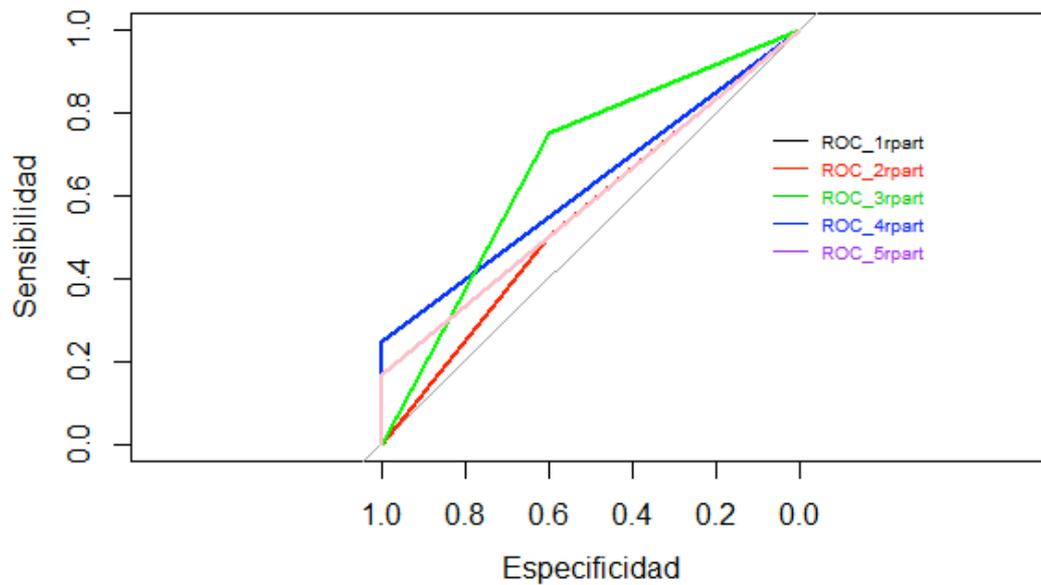


Figura 38: Curvas ROC obtenidas con el algoritmo de Árbol de Decisión (cada curva ROC obtenida se representa en un color: negro, rojo, verde, azul y morado; pero al solaparse la curva ROC negra y morada, ambas son representadas por una curva ROC rosa).

2.4.3 Random Forest

El algoritmo de Machine Learning Random Forest se entrenó con las variables descritas en la Tabla 11.

La tabla de contingencia obtenida tras entrenar el algoritmo Random Forest fue la siguiente:

		REALIDAD	
		NO RECAE*	RECAE
PREDICCIÓN	NO RECAÍDA*	17	9
	SÍ RECAÍDA	6	13

**Se considera como clase positiva la NO presencia de recaída.*

Los indicadores obtenidos tras entrenar el algoritmo Random Forest fueron los siguientes:

INDICADOR	VALOR
Tasa de Acierto	0,6667
IC 95%	0,5105 – 0,8000
Sensibilidad	0,7391
Especificidad	0,5909
Valor predictivo positivo	0,6538
Valor predictivo negativo	0,6842
Razón de verosimilitud positiva	1,8066
Razón de verosimilitud negativa	0,4415

Para la validación interna de este algoritmo de Machine Learning se aplicó la técnica “Bagging”. A partir de ella se determinó un valor **Área Bajo la Curva (ABC) de 0,665** (Figura 39).

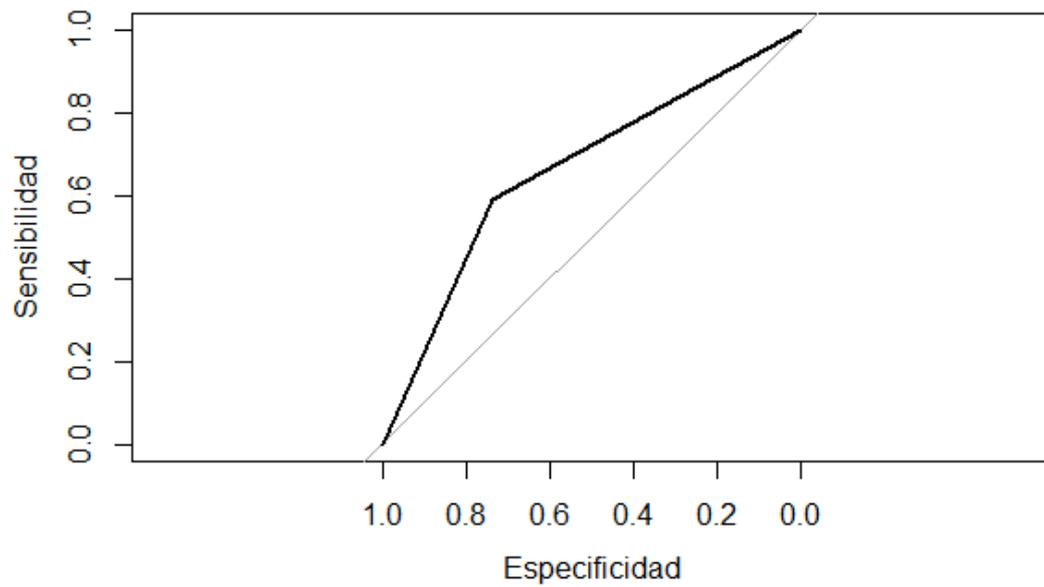


Figura 39: Curva ROC obtenida con el algoritmo de Random Forest.

2.4.4 Máquina de Vector Soporte

El algoritmo de Machine Learning Máquina de Vector Soporte se entrenó con las variables descritas en la Tabla 11.

La tabla de contingencia obtenida tras entrenar el algoritmo Máquina de Vector Soporte fue la siguiente:

		REALIDAD	
		NO RECAE*	RECAE
PREDICCIÓN	NO RECAÍDA*	15	10
	SÍ RECAÍDA	8	12

**Se considera como clase positiva la NO presencia de recaída.*

Los indicadores obtenidos tras entrenar el algoritmo Máquina de Vector Soporte fueron los siguientes:

INDICADOR	VALOR
Tasa de Acierto	0,6
IC 95%	0,4433 – 0,7430
Sensibilidad	0,6522
Especificidad	0,5455
Valor predictivo positivo	0,6000
Valor predictivo negativo	0,6000
Razón de verosimilitud positiva	1,4350
Razón de verosimilitud negativa	0,6376

Para la validación interna de este algoritmo de Machine Learning se aplicó la técnica “5-fold Cross-Validation”. Con ella se obtuvieron 5 curvas ROC, a partir de las cuales se determinó un valor **Área Bajo la Curva (ABC) de 0,61** (Figura 40).

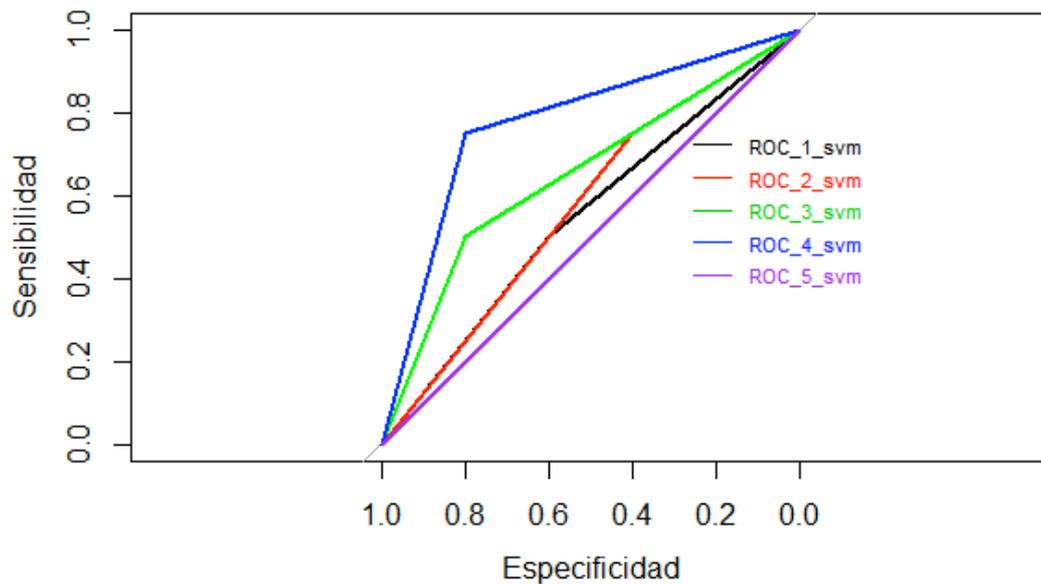


Figura 40: Curvas ROC obtenidas con el algoritmo de Máquina de Vector Soporte (cada curva ROC obtenida se representa en un color: negro, rojo, verde, azul y morado).

2.4.5 K-Vecinos Cercanos

El algoritmo de Machine Learning K-Vecinos Cercanos se entrenó con las variables descritas en la Tabla 11.

La tabla de contingencia obtenida tras entrenar el algoritmo K-Vecinos Cercanos fue la siguiente:

		REALIDAD	
		NO RECAE*	RECAE
PREDICCIÓN	NO RECAÍDA*	15	11
	SÍ RECAÍDA	8	11

**Se considera como clase positiva la NO presencia de recaída.*

Los indicadores obtenidos tras entrenar el algoritmo K-Vecinos Cercanos fueron los siguientes:

INDICADOR	VALOR
Tasa de Acierto	0,5778
IC 95%	0,4215 – 0,7234
Sensibilidad	0,6522
Especificidad	0,5000
Valor predictivo positivo	0,5769
Valor predictivo negativo	0,5789
Razón de verosimilitud positiva	1,3044
Razón de verosimilitud negativa	0,6956

La validación interna de este algoritmo de Machine Learning se llevó a cabo mediante “Lazy-Learning”, determinando un valor **Área Bajo la Curva (ABC) de 0,5761** (Figura 41).

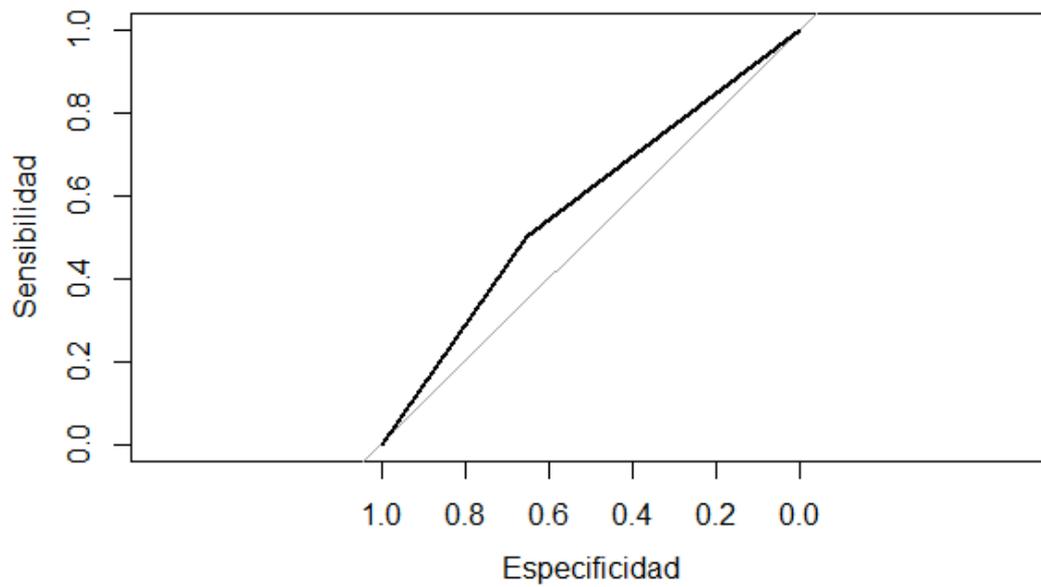


Figura 41: Curva ROC obtenida con el algoritmo de K-Vecinos Cercanos.

2.5 INTERPRETACIÓN DE LOS ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING

En la Tabla 12 se resumen los indicadores de los 5 algoritmos de Machine Learning empleados.

Variable	Regresión Logística	Árbol de decisión	Random Forest	Máquina de Vector Soporte	K-Vecinos Cercanos
Tasa de Acierto	0,71	0,60	0,67	0,60	0,58
Sensibilidad	0,70	0,83	0,74	0,65	0,65
Especificidad	0,73	0,36	0,59	0,55	0,50
VPP	0,73	0,58	0,65	0,60	0,58
VPN	0,70	0,67	0,68	0,60	0,58
ABC	0,75	0,61	0,67	0,61	0,58

Tabla 12: Resumen de los indicadores de los algoritmos de Machine Learning.

Por todo ello, en nuestra serie el mejor modelo poblacional de predicción de recaída a dos años en pacientes con cáncer de páncreas (resecables o potencialmente resecables) intervenidos tras tratamiento neoadyuvante es el de Regresión Logística, con una Tasa de Acierto del 71% (IC 95% entre 56% y 84%; $p = 0,005$), una Sensibilidad del 70%, una Especificidad del 73% y una media de ABC de 0,75. Las variables que deben formar parte del modelo de Regresión Logística son:

- Factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) durante la quimioterapia neoadyuvante: SI / NO.
- Número de ganglios linfáticos resecados.
- Invasión perineural: SI / NO.
- Márgenes quirúrgicos: R0 / R1.

2.6 VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO BASADO EN EL ALGORITMO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

2.6.1 Características de la cohorte de validación

Para llevar a cabo esta validación externa se solicitó una colaboración al hospital Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (Estados Unidos). De esta manera, la validación se llevó a cabo sobre una muestra de pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas resecable o potencialmente resecable entre diciembre de 2008 y abril de 2016. Todos los pacientes que formaron parte de la cohorte de validación habían sido tratados con cirugía tras haber recibido tratamiento neoadyuvante, de acuerdo a los protocolos establecidos en dicho centro.

Tal y como se describía en el apartado Material y Métodos, se consideró que el número de pacientes necesario para llevar a cabo la validación externa debería de corresponder al 20% del total de la cohorte estudiada.

La cohorte externa analizada estaba formada por un total de 49 pacientes, pero solo 33 de ellos habían sido clasificados como resecables o potencialmente resecables al diagnóstico. Además, solo en 27 de estos 33 pacientes se disponía de la información completa de las 4 variables que habían sido seleccionadas en el modelo final de Regresión Logística de nuestro estudio.

Tras realizar un primer análisis descriptivo de los 27 pacientes seleccionados como cohorte de validación, se observó que la mediana de número de ganglios linfáticos resecados en el acto quirúrgico era llamativamente superior en la cohorte de validación en comparación con la cohorte de entrenamiento de nuestra muestra (Tabla 13).

GANGLIOS LINFÁTICOS RESECADOS	COHORTE DE ENTRENAMIENTO (CUN)	COHORTE DE VALIDACIÓN (MSKCC)
<i>Media</i>	10,93	24,37
<i>Mediana</i>	9	21
<i>Máximo</i>	27	44
<i>Mínimo</i>	2	9

Tabla 13: Número de ganglios linfáticos resecados en la cirugía, tanto en la cohorte de entrenamiento (CUN) como en la cohorte de validación (MSKCC).

Ante esta situación, con el objetivo de minimizar las diferencias entre los dos centros relativas a la extensión de la linfadenectomía, se realizó un remuestreo de la cohorte de validación. Se decidió incluir en la muestra de validación solo a aquellos pacientes cuyo número de ganglios resecados se encontrara dentro del percentil 90 de los valores de la misma variable correspondiente a la muestra de entrenamiento, siempre y cuando se cumpliera la premisa establecida de disponer de una muestra de validación equivalente al 20% del total de la muestra estudiada. El percentil 90 de número de ganglios resecados correspondiente a la cohorte de entrenamiento fue 19, por lo que la muestra de validación final incluyó únicamente a aquellos pacientes con un número de ganglios linfáticos resecados menor o igual a 19.

De esta forma, la muestra de validación final la constituyeron 11 pacientes. Este tamaño muestral ($n = 11$) supone un 20% de la muestra total estudiada ($n = 56$; contando con 45 pacientes de la muestra de entrenamiento y con 11 pacientes de la muestra de validación), por lo que se procedió a validar el modelo basado en el algoritmo de Regresión Logística con dicha muestra de pacientes. Las características descriptivas de la cohorte de validación correspondientes a las cuatro variables constitutivas del modelo se describen en la Tabla 14.

Variables	n (%)
Factores (G-CSF)	
No	4 (36,4)
Si	7 (63,6)
Invasión perineural	
No	2 (18,2)
Si	9 (81,8)
Márgenes quirúrgicos	
R0 (libres)	8 (72,7)
R1 (afectos)	3 (27,3)
Nº ganglios resecaados	
Mínimo	9
Mediana	17
Media	15,55
Máximo	19
Progresión a 2 años	
No	4 (36,4)
Si	7 (63,6)

Tabla 14: Características basales de la cohorte de validación externa del modelo predictivo basado en el algoritmo de Regresión Logística.

2.6.2 Validación externa

De los 11 pacientes de la cohorte de validación, el desenlace de predicción de recurrencia a 2 años generado por el modelo coincidía con el desenlace real de recaída en 7 pacientes. Por lo tanto, se considera que la capacidad predictiva del modelo a nivel individual fue del 64%.

3 ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DEL 5-FLUOROURACILO ADMINISTRADO DENTRO DEL ESQUEMA mFOLFOXIRI EN CÁNCER DE PÁNCREAS

3.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Un total de 25 pacientes, diagnosticados en nuestro Centro entre diciembre de 2011 y septiembre de 2016 de cáncer de páncreas resecable o localmente avanzado, fueron intervenidos tras recibir quimioterapia neoadyuvante basada en mFOLFOXIRI, de acuerdo al protocolo establecido en nuestro Centro. Las principales características de estos 25 pacientes están expuestas en la Tabla 15.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 63 años (rango entre 46 y 75 años) y el ratio hombre/mujer fue de 17/8. Se identificó un ECOG 0, 1 y 2 en 10 (40%), 14 (56%) y 1 (4%) de los pacientes, respectivamente. En 14 pacientes (56%) el tumor se localizaba en la cabeza-istmo pancreático, mientras que 10 pacientes (40%) presentaban un tumor de cuerpo-cola de páncreas, y en 1 caso (4%) se identificó una afectación multifocal. Atendiendo a los criterios de resecabilidad, 16 pacientes (64%) fueron considerados resecables, 5 pacientes (20%) se clasificaron como potencialmente resecables y 4 pacientes (16%) fueron catalogados como irresecables.

Respecto a los parámetros antropométricos, los pacientes presentaban un peso medio de 72,1 kilogramos (kg) (rango entre 50,1 kg y 106 kg), una talla media de 168,42 centímetros (cm) (rango entre 156 cm y 180,5 cm), una superficie corporal media de 1,82 metros cuadrados (m²) (rango entre 1,5 m² y 2,23 m²), y un índice de masa corporal (IMC) medio de 25,32 kg/m² (rango entre 19,09 kg/m² y 33,46 kg/m²). Atendiendo a los criterios de índice de masa corporal de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 13 pacientes (52%) se encontraban en rango de normopeso, 10 pacientes (40%) se clasificaron dentro del subgrupo de sobrepeso, y 2 pacientes (8%) presentaban un IMC compatible con obesidad.

Analíticamente se identificó un valor medio de creatinina basal de 0,81 mg/dl (rango entre 0,6 mg/dl y 1,4 mg/dl), con un filtrado glomerular de acuerdo al aclaramiento de creatinina calculado mediante la fórmula MDRD de 97 ml/min/1,73m² (rango entre 53 ml/min/1,73m² y 144 ml/min/1,73m²), y un filtrado glomerular de acuerdo al

aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft-Gault de 93 ml/min/1,73m² (rango entre 54 ml/min/1,73m² y 122 ml/min/1,73m²).

Considerando el protocolo neoadyuvante empleado, 20 pacientes (80%) recibieron mFOLFOXIRI seguido de quimio-radioterapia, y 5 pacientes (20%) recibieron mFOLFOXIRI como única modalidad de tratamiento neoadyuvante. De estos últimos, 1 paciente recibió quimio-radioterapia en el escenario adyuvante.

Además, en 2 de los 25 pacientes incluidos en el estudio se identificó un valor de uracilo basal (U) mayor del esperado (> 13 ng/ml), considerándose este fenotipo un subrogado de deficiencia de expresión de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa endógena (DPD).

Variables	n (%)
Edad - años	
Mediana	63
Rango	46-75
Género	
Masculino	17 (68)
Femenino	8 (32)
ECOG	
0	10 (40)
1	14 (56)
2	1 (4)
Localización	
Cabeza - Istmo	14 (56)
Cuerpo - Cola	10 (40)
Multifocal	1 (4)
Resecabilidad	
Resecable	16 (64)
Potencialmente resecable	5 (20)
Irresecable	4 (16)
Protocolo neoadyuvante	
mFOLFOXIRI + quimio-radioterapia	20 (80)
mFOLFOXIRI	5 (20)

Tabla 15: Características basales de los pacientes con cáncer de páncreas tratados con mFOLFOXIRI neoadyuvante previo a cirugía.

3.2 CARACTERÍSTICAS DEL 5-FLUOROURACILO

La media de intensidad de dosis de 5-Fluorouracilo administrada a nuestro grupo de pacientes fue de 1.388 mg/m²/semana (rango entre 996,29 y 1.823,41 mg/m²/semana).

3.2.1 Extracción y análisis de muestras para estimación de parámetros farmacocinéticos

Los valores farmacocinéticos de cada ciclo fueron obtenidos a través de muestras recogidas durante la administración del tratamiento con 5-Fluorouracilo en perfusión. Por protocolo se estableció la extracción estándar de 2 muestras para determinar las concentraciones plasmáticas de 5-FU, reservándose la posibilidad de obtener muestras adicionales en caso de identificarse unos parámetros farmacocinéticos muy discordantes entre las dos primeras determinaciones.

En las Tablas 16 y 17 se muestran los principales datos referentes a las muestras obtenidas en nuestra serie.

Número de muestras	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5
	n	n	n	n	n
2	22	23	7	0	1
3	3	1	0	0	0

Tabla 16: Número de muestras recogidas en cada ciclo de 5-Fluorouracilo monitorizado.

Muestra	Concentración plasmática de 5-FU	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5
		mcg/mL	mcg/mL	mcg/mL	mcg/mL	mcg/mL
1° MUESTRA	Media	0,6788	0,6367	0,5557	-	0,42
	Máximo-Mínimo	1,02 – 0,36	1,1 – 0,39	0,63 – 0,37	-	0,42
	Rango	0,66	0,71	0,26	-	0
2° MUESTRA	Media	0,7524	0,7058	0,5957	-	0,48
	Máximo-Mínimo	1 – 0,37	1,2 – 0,48	0,77 – 0,43	-	0,48
	Rango	0,63	0,72	0,34	-	0
3° MUESTRA	Media	0,9133	0,58	-	-	-
	Máximo-Mínimo	0,96 – 0,83	0,58	-	-	-
	Rango	0,13	0	-	-	-

Tabla 17: Concentraciones plasmáticas de 5-Fluorouracilo en las diferentes muestras obtenidas en cada ciclo monitorizado.

3.2.2 Valores de ABC alcanzados

La dosis de 5-Fluorouracilo empleada para el primer ciclo de tratamiento se ajustó según superficie corporal, siguiendo la posología especificada en el apartado 1.2.1 de Material y Métodos. La monitorización farmacocinética del 5-FU administrado en este primer ciclo permitía obtener un valor de área bajo la curva concentración-tiempo (ABC).

A partir del segundo ciclo, la dosis de 5-Fluorouracilo administrada era calculada en base al valor del ABC obtenido en el ciclo previo. Los criterios para llevar a cabo este ajuste posológico se extrapolaron de las pautas de modificación de dosis descritas en la literatura en pacientes con cáncer de colon.^{120,149} De esta manera,

se consideraban las siguientes situaciones: si el ABC alcanzado era menor de 20 mcg*h/mL se recomendaba un aumento de dosis, si el ABC alcanzado era de entre 20 y 30 mcg*h/mL se recomendaba mantener las dosis, si el ABC alcanzado era de entre 30 y 35 mcg*h/mL se recomendaba mantener o reducir la dosis en función de la tolerancia al ciclo previo, y finalmente, si el ABC alcanzado era mayor de 35 mcg*h/mL se recomendaba una reducción de dosis. De esta manera, el rango diana de ABC establecido para nuestro estudio fue de entre 20 y 35 mcg*h/mL. No obstante, es preciso señalar que para el ajuste de dosis no solo se tuvo en cuenta el valor de ABC obtenido en el ciclo previo, sino también el perfil de efectos secundarios presentado por el paciente.

Por protocolo, se determinaron los parámetros farmacocinéticos del 5-FU del primer y segundo ciclo de mFOLFOXIRI, reservando el análisis de ciclos sucesivos únicamente para aquellos casos en los que se identificaba una incongruencia entre las dos primeras determinaciones. En un único paciente se monitorizó el 1º y 3º ciclo, ya que no fue posible monitorizar el 2º ciclo.

En la Tabla 18 se recogen los datos descriptivos de los parámetros farmacocinéticos analizados en nuestro estudio, tanto en el primer como en el segundo ciclo.

Estadístico	ABC CICLO 1 (mcg*h/mL)	ACLARAMIENTO 5-FU CICLO 1 (L/h)	ABC CICLO 2 (mcg*h/mL)	ACLARAMIENTO 5-FU CICLO 2 (L/h)
<i>Media</i>	30,1	185,7	30,2	182,7
<i>Mediana</i>	29,5	187,8	28,2	182,9
<i>Desviación típica</i>	4,4	47,4	6,6	41,8
<i>Varianza</i>	19,5	2.245,5	43,6	1.749,2
<i>Mínimo</i>	16,7	105	23,2	122
<i>Máximo</i>	40,4	335	53,4	274,9
<i>Percentil 25</i>	28,1	157	26,8	140
<i>Percentil 50</i>	29,5	187,8	28,2	182,9
<i>Percentil 75</i>	31,65	212,5	31,9	205,5

Tabla 18: Parámetros farmacocinéticos del 5-Fluorouracilo obtenidos en el primer y segundo ciclo de tratamiento con mFOLFOXIRI.

En la Tabla 19 se recoge la distribución de las ABC de 5-Fluorouracilo alcanzadas tras dosis convencionales (1º ciclo) y tras optimización posológica del 5-FU (2º ciclo y sucesivos).

ABC 5-Fluorouracilo (mcg*h/mL)	Nº CICLO MONITORIZADO				
	1	2	3	4	5
</=20	1	0	0	0	0
20-25	0	5	2	0	1
=25-30	13	9	5	0	0
30-35	7	7	0	0	0
>/=35	4	3	0	0	0
Total ciclos	25	24	7	0	1

Tabla 19: Distribución del ABC del 5-Fluorouracilo en función del ciclo de tratamiento.

De esta manera: en el primer ciclo de tratamiento (basado en una dosificación convencional por superficie corporal), un 4% de los pacientes (n = 1) presentaron un ABC de 5-Fluorouracilo por debajo de 20, un 80% (n = 20) presentaron un ABC entre 20 y 35 mcg*h/mL, y un 16% (n = 4) obtuvieron ABC superiores a 35 mcg*h/mL; en el segundo ciclo de tratamiento (basado ya en una primera corrección posológica), ningún paciente presentó un ABC de 5-Fluorouracilo por debajo de 20 mcg*h/mL, un 87,5% (n = 21) presentaron un ABC de 5-FU entre 20 y 35 mcg*h/mL, y un 12,5% (n = 3) obtuvieron ABC superiores a 35 mcg*h/mL; y finalmente, en el tercer ciclo de tratamiento (basado ya en una segunda optimización posológica), el 100% de los pacientes presentaron un ABC de 5-Fluorouracilo entre 20 y 35 mcg*h/mL, y más concretamente, el 71% de ellos entre 25 y 30 mcg*h/mL.

3.2.3 Ajuste posológico en función de los valores de ABC

En la Tabla 20 se recogen las modificaciones de dosis efectuadas en los correspondientes ciclos de tratamiento.

Nº CICLO	NO MODIFICACIÓN	SI MODIFICACIÓN	
	MANTENER n (%)	SUBIR n (%)	BAJAR n (%)
1º Ciclo	14 (56)	3 (12)	8 (32)
2º Ciclo	12 (50)	6 (25)	6 (25)
3º Ciclo	7 (100)	0 (0)	0 (0)
4º Ciclo	-	-	-
5º Ciclo	0 (0)	1 (100)	0 (0)

Tabla 20: Modificaciones posológicas del 5-Fluorouracilo dentro del esquema mFOLFOXIRI en función del ciclo de tratamiento.

Tras el 1º ciclo de mFOLFOXIRI, a pesar de que el 80% de los pacientes presentaron un ABC de 5-Fluorouracilo en rango (ABC entre 20 y 35 mcg*h/mL), en el 44% de los casos se indicó una modificación posológica del 5-FU. El motivo de esta discordancia se debe a la preferencia por alcanzar un valor de seguridad buscando una tendencia central dentro del rango terapéutico considerado diana. De esta manera, en aquellos pacientes que presentaban valores extremos de ABC cercanos al límite inferior (ABC 20 mcg*h/mL) o al límite superior (ABC 35 mcg*h/mL) se indicaba un cambio posológico aun encontrándose dentro del rango terapéutico buscado.

Con el 2º ciclo de mFOLFOXIRI ocurrió algo similar, ya que tras el mismo, a pesar de que el 87,5% de los pacientes presentaron un ABC de 5-Fluorouracilo entre 20 y 35 mcg*h/mL, en el 50% de los casos se indicó una modificación posológica del fármaco.

El 3º ciclo de mFOLFOXIRI fue monitorizado en 7 pacientes: en 2 de ellos se había indicado mantener la dosis tras 2º ciclo, en 3 de ellos se había indicado bajar la dosis tras 2º ciclo, en 1 de ellos se había indicado subir la dosis tras 2º ciclo, y en 1

de ellos se monitorizó el 3º ciclo porque no había sido posible la monitorización del 2º ciclo. El rango de valores de ABC en estos paciente osciló entre 22,6 y 29,3 mcg*h/mL, y en todos ellos se indicó mantener la dosis prescrita. Los motivos que llevaron a la monitorización de un tercer ciclo fueron: cambios en parámetros antropométricos, discrepancias en las concentraciones de 5-FU entre primer y segundo ciclo, confirmación de la exposición de 5-FU tras haber modificado la dosis respecto a 2º ciclo, o a criterio del oncólogo responsable.

En el único paciente en el cual se monitorizó el 5º ciclo, aunque el ABC alcanzado se encontraba dentro del rango considerado óptimo, la recomendación emitida fue de subir la dosis, ya que el valor del ABC se encontraba cercano al límite bajo del rango válido (ABC = 21 mcg*h/mL). Este paciente había presentado un ABC de 36,9 mcg*h/mL en el primer ciclo (indicándose reducir la dosis del fármaco) y un ABC de 24,8 mcg*h/mL en el segundo ciclo (indicándose un aumento de dosis del fármaco).

De estos resultados puede concluirse que la monitorización de tan solo 2 ciclos de tratamiento podría ser suficiente para optimizar posológicamente el fármaco 5-Fluorouracilo en los ciclos sucesivos, ya que en todos los pacientes en los que se monitorizó algún ciclo adicional, el valor del ABC se encontraba dentro del rango previamente establecido como válido.

3.3 RELACIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DEL 5-FLUOROURACILO

3.3.1 Eficacia

3.3.1.1 Supervivencia libre de progresión

La mediana de supervivencia libre de progresión obtenida en los pacientes con CP tratados con mFOLFOXIRI neoadyuvante y cirugía fue de 1.039 días (33,5 meses) con un intervalo de confianza al 95% de entre 545 días y 1.532 días (Figura 42).

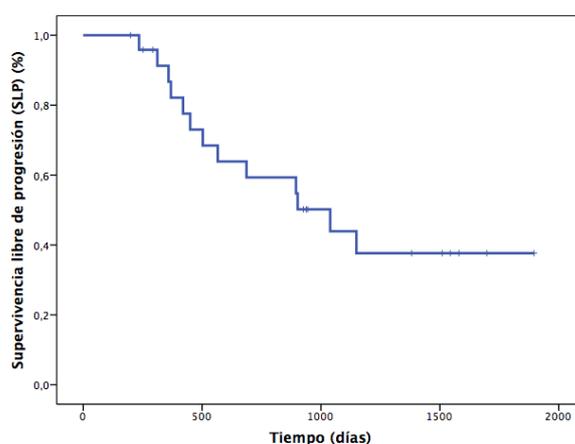


Figura 42: Supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes con cáncer de páncreas intervenidos tras mFOLFOXIRI neoadyuvante.

Aplicando los test de correlación de Pearson y Spearman, no se identificaron correlaciones estadísticamente significativas de forma global entre la distribución de los valores de ABC 1 y ABC 2, y la supervivencia libre de progresión.

En un segundo tiempo realizamos un análisis exploratorio para calcular la SLP en función de los diferentes valores de ABC mediante el test estadístico de Log-Rank en sus dos versiones (Mantel-Cox y Breslow). Este estudio se realizó por separado para el ABC obtenido en el primer ciclo y el ABC obtenido en el segundo ciclo, buscando encontrar posibles puntos de corte específicos en pacientes con CP. En las Tablas 21 a 24 se muestran los resultados estadísticos conseguidos para los diferentes puntos de corte considerados en cada una de las ABC.

ABC 1	Punto de corte ABC (mcg*h/mL)	n	Mediana de SLP (días)	Mantel-Cox	Breslow
	< 30	14	687	0,480	0,586
	>/= 30	11	1.149		
ABC 2	Punto de corte ABC (mcg*h/mL)	n	Mediana de SLP (días)	Mantel-Cox	Breslow
	< 30	14	1.039	0,456	0,482
	>/= 30	10	902		

Tabla 21: Diferencias en SLP considerando como punto de corte para ABC 1 y ABC 2 el valor de 30 mcg*h/mL.

ABC 1	Punto de corte ABC (mcg*h/mL)	n	Mediana de SLP (días)	Mantel-Cox	Breslow
	< 29	10	902	0,961	0,862
	>/= 29	15	1.039		
ABC 2	Punto de corte ABC (mcg*h/mL)	n	Mediana de SLP (días)	Mantel-Cox	Breslow
	< 29	14	1.039	0,456	0,482
	>/= 29	10	902		

Tabla 22: Diferencias en SLP considerando como punto de corte para ABC 1 y ABC 2 el valor de 29 mcg*h/mL.

ABC 1	Punto de corte ABC (mcg*h/mL)	n	Mediana de SLP (días)	Mantel-Cox	Breslow
	< 28	6	NA	0,159	0,187
	>/= 28	19	895		
ABC 2	Punto de corte ABC (mcg*h/mL)	n	Mediana de SLP (días)	Mantel-Cox	Breslow
	< 28	10	503	0,171	0,109
	>/= 28	14	NA		

Tabla 23: Diferencias en SLP considerando como punto de corte para ABC 1 y ABC 2 el valor de 28 mcg*h/mL.

ABC 1	Punto de corte ABC (mcg*h/mL)	n	Mediana de SLP (días)	Mantel-Cox	Breslow
	< 27	3	902	0,905	0,961
	>/= 27	22	1.039		
ABC 2	Punto de corte ABC (mcg*h/mL)	n	Mediana de SLP (días)	Mantel-Cox	Breslow
	< 27	6	<u>450</u>	0,09	0,086
	>/= 27	18	<u>1.039</u>		

Tabla 24: Diferencias en SLP considerando como punto de corte para ABC 1 y ABC 2 el valor de 27 mcg*h/mL.

Estos datos sugerirían que existe una tendencia a la significación estadística que favorece, en términos de supervivencia libre de progresión, a aquellos pacientes en los que se obtiene un ABC del segundo ciclo monitorizado \geq a 27 mcg*h/mL. En este sentido, pacientes con un ABC \geq 27 mcg*h/mL tendrían una mediana de supervivencia libre de progresión de 1.039 días (33,5 meses) frente a 450 días (14,5 meses) en aquellos con ABC $<$ 27 mcg*h/mL (Figura 43).

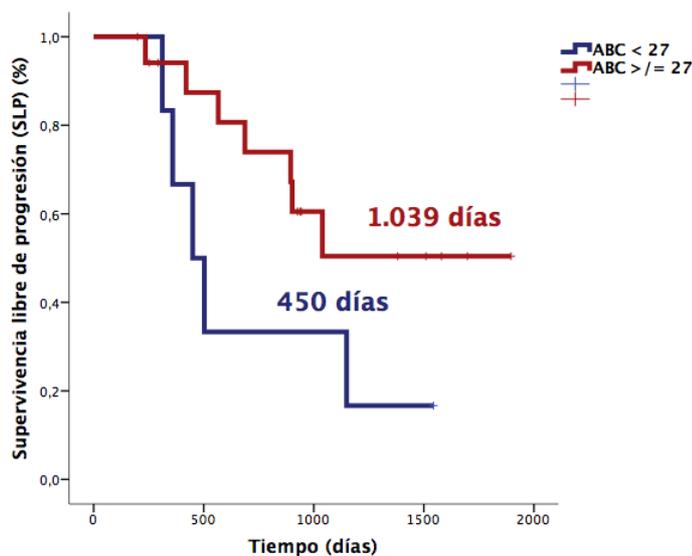


Figura 43: Supervivencia libre de progresión en función de punto de corte 27 mcg*h/mL para ABC 2.

No obstante, dado que este estudio estadístico realizado se trata de un análisis univariante, consideramos oportuno realizar un análisis descriptivo e inferencial de las características clínico-patológicas de estos pacientes (ABC 2: $<$ 27 y \geq 27), teniendo en cuenta las variables incluidas en el modelo predictivo de recaída de enfermedad a 2 años descrito en el apartado 2.4.1 de Resultados. La intención fue analizar si estas variables estaban bien balanceadas entre ambos subgrupos. Los test estadísticos empleados para ello fueron Chi-cuadrado (para las variables categóricas: Factores (G-CSF), invasión perineural y márgenes quirúrgicos) y T-student (para la variable continua: número de ganglios resecaados).

Variable	ABC < 27 mcg*h/mL	ABC >= 27 mcg*h/mL	Valor p
Factores (G-CSF)			
No	3	8	0,813
Si	3	10	
Número de ganglios resecaados			
Media	8,5	12,11	0,318
Invasión perineural			
No	5	10	0,224
Si	1	8	
Márgenes quirúrgicos			
Libres	6	18	-
Afectos	0	0	

Tabla 25: Análisis descriptivo e inferencial de las características clínico-patológicas de los pacientes con ABC 2 (< 27 y >= 27), teniendo en cuenta las variables incluidas en el modelo predictivo de recaída de enfermedad a 2 años.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (ABC 2: < 27 y >= 27), por lo que podemos considerar a las dos poblaciones como homogéneas respecto a las cuatro variables relevantes para el modelo de predicción de recaída (Tabla 25).

3.3.1.2 Supervivencia global

La mediana de supervivencia global obtenida en los pacientes con CP tratados con mFOLFOXIRI neoadyuvante y cirugía fue de 1.340 días (43,2 meses) (Figura 44).

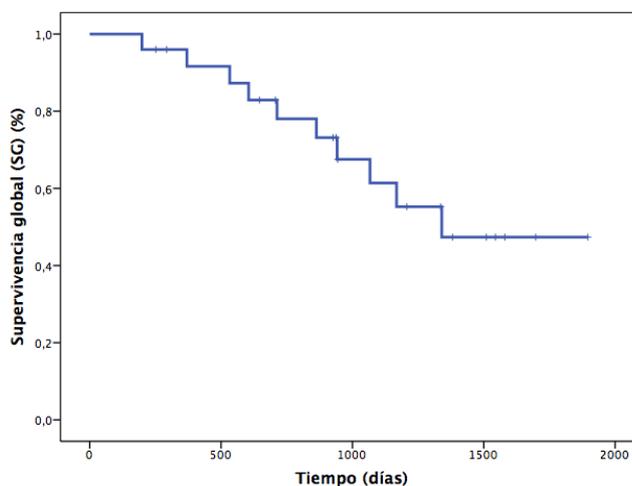


Figura 44: Supervivencia global (SG) de los pacientes con cáncer de páncreas intervenidos tras mFOLFOXIRI neoadyuvante.

Aplicando los test de correlación de Pearson y Spearman, no se identificaron correlaciones estadísticamente significativas de forma global entre la distribución de los valores de ABC 1 y ABC 2, y la supervivencia global.

Al igual que con la SLP, también se intentó identificar un punto de corte de ABC que discriminara de forma significativa diferencias en términos de supervivencia global en nuestra serie. Para realizar el estudio comparativo de la SG en función de los diferentes puntos de corte, se aplicó el test estadístico de Log-Rank en sus dos versiones (Mantel-Cox y Breslow). Este estudio se realizó por separado para el ABC obtenido en el primer ciclo y el ABC obtenido en el segundo ciclo. En las Tablas 26 a 29 se muestran los resultados estadísticos conseguidos para los diferentes puntos de corte considerados en cada una de las ABC.

ABC 1	Punto de corte ABC (mcg*h/mL)	n	Mediana de SG (días)	Mantel-Cox	Breslow
	< 30	14	1.340	0,689	0,710
	>= 30	11	NA		
ABC 2	Punto de corte ABC (mcg*h/mL)	n	Mediana de SG (días)	Mantel-Cox	Breslow
	< 30	14	NA	0,757	0,653
	>= 30	10	NA		

Tabla 26: Diferencias en SG considerando como punto de corte para ABC 1 y ABC 2 el valor de 30 mcg*h/mL.

ABC 1	Punto de corte ABC (mcg*h/mL)	n	Mediana de SG (días)	Mantel-Cox	Breslow
	< 29	10	1.340	0,669	0,653
	>= 29	15	NA		
ABC 2	Punto de corte ABC (mcg*h/mL)	n	Mediana de SG (días)	Mantel-Cox	Breslow
	< 29	14	NA	0,757	0,653
	>= 29	10	NA		

Tabla 27: Diferencias en SG considerando como punto de corte para ABC 1 y ABC 2 el valor de 29 mcg*h/mL.

ABC 1	Punto de corte ABC (mcg*h/mL)	n	Mediana de SG (días)	Mantel-Cox	Breslow
	< 28	6	NA	0,276	0,171
	>/= 28	19	1.168		
ABC 2	Punto de corte ABC (mcg*h/mL)	n	Mediana de SG (días)	Mantel-Cox	Breslow
	< 28	10	1.067	0,266	0,203
	>/= 28	14	NA		

Tabla 28: Diferencias en SG considerando como punto de corte para ABC 1 y ABC 2 el valor de 28 mcg*h/mL.

ABC 1	Punto de corte ABC (mcg*h/mL)	n	Mediana de SG (días)	Mantel-Cox	Breslow
	< 27	3	1.340	0,876	0,721
	>/= 27	22	NA		
ABC 2	Punto de corte ABC (mcg*h/mL)	n	Mediana de SG (días)	Mantel-Cox	Breslow
	< 27	6	713	0,374	0,255
	>/= 27	18	NA		

Tabla 29: Diferencias en SG considerando como punto de corte para ABC 1 y ABC 2 el valor de 27 mcg*h/mL.

En este caso, en términos de supervivencia global, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas a favor de ninguno de los puntos de corte de ABC estudiados.

3.3.2 Toxicidad

Con el objetivo de estudiar la posible correlación entre ABC y perfil de toxicidad del esquema mFOLFOXIRI, se decidió ampliar la muestra de nuestro estudio a todos los pacientes con cáncer de páncreas tratados en nuestro Centro con esquema mFOLFOXIRI, independientemente del grado de reseccabilidad, el estadio o el contexto en el que se administra el esquema (neoadyuvancia para enfermedad reseccable o localmente avanzada, y quimioterapia paliativa para enfermedad metastásica). De esta manera, se recogió la toxicidad de un total de 68 pacientes.

Lo idóneo hubiera sido poder evaluar la toxicidad del tratamiento entre el día +7 y +10 del inicio del mismo, coincidiendo con el “nadir” de toxicidad inducido por el 5-Fluorouracilo. Sin embargo, esto no fue posible ya que la mayoría de los pacientes atendidos no residían en un área cercana a nuestro Centro. Por ello, únicamente se evaluó la toxicidad el día previo a la administración del siguiente ciclo, salvo en aquellas ocasiones en las que el paciente presentó toxicidad relevante que motivó ingreso hospitalario.

El estudio de la toxicidad se llevó a cabo de dos maneras diferentes: por un lado, se analizó la posible relación entre el valor de ABC y la toxicidad máxima registrada a lo largo de todo el tratamiento con mFOLFOXIRI; y por otro lado, se analizó la posible asociación entre el valor de ABC de cada ciclo y la toxicidad asociada a ese ciclo concreto.

3.3.2.1 Asociación estadística entre ABC y toxicidad máxima registrada a lo largo del tratamiento

En la Tabla 30 se recoge el estudio descriptivo de las toxicidades máximas identificadas a lo largo del tratamiento con mFOLFOXIRI.

Toxicidad	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	Si	No
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Anemia	44 (64,7)	22 (32,4)	0 (0)	1 (1,5)	-	-
Leucopenia	23 (33,8)	22 (32,4)	11 (16,2)	5 (7,4)	-	-
Neutropenia	1 (1,5)	18 (26,5)	24 (35,3)	15 (22,1)	-	-
Neutropenia febril	-	-	-	-	13 (19,1)	55 (80,9)
Plaquetopenia	35 (51,5)	8 (11,8)	1 (1,5)	-	-	-
Náuseas/Vómitos	32 (47,1)	10 (14,7)	4 (5,9)	-	-	-
Diarrea	20 (29,4)	22 (32,4)	11 (16,2)	-	-	-
Mucositis	18 (26,5)	12 (17,6)	-	-	-	-
Anorexia	18 (26,5)	25 (36,8)	6 (8,8)	-	-	-
Síndrome mano-pie	4 (5,9)	-	-	-	-	-
Neurotoxicidad	37 (54,4)	14 (20,6)	-	-	-	-
Astenia	10 (14,7)	39 (57,4)	11 (16,2)	-	-	-
Gastritis	8 (11,8)	10 (14,7)	1 (1,5)	-	-	-
Colangitis	-	-	-	-	5 (7,4)	63 (92,6)

Tabla 30: Toxicidades máximas alcanzadas durante el tratamiento con mFOLFOXIRI.

En la Tabla 31 se describen los resultados (valores p) de los diferentes test estadísticos aplicados, intentando identificar asociaciones entre los valores de ABC de ciclo 1 y 2 y las toxicidades máximas descritas a lo largo de todo el tratamiento con mFOLFOXIRI.

Toxicidad	ABC 1	ABC 2
Anemia	0,554	0,705
Leucopenia	0,157	0,222
Neutropenia	0,428	<u>0,093</u>
Neutropenia febril	0,333	<u>0,061</u>
Plaquetopenia	0,312	0,973
Náuseas/Vómitos	0,232	0,403
Diarrea	0,306	<u>0,033</u>
Mucositis	0,400	0,326
Anorexia	0,237	0,437
Síndrome mano-pie	0,171	0,974
Neurotoxicidad	<u>0,076</u>	0,698
Astenia	0,664	0,133
Gastritis	0,774	0,848
Colangitis	0,554	0,933

Tabla 31: Resultados (valores p) obtenidos entre los valores de ABC de ciclo 1 y 2 y las toxicidades máximas descritas a lo largo de todo el tratamiento con mFOLFOXIRI.

En la Tabla 32 se describen los resultados (valores p) de los diferentes test estadísticos aplicados, intentando identificar asociaciones entre los valores de ABC de ciclo 1 y 2 y las toxicidades máximas descritas a lo largo de todo el tratamiento con mFOLFOXIRI, agrupando estas últimas en dos subgrupos: bajo grado (toxicidad grado 0-1-2) y alto grado (toxicidad grado 3-4). Las toxicidades mucositis, síndrome mano-pie y neurotoxicidad no fueron valoradas en este caso ya que todas ellas fueron de bajo grado. Además, las toxicidades neutropenia febril y colangitis tampoco fueron valoradas por ser categorizadas como “si/no” y no atendiendo a su grado.

Toxicidad	ABC 1	ABC 2
Anemia	0,687	0,416
Leucopenia	0,209	0,572
Neutropenia	<u>0,069</u>	<u>0,02</u>
Plaquetopenia	0,239	0,783
Náuseas/Vómitos	0,112	0,195
Diarrea	0,104	0,267
Anorexia	0,316	0,324
Astenia	0,239	<u>0,054</u>
Gastritis	0,806	0,737

Tabla 32: Resultados (valores p) obtenidos entre los valores de ABC de ciclo 1 y 2 y las toxicidades máximas (agrupadas en bajo/alto grado) descritas a lo largo de todo el tratamiento con mFOLFOXIRI.

Ante estos resultados, se procedió a analizar en mayor profundidad la asociación entre ABC 2 y neutropenia (grado bajo/alto). Para ello, en primer lugar analizamos si existía algún tipo de correlación entre la variable neutropenia (grado bajo/alto) y el grado de resecabilidad o la existencia de enfermedad metastásica (ya que en el estudio de toxicidades ampliamos nuestra muestra a todo aquel paciente con CP tratado con mFOLFOXIRI). No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de neutropenia, ni en función de grado de resecabilidad ($p = 0,268$) ni en función de presencia o no de metástasis ($p = 0,381$). En segundo lugar, realizamos un estudio descriptivo de la distribución de los grados de neutropenia según los valores de ABC obtenidos. Los resultados se reflejan en la Tabla 33 y en la Figura 45.

Grado neutropenia	ABC	n	Media	Mediana	Desv. típica	Var.	Mín.	Máx.	Per. 25	Per. 75
ALTO	1	36	33,46	30,70	9,79	95,83	19,00	63,30	28,85	38,85
	2	29	29,43	28,50	6,55	42,93	16,70	43,00	26,55	35,00
BAJO	1	36	27,17	27,35	5,92	35,02	15,60	44,40	23,08	30,98
	2	28	31,36	31,55	6,71	45,05	17,30	53,40	27,40	33,73

Tabla 33: Estadísticos descriptivos de los ABC en función de los grados de neutropenia.

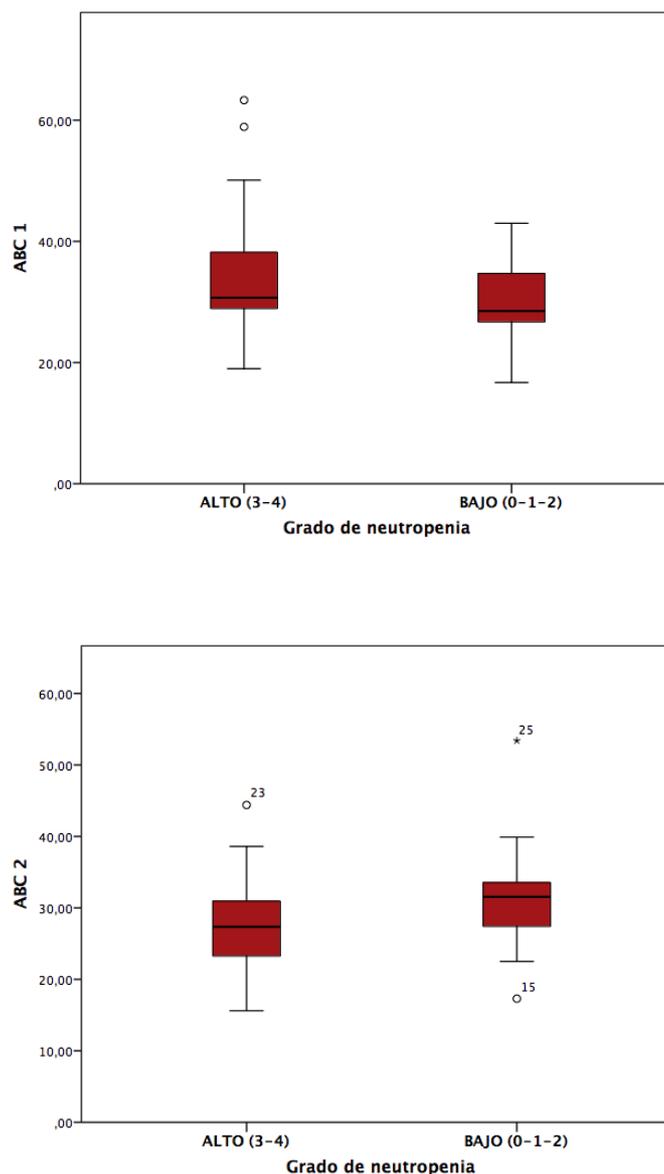


Figura 45: Diagrama de cajas con la distribución de los ABC 1 y 2 en función de los grados de neutropenia.

En el primer ciclo se identifica un valor $p = 0,069$ para la asociación entre ABC y neutropenia, observando unos valores de ABC mayores para los pacientes que presentan neutropenia de alto grado (3-4) respecto a los pacientes que presentan neutropenia de bajo grado (0-1-2). Sin embargo, llama la atención que en el segundo ciclo, donde se identifica un valor $p = 0,02$ para la asociación entre ABC y neutropenia, se observan valores de ABC mayores para los pacientes que presentan neutropenia de bajo grado (0-1-2) respecto a los pacientes que presentan neutropenia de alto grado (3-4).

3.3.2.2 Asociación estadística entre ABC y toxicidad individual de cada ciclo concreto

Para este apartado se consideró de manera individual todas las ABC obtenidas en los ciclos monitorizados de los 68 pacientes incluidos en el apartado anterior (sumando un total de 155 ciclos monitorizados), y se intentó identificar una asociación estadística entre el valor de ABC y la toxicidad individual de cada ciclo.

Considerando los 155 valores de ABC estudiados, la mediana de los mismos fue 29 mcg*h/mL, con un mínimo de 15,6 mcg*h/mL y un máximo de 63,3 mcg*h/mL. Mediante el test de Kolmogorov-Smirnov se determinó que el ABC no seguía una distribución normal.

Inicialmente se consideró la toxicidad atendiendo a los grados de la misma de manera independiente (grado 1-2-3-4). El test estadístico empleado para este análisis fue Kruskal-Wallis, ya que se intentaba realizar un análisis inferencial entre una variable continua no normal (ABC) y una variable policotómica (grado 1-2-3-4). En el caso de neutropenia febril, la toxicidad se consideró atendiendo únicamente a su presencia o ausencia, por lo que el test estadístico empleado fue U-Mann-Whitney, ya que se intentaba realizar un análisis inferencial entre una variable continua no normal (ABC) y una variable dicotómica (si/no) En la Tabla 34 se describen los resultados (valores p) obtenidos.

Toxicidad	Valor p
Anemia	<u>0,063</u>
Leucopenia	0,555
Neutropenia	<u>0,014</u>
Neutropenia febril	0,644
Plaquetopenia	0,412
Náuseas/Vómitos	0,737
Diarrea	0,418
Mucositis	0,611
Anorexia	0,382
Síndrome mano-pie	0,342
Neurotoxicidad	<u>0,095</u>
Astenia	0,599
Gastritis	0,921

Tabla 34: Resultados (valores p) obtenidos entre el valor de ABC y las toxicidades individuales de cada ciclo de tratamiento con mFOLFOXIRI.

No se aprecian asociaciones claras entre el valor de ABC de cada ciclo y los grados de toxicidad desarrollados de manera individual. Cabe destacar la existencia de diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,014$) entre los grados de neutropenia y los valores de ABC, sin embargo, al realizar un análisis descriptivo de los niveles de ABC asociados a cada uno de los grados de neutropenia identificados, no se aprecia una tendencia clara que relacione mayores grados de neutropenia con valores de ABC más elevados (Figura 46).

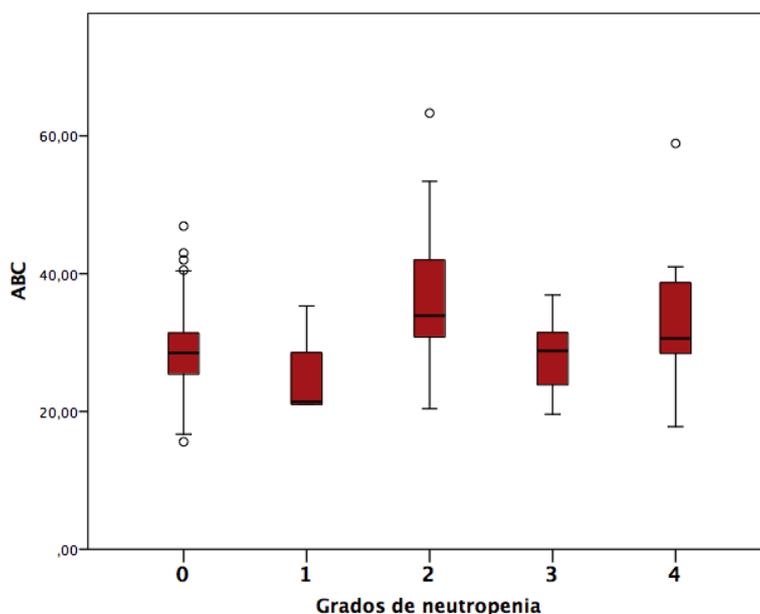


Figura 46: Diagrama de cajas con la distribución de los valores de ABC asociados a cada uno de los grados de neutropenia.

En segundo lugar, se clasificó cada una de las toxicidades observadas en dos grupos: bajo grado (toxicidad grado 0-1-2) y alto grado (toxicidad grado 3-4). Las toxicidades anemia, mucositis, síndrome mano-pie y neurotoxicidad no fueron valoradas en este caso ya que todas ellas eran de bajo grado. El test estadístico empleado para este análisis fue U-Mann-Whitney, ya que se intentaba realizar un análisis inferencial entre una variable continua no normal (ABC) y una variable dicotómica (bajo grado/alto grado). En la Tabla 35 se describen los resultados (valores p) obtenidos.

Toxicidad	Valor p
Leucopenia	0,348
Neutropenia	0,817
Plaquetopenia	0,135
Náuseas/Vómitos	0,419
Diarrea	0,343
Anorexia	0,708
Astenia	0,980
Gastritis	0,711

Tabla 35: Resultados (valores p) obtenidos entre el valor de ABC y las toxicidades individuales de cada ciclo de tratamiento con mFOLFOXIRI (bajo/alto grado).

Tampoco se aprecian asociaciones claras entre el valor de ABC de cada ciclo y los grados de toxicidad desarrollados de manera individual al agruparlos en bajo y alto grado.

V. DISCUSIÓN

1 ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE

1.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

El número de pacientes con cáncer de páncreas resecable que conforman la muestra analizada en esta primera parte del trabajo (n = 40) es superponible al número de pacientes incluidos en estudios similares publicados en la literatura hasta la fecha (Tabla 3 del capítulo Introducción),^{48,49,67-69,56,60-66} que oscila entre 21 pacientes (en el caso del estudio publicado por De W Marsh et al. de 2017)⁶⁹ y 102 pacientes (en el estudio de Turrini et al. de 2009).⁶² Además, en el meta-análisis publicado por Gillen et al. en 2010, que incluye 35 estudios sobre neoadyuvancia en este contexto, la media de pacientes incluidos es de 32, con un rango intercuartílico de entre 20 y 50.⁴

La mediana de edad al diagnóstico de nuestra muestra (65 años) se corresponde con la mediana de edad al diagnóstico publicada en la literatura.⁵⁹ De la misma manera, tanto en nuestra serie como en las cohortes de los principales estudios publicados en este campo, la ratio hombre:mujer es superior para el sexo masculino, la mayoría de los pacientes presentan un ECOG 0-1 y la afectación de cabeza-istmo predomina frente a la afectación de cuerpo-cola como localización anatómica de la tumoración primaria al diagnóstico. Por tanto, las principales variables descriptivas analizadas en nuestra muestra pueden considerarse superponibles a los resultados publicados en la literatura.^{56,62}

1.2 JUSTIFICACIÓN DEL USO DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

En un intento de mejorar los malos resultados obtenidos hasta la fecha con el abordaje terapéutico tradicional (cirugía seguido de quimioterapia adyuvante, añadiendo radioterapia adyuvante en aquellos pacientes con márgenes quirúrgicos afectados o con infiltración ganglionar locorregional),¹⁵ y teniendo en cuenta los potenciales beneficios asociados al empleo de terapias neoadyuvantes (apartado 1.4.3.1 de Introducción), diferentes estudios retrospectivos han evaluado el uso de estas estrategias en el contexto de pacientes con CP resecable.

De forma global, estos estudios han demostrado la factibilidad y eficacia de un abordaje neoadyuvante en el escenario de enfermedad resecable, con tasas de resección R0 por intención a tratar que varían entre un 25%⁶⁸ y un 76%,⁶⁹ y unas medianas de supervivencia global comprendidas entre 9,4 meses⁶³ y 34 meses.⁶⁹ Llamativamente, en ninguno de estos estudios se ha descrito un incremento en la morbi-mortalidad posoperatoria con estos esquemas de neoadyuvancia.⁵⁵

No obstante, la heterogeneidad de los protocolos neoadyuvantes utilizados, la falta de seguimiento prolongado, y la ausencia de un grupo control han impedido poder extraer conclusiones firmes.

1.2.1 Radioterapia o quimio-radioterapia neoadyuvante

Las primeras publicaciones sobre el uso de neoadyuvancia en CP resecable plantearon la aplicación de radioterapia como modalidad única. Un ejemplo es el estudio de Ishikawa et al. en 1994 (n = 54), con una tasa de resección del 74% y una supervivencia actuarial a 5 años del 22% en un grupo de pacientes intervenidos tras la administración de 50 Gy sobre la lesión tumoral pancreática.⁶⁰

Con la intención de mejorar estos resultados, varios estudios evaluaron el papel de la quimio-radioterapia neoadyuvante en el contexto de enfermedad resecable.^{48,61-65} Los valores dosimétricos empleados en estos estudios son variables, con un rango de dosis entre 30 Gy y 55,8 Gy. La quimioterapia concurrente incluye esquemas basados en 5-Fluorouracilo o Gemcitabina, bien en monoterapia o combinados con sales de platino (Cisplatino u Oxaliplatino). Destacamos aquí los resultados del estudio fase II publicado por Evans et al. en 2008 con el empleo de radioterapia (30 Gy) y Gemcitabina concurrente (n = 86). La tasa de resección R0 por intención a tratar fue del 66% (95% al restringir el análisis a pacientes intervenidos), con una supervivencia actuarial a 5 años del 36%.⁴⁸ Más recientemente se han publicado los resultados preliminares del estudio fase III PREOPANC-1, que incluye 246 pacientes, siendo aproximadamente el 50% pacientes con CP resecable. Este estudio compara quimio-radioterapia neoadyuvante (15 fracciones de 2,4 Gy concurrente con Gemcitabina) frente a cirugía de entrada, seguido en ambos casos de quimioterapia adyuvante con Gemcitabina 1.000 mg/m² días +1, +8 y +15 cada 28 días (4 ciclos en el brazo asignado a quimio-radioterapia neoadyuvante y 6 ciclos en el brazo asignado a cirugía de entrada). La quimio-radioterapia

preoperatoria se correlaciona con un aumento en la tasa de resección R0 (65% vs. 31%; $p < 0,001$) y en la mediana de supervivencia global (17,1 meses vs. 13,5 meses; HR 0,71; $p = 0,047$), sin encontrar diferencias en el porcentaje de efectos secundarios entre ambos grupos de tratamiento ($p = 0,17$).⁷¹

Conceptualmente, el empleo de radioterapia preoperatoria en CP resecable perseguiría tres objetivos principales: mejorar el control local de la enfermedad,^{48,49} aumentar la tasa de resecciones R0,¹⁶³ y reducir la incidencia de complicaciones posoperatorias.^{66,164,165}

- **Mejora del control local de la enfermedad:**

El papel de la radioterapia en el control local del cáncer de páncreas ha sido previamente descrito en varios estudios. En el estudio fase II comentado previamente, llevado a cabo por Evans et al. en 2008 ($n = 86$) se describe un componente de recaída local del 11% tras administrar tratamiento neoadyuvante con quimio-radioterapia (30Gy concurrente con Gemcitabina), siendo la recaída local el único punto de fallo terapéutico en tan solo el 3% de los pacientes.⁴⁸ En base a este estudio, ese mismo año, Varadhachary et al. publican otro trabajo ($n = 90$), de similares características, pero incluyendo en el protocolo neoadyuvante una primera fase de quimioterapia de inducción basada en Gemcitabina y Cisplatino antes de administrar el tratamiento de quimio-radioterapia. En este trabajo se describe un mayor porcentaje de recaídas locales (23%) a pesar de que el porcentaje de pacientes que desarrollan recaída local como único punto de fallo terapéutico se mantiene en el 3%. Los autores justifican estos resultados por el hecho de que la muestra de pacientes en este segundo estudio incluye un mayor porcentaje de paciente T3 y/o N1.⁴⁹ Además, los resultados preliminares del estudio fase III PREOPANC-1 muestran un beneficio en supervivencia libre de recaída locorregional para aquellos pacientes que reciben quimio-radioterapia neoadyuvante (mediana de supervivencia libre de recurrencia locorregional no alcanzada en el grupo tratado con quimio-radioterapia neoadyuvante, frente a 11,8 meses en el grupo que no la recibió; HR 0,55; $p < 0,001$).⁷¹

- **Aumento de la tasa de resecciones R0:**

El empleo de radioterapia preoperatoria también ayuda a aumentar la tasa de resecciones R0. En el trabajo de Pingpank et al. de 2001 (n = 100), la administración de quimio-radioterapia preoperatoria seguida de cirugía (n = 53) frente a realizar un abordaje quirúrgico de entrada seguido de adyuvancia con quimioterapia y radioterapia (n = 47) aporta una mayor probabilidad de conseguir una cirugía R0 (50,9% frente a 25,6%; p = 0,013). Este hecho es crítico, ya que una cirugía R0 tiene un impacto estadísticamente significativo en términos de supervivencia en estos pacientes (p = 0,01 para SLP y p = 0,02 para SG).¹⁶³

- **Reducción de las complicaciones posoperatorias:**

Es conocido que el empleo de radioterapia preoperatoria induce el desarrollo de fibrosis en el tejido pancreático y en el lecho quirúrgico. Este hecho reduce el riesgo de desarrollar complicaciones posoperatorias como fístulas pancreáticas o fugas anastomóticas. Varios trabajos han analizado este evento. Por un lado, Lowy et al. publican un estudio en 1997 (n = 120) con el objetivo de analizar el beneficio del uso de octreótido como medida preventiva para evitar el desarrollo de fístulas pancreáticas tras la resección de neoplasias de páncreas. Aunque el resultado de este trabajo es negativo, en el estudio de subgrupos se describe una incidencia de fugas anastomóticas posoperatorias significativamente menor en aquellos pacientes tratados con quimio-radioterapia preoperatoria (p = 0,02).¹⁶⁵ Por otro lado, Takahashi et al. en 2011 (n = 58) comparan la incidencia de fístula pancreática en pacientes intervenidos de CP, con o sin quimio-radioterapia previa. Dicha incidencia es significativamente menor en el grupo de pacientes que recibe quimio-radioterapia neoadyuvante (p = 0,031).¹⁶⁴ En el estudio de Casadei et al. de 2015 (n = 38), se identifica un menor porcentaje de complicaciones posoperatorias en el subgrupo tratado con quimio-radioterapia preoperatoria frente a los que se trataron de inicio con cirugía.⁶⁶ Recientemente, Hank et al. han publicado un estudio retrospectivo (n = 753) que compara la incidencia de fístula pancreática posoperatoria en aquellos pacientes tratados con

neoadyuvancia (n = 346) frente a los que son intervenidos de inicio (n = 407). El desarrollo de fístula pancreática es 3,6 veces menor en el subgrupo de pacientes tratados con neoadyuvancia (3,8% frente a 13,8%; $p < 0,001$).¹⁶⁶

1.2.2 Quimioterapia neoadyuvante

Respecto a la administración de un tratamiento neoadyuvante sistémico, se han analizado diferentes esquemas de quimioterapia,^{56,67-69} principalmente dobletes de Gemcitabina y sales de platino (Cisplatino u Oxaliplatino). Los resultados obtenidos muestran unas tasas de resección de entre el 70%⁶⁸ y el 89%,⁶⁷ con una tasa de resección R0 por intención a tratar de entre el 46%⁶⁸ y el 71%.⁶⁷ Recientemente se han publicado los resultados preliminares de un estudio fase III llevado a cabo por Unno et al. en pacientes con CP resecable (n = 364), en el que se compara quimioterapia neoadyuvante (2 ciclos de la combinación de Gemcitabina con la fluoropirimidina oral S-1) frente a cirugía de entrada, seguido en ambos casos de quimioterapia adyuvante con S-1. En este trabajo se identifica un aumento en la mediana de supervivencia global a favor del empleo de neoadyuvancia (36,7 meses vs. 26,6 meses; HR 0,72; $p = 0,015$), con una tasa de resección R0 similar.⁷²

Como alternativa a los esquemas tradicionales basados en Gemcitabina, el estudio publicado por De W Marsh et al. en 2017 (n = 21) plantea por primera vez la administración del triplete de quimioterapia mFOLFOXIRI como estrategia neoadyuvante en cáncer de páncreas resecables, consiguiendo una tasa de resección del 81%, y una tasa de resección R0 por intención de tratar del 76% (94% si se consideran únicamente los pacientes intervenidos). La supervivencia actuarial a 2 años fue del 60% en el global de pacientes y del 71% en el subgrupo de pacientes operados.⁶⁹

1.2.3 Tratamiento neoadyuvante multimodal: quimioterapia y quimio-radioterapia

Algunos autores han planteado una estrategia neoadyuvante multimodal (basada en la secuenciación de quimioterapia seguida de quimio-radioterapia),^{49,66} en un intento de optimizar el control de la enfermedad micrometastásica al diagnóstico y a la vez mejorar el control locorregional de la enfermedad. Entre ellos, cabe destacar

de nuevo el estudio de 2008 de Varadhachary et al. (n = 90), que analiza un programa de quimioterapia de inducción (4 ciclos del doblete Gemcitabina y Cisplatino), seguido de quimio-radioterapia (30 Gy concurrente con Gemcitabina). La tasa de resección fue del 58%, la tasa de resección R0 del 55% (96% considerando únicamente al subgrupo de pacientes intervenidos), y la supervivencia global actuarial a 4 años del 36% en el subgrupo de pacientes intervenidos.⁴⁹ Así mismo, actualmente se encuentra en marcha el estudio Alliance A021501 (NCT 02839343) que analizará el papel de la SBRT neoadyuvante tras quimioterapia con FOLFOXIRI en enfermedad localmente avanzada.⁸³

1.2.4 Impacto de la neoadyuvancia en cáncer de páncreas resecable

A pesar de toda la literatura publicada hasta la fecha, a día de hoy no se dispone de evidencia derivada de estudios fase III randomizados con resultados lo suficientemente maduros que avalen el empleo de neoadyuvancia en CP resecable. No obstante, en el año 2017 Mokdad et al. publican un “propensity score analysis” a raíz de variables extraídas de la base de datos nacional de cáncer en Estados Unidos. A pesar de su naturaleza retrospectiva, el principal valor de este trabajo radica en su tamaño muestral, ya que incluye a un total de 15.237 pacientes con adenocarcinoma de cabeza de páncreas resecable (estadios I y II) intervenidos entre 2006 y 2012. Tras descartar a aquellos pacientes que no cumplen los criterios de selección (en 48 pacientes no se dispone de información de seguimiento, en 198 pacientes no se dispone de información referente a la secuencia entre quimioterapia y cirugía, y en 50 pacientes se administra únicamente radioterapia neoadyuvante) la muestra finalmente incluida en el análisis la forman un total de 14.941 pacientes, de los cuales 2.104 habían recibido tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía (quimioterapia o quimio-radioterapia). Sobre esta muestra se realiza un estudio comparativo emparejado, con una escala 3:1, entre los pacientes intervenidos de inicio frente a aquellos tratados con neoadyuvancia seguido de cirugía. La mediana de supervivencia global fue de 26 meses frente a 21 meses a favor del empleo de neoadyuvancia (p < 0,01; HR 0,72 [IC 95% 0,68-0,78]). Además, este beneficio en términos de supervivencia se mantiene al comparar aquellos pacientes tratados con neoadyuvancia y cirugía (26 meses) frente a aquellos que fueron intervenidos y posteriormente recibieron adyuvancia (23 meses) siendo también esta diferencia estadísticamente significativa (p < 0,01; HR

0,83 [IC 95% 0,78-0,89]). En la Tabla 36 se muestran los datos de supervivencia global actuarial publicados en este estudio.⁷⁰

Grupo de tratamiento	Mediana de supervivencia global	Supervivencia global a 1 año	Supervivencia global a 3 años	Supervivencia global a 5 años
Cirugía +/- adyuvancia	21 meses	71%	29%	18%
Cirugía seguido de adyuvancia	23 meses	78%	31%	18%
Neoadyuvancia seguido de cirugía	26 meses	83%	35%	21%

Tabla 36: Supervivencia global actuarial alcanzada con los diferentes abordajes terapéuticos del estudio de Mokdad et al.⁷⁰

Dado que este estudio incluye únicamente a pacientes intervenidos, resulta imposible determinar el porcentaje de pacientes con cáncer de páncreas resecable que iniciaron tratamiento neoadyuvante y finalmente no fueron intervenidos, bien sea por progresión precoz de la enfermedad o por deterioro del estado funcional del paciente. Esta es una de las principales limitaciones del trabajo de Mokdad et al.

1.3 JUSTIFICACIÓN DEL USO DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE MULTIMODAL INTENSIVO EN NUESTRO TRABAJO

A diferencia de la mayoría de trabajos publicados hasta la fecha (recogidos en las referencias bibliográficas anteriores), nuestro estudio analiza un abordaje neoadyuvante multimodal intensivo, en el que se plantea un tratamiento de inducción basado en poli-quimioterapia neoadyuvante, con posterior secuenciación a un tratamiento de quimio-radioterapia, seguido de un eventual rescate quirúrgico en caso de descartarse progresión de la enfermedad en la reevaluación preoperatoria. Hasta la fecha, son pocos los estudios que han considerado un abordaje multidisciplinar intensivo basado en el uso de tripletes de quimioterapia seguido de quimio-radioterapia en el escenario neoadyuvante para enfermedad resecable al diagnóstico (Tabla 3).^{49,66}

El motivo de incluir poli-quimioterapia basada en tripletes como tratamiento neoadyuvante del cáncer de páncreas se sustenta en la extrapolación de los resultados obtenidos hasta la fecha con esquemas similares en el escenario metastásico (Tabla 37), especialmente en lo que se refiere al incremento en tasa de respuestas, un aspecto prioritario en los programas preoperatorios.^{34,167–169}

El grupo de trabajo de Reni M. et al. publica en 2005 un estudio fase III que compara el empleo de la combinación de Gemcitabina, Cisplatino, Epirubicina y 5-Fluorouracilo (n = 52) frente a Gemcitabina en monoterapia (n = 47). Este estudio muestra una supervivencia libre de progresión a 4 meses del 60% frente al 28% a favor de la poli-quimioterapia (HR = 0,46). Además, la supervivencia global a 1 año también es favorable para el grupo de combinación (HR = 0,68), y hasta en el 38,5% de los pacientes tratados con poli-quimioterapia se objetiva una respuesta parcial o completa, frente al 8,5% de respuestas identificadas con Gemcitabina en monoterapia (p = 0,0008).¹⁶⁷ Además, este mismo grupo publica en 2012 un estudio fase II (n = 105) que compara el empleo de la combinación de Gemcitabina, Cisplatino y Capecitabina junto con Epirubicina o Docetaxel. Este trabajo confirma el impacto relevante del empleo de poli-quimioterapia en el escenario metastásico en términos de supervivencia libre de progresión (SLP a los 6 meses del 58% en ambos grupos, con una mediana de SLP de 7,4 meses para el brazo con Docetaxel y de 7,6 meses para el brazo con Epirubicina) y en términos de supervivencia global (con una mediana de SG de 11 meses en ambos brazos), aunque no identifica diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos de poli-quimioterapia empleados. No obstante, el brazo de poli-quimioterapia que incluye Docetaxel consigue una mayor tasa de respuesta objetiva (60% frente a 37%) y menor toxicidad grado 3-4 (especialmente neutropenia, que es del 4% frente al 13%).¹⁶⁸ Adicionalmente, Petrioli et al. publican en 2015 un estudio fase II (n = 67) que compara el uso de Gemcitabina, Oxaliplatino y Capecitabina frente a Gemcitabina en monoterapia, con resultados favorables para el empleo de poli-quimioterapia, tanto en supervivencia libre de progresión (6,8 meses frente a 3,7 meses; p = 0,004) como en supervivencia global (11,9 meses frente a 7,1 meses; p < 0,001). Además, en este estudio se consigue una tasa de respuesta parcial del 35,2% para el grupo tratado con poli-quimioterapia frente al 18,1% observado en el grupo de Gemcitabina en monoterapia, y una tasa de control de enfermedad

(respuesta parcial + estabilidad) también favorable a la combinación (79,4% vs. 45,4%).¹⁶⁹

En la misma línea, la comparación FOLFOXIRI frente a Gemcitabina en monoterapia para CP metastásico demuestra resultados favorables para FOLFOXIRI en supervivencia libre de progresión (6,4 meses frente a 3,3 meses; $p < 0,001$), en supervivencia global (11,1 meses frente a 6,8 meses; $p < 0,001$) y en tasa de respuestas objetivas (31,6% frente a 9,4%; $p < 0,001$). Además, el mayor número de eventos adversos en los pacientes tratados con FOLFOXIRI no se traduce en un mayor deterioro en calidad de vida.³⁴

En nuestra serie, tan solo en 3 pacientes (7,5%) no se pudo llevar a cabo la cirugía tras poli-quimioterapia y quimio-radioterapia por progresión de la enfermedad.

Autor	Esquema	n	Tasa de respuesta	Mediana de supervivencia global
<i>Reni et al.</i> ¹⁶⁷	Gemcitabina Cisplatino 5-Fluorouracilo Epirubicina	99	38,5%	9 meses
<i>Reni et al.</i> ¹⁶⁸	Gemcitabina Cisplatino Capecitabina Epirubicina o Docetaxel	105	Brazo Docetaxel: 60% Brazo Epirubicina: 37%	11 meses
<i>Petrioli et al.</i> ¹⁶⁹	Gemcitabina Oxaliplatino Capecitabina	67	35,2%	11,9 meses
<i>Conroy et al.</i> ³⁴	FOLFOXIRI: 5-Fluorouracilo Oxaliplatino Irinotecan	342	31,6%	11,1 meses

Tabla 37: Principales estudios de poli-quimioterapia en cáncer de páncreas metastásico.

1.4 POTENCIALES DESVENTAJAS DEL EMPLEO DE NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE

Una de las principales críticas al planteamiento de estrategias neoadyuvantes en el manejo del CP resecable es la posibilidad de generar un deterioro en la calidad de vida del paciente atribuible principalmente a un incremento en la morbilidad y mortalidad posoperatoria. Atendiendo a los datos obtenidos en nuestro trabajo, el 22% de los pacientes presentaron al menos una complicación posoperatoria precoz, y el 25% desarrolló complicaciones posoperatorias tardías. Todas ellas fueron resueltas sin incidencias, no identificándose en ningún caso muertes perioperatorias. A pesar de la no desdeñable incidencia de complicaciones posoperatorias identificada en nuestra muestra, en la literatura publicada al respecto encontramos porcentajes más desfavorables. Por ejemplo, en el estudio de Cooper et al. publicado en 2015, la tasa de morbilidad posoperatoria alcanzada tras un abordaje neoadyuvante es del 56,3%,⁵⁵ y en el estudio de Truty et al. publicado en 2019 se describe una tasa de complicaciones posoperatorias del 63%, siendo el 36% consideradas complicaciones mayores.¹⁷⁰

Otro de los puntos débiles de un abordaje neoadyuvante es la posibilidad de perder la oportunidad quirúrgica. Teniendo en cuenta únicamente los estudios de neoadyuvancia en cáncer de páncreas resecable, el meta-análisis publicado en 2010 por Gillen et al. demuestra una tasa de resección del 73,6%, siendo el principal motivo de pérdida de oportunidad quirúrgica el desarrollo de enfermedad metastásica (20,9%).⁴ En relación con los datos obtenidos en nuestro trabajo, solo 3 de los 40 pacientes que iniciaron el tratamiento neoadyuvante no llegaron a intervenir (7,5%), siendo por tanto unos resultados favorables en comparación con la literatura publicada hasta la fecha.

1.5 EMPLEO DE ADYUVANCIA TRAS NEOADYUVANCIA

En nuestro trabajo, hasta el 22,5% de los pacientes tratados con neoadyuvancia recibieron tratamiento adyuvante. Si la evidencia sobre el uso de neoadyuvancia en CP resecable se basa principalmente en estudios retrospectivos con tamaños muestrales pequeños, aun es menor la evidencia disponible sobre el empleo de tratamiento posoperatorio en este escenario. De hecho, no existe evidencia sobre los criterios que deberían tenerse en cuenta para recomendar tratamiento

posquirúrgico. En muchos de los casos, la indicación se realiza de acuerdo al criterio del oncólogo médico responsable del paciente, quien suele considerar algunos factores de riesgo de recaída acreditados hasta la fecha, como una mala respuesta histológica, márgenes afectos, o presencia de afectación ganglionar.¹⁰² El único trabajo que hasta la fecha analiza potenciales factores a considerar en la indicación de tratamiento adyuvante es el de Roland et al. publicado en 2015. En este estudio se analiza el uso de adyuvancia en una muestra de 263 pacientes operados de cáncer de páncreas tras neoadyuvancia entre 1990 y 2008. De todos ellos, tan solo el 14% de los pacientes recibe tratamiento complementario posoperatorio. De estos, solo aquellos que presentan un ratio de afectación ganglionar (“lymph node ratio” o “LNR”) < 0,15 parecen presentar un beneficio estadísticamente significativo en términos de supervivencia global con el empleo de tratamiento adyuvante (72 meses frente a 33 meses; $p = 0,008$; HR = 0,49).¹⁷¹ En nuestro trabajo, los principales criterios para plantear tratamiento adyuvante fueron la existencia de afectación ganglionar (pN+), invasión perineural, o grado de regresión histológica medido según escala CAP de 2-3.

Dada la escasa evidencia disponible para guiar la toma de decisiones en este campo concreto del manejo terapéutico del CP resecable, el desarrollo de herramientas de predicción de riesgo individual de recaída precoz podría ayudar a optimizar y guiar la estrategia terapéutica óptima. El uso de modelos poblacionales y algoritmos de Machine Learning que predigan la evolución de la enfermedad podrían ser de gran ayuda, tal y como se detallará más adelante en el apartado 2 de Discusión.

1.6 DATOS DE TOXICIDAD

El empleo de nuestro protocolo neoadyuvante intensivo multimodal ha tenido una repercusión a nivel de efectos secundarios que debe de ser comentada.

En relación con el empleo de poli-quimioterapia de inducción, en nuestra serie, hasta el 40% de los pacientes desarrollaron toxicidad grado 3-4 secundaria a la misma. Además, hasta el 25% de los pacientes precisaron una reducción de dosis de los fármacos de quimioterapia (la mayoría de ellos, dentro del grupo de tratamiento con mFOLFOXIRI). Adicionalmente, la tasa de hospitalización motivada por el desarrollo de efectos adversos secundarios al tratamiento de poli-

quimioterapia ascendió hasta un 32,5%. Dentro del perfil de toxicidad asociado al uso de tripletes de quimioterapia, destaca el desarrollo de toxicidad hematológica (especialmente en el subgrupo de pacientes tratados con mFOLFOXIRI): el 35,7% de los pacientes presentaron leucopenia grado 3-4, y en el 57,1% de los pacientes se identificó neutropenia grado 3-4 (siendo el porcentaje de neutropenia febril del 28,6%).

El perfil de toxicidad del esquema de poli-quimioterapia mFOLFOXIRI también ha sido estudiado en otros trabajos, con resultados similares. En 2017, W.Marsh et al. publican un estudio sobre neoadyuvancia en CP resecable con un esquema neoadyuvante de mFOLFOXIRI similar al nuestro (con la única diferencia que utilizan dosis de Irinotecan de 180 mg/m², siendo el resto de las dosis de fármacos idénticas a las empleadas en nuestro trabajo). En este estudio, se describe un porcentaje de toxicidad grado 3 del 23% y grado 4 del 14% en el contexto preoperatorio (en total, 37% de toxicidad grado 3-4), datos superponibles al perfil de toxicidad observado en nuestra serie. Sin embargo, el porcentaje de toxicidad grado 3-4 hematológica es bastante menor que el presentado en nuestro trabajo (únicamente se describe un 3,6% de neutropenia grado 3 y un 2,4% de neutropenia febril). Este resultado podría justificarse por el hecho de que todos los pacientes del trabajo de W.Marsh et al. recibieron profilaxis con pegfilgrastim 6mg subcutáneo el día +3 de cada ciclo, mientras que en nuestra serie la indicación del uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas se dejaba a criterio del oncólogo responsable del paciente, utilizándose como medida de profilaxis secundaria. Además, en este mismo estudio de W.Marsh et al. se describe un porcentaje de reducciones de dosis superponible a nuestro trabajo.⁶⁹ En 2016, Suker et al. publican un meta-análisis sobre el uso de neoadyuvancia con FOLFOXIRI en cáncer de páncreas localmente avanzado. Respecto al perfil de toxicidad, se describe un 60% de toxicidad grado 3-4, siendo la neutropenia grado 3-4 del 27%. No obstante, solo 2 de los estudios incluidos en este meta-análisis utilizan un esquema mFOLFOXIRI, mientras que el resto de los estudios utilizan un esquema FOLFOXIRI similar al empleado en el estudio PRODIGE 4 para cáncer de páncreas metastásico, donde se incluye un bolus de 5-Fluorouracilo de 400 mg/m² previo a la infusión de 46 horas.⁷⁵ También en el escenario metastásico el perfil de toxicidad de FOLFOXIRI es similar al encontrado en nuestro trabajo, con un porcentaje de neutropenia grado 3-4 del 45,7% y de neutropenia febril del 5,4%.³⁴

Respecto a la toxicidad asociada al empleo de tripletes de quimioterapia basados en Gemcitabina, cabe destacar el estudio fase I/II publicado en 2010 por Hess et al. donde se emplea un triplete de Gemcitabina, Oxaliplatino y Capecitabina similar al nuestro (con la diferencia de que la Gemcitabina se administra el día +1 y +8, y que el Oxaliplatino se administra en escalada de dosis, siendo su toxicidad limitante de dosis 130 mg/m^2). En este estudio se describe como principal toxicidad grado 3-4 un 30% de neutropenia, un 26% de plaquetopenia y un 5% de diarrea.¹⁷² En nuestro trabajo, dentro del perfil de toxicidad más relacionado con el empleo de poli-quimioterapia basada en Gemcitabina, destaca la incidencia de colangitis (15,4% frente a 7,1% en el grupo tratado con mFOLFOXIRI). Uno de los posibles argumentos que justifican esta mayor incidencia de colangitis en este subgrupo de pacientes es el criterio temporal, ya que hasta 2011 todos los pacientes fueron tratados con poli-quimioterapia basada en Gemcitabina, y este margen de tiempo coincide con una mayor prevalencia en el empleo de prótesis de vía biliar plásticas. El empleo de estas prótesis, a posteriori, se ha descrito como factor de riesgo para el desarrollo de colangitis en comparación con el uso de prótesis metálicas (más utilizadas a partir de 2012, coincidiendo con el cambio a esquemas de mFOLFOXIRI neoadyuvante).¹⁷³

En relación con el empleo de quimio-radioterapia, en nuestra serie, hasta el 30% de los pacientes desarrollaron de forma adicional toxicidad grado 3 secundaria a la misma, con una tasa de hospitalización asociada del 16,2%. De entre las toxicidades presentadas durante la administración del tratamiento de quimio-radioterapia, nuevamente destaca la incidencia de colangitis, que fue del 13,5%. Tal y como se comentaba previamente, esta complicación está relacionada con el empleo de prótesis de vía biliar, algo previamente descrito en la literatura.¹⁷⁴ No obstante, la incidencia de colangitis en nuestro trabajo es superponible a la descrita en trabajos de características similares. Un ejemplo de ello es el estudio publicado por Golcher et al. en 2015, en el cual 4 de los 29 pacientes que recibieron quimio-radioterapia neoadyuvante desarrollaron colangitis grado 3 (13,8%).⁶⁵

Existen diferentes estrategias que se podrían valorar para intentar hacer frente a las mencionadas toxicidades secundarias al tratamiento neoadyuvante empleado en nuestra muestra:

- En primer lugar, el empleo de factores estimulantes de colonias granulocíticas como profilaxis primaria en vez de profilaxis secundaria. Cada vez hay un mayor número de estudios que abogan por su empleo en base a dos tipos de criterios: por un lado, el riesgo inherente del propio esquema de quimioterapia empleado; y por otro lado, los factores de riesgo clínico propios de cada paciente (comorbilidades severas, edad mayor de 65 años, sexo femenino, hemoglobina menor de 12 g/dL, ECOG \geq 2, infiltración de médula ósea, el empleo de quimio-radioterapia, enfermedad avanzada, estado nutricional pobre, infección concurrente,...). De esta forma, estaría indicado el empleo de profilaxis primaria con factores de colonias granulocíticas en aquellos pacientes que de forma global, atendiendo a ambos criterios en conjunto, presentaran un riesgo de neutropenia febril mayor del 20%.^{175,176}
- En segundo lugar, el uso de terapia antibiótica profiláctica para prevención del desarrollo de colangitis en aquellos pacientes portadores de prótesis de vía biliar. Barrioz et al. publicaron en 1994 un pequeño estudio randomizado con 20 pacientes portadores de stent de vía biliar que fueron asignados a dos brazos de tratamiento: unos pacientes recibieron profilaxis de oclusión del stent con 13-15 mg/kg de ursodesoxicólico y 400 mg de norfloxacin diarios, y otros pacientes se asignaron a observación. El grupo que recibió profilaxis presentó un mayor tiempo de latencia hasta oclusión del stent (49 semanas frente a 6 semanas para el primer stent colocado; y 38 semanas frente a 7 semanas para los stent sucesivos).¹⁷⁷ Chan et al. publicaron en 2005 otro estudio que randomizó a pacientes con obstrucción de vía biliar de causa oncológica tratados con colocación de stent de vía biliar a recibir profilaxis antibiótica con ciprofloxacino (n = 50) u observación (n = 44). El grupo que recibió profilaxis antibiótica presentó un menor número de episodios de colangitis (23% frente a 42%; p = 0,047).¹⁷⁸
- En tercer lugar, se podría considerar la determinación del genotipo de UGT1A1 con intención de optimizar la posología de Irinotecan dentro del esquema mFOLFOXIRI. En 2014, Innocenti et al. publicaron un estudio con 68 pacientes (de los cuales 30 presentaban una neoplasia gastrointestinal) tratados con un esquema de escalada de dosis de Irinotecan, identificando un ajuste posológico específico para diferentes genotipos de UGT1A1. De esta forma, la dosis de Irinotecan recomendada se estableció en base a la

máxima dosis tolerada del fármaco para cada genotipo (850 mg para el genotipo *1/ *1, 700 mg para el genotipo *1 / *28, y 400 mg para el genotipo *28 / *28).¹⁷⁹ Recientemente el grupo de Sharma et al. ha publicado un estudio donde se analizan pacientes con neoplasias gastrointestinales, entre los que se incluyen 37 pacientes con cáncer de páncreas, tratados con mFOLFOXIRI. En ellos se realiza un ajuste posológico del Irinotecan en función del genotipo de UGT1A1 identificado (180 mg/m² para el genotipo *1/ *1, 135 mg/m² para el genotipo *1 / *28, y 90 mg/m² para el genotipo *28 / *28). Sin embargo, el trabajo no ha podido establecer como válido este ajuste posológico en función del genotipo UGT1A1, ya que el 32% de los pacientes con CP tratados con mFOLFOXIRI con ajuste posológico de Irinotecan desarrollaron toxicidad limitante de dosis. No obstante, este estudio presenta varias limitaciones: no analiza parámetros farmacocinéticos del Irinotecan, no tiene en cuenta otros polimorfismos de UGT1A1 diferentes a *1 y *28, no se trata de un estudio fase I de determinación de dosis, y no analiza el efecto que puede tener sobre la toxicidad limitante de dosis el uso concomitante de 5-Fluorouracilo u Oxaliplatino.¹⁸⁰

1.7 DATOS OPERATORIOS

En nuestro estudio, el rango de tiempo transcurrido desde el final del tratamiento neoadyuvante hasta que el paciente es intervenido está entre 3,5 y 12,8 semanas. Este tiempo es concordante con los datos publicados en otros estudios de similares características (Tabla 38).

Autor	Año	n	Tiempo medio entre neoadyuvancia y cirugía (Rango)
<i>Evans et al.</i> ⁴⁸	2008	86	5,6 semanas
<i>Turrini et al.</i> ⁶²	2009	102	5,9 semanas (4 y 10 semanas)
<i>Le scodan et al.</i> ⁶³	2009	41	- (3 y 6 semanas)
<i>Varadhachary et al.</i> ⁴⁹	2008	90	5,6 semanas

Tabla 38: Tiempo medio entre la finalización de la neoadyuvancia y la cirugía en los principales estudios de neoadyuvancia en cáncer de páncreas resecable.

Entre los parámetros anatomopatológicos analizados, merece especial mención la tasa de resección y de cirugías R0 conseguidas en nuestro trabajo. Atendiendo a la intención inicial de tratamiento, 36 de los 40 pacientes fueron intervenidos (90%) y en todos ellos se consiguió una cirugía R0. Por este motivo, se considera que la tasa de resección R0 por intención a tratar se corresponde con el 90%. Este valor es especialmente llamativo al compararlo de manera individual con resultados obtenidos en otros estudios retrospectivos de neoadyuvancia de cáncer de páncreas resecable, en los cuales, el rango de resección R0 por intención a tratar es variable, con valores que pueden oscilar entre un 38,9%⁶⁶ y un 76%.⁶⁹ No obstante, según los datos publicados en el meta-análisis de Gillen et al. en 2010, la tasa de resección identificada en este contexto es del 73,6%, con una tasa de resección R0 en los pacientes resecados del 82,1%.⁴

1.8 DATOS DE SUPERVIVENCIA

En nuestro trabajo, la mediana de seguimiento de los pacientes con cáncer de páncreas resecable tratados con neoadyuvancia multimodal seguido de cirugía es de 33,5 meses (rango entre 3 y 133 meses). Este dato supone una mediana de seguimiento superponible a los principales estudios retrospectivos publicados hasta la fecha, entre los cuales, encontramos rangos de seguimiento variables, tal y como se muestra en la Tabla 39.

Autor	Año	n	Mediana de seguimiento (Rango)
<i>Le Scodan et al.</i> ⁶³	2009	41	11 meses
<i>W. Marsh et al.</i> ⁶⁹	2017	21	27,7 meses (3,1 y 47,1 meses)
<i>Palmer et al.</i> ⁶⁸	2007	50	28 meses (15 y 58 meses)
<i>Varadhachary et al.</i> ⁴⁹	2008	90	29,3 meses (11,9 y 56,5 meses)
<i>O'Reilly et al.</i> ⁵⁶	2014	38	39,6 meses (12,3 y 57,7 meses)
<i>Golcher et al.</i> ⁶⁵	2015	66	61 meses (37 y 79 meses)
<i>Turrini et al.</i> ⁶²	2009	102	72 meses (rango: 7 y 38 meses)

Tabla 39: Mediana de seguimiento de los principales estudios de neoadyuvancia en cáncer de páncreas resecable.

En nuestra serie, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 18 meses. Respecto a programas análogos publicados en la literatura, destacaríamos el trabajo de Evans et al. (n = 86) que observa una mediana de supervivencia libre de progresión de 15,4 meses;⁴⁸ y el de Varadhachary et al. (n = 90) que identifica una mediana de supervivencia libre de progresión de 13,2 meses.⁴⁹

La mediana de supervivencia global en nuestro trabajo fue de 39 meses. En el “propensity score analysis” del estudio de Mokdad et al. se alcanza una mediana de supervivencia global en los pacientes tratados con neoadyuvancia (n = 2.005) de 26 meses.⁷⁰ El trabajo de W. Marsh et al. (n = 21) analiza el empleo de mFOLFOXIRI neoadyuvante en CP resecable, obteniendo una mediana de supervivencia global de 34 meses.⁶⁹ O’Reilly et al. (n = 38) analizan un protocolo neoadyuvante basado en un doblete con Gemcitabina y Oxaliplatino, obteniendo una mediana de supervivencia global de 27,2 meses.⁵⁶ Finalmente, Casadei et al. (n = 38) analizan un protocolo neoadyuvante multimodal basado en la secuenciación de Gemcitabina y quimio-radioterapia (54 Gy concurrente con Gemcitabina), obteniendo una mediana de supervivencia global de toda la muestra de 22,4 meses.⁶⁶

La Tabla 40 permite realizar un análisis comparativo entre la supervivencia global actuarial obtenida en nuestra serie y los datos publicados en la literatura.

Autor	Año	n	SG a 1 año	SG a 2 años	SG a 3 años	SG a 5 años
<i>Sala et al.</i>	2019	40	89,9%	71,4%	51,4%	34,8%
<i>Mokdad et al.</i> ⁷⁰	2017	2.005	83%	-	35%	21%
<i>W. Marsh et al.</i> ⁶⁹	2017	21	80%	60%	-	-
<i>Evans et al.</i> ⁴⁸	2008	86	-	-	-	27%

Tabla 40: Supervivencia global actuarial del total de la muestra incluida en diferentes estudios de neoadyuvancia en cáncer de páncreas resecable.

En todas las series, el cumplimiento del esquema terapéutico se correlaciona con la supervivencia global. Así, 33 de los 40 pacientes incluidos en nuestro trabajo (82,5%) completa todo el protocolo de tratamiento, alcanzándose en este grupo una mediana de supervivencia libre de progresión de 37 meses, y una mediana de supervivencia global de 47 meses. La Tabla 41 permite realizar un análisis comparativo entre la mediana de supervivencia global obtenida en los pacientes que cumplen todo el protocolo de tratamiento en nuestra serie y los datos publicados en la literatura.

Autor	Año	n	Supervivencia global
<i>Sala et al.</i>	2019	40	47 meses
<i>Varadhachary et al.</i> ⁴⁹	2008	90	31 meses
<i>Gillen et al.</i> ⁴	2010	4.394	23,3 meses

Tabla 41: Supervivencia global del subgrupo de pacientes que cumplen todo el tratamiento programado (neoadyuvancia + cirugía) en diferentes estudios de neoadyuvancia en cáncer de páncreas resecable.

A pesar de no identificarse diferencias estadísticamente significativas, resultan especialmente llamativos desde el punto de vista clínico los resultados obtenidos en el estudio comparativo de la supervivencia libre de progresión entre los dos protocolos de poli-quimioterapia neoadyuvante empleados en nuestro estudio. La mediana de supervivencia libre de progresión en el subgrupo tratado con mFOLFOXIRI es de 37 meses, con una supervivencia actuarial a 1 y 3 años de 90,9% y 62,3%; mientras que la mediana de supervivencia libre de progresión en el subgrupo tratado con esquemas basados en Gemcitabina es de 17 meses, con una supervivencia actuarial a 1 y 3 años de 62,8% y 45,5%. El limitado número de pacientes en nuestra serie impide obtener conclusiones firmes. Existen varios estudios que sugieren una eventual superioridad de FOLFOXIRI frente a esquemas basados en Gemcitabina, tanto en el contexto adyuvante (Tabla 42) como en el de enfermedad metastásica (Tabla 43), sin embargo, hasta la fecha en ninguno de

estos escenarios se ha realizado un estudio comparativo randomizado de ambos esquemas de poli-quimioterapia.

Autor	Estudio	Esquema	Año	n	Mediana de supervivencia global
<i>Neoptolemos et al.</i> ³³	ESPAC-4	Gemcitabina + Capecitabina	2017	732	28 meses
<i>Tempero et al.</i> ³⁶	APACT	Gemcitabina + Nab-paclitaxel	2019	866	40,5 meses
<i>Conroy et al.</i> ³⁵	PRODIGE 24	FOLFOXIRI	2018	493	54,4 meses

Tabla 42: Mediana de supervivencia global de los principales estudios de adyuvancia en cáncer de páncreas.

Autor	Esquema	Año	n	Mediana de supervivencia global
<i>Von Hoff et al.</i> ⁷⁴	Gemcitabina + Nab-paclitaxel	2013	861	8,5 meses
<i>Conroy et al.</i> ³⁴	FOLFOXIRI	2011	342	11,1 meses

Tabla 43: Mediana de supervivencia global de los principales estudios de primera línea en cáncer de páncreas metastásico.

Varios factores histopatológicos se han correlacionado con el pronóstico de pacientes con CP tras la cirugía.

El grupo de trabajo de Chatterjee et al. publican en 2012 un estudio donde se demuestra mediante un análisis multivariable que el grado de regresión tumoral atendiendo a la escala CAP es un factor pronóstico independiente para la supervivencia global. En este trabajo se constata que los pacientes que presentan un grado de regresión correspondiente a CAP 0-1 presentan una mejor supervivencia que los pacientes con un grado de regresión correspondiente a CAP 2-3, tanto en términos de supervivencia libre de progresión (55,8 meses frente a

36,8 meses; $p = 0,01$) como en términos de supervivencia global (79,2 meses frente a 48,2 meses; $p = 0,0002$).¹⁸¹

En 2012, Estrella et al. publican un estudio en el que se demuestra mediante análisis multivariable que el número de ganglios linfáticos afectados por tumor es un factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de progresión ($p = 0,01$) y para la supervivencia global ($p = 0,001$).¹⁸² En este mismo sentido, Fischer et al. demuestran en su trabajo publicado en 2016 que los pacientes con afectación tumoral ganglionar (ypN+) y los que tienen un ratio de afectación ganglionar o “lymph node ratio” $> 0,19$ presentan peor supervivencia libre de progresión y peor supervivencia global ($p < 0,001$). En su análisis multivariante, tanto el número de ganglios afectados por tumor como el “lymph node ratio” son factores pronósticos independientes para supervivencia libre de progresión y para supervivencia global.¹⁸³

También Chatterjee et al. publican en 2012 un estudio en el que la presencia de invasión perineural se relaciona con una menor supervivencia libre de progresión ($p = 0,002$) y una menor supervivencia global ($p = 0,0002$), siendo a su vez un factor pronóstico independiente para ambos en el análisis multivariable realizado.¹⁸⁴

Adicionalmente, el grupo de Neoptolemos et al. publican en 2001 un estudio que demuestra la existencia de diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia en función de la afectación de los márgenes quirúrgicos ($p = 0,006$).¹⁸⁵ Datos adicionales sobre el impacto del estado de los márgenes quirúrgicos en la supervivencia del cáncer de páncreas se especifican en el apartado 2.3.4 de Discusión.

En nuestro trabajo, al analizar comparativamente los diferentes parámetros anatomopatológicos de la pieza quirúrgica en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas según CAP ni según invasión perineural. Además, el análisis comparativo en función de afectación ganglionar, grado de regresión ganglionar según escala de Miller & Payne, “lymph node ratio”, invasión vascular y márgenes quirúrgicos, no fue posible dado que la distribución de pacientes en los respectivos subgrupos comparativos para cada variable fue muy desbalanceada y el número de pacientes incluidos en cada brazo era pequeño.

1.9 PATRONES DE RECURRENCIA

En relación con el patrón de recaída objetivado en nuestra muestra tras el abordaje neoadyuvante multimodal y la cirugía, destacan varios aspectos.

Por un lado, el porcentaje de recaída exclusivamente locorregional fue del 4,2%. Este valor está en consonancia con la incidencia de recaídas locorregionales exclusivas reportadas por Evans⁴⁸ y Varadhachary⁴⁹ comentadas anteriormente, y resultan claramente inferiores a las publicadas con un enfoque quirúrgico exclusivo. Así, Griffin et al. publican en 1990 un trabajo sobre el patrón de recaída tras cirugía pancreática, describiendo un porcentaje de recaída locorregional exclusiva del 19%.¹⁸⁶ De la misma manera, en 2018 Groot et al. publican otro estudio sobre los patrones de recurrencia en CP reseado, destacando una tasa de recaída locorregional exclusiva del 23,7%.¹⁰¹ Así mismo, Jones et al. han publicado recientemente un análisis secundario al estudio fase III ESPAC-4 donde se identifica un porcentaje de recaída local tras cirugía y aduvancia del 49,7%.¹⁵² Además, como se ha comentado, los resultados preliminares del estudio fase III PREOPANC-1 muestran un beneficio en supervivencia libre de recaída locorregional para aquellos pacientes que reciben quimio-radioterapia neoadyuvante.⁷¹

Por otro lado, atendiendo a las recaídas a distancia, el principal órgano de recaída fue el hígado (hasta en el 27,5% de los casos). Este dato es concordante con el resto de estudios publicados hasta la fecha. En el trabajo de Groot et al. previamente comentado, la progresión sistémica más frecuente fue la hepática, que se identificó hasta en el 25,2% de los casos como único punto de progresión.¹⁰¹ Igualmente, el trabajo publicado por Van den broeck et al. en 2009 identifica el hígado como el principal punto de progresión a distancia.²³ Finalmente, en el trabajo publicado en 2012 por Yovino et al. se analizan patrones de recaída de cáncer de páncreas tratados con cirugía y aduvancia, identificándose nuevamente un 33% de progresiones hepáticas aproximadamente.¹⁸⁷

2 ANÁLISIS “IN SILICO” MEDIANTE ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING PARA GENERAR UN MODELO POBLACIONAL DE PREDICCIÓN INDIVIDUAL DE RECAÍDA A 2 AÑOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECADOS TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

2.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

El número de pacientes con cáncer de páncreas resecados tras neoadyuvancia que conforman la muestra analizada en esta segunda parte del trabajo es de 45. El 66,7% de los pacientes presentaron recaída de la enfermedad tras haber recibido tratamiento neoadyuvante seguido de cirugía, un porcentaje comparable a los datos que encontramos en la literatura.⁴⁹ El principal patrón de recaída fue la aparición de enfermedad a distancia, ya que el 73,3% de las recaídas fueron sistémicas y el 20% presentaron un patrón mixto (tanto sistémico como locorregional). Una vez más, este dato concuerda con los resultados publicados en la literatura. Estudios específicos sobre el análisis de patrones de recaída en CP describen porcentajes de recaída sistémica tras cirugía de en torno al 76%.⁴⁶ Además, en los principales estudios retrospectivos que emplean protocolos de neoadyuvancia similares al aplicado en nuestro trabajo también predomina la afectación sistémica como principal patrón de recaída.^{48,49} Esta alta tasa de recaída justifica la búsqueda de marcadores predictivos que identifiquen subgrupos de pacientes con un riesgo especialmente elevado de presentarla. Las limitadas y subóptimas opciones terapéuticas disponibles hasta la fecha para el manejo sistémico de esta enfermedad hacen prioritaria la optimización del tratamiento inicial llevado a cabo tras el diagnóstico del cáncer de páncreas resecable. Sin embargo, a día de hoy no se dispone de resultados firmes sobre factores pronósticos o predictivos que ayuden a orientar la toma de decisiones terapéuticas en este contexto.

2.2 JUSTIFICACIÓN DEL DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO DE RECAÍDA BASADO EN ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING EN EL CONTEXTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

2.2.1 ¿Por qué Machine Learning?

Tradicionalmente, la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha sobre factores predictivos y pronósticos en oncología se han basado en la aplicación de test estadísticos clásicos. En la mayoría de estos trabajos se obtiene como valor final una cifra de Hazard Ratio, resultado de comparar diferentes curvas de Kaplan-Meier. Como ejemplo, en 2004 Brennan et al. publicaron un trabajo en el cual desarrollaron un nomograma predictivo de supervivencia aplicado a pacientes intervenidos de cáncer de páncreas, basándose en el empleo de análisis multivariable (Regresión de Cox).¹⁸⁸

En el año 2010, Hayward J et al. publicaron un estudio retrospectivo sobre una muestra de 91 pacientes diagnosticados de CP, de quienes se analizaron variables clínicas y anatomopatológicas obtenidas de la historia clínica de cada paciente. Todas estas variables se analizaron tanto por técnicas tradicionales de regresión multivariable como por algoritmos de Machine Learning, comparándose la capacidad predictiva de ambos planteamientos. El estudio demostró que de forma global, la capacidad predictiva de los modelos de Machine Learning es comparable o incluso superior a la obtenida por técnicas clásicas de regresión multivariable.¹¹⁸

Los algoritmos de Machine Learning permiten desarrollar modelos paramétricos predictivos de supervivencia libre de progresión o de supervivencia global, así como construir simulaciones predictivas sobre una nueva muestra de pacientes, otorgando la capacidad de modificar las decisiones médicas a nivel de la práctica clínica.^{111,112}

2.2.2 ¿Por qué predicción de recaída a 2 años?

Muchos de los estudios publicados en la literatura oncológica fijan como desenlace principal la supervivencia global. Sin embargo, dado que este objetivo implica la necesidad de estudios con amplios tamaños muestrales y largos seguimientos, cada vez hay más estudios que abogan por considerar la supervivencia libre de

progresión como desenlace primario, pudiendo considerarse incluso un dato subrogado de supervivencia global en algunos casos. Paulatinamente se dispone de más estudios basados en el empleo de modelos predictivos de progresión de enfermedad.¹⁸⁹ No obstante, Booth C.M. y Eisenhauer E.A. publicaron en 2012 un comentario al respecto, destacando las controversias de esta tendencia creciente en la literatura.¹⁹⁰

En nuestra muestra, el 66,7% de los pacientes desarrollan una recaída de la enfermedad tras un protocolo neoadyuvante seguido de cirugía, y de entre ellos, hasta el 73,3% presentan esa recaída en los primeros 2 años de seguimiento. Este dato es concordante con la literatura publicada hasta la fecha. En el estudio publicado por Groot et al. en 2018 se analiza el patrón de recurrencia de 1.103 pacientes operados de CP, y se describe que entre los pacientes que desarrollan recaída de la enfermedad, el 51,2% lo hacen en el primer año y hasta el 79,4% desarrollan la recaída en los primeros dos años de seguimiento.¹⁰¹ De la misma manera, Jones et al. han publicado recientemente un análisis secundario al estudio fase III ESPAC-4 donde se identifica un porcentaje de recaída tras cirugía y aduancia del 65,6%, ocurriendo el 86,8% de las mismas en los primeros dos años tras cirugía. Este estudio describe una mediana de tiempo hasta la recurrencia de 13,57 meses para recaída local y de 11,27 meses para recaída a distancia.¹⁵²

Atendiendo a los datos obtenidos en nuestro trabajo, y considerándolos superponibles a los descritos en la literatura, decidimos delimitar el punto de corte en 2 años para el desarrollo del modelo predictivo de recaída que llevamos a cabo en el presente estudio.

2.3 IMPACTO PRONÓSTICO INDIVIDUAL DE LAS 4 VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO PREDICTIVO

En nuestro trabajo, el modelo poblacional de Regresión Logística fue el que consiguió la mejor capacidad predictiva de recaída a 2 años en pacientes con CP (resecables o potencialmente resecables) intervenidos tras tratamiento neoadyuvante. Con este modelo se obtuvo una Tasa de Acierto del 71% (IC 95% entre 56% y 84%; $p = 0,005$), una Sensibilidad del 70%, una Especificidad del 73% y una media de ABC de 0,75. Las variables que finalmente fueron incluidas en el modelo de Regresión Logística fueron:

- Factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) durante la quimioterapia neoadyuvante: SI / NO.
- Número de ganglios linfáticos resecados.
- Invasión perineural: SI / NO.
- Márgenes quirúrgicos: R0 / R1.

A continuación se considera la evidencia científica disponible sobre la capacidad pronóstica y/o predictiva de cada una de estas 4 variables que componen el modelo poblacional desarrollado con nuestra serie de pacientes.

2.3.1 Factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF)

El empleo de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) ha demostrado una reducción en la incidencia de neutropenia febril en pacientes en tratamiento de quimioterapia para tumores sólidos. Además, su uso se ha asociado a un incremento en la densidad de dosis de quimioterapia administrada, y este hecho a su vez se relaciona con una mayor eficacia.¹⁹¹

En nuestro trabajo, el 17,8% de los pacientes recibieron G-CSF durante la administración de poli-quimioterapia neoadyuvante, lo que favoreció que hasta un 70,5% de los pacientes recibiera más del 80% de la intensidad de dosis de quimioterapia establecida por el protocolo.

Existe evidencia de que el uso de G-CSF aumenta la supervivencia en tumores hematológicos,^{192,193} sin embargo, la evidencia de su impacto positivo en términos de supervivencia en tumores sólidos ha sido más debatida. En 2012, Lyman et al. publican un meta-análisis en el que se incluyen 59 estudios randomizados, demostrando que el empleo de factores estimulantes de colonias granulocíticas como profilaxis primaria se relaciona con una reducción en la mortalidad, independientemente del tipo de tumor o del esquema utilizado, aunque el beneficio obtenido fue especialmente relevante en aquellos estudios en los que se empleaba un esquema de dosis densa de quimioterapia.¹⁹⁴ Este mismo grupo, en 2015 publica otro trabajo, en el cual se analizan de forma conjunta resultados de supervivencia de 3 estudios randomizados que comparan el empleo de G-CSF frente a placebo y 2 estudios de no-inferioridad entre filgrastim y/o pegfilgrastim. En este trabajo se identifica una mayor supervivencia global en aquellos pacientes que

reciben factores estimulantes de colonias granulocíticas, pero no se alcanza la significación estadística, con una HR de 0,77 (IC 95% 0,58-1,03).¹⁹⁵ Sin embargo, nuevamente Lyman et al. en 2018 publican una actualización de su meta-análisis previo de 2012, incluyendo un total de 68 estudios, identificando finalmente un beneficio estadísticamente significativo en términos de supervivencia a favor del empleo de profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias granulocíticas ($p < 0,0001$). En este trabajo se menciona que el principal justificante del aumento de supervivencia en los pacientes tratados con G-CSF se debe a la posibilidad de administrar protocolos de dosis densas, escalada de dosis y poli-quimioterapias intensivas, lo que conlleva a un mayor control de la enfermedad oncológica y en consecuencia, una reducción en la mortalidad.¹⁹⁶

El impacto en términos de eficacia en función de la intensidad de dosis de quimioterapia alcanzada aplica tanto a esquemas basados en 5-Fluorouracilo como a esquemas basados en Gemcitabina. En este sentido, Lee et al. publican en 2017 un estudio con 133 pacientes con CP (48 localmente avanzados y 85 metastásicos) tratados con FOLFOXIRI. Este trabajo demuestra que tanto la tasa de respuesta como la tasa de control de la enfermedad están relacionadas con la intensidad de dosis administrada. Así, para conseguir una respuesta (incluyendo en este grupo tanto respuesta completa como respuesta parcial) se debe alcanzar un límite mínimo de intensidad de dosis del 71,2% (ABC 0,74; IC 95% 0,66 – 0,83); y para conseguir un control de la enfermedad (incluyendo en este caso tanto respuesta completa y parcial como estabilidad de la enfermedad) el límite mínimo de intensidad de dosis que se debe alcanzar es del 55,3% (ABC 0,81; IC 95% 0,70 – 0,91). Además, se identifica una correlación entre neutropenia febril e intensidad de dosis mayor del 80% (ABC 0,79; IC 95% 0,67 – 0,92), la cual no se observa en el subgrupo de pacientes que recibe profilaxis primaria con G-CSF.¹⁹⁷ Por otro lado, Yabusaki et al. publican en 2016 un estudio con 311 pacientes con CP, de los cuales 51 habían sido intervenidos y tratados con adyuvancia con Gemcitabina, observando un beneficio en términos de supervivencia global para aquellos pacientes que recibieron más del 80% de la intensidad de dosis de Gemcitabina adyuvante (32,1 vs. 23,1 meses; $p = 0,03$).¹⁹⁸

2.3.2 Número de ganglios linfáticos resecados

En nuestra muestra, la mediana de ganglios resecados en la cirugía es de 9, con un rango que oscila entre 2 y 27. Aunque el número de ganglios resecados en la cirugía varía entre los diferentes estudios, los resultados de nuestro trabajo se pueden considerar superponibles a los descritos en la literatura (Tabla 44).

Autor	Año	Mediana de ganglios resecados	Rango de ganglios resecados
<i>Sala et al.</i>	2019	9	2 - 27
<i>Schwarz et al.</i> ¹⁹⁹	2006	7	1 - 52
<i>Slidell et al.</i> ²⁰⁰	2008	7 *	0 - 90
<i>Huebner et al.</i> ²⁰¹	2012	10	1 - 74
<i>Fischer et al.</i> ¹⁸³	2015	24,4 (media)	12 - 68

* Hasta el 55,5% de los pacientes presentaba menos de 12 ganglios analizados en el estudio de Slidell et al.

Tabla 44: Número de ganglios resecados durante la cirugía de cáncer de páncreas en los diferentes estudios.

Existe cierta controversia respecto al papel pronóstico que ejerce el número de ganglios linfáticos resecados en la cirugía del cáncer de páncreas.

Por un lado, hay estudios que objetivan un impacto pronóstico atendiendo al número de ganglios linfáticos resecados en el acto quirúrgico, identificando un valor mínimo de ganglios resecados para poder considerar un estadiaje ganglionar patológico correcto. El razonamiento es la posibilidad de que un bajo número de ganglios linfáticos resecados pueda infraestimar la extensión de la enfermedad.

En 2006, Schwarz et al. publican un estudio donde se analizan datos de 1.666 pacientes intervenidos de CP, identificando que, entre otros factores, el número de ganglios resecados en la cirugía tiene un impacto pronóstico en el estudio multivariable realizado (HR = 0,98; p = < 0,0001). Además, se concluye que el número de ganglios resecados deseable se debería de encontrar en un rango de entre 10 y 15 para poder catalogar a los pacientes como pN0.¹⁹⁹

En 2008, Slidell et al. publican un estudio similar, en el cual analizan datos de 4.005 pacientes intervenidos de CP, concluyendo nuevamente que el número de ganglios resecaados en la cirugía tiene un impacto pronóstico en el estudio multivariable llevado a cabo, estableciendo como punto de corte un mínimo de 12 ganglios resecaados (HR = 0,68; p = 0,006).²⁰⁰

En 2012, Huebner et al. publican un trabajo con 499 pacientes operados de CP, estableciendo que aquellos pacientes considerados pN0 en base a linfadenectomías inferiores a 11 ganglios presentaban peor supervivencia que aquellos pacientes considerados pN0 en base a linfadenectomías de más de 11 ganglios (HR = 1,60; p = 0,01).²⁰¹

Por otro lado, hay estudios que no han identificado diferencias en términos de supervivencia libre de progresión ni de supervivencia global en función del número de ganglios examinados en la pieza quirúrgica. Un ejemplo de ello es el trabajo publicado en 2016 por Fischer et al.¹⁸³

No obstante, de acuerdo a los datos publicados en la literatura hasta la fecha, un abordaje quirúrgico que incluya linfadenectomías extensas no aporta beneficio en términos de eficacia.²⁰²

2.3.3 Invasión perineural

En nuestra serie, la frecuencia de invasión perineural tras haber recibido tratamiento neoadyuvante es del 31,1%. Este dato es algo inferior al observado en el trabajo de Chatterjee et al. de 2012, donde se describe una frecuencia de invasión perineural del 58% en aquellos pacientes intervenidos de cáncer de páncreas que habían recibido tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía (n = 212); valor que ascendía hasta un 80% en aquellos pacientes que eran tratados con cirugía de entrada (n = 60). En este estudio se demuestra que la presencia de invasión perineural se relaciona con una menor supervivencia libre de progresión (p = 0,002) y una menor supervivencia global (p = 0,0002). Además, la infiltración perineural es un factor pronóstico independiente tanto para supervivencia libre de progresión como para supervivencia global en el análisis multivariable realizado.¹⁸⁴

2.3.4 Márgenes quirúrgicos

En nuestra serie, el 95,6% de los pacientes presentaban márgenes quirúrgicos libres de enfermedad (R0). Tal y como se comentaba en el apartado Introducción, la disparidad de criterios a la hora de definir un margen quirúrgico como afectado o no en la pieza de pancreatoclectomía hace que encontremos resultados variados e inconsistentes respecto a la influencia de éstos (R0/R1) tanto en tasas de recurrencia como en términos de supervivencia. No obstante, existe una amplia variedad de estudios en los que se constata una asociación entre supervivencia y afectación de márgenes quirúrgicos. En la Tabla 45 se muestran datos de los principales trabajos que analizan esta asociación en CP.

Autor	Año	n	R1 (%)	mSG en R0	mSG en R1	Valor p
<i>Neoptolemos et al.</i> ¹⁸⁵	2001	541	19	16,9	10,9	0,006
<i>Verbeke et al.</i> ²⁰³	2006	26	85	37	11	0,01
<i>Raut et al.</i> ²⁰⁴	2007	360	17	27,8	21,5	0,026
<i>Westgaard et al.</i> ²⁰⁵	2008	40	45	16	11	0,3
<i>Chang et al.</i> ²⁰⁶	2009	365	36	19,6	13,2	0,0003
<i>Van der Broeck et al.</i> ²³	2009	144	33	24	12,4	<0,001
<i>Jamieson et al.</i> ²⁰	2010	148	74	26,5	15,4	0,011
<i>Gnerlich et al.</i> ⁴⁶	2012	285	34	21,7	16,4	0,01
<i>Kimbrough et al.</i> ²⁰⁷	2013	283	27	22	15	0,004
<i>Butturini et al.</i> ²⁰⁸	2008	875	32	15,9	14,1	0,24

Tabla 45: Resumen de los principales estudios que evalúan la asociación entre márgenes quirúrgicos y supervivencia.

2.4 TASA DE ACIERTO DEL MODELO BASADO EN REGRESIÓN LOGÍSTICA, VALIDACIÓN INTERNA Y VALIDACIÓN EXTERNA

Analizando uno por uno los diferentes indicadores obtenidos al entrenar el algoritmo de Regresión Logística, se puede afirmar que:

- La proporción de pacientes clasificados correctamente fue del 71,11% (Tasa de Acierto).
- De todos los pacientes que no recaen, el 69,57% se habían predicho como libres de recaída (Sensibilidad).
- De todos los pacientes que recaen, el 72,73% se habían predicho como afectados de recaída (Especificidad).
- De todos los pacientes que se habían predicho como libres de recaída, el 72,73% no presentan recaída (Valor predictivo positivo).
- De todos los pacientes que se habían predicho como afectados de recaída, el 69,57% presentan recaída (Valor predictivo negativo).
- Es 2,55 veces más frecuente que un paciente se prediga como libre de recaída en aquellos que no recaen que en aquellos que recaen (Razón de verosimilitud positiva).
- Es 0,41 veces más frecuente que un paciente se prediga como afecto de recaída en aquellos que recaen que en aquellos que no recaen (Razón de verosimilitud negativa)

Analizando el resultado de la validación interna del modelo, llevada a cabo mediante la técnica de “5-fold Cross-Validation”, se obtiene un Área Bajo la Curva (ABC) de 0,75. Este valor tiene una interpretación probabilística: si se escogen al azar un paciente que recae y un paciente que no recae, el ABC indica la probabilidad de que el paciente que no recae sea predicho por el modelo como no afecto de recaída en comparación con el paciente que recae.

Al llevar a cabo la validación externa del modelo en la cohorte obtenida del hospital Memorial Sloan Kettering de Nueva York, se corrobora que la capacidad predictiva del modelo a nivel individual en una muestra externa a la de nuestro estudio es del 64%. Este porcentaje se engloba dentro del intervalo de confianza de la Tasa de Acierto obtenido con el algoritmo de Regresión Logística (entre el 55,59% y el 83,63%).

2.5 IMPLICACIONES PRÁCTICAS DEL EMPLEO DEL MODELO

Teniendo en cuenta los diferentes indicadores estadísticos obtenidos, podemos considerar que el modelo predictivo de recaída a 2 años en pacientes con CP reseccable o potencialmente reseccable tratados con cirugía tras neoadyuvancia es una herramienta útil, con implicaciones en la toma de decisiones en la práctica clínica. Entre sus potenciales aplicaciones cabe destacar su papel a la hora de considerar un seguimiento clínico más personalizado en función del riesgo, valorar la necesidad de tratamientos adyuvantes con argumentos más sólidos que los disponibles actualmente e incluso definir grupos de pacientes de muy alto riesgo susceptibles de ser incluidos en estrategias experimentales.

2.6 LIMITACIONES Y FUTURO

Una de las principales limitaciones que encontramos en nuestro estudio radica en el escaso tamaño muestral analizado. La gran ventaja de las técnicas de minería de datos y Machine Learning consiste en la posibilidad de analizar un gran número de variables de distintos tipos sobre las cuales aplicar algoritmos matemáticos que sean capaces de aprender gracias a la detección de patrones dentro de la propia muestra, y ayudar en la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, tal y como se comentaba previamente, para que los algoritmos de Machine Learning sean capaces de predecir un desenlace, la relación entre el número de variables estudiadas y el número de individuos analizados debe de estar entre $1/5$ y $1/10$. En nuestro caso, el número de variables recogidas subsidiarias de ser analizadas dentro de los diferentes algoritmos fue de 140, pero el pequeño tamaño muestral obligó a reducir el número de variables de interés a 8. De esta manera, puede ser que variables con gran impacto no hayan podido ser consideradas, perdiendo información valiosa a la hora establecer la mejor estrategia predictiva.

Como planteamiento futuro, se podría valorar la posibilidad de seguir ampliando la base de datos de pacientes diagnosticados y tratados de cáncer de páncreas en nuestra institución, e incluso trabajar en colaboración con otros centros, permitiendo de manera progresiva ampliar el número de variables a estudio en los diferentes algoritmos matemáticos de Machine Learning. Esto llevaría a disponer de modelos cada vez más precisos y con una mayor capacidad predictiva, lo que optimizaría y ayudaría a la hora de la toma de decisiones clínicas en esta enfermedad.

3 ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DEL 5-FLUOROURACILO ADMINISTRADO DENTRO DEL ESQUEMA mFOLFOXIRI EN CÁNCER DE PÁNCREAS

3.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

El número de pacientes con CP localmente avanzado incluidos en esta parte de nuestro trabajo (n = 25) es limitado en comparación con el número de pacientes incluidos en los principales estudios sobre farmacocinética y ajuste posológico del 5-Fluorouracilo publicados hasta la fecha en la literatura. No obstante, la mayoría de estos estudio se han realizado en pacientes diagnosticados de cáncer de colon, ya sea en el contexto de quimioterapia adyuvante^{125,149} o de quimioterapia paliativa para enfermedad metastásica¹²²⁻¹²⁴. Ambos escenarios superan en casuística al empleo de quimioterapia basada en 5-Fluorouracilo en el contexto neoadyuvante del cáncer de páncreas. Por un lado, la propia incidencia del cáncer de colon es superior a la incidencia del cáncer de páncreas (el cáncer de colon es el tercero en incidencia tanto en hombres como en mujeres).¹ Por otro lado, el empleo de quimioterapia adyuvante o paliativa en cáncer de colon forma parte del manejo estándar de la enfermedad, mientras que el empleo de neoadyuvancia en cáncer de páncreas es un abordaje terapéutico relativamente novedoso .

A pesar de estas limitaciones, el planteamiento realizado en nuestro trabajo podría tener interés académico por varios motivos. En primer lugar, porque hasta la fecha no han sido publicados en la literatura trabajos sobre el empleo de la monitorización farmacocinética del 5-Fluorouracilo aplicados al esquema FOLFOXIRI (la mayoría de los trabajos publicados se centran en esquemas como FOLFOX,¹²³ FOLFIRI,¹²⁵ o 5-Fluorouracilo en monoterapia. En segundo lugar, porque a día de hoy se desconoce el potencial impacto de la optimización posológica de fármacos sobre el pronóstico de pacientes con CP. Finalmente, los muestreos, análisis cinéticos, cálculo de ABC y ajustes posológicos se realizaron en el contexto de la práctica clínica habitual, demostrando que su implementación es factible en el día a día.

El 64% de los pacientes presentaban enfermedad resecable de inicio, el 20% se clasificaron como potencialmente resecables y el 16% fueron catalogados como irresecables. Esta proporción de pacientes atendiendo a criterios de resecabilidad es coherente con los datos disponibles en la literatura, tal y como se describe en el

meta-análisis publicado por Gillen et al. en 2010,⁴ y en los estudios que analizan el empleo del triplete FOLFOXIRI neoadyuvante en enfermedad localmente avanzada.⁷⁵

3.2 CARACTERÍSTICAS DEL 5-FLUOROURACILO

La media de densidad de dosis de 5-Fluorouracilo administrada en nuestra serie fue de 1.388 mg/m²/semana, superior a la intensidad de dosis del esquema FOLFOXIRI empleado en el estudio pivotal PRODIGE 4 (1.200mg/m²/semana).³⁴ Hay que tener en cuenta que nuestro protocolo es el mismo que el empleado por Masi et al. en pacientes con cáncer de colon metastásico, cuya intensidad de dosis teórica para el 5-FU es de 1.600 mg/m²/semana.²⁰⁹ Este hecho justificaría el incremento en intensidad de dosis semanal obtenido en nuestro trabajo, lo que se traduce en una media de ABC para el primer y segundo ciclo elevada (30,1 mcg*h/mL [rango entre 16,7 y 40,4] y 30,2 mcg*h/mL [rango entre 23,2 y 53,4], respectivamente). No obstante, los parámetros farmacocinéticos individuales del 5-Fluorouracilo (ABC, aclaramiento de 5-Fluorouracilo, concentración plasmática de 5-Fluorouracilo) así como sus valores medios y parámetros de dispersión fueron similares a los descritos por otros autores.

El objetivo de ABC se planteó por extrapolación de los estudios publicados en pacientes con cáncer de colon y tumores de cabeza y cuello. En estos tumores se ha demostrado una correlación entre diferentes rangos de ABC, eficacia y perfil de toxicidad. Este rango es variable y parece ser dependiente de tumor, ya que oscila entre 20-24 en pacientes con cáncer de colon y entre 25-30 en pacientes con tumores de cabeza y cuello. Ya en 1996, Gamelin et al. publicaron un estudio de 40 pacientes con cáncer de colon metastásico tratados con 5-FU en monoterapia, sugiriéndose un ABC entre 16 y 24 mcg*h/mL como rango óptimo.¹²⁰ Un segundo estudio de estos autores, con 152 pacientes con cáncer de colon metastásico tratados con la misma pauta, permitió demostrar la factibilidad de realizar un ajuste posológico para alcanzar el ABC diana descrito.¹²⁴ Kaldate et al. establecieron un modelo de ajuste posológico de 5-Fluorouracilo en 589 pacientes con cáncer de colon metastásico tratados con FOLFOX, sugiriendo como rango diana un ABC entre 20 y 30 mcg*h/mL.¹⁴⁹ En 2016, Ling Fang et al. analizan los valores de ABC de 77 pacientes asiáticos con cáncer de colon localmente avanzado tratados con FOLFOX, estableciéndose el rango óptimo de ABC entre 28,03 y 38,94

mcg*h/mL.²¹⁰ Hillcoat et al. objetivaron en 27 pacientes con cáncer de colon tratados con 5-Fluorouracilo que la media de ABC para los pacientes respondedores era de 36,1 mcg*h/mL, mientras que en aquellos pacientes que presentaron progresión se identificó una media de ABC de 19,2 mcg*h/mL.¹¹⁹ Di Paolo et al.¹²¹, Kline et al.¹²⁵ y Capitain et al.¹²³ encontraron correlaciones entre ABC y SLP.

Dado que en el contexto del cáncer de páncreas no existe evidencia sobre el rango óptimo de ABC del 5-Fluorouracilo que debe alcanzarse, planteamos un análisis exploratorio para identificar un punto de corte de valor de ABC que discriminara de forma significativa diferencias en términos de SLP en nuestra serie. De esta manera se objetivó que en aquellos pacientes en los cuales se alcanzaba un ABC mayor o igual a 27 mcg*h/mL en el segundo ciclo de tratamiento existía una tendencia hacia una mejoría en la supervivencia libre de progresión ($p = 0,086$), siendo esta de 1.039 días (33,5 meses) para el grupo con ABC mayor o igual a 27 mcg*h/mL y de 450 días (14,5 meses) para aquellos con ABC menor de 27 mcg*h/mL.

Este punto de corte identificado parece orientar hacia unos valores de ABC objetivo discretamente superiores a los recomendados en el escenario del cáncer de colon. Una hipótesis a explorar estaría en relación con el estroma tumoral denso y poco vascularizado que caracteriza al CP, el cual podría dificultar el acceso de los fármacos quimioterápicos convencionales al tejido tumoral. De hecho, la correlación entre intensidad de dosis de fármacos antineoplásicos y la eficacia en pacientes con CP ha sido previamente descrita.^{197,198,211}

En base a todos estos estudios, el objetivo de ABC de nuestro trabajo aplicando mFOLFOXIRI en pacientes con cáncer de páncreas se estableció en un rango de entre 20 y 35 mcg*h/mL.

Atendiendo a los valores de aclaramiento de 5-Fluorouracilo de nuestra serie, en el primer ciclo la media de aclaramiento fue de 185,7 L/h (rango entre 105 y 335) y en el segundo ciclo la media de aclaramiento fue discretamente inferior, en concreto de 182,7 L/h (rango entre 122 y 274,9). En relación con los valores de aclaramiento de 5-FU, algunos estudios identifican un descenso del mismo a lo largo de los sucesivos ciclos de quimioterapia. Este descenso se ha descrito con el empleo de 5-FU en monoterapia y en combinación, así como en el escenario adyuvante y en el

metastásico.^{125,212} Esta observación podría deberse a que el 5-Fluorouracilo induce una reducción en la expresión de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).¹²⁵ Todo ello sugeriría la necesidad de ampliar el número de ciclos monitorizados, por el riesgo de encontrar diferentes ABC de 5-FU según se incrementa el número de ciclos.

En nuestra serie se estableció la monitorización de los dos primeros ciclos, únicamente. No obstante, todos los pacientes monitorizados a partir del 3º ciclo de tratamiento presentaron un ABC entre 20 y 35 mcg*h/mL, aunque el número de pacientes monitorizados más allá del segundo ciclo fue escaso. Este hecho es una limitación de nuestro trabajo, y hace recomendable la realización de más estudios para optimizar la estrategia de muestreo dado el riesgo de encontrar diferentes ABC de 5-FU según se incrementa el número de ciclos.

Por otro lado, el diseño de nuestro estudio no ha permitido evaluar el ritmo circadiano como fuente de variabilidad en las concentraciones plasmáticas de 5-Fluorouracilo ni su impacto en cuanto a eficacia o toxicidad del tratamiento.

Adicionalmente, en nuestro trabajo intentamos correlacionar diferentes ABC con la SG, aunque en este caso no fue posible encontrar diferencias con tendencia a la significación estadística para ninguno de los puntos de corte estudiados.

Finalmente buscamos correlaciones entre rangos de ABC y perfil de toxicidad del esquema FOLFOXIRI. Esta correlación ha sido previamente descrita en pacientes con cáncer de colon. Gamelin et al. identificaron una correlación entre diarrea y síndrome mano-pie con ABCs mayores de 24mcg*h/mL,¹²⁰ así como entre toxicidad aguda y ABCs mayores de 24mcg*h/mL ($p = 0,0001$).¹²⁴ En el estudio de Kline et al. de 2014 en el que se tratan 84 pacientes con cáncer de colon con mFOLFOX o mFOLFIRI se describe una reducción en la incidencia global de efectos secundarios graves en aquellos pacientes en los que se administró el 5-Fluorouracilo bajo protocolo de monitorización frente a los casos en los que el 5-Fluorouracilo se administró en base a superficie corporal (32% frente a 69%; $p = 0,0437$). Sin embargo, estas diferencias no se identificaron al comparar los principales efectos secundarios por separado entre los dos grupos de pacientes (diarrea, náuseas/vómitos y neutropenia).¹²⁵

En nuestro estudio no encontramos correlaciones entre ABC y riesgo de toxicidad. Este hecho podría explicarse por la existencia de toxicidad cruzada entre los tres fármacos que componen el esquema terapéutico mFOLFOXIRI (sería difícil justificar el perfil de toxicidad de este triplete de fármacos en base a la posología de tan solo uno de ellos). Además, la evaluación de la toxicidad se realizaba y registraba el día previo a la administración del siguiente ciclo, pudiendo perder datos de toxicidad relevantes que se presentaran en el periodo inter-cíclico. Esta limitación se podría optimizar con la realización de hemogramas de control semanales.

La naturaleza exploratoria y generadora de hipótesis de nuestro análisis no permite extraer conclusiones firmes, aunque sugiere la necesidad de estudios prospectivos, con mayor número de pacientes y un muestreo más prolongado en el tiempo para confirmar el papel de la optimización posológica de 5-FU en este contexto.

VI. CONCLUSIONES

1. En nuestro trabajo, el empleo de neoadyuvancia intensiva multimodal (poli-quimioterapia seguido de quimio-radioterapia) en cáncer de páncreas resecable se traduce en una tasa de R0 del 90%, una mediana de SLP de 18 meses y una mediana de SG de 39 meses.
2. El 82,5% de pacientes en nuestra serie pudo cumplir el programa terapéutico completo (QT, QRT, Cirugía), alcanzándose en este grupo de pacientes una mediana de SLP y SG de 37 y 47 meses, respectivamente.
3. La incidencia de toxicidad grado 3-4 asociada a poli-quimioterapia neoadyuvante fue del 40%, destacando como principales efectos adversos neutropenia y leucopenia, así como colangitis en pacientes portadores de prótesis de vía biliar.
4. La mediana de SLP para el grupo de pacientes tratado con mFOLFOXIRI neoadyuvante fue de 37 meses frente a 17 meses para el grupo tratado con pautas basadas en Gemcitabina, con una SLP a 3 años de 62,3% frente a 45,5%.
5. El principal patrón de recaída fue sistémico, siendo el hígado el órgano más frecuentemente afectado. Por el contrario, la tasa de recidiva local exclusiva fue tan solo del 4,2%.
6. El algoritmo de Machine Learning que mejor predice el riesgo de recaída a 2 años en pacientes con CP resecable o potencialmente resecable es la Regresión Logística. Con este algoritmo se alcanza una Tasa de Acierto de 0,71; una Sensibilidad de 0,70; una Especificidad de 0,73; un VPP de 0,73 y un VPN de 0,70.
7. Las variables seleccionadas para el diseño del modelo de Regresión Logística fueron: empleo de G-CSF, número de ganglios resecaados, invasión perineural y márgenes quirúrgicos.
8. La validación de nuestro modelo en una serie clínica externa confirma una capacidad predictiva de riesgo individual de recaída a 2 años del 64%.
9. La monitorización terapéutica de 5-Fluorouracilo es factible en la práctica clínica diaria, y permite ajustes posológicos estrechos de este fármaco dentro de un rango de ABC preestablecido con un muestreo sencillo.
10. No se encontró una asociación entre ABC, perfil de toxicidad y SG. Los pacientes con un ABC ≥ 27 tras el segundo ciclo monitorizado presentaron una SLP de 33,5 meses frente a los 14,5 meses de aquellos pacientes con un ABC < 27 , diferencias que tendían a la significación estadística.

VII. ANEXO

ANEXO 1. GRADOS DE TOXICIDAD DE ACUERDO A LA TERMINOLOGÍA COMÚN PARA EFECTOS ADVERSOS DEL INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER VERSIÓN 4.03 (NCI CTAE)

EFEECTO ADVERSO	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
ANEMIA <i>(Hemoglobina)</i>	LIN – 10 g/dL	<10 – 8 g/dL	<8 g/dL	Riesgo vital; intervención urgente	Muerte
LEUCOPENIA <i>(Leucocitos)</i>	LIN – 3.000/mm ³	<3.000 – 2.000/mm ³	<2.000 – 1.000/mm ³	<1.000/mm ³	-
NEUTROPENIA <i>(Neutrófilos)</i>	LIN – 1.500/mm ³	<1.500 – 1.000/mm ³	<1.000 – 500/mm ³	<500/mm ³	-
PLAQUETOPENIA <i>(Plaquetas)</i>	LIN – 75.000/mm ³	<75.000 – 50.000/mm ³	<50.000 – 25.000/mm ³	<25.000/mm ³	-
CREATININA	>LSN – 1.5xLSN	>1.5 – 3xLSN	>3 – 6xLSN	>6xLSN	-
GOT	>LSN – 3xLSN	>3 – 5xLSN	>5 – 20xLSN	>20xLSN	-
GPT	>LSN – 3xLSN	>3 – 5xLSN	>5 – 20xLSN	>20xLSN	-
GGTP	>LSN – 2,5xLSN	>2,5 – 5xLSN	>5 – 20xLSN	>20xLSN	-
BLR	>LSN – 1,5xLSN	>1,5 – 3xLSN	>3 – 10xLSN	>10xLSN	-

NÁUSEAS/VÓMITOS	1 -2/día	3-5/día	>/=6/día; requiere nutrición enteral o parenteral; requiere ingreso	Riesgo vital; intervención urgente	Muerte
DIARREA (Deposiciones)	<4/día	4-6/día	>/=7/día; requiere ingreso; limita ABVD	Riesgo vital; intervención urgente	Muerte
MUCOSITIS	Asintomática; dolor leve; no requiere intervención	Dolor moderado; no interfiere con la ingesta; requiere modificación de la dieta	Dolor severo; interfiere con la ingesta	Riesgo vital; intervención urgente	Muerte
ANOREXIA	Pérdida de apetito sin interferir en hábitos dietéticos	Reducción de ingesta oral sin pérdida de peso significativa, deshidratación ni desnutrición; requiere suplementos nutricionales	Ingesta calórica inadecuada; ingesta líquida inadecuada; requiere nutrición enteral o parenteral; requiere ingreso	Riesgo vital; intervención urgente	Muerte
SIND. MANO-PIE	Cambios cutáneos mínimos y sin dolor	Cambios cutáneos con dolor; limita ABVD instrumentales	Cambios cutáneos severos con dolor; limita ABVD	-	-
NEUROTOXICIDAD	Asintomática; no requiere intervención	Síntomas moderados; limita ABVD instrumentales	Síntomas severos; limita ABVD	Riesgo vital; intervención urgente	Muerte
ASTENIA	Leve	Moderada; limita ABVD instrumentales	Severa; limita ABVD	-	-

GASTRITIS	Asintomática; no requiere intervención	Sintomática; función gastrointestinal alterada; requiere intervención	Ingesta o función gastrointestinal severamente alterada; requiere ingreso; requiere nutrición parenteral	Riesgo vital; intervención urgente	Muerte
COLANGITIS	-	-	Requiere tratamiento antiinfeccioso intravenoso; requiere intervención radiológica o quirúrgica	Riesgo vital; intervención urgente	Muerte

LIN: Límite inferior de normalidad. LSN: Límite superior de normalidad.

ABVD: Actividades básicas de la vida diaria.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74(11):2913-2921.
3. *Las Cifras Del Cáncer En España.* SEOM. 2019.
4. Gillen S, Schuster T, Meyer zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Response and Resection Percentages. *PLoS Med.* 2010;7(4):e1000267.
5. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1605-1617.
6. Kleeff J, Korc M, Apte M, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:16022.
7. Lanman BA, Chen JJ, Liu L, et al. Abstract 4455: Discovery of AMG 510, a first-in-human covalent inhibitor of KRAS^{G12C} for the treatment of solid tumors. *Cancer Res.* 2019; 79 (13Suppl):Abstract4455.
8. Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat Med.* 2011;17(4):500-503.
9. 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):1168-1178.
10. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature.* 2016;531(7592):47-52.
11. 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(6):977-988.
12. Tempero MA, Al-Hawary M, Bain A, et al. NCCN Guidelines Version 3.2019 Pancreatic Adenocarcinoma.
13. 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):248-260.
14. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Long-term Outcomes Among Patients With Resected Pancreatic Cancer. *Jama.* 2013;310(14):1473.
15. You D Do, Lee HG, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Prognostic Factors and Adjuvant Chemoradiation Therapy After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(9):1699-1706.
16. Schlitter AM, Esposito I. Definition of microscopic tumor clearance (r0) in pancreatic cancer resections. *Cancers (Basel).* 2010;2(4):2001-2010.
17. Gill AJ, Johns AL, Eckstein R, et al. Synoptic reporting improves histopathological assessment of pancreatic resection specimens. *Pathology.* 2009;41(2):161-167.

18. Xu J, Chen Y, Chen H, et al. Identifying the neck margin status of ductal adenocarcinoma in the pancreatic head by multiphoton microscopy. *Sci Rep*. 2017;7(1):4586.
19. Strobel O, Hank T, Hinz U, et al. Pancreatic Cancer Surgery. *Ann Surg*. 2017;265(3):565-573.
20. Jamieson NB, Foulis AK, Oien KA, et al. Positive Mobilization Margins Alone Do Not Influence Survival Following Pancreatico-Duodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2010;251(6):1003-1010.
21. Campbell F, Smith RA, Whelan P, et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology*. 2009;55(3):277-283.
22. Gaedcke J, Gunawan B, Grade M, et al. The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: relevance for clinical trials. *Langenbeck's Arch Surg*. 2010;395(4):451-458.
23. Van den broeck A, Sergeant G, Ectors N, Van Steenberghe W, Aerts R, Topal B. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(6):600-604.
24. Ethun CG, Kooby DA. The importance of surgical margins in pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2016;113(3):283-288.
25. Hartwig W, Gluth A, Hinz U, et al. Total Pancreatectomy for Primary Pancreatic Neoplasms. *Ann Surg*. 2015;261(3):537-546.
26. Crist DW, Sitzmann J V, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg*. 1987;206(3):358-365.
27. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg*. 1995;222(5):638-645.
28. Hyder O, Dodson RM, Nathan H, et al. Influence of Patient, Physician, and Hospital Factors on 30-Day Readmission Following Pancreatoduodenectomy in the United States. *JAMA Surg*. 2013;148(12):1095.
29. Traverso LW. Pancreatic cancer: surgery alone is not sufficient. *Surg Endosc*. 2006;20(S2):S446-S449.
30. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(20):2324-2328.
31. 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(12):1200-1210.
32. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection. *JAMA*. 2010;304(10):1073.
33. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. 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(10073):1011-1024.
34. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic

- Cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817-1825.
35. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2395-2406.
36. AFACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15Suppl):Abstract4000.
37. 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):3330-3337.
38. Berlin JD, Feng Y, Catalano P, et al. An Intergroup Randomized Phase II Study of Bevacizumab or Cetuximab in Combination with Gemcitabine and in Combination with Chemoradiation in Patients with Resected Pancreatic Carcinoma: A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2204). *Oncology.* 2018;94(1):39-46.
39. Mayo SC, Gilson MM, Herman JM, et al. Management of Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: National Trends in Patient Selection, Operative Management, and Use of Adjuvant Therapy. *J Am Coll Surg.* 2012;214(1):33-45.
40. Kaiser MH, Ellenberg SS. Pancreatic Cancer. *Arch Surg.* 1985;120(8):899.
41. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud 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):776-82; discussion 782-4.
42. 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):1319-1326.
43. Tuveson DA, Neoptolemos JP. Understanding Metastasis in Pancreatic Cancer: A Call for New Clinical Approaches. *Cell.* 2012;148:21-23.
44. Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell.* 2012;148(1-2):349-361.
45. Haeno H, Gonen M, Davis MB, Herman JM, Iacobuzio-Donahue CA, Michor F. Computational Modeling of Pancreatic Cancer Reveals Kinetics of Metastasis Suggesting Optimum Treatment Strategies. *Cell.* 2012;148:362-375.
46. Gnerlich JL, Luka SR, Deshpande AD, et al. Microscopic Margins and Patterns of Treatment Failure in Resected Pancreatic Adenocarcinoma. *Arch Surg.* 2012;147(8):753.
47. Belli C, Cereda S, Anand S, Reni M. Neoadjuvant therapy in resectable pancreatic cancer: A critical review. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(5):518-524.
48. 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(21):3496-3502.

49. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3487-3495.
50. Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer – are we there yet? *Histopathology*. 2008;52(7):787-796.
51. Tzeng C-WD, Cao HST, Lee JE, et al. Treatment Sequencing for Resectable Pancreatic Cancer: Influence of Early Metastases and Surgical Complications on Multimodality Therapy Completion and Survival. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(1):16-25.
52. Russo S, Ammori J, Eads J, Dorth J. The role of neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a review. *Future Oncol*. 2016;12(5):669-685.
53. Tajima H, Makino I, Ohbatake Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy for pancreatic cancer: Effects on cancer tissue and novel perspectives. *Oncol Lett*. 2017;13(6):3975-3981.
54. Kay Washington A, Branton P, Burgart LJ, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Pancreas. Version 4.0.0.1. 2017.
55. Cooper AB, Parmar AD, Riall TS, et al. Does the Use of Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Adenocarcinoma Increase Postoperative Morbidity and Mortality Rates? *J Gastrointest Surg*. 2015; 19(1):80-87.
56. O'Reilly EM, Perelshteyn A, Jarnagin WR, et al. A single-arm, nonrandomized phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin in patients with resectable pancreas adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2014;260(1):142-148.
57. Tsai S, Evans DB. Therapeutic Advances in Localized Pancreatic Cancer. *JAMA Surg*. 2016;151(9):862.
58. Assifi MM, Lu X, Eibl G, Reber HA, Li G, Hines OJ. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery*. 2011;150(3):466-473.
59. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2018;105(8):946-958.
60. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Is the Long-term Survival Rate Improved by Preoperative Irradiation Prior to Whipple's Procedure for Adenocarcinoma of the Pancreatic Head? *Arch Surg*. 1994;129(10):1075.
61. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg*. 1992;127(11):1335-1339.
62. Turrini O, Viret F, Moureau-Zabotto L, et al. Neoadjuvant 5 fluorouracil-cisplatin chemoradiation effect on survival in patients with resectable pancreatic head adenocarcinoma: a ten-year single institution experience. *Oncology*. 2009;76(6):413-419.
63. 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(8):1387-1396.
64. Kim EJ, Ben-Josef E, Herman JM, et al. A Multi-Institutional Phase 2 Study of Neoadjuvant Gemcitabine and Oxaliplatin With Radiation Therapy in Patients With Pancreatic Cancer. *Cancer.* 2013; 119(15):2692-2700.
65. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer. *Strahlentherapie und Onkol.* 2015;191(1):7-16.
66. Casadei R, Di Marco M, Ricci C, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery Versus Surgery Alone in Resectable Pancreatic Cancer: A Single-Center Prospective, Randomized, Controlled Trial Which Failed to Achieve Accrual Targets. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(10):1802-1812.
67. Heinrich S, Pestalozzi BC, Schäfer M, et al. Prospective Phase II Trial of Neoadjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Cisplatin for Resectable Adenocarcinoma of the Pancreatic Head. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2526-2531.
68. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al. A Randomized Phase 2 Trial of Neoadjuvant Chemotherapy in Resectable Pancreatic Cancer: Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Combined with Cisplatin. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(7):2088-2096.
69. de W. Marsh R, Talamonti MS, Baker MS, et al. Primary systemic therapy in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma using mFOLFIRINOX: A pilot study. *J Surg Oncol.* 2018; 117(3):354-362.
70. Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, et al. Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: A propensity score matched analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35(5):515-522.
71. 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(18_suppl):LBA4002.
72. Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37(4Suppl):Abstract189.
73. Cooper AB, Tzeng C-WD, Katz MHG. Treatment of Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2013;14(3):293-310.
74. 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):1691-1703.
75. Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):801-810.
76. Verbeke C, Löhner M, Karlsson JS, Del Chiaro M. Pathology reporting of pancreatic cancer following neoadjuvant therapy: challenges and uncertainties. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(1):17-26.
77. Katz MHG, Fleming JB, Bhosale P, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer.* 2012;118(23):5749-5756.

78. Dholakia AS, Hacker-Prietz A, Wild AT, et al. Resection of borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant chemoradiation does not depend on improved radiographic appearance of tumor–vessel relationships. *J Radiat Oncol.* 2013;2(4):413-425.
79. Huguet F, André 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(3):326-331.
80. 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(8):1183-1190.
81. Cloyd JM, Katz MHG, Prakash L, et al. Preoperative Therapy and Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: a 25-Year Single-Institution Experience. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(1):164-174.
82. Katz MHG, Shi Q, Ahmad SA, et al. Preoperative Modified FOLFIRINOX Treatment Followed by Capecitabine-Based Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *JAMA Surg.* 2016;151(8):e161137.
83. Katz MHG, Ou F-S, Herman JM, et al. Alliance for clinical trials in oncology (ALLIANCE) trial A021501: preoperative extended chemotherapy vs. chemotherapy plus hypofractionated radiation therapy for borderline resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *BMC Cancer.* 2017;17(1):505.
84. 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(15):3509-3516.
85. 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(23):3778-3785.
86. Peterson SL, Husnain M, Pollack T, et al. Neoadjuvant Nab -paclitaxel and Gemcitabine in Borderline Resectable or Locally Advanced Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma in Patients Who Are Ineligible for FOLFIRINOX. *Anticancer Res.* 2018;38(7):4035-4039.
87. Dean AP, Spry N, McGrath A. Nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by radiotherapy with concurrent 5-FU in locally advanced unresectable pancreatic cancer: A Western Australian experience. *J Clin Oncol.* 2016;34(4Suppl):Abstract430.
88. Loehrer PJ, Feng Y, Cardenas H, et al. Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Plus Radiotherapy in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4105-4112.
89. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib. *JAMA.* 2016;315(17):1844.
90. 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 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1592-1599.
91. Li CP, Chao Y, Chi KH, et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: Gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(1):98-104.
 92. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(248):1293-1302.
 93. Wilkowski R, Boeck S, Ostermaier S, et al. Chemoradiotherapy with concurrent gemcitabine and cisplatin with or without sequential chemotherapy with gemcitabine/cisplatin vs chemoradiotherapy with concurrent 5-fluorouracil in patients with locally advanced pancreatic cancer—a multi-centre randomised. *Br J Cancer*. 2009;101(11):1853-1859.
 94. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):317-326.
 95. Hurt CN, Falk S, Crosby T, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2017;116(10):1264-1270.
 96. Yu XZ, Li J, Fu DL, et al. Benefit from synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreaticoduodenectomy for cancer: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(4):371-378.
 97. Zhou Y, Zhang Z, Liu Y, Li B, Xu D. Pancreatectomy Combined with Superior Mesenteric Vein–Portal Vein Resection for Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *World J Surg*. 2012;36(4):884-891.
 98. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al. Arterial Resection During Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 2011;254(6):882-893.
 99. Smoot RL, Donohue JH. Modified Appleby Procedure for Resection of Tumors of the Pancreatic Body and Tail with Celiac Axis Involvement. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(11):2167-2169.
 100. Strasberg SM, Fields R. *Left-Sided Pancreatic Cancer: Distal Pancreatectomy and Its Variants: Radical Antegrade Modular Pancreatosplicectomy and Distal Pancreatectomy With Celiac Axis Resection*. *Cancer J*. 2012; 18(6):562-570.
 101. Groot VP, Rezaee N, Wu W, et al. Patterns, Timing, and Predictors of Recurrence Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2018;267(5):936-945.
 102. Bilici A. Prognostic factors related with survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10802.
 103. Yu IS, Cheung WY. A Contemporary Review of the Treatment Landscape and the Role of Predictive and Prognostic Biomarkers in Pancreatic Adenocarcinoma. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:1-10.

104. Berger AC, Garcia M, Hoffman JP, et al. Postresection CA 19-9 Predicts Overall Survival in Patients With Pancreatic Cancer Treated With Adjuvant Chemoradiation: A Prospective Validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol.* 2008;26(36):5918-5922.
105. Humphris JL, Chang DK, Johns AL, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1713-1722.
106. Tzeng C-WD, Balachandran A, Ahmad M, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 represents a marker of response to neoadjuvant therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB.* 2014;16(5):430-438.
107. Mann D, Edwards R, Ho S, Lau W, Glazer G. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(5):474-479.
108. Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW, et al. Individualized prediction of colon cancer recurrence using a nomogram. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):380-385.
109. Song W, Miao D-L, Chen L. Nomogram for predicting survival in patients with pancreatic cancer. *Onco Targets Ther.* 2018;11:539-545.
110. Pu N, Li J, Xu Y, et al. Comparison of prognostic prediction between nomogram based on lymph node ratio and AJCC 8th staging system for patients with resected pancreatic head carcinoma: a SEER analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:227-238.
111. Buil-Bruna N, Lopez-Picazo J-M, Martin-Algarra S, Troconiz IF. Bringing Model-Based Prediction to Oncology Clinical Practice: A Review of Pharmacometrics Principles and Applications. *Oncologist.* 2016;21(2):220-232.
112. Bender BC, Schindler E, Friberg LE. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in oncology: a tool for predicting clinical response. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(1):56-71.
113. Buil-Bruna N, López-Picazo J-M, Moreno-Jiménez M, Martín-Algarra S, Ribba B, Trocóniz IF. A Population Pharmacodynamic Model for Lactate Dehydrogenase and Neuron Specific Enolase to Predict Tumor Progression in Small Cell Lung Cancer Patients. *AAPS J.* 2014;16(3):609-619.
114. Buil-Bruna N, Sahota T, Lopez-Picazo J-M, et al. Early Prediction of Disease Progression in Small Cell Lung Cancer: Toward Model-Based Personalized Medicine in Oncology. *Cancer Res.* 2015;75(12):2416-2425.
115. Kukar M, Bešič N, Kononenko I, Auersperg M, Robnik-Šikonja M. Prognosing the Survival Time of Patients with Anaplastic Thyroid Carcinoma using Machine Learning. *Intelligent Data Analysis in Medicine and Pharmacology.* 1997:115-129.
116. Hansson EK, Amantea MA, Westwood P, et al. PKPD Modeling of VEGF, sVEGFR-2, sVEGFR-3, and sKIT as Predictors of Tumor Dynamics and Overall Survival Following Sunitinib Treatment in GIST. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013;2(11):e84.
117. Desmée S, Mentré F, Veyrat-Follet C, Guedj J. Nonlinear Mixed-Effect Models for Prostate-Specific Antigen Kinetics and Link with Survival in the Context of Metastatic Prostate Cancer: a Comparison by Simulation of Two-Stage and Joint Approaches. *AAPS J.* 2015;17(3):691-699.

118. Hayward J, Alvarez SA, Ruiz C, Sullivan M, Tseng J, Whalen G. Machine learning of clinical performance in a pancreatic cancer database. *Artif Intell Med.* 2010;49(3):187-195.
119. Hillcoat BL, McCulloch PB, Figueredo AT, Ehsan MH, Rosenfeld JM. Clinical response and plasma levels of 5-fluorouracil in patients with colonic cancer treated by drug infusion. *Br J Cancer.* 1978;38(6):719-724.
120. Gamelin EC, Danquechin-Dorval EM, Dumesnil YF, et al. Relationship between 5-fluorouracil (5-FU) dose intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5-FU. *Cancer.* 1996;77(3):441-451.
121. Di Paolo A, Lencioni M, Amatori F, et al. 5-Fluorouracil Pharmacokinetics Predicts Disease-free Survival in Patients Administered Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(9):2749-2755.
122. Gamelin E, Delva R, Jacob J, et al. Individual Fluorouracil Dose Adjustment Based on Pharmacokinetic Follow-Up Compared With Conventional Dosage: Results of a Multicenter Randomized Trial of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2099-2105.
123. Capitain O, Asevoaia A, Boisdrón-Celle M, Poirier A-L, Morel A, Gamelin E. Individual Fluorouracil Dose Adjustment in FOLFOX Based on Pharmacokinetic Follow-Up Compared With Conventional Body-Area-Surface Dosing: A Phase II, Proof-of-Concept Study. *Clin Colorectal Cancer.* 2012;11(4):263-267.
124. Gamelin E, Boisdrón-Celle M, Delva R, et al. Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leucovorin: results of a multicentric prospective trial of fluorouracil dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 patients. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1470-1478.
125. Kline CLB, Schiccitano A, Zhu J, et al. Personalized Dosing via Pharmacokinetic Monitoring of 5-Fluorouracil Might Reduce Toxicity in Early- or Late-Stage Colorectal Cancer Patients Treated With Infusional 5-Fluorouracil-Based Chemotherapy Regimens. *Clin Colorectal Cancer.* 2014;13(2):119-126.
126. Reilly JJ, Workman P. Normalisation of anti-cancer drug dosage using body weight and surface area: is it worthwhile? A review of theoretical and practical considerations. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993;32(6):411-418.
127. Saam J, Critchfield GC, Hamilton SA, Roa BB, Wenstrup RJ, Kaldate RR. Body Surface Area-based Dosing of 5-Fluorouracil Results in Extensive Interindividual Variability in 5-Fluorouracil Exposure in Colorectal Cancer Patients on FOLFOX Regimens. *Clin Colorectal Cancer.* 2011;10(3):203-206.
128. Diasio RB, Harris BE. Clinical Pharmacology of 5-Fluorouracil. *Clin Pharmacokinet.* 1989;16(4):215-237.
129. Quimioterapia del cáncer. Farmacología básica y clínica, 13e. McGraw-Hill Medical.
130. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(5):330-338.
131. Parker WB, Cheng YC. Metabolism and mechanism of action of 5-fluorouracil. *Pharmacol Ther.* 1990;48(3):381-395.
132. Malet-Martino M, Martino R. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review. *Oncologist.* 2002;7(4):288-323.

133. Scartozzi M, Maccaroni E, Giampieri R, et al. 5-fluorouracil pharmacogenomics: still rocking after all these years? *Pharmacogenomics*. 2011;12(2):251-265.
134. Diasio RB, Johnson MR. Dihydropyrimidine dehydrogenase: its role in 5-fluorouracil clinical toxicity and tumor resistance. *Clin Cancer Res*. 1999;5(10):2672-2673.
135. Johnson MR, Diasio RB. Importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients exhibiting toxicity following treatment with 5-fluorouracil. *Adv Enzyme Regul*. 2001;41:151-157.
136. van Kuilenburg ABP, Meinsma R, Zonnenberg BA, et al. Dihydropyrimidinase deficiency and severe 5-fluorouracil toxicity. *Clin Cancer Res*. 2003;9(12):4363-4367.
137. Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguiet E, et al. Influence of sex and age on fluorouracil clearance. *J Clin Oncol*. 1992;10(7):1171-1175.
138. Etienne MC, Chatelut E, Pivot X, et al. Co-variables influencing 5-fluorouracil clearance during continuous venous infusion. A NONMEM analysis. *Eur J Cancer*. 1998;34(1):92-97.
139. Fleming RA, Milano GA, Etienne MC, et al. No effect of dose, hepatic function, or nutritional status on 5-FU clearance following continuous (5-day), 5-FU infusion. *Br J Cancer*. 1992;66(4):668-672.
140. Harris BE, Song R, Soong SJ, Diasio RB. Relationship between dihydropyrimidine dehydrogenase activity and plasma 5-fluorouracil levels with evidence for circadian variation of enzyme activity and plasma drug levels in cancer patients receiving 5-fluorouracil by protracted continuous infusion. *Cancer Res*. 1990;50(1):197-201.
141. Fleming RA, Milano G, Thyss A, et al. Correlation between dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral mononuclear cells and systemic clearance of fluorouracil in cancer patients. *Cancer Res*. 1992;52(10):2899-2902.
142. Grem JL, Yee LK, Venzon DJ, Takimoto CH, Allegra CJ. Inter- and intraindividual variation in dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral blood mononuclear cells. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1997;40(2):117-125.
143. Lévi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. International Organization for Cancer Chronotherapy. *Lancet*. 1997;350(9079):681-686.
144. McDermott BJ, van den Berg HW, Murphy RF. Nonlinear pharmacokinetics for the elimination of 5-fluorouracil after intravenous administration in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1982;9(3):173-178.
145. Ezzeldin HH, Diasio RB. Predicting Fluorouracil Toxicity: Can We Finally Do It? *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2080-2082.
146. Patel JN, Papachristos A. Personalizing chemotherapy dosing using pharmacological methods. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(5):879-896.
147. Thyss A, Milano G, Renée N, Vallicioni J, Schneider M, Demard F. Clinical pharmacokinetic study of 5-FU in continuous 5-day infusions for head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1986;16(1):64-66.

148. Santini J, Milano G, Thyss A, et al. 5-FU therapeutic monitoring with dose adjustment leads to an improved therapeutic index in head and neck cancer. *Br J Cancer*. 1989;59(2):287-290.
149. Kaldate RR, Haregewoin A, Grier CE, Hamilton SA, McLeod HL. Modeling the 5-fluorouracil area under the curve versus dose relationship to develop a pharmacokinetic dosing algorithm for colorectal cancer patients receiving FOLFOX6. *Oncologist*. 2012;17(3):296-302.
150. Saif MW, Ng J, Zhang C, Gidea-Addeo D. Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Update and Progress. *JOP*. 2012;13(2):155-158.
151. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Significantly Enhanced Response With Docetaxel. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1456-1466.
152. Jones RP, Psarelli E-E, Jackson R, et al. Patterns of Recurrence After Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Surg*. September 2019.
153. Kohavi R. *A Study of Cross-Validation and Bootstrap for Accuracy Estimation and Model Selection*. 1995. 1137-1145.
154. Wang G, Lam K-M, Deng Z, Choi K-S. Prediction of mortality after radical cystectomy for bladder cancer by machine learning techniques. *Comput Biol Med*. 2015;63:124-132.
155. Gao M, Igata H, Takeuchi A, Sato K, Ikegaya Y. Machine learning-based prediction of adverse drug effects: An example of seizure-inducing compounds. *J Pharmacol Sci*. 2017;133(2):70-78.
156. Exarchos TP, Tzallas AT, Baga D, et al. Using partial decision trees to predict Parkinson's symptoms: A new approach for diagnosis and therapy in patients suffering from Parkinson's disease. *Comput Biol Med*. 2012;42(2):195-204.
157. Modongo C, Pasipanodya JG, Zetola NM, Williams SM, Sirugo G, Gumbo T. Amikacin Concentrations Predictive of Ototoxicity in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10):6337-6343.
158. Peng L, Chen W, Zhou W, Li F, Yang J, Zhang J. An immune-inspired semi-supervised algorithm for breast cancer diagnosis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2016;134:259-265.
159. Wu W, May RJ, Maier HR, Dandy GC. A benchmarking approach for comparing data splitting methods for modeling water resources parameters using artificial neural networks. *Water Resour Res*. 2013;49(11):7598-7614.
160. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Guérin-Meyer V, et al. Correlation Between Uracil and Dihydrouracil Plasma Ratio, Fluorouracil (5-FU) Pharmacokinetic Parameters, and Tolerance in Patients With Advanced Colorectal Cancer: A Potential Interest for Predicting 5-FU Toxicity and Determining Optimal 5-FU Dosage. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1105-1105.
161. Meulendijks D, Henricks LM, Jacobs BAW, et al. Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-associated toxicity. *Br J Cancer*. 2017;116(11):1415-1424.
162. Escoriaza J, Aldaz A, Calvo E, Giráldez J. Simple and sensitive determination of 5-fluorouracil in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1999;736(1-2):97-102.

163. Pingpank JF, Hoffman JP, Ross EA, et al. Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2001;5(2):121-130.
164. Takahashi H, Ogawa H, Ohigashi H, et al. Preoperative chemoradiation reduces the risk of pancreatic fistula after distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Surgery.* 2011;150(3):547-556.
165. Lowy AM, Lee JE, Pisters PWT, et al. Prospective, Randomized Trial of Octreotide to Prevent Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy for Malignant Disease. *Ann Surg.* 1997;226(5):632-641.
166. Hank T, Sandini M, Ferrone CR, et al. Association Between Pancreatic Fistula and Long-term Survival in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Surg.* August 2019.
167. Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(6):369-376.
168. Reni M, Cereda S, Rognone A, et al. A randomized phase II trial of two different 4-drug combinations in advanced pancreatic adenocarcinoma: cisplatin, capecitabine, gemcitabine plus either epirubicin or docetaxel (PEXG or PDXG regimen). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69(1):115-123.
169. Petrioli R, Roviello G, Fiaschi AI, et al. Gemcitabine, oxaliplatin, and capecitabine (GEMOXEL) compared with gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: a randomized phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75(4):683-690.
170. Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, et al. Factors Predicting Response, Perioperative Outcomes, and Survival Following Total Neoadjuvant Therapy for Borderline/Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg.* April 2019:1.
171. Roland CL, Katz MHG, Tzeng C-WD, et al. The Addition of Postoperative Chemotherapy is Associated with Improved Survival in Patients with Pancreatic Cancer Treated with Preoperative Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(S3):1221-1228.
172. Hess V, Pratsch S, Potthast S, et al. Combining gemcitabine, oxaliplatin and capecitabine (GEMOXEL) for patients with advanced pancreatic carcinoma (APC): a phase I/II trial. *Ann Oncol.* 2010;21(12):2390-2395.
173. Adams MA, Anderson MA, Myles JD, Khalatbari S, Scheiman JM. Self-expanding metal stents (SEMS) provide superior outcomes compared to plastic stents for pancreatic cancer patients undergoing neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(4):309-313.
174. Lamarca A, Rigby C, McNamara MG, Hubner RA, Valle JW. Impact of biliary stent-related events in patients diagnosed with advanced pancreatobiliary tumours receiving palliative chemotherapy. *World J Gastroenterol.* 2016;22(26):6065-6075.
175. Fiegl M, Steger GG, Studnicka M, Eisterer W, Jaeger C, Willenbacher W. Pegfilgrastim prophylaxis in patients at different levels of risk for chemotherapy-associated febrile neutropenia: an observational study. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(5):505-515.
176. Aapro M, Crawford J, Kamioner D. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now? *Support Care Cancer.* 2010;18(5):529-541.

177. Barrioz T, Besson I, de Ledinghen V, Silvain C, Beauchant M, Ingrand P. Randomised trial of prevention of biliary stent occlusion by ursodeoxycholic acid plus norfloxacin. *Lancet*. 1994;344(8922):581-582.
178. Chan G, Barkun J, Barkun A, et al. The Role of Ciprofloxacin in Prolonging Polyethylene Biliary Stent Patency: A MultiCenter, Double-Blinded Effectiveness Study. *J Gastrointest Surg*. 2005;9(4):481-488.
179. Innocenti F, Schilsky RL, Ramírez J, et al. Dose-finding and pharmacokinetic study to optimize the dosing of irinotecan according to the UGT1A1 genotype of patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(22):2328-2334.
180. Sharma MR, Joshi SS, Karrison TG, et al. A *UGT1A1* genotype-guided dosing study of modified FOLFIRINOX in previously untreated patients with advanced gastrointestinal malignancies. *Cancer*. 2019;125(10):1629-1636.
181. Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, et al. Histologic grading of the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer*. 2012;118(12):3182-3190.
182. Estrella JS, Rashid A, Fleming JB, et al. Post-therapy pathologic stage and survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma treated with neoadjuvant chemoradiation. *Cancer*. 2012;118(1):268-277.
183. Fischer LK, Katz MH, Lee SM, et al. The number and ratio of positive lymph nodes affect pancreatic cancer patient survival after neoadjuvant therapy and pancreaticoduodenectomy. *Histopathology*. 2016;68(2):210-220.
184. Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, et al. Perineural and intraneural invasion in posttherapy pancreaticoduodenectomy specimens predicts poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(3):409-417.
185. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2001;234(6):758-768.
186. Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, et al. Patterns of Failure After Curative Resection of Pancreatic Carcinoma. *Cancer*. 1990;66(1):56-61.
187. Yovino S, Maidment BW, Herman JM, et al. Analysis of local control in patients receiving IMRT for resected pancreatic cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(3):916-920.
188. Brennan MF, Kattan MW, Klimstra D, Conlon K. Prognostic Nomogram for Patients Undergoing Resection for Adenocarcinoma of the Pancreas. *Ann Surg*. 2004;240(2):293.
189. Mould DR. Models for Disease Progression: New Approaches and Uses. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(1):125-131.
190. Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-Free Survival: Meaningful or Simply Measurable? *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1030-1033.
191. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of Primary Prophylaxis With Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Febrile Neutropenia and Mortality in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy:

- A Systematic Review. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3158-3167.
192. Giebel S, Thomas X, Hallbook H, et al. The prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factor during remission induction is associated with increased leukaemia-free survival of adults with acute lymphoblastic leukaemia: A joint analysis of five randomised trials on behalf of the EWALL. *Eur J Cancer*. 2012;48(3):360-367.
193. Bradley AM, Deal AM, Buie LW, van Deventer H. Neutropenia-Associated Outcomes in Adults with Acute Myeloid Leukemia Receiving Cytarabine Consolidation Chemotherapy with or without Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2012;32(12):1070-1077.
194. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2013;24(10):2475-2484.
195. Lyman GH, Reiner M, Morrow PK, Crawford J. The effect of filgrastim or pegfilgrastim on survival outcomes of patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1452-1458.
196. Lyman GH, Yau L, Nakov R, Krendyukov A. Overall Survival and Risk of Second Malignancies with Cancer Chemotherapy and G-CSF Support. *Ann Oncol*. 2018;29(9):1903-1910.
197. Lee J, Kim JW, Ahn S, et al. Optimal dose reduction of FOLFIRINOX for preserving tumour response in advanced pancreatic cancer: Using cumulative relative dose intensity. *Eur J Cancer*. 2017;76:125-133.
198. Yabusaki N, Fujii T, Yamada S, et al. The significance of relative dose intensity in adjuvant chemotherapy of pancreatic ductal adenocarcinoma-including the analysis of clinicopathological factors influencing relative dose intensity. *Medicine*. 2016;95(29):e4282.
199. Schwarz RE, Smith DD. Extent of Lymph Node Retrieval and Pancreatic Cancer Survival: Information from a Large US Population Database. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(9):1189-1200.
200. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, et al. Impact of Total Lymph Node Count and Lymph Node Ratio on Staging and Survival after Pancreatectomy for Pancreatic Adenocarcinoma: A Large, Population-Based Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(1):165-174.
201. Huebner M, Kendrick M, Reid-Lombardo KM, et al. Number of Lymph Nodes Evaluated: Prognostic Value in Pancreatic Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(5):920-926.
202. Tol JAMG, Gouma DJ, Bassi C, et al. 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(3):591-600.
203. Verbeke CS, Leitch D, Menon K V., McMahon MJ, Guillou PJ, Anthony A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2006;93(10):1232-1237.
204. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, et al. Impact of Resection Status on Pattern of Failure and Survival After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2007;246(1):52-60.
205. Westgaard A, Tafford S, Farstad IN, et al. Resectable adenocarcinomas in the pancreatic head: the

-
- retroperitoneal resection margin is an independent prognostic factor. *BMC Cancer*. 2008;8(1):5.
206. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, et al. Margin Clearance and Outcome in Resected Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2855-2862.
207. Kimbrough CW, St. Hill CR, Martin RCG, McMasters KM, Scoggins CR. Tumor-positive resection margins reflect an aggressive tumor biology in pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2013;107(6):602-607.
208. Butturini G, Stocken DD, Wente MN, et al. Influence of Resection Margins and Treatment on Survival in Patients With Pancreatic Cancer. *Arch Surg*. 2008;143(1):75.
209. Masi G, Allegrini G, Cupini S, et al. First-line treatment of metastatic colorectal cancer with irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOXIRI): results of a phase II study with a simplified biweekly schedule. *Ann Oncol*. 2004;15(12):1766-1772.
210. Fang L, Jiang Y, Yang Y, et al. Determining the optimal 5-FU therapeutic dosage in the treatment of colorectal cancer patients. *Oncotarget*. 2016;7(49):81880-81887.
211. Bengala C, Guarneri V, Giovannetti E, et al. Prolonged fixed dose rate infusion of gemcitabine with autologous haemopoietic support in advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2005;93(1):35-40.
212. Ibrahim T, Di Paolo A, Amatori F, et al. Time-Dependent Pharmacokinetics of 5-Fluorouracil and Association With Treatment Tolerability in the Adjuvant Setting of Colorectal Cancer. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(3):361-369.

