



FACULTAD DE MEDICINA

**IMPACTO CLÍNICO Y PATOLÓGICO DE LA SBRT  
COMO PARTE DEL TRATAMIENTO  
NEOADYUVANTE EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS**

TESIS DOCTORAL

XIN CHEN

2020

**IMPACTO CLÍNICO Y PATOLÓGICO DE LA SBRT  
COMO PARTE DEL TRATAMIENTO  
NEOADYUVANTE EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS DOCTORAL**

**XIN CHEN**

**DIRECTORA**

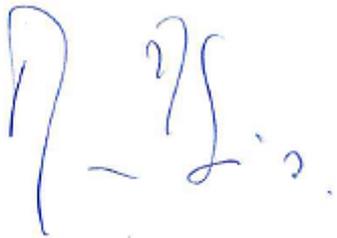
**MARÍA DEL CARMEN RUBIO RODRÍGUEZ**



**Dra. María del Carmen Rubio Rodríguez**

CERTIFICA QUE

La Tesis Doctoral titulada “**IMPACTO CLÍNICO Y PATOLÓGICO DE LA SBRT COMO PARTE DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS**” realizada por **Dña. Xin Chen** bajo mi dirección en el Departamento de Oncología Radioterápica de HM Hospitales, dentro del programa de Doctorado en Medicina Traslacional, en la línea de investigación de Oncología adscrito a CEINDO (CEU Escuela Internacional de Doctorado), reúne los criterios formales y científicos suficientes para que su autora pueda optar con ella al grado de Doctor en Medicina.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'M. Rubio Rodríguez'.

**Fdo. Dra. María del Carmen Rubio Rodríguez**

Profesora Colaboradora Doctora  
Facultad de Medicina  
Universidad CEU San Pablo

## *Agradecimientos*

*A mi madre, mujer sencilla y tenaz. Fue la que me enseñó la importancia de perseguir un sueño y no abandonar a mitad de camino así como el sentido de la responsabilidad y la perseverancia. Sin ella me habría tropezado con la primera piedra del camino.*

*A mis primos, investigadores incansables, que sin saberlo plantaron una semilla de curiosidad en mí durante los primeros años de mi infancia. Con sus actos me transmitieron que trabajando duro se lograban los objetivos.*

*A mi directora de tesis, la Dra. Carmen Rubio, por haber impulsado este proyecto. Sin ella, nada de este proyecto habría sido posible.*

*A mis compañeros de trabajo del Servicio de Oncología Radioterápica y Radiofísica de HM Hospitales. Grandes profesionales desde el punto de vista técnico y humano. Fueron los mejores profesores que pude tener durante la residencia. Entrar a formar parte de esta gran familia fue una de las mejores decisiones que he tomado hasta la actualidad.*

*A HM Hospitales por crear un ambiente propicio para el desarrollo de este trabajo.*

*A los pacientes que día a día nos sorprenden con su fortaleza.*

*Dedicado a:*

*Binhua Zhao*

*Javier*

1	INTRODUCCIÓN	
1.1	Anatomía e histología del páncreas	10
1.2	Adenocarcinoma de páncreas:	12
1.2.1	Histología	12
1.2.2	Epidemiología, factores de riesgo y patogenia	12
1.2.3	Clínica	13
1.2.4	Diagnóstico	13
1.2.4.1	18 FDG PET	16
1.2.4.2	Elastografía	17
1.2.5	Estadificación	18
1.3	Tratamiento del adenocarcinoma de páncreas	19
1.3.1	Cirugía	19
1.3.2	Quimioterapia	21
1.3.2.1	Quimioterapia adyuvante.	21
1.3.2.2	Quimioterapia en ADP localmente avanzados irresecables	23
1.3.2.3	Quimioterapia en ADP metastásicos	24
1.3.2.4	Quimioterapia neoadyuvante en ADP	25
1.3.3	Radioterapia	28
1.3.3.1	Radioterapia adyuvante	29
1.3.3.2	Radioterapia neoadyuvante y radical	32
1.3.3.3	SBRT neoadyuvante y radical	37
1.3.4	Aspectos técnicos de la SBRT de páncreas	43
1.3.4.1	Definición de volúmenes	43
1.3.4.2	Esquemas de fraccionamiento	44
1.3.4.3	Radioterapia guiada por Imagen (IGRT) y técnicas de control respiratorio	45
1.3.5	Evaluación de respuesta de la SBRT	46
1.3.5.1	Marcadores tumorales	47
1.3.5.2	Pruebas de imagen: tomografía por emisión de positrones (PET)	51
1.3.5.3	Respuesta patológica	51
2	HIPÓTESIS	54
3	OBJETIVOS	56
4	MATERIAL Y MÉTODO	58
4.1	Selección de pacientes	58
4.2	Diagnóstico inicial	58
4.3	Quimioterapia de inducción	58
4.4	Simulación	59
4.4.1	Colocación del marcador interno	59
4.4.2	Sistemas de control respiratorio	60
4.5	Planificación	60
4.5.1	Delimitación de volúmenes	60
4.5.2	Dosis, fraccionamiento y estudio dosimétrico	61
4.6	Tratamiento	62
4.6.1	Unidades de tratamiento	62
4.6.2	Sistema de IGRT y control respiratorio	63
4.6.2.1	ExacTrac Adaptive Gating	63

4.6.2.2	Active Breathing Coordinator™ .....	63
4.7	Evaluación de tolerancia .....	64
4.8	Evaluación de respuesta radiológica .....	64
4.9	Evaluación de respuesta patológica .....	64
4.10	Análisis Estadístico .....	65
4.11	Aprobación por parte del Comité Ético .....	66
5	RESULTADOS .....	68
5.1	Características de la población de estudio .....	68
5.2	Tolerancia clínica al tratamiento SBRT .....	71
5.3	Respuestas al tratamiento .....	72
5.4	Resultados de resección tras el tratamiento .....	76
5.5	Análisis de supervivencia al tratamiento .....	79
5.6	Determinantes de la supervivencia al tratamiento .....	91
6	DISCUSIÓN .....	96
6.1	Diagnóstico y estadificación inicial .....	96
6.2	El papel del tratamiento neoadyuvante en el ADP .....	97
6.2.1	Tolerancia de la SBRT .....	98
6.2.2	Respuesta metabólica tras el tratamiento neoadyuvante.....	98
6.2.3	Respuesta ecográfica tras el tratamiento neoadyuvante .....	98
6.2.4	Respuesta bioquímica tras el tratamiento neoadyuvante .....	99
6.2.5	Resecabilidad tras el tratamiento neoadyuvante .....	99
6.2.6	Respuesta patológica tras tratamiento neoadyuvante .....	104
6.2.7	Control local y supervivencia libre de progresión .....	105
6.2.8	Supervivencia global .....	105
7	CONCLUSIONES .....	108
8	BIBLIOGRAFÍA .....	110
9	ÍNDICE DE FIGURAS .....	128
10	ÍNDICE DE TABLAS .....	132
11	ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....	134
12	RESUMEN .....	136
13	ABSTRACT .....	138



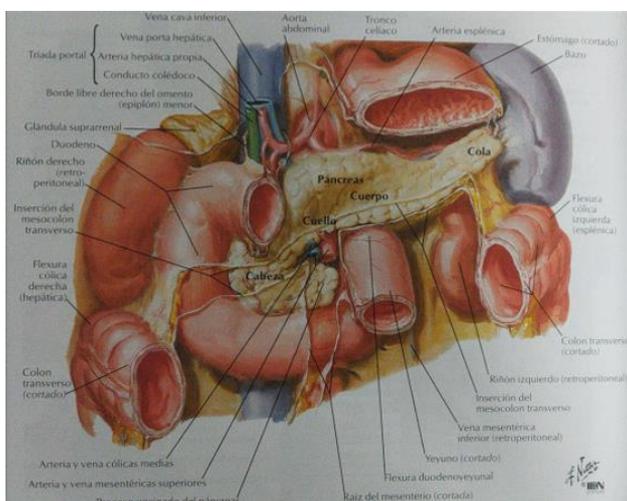
# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Anatomía e histología del páncreas

El páncreas es una glándula elongada localizada en el retroperitoneo. Está en contacto en su cara anterior con el estómago y en su cara posterior con los grandes vasos (la vena cava inferior y la aorta), el riñón izquierdo y la glándula suprarrenal izquierda, y de derecha a izquierda, abarca desde la porción descendente del duodeno hasta el bazo. Se encuentra unida al duodeno por sus conductos excretores. Su dirección es ligeramente oblicua ínfero-superiormente y de derecha a izquierda. Además presenta una curva cóncava posterior que abarca la prominencia formada por la columna vertebral y los vasos prevertebrales.

Anatómicamente el páncreas se divide en cuatro porciones: la cabeza, el cuello, el cuerpo y la cola. La cabeza del páncreas supone el extremo más derecho de la glándula y ocupa una parte del espacio comprendido entre las cuatro porciones del duodeno. Presenta una prolongación denominada proceso uncinado y está en íntimo contacto con los vasos mesentéricos superiores y con la porción retropancreática del colédoco.

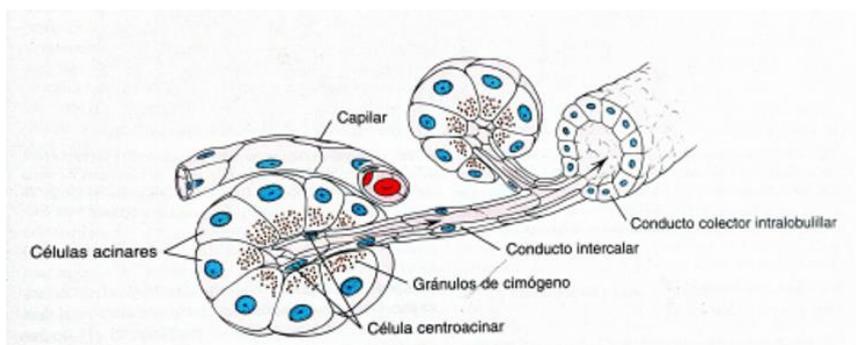
La vía biliar principal, el colédoco, atraviesa la cabeza del páncreas y desemboca en la segunda porción del duodeno, en la ampolla de Vater, junto con el ducto pancreático principal o conducto de Wirsung, que recorre toda la glándula. A la izquierda de la cabeza de páncreas se encuentra el cuello de páncreas que se encuentra anterior a la confluencia de la vena porta y la vena mesentérica superior. El cuerpo de la glándula pancreática se extiende a la izquierda de los vasos mesentéricos superiores. La glándula se convierte en cola de páncreas por delante del riñón izquierdo hacia el hilio esplénico (1).



**Figura 1.** Localización anatómica del páncreas. Imagen tomada (2)

El páncreas es una glándula exocrina y endocrina. Estas dos funciones de la glándula están repartidas entre dos componentes estructurales diferentes: el componente exocrino que sintetiza y secreta enzimas hacia el duodeno, indispensables para la digestión, y el componente endocrino que sintetiza las hormonas encargadas de la regulación del metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas.

El componente exocrino está en toda la extensión de la glándula y dentro de éste se encuentran los islotes de Langerhans que constituyen el componente endocrino. Una delgada capa de tejido conjuntivo laxo rodea a la glándula formando una capsula y desde la cápsula se emite tabiques que dividen el parénquima pancreático en lobulillos. Dentro de los lobulillos hay un estroma de tejido conjuntivo laxo que rodea las unidades parenquimatosas. Entre los lobulillos, existen una cantidad mayor de tejido conjuntivo que rodean los vasos, los nervios y los conductos más grandes. Los acinos del páncreas exocrino están formados por las células secretoras que producen los precursores de las enzimas digestivas del páncreas. Del acino parte un conducto intercalar formados por células centroacinosas. Los conductos intercalares son cortos y drenan en conductos colectores intralobulillares que a su vez drenan en los conductos interlobulillares y éstos en el conducto de Wirsung (en la parte de la cabeza del páncreas pueden drenar en el conducto pancreático accesorio, conducto de Santorini) (3).



**Figura 2.** Esquema de la estructura de una unidad del páncreas exocrino. Imagen tomada de (3)

## **1.2 Adenocarcinoma de páncreas:**

Bajo del nombre de cáncer de páncreas se agrupan un grupo heterogéneo de tumores malignos que se originan en los tejidos pancreáticos, ya sea del páncreas exocrino como del páncreas endocrino. La gran mayoría de los tumores de páncreas se originan de una célula epitelial y el 85% de los tumores malignos corresponden al llamado adenocarcinoma de páncreas o adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP), tumor maligno sobre el que centrará el trabajo de esta tesis. Los tumores mesenquimales y derivados del tejido linfático son muy raros.

### **1.2.1 Histología**

Macroscópicamente el ADP es una lesión amarilla blanquecina, bien definida y esclerótica. Los bordes son poco definidos, e infiltrativos. La presencia de invasión perineural, de los vasos microscópicos y linfáticos es frecuente. Microscópicamente se trata de estructuras glandulares infiltrativas separadas entre sí por reacciones desmoplásticas. Los marcadores inmunohistoquímicos típicos son las citoqueratinas, Ca 19-9, B72-3 y Ca125 entre otros. El estroma supone más del 70% de las masas tumorales y está compuesta por matriz extracelular y numerosos tipos celulares incluyendo células inflamatorias, células estrelladas pancreáticas, células endoteliales, células nerviosas, fibroblastos y miofibroblastos. El estroma es hipovascular con una densidad de vasos baja y alta presión de fluido intersticial, resultando un compartimento epitelial pobremente perfundido que confiere la característica hipodensidad de estas lesiones, observada en los cortes axiales obtenidos en las pruebas de imagen realizadas con contraste intravenoso (4,5).

### **1.2.2 Epidemiología, factores de riesgo y patogenia**

Según datos de Globocan, en 2018 se diagnosticaron 458.918 casos nuevos de cáncer de páncreas en el mundo y se produjeron 432.242 casos de muerte debido a esta patología. Los datos de supervivencia varían según las fuentes consultadas (la supervivencia a 5 años es entorno al 5% en Europa y en Estados Unidos (EEUU) del 9%). Hay que tener en cuenta las variaciones temporales y las posibles diferencias en el análisis de datos que pueden contribuir a dicha diferencia. Los datos de supervivencia a 5 años por estadios en el país norteamericano son del 34%, 12%, 3% y 9% para los tumores localizados, tumores localmente avanzados, tumores metastásicos y todos los estadios respectivamente, durante el periodo de 2008 a 2014 (6,7). A pesar de que la supervivencia en los distintos cánceres ha aumentado en las últimas décadas, los avances en el cáncer de páncreas son lentos, debido parcialmente a que más de la mitad de los casos se diagnostican en estadio de enfermedad metastásica (6).

En España según los datos de EURO CARE 5 (periodo 2000-2007), la mortalidad en el primer año era del 79,9% y la supervivencia a 5 años menor del 5%, dato similar a la de Europa con una supervivencia a 5 años del 5,06% (8).

Entre los factores de riesgo para el ADP destacan el tabaco, basado en datos de un meta-análisis, con un riesgo relativo aumentado del 1,74% en fumadores activos; el consumo importante del alcohol ( $\geq 9$  bebidas al día); antecedentes personales de pancreatitis, diabetes mellitus y la obesidad; además influyen factores genéticos, ya que existe un 10% de cáncer familiar en el cáncer de páncreas(4,9,10).

Desde el punto de vista de su patogenia, el ADP se desarrolla a partir de lesiones precursoras conocidas como neoplasia intraepitelial de páncreas (PanIN) tras acumular mutaciones genéticas de forma progresiva (11,12). En los estadios precoces del PanIN se produce ya un acortamiento de telómeros y la mutación de KRAS (mutado en el 90% de los ADP), mientras que las mutaciones en TP53, SMAD4 y BRCA2 ocurren de forma más tardía, en el estadio PanIN 3. La inestabilidad cromosómica mayor, caracterizada por cambios en el número de copias alélicas, rara vez aparece en las lesiones PanIN, sino que aparece ya sobre todo en los ADP (4,13–15).

### **1.2.3 Clínica**

Los principales síntomas de presentación del ADP localizados en la cabeza, cuello o proceso uncinado de páncreas suelen ser ictericia (debido a la obstrucción del colédoco), pérdida de peso y dolor abdominal. La ictericia conlleva síntomas como coluria, acolia y prurito. Los ADP localizados en el cuerpo o cola de páncreas pueden causar típicamente dolor abdominal y dolor dorsal.

### **1.2.4 Diagnóstico**

De acuerdo a las guías de manejo clínico, tanto de la ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica) como de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) para el correcto diagnóstico y estadificación en un caso sospechoso de ADP se debe combinar las pruebas de imagen con pruebas de laboratorio (16,17).

Si bien es cierto que en el proceso diagnóstico del ADP la ecografía abdominal o hepatobiliar suele ser una de las primeras pruebas a realizar, y en estudios como el de Karlson et al. (18) ha reportado una sensibilidad diagnóstica que puede alcanzar el 90% para la detección de tumores del páncreas exocrina, debido a la localización

retroperitoneal del páncreas, la interposición del gas intestinal y su carácter operador dependiente hace que no debe constituir la única prueba diagnóstica.

Hoy en día es muy común el uso de tomografía computarizada (TC) abdominal como estudio de extensión locorregional en el diagnóstico inicial del ADP. Permite adquirir imágenes en las distintas fases del contraste yodado intravenoso (sin contraste, fase arterial y fase portal) con una muy buena resolución espacial (19). Para la detección del ADP, el TC tiene una sensibilidad del 75 - 100% con una especificidad del 70 - 100% según diversos estudios que recoge una revisión realizada por Shrikhande et al. en 2012 (20). En concreto, para lesiones con diámetro mayor de 2 cm, la sensibilidad puede alcanzar el 98% (21) mientras que para lesiones  $\leq$  2cm la sensibilidad es algo más baja 68 - 77% (21,22).

El ADP suele aparecer como una lesión con bajo valor de atenuación en la fase arterial, aunque hasta en un 11% de los casos, puede tener la misma atenuación que el tejido pancreático circundante y únicamente los signos indirectos como la dilatación de la vía biliar o del conducto pancreático son los únicos indicadores de su presencia (23). En comparación, estos tumores suelen distinguirse mejor del parénquima pancreático no tumoral en la fase venosa del TC, con características similares de comportamiento con respecto a los valores de atenuación(24,25). El angio-TC permite estudiar la anatomía vascular particular de cada paciente así como valorar su afectación por el tumor a nivel arterial.

Para completar el estadiaje locorregional, la ecoendoscopia puede aportar información adicional sobre el tamaño tumoral y la presencia de adenopatías perilesionales así como valorar la afectación vascular local. Además la ecoendoscopia permite el diagnóstico histológico mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia. Si bien es cierto que en los pacientes en los que se plantea una resección de entrada y en los pacientes metastásicos, no siempre es necesaria la ecoendoscopia. Por último, la elastografía asociada a la ecoendoscopia, aporta también información útil para el diagnóstico y la evaluación de respuesta en estos tumores (20,26,27).

En la tabla 1 se destacan los resultados de estudios comparativos sobre la eficacia del TC, la ecoendoscopia y la resonancia magnética (RM) para el cáncer de páncreas.

En la práctica clínica habitual, para el diagnóstico y estadificación del ADP, se prefiere al menos el TC o tomografía por emisión de positrones (PET)-TC con  $^{18}$ -FDG o bien la combinación de ambos estudios. De hecho, la combinación de  $^{18}$ -FDG- PET-TC y TC toraco-abdomino-pélvico permite un aumento de la sensibilidad en cuanto a la

detección de la enfermedad metastásica al 87% de acuerdo con Farma et al. De los 82 pacientes estudiados en dicho estudio, los hallazgos en 18-FDG-PET TC supusieron un cambio en la actitud terapéutica en el 11% de los casos.(28)

Autor (año)	Factor analizado	Modalidad	Sensibilidad	Especificidad	Exactitud de la prueba
<b>Rösch (1991)</b> (29)	Diagnóstico	TC	77%	53%	
		Ecoendoscopia	99%	100%	
<b>Soriano (2004)</b> (30)	Locorregional	TC	66%	100%	74%
		Ecoendoscopia	44%	100%	62%
		RM	53%	100%	68%
	Ganglios	TC	37%	79%	62%
		Ecoendoscopia	36%	87%	65%
		RM	15%	93%	61%
	Afectación vascular	TC	67%	94%	83%
		Ecoendoscopia	42%	97%	76%
		RM	59%	84%	74%
	Metástasis	TC	55%	96%	88%
		Ecoendoscopia	0%	100%	85%
		RM	30%	95%	83%

**Tabla 1.** Estudios comparativos sobre la eficacia del TC, la ecoendoscopia y la RM para el cáncer de páncreas. Tabla adaptada del estudio (20).

La resonancia magnética (RM) también tiene una alta especificidad para el diagnóstico de lesión primaria pancreática, aunque su sensibilidad puede ser más baja en comparación con las pruebas ya mencionadas y se trata de una prueba técnicamente más compleja, no siempre disponible. En la práctica clínica habitual, la RM suele emplearse para el estudio de lesiones pancreáticas dudosas, para caracterizar lesiones hepáticas de naturaleza incierta o para estudio de la vía biliar (colangio-RM). (20)

Por otra parte, con un análisis de sangre se puede obtener información del propio tumor a través de la determinación de marcadores tumorales séricos, siendo el CA 19-9 el principal marcador tumoral para el ADP; aunque el valor del marcador tumoral Ca 19-9 al diagnóstico puede verse magnificado por la presencia de la ictericia obstructiva o ser indetectable en la población de pacientes que no presenten enzima de Lewis funcional (31). Las pruebas de función hepática, en la analítica de sangre, también permiten detectar una alteración incipiente de la vía biliar, lo que puede dar información sobre la presencia de una obstrucción biliar paucisintomática y la alteración de la función hepática también puede ser un indicador indirecto de la presencia de metástasis hepáticas.

Por último, el uso de laparoscopia exploradora para detectar metástasis no visibles en las pruebas de imagen se debe individualizar y proponer sobre todo en pacientes con factores de riesgo alto de enfermedad diseminada, como un marcador Ca 19-9 elevado (> 200-500) o tumor localmente avanzado con afectación ganglionar. (16,17)

#### 1.2.4.1 18 FDG -PET-TC

El 18-FDG PET-TC realizado al diagnóstico de la enfermedad no sólo aporta información sobre la situación inicial de la enfermedad. En los últimos años se han publicado estudios en los que revelan que determinadas características del 18-FDG PET-TC basal actúan como factor pronóstico de supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Schellenberg et al. (32) publicaron en el año 2010 un estudio con 55 pacientes con diagnóstico de ADP irresecables tratados con quimioterapia de inducción seguido de SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) pancreática. Un análisis por menorizado del PET-TC basal revela que el valor del SUV max (SUV máxima) y la carga hipermetabólica del tumor tienen una función pronóstica. La mediana de supervivencia global del grupo de pacientes con bajo SUV max (se incluye en dicho grupo todos los pacientes con un SUV max menor a la mediana del SUV max del grupo analizado) fue de 15,3 meses versus 9,8 meses del grupo de pacientes con alto SUV max ( $p < 0,01$ ) (Ver figura 3). Al agrupar a los pacientes en 3 grupos según el SUV max (SUV max < 5, SUV max 5-10, SUV max > 10) la mediana de supervivencia global fue de 17,7 vs 9,5 vs 6,4 meses respectivamente ( $p < 0,001$ ) Ver figura 4. Dholakia et al. (33) publican en 2014 un estudio con 32 pacientes que corrobora el concepto de que a mayor volumen de carga tumoral hipermetabólica peor supervivencia global.

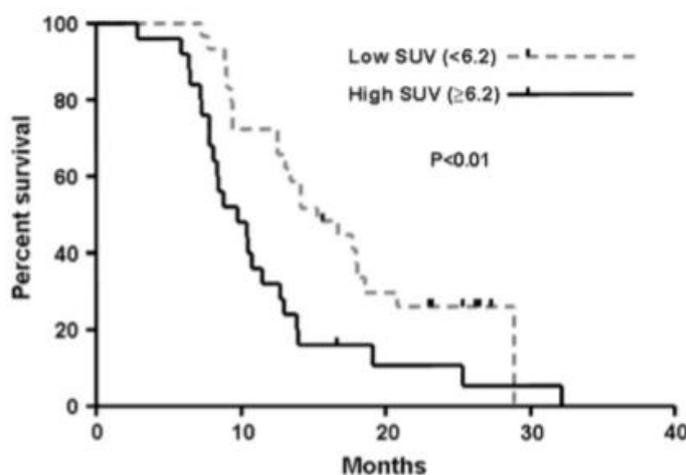


Fig. 2. Overall survival of patients stratified by maximum standardized uptake value (SUVmax) above and below the median ( $p < 0.01$ ).

**Figura 3.** Gráfica de supervivencia global tomada del estudio de Schellenberg (32)

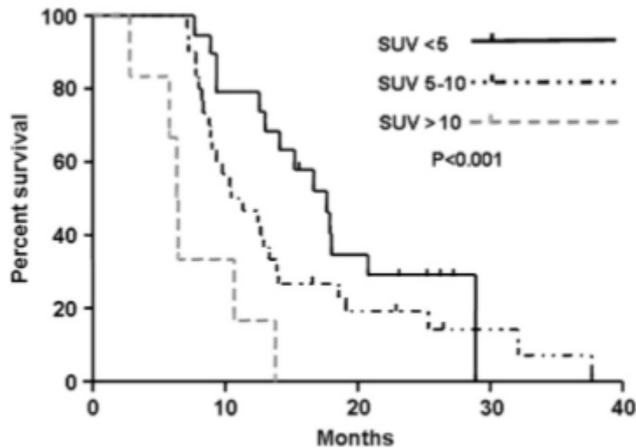


Fig. 5. Overall survival of patients stratified by clinical maximum standardized uptake value (SUVmax) cutoffs of <5, 5–10, or >10 ( $p < 0.01$ ).

Figura 4. Gráfica de supervivencia global tomada del estudio de Schellenberg (32)

#### 1.2.4.2 Elastografía

La ecoendoscopia digestiva alta permite el estudio del páncreas y es una de las pruebas más utilizadas para el diagnóstico inicial del ADP ya que no solo permite un estudio por imagen sino que permite guiar una PAAF (Punción Aspiración con Aguja Fina) o biopsia, para obtener un diagnóstico citológico/histológico de la lesión, que sería la demostración definitiva de malignidad de una lesión sólida localizada en el páncreas. Sin embargo, la sensibilidad de la citología es limitada y a pesar de los progresos en los últimos años, sigue habiendo falsos negativos hasta en el 20 - 40% de las punciones, según algunos estudios (34,35).

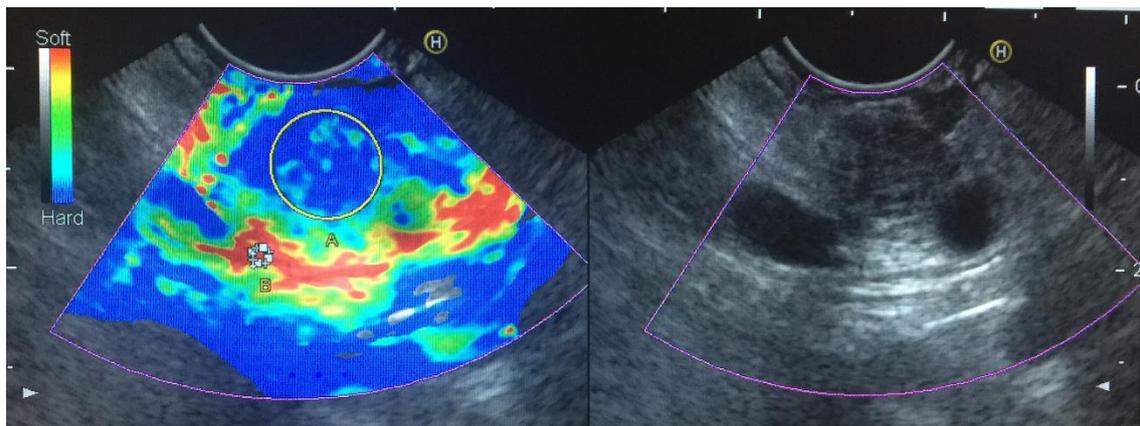


Figura 5. Elastografía por ecoendoscopia. A la izquierda la imagen de la ecoendoscopia donde se observa una imagen nodular en la zona central de la imagen y a la derecha, la elastografía de la lesión que se caracteriza por ser una zona de color verde-azulado (mezcla de azul y verde) correspondiente al ADP.

La elastografía endoscópica, es una prueba de imagen adicional que se puede obtener durante la ecoendoscopia, y que permite estudiar la elasticidad de los tejidos, lo que puede tener una traducción histopatológica, ya que algunos estudios han reseñado el papel de esta prueba en el diagnóstico diferencial de lesiones sólidas en páncreas (26,36,37). En una elastografía se observa un mapa de colores (rojo - verde - azul) de acuerdo a la elasticidad o rigidez del tejido. Las zonas de color azul corresponden a tejidos de mayor rigidez, las zonas de color rojo a las zonas de menor rigidez, mientras que las zonas de color verde presentan una rigidez intermedia. Para que la prueba sea cuantitativa, se ha creado el valor SR (del inglés, Strain Ratio) (38), un cociente entre dos valores obtenidos de una zona del páncreas que contiene el tumor y una zona del páncreas no patológico de baja rigidez. El tejido pancreático normal suele tener un patrón de elastografía caracterizado por un color verde homogéneo, mientras que el tejido tumoral del ADP suele manifestarse como una zona de mayor rigidez, conformado por una zona heterogénea parcheada de color azul y verde (ver figura 5). En el estudio de Iglesias et al. la media del valor SR era claramente diferente para el tejido pancreático normal, para masas inflamatorias y para el ADP. Para dicho estudio, la media de SR para ADP fue de 18,12 (95% IC 16,03 - 20,21) (39). La sensibilidad de la elastografía para el diagnóstico de tumores sólidos de páncreas tiene en su mayoría una alta sensibilidad que puede oscilar entre 92,3 - 100% y una especificidad del 65 - 92%(27).

### 1.2.5 Estadificación

Según el tamaño del tumor primario, la afectación de los ganglios linfáticos y la presencia o no de metástasis a distancia, el ADP se clasifica igual que otros tumores según la estadificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). La peculiaridad del ADP es que para tumores no metastásicos, quizás la clasificación según la resecabilidad del tumor es incluso más importante que la clasificación TNM puesto que separa a los pacientes resecables de los que no lo son y los pacientes con tumores resecados presentan mejor pronóstico y supervivencia (6).

Para definir la resecabilidad del tumor hay que tener en cuenta la relación del tumor con respecto a las arterias (tronco celiaco, arteria mesentérica superior y la arteria hepática común) y a las venas (vena mesentérica superior y vena porta). Así, se considera un **tumor resecable** (ADP RE) cuando no existe contacto con las estructuras vasculares arteriales mayores (tronco celiaco, arteria mesentérica superior o arteria hepática) y el contacto con las venas (vena mesentérica superior y vena porta) no distorsiona su contorno y es <180°. Se considera un tumor **borderline-resecable** (ADP BR) cuando el

	Resecable	Borderline resecable	Irresecable/localmente avanzado
<b>VMS/VP</b>	No contacto/afectación $\leq 180^\circ$	Contacto/Infiltración ( $\geq 180^\circ$ ) reconstruible	No reconstruible
<b>AMS</b>	No contacto/afectación	Infiltración ( $\leq 180^\circ$ )	Infiltración ( $\geq 180^\circ$ )
<b>AHC</b>	No contacto/afectación	Contacto o corto segmento con infiltración	Largo segmento con infiltración
<b>Tronco celiaco</b>	No contacto/afectación	No contacto/infiltración	Contacto

**Tabla 2.** Resecabilidad tumoral en el ADP. AMS: arteria mesentérica superior, AHC: arteria hepática común, VMS: vena mesentérica superior, VP: vena porta (40).

contacto con las venas es  $> 180^\circ$ , pero son reconstruibles y cuando el grado de afectación de la arteria mesentérica superior (AMS) es  $< 180^\circ$  o existe contacto o afectación de un segmento corto de la arteria hepática (AHC). Se considera que un tumor es **irresecable** cuando la afectación venosa no es reconstruible, la afectación de la AMS es  $> 180^\circ$ , el segmento de afectación de la AHC es largo o existe contacto con el tronco celiaco (41).

### 1.3 Tratamiento del adenocarcinoma de páncreas

#### 1.3.1 Cirugía

A día de hoy, la resección quirúrgica con intención curativa sigue siendo el tratamiento de elección en pacientes con ADP resecables no metastásicos. Numerosos estudios prospectivos y aleatorizados se han realizado sobre el papel de la cirugía en el ADP y existe al menos un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo en Japón, con 42 pacientes, que comparó la cirugía exclusiva versus radio-quimioterapia en pacientes con tumores resecables, y el grupo quirúrgico obtuvo mejor supervivencia ( $p < 0,03$ ) que el grupo tratado con radio-quimioterapia exclusiva (radioterapia con fraccionamiento convencional y quimioterapia basada en 5-FU concomitante) (42).

Para los tumores localizados resecables de páncreas, la técnica quirúrgica que se plantea con intención curativa depende de la localización anatómica del tumor. La duodenopancreatectomía o técnica de Whipple, es la técnica quirúrgica indicada para los tumores de páncreas localizados en la cabeza, cuello o proceso uncinado. Requiere la resección parcial del duodeno, el conducto biliar, los ganglios linfáticos locorreregionales y a veces parte del estómago. Para los tumores localizados en cuerpo y cola de páncreas está indicado una pancreatectomía distal con resección en bloque del bazo para asegurar una linfadenectomía apropiada. Estas cirugías pueden ser abiertas, laparoscópicas o robóticas. Bien es cierto que la duodenopancreatectomía cefálica mínimamente invasiva es técnicamente más exigente en comparación con la pancreatectomía parcial del cuerpo y cola de páncreas. Existen ya estudios comparativos que refieren menor estancia hospitalaria y similar resultado oncológico de la cirugía mínimamente invasiva frente a la cirugía abierta tradicional (43–45). En tumores metastásicos o localmente avanzados no resecables, la cirugía paliativa para la desobstrucción de la vía biliar o del tránsito intestinal (gastroyuyenostomía) puede tener un papel en pacientes seleccionados.

La mortalidad relacionada con la cirugía tras duodenopancreatectomía es <5% en los centros con experiencia y gran volumen de casos, sin embargo la morbilidad sigue siendo alta (aproximadamente 40%). Las complicaciones más frecuentes incluyen: fístula pancreática (tanto en la cirugía de Whipple como en la pancreatectomía distal), retraso en el vaciamiento gástrico e infección de la herida quirúrgica. (46)

Según datos publicados en series de largo seguimiento, pacientes con ADP tratados en el periodo de los años 2000, presentan una supervivencia media tras la resección quirúrgica de aproximadamente 18 meses y una supervivencia a 1 año y a 5 años de 65-68% y 18% respectivamente (46,47). Hay que destacar que muchos de estos pacientes recibieron tratamiento adyuvante tras la cirugía.

Los factores pronósticos de larga supervivencia tras la cirugía pueden agruparse en factores patológicos y factores clínicos. Los parámetros patológicos de buen pronóstico son: el tamaño del tumor menor de 3cm, ganglios linfáticos negativos, margen de resección negativo (R0) y la diferenciación celular moderada o bien diferenciada (46).

Con respecto a la definición de la resección R0 en las cirugía de cáncer de páncreas, tal como refleja la revisión publicada por Schlitter y Expósito en 2010 (48) ha existido mucha controversia y ausencia de un consenso al respecto. Clásicamente las guías americanas siguen la regla de que una resección R0 es margen de 0 mm mientras que las guías británicas siguen la regla de margen de 1mm. Estas controversias llevan a que puede haber mucha discrepancia en el porcentaje de cirugías con resección R0 o R1 desde 17%

al 85%. (48). Hoy en día, ya hay estudios que indican que la resección R0 con márgenes >1mm tiene mejor supervivencia que la resección R1 <1mm (49).

En el estudio de Berger publicado en el año 2006, se estudió la importancia del valor de Ca19-9 postquirúrgico. Todos los pacientes recibieron quimioterapia y radioquimioterapia adyuvante y se testó el nivel de Ca19-9 postquirúrgico antes de iniciar tratamiento adyuvante. Pacientes con niveles de Ca 19-9  $\geq$  180 U/mL tuvieron peor supervivencia que los que tenían niveles más bajos de Ca19-9. (50)

### **1.3.2 Quimioterapia**

La quimioterapia se emplea en todos los estadios del ADP incluyendo tratamiento neoadyuvante, adyuvante, o como tratamiento para tumor irresecable, enfermedad metastásica o recurrencia.

#### **1.3.2.1 Quimioterapia adyuvante**

Se recomienda quimioterapia adyuvante para todos los pacientes que se hayan recuperado de la cirugía y que no haya recibido tratamiento neoadyuvante. Para los pacientes que haya recibido tratamiento neoadyuvante, la indicación de tratamiento sistémico adyuvante va a depender de la respuesta al tratamiento recibido previo a la cirugía.

A lo largo de las últimas décadas, ha habido al menos 12 (51–63) estudios prospectivos y aleatorizados que han ido asentando la base de la quimioterapia adyuvante. De estos estudios, 6 han demostrado aumento de supervivencia global (SG) y han supuesto cambios en el manejo del tratamiento postquirúrgico de los pacientes con ADP. En Europa, sobre todo el estudio ESPAC-1 (55) del Grupo de Estudio Europeo del Cáncer de Páncreas (European Study Group for Pancreatic Cancer) asentó las bases para la administración de la quimioterapia adyuvante con 5-FU en monoterapia. En el año 2013, la publicación del estudio CONKO-001 (60) puso de manifiesto un ligero aumento de la supervivencia de los pacientes tratados con gemcitabina en monoterapia versus observación. La peculiaridad de este estudio es que, aunque el aumento de la mediana de supervivencia fue muy modesto, 22,8 vs 20,2 meses a favor del brazo experimental, había un incremento del 10% en supervivencia a 5 años y del 5% en la supervivencia a 10 años, lo que sugiere que un grupo pequeño de pacientes pueden ser largos supervivientes gracias a este fármaco. El estudio ESPAC-4 (61) publicado en el año 2017 establece un nuevo esquema de tratamiento combinado. El brazo de tratamiento combinado gemcitabina + capecitabina demostró un aumento de la mediana de

supervivencia (28,0 vs 25,5 meses,  $p=0,032$ ) frente al brazo de gemcitabina en monoterapia con un aumento de supervivencia del 10% a 5 años (30% vs 20%).

En el año 2018 se publicaron los resultados del estudio PRODIGE 24-ACCORD (63) con resultado de SG del brazo experimental, FOLFIRINOX modificado (oxaliplatino, irinotecan, leucovorín y 5-FU), muy superior al resultado obtenido con la gemcitabina en monoterapia. Hoy en día, éste es el nuevo esquema de tratamiento combinado como tratamiento adyuvante, aunque sólo reservado para pacientes con un ECOG 0-1 puesto que se trata de un tratamiento con mayor perfil de efectos secundarios en comparación con la gemcitabina en monoterapia.

Nombre estudio	año	N	Esquema de tratamiento testado	SG (meses)	P
<b>GITSG</b>	1985	43	RT (40 Gy en régimen de split course: 20 Gy cada curso de RT con 2 semanas de descanso entre ambos) y QT (5-FU los días 1 - 3 de cada curso de RT concomitante) + bolo de 5-FU (500 mg/m <sup>2</sup> semanal) de mantenimiento durante 2 años vs observación.	20 vs 11	0,04
<b>Bakkevold et al</b>	1993	61	AMF (doxorrubicina, mitomicina C y 5-FU) x 6 ciclos vs observación.	23 vs 11	0,04
<b>EORTC</b>	1999	218	RT (40 Gy en régimen de split course: 20 Gy cada curso de RT con 2 semanas de descanso entre ambos) y QT (5-FU in infusión continua D1-5 de cada curso de RT, dosis total 125mg/m <sup>2</sup> ) vs observación	24,5 vs 19,2	0,5
<b>ESPAC-1</b>	2004	289	RTQT (40 Gy en 2 cursos de 20 Gy, split-course, concomitante con 5-FU bolo 500mg/m <sup>2</sup> D1-D3 )+ QT (bolo leucovorín 20mg/m <sup>2</sup> + bolo de 5-FU 425mg/m <sup>2</sup> por 5 días cada 28 días x 6 ciclos) vs QT exclusiva (bolo leucovorín 20mg/m <sup>2</sup> + bolo de 5-FU 425mg/m <sup>2</sup> por 5 días cada 28 días x 6 ciclos) vs RTQT exclusiva (40 Gy en 2 cursos de 20 Gy, split-course, concomitante con 5-FU bolo 500mg/m <sup>2</sup> D1-D3 ) vs observación.	20,1 vs 15,5	0,01
<b>Kosuge et al</b>	2006	89	5-FU (infusión continua 500mg/m <sup>2</sup> x 5 días) + cisplatino (80mg/m <sup>2</sup> D1 de cada ciclo) x 2 ciclos vs observación	12,5 vs 15,8	0,9
<b>ESPAC-3</b>	2010	1088	Gemcitabina (1000mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15 cada 4 semanas) vs 5-FU (bolo de ácido fólico 20mg/m <sup>2</sup> +bolus 5FU 428mg/m <sup>2</sup> D1-D5 cada 28 días) durante 6 ciclos.	23,6 vs 23,0	0,4
<b>RTOG 9704</b>	2011	451	Un ciclo de 5-FU infusión continua 250mg/m <sup>2</sup> /día + 5-FU (250mg/m <sup>2</sup> /día) en infusión continua concomitante con RT 50,4 Gy + 2 ciclos de 5-FU de mantenimiento (infusión continua 250mg/m <sup>2</sup> /día durante 4 semanas y 2 semanas de descanso) vs Gemcitabina (1000mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15 cada 4 semanas) + 5-FU (250mg/m <sup>2</sup> /día) en infusión	18,7 vs 17,3	0,9

			continua concomitante con RT 50,4 Gy + 3 ciclos de gemcitabina (1000mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15 cada 4 semanas).		
<b>IFN-α2b</b>	2012	132	RTQT (5-Fu 200 mg/m <sup>2</sup> diaria en infusión continua + cisplatino 30 mg/m <sup>2</sup> por semana + 3 millones de unidades de IFN -2b 3 veces a la semana + RT 50,4 Gy en 28 fracciones, seguido de 2 ciclos de 5-FU en infusión continua) vs 5-FU 6 ciclos (ácido fólico 20mg/m <sup>2</sup> + 5-FU 425 mg/m <sup>2</sup> en bolo, desde D1 a D5 cada 28 días).	26,5 vs 28,5	0,99
<b>CONKO-001</b>	2013	368	Gemcitabina (1000mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15 cada 4 semanas) por 6 ciclos vs observación.	22,8 vs 20,2	0,01
<b>ESPAC-4</b>	2017	732	Gemcitabina (1000mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15 cada 4 semanas) por 6 ciclos vs Gemcitabina + capecitabina (1660mg/m <sup>2</sup> ) cada 21 días seguido de 1 semana of por 6 ciclos.	25,5 vs 28	0,03
<b>CONKO-005</b>	2017	436	Gemcitabina 1000mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15 cada 4 semanas por 6 ciclos.+erlotinib 100mg/día vs Gemcitabina 1000mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15 cada 4 semanas por 6 ciclos.	24,5 vs 26,5	0,6
<b>PRODIGE 24</b>	2018	493	FOLFIRINOX modificado (oxaliplatino 85mg/m <sup>2</sup> , irinotecan 180mg/m <sup>2</sup> reducido a 150mg/m <sup>2</sup> tras análisis de seguridad, leucovorín 400mg/m <sup>2</sup> , fluoruracilo 2400mg/m <sup>2</sup> cada 2 semanas) vs Gemcitabina 1000mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15 cada 4 semanas por 6 ciclos.	54,4 vs 35	0,03

**Tabla 3.** Ensayos clínicos de tratamiento adyuvante en ADP. SG: supervivencia global; RT: radioterapia; QT: quimioterapia; 5-FU: 5-fluorouracilo; D: día; RTQT: radio-quimioterapia

### 1.3.2.2 Quimioterapia en ADP localmente avanzados irresecables

La SG descrita en pacientes con ADP localmente avanzado irresecables es de aproximadamente 7 - 15 meses de acuerdo a los datos obtenidos en series prospectivas largas (4). El tratamiento de estos pacientes debe perseguir tanto mejorar el control local de la enfermedad como su control sistémico para lograr una mejor supervivencia. Ha habido muchos estudios clínicos aleatorizados y no aleatorizados desde los años 80 del siglo pasado que han estudiado el papel de la quimioterapia, la radioterapia y la combinación de las distintas modalidades de tratamiento. Al interpretar los resultados de muchos de estos estudios hay que tener en cuenta el factor tiempo, ya que modificaciones en la estadificación del tumor, la selección de los pacientes y los avances

tecnológicos a lo largo de los años pueden haber influido en la eficacia del tratamiento de radio-quimioterapia aplicado. De acuerdo a las Guías Clínicas de la NCCN (17) y extrapolando los datos obtenidos en enfermedad metastásica, hoy en día los esquemas de quimioterapia de elección son: FOLFIRINOX/FOLFIRINOX modificado o gemcitabina-nabpaclitaxel aunque la Sociedad Europea de Oncología Médica en cambio, recomienda en sus Guías Clínicas la gemcitabina en monoterapia (16). En el caso de pacientes con mal estado físico, se puede optar por gemcitabina en monoterapia y en su defecto, capecitabina o 5-FU.

Administrar de entrada quimioterapia de inducción según el performans status (preferiblemente poliquimioterapia), seguido de radio-quimioterapia con 5-FU parece la mejor combinación para el tratamiento de estos pacientes con tumores localmente avanzados irresecables (4). El papel de la radioterapia será revisado más adelante en el apartado "Radioterapia convencional: neoadyuvante y radical".

### **1.3.2.3 Quimioterapia en ADP metastásicos**

Desafortunadamente, la mitad de los pacientes con ADP son metastásicos al diagnóstico y la supervivencia esperada para estos pacientes es muy corta a pesar de los avances de las últimas décadas.

El tratamiento de elección para estos pacientes con tumores metastásicos durante mucho tiempo fue 5-FU en monoterapia, con resultados de respuesta muy pobres. La publicación en 1997 de un estudio prospectivo y aleatorizado que testaba la gemcitabina en monoterapia frente a 5-FU (64) objetivó un incremento de SG fue de apenas 5 semanas a favor de la gemcitabina, pero el beneficio clínico en cuanto al control del dolor, el estado general y el peso del paciente, fue claramente superior en el grupo experimental. Además la supervivencia a 1 año también fue mayor para los pacientes tratados con gemcitabina (18% vs 2%). A partir de ese momento, la gemcitabina fue el tratamiento de primera línea para tumores localmente avanzados irresecables y para enfermedad metastásica en el ADP.

En los años sucesivos se realizaron numerosos estudios basados en la combinación de diferentes fármacos con la gemcitabina sin resultados clínicamente relevantes hasta que en el año 2013, se publicó el estudio MPACT (65) que compara gemcitabina-nabpaclitaxel frente a la gemcitabina en monoterapia obteniendo resultados de mejoría significativa de SG con la combinación.

Nombre estudio	año	N	Esquema de tratamiento testado	SG (meses)	P
<b>Burris et al</b>	1991	126	Gemcitabina 1000mg/m <sup>2</sup> semanal por 7 semanas seguido de semana de descanso y después D1, D8, D15 en ciclos de 4 semanas vs bolo de 5-FU 600mg /m <sup>2</sup> semanal	5,65 vs 4,41	0,0025
<b>PRODIGE 4</b>	2011	342	FOLFIRINOX (oxaliplatino 85mg/m <sup>2</sup> , irinotecan 180mg/m <sup>2</sup> , leucovorin 400mg/m <sup>2</sup> , 5-FU 400mg/m <sup>2</sup> en bolo seguido de 5-FU 2400mg/m <sup>2</sup> in infusión continua a pasar en 46 horas cada 2 semanas) vs gemcitabina (1000mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15 cada 4 semanas).	11,1 vs 6,8	0,001
<b>MPACT</b>	2013	861	Gemcitabina 1000mg/m <sup>2</sup> + nab-paclitaxel 125mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15 cada 28 días vs gemcitabina sola.	8,5 vs 6,7	0,001

**Tabla 4.** Estudios destacados de quimioterapia para ADP metastásico. D: día; 5-FU: 5 fluorouracilo.

En el año 2011 también se publicó el estudio PRODIGE 4/ACCORD 11 (66) en el que FOLFIRINOX demostró mayor eficacia frente a gemcitabina en monoterapia; bien es cierto que el brazo experimental tuvo mayor toxicidad hematológica, digestiva (diarrea) y neuropatía sensorial, aunque no parecían repercutir en la calidad de vida de los pacientes.

#### 1.3.2.4 Quimioterapia neoadyuvante en ADP

Aunque anteriormente hemos resaltado el papel de la cirugía como única opción de tratamiento curativa en el ADP no metastásico, la supervivencia de este grupo de pacientes sigue siendo corta por lo que en las últimas décadas cada vez se estudia más el papel que pueda tener el tratamiento neoadyuvante en ADP no metastásico. Las potenciales ventajas de la neoadyuvancia son: el tratamiento precoz de las micrometástasis no detectables por las actuales pruebas de imágenes; la identificación de pacientes con tumores rápidamente progresivos en los que el tratamiento a nivel del tumor primario no va a proporcionar beneficio debido a su mal pronóstico y la disminución del tamaño del tumor primario para lograr un mayor grado de resección R0. Esta última hipótesis es de especial importancia en los tumores inicialmente estadificados como borderline (ADP BR) o irresecable (ADP IRE) puesto que ya hay estudios, en concreto, dos meta-análisis (Gillen et al con 4.394 pacientes y Assifi et al con 536 pacientes) que demostraron que, la supervivencia tras la cirugía del tumor primario de los pacientes inicialmente ADP BR o ADP IRE son similares a los que son

inicialmente ADP RE y hasta un tercio de estos tumores se convierten en ADP RE tras neoadyuvancia. (67,68)

La neoadyuvancia incluye quimioterapia de inducción, radio-quimioterapia preoperatoria o una combinación de ambos. En esta sólo sección vamos a detallar la quimioterapia de inducción ya que la radioterapia o radio-quimioterapia preoperatoria se discutirán en otros apartados más adelante en “Radioterapia neoadyuvante y radical” y “SBRT neoadyuvante y radical”.

Tinchon et al. publicaron en el año 2013 uno de los primeros estudios de tratamiento con FOLFIRINOX con intención neoadyuvante. Se trata de un estudio retrospectivo con 12 pacientes con ADP borderline resecable u oligometastásicos tratados con FOLFIRINOX. Diez de los 12 pacientes presentaron una respuesta suficientemente significativa del tumor como para permitir llevarse a cabo la resección quirúrgica del tumor primario y de las metástasis hepáticas. Había una mejor SG y SLP (supervivencia libre de progresión) en los pacientes con respuesta objetivable del tumor a la quimioterapia y sometidos a cirugía, aunque los autores no encontraron resultados estadísticamente significativos (69).

Tanto las Guías Clínicas de la NCCN como las de la ESMO coinciden en que para los ADP BR la secuencia ideal de tratamiento parece ser quimioterapia de inducción (FOLFIRINOX o gemcitabina-nab-paclitaxel, ya que no hay estudios comparativos entre estos dos esquemas) seguido de radio-quimioterapia con posterior re-estadificación tras el tratamiento. Aunque aún no haya datos suficientes, las Guías Clínicas de la NCCN incluso permite valorar la opción de tratamiento neoadyuvante en tumores resecables de entrada (16,17).

A principios de este año, Oba et al. (70) publicaron una revisión sistemática sobre el papel del tratamiento neoadyuvante en el cáncer de páncreas. Con respecto al efecto de la quimioterapia neoadyuvante exclusiva sobre la resecabilidad y la resección R0 del adenocarcinoma de páncreas, se dispone sobre todo de estudios retrospectivos o ensayos clínicos fase I – II. En los estudios que utilizan FOLFIRINOX como tratamiento neoadyuvante se encuentran ratios de resección quirúrgica que oscila entre el 51 – 100% para los tumores borderline resecables y entre el 13 – 61% en los tumores localmente avanzados. El porcentaje de resección R0 oscila a su vez entre el 41 – 100%. En el meta-análisis de Petrelli et al. (71) se describen resultados similares. En esta meta-análisis, no se han excluido a los pacientes que han recibido radioterapia neoadyuvante que puede incluir radioterapia convencional o incluso SBRT, de modo que se trata de una meta-análisis poco homogéneo desde el punto de vista del tratamiento radioterápico. En este análisis se incluyen 253 pacientes de 13 estudios diferentes con diagnóstico de ADP

borderline resecable o localmente avanzado. El 43% de los pacientes fueron sometidos a cirugía y se alcanzó una tasa de resección R0 en el 85% de los pacientes. Siendo el ratio de resección R0 del 63,5% (95% CI, 49%–76%) en los tumores borderline resecables y del 22,5% (95% CI, 13.3–35.4) en los tumores localmente avanzados. Los estudios neoadyuvantes realizados con gemcitabina y nab-paclitaxel son menos numerosos. El estudio de Hammel et al (72), ensayo clínico fase II, muestra una ratio de resección del 15% y una resección R0 del 44%, siendo todos ellos ADP localmente avanzados. Ver tabla 5.

Nombre estudio	N total	Esquema de quimioterapia	N		Ratio resección (%)		Ratio R0 (%)	
			BL	LA	BL	LA	BL	LA
<b>Peddi (2012)</b> (73)	61	FOLFIRINOX	4	19	100	21 <sup>a</sup>		
<b>Tinchon (2013)</b> (69)	12	FOLFIRINOX	12	0	83			
<b>Gunturu (2013)</b> (74)	35	FOLFIRINOX	0	16		13		
<b>Nitsche (2015)</b> (75)	14	FOLFIRINOX	0	14		29		75
<b>Hackert (2016)</b> (76)	125	FOLFIRINOX		64		61		41
<b>Yoo (2017)*</b> (77)	18	FOLFIRINOX	18		67		75	
<b>Barendoim (2018)</b> (78)	53	FOLFIRINOX	23	30	87	10	100	100
<b>Byun (2019)</b> (79)	337	FOLFIRINOX	67	135	51	14	79	79
<b>Kunzmann (2013)*</b> (80)	8	Gemcinabina+nabpaclitaxel seguido de FOLFIRINOX		8		37		100
<b>Reni (2016)*</b> (81)	24	Gemcinabina+nabpaclitaxel con capecitabina+cisplatino	6	18	25		50	
<b>Hammel (2018)*</b> (72)	107	Gemcinabina+nabpaclitaxel		107		15		44
<b>Reni (2018)*</b> (82)	54	Gemcinabina+nabpaclitaxel ±(capecitabina+cisplatino)	25	29		32		44

**Tabla 5.** Estudios destacados de quimioterapia neoadyuvante en ADP no metastásico.

\*: estudio prospectivo. <sup>a</sup> Estos pacientes han recibido además radioterapia antes de la cirugía.

Con respecto al grado de regresión tumoral en respuesta al tratamiento de FOLFIRINOX neoadyuvante, en el estudio de Nitsche et al. (75), de los 4 pacientes con ADP LA

operados, se obtuvo un caso de regresión tumoral grado IV según el sistema de grado de regresión tumoral de Evans, es decir respuesta patológica completa (25%), sin datos de células tumorales viables, un caso de regresión tumoral grado 1 con respuesta patológica pobre (25%) lo que supone una destrucción <10% de las células tumorales y dos casos de respuesta patológica grado IIa, que corresponde a una destrucción tumoral del 10 - 50% (50%). En el estudio de Yoo et al. (77), de los pacientes operados, un 42% (5 pacientes) obtuvieron una respuesta moderada, un 58% (7 pacientes) una respuesta pobre al tratamiento neoadyuvante según el sistema de clasificación del colegio Americano de Patólogos (College of American Pathologists). En el estudio de Barenboim et al. (78), se ha obtenido un 13% (3 pacientes) de respuesta patológica completa (TRG 0) y un 13% de respuesta patológica marcada (TRG 1). En el estudio de Byun et al (79) se ha clasificado el grado de respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante de acuerdo al sistema del Colegio Americano de Patólogos. En un 31,6% se ha logrado un grado 1, un 29,8% grado 2 y un 35,1% grado 3 de respuesta, con 2 pacientes con respuesta patológica completa. Un 5% de los pacientes de este último estudio recibió radioterapia justo antes de la cirugía, y en su conjunto hasta un 33% de los pacientes del estudio recibió radioterapia en algún momento del tratamiento.

Como se puede observar, los datos de resección, resección R0 y de respuesta patológica tras tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, presentan una variación considerable según las series.

Recientemente, un estudio retrospectivo publicado por Wittmann (83) en abril de 2020, compara, en 341 pacientes, los resultados de la quimioterapia neoadyuvante, la radioterapia neoadyuvante y la radio-quimioterapia neoadyuvante en términos de respuesta patológica, concluyendo que la quimioterapia exclusiva presenta menor respuesta patológica comparado con radioterapia exclusiva o radio-quimioterapia neoadyuvante. Además los pacientes que presentan una respuesta patológica completa presentan mejor supervivencia global, de modo que a su criterio, la radio-quimioterapia neoadyuvante es la mejor opción de tratamiento neoadyuvante en cáncer de páncreas.

### **1.3.3 Radioterapia**

La radioterapia es junto con la cirugía y la quimioterapia armas fundamentales en la lucha contra el cáncer, ya que aproximadamente el 50% de todos los pacientes oncológicos se benefician de la radioterapia a lo largo de su enfermedad y ésta contribuye en el 40% de su curación (84).

En el caso de del cáncer de páncreas el papel de la radioterapia ha sido controvertido, hasta que avances tecnológicos recientes en la delimitación del tumor, la aparición de nuevas técnicas de irradiación como la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) o la radioterapia volumétrica (VMAT) y sistemas de Radioterapia Guiada por Imagen (IGRT) han permitido administrar con seguridad, dosis más efectivas sobre el tumor.

Hasta la fecha, muchos de los estudios clínicos aleatorizados que han cuestionado el papel de la radioterapia se han realizado con técnicas de irradiación obsoletas y con esquemas de dosis subóptimos, que incluían fraccionamientos convencionales con dosis por fracción de 1,8 - 2 Gy/día/ 5 días por semana, y dosis totales en la mayoría de los estudios no superiores a 50 Gy.

### **1.3.3.1 Radioterapia adyuvante**

En las últimas décadas se ha evaluado la eficacia de la radio-quimioterapia adyuvante en diferentes estudios aleatorizados.

El estudio GITSG (Gastrointestinal Tumor Study Group) 91-73 del año 1985 fue el primer ensayo clínico que demostró aumento de la mediana de supervivencia en pacientes tratados con radio-quimioterapia tras cirugía. Comparó el papel de la adyuvancia de la combinación de radioterapia convencional (dosis de 40 Gy en régimen de split course: 20Gy cada curso de RT con 2 semanas de descanso entre ambos con 5-FU concomitante los días 1 - 3 de cada curso) seguido de quimioterapia de mantenimiento (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> semanal durante 2 años) versus la observación tras la cirugía. La supervivencia a 2 años fue mayor en el brazo de radio-quimioterapia (42 versus 15%) y asentó las bases de indicación de este esquema de tratamiento adyuvante en EEUU (51).

Otro estudio aleatorizado, el EORTC 40891 (53) publicado en el año 1999 comparó también la radio-quimioterapia (radioterapia 40 Gy en split course en 2 cursos de 20 Gy con 2 semanas de descansos entre ambos, combinada con quimioterapia basada en 5-FU en infusión continua) frente a la observación. Este estudio obtuvo resultados negativos, lo que estableció en que Europa el tratamiento adyuvante en el cáncer de páncreas se hiciera exclusivamente con quimioterapia frente a radio-quimioterapia. Sin embargo, este estudio tiene algunos puntos de crítica. Del total de 218 pacientes reclutados, 114 (55%) pacientes tenían diagnóstico de cáncer de páncreas mientras que el resto correspondían a ampulomas. Si se analiza sólo el grupo de cáncer de páncreas, hasta un 20% de los pacientes del brazo experimental no llegaron a recibir tratamiento por diversas causas y sólo en el grupo de tumores de cabeza de páncreas, la mediana de

supervivencia fue de 17,1 meses versus 12,6 meses, a favor del tratamiento adyuvante (p=0,099).

El estudio ESPAC-1 fue el siguiente estudio clínico aleatorizado con resultados negativos para la radio-quimioterapia adyuvante. Comparaba 4 brazos de tratamiento: radio-quimioterapia seguido de quimioterapia, quimioterapia exclusiva, radio-quimioterapia exclusiva y observación, y obtuvo resultados a favor de la quimioterapia adyuvante (SG 20,1 meses vs 15,5 meses; p=0,009). El estudio fue criticado por la complejidad de su diseño y el uso de radioterapia subóptima (esquema de tratamiento split course, sin controles de calidad centralizados, un 9% de violación de protocolo y un porcentaje de recaída local extremadamente alto [62%] en comparación con otros estudios).

Nombre estudio	año	N	Esquema de tratamiento testado	SG (meses)	P
<b>GITSG<sup>2</sup></b>	1985	43	RT (40 Gy en régimen de split course: 20Gy cada curso de RT con 2 semanas de descanso entre ambos) y QT (5-FU los días 1 - 3 de cada curso de RT concomitante) + bolo de 5-FU (500 mg/m <sup>2</sup> semanal) de mantenimiento durante 2 años vs observación.	20 vs 11	0,04
<b>EORTC<sup>2</sup></b>	1999	218	RT (40 Gy en régimen de split course: 20Gy cada curso de RT con 2 semanas de descanso entre ambos) y QT (5-FU in infusión continua D1-5 de cada curso de RT, dosis total 125mg/m <sup>2</sup> ) vs observación	24,5 vs 19,2	0,5
<b>ESPAC-1<sup>2</sup></b>	2004	289	RTQT (40 Gy en 2 cursos de 20 Gy, split-course, concomitante con 5-FU bolo 500mg/m <sup>2</sup> D1-D3 )+ QT (bolo leucovorin 20mg/m <sup>2</sup> + bolo de 5-FU 425mg/m <sup>2</sup> por 5 días cada 28 días x 6 ciclos) vs QT exclusiva vs RTQT exclusiva vs observación.	20,1 vs 15,5	0,01
<b>SEER 2007<sup>1</sup></b>	2007	3.008	RT vs no RT.	17vs 12	0,0001
<b>Mayo Clinic<sup>1</sup></b>	2008	472	RT (50,4 Gy en 28 fracciones) QT (5 FU) vs observación	25,2 vs 19,2	0,001
<b>Johns Hopkins<sup>2</sup></b>	2008	616	RTQT (5-FU) no adyuvancia.	21 vs 14	0,001
<b>Johns Hopkins-Mayo Clinic Collaborative Study<sup>1</sup></b>	2010	1.092	RTQT (50,4 Gy con 5 FU concomitante) vs observación.	21,1 vs 15,5	0,01
<b>SEER 2014<sup>1</sup></b>	2014	3.314	RT vs no RT.	19 vs 14	0,001

**Tabla 6.** Estudios relevantes de radio-quimioterapia adyuvante. 1 Estudio retrospectivo. 2 Estudio de cohorte prospectivo.

Posteriormente, diferentes estudios poblacionales y series largas de pacientes de instituciones expertas en el manejo del ADP muestran resultados que confirman el beneficio de la radio-quimioterapia adyuvante (85–89) con aumento de la mediana de supervivencia y la supervivencia a 2 y 5 años, en los pacientes tratados con radioterapia frente a los que no la han recibido.

Un estudio poblacional basado en la base de datos SEER (85) en 2007 recoge 3.008 pacientes tratados entre los años 1988 – 2002. De ellos, 1267 recibieron radioterapia (el 98% de forma adyuvante) y tanto la mediana de SG (17 meses vs 12 meses) como la supervivencia a 5 años (13% vs 9,7%) fueron mayores que en el grupo de pacientes que no habían recibido radioterapia ( $p < 0,0001$ ). En el análisis multivariante la radioterapia se asoció a un aumento de supervivencia en pacientes con extensión extrapancreática y/o afectación de ganglios linfáticos ( $p < 0,01$ ), pero no en pacientes T1-2N0M0.

La Clínica Mayo publicó en 2008 la revisión de 472 pacientes con ADP no metastásico sometidos a cirugía con bordes de resección R0. Se comparó la SG de los pacientes que habían recibido radio-quimioterapia (basada en 5-FU) frente a los que no recibieron adyuvancia. La mediana de SG fue significativamente superior en el grupo de adyuvancia (25,2 meses vs 19,2 meses  $p = 0,001$ ) y la supervivencia a 2 y 5 años fue del 50% y 28% en el grupo de adyuvancia, mientras que en el grupo de no adyuvancia la SG a 2 y 5 años fue del 39% y 17% respectivamente. Entre los factores pronósticos se hallaron los ganglios linfáticos invadidos por tumor (riesgo relativo (RR) de 1,3,  $p < 0,001$ ), el alto grado histológico (RR=1,2;  $p < 0,001$ ) y el no haber recibido tratamiento adyuvante (RR=1,3;  $p < 0,001$ ). (86)

Datos publicados del Hospital Johns Hopkins sobre 616 pacientes con cáncer de páncreas resecaos, también concluyen que el grupo de pacientes tratados con radio-quimioterapia adyuvante (basado en 5-FU) tuvieron una mejor mediana de SG (21,2 meses versus 14,4 meses:  $p < 0,001$ ), una mayor SG a 2 años (43,9% versus 31,9%) y SG a 5 años (20,1% versus 15,4%) comparando con los que no recibieron tratamiento adyuvante. Los factores de peor pronóstico fueron diámetro tumoral mayor de 3 cm, grado de diferenciación tumoral 3 y 4, margen R1/2 y complicaciones postquirúrgicas (87).

Un estudio colaborativo del Hospital Johns Hopkins y la Clínica Mayo, evaluó los datos de 1.092 pacientes con ADP resecaos. Los pacientes que recibieron radio-quimioterapia adyuvante (dosis de 50,4 Gy y quimioterapia basada en 5-FU) tuvieron mejor mediana de supervivencia (21,1 meses vs 15,5 meses;  $p < 0,001$ ), mejor SG a 2 años (44,7 versus 34.6%,  $p < 0,001$ ) y mejor SG a 5 años (44.7 vs. 34.6%,  $p < 0,001$ ) (88)

En el año 2014 se publicó otro estudio poblacional en base a los datos de SEER con 3.314 pacientes, que puso de manifiesto de nuevo que la mediana de supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas resecaado que recibieron radioterapia adyuvante fue superior, 19 meses frente a los 14 meses del grupo de paciente que no la recibieron,  $p < 0,001$ .(89)

A pesar de los datos expuestos, aún existen dudas razonables sobre el beneficio de la radio-quimioterapia adyuvante, especialmente en pacientes N0 con bordes de resección R0. Para aclarar las dudas relacionadas con el papel de la radio-quimioterapia adyuvante, tendremos que esperar a los resultados del estudio fase III RTOG 0848 (ClinicalTrial.gov NCT01013649), en el que pacientes con ADP resecaados, sin evidencia de progresión de la enfermedad, tras 5 ciclos de quimioterapia adyuvante basada en gemcitabina se está aleatorizando un ciclo adicional de gemcitabina versus un ciclo adicional de gemcitabina seguido de radio-quimioterapia (50,4 Gy en 28 fracciones de 1,8 Gy concomitante con 5-FU). El objetivo primario del estudio es SG y se espera que se complete en el año 2020. Todavía no se ha publicado los resultados completos del estudio.

### 1.3.3.2 Radioterapia neoadyuvante y radical

El grupo de ADP localmente avanzado no metastásico es un grupo muy heterogéneo que abarca desde ADP BR hasta ADP irresecaable con pronósticos muy diferentes entre sí, lo que dificulta unificar su manejo clínico. A lo largo de los años se han llevado a cabo numerosos estudios con resultados discordantes entre sí y aún quedan por dilucidar muchos aspectos del tratamiento, aunque actualmente, la radio-quimioterapia concomitante con quimioterapia de inducción, ya sea con intención neoadyuvante o con intención radical, es el tratamiento estándar utilizado en muchos centros.

Nombre estudio	año	N	Esquema de tratamiento testado	SG (meses)	P
<b>GITSG</b>	1981	194	RT exclusiva (60 Gy) vs RTQT (40 Gy en régimen de split course con quimioterapia concomitante 5-FU en bolo) vs RTQT (60 Gy en régimen de split course con quimioterapia concomitante 5-FU en bolo)	5,7 vs 10,55 vs 10,1	0,04
<b>GERCOR<sup>1</sup></b>	2007	181	RTQT vs quimioterapia exclusiva	15 vs 11,7	0,0009

**Tabla 7.** Estudios comparativos relevantes de radio-quimioterapia en ADP localmente avanzados. RTQT: radio-quimioterapia; 5-FU: 5 fluorouracilo. \* Los datos originales están dados en semanas: 22,9 vs 42,2 vs 40,3. 1: estudio retrospectivo.

En 1981 se publicó el primer estudio de radio-quimioterapia que asentó las bases de la indicación del tratamiento combinado en los ADP localmente avanzados. En este estudio del GITSG se compararon 3 brazos de tratamiento: radioterapia exclusiva (60 Gy) versus radio-quimioterapia (40 Gy+5-FU en bolo) vs radio-quimioterapia (60 Gy+5-FU en bolo). Los grupos de radio-quimioterapia duplicaron la mediana de supervivencia obtenida en el grupo de radioterapia exclusiva (90).

Huguet publicó en 2007 una revisión retrospectiva de los datos obtenidos en los ensayos clínicos de GERCOR (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie), donde 181 pacientes con ADP localmente avanzados fueron tratados con quimioterapia de inducción y posteriormente aleatorizados a radio-quimioterapia frente a quimioterapia adicional exclusiva. Los pacientes tratados con radio-quimioterapia obtuvieron mejor supervivencia libre de progresión (SLP) y de SG (91).

El estudio RTOG 9812, ensayo clínico fase II, con 109 pacientes con ADP localmente avanzado, tratado con radioterapia externa (50,4 Gy) concomitante con paclitaxel semanal describe un claro aumento de SG al año (43%) y a los 2 años (13%) con respecto a las series históricas. Tres de estos pacientes presentaron llamativa reducción del tumor y fueron sometidos a cirugía (92).

Una meta-análisis reciente revisa 15 ensayos clínicos aleatorizados de radio-quimioterapia en ADP no resecables, con un total de 1.128 pacientes y concluye que los pacientes tratados con radio-quimioterapia presentaron de forma estadísticamente significativa, una mejor supervivencia a 6 y 12 meses frente a la radioterapia o la quimioterapia exclusiva. La toxicidad grado 3-4 en este grupo también fue mayor frente a los otros grupos (93).

En la práctica clínica diaria muchas veces el límite entre el tratamiento neoadyuvante y el tratamiento radical se difumina. Si después del tratamiento administrado, se logra mejorar el estadiaje del tumor, se debería intentar realizar una cirugía con intención curativa, ya que ya hay estudios en los que ponen de manifiesto que la supervivencia de los pacientes sometidos a la cirugía después de lograr una reducción del tumor es similar a la de los pacientes resecables al diagnóstico (68,84).

Se entiende como tratamiento neoadyuvante, aquel que se administra de forma previa a la cirugía con el objetivo de reducir el tamaño de la lesión tratada y facilitar la resección quirúrgica. En el ADP la adición de quimioterapia de inducción seguida de radio-quimioterapia adyuvante puede lograr además el tratamiento precoz de las micrometástasis.

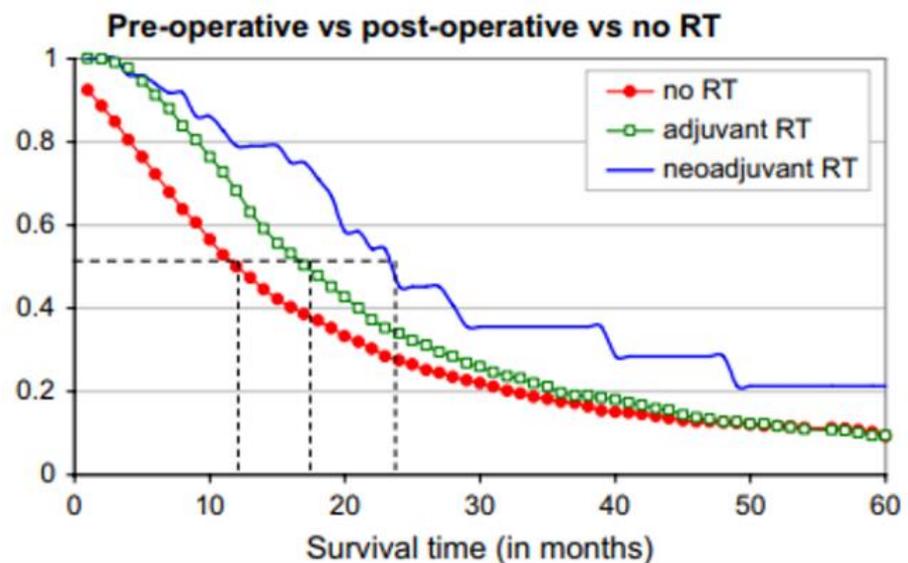
En 2007, Krishnan et al publican el resultado de uno de los primeros estudios de neoadyuvancia con quimioterapia de inducción (94). Evalúan 323 pacientes tratados en el M.D.Anderson Cancer Center de Texas entre 1993 - 2005. Del total de 323 pacientes revisados, 247 recibieron quimioterapia de inducción basada en gemcitabina antes de la radio-quimioterapia. Todos los pacientes recibieron radio-quimioterapia (la mayoría una dosis de 30 Gy en 10 fracciones concomitante con 5-FU, gemcitabina o capecitabina). La SG y la SLP fue de 11,9 meses y 6,4 meses respectivamente para el grupo de quimioterapia de inducción y de 8,5 meses y 4,2 meses respectivamente para el grupo de radio-quimioterapia exclusiva,  $p < 0,001$  y concluyeron que la quimioterapia de inducción permite identificar pacientes con tumores que presentan una rápida progresión a distancia y con ello una mejor selección de pacientes que pueden beneficiarse de la radio-quimioterapia de consolidación.

En el año 2012 se publicó uno de los primeros estudios del uso de FOLFIRINOX en el tratamiento neoadyuvante del ADP localmente avanzado o borderline resecable. Hosein et al. (95) describen los resultados de un total de 18 pacientes incluidos en el estudio donde la tasa de resecabilidad fue del 39% (7 de los 18 pacientes) tras la quimioterapia neoadyuvante. De los 11 pacientes restantes, un paciente desarrolló enfermedad metastásica y 10 pacientes recibieron radio-quimioterapia (50,4 Gy en 28 fracciones con gemcitabina en monoterapia concomitante). A la publicación del artículo, 3 de los pacientes que habían recibido radio-quimioterapia presentaron una reducción del tumor y fueron operados. La tasa de resección R0 fue del 44% (8 de los 18 pacientes).

En el año 2014 Esnaola et al. (96) publicaron los resultados de un ensayo clínico fase II sobre el beneficio de la quimioterapia de inducción (gemcitabina, oxaliplatino y cetuximab) seguido de radio-quimioterapia en pacientes con tumores irresecables o borderline resecables. El objetivo del estudio era valorar la SLP a los 6 meses y tenía como objetivos secundarios la valoración de la tolerancia y toxicidad del tratamiento, el ratio de respuesta radiológica, el ratio de resección R0, así como la SG. Todos los pacientes recibieron quimioterapia de inducción. Al finalizar ésta, los que cumplían criterios de resecabilidad, fueron sometidos a cirugía del tumor primario y los que presentaron enfermedad estable, recibieron radio-quimioterapia (con técnicas de IMRT, con dosis de 45,9 Gy en 30 fracciones y boost integrado a 54 Gy concomitante con capecitabina). Este estudio incluyó a 37 pacientes. Cinco pacientes fueron operados tras obtener una buena respuesta a la quimioterapia de inducción. Veintiséis pacientes recibieron radio-quimioterapia. Tras la radio-quimioterapia, 7 pacientes fueron operados. De esta manera, 12 pacientes (32,4%) de los pacientes fueron operados con éxito del tumor primario (esto supone el 69,2% de los tumores borderline resecables y el 8,3% de los localmente avanzados). La SLP a los 6 meses fue del 62%. La mediana de SLP fue de 10,4 meses, mientras que la mediana de SG fue de 11,8 meses.

Peterson et al. en 2018 (97) publicaron los resultados del tratamiento neoadyuvante con gemcitabina y nab-paclitaxel de los pacientes con diagnóstico de ADP no metastásico no elegible para el esquema de FOLFIRINOX. Incluyó pacientes con tumores irresecables, borderline resecables y resecables en pacientes no operables. Todos los pacientes recibieron gemcitabina-nab-paclitaxel y al alcanzar o bien la máxima respuesta o la máxima tolerancia, los pacientes que habían presentado buena respuesta y se convirtieron en resecables fueron sometidos a cirugía y después radio-quimioterapia adyuvante. Los pacientes que permanecían irresecables después de la quimioterapia, recibieron radio-quimioterapia basado en capecitabina concomitante (50,4 Gy en 28 fracciones o 53,5 Gy en 25 fracciones). Incluyeron a un total de 32 pacientes, de los cuales, 9 se convirtieron en pacientes con tumores resecables después de la neoadyuvancia. La tasa de resecabilidad fue por lo tanto del 28% y la tasa de resección R0 del 19%.

Un estudio poblacional basado en la base de datos SEER del Instituto Nacional de Cáncer americano, describe los resultados de una revisión de 3885 pacientes con cáncer de páncreas tratados entre 1994 y 2003. La mediana de SG fue de 23 meses para los pacientes que recibieron radioterapia neoadyuvante, 17 meses para los que recibieron radioterapia adyuvante y 12 meses para los que no recibieron radioterapia. En el análisis multivariante, el grupo de radioterapia neoadyuvante presentaba una mayor supervivencia que el resto (hazard ratio [HR] 0,55;  $p=0,001$ ) y además, el grupo de radioterapia neoadyuvante presentó un menor riesgo de muerte que el de radioterapia adyuvante (HR 0,63;  $p=0,03$ ) (98).



**Figura 6.** Gráfica de Kaplan-Meier extraído del estudio poblacional basado en datos de SEER (98). La mediana de SG del grupo de radioterapia neoadyuvante fue estadísticamente significativa superior a otros grupos de tratamiento.

Huguet et al. (99) por su parte describieron los resultados de 134 pacientes con ADP localmente avanzado, tratados con quimioterapia de inducción (75% con Gemcitabina y 25% con FOLFIRINOX) seguido de radio-quimioterapia con técnicas de irradiación más modernas con IMRT (radioterapia de intensidad modulada) y leve escalada de dosis (50,4 Gy en 28 fracciones sobre el tumor primario y áreas de drenaje linfático con un boost integrado simultáneo hasta 56 Gy). En 26 pacientes (19%) la respuesta del tumor al tratamiento los hizo resecables. La mediana de SG fue de 23 meses y la supervivencia actuarial a 1 y 2 años fue del 86% y 48% respectivamente. En el análisis univariante, la respuesta a la quimioterapia de inducción, la respuesta a la IMRT y la cirugía fueron factores significativos para obtener una mejor SG.

En ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2018 se publicaron los resultados preliminares de un estudio clínico fase III, Preopanc-1 (100), estudio multicéntrico danés en el que participaron 16 centros de tratamiento, con un total de 246 pacientes reclutados entre abril de 2013 y julio de 2017, En este estudio los pacientes con diagnóstico de ADP resecable o borderline resecable fueron aleatorizados a cirugía inmediata frente a radio-quimioterapia neoadyuvante (119 pacientes fueron incluidos en radio-quimioterapia preoperatoria y 127 pacientes en cirugía inmediata). Todos los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante. La radio-quimioterapia neoadyuvante consistió en la administración de 36 Gy en 15 fracciones de 2,4 Gy con gemcitabina concomitante 1000mg/m<sup>2</sup> D1, 8, 15 de cada ciclo de 28 días. El objetivo primario del estudio fue la SG. Recientemente se ha publicado los resultados del estudio. La mediana de supervivencia global analizado por intención de tratar fue de 16 meses para el grupo de radio-quimioterapia preoperatoria y de 14,3 meses para el grupo de cirugía inmediata (p= 0,096), el ratio de resección fue de 61% vs 72% para ambos grupos (p=0,958) y tampoco hubo diferencias en el perfil de efectos secundarios entre ambos brazos de tratamiento: 52% vs 41% (p=0,096). Sí se detectó una diferencia significativa en el ratio de resecciones R0: 71% vs 40% a favor del grupo de radio-quimioterapia preoperatoria (p<0,001). Los pacientes tratados en el brazo de radio-quimioterapia neoadyuvante presentaron mejor supervivencia libre de enfermedad, mayor intervalo de supervivencia libre de recaída locorregional, así como menos ratios de ganglios patológicos afectados por tumor, invasión perineural o invasión perivascular. En el análisis de supervivencia de los pacientes sometidos a cirugía y que han podido empezar la quimioterapia adyuvante muestra que el grupo de la radio-quimioterapia preoperatoria presentaba un incremento en la supervivencia estadísticamente significativa (35,2 meses versus 19,8 meses, p=0,029). Este estudio concluye que a pesar de que la radio-quimioterapia preoperatoria para pacientes con tumor resecable y borderline resecable no ha demostrado un beneficio en la supervivencia global, los resultados de objetivos secundarios y en el análisis de subgrupos alojan luz sobre posibles beneficios de la neoadyuvancia en estos tumores, aunque se necesitará más estudios aleatorizados que confirmen estos datos.

Con respecto al subgrupo de los tumores con cáncer de páncreas resecables al diagnóstico, existen también estudios que evalúan el papel del tratamiento neoadyuvante. En 2008 Evans et al. publicaron los resultados de un ensayo clínico fase II, con 86 pacientes diagnosticados de ADP potencialmente resecables. Todos recibieron 7 semanas de gemcitabina de inducción (400mg/m<sup>2</sup> semanal) seguido de radioterapia (30 Gy en 10 fracciones de 3 Gy). Tras la re-evaluación a las 4-6 semanas los pacientes que seguían cumpliendo los criterios de resección fueron sometidos a cirugía (73 pacientes, 85%). La mediana de SG fue de 22,7 meses con una SG a 5 años del 27%. La mediana de SG y la SG a 5 años para los pacientes sometidos a cirugía fue de 34 meses y 36% respectivamente mientras que para los que no se operaron fue de 7 meses y 0% respectivamente (101). Hay 2 estudios prospectivos comparativos, con resultados no significativos que fueron cerrados precozmente por bajo reclutamiento (102,103). En uno de ellos, Casadei (103), se aleatorizaron 38 pacientes con ADP RE a cirugía inmediata versus o gemcitabina en monoterapia (1000mg/m<sup>2</sup>, D1, D8, D15 cada 21 días por 2 ciclos) seguido de radio-quimioterapia (gemcitabina 50mg/m<sup>2</sup>, 2 veces en semana, durante 6 semanas concomitante a radioterapia convencional 45 Gy seguido de un boost secuencial de 9 Gy). El objetivo primario del estudio fue la resección R0, aunque no se objetivaron diferencias significativas entre los dos grupos.

En el año 2017 Mokdad (104) realizó un meta-análisis en base a los datos de la Base de datos Nacional de Cáncer de EEUU, de 15.237 pacientes con diagnóstico de ADP resecables tratados entre 2006 y 2012. Se compararon 2.005 pacientes del grupo de neoadyuvancia con 6.015 pacientes del grupo de cirugía de entrada, con características similares (matching). En comparación con el grupo de cirugía inmediata, el grupo de neoadyuvancia presentó mejor supervivencia (mediana de SG 21 meses vs 26 meses, p<0,01, HR 0,72 con IC 0,68 - 0,78). El grupo de cirugía inmediata presentó mayor estadio tumoral patológico (pT3 y T4: 86% vs 73%; P < 0,01) y ganglios linfáticos positivos (73% vs 48%; P<0,01) y mayor porcentaje de margen de resección positiva (24% vs 17%; P <0,01) en comparación con los pacientes tratados con neoadyuvancia.

### **1.3.3.3 SBRT neoadyuvante y radical**

En los últimos años, en un intento por mejorar los resultados del tratamiento del ADP, tanto con intención neoadyuvante como radical, se ha empezado a utilizar la radioterapia estereotáxica extracraneal o SBRT (de sus siglas en inglés, stereotactic body radiation therapy), técnica de alta precisión que permite depositar dosis elevadas al tumor en pocas fracciones y proteger los tejidos sanos próximos. Una de sus principales ventajas frente a la radioterapia convencional es su corta duración en términos de días de tratamiento.

1er autor	año	N	Estadio tumor	Fraccionamiento	QT si vs no
Koong (105)	2004	15	LA	15 Gy/F única; 20 Gy/F única; 25 Gy/F única	No
Koong (106)	2005	19	LA	25 Gy/F única (boost)	QT
Hoyer (107)	2005	22	LA o no resecable	15 Gy/F x 3F	No
Chang (108)	2009	77	LA, médicamente no operables, recidiva, metastásico	25 Gy/F única	QT
Seo (109)	2009	30	LA	14-17 Gy/F única (boost)	QT (únicamente en 2 casos)
Polistina (110)	2010	23	LA	10 Gy/f x 3F	QT
Didolkar (111)	2010	85	LA, recurrencia	15-30 GY/1-4F	QT
Rwigema (112)	2011	71	LA, recurrencia, metastásico, adyuvante por margen positivo.	18-25 Gy/F única; 8 Gy/F x 3F; 12Gy /F x 2F; 10 Gy/F x 2F	Desconocido
Mahadevan (113)	2011	39	No metastásico	8-12 Gy/F x 3F	QT
Schellenberg (114)	2011	20	LA	25 Gy/F única	QT
Goyal (115)	2012	19	LA	8-10 Gy/F x3F 22-25 Gy/F única,	No QT
Chuong (116)	2013	73	No metastásico	7-10 Gy/F x 5F	QT
Tozzi (117)	2013	30	LA, recurrencia	6 - 7,5 Gy/F x 6F	QT
Kim (118)	2013	26	Todos los estadios (ancianos)	10-12 Gy/F x 3F 24 Gy/F única	QT
Wild (119)	2013	18	recurrencia (reirradiación)	4-5,4 Gy/F x 5Fx	No QT
Gurka (120)	2013	11	LA	5 Gy/F x 5F	QT
Rajagopalan (121)	2013	12	LA, borderline	24 Gy/F única 12 Gy/F x 3F	QT
Boone (122)	2013	9	LA, borderline	12 Gy7F x 3F	QT
Pollom (123)	2014	167	LA	25 Gy/F única 5-9 Gy/F x 5F	QT
Moningi (124)	2015	88	LA, borderline	5-6,6 Gy/F x 5F	QT
Herman (125)	2015	49	LA	6,6 Gy/F x 5F	QT
Mellon (126)	2015	159	LA, borderline	6-8 Gy/F x 5F	QT
Lin (127)	2015	20	LA	7-9 Gy/f x 5F	QT
Su (128)	2015	25	LA, metastásico	10-12 Gy/F x 3F 10-12 Gy/F x 4F	QT
Rao (129)	2016	33	LA	6,6 Gy/F x 3 F	QT

**Tabla 8.** Estudios de SBRT de páncreas. LA: localmente avanzado, QT: quimioterapia, F: fracción.

En el año 2004 se publicó el primer estudio de SBRT de páncreas. Se trataba de un estudio clínico fase I con 15 pacientes, estratificado en 3 grupos por la dosis de radiación administrada: 15 Gy/fracción, 20 Gy/fracción y 25 Gy/fracción. Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían diagnóstico de ADP localmente avanzado o recurrencia local tras cirugía. Algunos pacientes recibieron quimioterapia antes de la SBRT. Estos pacientes no presentaron toxicidad aguda grave relevante y el control local fue aceptable dado el mal pronóstico de este grupo de pacientes (105).

A partir de entonces se han publicado numerosos estudios de SBRT para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas, con diferentes esquemas de fraccionamiento

Otros estudios de SBRT de páncreas en fracción única fueron los de Chang (108), Rwigema (112) y de Schellengberg (114). En 2009, Chang et al. publicaron los resultados de un estudio retrospectivo con 77 pacientes tratados en la Universidad Stanford. Los pacientes fueron tratados con 25 Gy en sesión única, entre octubre de 2002 y octubre de 2007. Todos los pacientes tenían confirmación histológica de la lesión pancreática y no eran resecables. Hay que destacar que el 19% de los pacientes eran metastásicos, un 12% recibieron radio-quimioterapia previa, un 21% radioterapia previa (entre 45-54 Gy en fraccionamiento convencional) y la gran mayoría, un 96% de los pacientes recibieron quimioterapia basada en gemcitabina. Con un seguimiento medio de 6 meses, la supervivencia libre de recaída local a los 6 y 12 meses fue del 91% y 84% respectivamente. La supervivencia global a los 6 y 12 meses fue de 56% y 21% respectivamente. En cuanto al perfil de efectos secundarios, sólo un 5% de los pacientes experimentaron toxicidad aguda  $\geq$  a grado 2 y un 9% (7 pacientes) toxicidad tardía  $\geq$  grado 3. Los autores concluyeron que la SBRT era un tratamiento eficaz, con efectos secundarios asociados tolerables que requerían seguimiento estrecho.

Rwigema (112) publicó en 2011 los resultados retrospectivos de 71 pacientes tratados con SBRT de páncreas. Los pacientes tratados presentaban distintos estadios de la enfermedad: ADP LA (56%), ADP recurrente tras resección quirúrgica, enfermedad metastásica y ADP operados con margen afecto. La mayoría de los pacientes fueron tratados en sesión única (67 pacientes, 94%) entre 18 - 25 Gy. Únicamente 4 pacientes recibieron tratamiento fraccionado. La mediana de SG fue de 10,3 meses con una SG a 1 año de 41%. Había una diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión local a favor de pacientes que recibieron dosis más altas de irradiación (24 - 25 Gy) frente aquellos que habían recibido dosis más bajas (18 - 22 Gy),  $p=0,004$ . Los autores concluyen que la SBRT es una técnica con mínima toxicidad grado  $\geq$  3, con una supervivencia libre de progresión local comparable con la radioterapia externa convencional, que aporta el beneficio de ser un tratamiento de curso corto.

Schellenberg (114), en el mismo año, publicó los resultados de un ensayo clínico fase II que incluyó a 20 pacientes con diagnóstico de ADP localmente avanzado no metastásico. Todos los pacientes recibieron 1 ciclo de gemcitabina semanal antes de la SBRT y 3-5 ciclos después de la misma. Se administraron 25 Gy en dosis única con control respiratorio mediante gating. No se observó toxicidad aguda  $\geq$  grado 3. Solo se observó 1 caso de toxicidad tardía  $\geq$  grado 3 en forma de perforación duodenal (5%). La mediana de SG fue de 11,8 meses con una supervivencia a 1 año de 50% y a 2 años del 20%. La supervivencia libre de progresión local fue del 94% a un año. La conclusión del estudio fue que la combinación de SBRT y gemcitabina secuencial mostraba un excelente control local aunque era necesario estudiar en el futuro la forma de disminuir la toxicidad duodenal.

Con respecto a los estudios de SBRT de páncreas fraccionada, Hoyer et al. (107) publicaron el primer estudio de SBRT de páncreas en 3 fracciones en el año 2005. En el contexto de un ensayo clínico fase II, 22 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado fueron tratados con SBRT (3 fracciones de 15 Gy en 5 - 10 días). Los resultados del tratamiento fueron malos. La mediana de control local fue de 4,8 meses, la mediana de SG de 5,7 meses y la supervivencia a un año de tratamiento de solamente del 5%. Los pacientes además tuvieron efectos secundarios llamativos con deterioro estadísticamente significativo del estado general, náuseas y dolor a los 14 días después del tratamiento, aunque a los 3 meses después del tratamiento un 66% de los pacientes mejoraron en dichos síntomas. Dados los malos resultados del estudio, concluyeron que la SBRT de páncreas tenía una toxicidad inaceptable y un efecto paliativo cuestionable por lo que no se recomendaba su utilización. Aunque los resultados de este estudio ponían en duda la seguridad de la SBRT de páncreas, estudios posteriores han reportado resultados de mejor tolerancia del tratamiento.

Polistina (110) en el año 2010 publicó los resultados de un estudio prospectivo no aleatorizado con 23 pacientes diagnosticados de ADP LA. Todos los pacientes recibieron SBRT de páncreas (30 en 3 fracciones de 10 Gy) y gemcitabina en monoterapia. No se observó toxicidad  $\geq$  grado 2 se acuerdo con la CTCAE version3.0. En un 8% de los pacientes, los ADP LA se convirtieron en resecables. La SBRT demostró tener un efecto beneficioso en el control del dolor así como en la calidad de vida a corto plazo. La mediana de SG fue de 10,6 meses con un seguimiento medio de 9 meses con mínima toxicidad. Didolkar (111) en el mismo año describió los resultados del tratamiento de 85 pacientes con ADP LA o recurrencia de ADP que habían sido previamente tratados con radioterapia convencional previa y/o cirugía curativa. Las dosis de SBRT administradas fueron de 15 - 30 Gy en 1-4 fracciones, de media los pacientes recibieron 25,5 Gy en 3 fracciones. Se observó toxicidad grado 3-4 en 19 pacientes (22,37%) fundamentalmente en forma de duodenitis, gastritis o diarrea. El control tumoral local fue del 91,7% y la mediana de SG de 18,6 contabilizado desde el diagnóstico. Los resultados concluyeron que el tratamiento con SBRT presentaba poca morbilidad y alto

control local, con supervivencia igual o mejor al tratamiento tradicional. Mahadevan et al. (113) en 2011 también describieron los resultados de un estudio retrospectivo en el que se trataron pacientes con ADP LA primero con quimioterapia de inducción con Gemcitabina 1000mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, con buena tolerancia. Tras la re-evaluación, los pacientes no metastásicos recibieron SBRT (24-26 Gy en 3 fracciones) concomitante con gemcitabina. De los 47 pacientes incluidos en el estudio, 39 recibieron SBRT. La mediana de seguimiento fue de 21 meses. La mediana de SG para los pacientes que recibieron SBRT fue de 20 meses, el control local fue del 85% y la sólo se observó toxicidad tardía grado 3 en el 9% de las pacientes (sangrado y obstrucción). La conclusión del estudio fue que la SBRT es bien tolerada con potencial para mejorar la supervivencia de estos pacientes. Goyal et al. (115) publicaron un estudio prospectivo de 20 pacientes con ADP irresecables tratados con SBRT de páncreas. Se administraron dosis entre 22 - 30 Gy en 1-3 fracciones. El 68% de los pacientes recibieron quimioterapia. La supervivencia libre de progresión local fue de 89% a un año y la SG actuarial a 1 año del 56%. No se observó toxicidad grado 4-5. Un 16% de los pacientes tuvieron toxicidad grado 3. Los resultados concluyen que la SBRT es segura y efectiva en cuanto a control local.

Chuong (116) et al. describieron los resultados de un estudio retrospectivo unicéntrico de 73 pacientes con diagnóstico de ADP no metastásico tratados con SBRT en 5 fracciones de 5-6 Gy con una zona de sobreimpresión (boost) de 7-10 Gy sobre los vasos afectados. Todos los pacientes han recibieron quimioterapia de inducción seguido de SBRT. Con un seguimiento de 10,5 meses, el 56,1% de los pacientes fueron operados con éxito, con una tasa de resección R0 del 96,9% (31 de los 32 pacientes operados). Los pacientes operados tenían una mejor SG y supervivencia libre de progresión, estadísticamente significativa frente a los no operados. Los pacientes no presentaron toxicidad aguda  $\geq$  grado 3 y la toxicidad tardía  $\leq$  grado 3 fue mínima (5,3%). Los datos de este estudio fueron actualizados 2 años después por el mismo equipo con 159 pacientes con diagnóstico de ADP no metastásico (el estudio incluía a ADP BR y ADP LA) al igual que el primer estudio publicado (126), este estudio también objetivó una tasa de resección  $>$  50% en los ADP BR con una tasa de resección R0 del 96%. La toxicidad  $\geq$  3 relacionada a la radioterapia fue del 7%. Ambos estudios reflejaron la seguridad y la eficacia de la SBRT como parte del tratamiento neoadyuvante en ADP BR y ADP LA.

Existen otros estudios de SBRT fraccionada con menor número de pacientes (Tabla 8) con resultados similares.

La SBRT de páncreas no se ha utilizado sólo como tratamiento exclusivo sino que también se han hecho estudios en los que la SBRT de páncreas se empleaba como boost en combinación con la radioterapia convencional, para permitir una escalada de dosis. En 2005, Koong (106) publicó datos de un estudio clínico fase II en el que se estudiaba

el papel de la SBRT de páncreas como boost en pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas localmente avanzado. Diecinueve pacientes con confirmación histológica de adenocarcinoma de páncreas fueron tratados con radioterapia convencional 45 Gy (25 fracciones de 1,88 Gy) concomitante con 5-FU, seguido de una dosis única de 25 Gy un mes después de finalizar la radio-quimioterapia. De los primeros 19 pacientes, 3 tuvieron una progresión precoz, por lo que no recibieron la dosis única de 25 Gy. La toxicidad aguda gastrointestinal fue mayor en comparación con los pacientes tratados en la práctica clínica estándar de radio-quimioterapia, ya que 2 pacientes presentaron toxicidad aguda grado 3 en forma de gastroparesia que requirió nutrición parenteral. A excepción de 3 pacientes, todos tuvieron algún grado de toxicidad gastrointestinal aguda. No hubo un aparente aumento de SG a pesar de un alto control local. Seo et al (109) también publicaron de forma retrospectiva, la experiencia de emplear la SBRT de páncreas como boost en el tratamiento de ADP localmente avanzado. La mediana de seguimiento fue de 14,5 meses. Un total de 30 pacientes recibieron 40 Gy con fraccionamiento convencional, con técnica 3D seguido de una dosis única de 14 a 17 Gy. Veintiún pacientes recibieron quimioterapia. La SG al 1 año fue de 60%. Un paciente (3%), desarrolló toxicidad grado 4. Como dato relevante, encontraron la respuesta del CA19-9 como factor pronóstico independiente para la supervivencia. El tratamiento mostró ser seguro, con resultados interesantes para el futuro.

Petrelli ha publicado recientemente una revisión de 19 ensayos clínicos de SBRT en ADP, en el que se analizan un total de 1.009 pacientes, con una supervivencia a 1 año del 51,6% y una mediana de SG de 17 meses (rango 5,7 meses a 47 meses). El control local a 1 año fue de 72,3% y la frecuencia de efectos secundarios severos no superó el 10%. De acuerdo con estos datos, la SBRT pancreática parece un tratamiento seguro, que logra SG muy satisfactorias, con la ventaja de ser un tratamiento de una menor duración (130).

En los 2 últimos años han surgido varios estudios que comparan la SBRT con la radioterapia convencional (131–133). Una revisión basada en los datos de la Base de Datos Nacional de Cáncer de EEUU (National Cancer Data Base) compara pacientes con ADP tratados con SBRT frente a la radioterapia convencional. Recogen los datos de 8.450 pacientes tratados entre 2004 y 2013 de los cuales, 7.819 pacientes habían recibido radioterapia convencional y 631 pacientes SBRT. En el análisis multivariante, recibir SBRT estaba asociado a una SG superior (HR 0,84p<0,001). Al emparejar los pacientes según sus características, la mediana de SG (13,9 vs 11,6 meses) y la supervivencia a 2 años (21,7% vs 16,5%) fue significativamente superior para el grupo de SBRT frente al de radioterapia convencional (p=0,0014). (131)

Los resultados de Park et al., del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, de Nueva York, recientemente publicados corroboran estos datos. Revisaron de forma

retrospectiva los pacientes con diagnóstico de ADP tratados entre 2008 y 2016. De un total de 270 pacientes, 44 fueron tratados con SBRT (30 - 33 Gy en 5 fracciones) y 226 fueron tratados con radioterapia convencional con técnicas de IMRT (45 - 56 Gy con quimioterapia concomitante). No hubo diferencias significativas en control local, a distancia ni en la supervivencia global. Tampoco hubo diferencias en el ratio de resección quirúrgica. La radioterapia convencional se asoció de forma estadísticamente significativa a mayores efectos secundarios gastrointestinales, hematológicos y la astenia ( $p < 0,0001$ ) (132). Estos estudios sugieren que la SBRT es un tratamiento de similar eficacia con mejor perfil de efectos secundarios que la radioterapia convencional.

### **1.3.4 Aspectos técnicos de la SBRT de páncreas**

#### **1.3.4.1 Definición de volúmenes**

En radioterapia externa, el volumen de tratamiento se define como el volumen de tejido que es planificado para recibir al menos una dosis seleccionada adecuada para alcanzar el propósito del tratamiento.

En general los volúmenes de tratamiento incluyen: el tumor macroscópico visible en las pruebas de imagen (GTV: gross target volumen) cuando éste está presente, la zona de posible afectación microscópica o subclínica del tumor (CTV: clinical target volumen), las zonas de incertidumbre debido al movimiento interno del tumor (ITV: internal target volumen) y la zona de incertidumbre geométrica derivadas del movimiento involuntario del paciente, de su colocación diaria en la unidad de tratamiento y de otras incertidumbres derivadas del equipo (PTV: planning target volumen).

En SBRT de cáncer de páncreas el GTV se define como el tumor de páncreas macroscópicamente visible en el TC de simulación, e incluye el tumor, los ganglios patológicos y la zona de afectación vascular. Para una buena delimitación del GTV el TC de simulación debe realizarse con contraste oral e iv, y el empleo de imágenes de Resonancia magnética y/o de PET-TC con 18-FDG pueden ayudar a mejorar una correcta delimitación tumoral. En SBRT, los volúmenes de irradiación deben ser pequeños y el GTV es igual al CTV, ya que no se incluyen áreas de riesgo de enfermedad subclínica ni ganglios de forma electiva, al contrario que en los tratamientos de radioterapia convencional, el PTV surge de la expansión del CTV o del ITV y en SBRT del cáncer de páncreas el margen de CTV a PTV debe ser ajustado, no superior a 5 mm, no

aconsejándose realizar un ITV y sí un control de movimiento del tumor durante la irradiación (control intrafracción).

En la SBRT del cáncer de páncreas los órganos de riesgo sensibles a la radiación que tienen una localización próxima al volumen tratado y cuya presencia puede influir en la planificación dosimétrica del tratamiento o en la dosis de prescripción, son fundamentalmente el duodeno, el estómago y el intestino delgado. Estos órganos de riesgo tienen un límite de dosis o “constraint” que debe respetarse para minimizar el riesgo de toxicidad. Otros órganos de riesgo que también deben ser evaluados son la medula espinal, los riñones o el hígado. (134,135)

#### **1.3.4.2 Esquemas de fraccionamiento**

Los diferentes estudios de SBRT en ADP, en un intento de escalar la dosis sobre el tumor, han utilizado diferentes dosis y esquemas de fraccionamiento (ver tabla 5).

La dosis y fraccionamiento empleados en los primeros estudios de SBRT de páncreas fueron de 15 - 25 Gy en dosis única. En el estudio de Koong et al.(105), primer estudio de hipofraccionamiento extremo de páncreas, no se encontró toxicidad grave relacionada con el tratamiento. Estudios posteriores (Chang et al. (108), Rwigema et al. (112) y Schellenberg et al. (114)) reportaron una alta eficacia del tratamiento con un perfil de toxicidad aceptable, aunque no exento de efectos secundarios potencialmente importantes como es la perforación duodenal (Schellenberg et al. (114), 5%).

En el año 2005 de la mano de Hoyer (107) se publica el primer estudio de SBRT de páncreas fraccionada, que administraba 3 fracciones de 15 Gy en 5 - 10 días. Este estudio obtuvo malos resultados clínicos con presencia de efectos secundarios agudos llamativos en forma de deterioro del estado general, náuseas y vómitos. Otros estudios con esquemas de 3 fracciones, de 10 - 26 Gy (110,111,113,115), presentaron aceptable perfil de efectos secundarios con toxicidad tardía grado 3 en torno a 9 - 16% con una alta efectividad en términos de control local.

Choung et al. (116) y Mellon et al. (126) publicaron posteriormente la mayor serie de SBRT de páncreas y una actualización de su seguimiento con un fraccionamiento de 5 fracciones de 10 Gy con un perfil de efectos secundarios muy mejorados con respecto a estudios previos. Los pacientes no presentaron toxicidad aguda  $\geq$  grado 3 y la toxicidad tardía  $\leq$  grado 3 fue mínima (5,3%).

El ajuste de los límites o constraints de dosis a los órganos de riesgo y el aumento de número de fracciones mejoró el perfil de tolerancia en estudios posteriores y actualmente, dosis de 30-50 Gy en 5 fracciones de 6-10 Gy son los más utilizados, ya que alcanzan una dosis biológica efectiva (BED) de 100 Gy, que ha demostrado en tratamientos de SBRT de otros tumores o en metástasis un mayor control local.

Los resultados publicados por Pollom et al., compararon los resultados entre esquemas de fracción única y esquemas de 5 fracciones, sin encontrar diferencias en el control de la enfermedad ni en la supervivencia, pero si objetivando una reducción significativa de la toxicidad gastrointestinal (123).

#### **1.3.4.3 Radioterapia guiada por Imagen (IGRT) y técnicas de control respiratorio**

La imagen guiada en radioterapia permite verificar y corregir la colocación del paciente con respecto al acelerador lineal, así como la posición del PTV con respecto al isocentro de tratamiento. La corrección de la posición del paciente con respecto al acelerador permite conocer y reducir las incertidumbres de colocación del paciente, mientras que la corrección del PTV permite corregir las variaciones internas de los órganos derivados del movimiento intrínseco de los mismos, resultando así un tratamiento de mayor precisión. En los protocolos de radioterapia guiada por imagen, se realizan imágenes previas al inicio de cada sesión de tratamiento para verificar la colocación del paciente y del PTV y también se puede realizar un control intrafracción mediante la adquisición de imágenes a lo largo del tiempo de duración de una sesión de tratamiento, aumentando así la precisión y reduciendo así también la incertidumbre del movimiento del tumor durante la irradiación.

Esto es especialmente importante en los órganos localizados en el tórax y en el abdomen superior, como sucede con los tumores de páncreas, ya que debido a la respiración pueden sufrir variaciones más o menos importantes en su posición o forma y esto puede suponer una pérdida de la eficacia terapéutica de los tratamientos de radioterapia .

Con el avance tecnológico de finales del siglo XX, empezaron a surgir estrategias para intentar disminuir esta pérdida de eficacia del tratamiento. En los años 1990 (136,137) un grupo de la universidad de California desarrolló el método de Gating (138) que consiste en una irradiación sincronizada con el ciclo respiratorio donde el haz se activa y se desactiva en una determinada parte del ciclo respiratorio, limitando así el movimiento del tumor únicamente a la amplitud de la ventana de irradiación. Este

método fue comercializado por Varian® Medical Systems (31) un tiempo después. En el año 2005 BrainLab® desarrolló un sistema de Gating que monitorizaba el ciclo respiratorio con marcadores externos colocados la superficie del paciente y al mismo tiempo permitía determinar y verificar el posicionamiento interno del tumor por medio de unos fiduciales internos previamente colocados próximos al tumor o dentro del propio tejido tumoral (139).

De forma paralela, Elekta® desarrolló un sistema de control activo de la respiración (ABC: Active Breathing Coordinator™) compuesto de espirómetros y válvulas para lograr periodos de apnea durante el tratamiento y tratar en una franja de inspiración mantenida, donde no hay movimiento del tumor debido a la respiración (140). Otra técnica de tratar lesiones en movimiento es la técnica de Tracking, donde se persigue el desplazamiento del tumor y se irradia durante todo el ciclo respiratorio siguiendo la trayectoria del tumor. La técnica de Tracking Dinámico se comercializó en 2005 en un brazo robótico de CyberKnife Sybchrony solution (138).

La combinación de las técnicas de control respiratorio y de imagen guiada, ha permitido realizar tratamientos de alta precisión exigidos para la SBRT en cáncer de páncreas, ya que se administran dosis altas por fracción, en la proximidad de órganos críticos y con márgenes de PTV reducidos. Los estudios de SBRT de páncreas publicados, han utilizado sistemas de control intrafracción con Gating o Tracking (130).

### **1.3.5 Evaluación de respuesta de la SBRT**

Según las Guías Clínicas de la NCCN (17) la reevaluación de la respuesta a los tratamientos se lleva a cabo mediante pruebas de imágenes (TC toracoabdominopélvico con contraste yodado intravenoso en fase arterial y venoso y con RM abdominal) y analítica con perfil hepático y marcador tumoral Ca 19-9. El TC con contraste intravenoso es esencial para reevaluar el estadio de afectación vascular a nivel del tumor primario. Una historia clínica detallada y exploración física pueden ser útiles para identificar síntomas compatibles con progresión de la enfermedad. En pacientes con alta sospecha de afectación peritoneal se debe considerar realizar una laparoscopia previa a la cirugía para mejor estadiaje de la enfermedad en pacientes con tumores resecables. Otras pruebas diagnósticas como el 18FDG- PET TC puede resultar útiles puesto que son más sensibles para el diagnóstico precoz de metástasis e incluso pueden tener un papel pronóstico (32,141)

### 1.3.5.1 Marcadores tumorales

Un marcador tumoral es una sustancia, generalmente una proteína, que se encuentra en la sangre o en otros tejidos, y que aumenta su concentración en presencia de un tumor maligno, aunque no de forma exclusiva. El marcador tumoral más utilizado y de mayor especificidad para el ADP es el CA 19-9. El límite de normalidad del CA 19-9 en la clínica es de hasta 37 U/ml. El marcador tumoral CA 19-9 es una glucoproteína conocida también como sialyl-Lewis-a, que se sobre-expresa en la superficie de las células cancerosas. Esta sustancia se puede encontrar en los tejidos y el suero de pacientes con tumoración maligna de origen gastrointestinal y sobre todo en tumores malignos pancreáticos. La glucoproteína sialyl Lewis-a actúa como un ligando para la Selectina E endotelial y así participa en el proceso de la metástasis hematológica del cáncer. Resulta de la producción aberrante y alterada de una estructura llamada disialyl Lewis-a, componente normal de la membrana celular del epitelio de estructuras digestivas que sirve de ligando para monocitos y macrófagos y participa en la inmunovigilancia. (142) Existe una relación directa entre los niveles de CA19-9 y la expresión del antígeno del grupo sanguíneo Lewis (31) y se sabe que un 5- 10% de la población general no expresa el antígeno de Lewis por lo que estos pacientes no van a presentar un aumento de CA19-9 aunque presenten un tumor maligno gastrointestinal y esto hace que este marcador tumoral no sea un marcador universal para el cáncer de páncreas. En estudios de cribado poblacional en sujetos asintomáticos se ha llegado a la conclusión de que el CA 19-9 no es un buen marcador biológico para la detección del ADP en sujetos asintomáticos debido a su bajo valor predictivo positivo (143,144). Por contrario, existen numerosos estudios que han estudiado el valor del CA 19-9 como predictor de reseccabilidad o como factor pronóstico de entrada o tras tratamiento neoadyuvante y avalan su utilidad clínica (145–147). Ballehaninna y Chamberlain publicaron una revisión sistemática sobre el valor del CA 19-9 en las distintas fases de la enfermedad (146).

Aunque es un consenso que un valor aislado de CA 19-9 no debe ser el único criterio para valorar la reseccabilidad del tumor o su estadio, existen numerosos estudios que han descrito una correlación entre el nivel del CA 19-9 al diagnóstico con el estadio del tumor y su reseccabilidad. Se sabe que los tumores reseccables suelen tener un nivel más bajo de CA 19-9 con respecto a tumores localmente avanzados o metastásicos. De acuerdo con Schleiman et al. un valor de CA 19-9 preoperatorio > 150U/ml está asociado a un valor predictivo positivo del 88% para tumor irreseccable mientras que un valor <150 U/ml en el suero del paciente tiene un valor predictivo negativo del 64% (148). Según diversos estudios, la mediana de CA 19-9 para tumor reseccable oscila entre 19,3 - 152 U/ml (ver tabla 10) de forma que una mediana de CA 19-9 sérico < 100U/ml se correlaciona con ser tumor reseccable (41-80%) mientras que niveles > 100U/ml sugieren un tumor avanzado o metastásico (60-85%)(146).

El CA 19-9 es por tanto es un factor pronóstico independiente para el adenocarcinoma de páncreas. Un nivel normal (<37 U/ml) o bajo de CA 19-9 (< 100 U/ml) en sangre se relaciona con un tumor en estadios precoces y a una mejor supervivencia global mientras que valores elevados de CA 19-9 se asocian a un peor pronóstico (146,149–153).

Autor (año)	N=	Estadio (AJCC)	Nivel CA 19-9 U/ml	
			Media	Mediana
<b>Pleskow (1989)</b> (154)	6	I - III	1522	151
	14	IV	20 720	343
<b>Safi (1997)</b> (149)			Mediana (rango) (U/ml)	
	29	I	68 (9,0–3018)	
	8	II	72 (8,4–5000)	
	47	III	210 (2–7496)	
	13	IV	412 (49,6–14 600)	
<b>Jiang (2004)</b> (155)			Mediana±DS (U/ml)	
	2	I	26,31±6,56	
	5	II	875,45±329,31	
	25	III	1223±479,73	
	97	IV	2018,19±731,36	
<b>Ferrone (2006)</b> (150)			Mediana (U/ml)	
	14	IA	20,5	
	18	IB	86	
	42	IIA	105	
	97	IIA	164	
	5	IV	182	
<b>Kim (2009)</b> (156)			Media (U/ml)	Mediana±DS (U/ml)
	4	IA	40,05	40,05±23,85
	32	IIA	469,64	469,64±1055,86
	23	IIB	747,79	747,79±2044,71
	20	III	709,98	709,98±1392,65
	33	IV	3239	3239,06±4074,25
<b>Kondo (2010)</b> (151)	11	I	96	
	98	II - IV	160	

**Tabla 9.** Tabla transcrita del estudio de Ballehaninna y Chamberlain (146) que recoge todos los estudios publicados hasta el año 2010 que correlacionan el valor de CA 19-9 y el estadio del cáncer pancreático. DS: desviación estándar.

Con respecto a la variación del CA 19-9 como respuesta al tratamiento neoadyuvante existen también varios estudios que avalan que una reducción del valor del CA 19-9 en respuesta al tratamiento neoadyuvante es un factor pronóstico independiente de

supervivencia global. Se entiende como respuesta una reducción significativa del marcador de forma precoz tras el inicio de la neoadyuvancia a las 6-8 semanas ( $\geq 20\%$  o  $\geq 50-75\%$ ). (146)

Autor (año)	N=	Estado resecabilidad tumor	Nivel CA 19-9 (U/ml)	
			Mediana	Media
<b>Paganuzzi (1988)</b> (157)	7	Resecable		94±59
	19	Irreseccable		563±768
<b>Safi (1997)</b> (149)	106	Resecable	152	
	199	Irreseccable	512	
<b>Nakao (1998)</b> (152)	18	Resecable		<1344
	130	Irreseccable		>2.000 (rango 5–32.240)
<b>Kau (1998)</b> (153)	19	Resecable		524±70
	40	Irreseccable		3114±1643
<b>Schlieman (2003)</b> (148)				Media±DS(U/ml)
	40	Resecable	73,5	386±1169
	49	Irreseccable	374	1.568±2.979
	25	Localmente avanzado	336	1.090±1.541
	24	Metastásico	431	2.066±3.942
<b>Kilic (2004)</b> (158)	18	Resecable	19,3	111,98±156,23
	15	Irreseccable	302	1.860,14±3.091,43
	18	Diseminado	500	3.188,09±4.089,71
	9	Metastasis peritoneal	78,49	3.967,94±4.703,70
<b>Fujioka (2007)</b> (159)	93	Resección R0	79	
	66	Resección R1/R2	155	
	85	Localmente avanzado/Metastásico	326	
<b>Maithel (2008)</b> (160)	211	Resecable	131	
	51	Irreseccable	379	
<b>Zhang (2008)</b> (161)			Mediana	Valor predictivo
	54	Resecable	<353	84,38% (+)
	36	Irreseccable	>352	90,00% (-)
<b>Kim (2009)</b> (156)			Mediana	Media±DS(U/ml)
		Resección R0	49,66	111±156,23
		Resección R1/R2	233,03	1.860±3.091
<b>Kondo (2010)</b> (151)				
	77	Resección R0	118	
	11	Resección R1/R2	203	

**Tabla 10.** Tabla transcrita del estudio de Ballehaninna y Chamberlain (146) que recoge todos los estudios publicados hasta el año 2010 que correlaciona el nivel de CA 19-9 en sangre con la resecabilidad del tumor pancreático. DS: desviación estándar.

Autor (año)	N=	Nivel de CA 19-9 U/ml	Mediana supervivencia (mes)
Sperti (1993) (162)	15	<1.096	22 (p< 0,001)
	15	>1.096	8
Lundin (1994) (163)	69	<370	9,5 (p< 0,001)
	82	>370	4,4
Safi (1997) (149)	89	<400	17,3 (p<0,0001)
	37	>400	7,1
Nakao (1998) (152)	64	<2.000	60
	15	>2.000	19
Kau (1999) (153)	7	<35	36 (p<0,028)
	46	>35	12
Ikeda (2001) (164)	17	<1.000	10,3 (p<0,001)
	38	>1.000	7,2
Saad (2002) (165)	28	<1.212	14,9 (p<0,001)
		>1.212	7,4
Micke (2003) (166)	95	<420	12,3 (p<0,01)
		>420	7,0
Berger (2004) (167)	7	Indetectable	32
	21	≤37	35
	44	38 – 200	22
	57	200	16
Maisey (2005) (168)	154	<958	11,2 (p<0,0004)
		>958	7,5
Ferrone (2006) (150)	66	<37	28,8 (p<0,01)
	45	>37	19,2
	90	<200	27,6 (p<0,001)
	21	>200	10,8
Smith (2008) (169)	64	<150	22,1
	45	>150	10,4 (p<0,02)
Waraya (2009) (170)			SEE a 5 años (mes)
	23	<37	30,6 (p<0,0001)
	66	>37	12,7
Turrini (2009) (171)	50	<37	22 (p<0,02)
	27	400 – 900	15
	26	>900	12
Wasan (2009) (172)	95	<1.096	12,2 (p<0,0001)
		>1.096	5,0
Kondo (2010) (151)			SG 3 años (%)
	32	<37	57
	37	>37	30
	81	<500	42
	28	>500	13
Katz (2010) (173)			Mediana de supervivencia (mes)
	21	<37	52,8
	78	>37	21,2 (p<0,02)

**Tabla 11.** Adaptación de las tablas del estudio de Ballehaninna (146) que relaciona el nivel de CA 19-9 en suero antes de la cirugía con el pronóstico del tumor. SEE: supervivencia enfermedad específica.

### **1.3.5.2 Pruebas de imagen: tomografía por emisión de positrones (PET)**

Ya hemos revisado en apartados previos la utilidad del PET-TC en el diagnóstico de la enfermedad y su posible valor pronóstico, este último todavía pendiente de más estudios. Existen también estudios que avalan el papel del PET-TC como prueba de imagen para la reevaluación y seguimiento del ADP tratado ya sea con tratamiento sistémico, como con SBRT (141,174). Muchas veces, los cambios inflamatorios y la fibrosis derivados del tratamiento local dificultan la capacidad del TC para detectar o descartar una progresión. En el estudio de Toesca et al. estudiaron las pruebas de seguimiento de 206 pacientes con diagnóstico de ADP irresecables tratados con SBRT, detectaron 30 casos de progresión local. De estos pacientes con recaída local, 26 pacientes fueron seguidos mediante PET- TC y el 80,7% (21 pacientes de 26) de las progresiones fueron diagnosticados con esta prueba, mientras que el 53,8% (14 de 26 pacientes) fueron diagnosticados por TC. Hubo 9 pacientes (34,6%) en los que tanto el PET- TC como el TC fueron diagnósticos para la progresión local. Estos datos indican el PET -TC aumenta la sensibilidad en la detección de la progresión local, lo que podría contribuir a un cambio terapéutico en el paciente, con un potencial impacto en la evolución de la enfermedad. Este estudio recomienda el uso del PET- TC como prueba de seguimiento para la evaluación de respuesta después de la SBRT. (141)

Mellon et al. en 2017 publicaron un artículo que además subraya el papel predictor de la supervivencia y de la respuesta al tratamiento en pacientes tratados en SBRT de páncreas (175). Describen una asociación entre el SUV max de captación post-tratamiento y la respuesta patológica observada en las piezas quirúrgicas, con el grado de regresión tumoral. Los pacientes con un grado de regresión tumoral 0 (respuesta patológica completa) tenía una mediana de SUV max estadísticamente significativa menor que las que obtuvieron una respuesta patológica parcial. La misma relación la observan también el valor del CA 19-9 post SBRT así como la reducción porcentual en el marcador tumoral.

### **1.3.5.3 Respuesta patológica**

A lo largo de las últimas décadas se ha propuesto varios sistemas de evaluación de respuesta patológica tras el tratamiento neoadyuvante del ADP.

Una de estas clasificaciones es la de Ishikawa (163 ) y se basa en el análisis del porcentaje de las llamadas células cancerosas severamente degenerativas, del inglés SDCC (Severely Degenerative Cancer Cells), células con ausencia o alteración del núcleo celular y/o vacuolas en el citoplasma. En la práctica clínica es bastante difícil diferenciar

este daño celular debido al efecto del tratamiento o debido a la isquemia asociado al tumor.

La escala de Evans (177) es la más empleada históricamente, y establece 4 grados de respuesta: Grado I (<10% de células tumorales destruidas), Grado II (IIa 10% - 50% células tumorales destruidas, IIb 50% - 90% células tumorales destruidas), Grado III (<90% de células tumorales destruidas) y Grado IV (No células tumorales viables). En la práctica clínica, también es muy difícil la identificación de la célula tumoral viable de la que no lo es, y es muy observador dependiente.

Nombre estudio	grado	Descripción	
shikawa (1989)	1	<33% SDCC	
	2	33-66% SDCC	
	3	>66% SDCC	
Evans (1992)	I	<10% de células tumorales destruidas	
	II	IIa 10% - 50% células tumorales destruidas IIb 50% - 90% células tumorales destruidas	
	III	>90% células tumorales destruidas	
	IV	No células tumorales viables	
Pendurthi (1996)		≥80% fibrosis	
		<80% fibrosis	
White (2005)	<b>Necrosis</b>	<b>Carga tumoral residual</b>	<b>Fibrosis</b>
	Extenso	Alta (Grado I)	Extensa
	Moderado	Moderada (Grado II)	Moderada
	Focal	Pequeña Grado (III)	Escasa
	Ausente	Mínima (Grado IV)	
		Ausente (grado IV)	

**Tabla 12.** Sistemas de clasificación clásicos de respuesta a tratamiento en ADP. SDCC: severely degenerative cancer cells

La clasificación de Pendurthi (178) estudio presentado en el congreso anual de la Asociación Americana de Gastroenterología en 1996, que tenía en cuenta el grado de fibrosis y establecía que el grado de fibrosis ≥80% se asociaba a menor riesgo de márgenes positivos y de ganglios linfáticos afectados por tumor.

Posteriormente White creó un sistema de clasificación que combinaba la clasificación de Evans y la clasificación de Pendurthi, basado en la valoración de la fibrosis, la necrosis, la relación entre la cantidad de células residuales y la masa tumoral.

Actualmente, el sistema de clasificación recomendado por el Colegio Americano de Patólogos es el sistema de Ryan modificado (179,180) con 4 puntos de clasificación donde 0 corresponde a respuesta patológica completa, 1 supone la presencia de células tumorales aisladas o en grupos pequeños (respuesta casi completa), 2 supone la presencia de cáncer residual con evidencia de regresión tumoral pero no es un grado 1 (respuesta parcial) y 3 se traduce en cáncer residual extenso sin evidencia de regresión tumoral (respuesta pobre o ausencia de respuesta).

Grado	Descripción
0	Respuesta completa: ausencia de célula tumoral viable
1	Respuesta casi completa: presencia de células tumorales aisladas o en grupos pequeños
2	Respuesta parcial: la presencia de cáncer residual con evidencia de regresión tumoral pero no es un grado 1
3	Respuesta pobre o ausencia de respuesta: cáncer residual extenso sin evidencia de regresión tumoral

**Tabla 13.** Clasificación de Ryan modificado.

## **2 HIPÓTESIS**

La hipótesis de este estudio es que:

La asociación de SBRT como tratamiento neoadyuvante de los adenocarcinomas de páncreas no metastásicos, en combinación con quimioterapia, aumenta el porcentaje de resecabilidad de estos tumores, así como las tasas de resecciones R0 y de respuesta patológica, lo que podría repercutir de forma favorable en el control local de esta enfermedad y en la supervivencia de estos pacientes.



### **3 OBJETIVOS**

El objetivo principal de este estudio es aumentar las posibilidades de resección quirúrgica y de resección R0 en pacientes con adenocarcinoma de páncreas no metastásico tras el tratamiento neoadyuvante compuesto por una quimioterapia de inducción seguida de SBRT del tumor primario.

Los objetivos secundarios serán el análisis de la tolerancia clínica del tratamiento de SBRT, la respuesta patológica tras el tratamiento neoadyuvante, el control local de la enfermedad y la supervivencia global de estos pacientes.



## **4 MATERIAL Y MÉTODO**

### **4.1 Selección de pacientes**

En este estudio se han incluido todos los pacientes con diagnóstico histológico de ADP tratados con SBRT de páncreas con intención neoadyuvante entre febrero de 2014 y diciembre de 2018 en HM Hospitales. Todos los pacientes tenían más de 18 años y habían firmado un consentimiento informado previo al tratamiento.

### **4.2 Diagnóstico inicial**

Para la correcta estadificación de los pacientes se ha llevado a cabo una minuciosa historia clínica y una exploración física dirigida a la búsqueda de datos de diseminación del tumor. Además se ha llevado a cabo pruebas complementarias que incluían: una analítica estándar con marcadores tumorales (el CA19-9 y CEA), un TC (tomografía computarizada) de tórax, abdomen y pelvis, un PET-TC (tomografía por emisión de positrones con 18-fluordesoxiglucosa) o PET-RM, y una ecoendoscopia según clínica y disponibilidad de técnica.

Todos los pacientes fueron estadificados de acuerdo a las Guías Clínicas de la AJCC (American Joint Committee on Cancer, 7ª y 8ª edición) y la NCCN vigente del momento del diagnóstico (181,182)

Antes de ser tratados con SBRT, todos los pacientes fueron valorados en un Comité Multidisciplinar de tumores digestivos, en el que participan médicos de distintas especialidades que incluye: Cirugía General, Medicina del Aparato Digestivo, Anatomía Patológica, Radiología, Oncología Médica y Oncología Radioterápica.

### **4.3 Quimioterapia de inducción**

Los pacientes en los que se decidió tratamiento neoadyuvante, recibieron en primer lugar quimioterapia de inducción, según esquema nab-paclitaxel y gemcitabina (nab-paclitaxel 125 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 con Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 cada 28 días) o bien FOLFIRINOX (oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup>, ácido fólico 400 mg/m<sup>2</sup>, irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>, fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> en bolo intravenoso el día 1 y fluorouracilo 1200 mg/m<sup>2</sup> /día infusión continua durante 46 horas los días 1 y 2 cada 2 semanas). Se utilizaron otros esquemas de tratamiento quimioterápico debido al estado general del paciente o a criterio del médico tratante. En casos necesarios se aplicó una reducción de dosis cuando la toxicidad secundaria al tratamiento fue elevada.

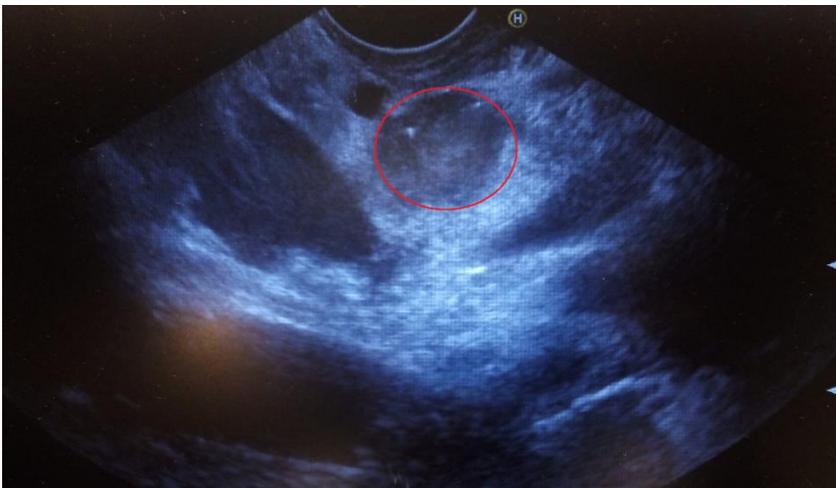
Tras completar el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia de inducción, se evaluó de nuevo a los pacientes y en aquellos en los que en las pruebas de imagen no se

objetivó progresión de la enfermedad a distancia, se propuso tratamiento con SBRT, previo a lo cual se realizó la correspondiente simulación y planificación.

#### 4.4 Simulación del tratamiento con SBRT

##### 4.4.1 Colocación del marcador interno

Previo al tratamiento de SBRT, y para permitir una visualización directa de la localización del tumor y el control de su movimiento durante el tratamiento, se procedió a la colocación de marcadores fiduciales en el interior del tumor mediante punción pancreática guiada por ecoendoscopia digestiva alta con sedación. Dicho procedimiento lo realizó el especialista de digestivo y consistió en la realización de una ecoendoscopia convencional para localizar el tumor primario y una vez localizado, la inserción intralesional, mediante punción pancreática, de dos marcadores fiduciales (visicoil<sup>®</sup>, hilos de oro de 10 x 0.7 mm)(183). Tras la punción se verificó ecográficamente la correcta posición de los marcadores.



**Figura 7.** Imagen de ecoendoscopia previo a la colocación de los marcadores fiduciales. Se aprecia una lesión hipocogénica (rojo) que corresponde a la lesión a tratar.



**Figura 8.** Imagen de ecoendoscopia tras la colocación de los marcadores fiduciales. Se observan dos imágenes lineales hiperecogénicas dentro del tumor a tratar (rojo).

#### **4.4.2 Sistemas de control respiratorio**

La simulación de los pacientes para el tratamiento de SBRT, se realizó unos días después de la colocación de los marcadores, con el fin de evitar una posible distorsión de la imagen debido a la inflamación derivada de la punción pancreática. La simulación se realizó en las dos unidades de TC disponibles en nuestro servicio (SIEMENS Somatom Sensation Open® de 16 cortes con anillo de 82 cm y Toshiba Aquilion TSX-201A de 32 cortes con anillo de 80 cm) o en el PET TC de simulación (Siemens Biograph 6). El sistema de inmovilización empleado fue preferiblemente un colchón de vacío y en algunos casos puntuales un plano inclinado. Tanto el TC como el PET- TC se realizaron tras la administración de contraste intravenoso y contraste oral. El grosor de los cortes fue de 2 -3 mm para el TC y de 2,5 mm para el PET- TC.

Todos los pacientes se simularon con sistemas de control respiratorio. Los sistemas de control respiratorio empleados fueron el sistema Exactrac Adaptive Gating de Brainlab® para el acelerador Novalis (184) y el sistema ABC (Active Breathing Coordinator) para el acelerador VERSA-HD de Elekta® (140,185,186).

### **4.5 Planificación del tratamiento con SBRT**

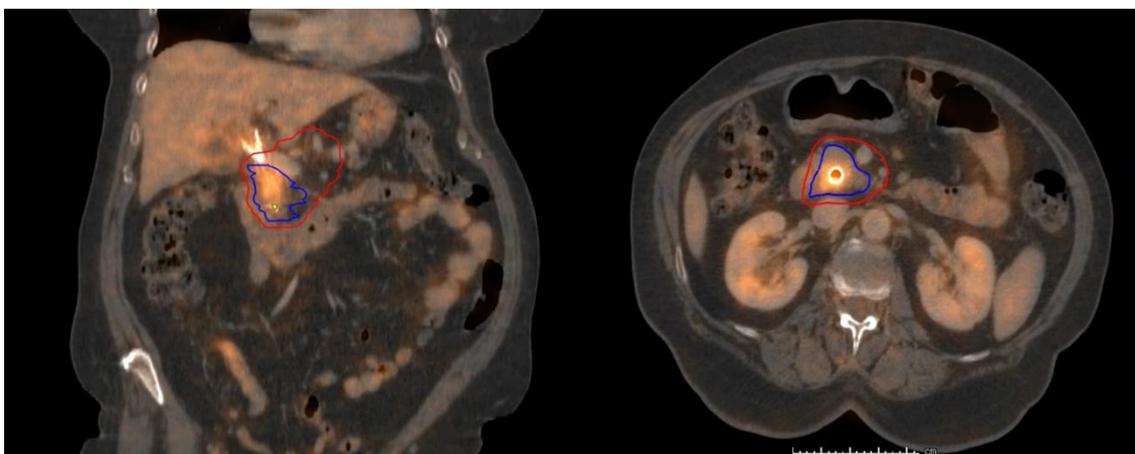
#### **4.5.1 Delimitación de volúmenes**

La delimitación del tumor, enfermedad macroscópicamente visible en pruebas de imagen, también llamado GTV (Gross Target Volumen) se llevó a cabo en base a las

pruebas complementarias disponibles. Para estos tratamientos de SBRT de cáncer de páncreas, el GTV se consideró el tumor pancreático visible, los ganglios afectados y el área de afectación vascular peritumoral y no se consideró necesario añadir un margen adicional de GTV a CTV (Clinical Target Volumen)

En el caso del TC se contornó la tumoración visible mientras que en el caso del PET TC/PET RM, se incluyó además toda la zona de hipercaptación de 18-FDG. Los órganos de riesgo se contornearon en base a las imágenes del TC o PET-TC de simulación.

Gracias a los sistemas de control respiratorio utilizados (Gating o ABC) el PTV se estableció con un margen al CTV de 5 mm en todas las direcciones, sin necesidad de generar un volumen adicional que tuviera en cuenta el movimiento interno del tumor ITV (Internal Target Volumen).

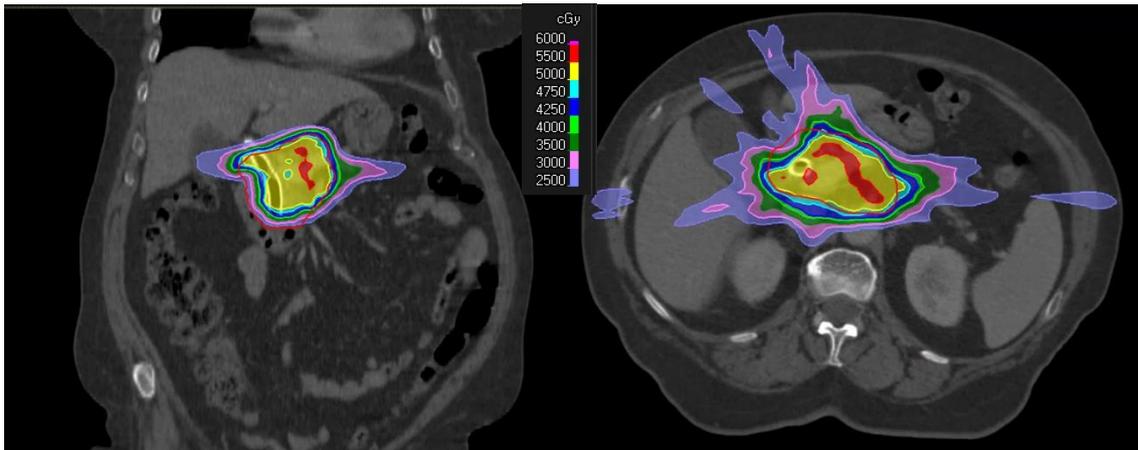


**Figura 9.** Contorneo del GTV en imagen de PET TC. En azul: GTV, rojo: PTV

#### **4.5.2 Dosis, fraccionamiento y estudio dosimétrico**

El esquema de tratamiento prescrito se ajustó al tamaño de la lesión y su relación con las estructuras vecinas. Los esquemas de tratamiento empleados fueron: 50 Gy en 5 fracciones de 10 Gy, 62 Gy en 10 fracciones de 6,2 Gy y 40 Gy en 10 fracciones de 4 Gy.

La dosimetría clínica de estos pacientes se llevó a cabo con los Sistemas de Planificación Iplan (Brainlab) o RayStation (Raysearch) según el acelerador lineal utilizado para administrar el tratamiento. Las técnicas de irradiación empleadas para cada paciente (radioterapia conformada 3D, IMRT o VMAT) dependieron de los criterios dosimétricos para cada plan de tratamiento.



**Figura 10.** Dosimetría de SBRT en cáncer de páncreas mediante IMRT.

## 4.6 Tratamiento de SBRT

### 4.6.1 Unidades de tratamiento de radioterapia

Los tratamientos de SBRT de cáncer de páncreas se realizaron en dos aceleradores lineales: Novalis (Brainlab) y Versa HD (Elekta).

El acelerador lineal Novalis es un acelerador lineal monoenergético (fotones de 6 MV) dedicado a tratamientos de radiocirugía y SBRT. El sistema de IGRT (Radioterapia Guiada por Imagen) que utiliza se denomina Sistema Exatrac, y permite el posicionamiento automático mediante cámaras de infrarrojos colgadas del techo de la sala de tratamiento y las esferas reflectantes (marcadores de superficie) que colocadas en la superficie móvil del paciente, permiten además, la detección del ciclo respiratorio del paciente con la ayuda de una estrella de referencia fija (compuesta por 4 puntos de esferas reflectantes). El sistema Exatrac utiliza la imagen de dos tubos de rayos X ortogonales que permite tanto la verificación del posicionamiento inicial del paciente como de la posición de la diana de tratamiento intra-fracción, mediante un registro de fusión de las imágenes obtenidas de forma continuada durante el tratamiento a través de los tubos ortogonales con las imágenes digitales reconstruidas del TC o del PET-TC de simulación). El Exatrac del Novalis tiene integrado el sistema Adaptive Gating que permite la irradiación del tumor exclusivamente y de forma automatizada, en una fase selecciona y acotada del ciclo respiratorio del paciente, fase de Gating. El posicionamiento de se ajusta con una mesa robótica que permite corrección del movimiento en 6 dimensiones.

El acelerador lineal Versa HD (Elekta) es un acelerador lineal de última generación con múltiples energías (6 MV, 10 MV, 15 MV y 6 MV sin filtro aplanador) con una mesa robótica que permite movimientos en 6 direcciones. Dispone de un sistema de IGRT basado en la obtención de imágenes de conebeam de kilovoltaje en 3 dimensiones. Este sistema permite el registro de la fusión de las imágenes obtenidas de conebeam con las imágenes del TC o del PET-TC de planificación y además permite la adquisición de estas imágenes de conebeam durante la fase de irradiación seleccionada (inspiración mantenida), conebeam intrafracción, lo que permite el control del movimiento del tumor durante el tratamiento.

#### **4.6.2 Sistema de IGRT con control respiratorio**

##### **4.6.2.1 ExacTrac Adaptive Gating**

El sistema de control respiratorio del Novalis, ExacTrac Adaptive Gating, permite la detección del ciclo respiratorio del paciente y la irradiación selectiva del tumor durante una pequeña franja del mismo. Gracias a las esferas refractantes (marcadores de superficie) que se colocan en la superficie del paciente, en concreto en la parte móvil del abdomen, y a una estructura fija identificada también con las esferas refractantes (estrella de referencia), se obtiene el ciclo respiratorio del paciente. Durante las diferentes fases del ciclo respiratorio (inspiración, nivel de referencia de Gating y expiración) se van adquiriendo 3 pares de imágenes ortogonales de rayos X para la identificación del posicionamiento de los marcadores fiduciales internos colocados en el interior del tumor de páncreas con el fin de medir la amplitud del desplazamiento del tumor y acotar la irradiación a una franja respiratoria seleccionada (Beam on area), no superior a 5 mm. Durante la irradiación, en la fase del Beam on area, se verifica la posición intrafracción del movimiento del tumor mediante la adquisición a tiempo real de imágenes de rayos X para confirmar la posición de los fiduciales internos. (184)

##### **4.6.2.2 Active Breathing Coordinator™**

El sistema de control respiratorio ABC (Active Breathing Coordinator) permite la inmovilización transitoria de nuestra diana de tratamiento mediante periodos de apnea en fase la de inspiración mantenida, controlados durante la irradiación. El sistema consta de un tubo respiratorio con un extremo acabado en una boquilla que se introduce en la boca del paciente y el otro conectado al sistema del ABC, una pinza nasal que garantiza que el paciente sólo respira a través del tubo respiratorio, y una pantalla de ordenador que registra el ciclo respiratorio. Previo entrenamiento, el paciente debe ser capaz de inspirar y espirar a través de la boquilla y mantener la respiración cuando se alcance un volumen de aire inspirado previamente establecido para cada paciente. Durante el tratamiento, cuando el paciente alcanza el volumen de inspiración predeterminado, el sistema de boquilla se bloquea de forma que no permite ni entrada

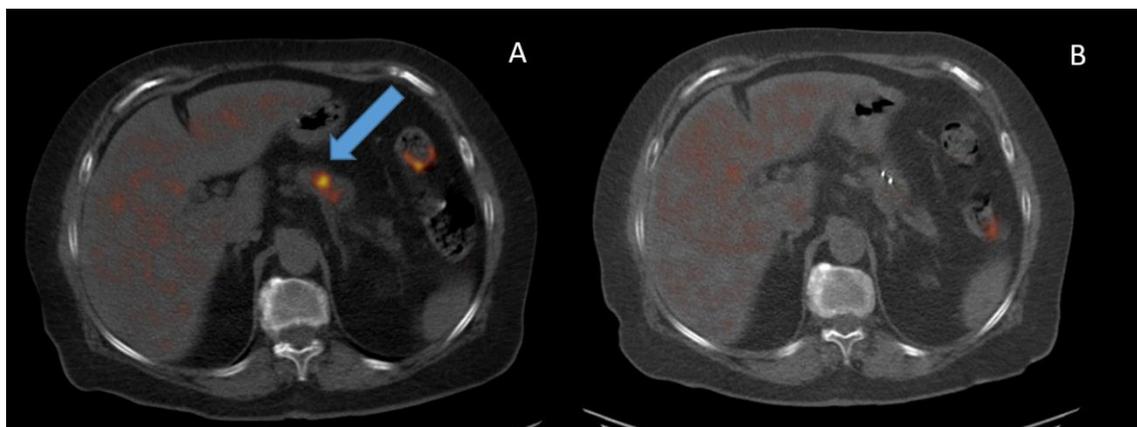
ni salida de aire. Transcurridos unos segundos (variable según la capacidad pulmonar de cada paciente, puede oscilar entre 12-18 segundos habitualmente), el sistema se desbloquea y el paciente puede recuperar la respiración hasta el siguiente ciclo. El sistema sólo adquiere imágenes y sólo permite la irradiación durante el periodo de apnea establecido en la fase de inspiración mantenida. (140,185,186).

#### 4.7 Evaluación de tolerancia al tratamiento

Para la evaluación de la tolerancia al tratamiento de SBRT, se empleó la versión 4.0 de la National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events para recoger los efectos secundarios agudos y crónicos derivados de la SBRT (187).

#### 4.8 Evaluación de respuesta radiológica

Después de completar el tratamiento neoadyuvante con SBRT, los pacientes fueron reevaluados de nuevo, con el fin de evaluar la respuesta y valorar la posibilidad de realizar una resección quirúrgica del tumor. Las pruebas se realizaron a las 4-6 semanas de haber completado el tratamiento e incluyeron: analítica con marcadores tumorales, TC toraco-abdomino-pélvico, 18-FDG PET TC o PET RM y ecoendoscopia, según la necesidad de cada caso. Se ha utilizado el criterio RECIST 1.1 (188) y el criterio Choi (189) para evaluar la respuesta por TC o RM.



**Figura 11.** A: 18-FDG PET TC de simulación con tumoración pancreática hipercaptante (flecha azul). B: Respuesta metabólica completa 10 meses después del tratamiento de SBRT.

#### 4.9 Evaluación de respuesta patológica

Tras valoración multidisciplinar, en aquellos pacientes que se consideraron quirúrgicos, las cirugías tuvieron lugar entre 6-8 semanas tras la SBRT. Los pacientes con tumor de

cabeza de páncreas fueron sometidos a la pancreatoduodenectomía cefálica mientras que los tumores de cuerpo y cola de páncreas se trataron con pancreatectomía distal con esplenectomía. A veces, cuando la situación clínica lo requirió debido sobre todo al tamaño y la localización del tumor, se una pancreatectomía total.

Tras la cirugía, para la valoración de la respuesta patológica del tratamiento neoadyuvante en las piezas quirúrgicas se empleó la escala de grado de regresión tumoral del Colegio Americano de Patología de 4 puntos (179). Se entiende como margen negativo si no se identifica células tumorales en contacto con la tinta de marcaje.

#### **4.10 Estudio Estadístico**

Todos los datos de las variables categóricas se muestran como número y/o porcentaje. La adecuación de las variables continuas para la aplicación de análisis paramétricos se determinó analizando la homogeneidad de las varianzas (homocedasticidad) y el ajuste de la distribución de dichas variables a una normal. Para analizar la homogeneidad de las varianzas se utilizó el test de Levene (190). El ajuste de cada distribución de datos a una normal se analizó utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov (191). Dado que ninguna de las variables analizadas presentó una distribución normal, todos los datos de las variables continuas se muestran como mediana y valores extremos del rango intercuartílico (indicado como “rango” a lo largo del capítulo de Resultados).

La variación en la distribución de pacientes en función de las variables categóricas utilizadas en este estudio se analizó mediante análisis de contingencia. Para el análisis de contingencia de matrices 2x2 se utilizó la corrección de Yates cuando el tamaño muestral fue pequeño (número de pacientes menor de 5 en cualquiera de las categorías de la variable).

Los datos de la respuesta bioquímica, radiológica y metabólica al tratamiento, que no siguieron una distribución normal, se analizaron mediante modelos generalizados lineales mixtos considerando el momento del tratamiento (medida respectivamente al diagnóstico, después de la quimioterapia de inducción y después de la SBRT) como factor fijo. Para estos análisis, los valores de CA 19-9 se ajustaron a una distribución normal mediante una transformación  $+1$ , mientras que los de SR (elastografía) se ajustaron a una normal mediante la transformación  $x^{-0.364}$ . Los datos de SUV máxima se ajustaron a una distribución gamma de acuerdo con el Criterio de Información de Akaike (AIC) obtenido con el paquete de R `riskDistributions` (192) Dado que las comparaciones a realizar correspondían a distintas medidas de un mismo parámetro en un mismo paciente a lo largo del tiempo, las clases del factor a analizar (los diferentes momentos del tratamiento) se consideraron como medidas repetidas. Además, se incorporó en el análisis una matriz de varianza-covarianza autorregresiva de tipo 1 (AR1). De este modo, los análisis tuvieron en cuenta la dependencia de los valores obtenidos para cada

paciente en la serie temporal. Las diferencias dos a dos entre clases dentro de cada factor se analizaron usando el test de la Mínima Diferencia Significativa (LSD).

La relación entre las variables de dosis radiológica (BED prescrita, dosis media PTV, dosis media en PTV en BED y en EQD2) y el éxito de la resección R0 también se analizó mediante modelos generalizados lineales. Ninguna de las tres variables radiológicas se ajustó a una distribución normal. Los datos de dosis media PTV y dosis EQD2 se ajustaron a una distribución normal mediante una transformación +1, mientras los datos de dosis BED prescrita se ajustaron a una distribución gamma que se incorporó al modelo generalizado.

Para la estimación de SG, la supervivencia libre de progresión (SLP) y el control local (CL) se construyeron curvas de supervivencia mediante el método Kaplan-Meier. La comparación entre curvas se realizó mediante el test log-rank (Mantel-Cox).

Para la elaboración de un modelo multivariante predictivo de la supervivencia se utilizaron modelos de regresión lineal. Estos modelos cuantifican la importancia de la relación existente entre cada una de las variables predictoras y la variable dependiente, lo que lleva implícito también clarificar la existencia de interacciones entre variables predictoras, y también permiten calcular el parámetro beta para cada variable predictora. En el caso de variables categóricas o binomiales, beta cuantifica el cambio de probabilidad que se produce por el cambio en la categoría de una variable dada variable respecto a la categoría de esa misma variable marcada como referencia. En el caso de variables continuas, el OR representa el cambio en la probabilidad al aumentar una unidad la variable predictora; es decir, identifica la tendencia general del comportamiento de la variable respuesta frente a la variable a predecir. Las principales ventajas de estos modelos de regresión son: 1) Es una herramienta muy flexible en cuanto a la naturaleza de las variables explicativas, pues éstas pueden ser numéricas y categóricas. 2) Es robusta con respecto al incumplimiento moderado del supuesto de igualdad de las matrices de covarianza entre grupos (heterocedasticidad). 3) No hace supuestos sobre la distribución de las variables independientes, ya que en el modelo estas no son consideradas como variables aleatorias. 4) Permite el uso de múltiples variables con relativamente pocos casos.

Todos los análisis a los que se hace referencia están descritos en Sokal & Rohlf, 1995 (193). En todos los análisis se empleó el paquete estadístico SPSS 24.0 (SPSS Inc., Chicago, EEUU), con la excepción de los análisis de ajuste de datos a distribuciones no normales que se realizaron utilizando el software estadístico R v.3.5 (R Core Team 2018) (194).

#### **4.11 Aprobación por parte del Comité Ético**

Este estudio fue valorado y aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución.

### INFORME DEL CEIm de HM Hospitales

La Dra. Almudena Lage, Secretaria del Comité Ético de Investigación con medicamentos de HM Hospitales

#### CERTIFICA

Que el Comité HM Hospitales, ha evaluado en su reunión del 5 de septiembre de 2018, Acta nº 141, la propuesta de la Fundación Investigación HM Hospitales, para que se realice el proyecto titulado:

#### **Radioterapia Estereotáxica Extracraneal (SBRT) como tratamiento neoadyuvante /radical en adenocarcinoma de páncreas**

Código CEIm HM hospitales: 18.08.1285-GHM

Código del Promotor: SBRT-AP

Protocolo versión 01 de fecha 29 de agosto de 2018

Y habiendo valorado el proyecto desde un punto de vista ético y metodológico, se emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para que se realice el proyecto en el servicio de Oncología Radioterápica, de los Hospitales Universitarios HM, siendo los investigadores principales la Dra. Xin Chen, Dra. Carmen Rubio, Dra. Mercedes López, Dr. Emilio Sánchez y el Dr. Ovidio Hernando

Que el CEIm de HM Hospitales, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento  
Miembros que pertenecen al Comité:

Dr. Alfonso Moreno González, Especialista en Farmacología Clínica  
Dr. Santiago Ruiz de Aguiar, especialista en Farmacología Clínica.  
Dra. Almudena Lage Moreda, Licenciada en Medicina y Cirugía  
D<sup>a</sup> Raquel Alcántara Partido, Licenciada en Farmacia  
Dra. María José Ferreiro, especialista en Neumología.  
Dr. José Felipe Varona, especialista en Medicina Interna  
Dr. Eduardo García Rico, especialista en Oncología  
Dr. Miguel Ángel Reina, especialista en Anestesiología y Reanimación.  
Dr. Iñigo Álvaro Martínez Gil, Especialista en Medicina Intensiva  
D. Juan Carpio, Diplomado en Enfermería.  
Dra. Elena Sevillano, Especialista en Oncología  
Dr. Cesar G. Muñoz Sánchez-Miguel, Especialista en Oncología,  
Dña. Sonsoles Hernández, especialista en Farmacia Hospitalaria.  
Dña. María Ortiz, especialista en Farmacia Hospitalaria  
Dña. María Teresa Espina Castrillo, Licenciada en Derecho, Dpto. Jurídico de HM Hospitales y vicepresidenta del CEAS de HM Hospitales  
D. Ignacio García Gómez. Licenciado en Derecho  
D<sup>a</sup> Ofelia de Lorenzo, Licenciada en Derecho  
D<sup>a</sup> Gema Jiménez Jiménez. Licenciada en Derecho. HM Hospitales  
D. Álvaro Fernández Ferreiro. Farmacéutico de Atención Primaria

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en caso de evaluar algún proyecto en el que un miembro es investigador/colaborador, éste se ausenta de la reunión durante la discusión del mismo.

Lo que firmo en Madrid, a 25 de octubre de 2018.



Fdo. Dra. Almudena Lage  
Secretaría CEIm HM Hospitales

CEIm HM Hospitales

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características de la población de estudio

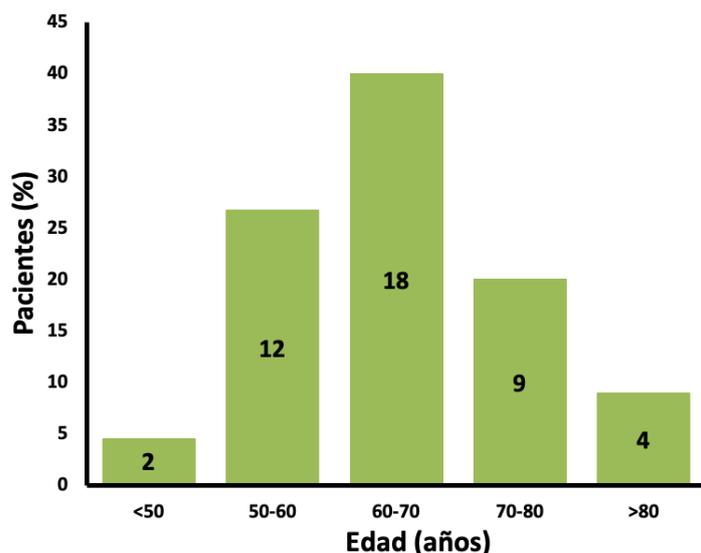
En este estudio se han recogido datos de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas (ADP), no metastásicos, tratados con quimioterapia de inducción seguida de SBRT de páncreas con intención neoadyuvante, en los Hospitales Universitarios HM Sanchinarro y HM Puerta del Sur, entre febrero de 2014 y diciembre de 2018. Todos los pacientes incluidos tenían al menos una confirmación citológica de malignidad y, después del tratamiento neoadyuvante, aquellos pacientes que cumplían los criterios de reseabilidad en las pruebas de reevaluación y eran médicamente operables fueron sometidos a cirugía con intención curativa.

Se han analizado un total de 45 pacientes, tratados de forma consecutiva, 24 mujeres y 21 varones, con una mediana de edad de 63,46 (rango: 58,54 – 71,09) años. La mediana de seguimiento de los 45 pacientes fue de 18,17 meses (rango: 10,67 – 25,17), mientras que para los pacientes vivos ésta fue de 26,99 meses (rango: 21,40 – 33,30) (**Tabla 14**).

Parámetro	N	%	Mediana (rango intercuartílico)
<b>Sexo</b>			
Varón	21	46,57	
Mujer	24	53,30	
<b>Edad (años)</b>	-	-	63,46 (58,54 – 71,09)
<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>			
Total pacientes	45	100,00	18,17 (10,67 – 25,17)
Pacientes vivos	20	44,44	26,99 (21,40 – 33,30)
<b>Localización</b>			
Cabeza	29	64,44	
Cuerpo-cola	16	35,56	

**Tabla 14.** Parámetros basales de la población de estudio.

Hay que destacar que, aunque la edad de los pacientes oscilara entre los 43 y los 84 años, estos no se distribuyeron homogéneamente a lo largo de este rango de edades. Un 66,70% (30 pacientes) tenían entre 50 y 70 años, conformando una mayoría de la población de estudio ( $\chi^2=8.34$ ;  $P=1.1 \times 10^{-3}$ ). Cabe destacar que un 28,90% (13 pacientes) de los sujetos incluidos en el estudio superaban los 70 años al diagnóstico y un 8,90% (4 pacientes) de ellos tenían más de 80 años (**Figura 13**).



**Figura 13.** Distribución de los pacientes en función de la edad. Los valores en cada columna indican el número de pacientes en cada clase de edad (N=45).

Al diagnóstico, sólo 5 de los pacientes (11,10%) presentaban un tumor resecable mientras que 40 pacientes (88,90%) tenían un tumor con resecabilidad borderline o no resecable (**Tabla 15**). En este punto, 13 pacientes tenían un estadio clínico cN+ (ganglios clínicamente sugestivos de tener afectación metastásica por pruebas de imagen), lo que suponía el 28,89% de todos los pacientes tratados.

Estadio tumoral TNM al diagnóstico	N	%	Resecabilidad al diagnóstico	N	%
T1N0M0	1	2,22	Resecable	5	11,11
T2N0M0	1	2,22			
T2N1M0	1	2,22			
T3N0M0	20	44,44	Borderline	25	55,56
T3N1M0	9	20,00			
T4N0M0	8	17,78	Irresecable	15	33,33
T4N1M0	5	11,11			

**Tabla 15.** Estadio tumoral al diagnóstico.

Inicialmente, todos los pacientes recibieron quimioterapia de inducción. La gran mayoría, 42 de los pacientes (93,33%), recibieron poliquimioterapia como esquema de tratamiento. El esquema de tratamiento más utilizado fue Gemcitabina con nab-paclitaxel ( $\chi^2=23,7$ ;  $P<1\times 10^{-4}$ ), empleado en 36 pacientes (80,00%). FOLFIRINOX supuso el segundo esquema de quimioterapia más utilizado, siendo empleado en 6 pacientes (13,33%). Sólo 2 pacientes (4,44%) recibieron como tratamiento de inducción una

quimioterapia basada en capecitabina. Se desconoce el tratamiento de inducción utilizado en uno de nuestros pacientes (**Tabla 16**).

Esquema de tratamiento	N (%)
Gemcitabina + Nab-paclitaxel	36 (80,00)
FOLFIRINOX	6 (13,33)
Capecitabina	2 (4,44)
Desconocido	1 (2,22)

**Tabla 16.** Esquema de quimioterapia de inducción.

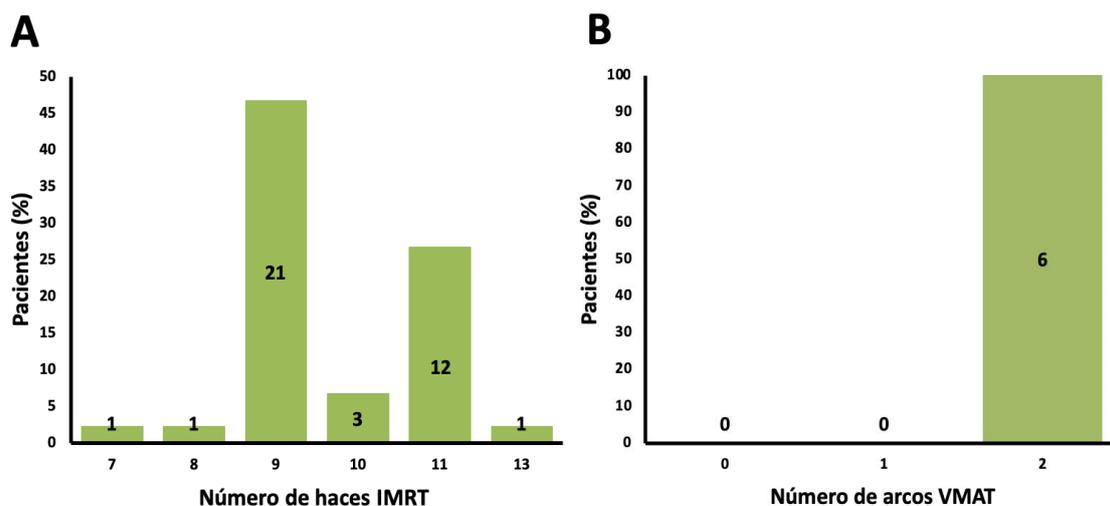
Después de la quimioterapia de inducción, todos los pacientes recibieron radioterapia mediante SBRT. En 19 pacientes, el tratamiento SBRT incluyó una simulación mediante PET- TC, lo que supone un 42,22% del total de los pacientes tratados. En el resto de los pacientes la simulación se realizó mediante TC con contraste intravenoso y oral. En la mayoría de los casos ( $\chi^2=48,4$ ;  $P<1 \times 10^{-4}$ ), la prueba de simulación se llevó a cabo en condiciones de respiración libre, 39 pacientes (86,67%) en 5 pacientes (11,11%) se hizo con control activo de la respiración tipo ABC y en 1 paciente (2,22%) con control respiratorio tipo Dampening con TC 4D. Durante el tratamiento, el sistema de inmovilización elegido para la gran mayoría de los pacientes 43 pacientes, (95,56%) fue un colchón de vacío. Un paciente fue inmovilizado con un plano inclinado y otro paciente con wingstep. La mayoría de los pacientes, 42 pacientes (95,5%), fueron sometidos a una ecoendoscopia digestiva alta unos 4 días antes de la prueba de simulación (rango: 3 – 5 días) para la colocación de marcadores fiduciales internos en el seno del tumor. En los tres únicos casos en los que no se colocó dicho marcador interno, los pacientes eran portadores de prótesis biliar metálica que se utilizó de marcador durante el proceso de tratamiento.

La dosis y el fraccionamiento elegido para el tratamiento SBRT de los pacientes (**Tabla 17**), varió según el volumen del PTV y su relación anatómica con respecto a órganos de riesgo locoregionales. El esquema de tratamiento prescrito para 39 de los pacientes (86,67%) tenía una dosis biológica equivalente (BED) en torno a 100 Gy (rango: 100 – 100 Gy) y sólo en 6 casos (13,33%) la dosis prescrita fue menor (**Tabla 16**). De acuerdo con esto, la mediana de BED para el conjunto de los pacientes fue de 100 Gy (rango: 100 – 100 Gy). Se debe tener en cuenta que para estos cálculos se asumió un alfa/beta = 10 para las células tumorales.

Dosis y fraccionamiento de la SBRT	N (%)	BED (Gy)
50 Gy en 5 fracciones	36 (80,00)	100,00
62 Gy en 10 fracciones	1 (2,22)	100,40
60 Gy en 10 fracciones	2 (4,44)	96,00
50 Gy en 10 fracciones	5 (11,11)	75,00
40 Gy en 10 fracciones	1 (2,22)	56,00

**Tabla 17.** Dosis y fraccionamiento del tratamiento SBRT.

La mediana de dosis físicas administradas al PTV fue de 47,66 Gy (rango 46,15 – 50,59 Gy), y la de EQD2 fue de 75,96 Gy (rango: 70,92 – 81,07 Gy). Finalmente, la mediana de BED del PTV fue de 91,15 Gy (84,02 – 97,29 Gy). Treinta y nueve planificaciones se realizaron con la técnica de IMRT (86,67%) y 6 con la técnica de VMAT (13,33%). La mayoría de las IMRT (21 pacientes, 53,85%) se llevaron a cabo con 9 haces de irradiación ( $\chi^2=91,2$ ;  $P<1\times 10^{-4}$ ) (**Figura 14A**), mientras que en todas las VMAT se usaron 2 arcos de tratamiento (**Figura 14B**).



**Figura 14.** Distribución de planificaciones de SBRT según el número de haces de las IMRT (**A**) y del número de arcos de las VMAT (**B**). Los valores en cada columna indican el número de pacientes en cada clase. La escala del eje de ordenadas es diferente en cada panel.

## 5.2 Tolerancia clínica al tratamiento SBRT

La toxicidad del tratamiento SBRT se analizó recogiendo información sobre los síntomas asociados al tratamiento (**Tabla 18**). En general, el tratamiento mostró una toxicidad baja, con cerca de la mitad de los pacientes, 19 pacientes (42,22%) no experimentando

ningún síntoma asociado al tratamiento. Entre los pacientes que sí mostraron síntomas, los más frecuentes fueron náuseas y vómitos en 10 pacientes (22,22%) ( $\chi^2=66,0$ ;  $P<1\times 10^{-4}$ ), categorizados como indicativos de toxicidad grado 1-2. Otros síntomas asociados a toxicidad grado 1-2, como astenia, epigastralgia o astenia y náuseas se registraron en un número reducido de pacientes, menos del 25% del conjunto de la población de estudio (**Tabla 17**). Además, ningún paciente experimentó síntomas de toxicidad mayor o igual a grado 3.

Síntomas	N	%
Asintomáticos	19	42,22
Astenia y diarrea (G1)	1	2,22
Náuseas y vómitos (G1-G2)	10	22,22
Astenia (G1-G2)	6	13,33
Epigastralgia (G1-G2)	3	6,67
Astenia y náuseas (G1-G2)	2	4,44
Desconocido	4	8,89

**Tabla 18.** Síntomas asociados a tratamiento SBRT (G1: Toxicidad grado 1; G2: Toxicidad grado 2)

Por tanto, los datos de esta tesis indican que el tratamiento SBRT tiene una toxicidad baja.

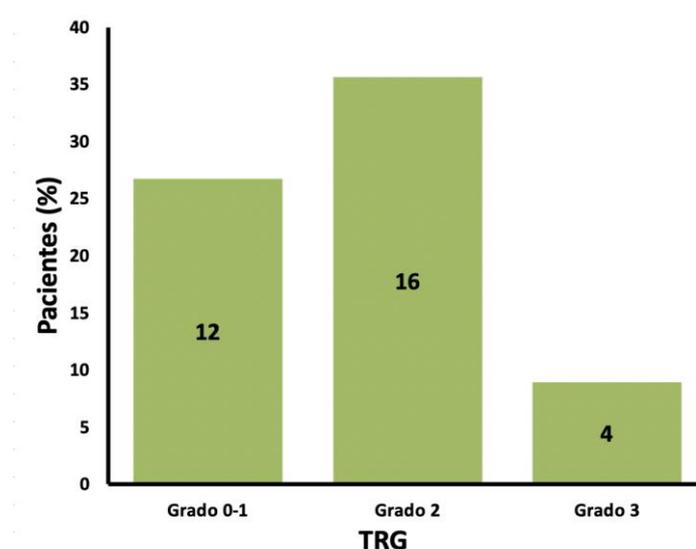
### 5.3 Respuestas al tratamiento

En el análisis de la respuesta al tratamiento, de los 45 pacientes tratados, disponemos en nuestro centro la información al TC del diagnóstico y de reevaluación de 42 pacientes. Con respecto a la tumoración primaria, tras el tratamiento neoadyuvante un 33,33% de los pacientes presentó por TC respuesta de la enfermedad (13 pacientes presentaron una respuesta parcial y 2 pacientes una respuesta completa por criterios RECIST). Un 53,33% (24 pacientes) no presentaron cambios valorables por TC mientras que en un 6,67% (3 pacientes) la lesión primaria experimentó un aumento de tamaño, aunque todos ellos fueron acompañados de una disminución del valor de atenuación en relación a posible necrosis (respuesta parcial por criterios Choi).

El análisis de la respuesta al tratamiento más pormenorizado se incluyó: análisis de la respuesta patológica, bioquímica, ecográfica y metabólica de los pacientes al tratamiento, medidas como grado de regresión tumoral (TRG), marcadores tumorales (CA 19-9), valor de SR de la elastografía y valor de SUV máxima derivada del PEC -TC, respectivamente.

Para ello se recogieron datos de estas variables en el momento del diagnóstico, después del tratamiento de quimioterapia de inducción y después del tratamiento de SBRT, excepto para el grado de regresión tumoral que solo se analizó al final del tratamiento SBRT

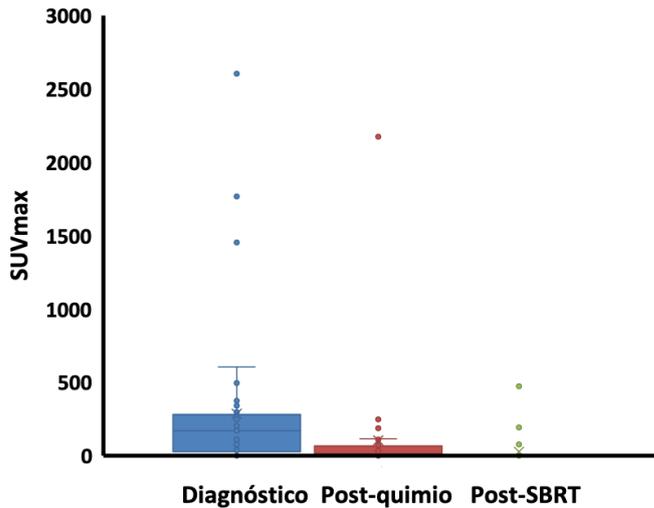
La respuesta patológica se analizó midiendo el grado de regresión tumoral (TRG) (**Figura 15**). De los 32 pacientes (71,11%) para los que se pudieron obtener datos, 12 (37,50%) presentaron una regresión completa o casi completa, 16 (50,00%) mostraron una regresión tumoral grado 2 y la respuesta fue pobre en solo 4 pacientes (12,50%). Por tanto, la mayoría de los pacientes mostraron un alto grado de regresión tumoral ( $\chi^2=33,1$ ;  $P<1\times 10^{-4}$ ).



**Figura 15.** Distribución de la población de estudio en función del grado de regresión tumoral (TRG) (N=32). Los valores en cada columna indican el número de pacientes en cada clase de TRG.

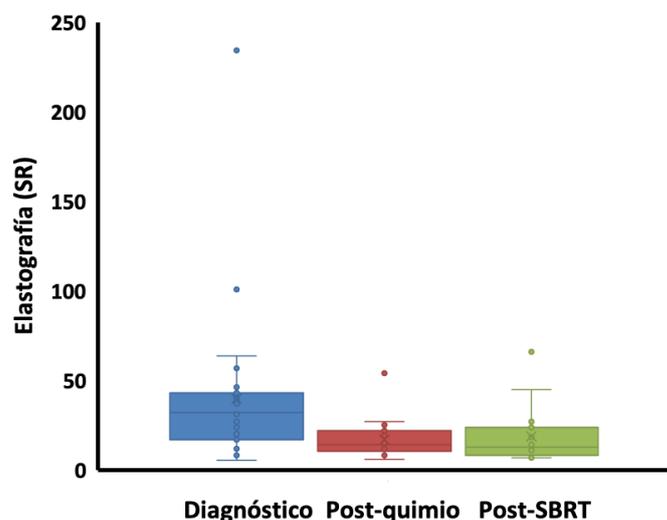
La respuesta bioquímica al tratamiento se analizó mediante la determinación del marcador tumoral CA 19-9. El valor de este parámetro descendió significativamente después del tratamiento ( $F_{2,112} = 10.36$ ;  $P < 1\times 10^{-4}$ ) (**Figura 16**). En el momento del diagnóstico, se obtuvieron datos de 42 de los 45 pacientes de la población en estudio. Diecinueve de estos pacientes presentaban ictericia obstructiva que requirió la colocación de una prótesis biliar para normalizar la bilirrubina, por lo que se tuvo en cuenta el valor de la bilirrubina a la hora de determinar el CA 19-9 de estos individuos. Para facilitar el cálculo, en aquellos pacientes que presentaron una normalización del CA 19-9 sin que dispongamos del valor numérico concreto, se les asignó el valor de 0. Al diagnóstico, la mediana del valor de CA 19-9 en la población de estudio fue de 168 (rango: 29,45 – 271,85). Tras la quimioterapia de inducción, se volvió a cuantificar este parámetro, en este caso en 39 pacientes. En este momento del tratamiento, la mediana del valor de CA 19-9 se redujo a 18 (rango: 9,53 – 57,11), siendo este valor significativamente menor que al diagnóstico (LSD:  $P = 4\times 10^{-3}$ ). Siguiendo esta tendencia

hacia la reducción, la mediana del valor de CA 19-9 obtenido para 33 pacientes después del tratamiento SBRT fue de 0 (rango: 0 – 5,13) (**Figura 16**). De hecho, en este punto del tratamiento más de la mitad de los pacientes (17 pacientes, 51,51%) presentaron un valor de CA 19-9 dentro del rango de la normalidad. Aunque este valor no fue significativamente distinto que el determinado antes de la SBRT (LSD:  $P = 0,156$ ), fue significativamente menor que al diagnóstico (LSD:  $P < 1 \times 10^{-4}$ ).



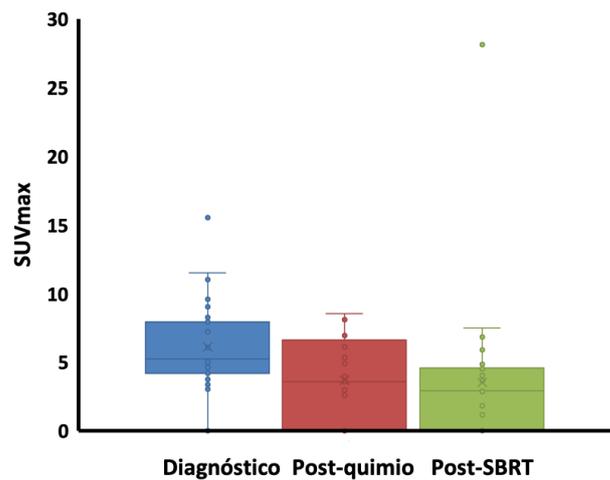
**Figura 16.** Valores de CA 19-9 en la población de estudio al diagnóstico (azul), después de la quimioterapia de inducción (rojo) y después de la SBRT (verde).

La respuesta ecográfica se midió como el valor de SR obtenido mediante elastografía. El valor de SR no varió significativamente a lo largo del tratamiento ( $F_{2,132} = 1,29$ ;  $P = 0,279$ ) (**Figura 17**). En el momento del diagnóstico, se obtuvieron valores de este parámetro en 28 pacientes (62,22%). La mediana de SR fue de 32 (rango: 18,48 – 43,00). Tras la quimioterapia de inducción, la mediana de SR se redujo a 14 (rango: 11,14 – 20,61), valor que se obtuvo en base a datos de 27 pacientes (60,00%) y que no difirió del calculado al diagnóstico (LSD:  $P = 0,304$ ). Finalmente, el valor SR tras la SBRT no varió significativamente con respecto a los datos previos a este tratamiento (LSD:  $P = 0,111$ ) ni al diagnóstico (LSD:  $P = 0,535$ ), con una mediana de 13 (rango: 8,84 – 24,00), obtenida a partir de datos de 19 pacientes (42,22%) (**Figura 17**).



**Figura 17.** Valores de SR según elastografía en la población de estudio al diagnóstico (azul), después de la quimioterapia de inducción (rojo) y después de la SBRT (verde).

Por último, la respuesta metabólica se midió como el valor de SUV máximo (SUV max) determinado mediante PET- TC. En general, se observaron diferencias significativas en el valor de SUV max antes y después de los tratamientos ( $F_{2,99} = 6,40$ ;  $P = 2 \times 10^{-3}$ ) (**Figura 18**). Al diagnóstico, la media de este parámetro se obtuvo para 39 pacientes (86,67%), siendo la mediana de 5,22 (rango: 4,20 – 7,67). Después de completar la quimioterapia de inducción y antes de la SBRT pancreática, se realizó un PET TC de reevaluación a 29 pacientes (64,44%). Nueve de estos pacientes habían alcanzado una respuesta metabólica completa (SUV max = 0) y la mediana de SUV max de los 20 pacientes restantes fue de 5,48 (rango: 3,46 – 7,15). Así, en el conjunto de los 29 pacientes la mediana de SUV max fue de 3,55 (rango 0,00 – 6,20). Este valor fue significativamente menor que antes del diagnóstico (LSD:  $P = 1 \times 10^{-3}$ ). Tras la SBRT, a 32 pacientes (71,11%) se les realizó un PET TC como prueba de reevaluación prequirúrgica. Nueve de estos PET TC presentaban una respuesta metabólica completa, tres de los cuales ya la presentaban en el PET- TC previo a la SBRT. La mediana de SUV max de los 23 casos restantes fue de 3,86 (rango: 2,88 – 4,75), siendo 2,94 (rango: 0,00 – 4,52) la mediana de SUV max para el conjunto de los 32 pacientes. Este valor no fue significativamente distinto del observado antes del tratamiento SBRT (LSD:  $P = 0,847$ ), pero sí fue menor que el valor de SUV max al diagnóstico (LSD:  $P = 0,022$ ) (**Figura 18**).



**Figura 18.** Valores de SUV máxima (SUVmax) en la población de estudio al diagnóstico (azul), después de la quimioterapia de inducción (rojo) y después de la SBRT (verde).

Por tanto, en la población de estudio se observó una respuesta bioquímica, ecográfica y metabólica positiva al tratamiento, aunque esta fue significativa sólo en los casos de las respuestas bioquímica y metabólica.

#### 5.4 Resultados de resección tras el tratamiento

Las pruebas de reevaluación realizadas una vez finalizada la SBRT pancreática indicaron que 32 de los 45 pacientes incluidos en el estudio (71,11%) cumplían los criterios de resecabilidad y de operabilidad, de forma que fueron sometidos a cirugía. El tipo de cirugía dependió de la localización del tumor y de su relación con los órganos o estructuras anatómicas vecinas, según se recoge en la **Tabla 19**.

Tipo de resección quirúrgica	N (%)
Cirugía de Whipple	14 (43,75%)
Esplenopancreatectomía corporocaudal	11 (34,38%)
Pancreatectomía corporocaudal	1 (3,13%)
Cirugía whipel+esplenopancreatectomía corporocaudal	6 (18,75%)

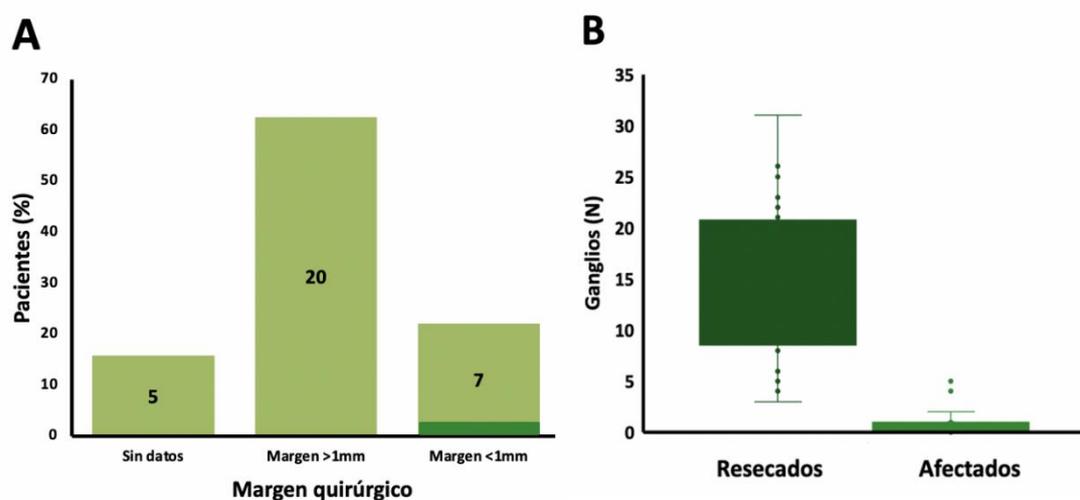
**Tabla 19.** Distribución de la población de estudio en función del tipo de cirugía.

Se observó una asociación marginal entre los tumores que fueron sometidos a cirugía y el grupo de resecabilidad en el que se clasificaron al diagnóstico ( $\chi^2 = 1,33$ ;  $P = 0,075$ ). Se operaron 4 de los 5 (80,00%) tumores clasificados como resecables al diagnóstico, 18 de los 25 (72,00%) clasificados como borderline y 10 de los 15 (66,67%) clasificados como irresecables (**Tabla 20**). Es decir, se operaron las tres cuartas partes de los tumores inicialmente clasificados como potencialmente operables (resecable + borderline) y se recuperaron dos terceras partes de los tumores que se clasificaron como no operables.

Grupo	Resecabilidad al diagnóstico	Resección (n)	Resección (%)
RESECABLE	5	4	80,00
BORDERLINE	25	18	72,00
IRRESECABLE	15	10	66,67
TOTAL	45	32	71,11

**Tabla 20.** Distribución de pacientes sometidos a resección quirúrgica en función del grupo de resecabilidad al diagnóstico.

31 de los 32 pacientes operados (96,87%), se logró una resección R0 (con márgenes quirúrgicos libres de afectación tumoral). Únicamente en un caso se observó afectación del margen quirúrgico. De estos pacientes, en 20 el margen quirúrgico fue mayor o igual que 1mm (62,50%) y en 7 menor que este valor (21,88%). En 5 (15,63%) pacientes no se pudo determinar el margen. Por tanto, en la mayoría de los pacientes operados se consiguió una resección con margen mayor de 1mm ( $\chi^2 = 14,7$ ;  $P = 1 \times 10^{-4}$ ). Además, en 21 de los pacientes resecados (65,63%), se consiguió un estado ganglionar libre de afectación tumoral (pN0) tras la operación. La mediana de ganglios resecados durante la cirugía fue de 13 (rango: 9,50 – 20,25), siendo la mediana de ganglios que permanecieron afectados por tumor fue de 0 (rango: 0,00 – 1,00). Se consiguió una tasa de reparación vascular del 40,63% (13 de los 32 pacientes operados) (**Figura 19**)



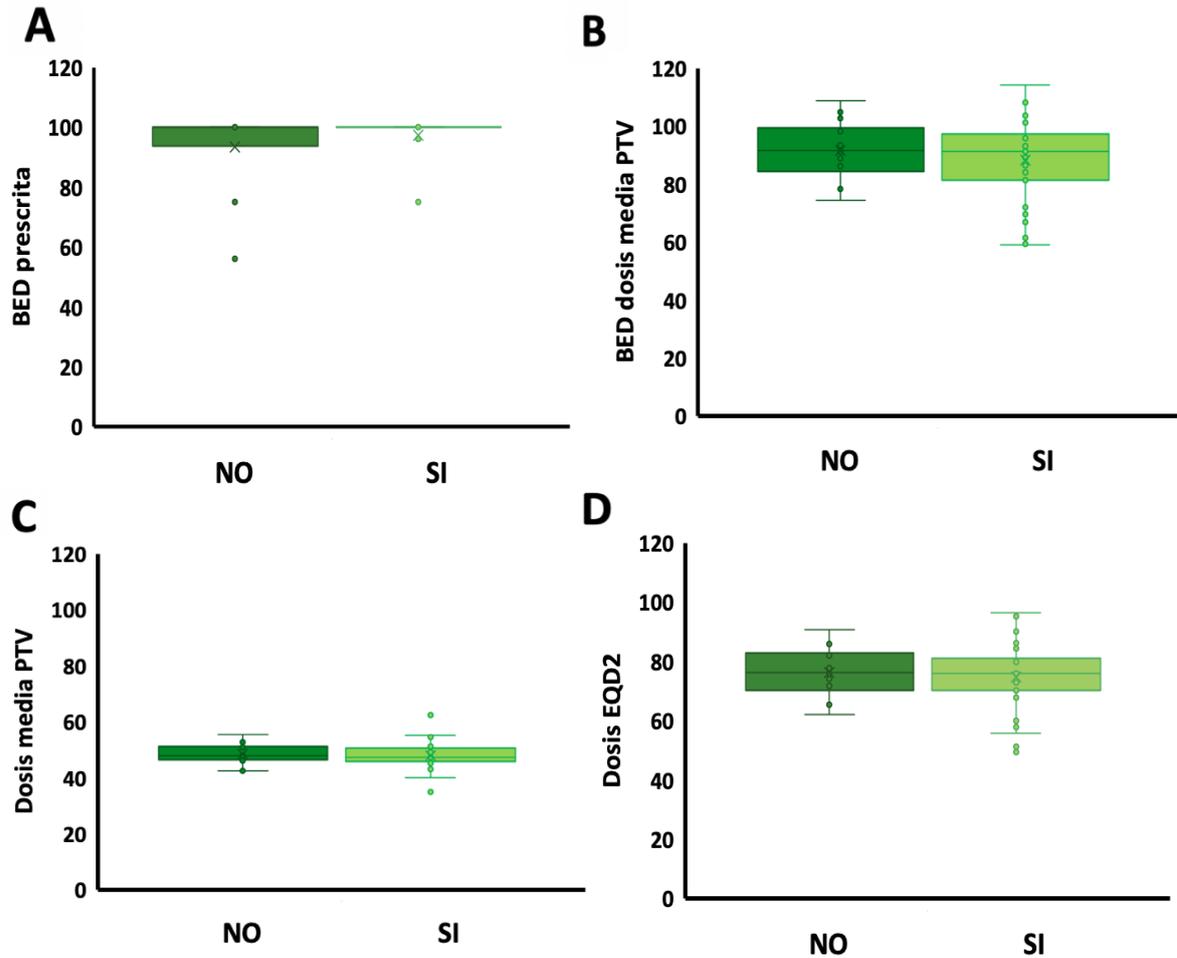
**Figura 19.** Resultados de la cirugía. (A) Distribución de pacientes en función del margen quirúrgico de resección. Los pacientes con margen afecto aparecen en verde oscuro. (B) Número de ganglios resecaados durante la cirugía (verde oscuro) y afectados tras esta (verde claro).

Como tratamiento *a posteriori*, 14 de los 32 pacientes (43,75%) operados recibieron quimioterapia adyuvante. Los esquemas de tratamiento elegidos estuvieron mayoritariamente basados en gemcitabina (**Tabla 21**), con una mediana de ciclos por paciente de 3 (rango: 3,00 – 3,00). Salvo un paciente en el que se suspendió la quimioterapia adyuvante por mala tolerancia, el resto de los pacientes completaron la quimioterapia adyuvante prevista.

Esquema de tratamiento adyuvante	N (%)
GEMCITABINA	5 (35,71)
GEMCITABINA+CAPECITABINA	7 (50,00)
GEMCITABINA+NABPACLITAXEL	1 (7,14)
5-FU+LEUCOVORIN	1 (7,14)

**Tabla 21.** Esquemas de quimioterapia adyuvante.

Finalmente, se analizó si el éxito de la resección R0 se relacionaba con el tratamiento radioterápico. Para ello, se estudió si existían diferencias en la dosis en BED prescrita al PTV, la dosis física media del PTV, la dosis media en PTV en BED y la dosis media en PTV en EQD2 entre los pacientes en los que se consiguió una resección R0 y los que no. El éxito de la resección R0 no se asoció con la dosis media de BED prescrita ( $\chi^2$  Wald = 1,40;  $P = 0,237$ ) (**Figura 20A**), ni con la dosis media de PTV en BED ( $\chi^2$  Wald = 0,68;  $P = 0,410$ ) (**Figura 20B**), ni con la dosis media física de PTV ( $\chi^2$  Wald = 0,13;  $P = 0,721$ ) (**Figura 20C**), ni con la dosis media de PTV en EQD2 ( $\chi^2$  Wald = 0,21;  $P = 0,644$ ) (**Figura 20D**).



**Figura 20.** Relación entre el éxito de la resección R0 (SI/NO) y (A) la dosis BED prescrita, (B) la dosis media PTV en BED, (C) la dosis media PTV y (D) la dosis EQD2.

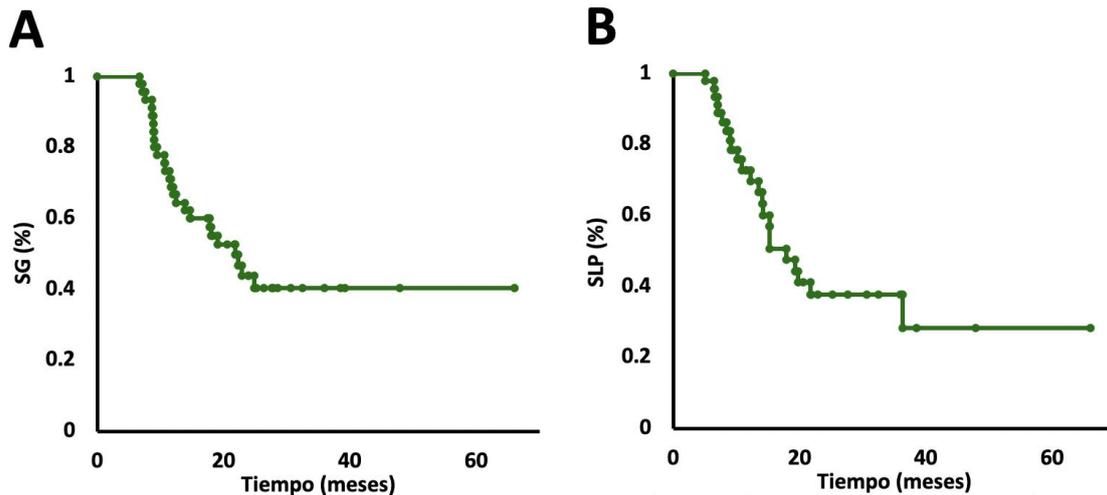
En resumen, el tratamiento utilizado en este trabajo permite alcanzar los criterios de operabilidad en un alto porcentaje de pacientes y obtener buenos resultados de resecabilidad en la cirugía.

### 5.5 Análisis de supervivencia al tratamiento

Finalmente, se analizó la supervivencia de los pacientes después del tratamiento. Para ello, se determinó la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de cualquier progresión (SLP), y las SLP local y a distancia en la población de estudio.

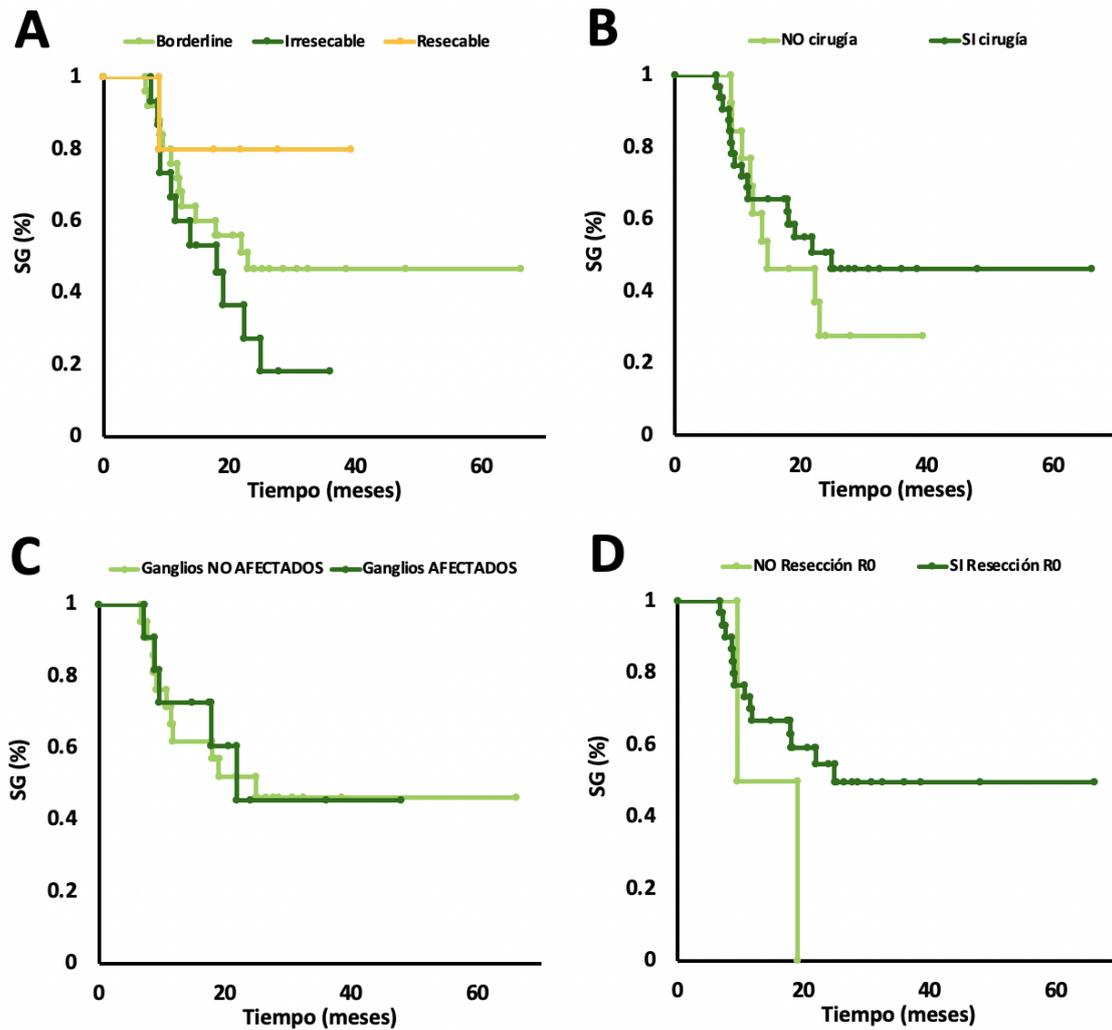
Durante el estudio, fallecieron 25 pacientes (55,56%). En 10 pacientes (22,22%), la causa de la muerte fue la progresión de la enfermedad oncológica, y en 9 pacientes (20,00%)

fue por complicaciones derivadas de la cirugía del tumor primario. Cuatro pacientes (8,89%) murieron por causas diferentes a las dos anteriores y se desconoce la causa de la muerte en los dos pacientes restantes (4,44%). Los análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier indicaron que la mediana de SG actuarial fue de 21,8 meses, siendo la SG a 12, 24 y 36 meses de 66,70%, 43,87% y 40,40%, respectivamente (**Figura 21A**). De modo similar, la mediana de SLP actuarial fue de 17,90 meses, con una supervivencia del 72,80% a los 12 meses, y del 37,70% a los 24 y a los 36 meses (**Figura 21B**).



**Figura 21.** Curvas de Kaplan-Meier representando (A) la supervivencia global (SG), y (B) la supervivencia libre de progresión (SLP) en la población de estudio (N=45).

Se analizó la supervivencia global en función de las características de los pacientes de la población de estudio relativas a la resecabilidad del tumor. La comparación de las curvas de supervivencia indicó que la SG no dependía del grupo de resecabilidad al diagnóstico ( $\chi^2=3,36$ ;  $P=0,187$ ) (**Figura 22A**), ni de si el paciente había sido sometido a cirugía o no ( $\chi^2=0,64$ ;  $P=0,424$ ) (**Figura 22B**). La supervivencia global tampoco se asoció con la presencia de ganglios afectados por el tumor tras la cirugía ( $\chi^2=0,02$ ;  $P=0,893$ ) (**Figura 22C**). Por otro lado, la supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes en los que se llevó a cabo una resección R0 que en los que no ( $\chi^2=11,02$ ;  $P=1 \times 10^{-3}$ ) (**Figura 22D**), aunque estos datos deben ser tomados con cautela ya que en número de pacientes en los que no se consiguió resección R0 en la cirugía (N=2) no fue suficiente como para garantizar un análisis robusto de SG.



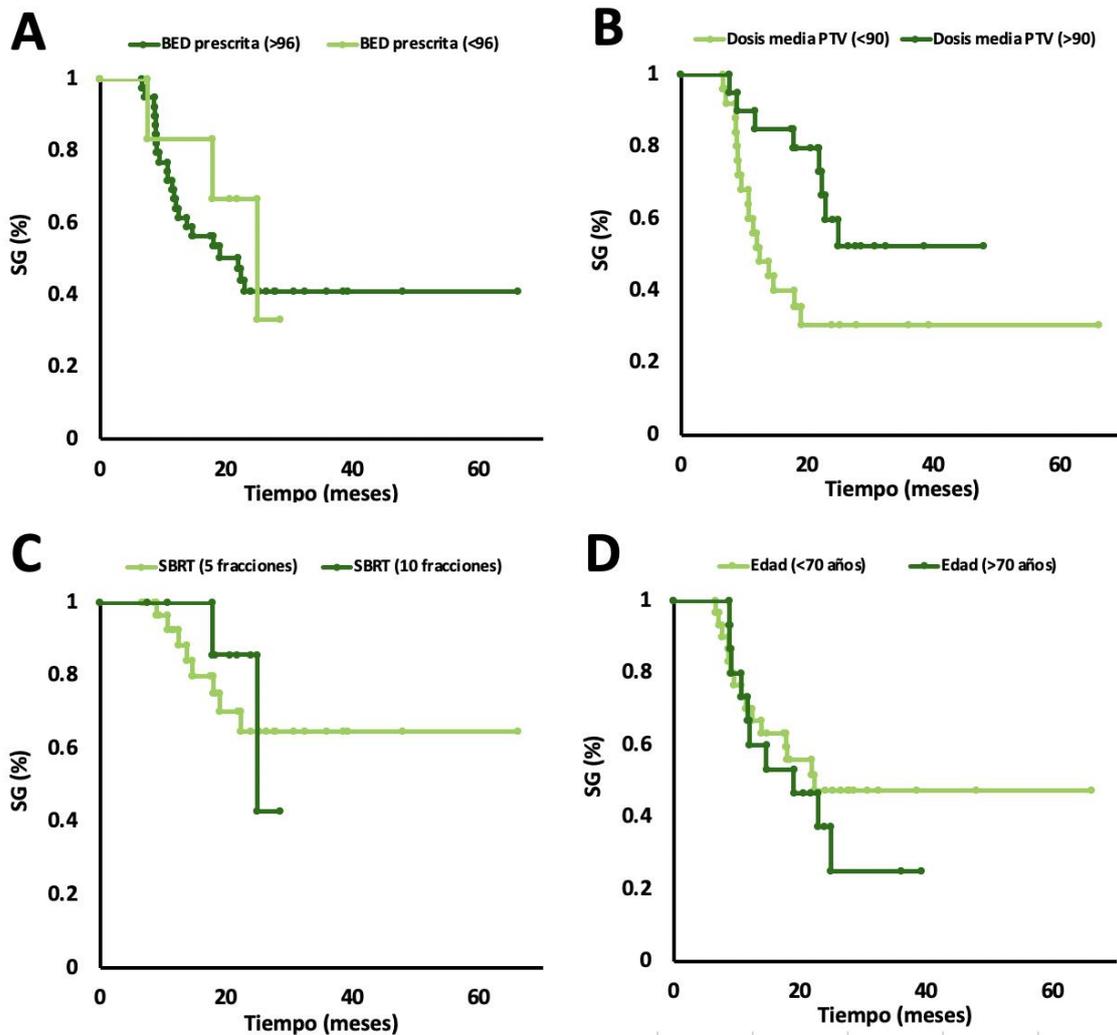
**Figura 22.** Curvas de Kaplan-Meier representando la supervivencia global (SG) de la población de estudio (N=45) en función de **(A)** el grupo de resecabilidad del tumor al diagnóstico, **(B)** el sometimiento de los pacientes a cirugía después del tratamiento, **(C)** la presencia de ganglios afectados por el tumor después de la cirugía y **(D)** el éxito de la resección R0.

También se analizó la supervivencia global de los pacientes en función de la dosis biológica equivalente (BED) del tratamiento SBRT (pacientes con BED prescrita <90 Gy vs. pacientes con BED entre 96 y 100 Gy) y de la dosis media del PTV en BED. Para este segundo parámetro, la población de estudio se dividió en pacientes con dosis media del PTV mayor/igual o menor de 90 Gy. El número de tumores irresecables tendió a ser mayor en el grupo de pacientes que han recibido una dosis media en PTV  $\geq 90$  Gy que en el que recibió una dosis menor que este valor ( $\chi^2=2,88$ ;  $P=0,089$ ) (**Tabla 22**).

Dosis BED	Resecabilidad al diagnóstico		
	Resecable	Borderline	Irresecable
BED dosis media PTV $\geq 90$ Gy	2	12	11
BED dosis media PTV $< 90$ Gy	3	13	4

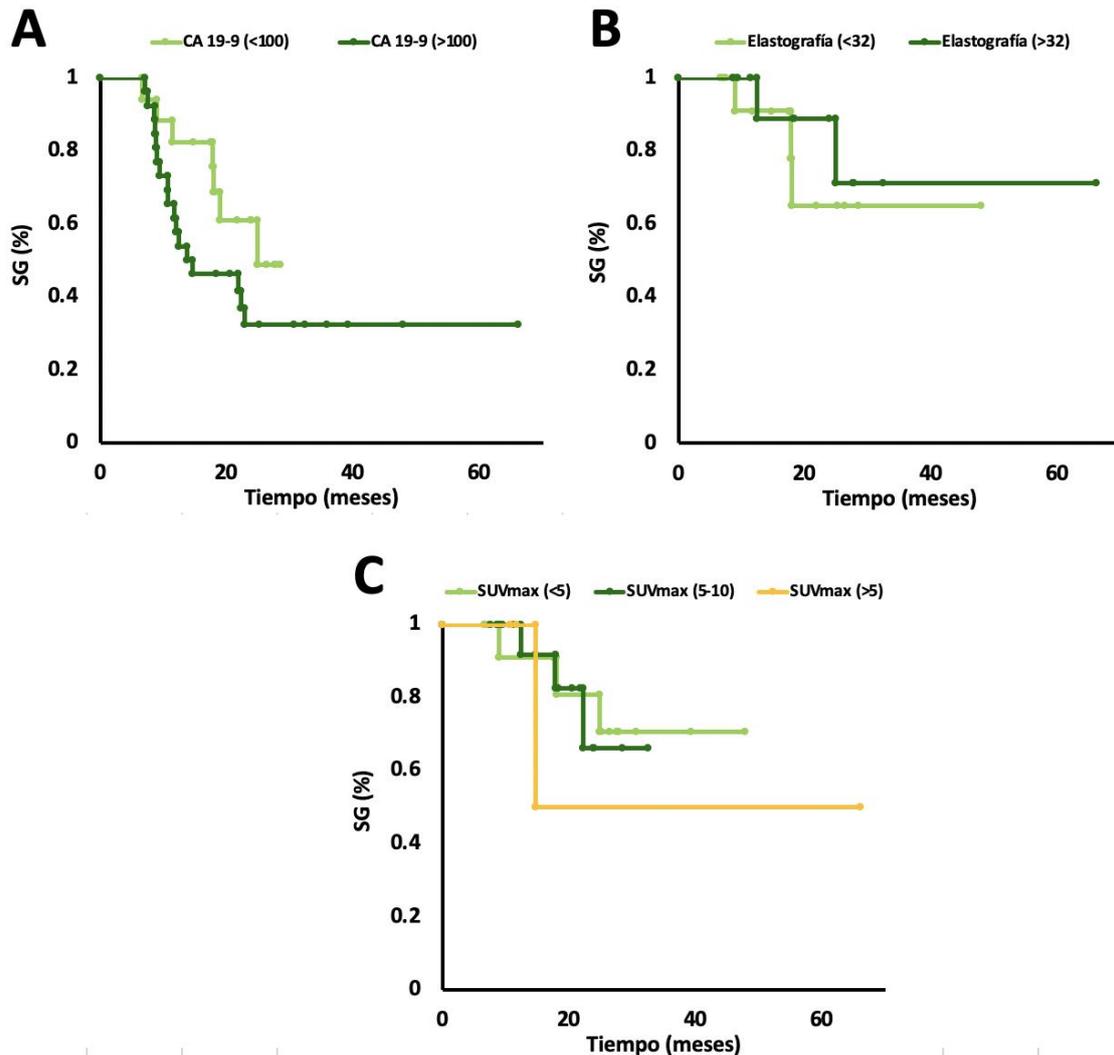
**Tabla 22.** Distribución del grupo de resecabilidad de los tumores al diagnóstico en función de la dosis media de PTV ( $\geq 90$  Gy o  $< 90$  Gy).

La comparación de las curvas de supervivencia en función de las categorías establecidas para los dos parámetros de BED indicaron que la SG no dependía de la dosis biológica equivalente ( $\chi^2=0,07$ ;  $P=0,795$ ) prescrita (**Figura 23A**), pero sí de la dosis media administrada al PTV en BED ( $\chi^2=5,26$ ;  $P=0,022$ ), siendo mayor la supervivencia de los pacientes con dosis media de PTV  $< 90$  Gy (**Figura 23B**). El fraccionamiento elegido para el tratamiento SBRT (5 o 10 fracciones) y la edad de los pacientes al diagnóstico (mayor o menor de 70 años) tampoco influyeron en la supervivencia de los pacientes ( $\chi^2=0,06$ ;  $P=0,801$  y  $\chi^2=0,59$ ;  $P=0,443$ , respectivamente) (**Figura 23C y D**).



**Figura 23.** Supervivencia global en la población de estudio (N=45) en función de (A) la dosis biológica equivalente prescrita, (B) la dosis media del PTV en BED, (C) el fraccionamiento del tratamiento SBRT y (D) la edad de los pacientes al diagnóstico.

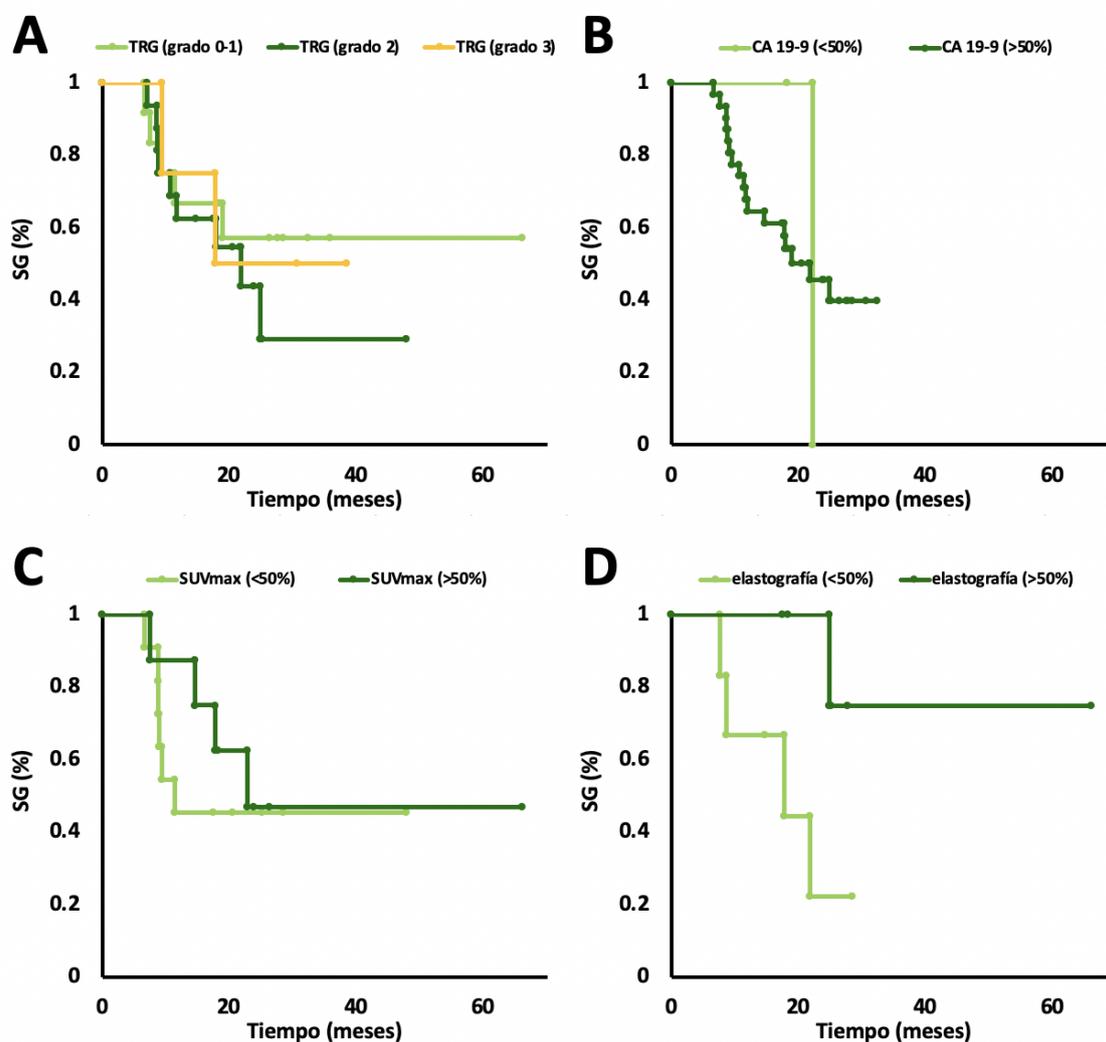
Los valores de Ca 19-9 (mayores o menores de 100) ( $\chi^2=2,26$ ;  $P=0,133$ ) (**Figura 24A**), SR (mayores o menores de 32) ( $\chi^2=0,35$ ;  $P=0,553$ ) (**Figura 24B**) y SUV max (menores de 5, entre 5 y 10 o mayores de 10) ( $\chi^2=0,39$ ;  $P=0,823$ ) (**Figura 24C**) al diagnóstico tampoco influyeron en la supervivencia global.



**Figura 24.** Supervivencia global en la población de estudio (N=45) en función del valor al diagnóstico de (A) CA 19-9, (B) SR en la elastografía y (C) SUV max.

Finalmente, se analizó la supervivencia global de los pacientes en función de su respuesta al tratamiento. Este parámetro no se asoció con la respuesta patológica (grado de regresión tumoral) ( $\chi^2=0,68$ ;  $P=0,714$ ) (**Figura 25A**). También se analizó la supervivencia global en función de la respuesta bioquímica, ecográfica y metabólica medidas como la diferencia entre los valores al diagnóstico y después del tratamiento de CA 19-9, de SR y de SUV max, respectivamente. La supervivencia global no se asoció con la respuesta bioquímica ( $\chi^2=0,10$ ;  $P=0,757$ ) (**Figura 25B**), ni con la metabólica

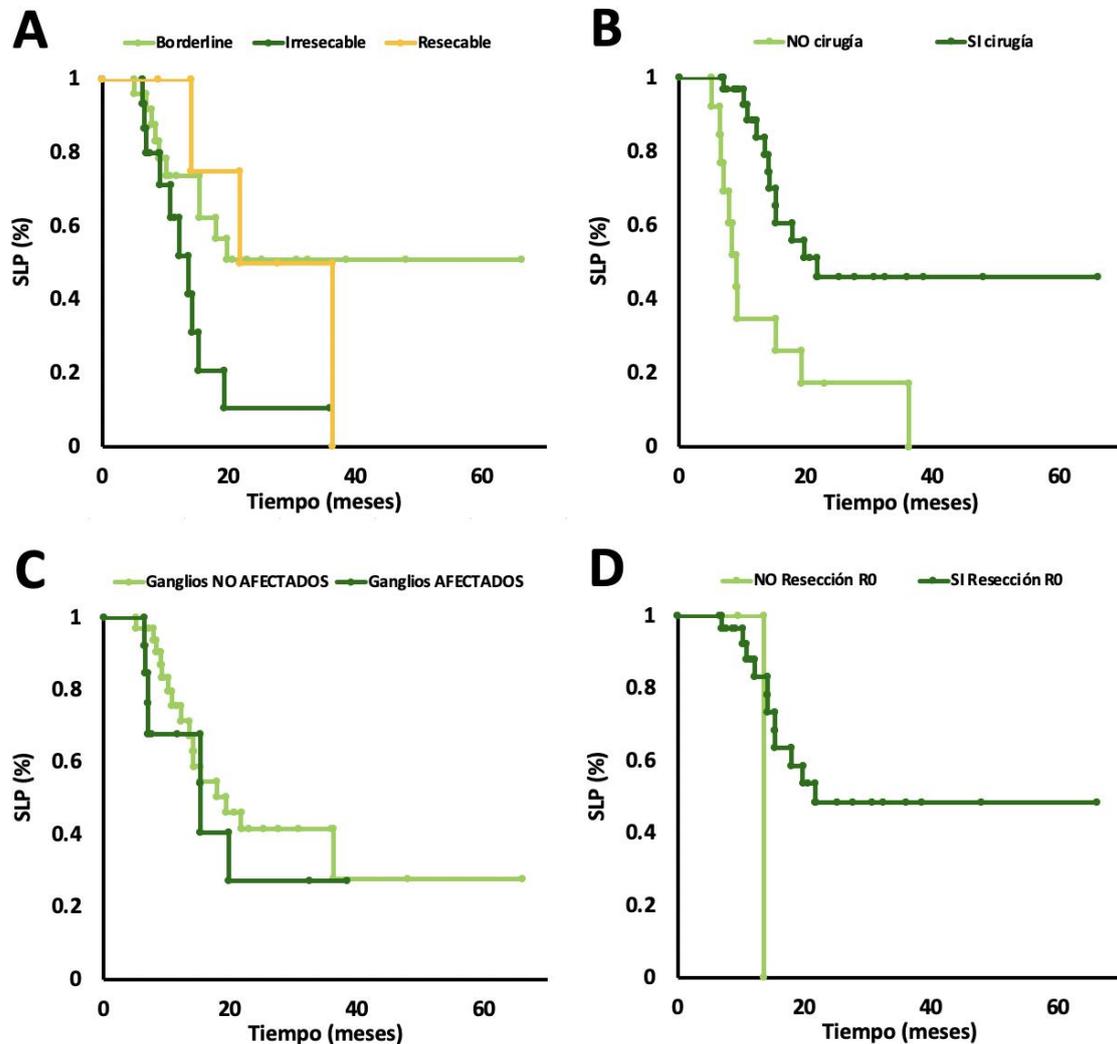
( $\chi^2=0,39$ ;  $P=0,534$ ) (**Figura 25C**), pero si con la respuesta ecográfica ( $\chi^2=4,10$ ;  $P=0,043$ ) (**Figura 25D**).



**Figura 25.** Supervivencia global en la población de estudio (N=45) en función de la respuesta (A) patológica medida como grado de TRG, (B) bioquímica medida como el % de reducción en el valor de CA 19-9 después del tratamiento, (C) metabólica medida como el % de reducción en el valor de SUV max después del tratamiento y (D) radiológica medida como el % de reducción en el valor de SR en la elastografía endoscópica después del tratamiento.

Por otro lado, también se analizó la asociación entre la supervivencia libre de progresión (SLP) y de algunos de los parámetros de reseccabilidad del tumor, de dosis de SBRT y de respuesta al tratamiento. La SLP se asoció significativamente con el grupo de reseccabilidad al diagnóstico ( $\chi^2=7,50$ ;  $P=0,037$ ) y con el paso del paciente por cirugía ( $\chi^2=10,61$ ;  $P=1 \times 10^{-3}$ ). En estos casos, los pacientes con tumores clasificados como borderline (**Figura 26A**) o sometidos a cirugía (**Figura 26B**) mostraron una mejor SLP. La

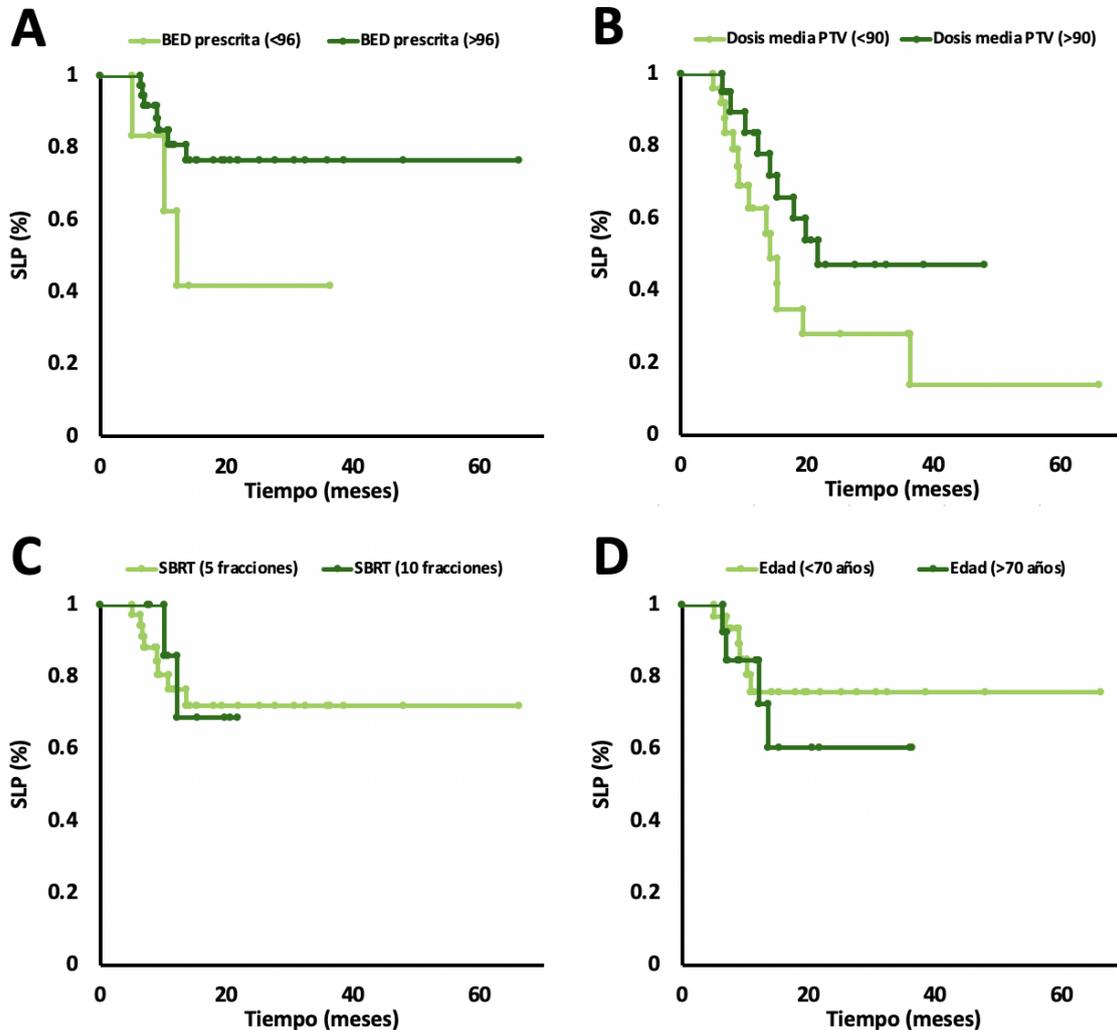
mediana de SLP fue de 8,90 meses para el grupo no operado y de 21,70 meses para el grupo operado. La SLP a 12 y 24 meses para el grupo intervenido quirúrgicamente fue de 88,50% y 46,10%, respectivamente, mientras que para el grupo no operado fue de 34.60% a los 12 meses y de 17,30% a los 24 meses (**Figura 26B**). No se observó asociación entre SLP y presencia de ganglios afectados tras la operación ( $\chi^2=0,86$ ;  $P=0,355$ ) (**Figura 25C**) o pacientes con éxito en la resección R0 ( $\chi^2=2,23$ ;  $P=0,136$ ) (**Figura 26D**).



**Figura 26.** Supervivencia libre de progresión (SLP) de la población de estudio (N=45) en función de (A) el grupo de resecabilidad del tumor al diagnóstico, (B) el sometimiento de los pacientes a cirugía después del tratamiento, (C) la presencia de ganglios afectados por el tumor después de la cirugía y (D) el éxito de la resección R0.

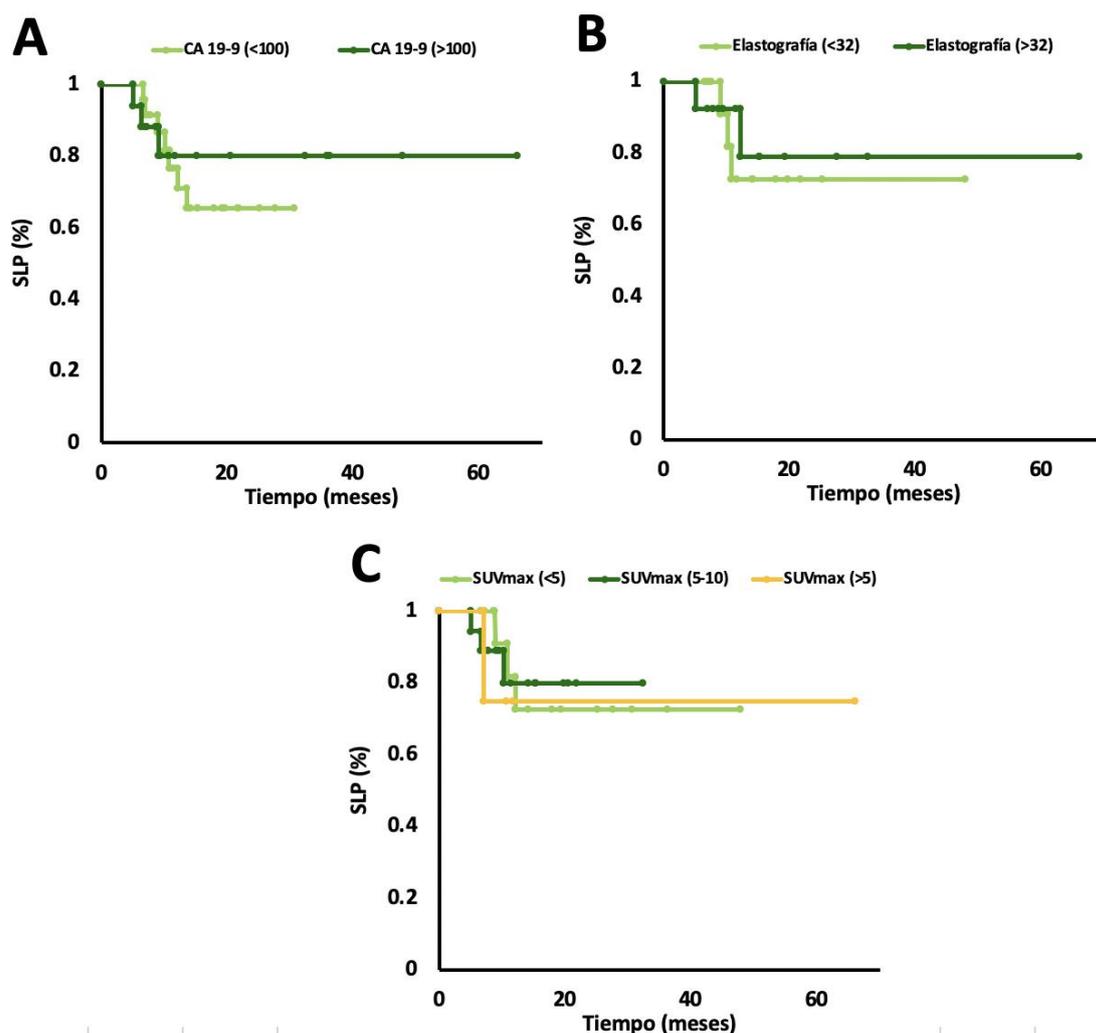
La comparación de las curvas de supervivencia en función de las categorías establecidas para los dos parámetros de la dosis media administrada al PTV en BED indicaron que la SLP no dependía de la dosis biológica equivalente prescrita ( $\chi^2=2,66$ ;  $P=0,103$ ) (**Figura 27A**), pero se observó una tendencia hacia una mayor SLP de los pacientes con dosis media de PTV en BED < 90 Gy, aunque esta no fue significativa ( $\chi^2=2,99$ ;  $P=0,084$ ) (**Figura 27B**). El fraccionamiento elegido para el tratamiento SBRT (5 o 10 fracciones) y la edad de los pacientes al diagnóstico (mayor o menor de 70 años) tampoco influyeron en la

supervivencia de los pacientes ( $\chi^2=0,03$ ;  $P=0,865$  y  $\chi^2=0,47$ ;  $P=0,493$ , respectivamente) (Figura 27C y D).



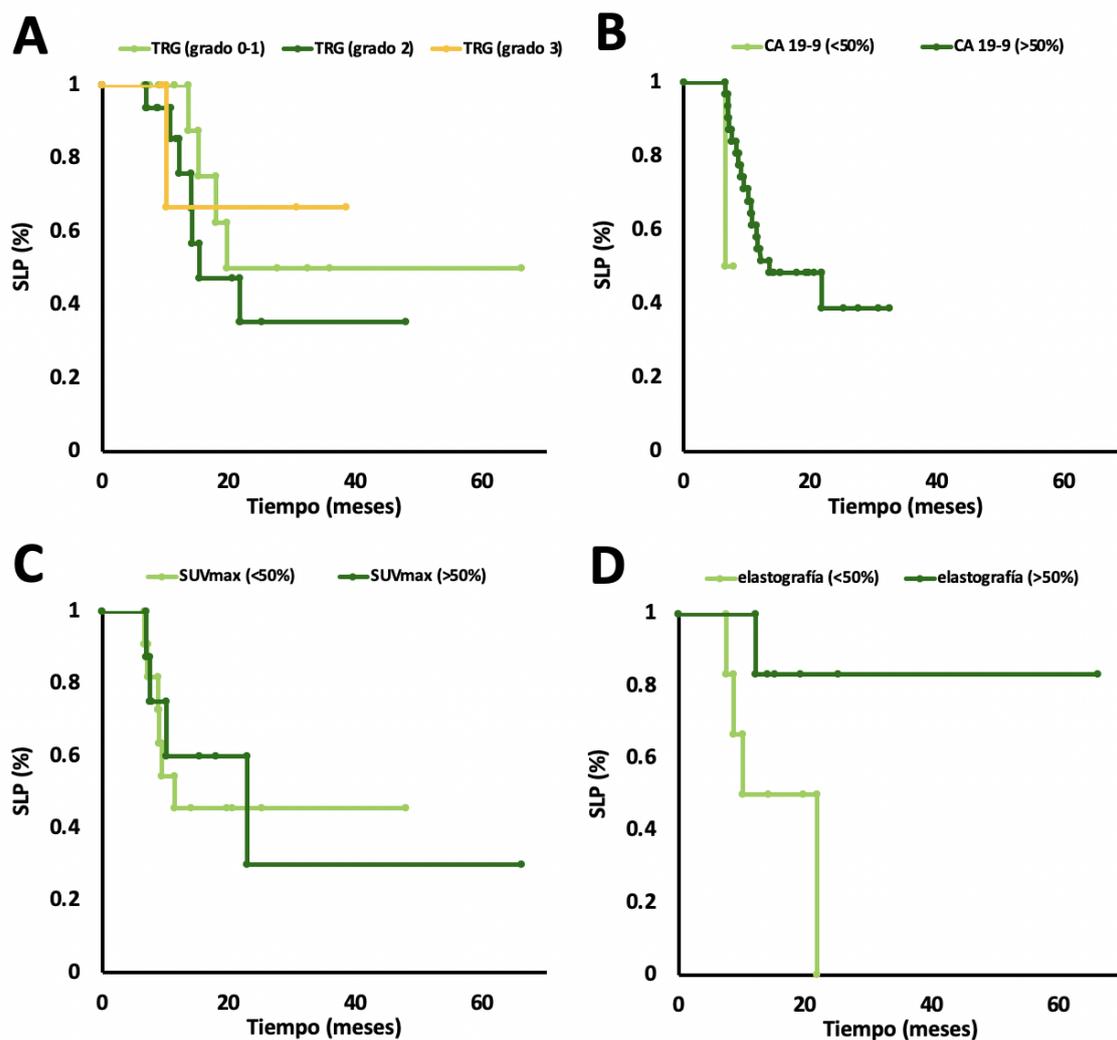
**Figura 27.** Supervivencia libre de progresión en la población de estudio (N=45) en función de (A) la dosis biológica equivalente prescrita, (B) la dosis media del PTV en BED, (C) el fraccionamiento del tratamiento SBRT y (D) la edad de los pacientes al diagnóstico.

Tampoco se observó una repercusión en la SLP de los valores de Ca 19-9 (valores de CA 19-9 mayores o menores de 100) ( $\chi^2=0,22$ ;  $P=0,641$ ) (Figura 28A), RS (valores de SR mayores o menores de 32) ( $\chi^2=0,09$ ;  $P=0,768$ ) (Figura 28B) y SUV max (valores de SUV max menores de 5, entre 5 y 10 o mayores de 10) ( $\chi^2=0,11$ ;  $P=0,948$ ) (Figura 28C) al diagnóstico.



**Figura 28.** Supervivencia libre de progresión en la población de estudio (N=45) en función del valor al diagnóstico de **(A)** CA 19-9, **(B)** SR en la elastografía y **(C)** SUV max.

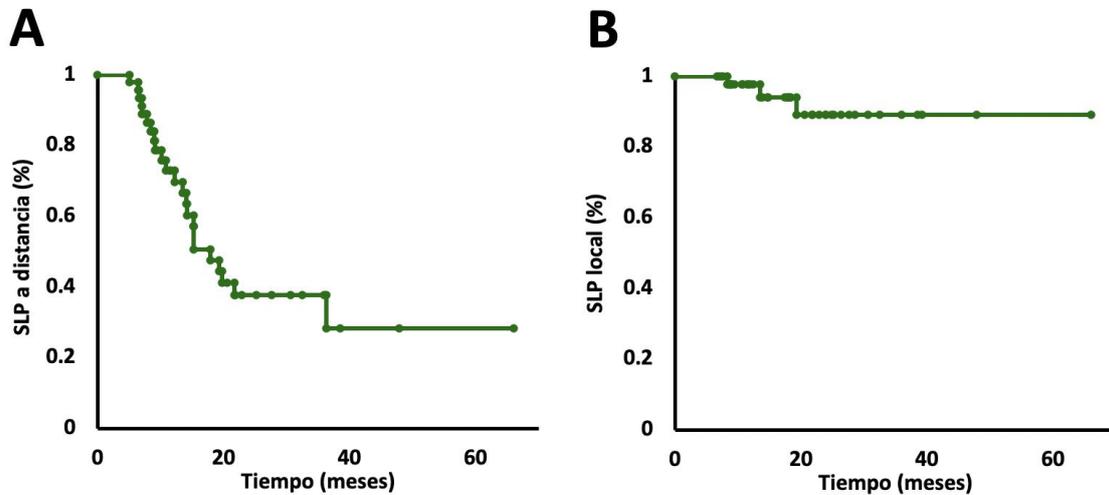
Además, se analizó la SLP de los pacientes en función de su respuesta al tratamiento. La SLP no dependió del grado de TRG ( $\chi^2=0,94$ ;  $P=0,626$ ) (**Figura 29A**), ni de la respuesta bioquímica ( $\chi^2=2,73$ ;  $P=0,098$ ) (**Figura 29B**), ni de la respuesta ecográfica ( $\chi^2=3,31$ ;  $P=0,069$ ) (**Figura 28C**) ni de la respuesta metabólica ( $\chi^2=0,02$ ;  $P=0,884$ ) (**Figura 29D**).



**Figura 29.** Supervivencia global en la población de estudio (N=45) en función de la respuesta **(A)** patológica medida como grado de TRG, **(B)** bioquímica medida como el % de reducción en el valor de CA 19-9 después del tratamiento, **(C)** ecográfica medida como el % de reducción en el valor de SR en la elastografía endoscópica después del tratamiento y **(D)** metabólica medida como el % de reducción en el valor de SUV max después del tratamiento.

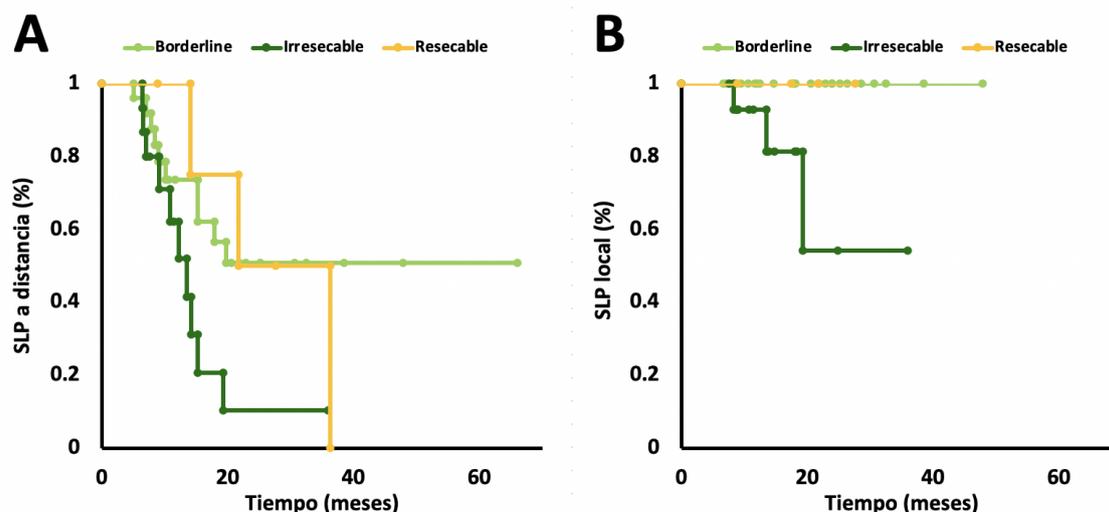
En términos de control de la enfermedad oncológica el control local se alcanzó en 42 de los 45 pacientes (93,33%). Veintitrés pacientes (51,10%) presentaron una progresión tumoral a distancia y 3 de ellos (13,04%) mostraron además progresión local de la enfermedad a nivel del tumor primario. Dos de los tres casos de recaída local ocurrieron en pacientes que no pudieron ser operados, mientras que uno fue en un paciente con tumor primario operado. No se detectaron casos de recaída local en ausencia de progresión a distancia de la enfermedad. Al analizar por separado la SLP local y la SLP a distancia, la mediana actuarial de SLP a distancia fue de 12,19 meses (rango: 8,84 – 21,68), mientras que la mediana de la SLP local fue de 17,81 (rango: 10,64 – 24,83). La SLP a distancia fue del 72,90% a los 12 meses, 66,67% a los 24 meses y de 37,80% a los

36 meses (**Figura30A**), mientras que la SLP local fue de 97,67% a los 12 meses y de 89,10% a los 24 y 36 meses (**Figura 30B**).



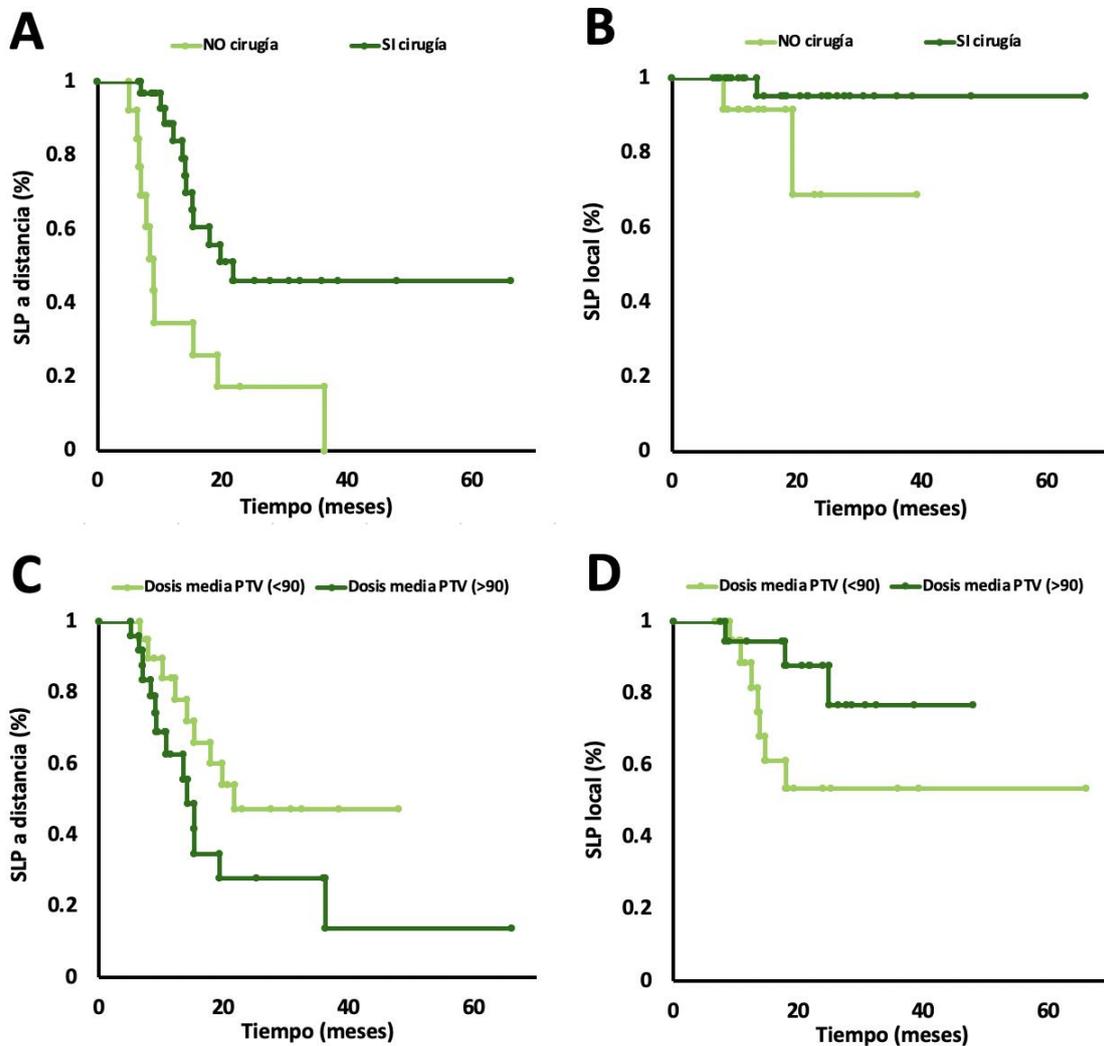
**Figura 30.** Curvas de Kaplan-Meier representando (A) la supervivencia libre de progresión a distancia, y (B) la supervivencia libre de progresión local en la población de estudio (N=45).

Ya que en la mayoría de los casos los factores analizados no tuvieron un efecto sobre la supervivencia libre de progresión (SLP), sólo se analizó el efecto del grupo de resecabilidad al diagnóstico, del sometimiento de los pacientes a cirugía y de la dosis biológica equivalente sobre la SLP local y a distancia, ya que estos fueron los únicos factores que afectaron a la SLP. Los resultados indicaron que estos tres factores tuvieron al menos un efecto marginal, cuando no claramente significativo, tanto en la SLP local como a distancia. Así, el grupo de resecabilidad al diagnóstico tuvo un efecto significativo tanto en la SLP local como a distancia ( $\chi^2 > 6,09$ ;  $P < 0,048$ ).



**Figura 31.** Supervivencia libre de progresión (SLP) de la población de estudio (N=45) a distancia (A) y local (B) en función del grupo de resecabilidad del tumor al diagnóstico.

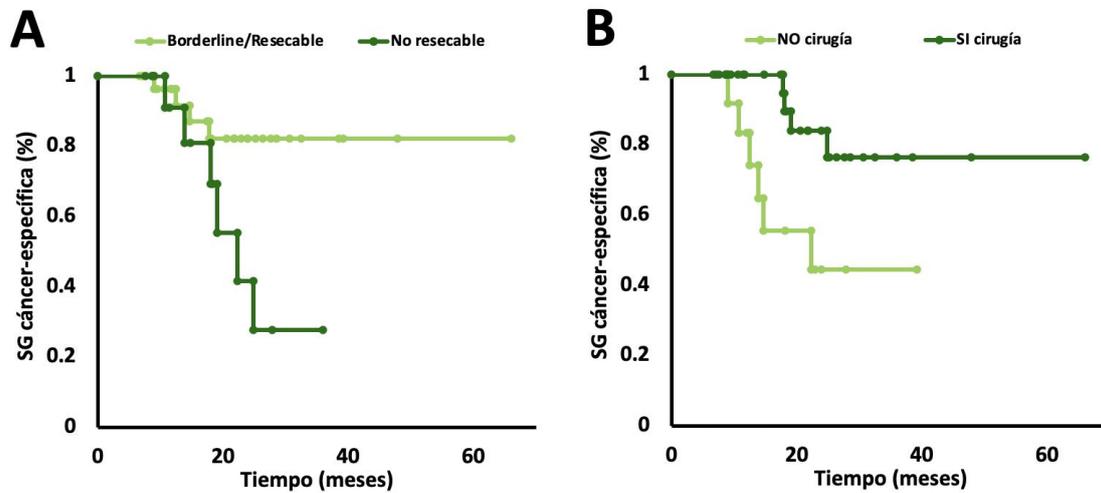
El paso de los pacientes por cirugía afectó significativamente a la supervivencia a distancia ( $\chi^2=12,88$ ;  $P<1\times 10^{-4}$ ), pero solo marginalmente a la SLP local ( $\chi^2=2,80$ ;  $P=0,096$ ). El efecto de la dosis de media en PTV en BED en la SLP a distancia y local fue solo marginal ( $\chi^2=2,83$ ;  $P=0,082$ ). (Figura 32)



**Figura 32.** Supervivencia libre de progresión (SLP) de la población de estudio (N=45) a distancia y local en función del paso por cirugía (A,B) y de la dosis de BED (C,D).

Por último, se analizó la supervivencia global cáncer-específica, en función de los dos parámetros que más influenciaron la SLP: el paso por cirugía y el grado de resecabilidad del tumor al diagnóstico. Los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario presentaron una supervivencia global cáncer-específica significativamente mayor que los pacientes no operados ( $\chi^2=5,87$ ;  $P=0,015$ ). La mediana de supervivencia cáncer-específica para el grupo de pacientes operados fue de 22,24, con una supervivencia a 12 y 24 meses de 100,00% y 76,30%. Mientras, la mediana de supervivencia cáncer-específica para el grupo de pacientes no operados fue de 14,7 meses con una supervivencia a 12 y 24 meses de 80,00% y 37,50%. La supervivencia cáncer-específica

fue también mayor en los pacientes con tumor resecable o borderline que en aquellos con tumor no resecable ( $\chi^2=5,06$ ;  $P=0,025$ ) (**Figura 33**).



**Figura 33.** Supervivencia global cáncer-específica de la población de estudio (N=45) en función de la categoría de resecabilidad del tumor al diagnóstico (A) y del paso por cirugía (B) del paciente.

### 5.6 Determinantes de la supervivencia al tratamiento

Con objeto de estudiar más en profundidad los determinantes de la supervivencia al tratamiento, se construyeron modelos multivariante en los que se incluyeron como predictores las variables de respuesta patológica (TRG), bioquímica, ecográfica y metabólica, la edad, el sexo, la dosis prescrita en BED y la dosis media administrada al PTV. Hay que destacar que, al contrario que en las curvas de supervivencia, en este caso todas las variables (excepto el sexo) se consideraron como variables continuas y no categóricas. Como variables respuesta se usaron las medidas de supervivencia descritas en el Apartado 5,5.

Ninguna de las variables predictoras utilizadas explicó la variabilidad en la supervivencia global ( $F_{1,43}<4,81$ ;  $P>0,090$ ), con la excepción de la variable de respuesta bioquímica. CA 19-9 se asoció significativamente con la supervivencia global ( $F_{1,43}=138,23$ ;  $P<1\times 10^{-4}$ ) de modo que un aumento de una unidad en CA 19-9 redujo un 1% la supervivencia global (beta=-0,010) (**Tabla 23**). Estos resultados están en concordancia con los obtenidos en las curvas de supervivencia del apartado anterior.

Predictor	F	P	beta
Sexo (hombre)	1,00	0,318	-
Cirugía (No)	1,42	0,233	-
Grupo resecabilidad (Resecable)	4,81	0,090	-
Edad	0,50	0,323	-
TRG	0,70	0,872	-
CA 19-9	138,23	$<1 \times 10^{-4}$	-0,010
Elastografía	0,61	0,433	-
SUV max	0,51	0,473	-
Dosis BED prescrita	1,63	0,202	-
Dosis media PTV en BED	0,32	0,569	-

**Tabla 23.** Modelo multivariante explicando la supervivencia global. Entre paréntesis se muestra la categoría de referencia para las variables predictoras cualitativas.

Un modelo similar se construyó para analizar la relación entre las variables predictoras y la supervivencia libre de progresión (SLP). En este caso, el sexo de los pacientes ( $F_{1,43}=4,53$ ;  $P=0,039$ ) y el paso de estos por cirugía ( $F_{1,43}=5,86$ ;  $P=0,019$ ) se asociaron significativamente con la SLP. La supervivencia libre de progresión fue mayor en hombres que en mujeres, y en los pacientes sometidos a cirugía en comparación con los que no pasaron por quirófano. El resto de predictores no tuvieron efecto en la SLP ( $F_{1,43}<2,01$ ;  $P>0,146$ ) (**Tabla 24**).

Predictor	F	P	beta
Sexo (hombre)	4,53	0,039	-0,029
Cirugía (No)	5,86	0,019	0,060
Grupo resecabilidad (Resecable)	2,01	0,146	-
Edad	0,24	0,623	-
TRG	1,06	0,382	-
CA 19-9	0,08	0,777	-
Elastografía	0,00	1,000	-
SUV max	0,00	1,000	-
Dosis BED prescrita	1,67	0,203	-
Dosis media PTV en BED	2,17	0,148	-

**Tabla 24.** Modelo multivariante explicando la supervivencia libre de progresión. Entre paréntesis se muestra la categoría de referencia para las variables predictoras cualitativas.

Resultados similares se obtuvieron con el modelo de predicción de la SLP a distancia: El sexo de los pacientes ( $F_{1,43}=3,89$ ;  $P=0,048$ ) y el paso por cirugía ( $F_{1,43}=4,38$ ;

$P=0,042$ ) se asociaron con la SLP a distancia, siendo esta mayor en hombres que en mujeres y en pacientes sometidos a cirugía que en los que no lo fueron. El resto de predictores no tuvieron efecto en la SLP a distancia ( $F_{1,43}<2,90$ ;  $P>0,095$ ) (**Tabla 25**).

Predictor	F	P	beta
Sexo (hombre)	3,89	0,048	-0,206
Cirugía (No)	4,38	0,042	0,408
Grupo resecabilidad (Resecable)	1,96	0,152	-
Edad	0,14	0,709	-
TRG	0,70	0,872	-
CA 19-9	0,00	1,000	-
Elastografía	0,00	1,000	-
SUV max	0,00	1,000	-
BED prescrita	1,57	0,216	-
Dosis media PTV en BED	2,90	0,095	-

**Tabla 25.** Modelo multivariante explicando la supervivencia libre de progresión a distancia. Entre paréntesis se muestra la categoría de referencia para las variables predictoras cualitativas.

El modelo de predicción de la SLP local no mostró asociación significativa con ninguno de predictores incluidos en el modelo ( $F_{1,43}<5,76$ ;  $P>0,123$ ) (**Tabla 26**).

Predictor	F	P	beta
Sexo (hombre)	0,45	0,504	-
Cirugía (No)	1,33	0,254	-
Grupo resecabilidad (Resecable)	1,84	0,171	-
Edad	0,11	0,739	-
TRG	5,76	0,123	-
CA 19-9	0,00	1,000	-
Elastografía	0,01	0,942	-
SUV max	0,43	0,510	-
BED prescrita	1,41	0,235	-
Dosis media PTV en BED	1,90	0,168	-

**Tabla 26.** Modelo multivariante explicando la supervivencia libre de progresión local. Entre paréntesis se muestra la categoría de referencia para las variables predictoras cualitativas.

Finalmente, se construyó un modelo de predicción de la supervivencia cáncer-específica que indicó que el único factor asociado a este tipo de supervivencia fue el paso por cirugía ( $F_{1,43}=4,12$ ;  $P=0,037$ ), siendo esta mayor en pacientes sometidos a cirugía que en los que no lo fueron (**Tabla 27**).

Predictor	F	P	beta
Sexo (hombre)	0,17	0,686	-
Cirugía (No)	4,12	0,037	0,339
Grupo resecabilidad (Resecable)	1,19	0,317	-
Edad	0,06	0,805	-
TRG	1,78	0,178	-
CA 19-9	1,20	0,282	-
Elastografía	0,07	0,788	-
SUV max	0,06	0,802	-
BED prescrita	0,54	0,467	-
Dosis media PTV	1,61	0,214	-

**Tabla 27.** Modelo multivariante explicando la supervivencia cáncer-específica. Entre paréntesis se muestra la categoría de referencia para las variables predictoras cualitativas.

En conclusión, los resultados de los análisis multivariantes apoyan los obtenidos mediante la construcción de curvas de supervivencia, sobre todo en cuanto al efecto de la cirugía en la supervivencia de los pacientes. Además, el análisis multivariante ha permitido encontrar nuevas variables asociadas a la supervivencia como es el caso del sexo.



## 6 DISCUSIÓN

A pesar de los avances en los últimos años, la supervivencia del paciente con diagnóstico de ADP, de forma global, sigue siendo pobre, entorno a un 5-9% a los 5 años. Según los datos americanos, en EEUU, la supervivencia a 5 años por grupos es del 34%, 12% y 3% respectivamente para los tumores localizados, tumores localmente avanzados y tumores metastásicos (6,7). En España, de acuerdo a los datos de EUROCARE 5, la mortalidad en el primer año es del 79,9% englobando a todos los estadios de la enfermedad (8).

Si bien la cirugía radical con resección R0 es la única opción curativa de los pacientes con diagnóstico de ADP, sólo un 20% de los pacientes son resecables en el momento del diagnóstico y aun así la supervivencia media tras completar una resección quirúrgica es de aproximadamente de 18 meses, con una supervivencia a 1 año del 65-68% y a 5 años del 18%. Estos datos de supervivencia, en comparación con otro tipo de tumores, son peores, por lo que todavía queda mucho por investigar en el tratamiento de este tumor (46,47).

En la discusión, vamos a comparar nuestros resultados de respuesta al tratamiento, control local y supervivencia con los de la literatura, siendo conscientes de las limitaciones de un estudio observacional.

### 6.1 Diagnóstico y estadificación inicial

Nuestro estudio incluye un total de 45 pacientes tratados entre febrero de 2014 y diciembre de 2018. Todos los pacientes tenían diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas no metastásico con confirmación citológica.

De acuerdo con las guías clínicas, y la literatura, la combinación de pruebas como TC, ecoendoscopia y PET TC permite aumentar la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico inicial del ADP (16,17,20,28). En nuestro estudio, todos los pacientes contaron como prueba diagnóstica al menos una ecoendoscopia digestiva alta y un TC toraco-abdomino-pelvico. Treinta y nueve pacientes (86,67%) tenían un PET-TC como prueba de estadificación sistémica y en 28 de ellos (62,22%) realizó una elastografía endoscópica. La combinación de las distintas pruebas complementarias, permitió una correcta estadificación con una información exhaustiva tanto de la enfermedad locorregional entorno al tumor primario como para descartar la enfermedad metastásica al diagnóstico.

La mayoría de nuestros pacientes tenían un diagnóstico de tumores borderline resecables o irresecables (88,90%), y solo 5 pacientes tenían tumores resecables al diagnóstico (11,10%).

## **6.2 El papel del tratamiento neoadyuvante en el ADP**

Aunque anteriormente hemos resaltado el papel de la cirugía como única opción de tratamiento curativa en el ADP no metastásico, la supervivencia de este grupo de pacientes sigue siendo corta por lo que en las últimas décadas cada vez se estudia más el papel del tratamiento neoadyuvante en ADP no metastásico.

Las potenciales ventajas de la neoadyuvancia son: el tratamiento precoz de las micrometástasis no detectables por las actuales pruebas de imágenes; la identificación de pacientes con tumores rápidamente progresivos en los que el tratamiento a nivel del tumor primario no va a proporcionar beneficio debido a su mal pronóstico y la disminución del tamaño del tumor primario para lograr un mayor grado de resección R0. Esta última hipótesis es de especial importancia en los tumores inicialmente estadificados como borderline (ADP BR) o irresecable (ADP IRE) puesto que ya hay estudios, en concreto, dos meta-análisis (Gillen et al. con 4394 pacientes y Assifi et al. con 536 pacientes) que demostraron que, la supervivencia tras la cirugía del tumor primario de los pacientes inicialmente ADP BR o ADP IRE son similares a los que son inicialmente ADP RE y hasta un tercio de estos tumores se convierten en ADP RE tras neoadyuvancia. (67,68). Hoy en día, no hay un consenso sobre cuál es el mejor esquema de tratamiento neoadyuvante en el tratamiento del ADP. En los estudios de neoadyuvancia más recientes el esquema de tratamiento suele ser quimioterapia de inducción seguida de radio-quimioterapia o SBRT de páncreas, seguido a su vez de reevaluación para valorar la resecabilidad del tumor. De esta forma, los pacientes que a la reevaluación presentan tumores resecables son sometidos a la cirugía del tumor primario.

En nuestro estudio, se ha propuesto un tratamiento trimodal resultado de la combinación de la quimioterapia de inducción, la SBRT y la cirugía en todos los pacientes.

La gran mayoría, 42 de los pacientes (93,33%), recibieron poliquimioterapia como esquema de tratamiento. El esquema de tratamiento más utilizado fue Gemcitabina con nab-paclitaxel ( $\chi^2=23,7$ ;  $P<1\times 10^{-4}$ ), empleado en 36 pacientes (80,00%). FOLFIRINOX supuso el segundo esquema de quimioterapia más utilizado, siendo empleado en 6

pacientes (13,33%). Sólo 2 pacientes mayores, de 83 y 84 años respectivamente, fueron tratados con esquemas de quimioterapia basada en capecitabina.

### **6.2.1 Tolerancia de la SBRT**

Como se ha visto en los estudios publicados, la SBRT de páncreas es un tratamiento bien tolerado. En nuestros pacientes, no se ha observado toxicidad aguda mayor o igual a grado 3 atribuible a la SBRT. El 42,22% de los pacientes tratados no presentaron ningún tipo de efecto secundario relacionado con la SBRT. Náuseas o vómitos grado 1-2 fueron los síntomas de presentación más frecuente (aparecieron en 10 pacientes que supuso el 22,22%). El uso de técnicas de irradiación como es la IMRT o el VMAT, que alcanzó el 100% de los pacientes tratados, permiten una alta conformación de dosis y una dosis limitante exigente de los órganos de riesgo vecinos que sumado al empleo de técnicas de imagen guiada y/o control respiratorio, han contribuido en su conjunto a este bajo perfil de efectos secundarios.

### **6.2.2 Respuesta metabólica tras el tratamiento neoadyuvante**

En el análisis de la variación del valor del SUV max obtenido en los PET de reevaluación en comparación con su valor al diagnóstico, se ha observado una reducción estadísticamente significativa del valor del SUV max tras la quimioterapia de inducción y tras la SBRT con respecto al diagnóstico. Mellon et al. (175) publicaron resultados de un estudio en el que el valor del SUV max tiene un papel pronóstico. En nuestro estudio no se ha encontrado una relación pronóstica del valor del SUV max con respecto a la supervivencia global ni con la supervivencia libre de progresión.

### **6.2.3 Respuesta ecográfica tras el tratamiento neoadyuvante**

En cuanto a la respuesta ecográfica medida a través de la elastografía endoscópica, no hemos encontrado una reducción significativa del valor del SR en las distintas fases del tratamiento. Una posible razón puede ser debido a nuestro reducido tamaño muestral para dicho estudio ya que no disponemos de los valores de RS de todos los pacientes en todas las fases del tratamiento.

#### **6.2.4 Respuesta bioquímica tras el tratamiento neoadyuvante**

Al analizar la respuesta bioquímica al tratamiento a través de la variación del marcador tumoral CA 19-9, hemos observado una disminución estadísticamente significativa del marcador tumoral tras la administración del conjunto de tratamiento con respecto a su valor al diagnóstico. En el análisis univariante, no hemos encontrado asociación entre el valor del CA 19-9 y la supervivencia ni tampoco con la resección R0. Sin embargo en el análisis multivariante, el valor de CA 19-9 se asoció significativamente con la supervivencia global ( $F_{1,43}=138.23$ ;  $P<1 \times 10^{-4}$ ) de modo que un aumento de una unidad en CA 19-9 redujo un 1% la supervivencia global ( $\beta=-0,010$ ). Esto es algo que ya se ha recogido en la literatura (146,150). El CA 19-9 es un factor pronóstico independiente y a mayor valor del CA 19-9, peor pronóstico.

#### **6.2.5 Resecabilidad tras el tratamiento neoadyuvante**

De acuerdo con la literatura, sólo el 20% de los ADP son resecables al diagnóstico, por lo que uno de los objetivos principales del tratamiento neoadyuvante es aumentar las tasas de resecabilidad.

Tras neoadyuvancia con poliquimioterapia exclusiva empleando el esquema de FOLFIRINOX o Gemcitabine nab-paclitaxel, el rango de resección es muy variable (13 - 100%) según el esquema de tratamiento elegido y el estadio del tumor. FOLFIRINOX parece tener mejores tasas de respuesta frente a la Gemcitabina nab-paclitaxel, aunque no hay estudios comparativos entre los dos esquemas de tratamiento. (70–72,77–79). Las tasas de resección en los estudios de neoadyuvancia realizados con combinación de quimioterapia y radioterapia convencional +/-quimioterapia de inducción oscila entre 19 - 72% según diversos estudios (95–104). Cabe destacar los resultados del estudio clínico fase III, Preopanc-1, publicado recientemente, en el que se comparó el efecto de la radio-quimioterapia neoadyuvante frente a cirugía de entrada en 246 pacientes con diagnóstico de ADP resecable o borderline resecables. No se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas en la resecabilidad del tumor entre ambos grupos, aunque sí ha habido una diferencia estadísticamente significativa en términos de resección R0, 71% vs 40% a favor del grupo de radio-quimioterapia preoperatoria ( $p<0,001$ ) (195). Además, disponemos de los resultados de un meta-análisis publicado por Mokdad en 2017 en el que el grupo de pacientes tratados con radio-quimioterapia neoadyuvante presentaron una mejor proporción de resección R0 frente a los pacientes sometidos a cirugía de entrada (24% vs 17%,  $p<0,01$ ) con una diferencia estadísticamente significativa (104). En la tabla 28 quedan recogidos los estudios de neoadyuvancia de radioterapia convencional con su respectivo ratio de resecabilidad y resección R0.

En cuanto al tratamiento neoadyuvante con SBRT de páncreas +/-quimioterapia, la ratio de resección quirúrgica puede ser también muy variable (8 - 100%). En los estudios más recientes de tumores borderline resecables e irresecables, la ratio de resecabilidad tras este tratamiento neoadyuvante puede alcanzar hasta un 50% de los casos tratados (rango: 10 – 56%) (108,110,116,126), con una ratio de resección R0 que ronda los 80-90% de los casos operados, pudiendo alcanzar el 100% en algunas series. Ver tabla 29.

En nuestro estudio, el rango de resecabilidad global ha sido muy alto, del 71,1% (32 pacientes). Teniendo en cuenta los grupos de resecabilidad del diagnóstico, el rango de resecabilidad en tumores inicialmente resecables ha sido del 80% (4 de 5 pacientes), de los tumores borderline resecables del 72% y de los tumores irresecables del 66,7%. Este rango de resecabilidad es superior a la mayoría de los estudios publicados en la literatura reciente que oscila mayoritariamente entre 10 y 56% (ver tabla 28 y 29) al considerar todos los tumores independientemente de su grupo de resecabilidad inicial. La ratio de resección R0 en nuestros pacientes fue de 96,87% y el 65,63% mostró un estado pN0. De los 32 pacientes operados, sólo hubo un caso de resección con margen microscópicamente afecto en un paciente con diagnóstico inicial de tumor borderline.

Con respecto al tiempo quirúrgico en relación al tratamiento neoadyuvante, en nuestro estudio las cirugías se llevaron a cabo entre las 6-8 semanas tras la SBRT. Se eligió este periodo ventana, que es práctica habitual en otros tumores digestivos como el adenocarcinoma de recto, para optimizar la respuesta al tratamiento neoadyuvante y evitar la aparición de fibrosis tardía que puede dificultar la resección quirúrgica.

En el estudio de Mellon (126), la mayor serie de pacientes tratados con SBRT neoadyuvante con poliquimioterapia como tratamiento sistémico de inducción, el rango de resecabilidad y el ratio de resección R0 para los tumores borderline resecables al diagnóstico fue de 51% y 96% respectivamente y para los tumores irresecables del 14% y 71,4% respectivamente. Nuestros resultados de resecabilidad son superiores con similar porcentaje de resección R0. Los datos de resecabilidad reportados por los estudios de Chuong, Moningi y Herman fueron inferiores (116,124,125). Esto puede ser debido en parte a la quimioterapia de inducción elegida para nuestros pacientes, a la dosis de SBRT y a la experiencia del equipo quirúrgico. La Gemcitabina en monoterapia era el esquema de quimioterapia de inducción empleada en el estudio de Herman y en más de la mitad de los pacientes recogidos en el estudio de Moningi (45 de 88 pacientes). En los estudios de Chuong y Mellon el empleo de FOLFIRINOX o Gemcitabina-nab-paclitaxel fue del 5,4% y 19% respectivamente.

Nombre estudio	Tipo estudio	N	Tipo de tumor incluido	tipo QT	Tipo RT	Ratio Resecabilidad	Ratio R0	SG mediana	Control local
Krishnan 2007 (94)	Retro	323	IRE	5FU/capecitabina, Gemcitabina.	DT30 Gy/10fx, 4 campos; 45Gy/25fx+boost 50,4Gy	desconocido	3% del total de N	9,1 m	-
Evans 2008 (101)	Fase II	86	RE	Gemcitabina	DT 30Gy/10fx	74%	89%	22,7m	92%
SEER 2008 (98)	Poblacional	3885	RE					23m ( grupo RT neoadyuvante)	-
Hosein 2012 (95)	Retro	18	BR, IRE	FOLFIRINOX	DT 50,4Gy/28Fx	61%	44%	-	-
Esnaola 2014 (96)	Fase II	39	BR, IRE	Gemcitabina-oxaliplatino-cetuximab	DT45,9Gy/30fx+boost 54Gy/30Fx	29,70%	100 %	11,8m	-
Mokdad 2017 (104)	Meta-análisis	8020	RE	-	-	-	-	23m para el grupo de neoadyuvancia	-
Peterson 2018 (97)	Retro	32	RE no operables, BR, IRE	Gemcitabina-nabpaclitaxel	DT 50,4/28Fx o 52,5Gy/25 Fx	28%	19% del total N	13,1m	-
Huguet 2018 (99)	Retro	134	IRE	FOLFIRINOX y Gemcitabina-nabpaclitaxel	DT 50,4Gy/28Fx+boost 56Gy	19%	85%	23m	47%
Preopanc-1 2020 (195)	Fase III	246	RE, BR	Gemcitabina	DT 36Gy/15fx	52%*	71%*	16m*	-
<b>Nuestro Estudio</b>	<b>Observacional</b>	<b>45</b>	<b>RE, BR, IRE</b>	<b>FOLFIRINOX Gemcitabina-nabpaclitaxel</b>	<b>SBRT (50Gy/5fx, 62-40Gy/10Fx)</b>	<b>71%</b>	<b>97%</b>	<b>21,8m</b>	<b>93%</b>

Tabla 28. Estudios de neoadyuvancia de RT convencional. Retro: estudio retrospectivo; N: número de pacientes incluidos en el estudio; RE: resecable, BR: borderline resecable; IRE: irresecable; Fx: fracciones, SG: Supervivencia global; m: meses. \*datos correspondiente al grupo de pacientes que recibió neoadyuvancia.

Tabla 29. Continúa en la página siguiente

Estudio	Tipo estudio	N	Estadio tumor	Fraccionamiento	QT sí vs no	Ratio resección	Ratio R0	SG mediana	Control local %
Koong (105) 2004	Fase I	15	LA	15 Gy/F única; 20 Gy/F única; 25 Gy/F única	No	--	--	11m	80%
Koong (106) 2005	Fase II	19	LA	25 Gy/F única (boost)	QT	--	--	8,25m	79%
Hoyer (107) 2005	Fase II	22	LA o no resecable	15GY/F x 3F	No	--	--	5,7m	73%
Chang (108) 2009	Retrospectivo	77	LA, médicamente no operables, recidiva, metastásico	25 Gy/F única	QT	1,3%	100%	6,6m	87,1%
Seo (109) 2009	Retrospectivo	30	LA	14-17Gy/F única (boost)	QT (únicamente en 2 casos)	--	--	14m	88%
Polistina (110) 2010	Prospectivo no aleatorizado	23	LA	10Gy/f x 3F	QT	8%	60%	10,6m	--
Didolkar (111) 2010	Retrospectivo	85	LA, recurrencia	15-30 Gy/1-4F	QT	--	--	18,6 m	91,7%
Rwigema (112) 2011	Retrospectivo	71	LA, recurrencia, metastásico, adyuvante por margen positivo.	18-25Gy/F única; 8Gy/F x 3F; 12Gy/F x 2F; 10Gy/F x 2F	Desconocido	--	--	10,3m	45-77,3%
Mahadevan (113) 2011	Retrospectivo	39	No metastásico	8-12 Gy/F x 3F	QT	--	--	20m	85%
Schellenberg (114) 2011	Fase II	20	LA	25 Gy/F única	QT	--	--	11,8m	94% a 12m

Goyal (115) 2012	Prospectivo no aleatorizado	19	LA	8-10/F x3F 22-25Gy/F única,	No QT	--	--	14,4m	81%
Chuong (116) 2013	Retrospectivo	57	borderline	7-10 Gy/F x 5F	QT	56,1%	96,9%	16,4m	--
Tozzi (117) 2013	Retrospectivo	30	LA, recurrencia	6 - 7,5Gy/F x 6F	QT	--	--	11m	86,7%
Kim (118) 2013	Retrospectivo	26	Todos los estadios (ancianos)	10-12 Gy/F x 3F 24 Gy/F única	QT	--	--	7,6m	53%
Wild (119) 2013	Retrospectivo	18	recurrencia (reirradiación)	4-5,4/F x 5Fx	No QT	--	--	8,8 m	55,6%
Gurka (120) 2013	Prospectivo no aleatorizado	11	LA	5Gy/F x 5F	QT	--	--	12,2m	45,46%
Rajagopalan (121) 2013	Retrospectivo	12	LA, borderline	24Gy/F única 12 Gy/F x 3F	QT	100% *	92%	47,2m (KM)	27,4m (mSLP KM)
Pollom (123) 2014	Retrospectivo	167	LA	25Gy/F única 5-9Gy/F x 5F	QT	--	1,8% de N total	13,6m	86,2%
Moningi (124) 2015	Retrospectivo	88	LA, borderline	5-6,6 Gy/F x 5F	QT	21,6%	84%	18,4m	13,9m (mSLP KM)
Herman (125) 2015	Retrospectivo	49	LA	6,6 Gy/F x 5F	QT	10%	100%	13,9m	87%
Mellon (126) 2015	Retrospectivo	159	LA, borderline	6-8 Gy/F x 5F	QT	38%	97%	18,1m	--
<b>Nuestro estudio</b>	<b>Observacional</b>	<b>45</b>	<b>RE, BRE, IRE</b>	<b>SBRT (50Gy/5fx, 62- 40Gy/10Fx)</b>	<b>QT</b>	<b>71%</b>	<b>97%</b>	<b>21,8m</b>	<b>95%</b>

Tabla 29: Estudios de neoadyuvancia de SBRT de páncreas. N: número de pacientes incluidos en el estudio; LA: localmente avanzado, QT: quimioterapia; m: meses; --: ausencia de dato; \* los pacientes fueron incluidos en la revisión por haber sido sometidos a cirugía. KM: mediana según Kaplan-Meier. mSLP: mediana de supervivencia libre de progresión.

El esquema de SBRT empleado por estos 4 estudios mencionados son 5 fracciones de 5-10 Gy/fracción. En el estudio de Mellon (126) , la dosis media del PTV fue de 30 Gy y la dosis media del boost integrado de 49 Gy. En nuestro estudio la mediana de la dosis media del PTV ha sido de 47,66 Gy (rango 46,15 Gy – 50,59 Gy) en dosis físicas. Teniendo en cuenta que no todos nuestros pacientes se han tratado con el mismo fraccionamiento, procedimos al cálculo de EQD2 y de BED con un alfa beta de 10 Gy para el tumor. La mediana de EQD2 de la dosis media del PTV fue de 75,96 Gy (rango 70,92 - 81,07 Gy) y la mediana de BED de la dosis media del PTV de 91,15 Gy (rango 84,02 – 97,29 Gy). Son dosis verdaderamente superiores a la descrita en los estudios mencionados en la literatura de forma que pensamos que podría contribuir al aumento del rango de reseccabilidad de estos tumores. Bien es cierto que en el análisis univariante, no hemos encontrado relación entre la BED prescrita y la tasa de resección quirúrgica. A priori no hay una repercusión negativa entre la dosis administrada y la posibilidad de ser sometido a cirugía. Los 6 pacientes que recibieron menos dosis de irradiación fueron sometidos a cirugía del tumor primario.

#### **6.2.6 Respuesta patológica tras el tratamiento neoadyuvante**

Otro de los objetivos principales del tratamiento neoadyuvante es aumentar la respuesta patológica. En este sentido, Gillen et al. (67) publicaron un meta-análisis sobre el grado de resección tumoral y la respuesta patológica en 4394 pacientes que habían participado en estudios de tratamiento neoadyuvante (incluye cualquier modalidad de neoadyuvancia) entre los años 1966 y 2009, y que tenían tumores reseccables, borderline reseccables e irreseccables. El porcentaje de respuesta patológica completa fue del 3,6% (95% CI 2%–5,5%) para el grupo de tumores reseccables y del 4,8% (95% CI 3,5%–6,4%) para el grupo de tumores no reseccables mientras que el porcentaje de respuesta patológica parcial fue del 30,6% (95% CI 20,7%–41,4%) y del 30,2% (95% CI 24,5%–36,3%) respectivamente. En estudios más modernos, la respuesta patológica tras la quimioterapia neoadyuvante exclusiva con FOLFIRINOX o Gemcitabina nab-paclitaxel oscila entre un 13% a un 25% de respuesta patológica completa, 30 - 50% de respuesta patológica moderada y un 25 - 58% de respuesta patológica pobre (70–72,77–79). En cuanto a los estudios de SBRT de páncreas, Mellon et al.(175) también analizaron los resultados de respuesta patológica en su serie de pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante y SBRT preoperatoria, obteniendo una respuesta patológica completa del 7%, y lo que es mucho más interesante, reportaron una relación directamente proporcional entre el grado de respuesta patológica y el incremento de la supervivencia.

En nuestro estudio, casi el 90% de nuestros pacientes presentaron algún grado de regresión tumoral (TRG), el 37% (12 pacientes) alcanzaron o bien una respuesta

patológica completa o bien una regresión tumoral importante (regresión tumoral 0-1) y 16 pacientes (50,00%) mostraron una regresión tumoral grado 2. Nuestros datos son claramente mejores en comparación con los datos de la literatura clásica y comparables con los resultados de los estudios más modernos.

En nuestro caso no hemos encontrado correlación entre la respuesta patológica y la SG o la SLP. Esto puede deberse a nuestro pequeño tamaño muestral y la necesidad de seguimiento más largos.

### **6.2.7 Control local y supervivencia libre de progresión**

La mediana de supervivencia libre de cualquier tipo de progresión fue de 17,90 meses y del 72,80% para los 12 meses y del 37,70 % a los 24 y 36 meses. La SLP se asoció significativamente con el grupo de resecabilidad al diagnóstico ( $\chi^2=7,50$ ;  $P=0,037$ ) y con el paso del paciente por cirugía ( $\chi^2=10,61$ ;  $P=1 \times 10^{-3}$ ). En estos casos, los pacientes con tumores clasificados como borderline o sometidos a cirugía mostraron una mejor SLP frente a los pacientes irresecables o no operados.

La tasa de control local alcanzada fue muy alta (93,3%) siendo la mediana actuarial de SLP local de 17,81 (rango: 10,64 – 24,83) meses, lo que concuerda con la literatura de los estudios de SBRT, y superior al control local descrito en los estudios de radioterapia convencional (ver tabla 28 y 29).

Nuevamente, la dosis alta administrada con SBRT podría ser una explicación de estos resultados. En el análisis multivariante, predictivo de SLP, el sexo de los pacientes ( $F_{1,43}=3,89$ ;  $P=0,048$ ) y el paso por cirugía ( $F_{1,43}=4,38$ ;  $P=0,042$ ) se asociaron con la SLP a distancia, siendo esta mayor en hombres que en mujeres y en pacientes sometidos a cirugía que en los que no lo fueron. La mejor supervivencia libre de progresión asociada a la cirugía quirúrgica es totalmente coherente y esperable.

### **6.2.8 Supervivencia global**

De acuerdo a los distintos estudios publicados, la mediana de supervivencia global habitual de los pacientes con ADP no metastásico oscila entre 11 y 23 meses y la mediana de SG para el grupo de pacientes que han recibido neoadyuvancia es de 23-26 meses (94–99,104,195).

Un estudio del Hospital Johns Hopkins, de pacientes con ADP intervenidos quirúrgicamente en el periodo inicial de los años 2000, presentaron una SG media de aproximadamente 18 meses y una supervivencia al año y a 5 años de 65-68% y 18% respectivamente (46,47). Hay que destacar que muchos de estos pacientes recibieron tratamiento adyuvante tras la cirugía y se debe tener en cuenta que las series quirúrgicas recogen los resultados de los pacientes resecables o borderline resecables al diagnóstico, puesto que son aquellos pacientes en los que se ha podido llevar a cabo un tratamiento quirúrgico radical. Un 33,33% de pacientes incluidos en nuestro estudio eran irreseccables al diagnóstico.

En el meta-análisis publicado por Mokdad en 2017, se compararon datos de supervivencia entre el grupo de pacientes tratados con cirugía de entrada y el grupo de pacientes tratados con tratamiento neoadyuvante (incluida cualquier modalidad de tratamiento neoadyuvante) y se observó una mejor supervivencia para el grupo de pacientes tratados con neoadyuvancia (26 versus 21 meses) (104).

Focalizando nuestra atención en la radioterapia neoadyuvante, disponemos ya de estudios que comparan la SBRT de páncreas con la radioterapia convencional. El análisis multivariante de un estudio con 7.819 pacientes de la base de Base de Datos del Instituto Nacional de Cáncer Estadounidense (131) compara los resultados de la SBRT frente a radioterapia convencional y observa que recibir SBRT estaba asociado a una mayor SG (HR 0,84p<0,001). Al emparejar los pacientes según sus características, la mediana de SG (13,9 vs 11,6 meses) y la supervivencia a 2 años (21,7% vs 16,5%) fueron significativamente superior para el grupo de SBRT frente al de radioterapia convencional (p=0,0014).

En nuestro estudio, la mediana de SG actuarial fue de 21,8 meses, siendo la SG a 12, 24 y 36 meses de 66,70%, 43,87% y 40,40%, respectivamente. En la gráfica de supervivencia global, vemos un aplanamiento de la curva de supervivencia que se mantiene a partir de los 24 meses de seguimiento con un 40% aproximadamente de largos supervivientes (Tabla 21A). Dado que el seguimiento medio de los pacientes vivos en nuestra serie es de 26,99 meses, la posibilidad de tener hasta un 40% de largos supervivientes hay que interpretarlo con cautela y esperar a tener un seguimiento mayor para confirmar esta tendencia. No obstante, no deja de ser un dato esperanzador.

La dosis media recibida por el PTV tiene una relación estadísticamente significativa con respecto a la supervivencia global. Los pacientes que han recibido una dosis <90 Gy de BED tiene una mejor supervivencia que aquellos que han recibido > 90 Gy de BED. Esto podría deberse a que existe una asociación marginal, aunque no estadísticamente

significativa, de mayor presencia de tumores irresecables en el grupo de pacientes que han recibido una dosis >90 Gy de BED.

En nuestro estudio, no se ha encontrado una diferencia de SG relacionado con el grado de resecabilidad al diagnóstico en el cálculo de supervivencia, que en la literatura sí que se ha encontrado. Sin embargo, en nuestro estudio sí que hay una diferencia significativa en la supervivencia global a favor de los pacientes en los que se ha llevado a cabo una resección R0 ( $\chi^2=11.02$ ;  $P=1 \times 10^{-3}$ ).

Además, la SG cáncer-específica en función de la cirugía es estadísticamente significativa a favor de los pacientes sometidos a la cirugía del tumor primario frente a los que no han podido ser operados ( $\chi^2=5,87$ ;  $P=0,015$ ). Quizás el hecho de que muchos de los pacientes inicialmente clasificadas como borderline resecables e irresecables pudieron ser sometidos a la cirugía (66,7% y 72% respectivamente), hace que las cirugías sean más complejas. En nuestra serie de pacientes, se ha requerido una alta reparación vascular en comparación con la literatura.

## 7 CONCLUSIONES

1. La asociación de SBRT como tratamiento neoadyuvante, en combinación con poliquimioterapia de inducción, aumenta el porcentaje global de resecabilidad de estos tumores, hasta un 71,1%, en todos los grupos de adenocarcinoma de páncreas no metastásico, siendo especialmente destacable el grado de resecabilidad en los tumores borderline (72%) y en los inicialmente irresecables (66,7%), en comparación con otros esquemas de tratamiento neoadyuvante.
2. El tratamiento neoadyuvante con SBRT obtiene altas tasas de resección R0 (96,87%), así como un porcentaje muy alto de respuesta patológica completa o casi completa (37%).
3. La tasa de control local alcanzada tras tratamiento neoadyuvante ha sido muy alta (93,3%) y las altas dosis administradas al tumor con la SBRT podrían ser una explicación para ello.
4. La mediana de supervivencia libre de cualquier progresión fue de 17,9 meses y se asoció significativamente con el grupo de resecabilidad al diagnóstico ( $\chi^2=7,50$ ;  $P=0,037$ ) y la resección quirúrgica ( $\chi^2=10,61$ ;  $P=1 \times 10^{-3}$ )
5. La mediana de supervivencia global obtenida en nuestro estudio fue de 21,8 meses, con un 40% de largos supervivientes, dato prometedor que necesitará confirmaciones en el futuro. Los factores relacionados con el aumento de supervivencia en nuestra serie han sido la tasa de resecabilidad y la resección R0. La supervivencia global cáncer específica en los pacientes operados fue estadísticamente superior frente a los pacientes no operados.
6. La SBRT de páncreas como parte del tratamiento neoadyuvante es bien tolerada, no habiéndose observado toxicidades agudas mayor o igual a grado 3 atribuibles a este tratamiento.
7. Con todos estos datos, podemos concluir que la SBRT como parte del tratamiento neoadyuvante del cáncer de páncreas es una alternativa segura, bien tolerada y con buenos resultados de control local y supervivencia, al aumentar la probabilidad de resecabilidad, de resección R0 y de respuesta patológica.



## 8 BIBLIOGRAFÍA

1. Rouvière H (Henri), Delmas A. Anatomía humana : descriptiva, topográfica y funcional. In: Tomo II. 10th ed. Barcelona: Masson; 2001. p. 414–21.
2. Netter FH. Atlas de Anatomía Humana. In: Hansen JT, editor. 3rd ed. Barcelona: Masson; 2004. p. 288.
3. Ross MH, Kaye GI, Pawlina M. Histología : texto y atlas color con biología celular y molecular. Medica Panamericana; 2005. 568 p.
4. Vincent T, DeVita J, Lawrence T, Rosenberg SA. Cancer: Principles & Practice of Oncology. In: 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. p. 1460–500.
5. Neesse A, Michl P, Frese KK, Feig C, Cook N, Jacobetz MA, et al. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer. Vol. 60, Gut. 2011. p. 861–8.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics of American 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7–34.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394–424.
8. EURO CARE - Survival of cancer patients in Europe [Internet]. [cited 2018 Jul 24]. Available from: <http://www.eurocare.it/>
9. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. Langenbeck's Arch Surg. 2008 Jul;393(4):535–45.
10. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, Ji BT, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2012 Feb;23(2):374–82.
11. Winter JM, Maitra A, Yeo CJ. Genetics and pathology of pancreatic cancer. HPB. 2006;8(5):324–36.
12. Kozuka S, Sassa R, Taki T, Masamoto K, Nagasawa S, Saga S, et al. Relation of pancreatic duct hyperplasia to carcinoma. Cancer. 1979 Apr;43(4):1418–28.
13. Shi C, Hong S-M, Lim P, Kamiyama H, Khan M, Anders RA, et al. KRAS2 mutations in human pancreatic acinar-ductal metaplastic lesions are limited to those with PanIN: implications for the human pancreatic cancer cell of origin. Mol Cancer Res. 2009 Feb;7(2):230–6.
14. van Heek NT, Meeker AK, Kern SE, Yeo CJ, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. Am J Pathol. 2002 Nov;161(5):1541–7.
15. McCarthy DM, Brat DJ, Wilentz RE, Yeo CJ, Cameron JL, Kern SE, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia and infiltrating adenocarcinoma: Analysis of

- progression and recurrence by DPC4 immunohistochemical labeling. *Hum Pathol.* 2001;32(6):638–42.
16. Ducreux M, Chna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré P, et al. Cancer of the Pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2015;26(5):56–68.
  17. Al-Hawary M, Behrman SW, Benson III AB, Binder E, Cardin DB, Cha C, et al. Pancreatic Cancer Action Network Continue NCCN Guidelines Version 3.2019 Pancreatic Adenocarcinoma. 2019.
  18. Karlson BM, Ekblom A, Lindgren PG, Källskog V, Rastad J. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: Prospective cohort analysis. *Radiology.* 1999;213(1):107–11.
  19. Brennan DDD, Zamboni GA, Raptopoulos VD, Kruskal JB. Comprehensive preoperative assessment of pancreatic adenocarcinoma with 64-section volumetric CT. *Radiographics.* 2007 Nov;27(6):1653–66.
  20. Shrikhande S V., Barreto SG, Goel M, Arya S. Multimodality imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: A review of the literature. Vol. 14, HPB. Blackwell Publishing Ltd; 2012. p. 658–68.
  21. Kitano M, Kudo M, Maekawa K, Suetomi Y, Sakamoto H, Fukuta N, et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut.* 2004 Jun;53(6):854–9.
  22. Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, Choi H, David C, DuBrow RA, et al. Detection of Small Pancreatic Tumors with Multiphasic Helical CT. *Am J Roentgenol.* 2004;182(3):619–23.
  23. Prokesch RW, Chow LC, Beaulieu CF, Bammer R, Jeffrey RB. Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multi-detector row CT: Secondary signs. *Radiology.* 2002;224(3):764–8.
  24. Graf O, Boland GW, Warshaw AL, Fernandez-del-Castillo C, Hahn PF, Mueller PR. Arterial versus portal venous helical CT for revealing pancreatic adenocarcinoma: Conspicuity of tumor and critical vascular anatomy. *Am J Roentgenol.* 1997;169(1):119–23.
  25. McNulty NJ, Francis IR, Platt JF, Cohan RH, Korobkin M, Gebremariam A. Multi-detector row helical CT of the pancreas: Effect of contrast-enhanced multiphasic imaging on enhancement of the pancreas, peripancreatic vasculature, and pancreatic adenocarcinoma. *Radiology.* 2001;220(1):97–102.
  26. Giovannini M, Botelberge T, Bories E, Pesenti C, Caillol F, Esterni B, et al. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: A multicenter study. *World J Gastroenterol.* 2009;15(13):1587–93.
  27. Lee TH, Cha SW, Cho YD. EUS elastography: advances in diagnostic EUS of the pancreas. Vol. 13 Suppl 1, *Korean journal of radiology : official journal of the Korean Radiological Society.* Korean Society of Radiology; 2012. p. S12.

28. Farma JM, Santillan AA, Melis M, Walters J, Belinc D, Chen DT, et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep;15(9):2465–71.
29. Rösch T, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Rudiger Siewert J, Schusdziarra V, et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc*. 1991;37(3):347–52.
30. Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, De Caralt MT, Ginès MÀ, et al. Preoperative Staging and Tumor Resectability Assessment of Pancreatic Cancer: Prospective Study Comparing Endoscopic Ultrasonography, Helical Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging, and Angiography. *Am J Gastroenterol*. 2004 Mar;99(3):492–501.
31. Takasaki H, Uchida E, Tempero MA, Burnett DA, Metzgar RS, Pour2 PM. Correlative Study on Expression of CA 19-9 and DU-PAN-2 in Tumor Tissue and in Serum of Pancreatic Cancer Patients1. Vol. 48, *CANCER RESEARCH*. 1988.
32. Schellenberg D, Quon A, Minn AY, Graves EE, Kunz P, Ford JM, et al. 18Fluorodeoxyglucose pet is prognostic of progression-free and overall survival in locally advanced pancreas cancer treated with stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Aug 1;77(5):1420–5.
33. Dholakia AS, Chaudhry M, Leal JP, Chang DT, Raman SP, Hacker-Prietz A, et al. Baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis are associated with survival outcomes in patients with locally advanced pancreatic cancer receiving stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Jul 1;89(3):539–46.
34. Iglesias-García J, Domínguez-Muñoz JE. Biopsia guiada por ecografía endoscópica en la evaluación de los tumores pancreáticos. *Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec 1;30(10):597–601.
35. DeWitt J, McGreevy K, Sherman S, LeBlanc J. Utility of a repeated EUS at a tertiary-referral center. *Gastrointest Endosc*. 2008 Apr;67(4):610–9.
36. Giovannini M, Hookey LC, Bories E, Pesenti C, Monges G, Delpero JR. Endoscopic ultrasound elastography: The first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy*. 2006 Apr;38(4):344–8.
37. Janssen J, Schlörer E, Greiner L. EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc*. 2007 Jun 1;65(7):971–8.
38. Dietrich CF, Bibby E, Jenssen C, Saftoiu A, Iglesias-Garcia J, Havre RF. EUS elastography: How to do it? Vol. 7, *Endoscopic Ultrasound*. Spring Media; 2018. p. 20–8.
39. Iglesiasgarcia J, Larinonoia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguezmunoz JE. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: An accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology*. 2010 Oct 1;139(4):1172–80.

40. Badiyan SN, Molitoris JK, Chuong MD, Regine WF, Kaiser A. The Role of Radiation Therapy for Pancreatic Cancer in the Adjuvant and Neoadjuvant Settings. Vol. 26, Surgical Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2017. p. 431–53.
41. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: Consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. *Radiology*. 2014 Jan;270(1):248–60.
42. Doi R, Imamura M, Hosotani R, Imaizumi T, Hatori T, Takasaki K, et al. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: Final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today*. 2008 Nov;38(11):1021–8.
43. Venkat R, Edil BH, Schulick RD, Lidor AO, Makary MA, Wolfgang CL. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2012 Jun;255(6):1048–59.
44. Kendrick ML. Laparoscopic and robotic resection for pancreatic cancer. *Cancer J (United States)*. 2012 Nov;18(6):571–6.
45. Palanivelu C, Senthilnathan P, Sabnis SC, Babu NS, Srivatsan Gurumurthy S, Anand Vijai N, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours. *Br J Surg*. 2017 Oct;104(11):1443–50.
46. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman JA, et al. 1423 Pancreaticoduodenectomies for Pancreatic Cancer: A Single-Institution Experience. *J Gastrointest Surg*. 2006 Nov;10(9):1199–211.
47. Winter JM, Brennan MF, Tang LH, D’Angelica MI, Dematteo RP, Fong Y, et al. Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: results from a single institution over three decades. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan;19(1):169–75.
48. Melissa Schlitter A, Esposito I. Definition of microscopic tumor clearance (R0) in pancreatic cancer resections. *Cancers (Basel)*. 2010 Dec;2(4):2001–10.
49. Strobel O, Hank T, Hinz U, Bergmann F, Schneider L, Springfield C, et al. Pancreatic cancer surgery. *Ann Surg*. 2017 Mar 1;265(3):565–73.
50. Berger AC, Garcia M, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, 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 Dec 20;26(36):5918–22.
51. Kaiser MH, Ellenberg SS. Pancreatic Cancer: Adjuvant Combined Radiation and Chemotherapy Following Curative Resection. *Arch Surg*. 1985 Aug 1;120(8):899–903.
52. Bakkevold KE, Arnesjø B, Dahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas

- and papilla of Vater--results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer*. 1993;29A(5):698–703.
53. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, 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 Dec;230(6):776-82-4.
  54. Smeenk HG, Van Eijck CHJ, Hop WC, Erdmann J, Tran KCK, Debois M, et al. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: Long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg*. 2007 Nov;246(5):734–40.
  55. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2004 Mar 18;350(12):1200–10.
  56. Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K, Kakizoe T, Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP). A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2006 Mar;36(3):159–65.
  57. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: A randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010 Sep 8;304(10):1073–81.
  58. Regine WF, Winter KA, Abrams R, Safran H, Hoffman JP, Konski A, 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 May;18(5):1319–26.
  59. Schmidt J, Abel U, Debus J, Harig S, Hoffmann K, Herrmann T, et al. Open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon Alfa-2b versus fluorouracil and folinic acid for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20;30(33):4077–83.
  60. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1473–81.
  61. Neoptolemos JP, Palmer D, Ghaneh P, Valle JW, Cunningham D, Wadsley J, et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 20;34(18\_suppl):LBA4006-LBA4006.

62. Sinn M, Bahra M, Liersch T, Gellert K, Messmann H, Bechstein W, 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 Oct 10;35(29):3330–7.
63. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. In: *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2018. p. 2395–406.
64. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2403–13.
65. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691–703.
66. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817–25.
67. 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. Seiler C, editor. *PLoS Med*. 2010 Apr 20;7(4):e1000267.
68. 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 Sep;150(3):466–73.
69. Tinchon C, Hubmann E, Pichler A, Keil F, Pichler M, Rabl H, et al. Safety and efficacy of neoadjuvant FOLFIRINOX treatment in a series of patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Acta Oncol (Madr)*. 2013 Aug 27;52(6):1231–3.
70. Oba A, Ho F, Bao QR, Al-Musawi MH, Schulick RD, Chiaro M Del. Neoadjuvant Treatment in Pancreatic Cancer. Vol. 10, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2020. p. 245.
71. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: A meta-analytical review of published studies. Vol. 44, *Pancreas*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 515–21.
72. Hammel P, Lacy J, Portales F, Sobrero AF, Pazo Cid RA, Manzano Mozo JL, et al. Phase II LAPACT trial of nab -paclitaxel ( nab -P) plus gemcitabine (G) for patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC). . *J Clin Oncol*. 2018 Feb 1;36(4\_suppl):204–204.
73. Peddi PF, Lubner S, McWilliams R, Tan BR, Picus J, Sorscher SM, et al. Multi-

- institutional experience with FOLFIRINOX in pancreatic adenocarcinoma. *J Pancreas*. 2012;13(5):497–501.
74. Gunturu KS, Yao X, Cong X, Thumar JR, Hochster HS, Stein SM, et al. FOLFIRINOX for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: Single institution retrospective review of efficacy and toxicity. *Med Oncol*. 2013 Mar;30(1).
  75. Nitsche U, Wenzel P, Siveke JT, Braren R, Holzapfel K, Schlitter AM, et al. Resectability After First-Line FOLFIRINOX in Initially Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Single-Center Experience. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec 1;22:1212–20.
  76. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, et al. Locally advanced pancreatic cancer: Neoadjuvant therapy with folfirinox results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg*. 2016 Sep 1;264(3):457–61.
  77. Yoo C, Kang J, Kim KP, Lee JL, Ryoo BY, Chang HM, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: Improved efficacy compared with gemcitabine-based regimen. *Oncotarget*. 2017;8(28):46337–47.
  78. Barenboim A, Lahat G, Geva R, Nachmany I, Nakache R, Goykhman Y, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer: An intention to treat analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Oct 1;44(10):1619–23.
  79. Byun Y, Han Y, Kang JS, Choi YJ, Kim H, Kwon W, et al. Role of surgical resection in the era of FOLFIRINOX for advanced pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019 Sep 1;26(9):416–25.
  80. Kunzmann V, Hartlapp I, Scheurlen M, Einsele H, Mueller J, Kenn W, et al. Sequential neoadjuvant chemotherapy with nab-paclitaxel plus gemcitabine and FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer (LAPC): A PILOT study. *J Clin Oncol*. 2013 May 20;31(15\_suppl):e15193–e15193.
  81. Reni M, Balzano G, Zanon S, Passoni P, Nicoletti R, Arcidiacono PG, et al. Phase 1B trial of Nab-paclitaxel plus gemcitabine, capecitabine, and cisplatin (PAXG regimen) in patients with unresectable or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2016 Jul 26;115(3):290–6.
  82. Reni M, Zanon S, Balzano G, Passoni P, Pircher C, Chiaravalli M, et al. A randomised phase 2 trial of nab-paclitaxel plus gemcitabine with or without capecitabine and cisplatin in locally advanced or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2018 Oct 1;102:95–102.
  83. Wittmann D, Hall WA, Christians KK, Barnes CA, Jariwalla NR, Aldakkak M, et al. Impact of Neoadjuvant Chemoradiation on Pathologic Response in Patients With Localized Pancreatic Cancer. *Front Oncol*. 2020 Apr 15;10.
  84. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. Vol. 9, *International Journal of Medical Sciences*.

2012. p. 193–9.

85. Hazard L, Tward JD, Szabo A, Shrieve DC. Radiation therapy is associated with improved survival in patients with pancreatic adenocarcinoma: results of a study from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry data. *Cancer*. 2007 Nov 15;110(10):2191–201.
86. Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH, Farnell MB, Nagorney DM, et al. Adjuvant Radiotherapy and Chemotherapy for Pancreatic Carcinoma: The Mayo Clinic Experience (1975–2005). *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3511–6.
87. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, Pawlik TM, Sugar E, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3503–10.
88. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, Winter JM, Callister MD, Haddock MG, et al. Adjuvant Chemoradiation for Pancreatic Adenocarcinoma: The Johns Hopkins Hospital—Mayo Clinic Collaborative Study. *Ann Surg Oncol*. 2010 Apr 20;17(4):981–90.
89. Opfermann KJ, Wahlquist AE, Garrett-Mayer E, Shridhar R, Cannick L, Marshall DT. Adjuvant radiotherapy and lymph node status for pancreatic cancer: Results of a study from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry data. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2014;37(2):112–6.
90. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O’Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil. The gastrointestinal tumor study group. *Cancer*. 1981;48(8):1705–10.
91. Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, 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 Jan 20;25(3):326–31.
92. Rich T, Harris J, Abrams R, Erickson B, Doherty M, Paradelo J, et al. Phase II Study of External Irradiation and Weekly Paclitaxel for Nonmetastatic, Unresectable Pancreatic Cancer: RTOG-98-12. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2004 Feb;27(1):51–6.
93. Chen Y, Sun X-J, Jiang T-H, Mao A-W. Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14;19(42):7461–71.
94. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Das P, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer*. 2007 Jul 1;110(1):47–55.

95. Hosein PJ, Macintyre J, Kawamura C, Maldonado JC, Ernani V, Loaiza-Bonilla A, et al. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2012 Dec 29;12(1):199.
96. Esnaola NF, Chaudhary UB, O'Brien P, Garrett-Mayer E, Camp ER, Thomas MB, et al. Phase 2 trial of induction gemcitabine, oxaliplatin, and cetuximab followed by selective capecitabine-based chemoradiation in patients with borderline resectable or unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Mar 15;88(4):837–44.
97. Peterson SL, Husnain M, Pollack T, Pimentel A, Loaiza-bonilla A, Westendorf-Overley C, 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 Jul 3;38(7):4035–9.
98. Stessin AM, Meyer JE, Sherr DL. Neoadjuvant radiation is associated with improved survival in patients with resectable pancreatic cancer: an analysis of data from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov 15;72(4):1128–33.
99. Huguet F, Hajj C, Winston CB, Shi W, Zhang Z, Wu AJ, et al. Chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer achieves a high rate of R0 resection\*. *Acta Oncol (Madr)*. 2017 Mar 4;56(3):384–90.
100. Van Tienhoven G, Versteijne E, Suker M, Groothuis KBC, Busch OR, Bonsing BA, 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 Jun 20;36(18\_suppl):LBA4002-LBA4002.
101. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PWT, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3496–502.
102. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, Marti L, Bechstein W-O, Bruns C, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol*. 2015 Jan;191(1):7–16.
103. Casadei R, Di Marco M, Ricci C, Santini D, Serra C, Calculli L, 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 Oct;19(10):1802–12.
104. Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, Augustine MM, Porembka MR, Wang SC, et al. Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: A propensity score matched analysis. In: *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2017. p. 515–22.

105. Koong AC, Le QT, Ho A, Fong B, Fisher G, Cho C, et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Mar 15;58(4):1017–21.
106. Koong AC, Christofferson E, Le Q-T, Goodman KA, Ho A, Kuo T, et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Oct 1;63(2):320–3.
107. Hoyer M, Roed H, Sengelov L, Traberg A, Ohlhuis L, Pedersen J, et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol*. 2005 Jul;76(1):48–53.
108. Chang DT, Schellenberg D, Shen J, Kim J, Goodman KA, Fisher GA, et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer*. 2009 Feb 1;115(3):665–72.
109. Seo Y, Kim M-S, Yoo S, Cho C, Yang K, Yoo H, et al. Stereotactic body radiation therapy boost in locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Dec 1;75(5):1456–61.
110. Polistina F, Costantin G, Casamassima F, Francescon P, Guglielmi R, Panizzoni G, et al. Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Multimodal Treatment Using Neoadjuvant Chemoradiotherapy (Gemcitabine Plus Stereotactic Radiosurgery) and Subsequent Surgical Exploration. *Ann Surg Oncol*. 2010 Aug 12;17(8):2092–101.
111. Didolkar MS, Coleman CW, Brenner MJ, Chu KU, Olexa N, Stanwyck E, et al. Image-guided stereotactic radiosurgery for locally advanced pancreatic adenocarcinoma results of first 85 patients. *J Gastrointest Surg*. 2010 Oct;14(10):1547–59.
112. Rwigema J-CM, Parikh SD, Heron DE, Howell M, Zeh H, Moser AJ, et al. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Oncol*. 2011 Feb;34(1):63–9.
113. Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, Sullivan R, Bullock A, Buchbinder E, et al. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):e615-22.
114. Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C, Chun CL, Columbo LA, Ford JM, et al. Single-Fraction Stereotactic Body Radiation Therapy and Sequential Gemcitabine for the Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2011 Sep 1;81(1):181–8.
115. Goyal K, Einstein D, Ibarra RA, Yao M, Kunos C, Ellis R, et al. Stereotactic body radiation therapy for nonresectable tumors of the pancreas. *J Surg Res*. 2012 May 15;174(2):319–25.
116. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, Park CK, Weber JM, Mellon EA, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced and Borderline

- Resectable Pancreatic Cancer Is Effective and Well Tolerated. *Int J Radiat Oncol*. 2013 Jul 1;86(3):516–22.
117. Tozzi A, Comito T, Alongi F, Navarra P, Iftode C, Mancosu P, et al. SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: preliminary results of a mono-institutional experience. *Radiat Oncol*. 2013 Jun 21;8:148.
  118. Kim CH, Ling DC, Wegner RE, Flickinger JC, Heron DE, Zeh H, et al. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of Pancreatic Adenocarcinoma in elderly patients. *Radiat Oncol*. 2013 Oct 16;8(1).
  119. Wild AT, Hiniker SM, Chang DT, Tran PT, Khashab MA, Limaye MR, et al. Re-irradiation with stereotactic body radiation therapy as a novel treatment option for isolated local recurrence of pancreatic cancer after multimodality therapy: experience from two institutions. *J Gastrointest Oncol*. 2013 Dec;4(4):343–51.
  120. Gurka MK, Collins SP, Slack R, Tse G, Charabaty A, Ley L, et al. Stereotactic body radiation therapy with concurrent full-dose gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer: a pilot trial demonstrating safety. *Radiat Oncol*. 2013 Mar 1;8:44.
  121. Rajagopalan MS, Heron DE, Wegner RE, Zeh HJ, Bahary N, Krasinskas AM, et al. Pathologic response with neoadjuvant chemotherapy and stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally-advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol*. 2013 Oct 31;8:254.
  122. Boone BA, Steve J, Krasinskas AM, Zureikat AH, Lembersky BC, Gibson MK, et al. Outcomes with FOLFIRINOX for borderline resectable and locally unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2013 Sep;108(4):236–41.
  123. Pollom EL, Alagappan M, von Eyben R, Kunz PL, Fisher GA, Ford JA, et al. Single-versus multifraction stereotactic body radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: outcomes and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Nov 15;90(4):918–25.
  124. Moningi S, Marciscano AE, Rosati LM, Ng SK, Teboh Forbang R, Jackson J, et al. Stereotactic body radiation therapy in pancreatic cancer: the new frontier. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014 Dec;14(12):1461–75.
  125. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, Dholakia AS, Raman SP, Hacker-Prietz A, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. In: *Cancer*. John Wiley and Sons Inc.; 2015. p. 1128–37.
  126. Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, Frakes JM, Strom TJ, Hodul PJ, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol (Madr)*. 2015 Aug 9;54(7):979–85.
  127. Lin J-C, Jen Y-M, Li M-H, Chao H-L, Tsai J-T. Comparing outcomes of stereotactic body radiotherapy with intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*.

2015 Mar;27(3):259–64.

128. Su TS, Liang P, Lu HZ, Liang JN, Liu JM, Zhou Y, et al. Stereotactic body radiotherapy using CyberKnife for locally advanced unresectable and metastatic pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 14;21(26):8156–62.
129. Rao AD, Sugar EA, Chang DT, Goodman KA, Hacker-Prietz A, Rosati LM, et al. Patient-reported outcomes of a multicenter phase 2 study investigating gemcitabine and stereotactic body radiation therapy in locally advanced pancreatic cancer. *Pract Radiat Oncol*. 6(6):417–24.
130. Petrelli F, Comito T, Ghidini A, Torri V, Scorsetti M, Barni S. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials. Vol. 97, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. Elsevier Inc.; 2017. p. 313–22.
131. Zhong J, Patel K, Switchenko J, Cassidy RJ, Hall WA, Gillespie T, et al. Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation. *Cancer*. 2017 Sep 15;123(18):3486–93.
132. Park JJ, Hajj C, Reyngold M, Shi W, Zhang Z, Cuaron JJ, et al. Stereotactic body radiation vs. intensity-modulated radiation for unresectable pancreatic cancer. *Acta Oncol*. 2017 Dec;56(12):1746–53.
133. Chapman BC, Gleisner A, Rigg D, Meguid C, Goodman K, Brauer B, et al. Perioperative outcomes and survival following neoadjuvant stereotactic body radiation therapy (SBRT) versus intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2018 Apr;117(5):1073–83.
134. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Hanks G, Johansson K-A, Möller T, et al. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy: ICRU Report 50. *J Int Comm Radiat Units Meas*. 1993 Sep 1;os26(1):NP-NP.
135. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard J-P, Hanks G, Horiot J-C, et al. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). *J Int Comm Radiat Units Meas*. 1999 Nov 1;os32(1):NP-NP.
136. Kubo HD, Hill BC. Respiration gated radiotherapy treatment: A technical study. *Phys Med Biol*. 1996 Jan;41(1):83–91.
137. Kubo HD, Len PM, Minohara S, Mostafavi H. Breathing-synchronized radiotherapy program at the University of California Davis Cancer Center. *Med Phys*. 2000 Feb;27(2):346–53.
138. Korreman SS. Motion in radiotherapy: Photon therapy. Vol. 57, *Physics in Medicine and Biology*. 2012.
139. Willoughby TR, Forbes AR, Buchholz D, Langen KM, Wagner TH, Zeidan OA, et al. Evaluation of an infrared camera and X-ray system using implanted fiducials in patients with lung tumors for gated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Oct 1;66(2):568–75.

140. Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, Kini VR, Robertson JM, Stromberg JS, et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Jul 1;44(4):911–9.
141. Toesca DAS, Pollom EL, Poullos PD, Flynt L, Cui Y, Quon A, et al. Assessing local progression after stereotactic body radiation therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma: CT versus PET. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Mar 1;7(2):120–5.
142. Kannagi R. Carbohydrate antigen sialyl Lewis a - Its pathophysiological significance and induction mechanism in cancer progression. Vol. 30, *Chang Gung Medical Journal*. 2007. p. 189–209.
143. Homma T, Tsuchiya R. The study of the mass screening of persons without symptoms and of the screening of outpatients with gastrointestinal complaints or icterus for pancreatic cancer in japan, using ca19-9 and elastase-1 or ultrasonography. *Int J Pancreatol*. 1991 Jun;9(1):119–24.
144. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(2):182–6.
145. Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL, Klapdor R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: A European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. Vol. 21, *Annals of Oncology*. 2009. p. 441–7.
146. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Serum CA 19-9 as a Biomarker for Pancreatic Cancer-A Comprehensive Review. *Indian J Surg Oncol*. 2011;2(2):88–100.
147. Poruk KE, Gay DZ, Brown K, Mulvihill JD, Boucher KM, Scaife CL, et al. The Clinical Utility of CA 19-9 in Pancreatic Adenocarcinoma: Diagnostic and Prognostic Updates.
148. Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ, Traverso LW, Wren S, Stewart L, et al. Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg*. 2003 Sep 1;138(9):951–6.
149. Safi F, Schlosser W, Kolb G, Beger HG. Diagnostic Value of CA 19-9 in Patients with Pancreatic Cancer and Nonspecific Gastrointestinal Symptoms. *J Gastrointest Surg*. 1997;1(2):106–12.
150. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-Del Castillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2897–902.
151. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Hashimoto Y, et al. Prognostic impact of perioperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Sep;17(9):2321–9.
152. Nakao A, Oshima K, Nomoto S, Takeda S, Kaneko T, Ichihara T, et al. Clinical Usefulness of CA-19-9 in Pancreatic Carcinoma. *Semin Surg Oncol*. 1998;15(1).

153. Kau SY, Shyr YM, Su CH, Wu CW, Lui WY. Diagnostic and prognostic values of CA 19-9 and CEA in periampullary cancers. *J Am Coll Surg.* 1999 Apr;188(4):415–20.
154. Pleskow DK, Berger HJ, Gyves J, Allen E, McLean A, Podolsky DK. Evaluation of a serologic marker, CA19-9, in the diagnosis of pancreatic cancer. *Ann Intern Med.* 1989;110(9):704–9.
155. Jiang XT, Tao HQ, Zou SC. Detection of serum tumor markers in the diagnosis and treatment of patients with pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2004;3(3):464–8.
156. Kim YC, Kim HJ, Park JH, Park D II, Cho YK, Sohn C II, et al. Can preoperative CA19-9 and CEA levels predict the resectability of patients with pancreatic adenocarcinoma? *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(12):1869–75.
157. Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, Barone D, Conio M, Aste H, et al. CA 19-9 and CA 50 in Benign and Malignant Pancreatic and Biliary Diseases. *Cancer.* 1988;61(10).
158. Kiliç M, Göçmen E, Tez M, Ertan T, Keskek M, Koç M. Value of preoperative serum CA 19-9 levels in predicting resectability for pancreatic cancer. *Can J Surg.* 2006 Aug;49(4):241–4.
159. Fujioka S, Misawa T, Okamoto T, Gocho T, Futagawa Y, Ishida Y, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels for the evaluation of curability and resectability in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007 Nov;14(6):539–44.
160. Maithel SK, Maloney S, Winston C, Gönen M, D’Angelica MI, Dematteo RP, et al. Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2008 Dec;15(12):3512–20.
161. Zhang S, Wang YM, Sun CD, Lu Y, Wu LQ. Clinical value of serum CA19-9 levels in evaluating resectability of pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008;14(23):3750–3.
162. Sperti C, Pasquali C, Catalini S, Cappellazzo F, Bonadimani B, Behboo R, et al. CA 19-9 as a prognostic index after resection for pancreatic cancer. *J Surg Oncol.* 1993;52(3):137–41.
163. Lundin J, Roberts PJ, Kuusela P, Haglund C. The prognostic value of preoperative serum levels of CA 19-9 and CEA in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 1994;69(3):515–9.
164. Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, Ueno H, Okusaka T. Prognostic factors in patients with locally advanced pancreatic carcinoma receiving chemoradiotherapy. *Cancer.* 2001 Feb 1;91(3):490–5.
165. Saad ED, Machado MC, Wajsbrot D, Abramoff R, Hoff PM, Tabacof J, et al. Pretreatment CA 19-9 level as a prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine. Vol. 32, *International Journal of*

- Gastrointestinal Cancer. *Int J Gastrointest Cancer*; 2002. p. 35–41.
166. Micke O, Bruns F, Kurowski R, Horst E, DeVries AF, Hausler JW, et al. Predictive value of carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer treated with radiochemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Sep 1;57(1):90–7.
  167. Berger AC, Meszoely IM, Ross EA, Watson JC, Hoffman JP. Undetectable preoperative levels of serum CA 19-9 correlate with improved survival for patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(7):644–9.
  168. Maisey NR, Norman AR, Hill A, Massey A, Oates J, Cunningham D. CA19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: The implication for clinical trials. *Br J Cancer*. 2005 Oct 3;93(7):740–3.
  169. Smith RA, Bosonnet L, Ghaneh P, Raraty M, Sutton R, Campbell F, et al. Preoperative CA19-9 levels and lymph node ratio are independent predictors of survival in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Dig Surg*. 2008 Aug;25(3):226–32.
  170. Waraya M, Yamashita K, Katagiri H, Ishii K, Takahashi Y, Furuta K, et al. Preoperative serum CA19-9 and dissected peripancreatic tissue margin as determiners of long-term survival in pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009 May;16(5):1231–40.
  171. Turrini O, Schmidt CM, Moreno J, Parikh P, Matos JM, House MG, et al. Very high serum CA 19-9 levels: A contraindication to pancreaticoduodenectomy? *J Gastrointest Surg*. 2009 Sep;13(10):1791–7.
  172. Wasan HS, Springett GM, Chodkiewicz C, Wong R, Maurel J, Barone C, et al. CA 19-9 as a biomarker in advanced pancreatic cancer patients randomised to gemcitabine plus axitinib or gemcitabine alone. *Br J Cancer*. 2009;101(7):1162–7.
  173. Katz MHG, Varadhachary GR, Fleming JB, Wolff RA, Lee JE, Pisters PWT, et al. Serum CA 19-9 as a marker of resectability and survival in patients with potentially resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant chemoradiation. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jul;17(7):1794–801.
  174. Kuwatani M, Kawakami H, Eto K, Haba S, Shiga T, Tamaki N, et al. Modalities for evaluating chemotherapeutic efficacy and survival time in patients with advanced pancreatic cancer: Comparison between FDG-PET, CT, and serum tumor markers. *Intern Med*. 2009;48(11):867–75.
  175. Mellon EA, Jin WH, Frakes JM, Centeno BA, Strom TJ, Springett GM, et al. Predictors and survival for pathologic tumor response grade in borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer treated with induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy. *Acta Oncol (Madr)*. 2017 Mar 4;56(3):391–7.
  176. Ishikawa O, Ohhigashi H, Teshima T, Chatani M, Inoue T, Tanaka S, et al. Clinical and histopathological appraisal of preoperative irradiation for adenocarcinoma

- of the pancreatoduodenal region. *J Surg Oncol*. 1989;40(3):143–51.
177. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B, et al. Preoperative Chemoradiation and Pancreaticoduodenectomy for Adenocarcinoma of the Pancreas. *Arch Surg*. 1992 Nov 1;127(11):1335.
  178. Hartman DJ, Krasinskas AM. Assessing treatment effect in pancreatic cancer. Vol. 136, *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2012. p. 100–9.
  179. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005 Aug;47(2):141–6.
  180. Kakar S, Shi C, Adsay ; N Volkan, Fitzgibbons P, Frankel WL, Klimstra DS, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Pancreas With guidance from the CAP Cancer and CAP Pathology Electronic Reporting Committees. 2017.
  181. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, Benson AB, Casper ES, Chiorean EG, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 Aug;12(8):1083–93.
  182. Al-Hawary M, Bain A, Behrman SW, Benson III AB, Binder E, Cardin DB, et al. Cassadie Moravek ¥ Pancreatic Cancer Action Network NCCN Guidelines Version 2.2018 Pancreatic Adenocarcinoma. 2018.
  183. S. Taberner, Prados S, M. Rubio, F. de la Morena, M. López, and E. Sánchez. REED - Revista Española de Enfermedades Digestivas. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019. p. 425–30.
  184. Tenn SE, Solberg TD, Medin PM. Targeting accuracy of an image guided gating system for stereotactic body radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2005;50(23):5443–62.
  185. Panakis N, McNair HA, Christian JA, Mendes R, Symonds-Taylor JRN, Knowles C, et al. Defining the margins in the radical radiotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) with active breathing control (ABC) and the effect on physical lung parameters. *Radiother Oncol*. 2008 Apr;87(1):65–73.
  186. Stromberg JS, Sharpe MB, Kim LH, Kini VR, Jaffray DA, Martinez AA, et al. Active breathing control (ABC) for Hodgkin’s disease: Reduction in normal tissue irradiation with deep inspiration and implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Oct 1;48(3):797–806.
  187. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2009.
  188. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 45:228–47.
  189. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in

Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a Single Institution With Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1753–9.

190. Levene H. Robust Tests for Equality of Variances. In: Olkin, I. et al., editor. *Contributions to Probability and Statistics: Essays in Honor of Harold Hotelling*. Stanford University Press; 1960. p. 278–92.
191. Massey FJ. The Kolmogorov-Smirnov Test for Goodness of Fit. Vol. 46, Source: *Journal of the American Statistical Association*. 1951.
192. Belgorodski, N., Greiner, M., Tolksdorf, K., Schüller K. riskDistributions-package: Fitting distributions to given data or known quantiles in riskDistributions: Fitting Distributions to Given Data or Known Quantiles, R Package Version 2.1.2. 2015.
193. Sokal, R.R., Rohlf FJ. *Biometry: the principles and practice of statistics in biological research*. New York : W. H. Freeman and Company C, editor. 1995.
194. Team RC. *R: a language and environment for statistical computing*. Viena, Austria; 2018.
195. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 27;JCO.19.02274.



## 9 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Localización anatómica del páncreas. Imagen tomada (2) .....	10
Figura 2. Esquema de la estructura de una unidad del páncreas exocrino. Imagen tomada de (3) .....	11
Figura 3. Gráfica de supervivencia global tomada del estudio de Schellenberg (32) .....	16
Figura 4. Gráfica de supervivencia global tomada del estudio de Schellenberg (32) .....	17
Figura 5. Elastografía por ecoendoscopia .....	17
Figura 6 .Gráfica de Kaplan-Meier extraído del estudio poblacional basado en datos de SEER (98) .....	35
Figura 7. Imagen de ecoendoscopia previo a la colocación de los marcadores fiduciales .....	59
Figura 8. Imagen de ecoendoscopia tras la colocación de los marcadores fiduciales .....	60
Figura 9. Contorneo del GTV en imagen de PET TC .....	61
Figura 10. Dosimetría de SBRT en cáncer de páncreas mediante IMRT .....	62
Figura 11. A: 18-FDG PET TC de simulación con tumoración pancreática hipercaptante (flecha azul). B: Respuesta metabólica completa 10 meses después del tratamiento de SBRT .....	64
Figura 12. Aprobación del Comité de Ética .....	67
Figura 13. Distribución de los pacientes en función de la edad .....	69
Figura 14. Distribución de planificaciones de SBRT según el número de haces de las IMRT (A) y del número de arcos de las VMAT (B) .....	71
Figura 15. Distribución de la población de estudio en función del grado de regresión tumoral (TRG) (N=32) .....	73
Figura 16. Valores de CA 19-9 en la población de estudio al diagnóstico (azul), después de la quimioterapia de inducción (rojo) y después de la SBRT (verde) .....	74

Figura 17. Valores de SR según elastografía en la población de estudio al diagnóstico (azul), después de la quimioterapia de inducción (rojo) y después de la SBRT (verde) .....	75
Figura 18. Valores de SUV máxima (SUVmax) en la población de estudio al diagnóstico (azul), después de la quimioterapia de inducción (rojo) y después de la SBRT (verde) .....	76
Figura 19. Resultados de la cirugía .....	78
Figura 20. Relación entre el éxito de la resección R0 (SI/NO) y (A) la dosis BED prescrita, (B) la dosis media PTV en BED, (C) la dosis media PTV y (D) la dosis EQD2 .....	79
Figura 21. Curvas de Kaplan-Meier representando (A) la supervivencia global (SG), y (B) la supervivencia libre de progresión (SLP) en la población de estudio (N=45) .....	80
Figura 22. Curvas de Kaplan-Meier representando la supervivencia global (SG) de la población de estudio (N=45) en función de (A) el grupo de resecabilidad del tumor al diagnóstico, (B) el sometimiento de los pacientes a cirugía después del tratamiento, (C) la presencia de ganglios afectados por el tumor después de la cirugía y (D) el éxito de la resección R0 .....	81
Figura 23. Supervivencia global en la población de estudio (N=45) en función de (A) la dosis biológica equivalente prescrita, (B) la dosis media del PTV en BED, (C) el fraccionamiento del tratamiento SBRT y (D) la edad de los pacientes al diagnóstico ....	82
Figura 24. Supervivencia global en la población de estudio (N=45) en función del valor al diagnóstico de (A) CA 19-9, (B) SR en la elastografía y (C) SUV max .....	83
Figura 25. Supervivencia global en la población de estudio (N=45) en función de la respuesta (A) patológica medida como grado de TRG, (B) bioquímica medida como el % de reducción en el valor de CA 19-9 después del tratamiento, (C) metabólica medida como el % de reducción en el valor de SUVmax después del tratamiento y (D) radiológica medida como el % de reducción en el valor de SR en la elastografía endoscópica después del tratamiento .....	84
Figura 26. Supervivencia libre de progresión (SLP) de la población de estudio (N=45) en función de (A) el grupo de resecabilidad del tumor al diagnóstico, (B) el sometimiento de los pacientes a cirugía después del tratamiento, (C) la presencia de ganglios afectados por el tumor después de la cirugía y (D) el éxito de la resección R0 .....	85
Figura 27. Supervivencia libre de progresión en la población de estudio (N=45) en función de (A) la dosis biológica equivalente prescrita, (B) la dosis media del PTV en BED, (C) el fraccionamiento del tratamiento SBRT y (D) la edad de los pacientes al diagnóstico .....	86

Figura 28. Supervivencia libre de progresión en la población de estudio (N=45) en función del valor al diagnóstico de (A) CA 19-9, (B) SR en la elastografía y (C) SUV max ..... 87

Figura 29. Supervivencia global en la población de estudio (N=45) en función de la respuesta (A) patológica medida como grado de TRG, (B) bioquímica medida como el % de reducción en el valor de CA 19-9 después del tratamiento, (C) ecográfica medida como el % de reducción en el valor de SR en la elastografía endoscópica después del tratamiento y (D) metabólica medida como el % de reducción en el valor de SUV max después del tratamiento ..... 88

Figura 30. Curvas de Kaplan-Meier representando (A) la supervivencia libre de progresión a distancia, y (B) la supervivencia libre de progresión local en la población de estudio (N=45) ..... 89

Figura 31. Supervivencia libre de progresión (SLP) de la población de estudio (N=45) a distancia (A) y local (B) en función del grupo de reseccabilidad del tumor al diagnóstico. El paso de los pacientes por cirugía afectó significativamente a la supervivencia a distancia ( $\chi^2=12.88$ ;  $P<1 \times 10^{-4}$ ), pero solo marginalmente a la SLP local ( $\chi^2=2.80$ ;  $P=0.096$ ). El efecto de la dosis de BED en la SLP a distancia y local fue solo marginal ( $\chi^2=2.83$ ;  $P=0.082$ ) ..... 89

Figura 32. Supervivencia libre de progresión (SLP) de la población de estudio (N=45) a distancia y local en función del paso por cirugía (A,B) y de la dosis de BED (C,D) ..... 90

Figura 33. Supervivencia global cáncer-específica de la población de estudio (N=45) en función de la categoría de reseccabilidad del tumor al diagnóstico (A) y del paso por cirugía (B) del paciente ..... 91



## 10 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estudios comparativos sobre la eficacia del TC, la ecoendoscopia y la RM para el cáncer de páncreas .....	15
Tabla 2. Resecabilidad tumoral en el ADP .....	19
Tabla 3. Ensayos clínicos de tratamiento adyuvante en ADP .....	23
Tabla 4. Estudios destacados de quimioterapia para ADP metastásico .....	25
Tabla 5. Estudios destacados de quimioterapia neoadyuvante en ADP no metastásico .....	27
Tabla 6. Estudios relevantes de radioquimioterapia adyuvante .....	30
Tabla 7. Estudios comparativos relevantes de radio-quimioterapia en ADP localmente avanzados .....	32
Tabla 8. Estudios de SBRT de páncreas .....	38
Tabla 9. Tabla transcrita del estudio de Ballehaninna y Chamberlain (146) que recoge todos los estudios publicados hasta el año 2010 que correlacionan el valor de CA 19-9 y el estadio del cáncer pancreático .....	48
Tabla 10. Tabla transcrita del estudio de Ballehaninna y Chamberlain (146) que recoge todos los estudios publicados hasta el año 2010 que correlaciona el nivel de CA 19-9 en sangre con la resecabilidad del tumor pancreático .....	49
Tabla 11. Adaptación de las tablas del estudio de Ballehaninna (146) que relaciona el nivel de CA 19-9 en suero antes de la cirugía con el pronóstico del tumor .....	50
Tabla 12. Sistemas de clasificación clásicos de respuesta a tratamiento en ADP .....	52
Tabla 13. Clasificación de Ryan modificado .....	53
Tabla 14. Parámetros basales de la población de estudio .....	68
Tabla 15. Estadio tumoral al diagnóstico .....	69
Tabla 16. Esquema de quimioterapia de inducción .....	70
Tabla 17. Dosis y fraccionamiento del tratamiento SBRT .....	71

Tabla 18. Síntomas asociados a tratamiento SBRT .....	72
Tabla 19. Distribución de la población de estudio en función del tipo de cirugía .....	76
Tabla 20. Distribución de pacientes sometidos a resección quirúrgica en función del grupo de resecabilidad al diagnóstico .....	77
Tabla 21. Esquemas de quimioterapia adyuvante .....	78
Tabla 22. Distribución del grupo de resecabilidad de los tumores al diagnóstico en función de la dosis media de PTV ( $\geq 90$ Gy o $< 90$ Gy) .....	82
Tabla 23. Modelo multivariante explicando la supervivencia global. Entre paréntesis se muestra la categoría de referencia para las variables predictoras cualitativas .....	92
Tabla 24. Modelo multivariante explicando la supervivencia libre de progresión. Entre paréntesis se muestra la categoría de referencia para las variables predictoras cualitativas .....	92
Tabla 25. Modelo multivariante explicando la supervivencia libre de progresión a distancia. Entre paréntesis se muestra la categoría de referencia para las variables predictoras cualitativas .....	93
Tabla 26. Modelo multivariante explicando la supervivencia libre de progresión local. Entre paréntesis se muestra la categoría de referencia para las variables predictoras cualitativas .....	93
Tabla 27. Modelo multivariante explicando la supervivencia cáncer-específica. Entre paréntesis se muestra la categoría de referencia para las variables predictoras cualitativas .....	94
Tabla 28. Estudio de neoadyuvancia de RT convencional .....	101
Tabla 29. Estudio de neoadyuvancia de SBRT de páncreas .....	102

## 11 ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	
<b>5-FU</b>	5 Fluorouracilo
<b>ABC</b>	Active Breathing Coordinator™
<b>ACCORD</b>	Actions Concertées dans les Cancers Colorectaux et Digestif
<b>ADP</b>	Adenocarcinoma de páncreas/Adenocarcinoma ductal de páncreas
<b>ADP BR</b>	Adenocarcinoma borderline resecable
<b>ADP IRE</b>	Adenocarcinoma de páncreas irresecable
<b>ADP RE</b>	Adenocarcinoma de páncreas resecable
<b>AHC</b>	Arteria hepática común
<b>AIC</b>	Criterio de Información de Akaike
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>AMS</b>	Arteria mesentérica superior
<b>AR1</b>	Matriz de varianza-covarianza autorregresiva de tipo 1
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>BED</b>	Dosis biológica efectiva
<b>CCTG PA</b>	Canadian Cancer Trials Group Pancreatic Adenocarcinoma
<b>CEIm</b>	Comité Ético de Investigación con medicamentos
<b>CL</b>	Control local
<b>CTV</b>	Clinical target volumen
<b>D</b>	Día
<b>DS</b>	Desviación estándar
<b>EEUU</b>	Estados Unidos
<b>EQD2</b>	Dosis equivalente biológicamente a la dada con 2 Gy/fracción
<b>ESMO</b>	Sociedad Europea de Oncología Médica
<b>F (f)</b>	Fracción
<b>GERCOR</b>	Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie
<b>GITSG</b>	Gastrointestinal Tumor Study Group
<b>GTV</b>	Gross target volumen
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>IGRT</b>	Radioterapia guiada por imagen
<b>IMRT</b>	Radioterapia de intensidad modulada
<b>ITV</b>	Internal target volumen
<b>LA</b>	Localmente avanzado
<b>LSD</b>	Test de la Mínima Diferencia Significativa
<b>MV</b>	Megavoltios
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>PAAF</b>	Punción aspiración con aguja fina
<b>PanIN</b>	Neoplasia intraepitelial de páncreas

<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>PRODIGE</b>	Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive
<b>PTV</b>	Planning target volumen
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>RTOG</b>	Radiation Therapy Oncology Group
<b>RTQT</b>	Radio-quimioterapia
<b>SBRT</b>	Stereotactic Body Radiationtherapy
<b>SDCC</b>	Severely degenerative cancer cells
<b>SEE</b>	Supervivencia enfermedad específica
<b>SEER</b>	Surveillance, Epidemiology, and End Results
<b>SG</b>	Supervivencia global
<b>SG</b>	Supervivencia global
<b>SLP</b>	Supervivencia libre de progresión
<b>SLP</b>	Supervivencia libre de cualquier progresión
<b>SLP distancia</b>	Supervivencia libre de progresión a distancia
<b>SLP local</b>	Supervivencia libre de progresión local
<b>SR</b>	Strain Ratio
<b>SUV max</b>	SUV máxima
<b>TC</b>	Tomografía computarizada
<b>TRG</b>	Grado de regresión tumoral
<b>VMAT</b>	Radioterapia volumétrica
<b>VMS</b>	Vena mesentérica superior
<b>VP</b>	Vena porta

## 12 RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La supervivencia del paciente con diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas (ADP), de forma global, sigue siendo muy pobre. A día de hoy, la cirugía radical con resección R0 constituye la única opción curativa de estos pacientes, pero sólo un 20% de los pacientes son resecables en el momento del diagnóstico por lo que todavía queda mucho por investigar en el tratamiento de este tumor.

**OBJETIVOS:** El objetivo principal de este estudio es aumentar las posibilidades de resección quirúrgica y de resección R0 en pacientes con adenocarcinoma de páncreas no metastásico tras el tratamiento neoadyuvante compuesto por una quimioterapia de inducción seguida de SBRT del tumor primario. Los objetivos secundarios son el análisis de la tolerancia clínica del tratamiento de SBRT, la respuesta patológica tras el tratamiento neoadyuvante, el control local de la enfermedad y la supervivencia global (SG) de estos pacientes.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** En el estudio se han incluido todos los pacientes con diagnóstico de ADP no metastásico tratados de forma consecutiva con SBRT de páncreas en el contexto del tratamiento neoadyuvante. Se ha administrado una dosis total de 40 - 62 Gy en 5 - 10 fracciones. La cirugía se ha llevado a cabo tras la SBRT y las pruebas de reevaluación.

**RESULTADOS:** entre febrero de 2014 y diciembre de 2018 se han tratado un total de 45 pacientes. Resecabilidad al diagnóstico: 11,11% de ADP resecables (5 pacientes), 55,56% de borderline resecables (25 pacientes) y 33,33% de irresecables (15 pacientes). Todos recibieron quimioterapia de inducción siendo la gemcitabina nab-paclitaxel (80%) y FOLFIRINOX (13,33%) los esquemas de tratamiento más utilizados. No se ha observado toxicidad aguda mayor o igual a grado 3 atribuible a la SBRT. El rango de resecabilidad ha sido del 71,1% (32 pacientes) con una distribución por grupos de resecabilidad al diagnóstico del 80% para los ADP resecables, 72% para los borderline resecables y 66,7% para los irresecables. La ratio de resección R0 ha sido del 96,87% y el 65,63% ha presentado un estado pN0. En relación con la respuesta patológica, se ha alcanzado un alto porcentaje de respuesta tumoral, aunque no hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la respuesta patológica y SGy la supervivencia libre de progresión (SLP). El 37% (12 pacientes) han alcanzado o bien una respuesta patológica completa o bien una regresión tumoral importante, 16 pacientes (50,00%) una regresión tumoral moderada y 4 pacientes (12,50%) una regresión tumoral pobre.

La mediana de SG actuarial en nuestro estudio ha sido de 21,8 meses, siendo la SG a 36 meses del 40,40%. La mediana de SLP ha sido de 17,90 meses y del 37,70 % a los 36 meses. La tasa de control local alcanzada ha sido muy alta (93.3%) siendo la mediana actuarial de SLP local de 17,81 (rango: 10,64 – 24,83) meses.

**CONCLUSIÓN:** Con todos estos datos, podemos concluir que la SBRT como parte del tratamiento neoadyuvante del cáncer de páncreas es una alternativa segura, bien tolerada y con buenos resultados de control local y supervivencia, al aumentar la probabilidad de resecabilidad, de resección R0 y de respuesta patológica.



### 13 ABSTRACT

**PURPOSE/OBJECTIVE(S):** To improve the curative resection rates and prognoses, a variety of neoadjuvant (NA) strategies have been explored in PDAC. In our institution, non-metastatic PDACs have been treated with a NA intent with induction multi-agent chemotherapy and SBRT. The primary endpoint was to increase tumor resection rate and R0 resection rate. The secondary endpoints were the analysis of the clinical tolerance, the pathological response, the local control (LC) and the OS.

**MATERIALS/METHODS:** All consecutive patients with non-metastatic PDAC underwent SBRT as part of the NA strategy were included. A total dose of 40–62 Gy were delivered in 5–10 fractions. Surgery was performed after SBRT and restaging.

**RESULTS:** Since February 2014 to December 2018, 45 patients were enrolled. Resectability status at diagnosis: 11.11% of patients were resectable PDAC (n=5 patients), 55.56% were borderline resectable PDAC (n=25) and 33.33% were unresectable PDAC (n=15). All patients received induction chemotherapy. Gemcitabine nab-paclitaxel (80%) and FOLFIRINOX (13.33%) were the most frequent treatments. No grade 3 or higher toxicity related to SBRT was observed. Thirty-two patients underwent surgery (71.1%), 10 out of 15 patients had initially unresectable disease (66.7%). R0 resection rate was 96.87% (31 patients) and pN0 status was achieved in 65.63%. No statistically significant relation between pathological response and OS nor progression-free survival (PFS) was observed. Tumour regression grade (TRG): 12 patients showed complete response or marked response (TRG 0–1: 37%), 16 patients moderate response (TRG 2: 50%) and four patients poor response (TRG 3: 12.5%). Median actuarial OS was 21.8 months and 40.40% for 36-month OS. Median actuarial PFS was 17.90 months and 37.70% at 36 months. Local control rate achieved was very high (93.3%), with an actuarial median of local PFS of 17.81 (range: 10.64 - 24.83) months.

**CONCLUSION:** These data lead us to conclude that SBRT, as part of the neoadjuvant treatment of pancreatic cancer, is a safe and well-tolerated alternative with good local control and survival results. Pancreatic SBRT increases the probability of resectability, R0 resection, and pathological response for these patients.