

Evolución desde 2013 a 2018 de la supervivencia con los tratamientos adyuvantes en cáncer de páncreas tras cirugía.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es una enfermedad de muy mal pronóstico, debido a la dificultad para diagnosticarlo precozmente, su alto potencial de diseminación precoz y su tanto radio como quimiorresistencia. La proporción de mortalidad global/incidencia es del 98%. Solamente una pequeña proporción de pacientes se diagnostican con enfermedad localizada subsidiaria de un tratamiento quirúrgico con intención curativa. En todo caso, incluso tras una cirugía radical, con resección microscópicamente completa (R0), la gran mayoría de los pacientes recaen antes de los 2 años, llevando a una tasa de supervivencia a los 5 años inferior al 25%. Este pronóstico apenas se ha modificado en las últimas décadas.

Por tanto, se trata de una de las principales causas de muerte por cáncer en los países occidentales. El pasado año 2018 unas 44.000 personas en EEUU y unas 89.000 personas en Europa fallecieron a causa del cáncer de páncreas. Se prevé que en el año 2030 se convertirá en la segunda causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos de América.

Se trata de una enfermedad con una alta tasa de recurrencias, incluso en aquellos casos con una resección quirúrgica completa (R0) y en la existe la necesidad de proporcionar un tratamiento adyuvante, que permita mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

La quimioterapia adyuvante es el uso de la quimioterapia después de que el tumor ha sido controlado por un método loco-regional, como es la cirugía o, menos frecuentemente, la radioterapia, con el fin de erradicar la enfermedad micrometastásica y evitar las metástasis. El objetivo de este tratamiento se basa en que el volumen tumoral es mínimo en ese momento, pudiendo producirse una mayor tasa de curaciones. Su eficacia se mide en supervivencia libre de enfermedad y en supervivencia global, nunca en términos de respuesta, ya que la teórica enfermedad no es visible.

REVISIÓN DE LA LITERATURA Y CÁLCULOS DEL AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA EN NNT Y PROLONGACIÓN DEL TIEMPO MEDIO DE SUPERVIVENCIA

En los últimos años se ha tratado de optimizar el tratamiento adyuvante del cáncer de páncreas, habiéndose demostrado el papel útil de la quimioterapia en varios ensayos clínicos aleatorizados fase III: CONKO-001, JASPAC-01, ESPAC-4 y PRODIGE, cuyas características clínicas de los pacientes participantes mostramos en la **tabla 1**.

CONKO-001. En el año 2013 se publicaron los resultados de este ensayo clínico, que comparaba el tratamiento quimioterápico adyuvante con Gemcitabina durante 6 meses frente a la observación, siendo su objetivo principal la supervivencia libre de enfermedad y el secundario la supervivencia global y la toxicidad. De los 368 pacientes aleatorizados, 354 fueron seleccionados para el análisis por intención de tratar, de los cuales disponemos de los datos en un tiempo medio de seguimiento de 136 meses. Sin embargo, para nuestro propósito comparador citamos los resultados en los primeros 60 meses de seguimiento (1).

1) Supervivencia global: En los 60 meses de seguimiento, la **Prolongación de la Mediana de Supervivencia** fue de 2,6 meses, desde las medianas de supervivencia de 20,2 a 22,8 meses en observación y Gemcitabina respectivamente, y la Prolongación del tiempo medio de

Supervivencia fue de 5,1 meses, desde los tiempos medios de Supervivencia de 24,2 a 29,3 meses respectivamente.

2) Supervivencia libre de enfermedad invasiva: En los 60 meses, la **Prolongación de la Mediana de Supervivencia Libre de Enfermedad** fue de 6,7 meses, desde las medianas de supervivencia de 6,7 a 13,4 meses en observación y Gemcitabina respectivamente, y la **Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Enfermedad** fue de 9,6 meses, desde los tiempos medios de Supervivencia Libre de Enfermedad de 13 a 22,6 meses respectivamente.

JASPAC-01. Publicado en Lancet en 2016, que compara el tratamiento adyuvante, con el estándar del momento, Gemcitabina, frente a la fluoropirimidina oral S-1, ambos 24 semanas de tratamiento, en población exclusivamente asiática de 385 pacientes, por intención de tratar y por protocolo, con una mediana de seguimiento de 40 meses, pero para nuestra comparación hemos ampliado el seguimiento a 60 meses (2). El diseño del estudio inicialmente de no inferioridad, y en caso de confirmarse pasar a un análisis de superioridad.

1) Supervivencia global: En los 60 meses de media de seguimiento, la **Prolongación de la Mediana de Supervivencia** fue de 21 meses, desde las medianas de supervivencia de 25,5 a 46,5 meses con Gemcitabina y S-1 respectivamente, y la **Prolongación del tiempo medio de Supervivencia** fue de 9,04 meses, desde los tiempos medios de Supervivencia de 32,4 a 41,5 meses respectivamente.

2) Supervivencia libre de enfermedad invasiva: En los 60 meses, la **Prolongación de la Mediana de Supervivencia Libre de Enfermedad** fue de 11,6 meses, desde las medianas de supervivencia de 11,3 a 22,9 meses con Gemcitabina y con S-1 respectivamente, y la **Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Enfermedad** fue de 9,75 meses, desde los tiempos medios de Supervivencia Libre de Enfermedad de 21,6 a 31,4 meses respectivamente.

Al lado de estos beneficios no hubo diferencias significativas en cuanto a la toxicidad, que fue principalmente hematológica y gastrointestinal.

ESPAC-4. En el año 2017 este ensayo clínico comparó el brazo del estándar en adyuvancia, es decir Gemcitabina, como grupo control, frente a la combinación de Gemcitabina + Capecitabina, como grupo de intervención, en ambos grupos durante 6 meses, analizándose un total de 730 pacientes por intención de tratar, de los cuales disponemos de los datos en un tiempo medio de seguimiento de 60 meses (3).

1) Supervivencia global: En los 60 meses de media de seguimiento, la **Prolongación de la Mediana de Supervivencia** fue de 2,5 meses, desde las medianas de supervivencia de 25,5 a 28 meses con Gemcitabina y con Gemcitabina+Capecitabina respectivamente, y la **Prolongación del tiempo medio de Supervivencia** fue de 3,2 meses, desde los tiempos medios de Supervivencia de 34 a 37,3 meses respectivamente.

2) Supervivencia libre de enfermedad invasiva: En los 60 meses, la **Prolongación de la Mediana de Supervivencia Libre de Enfermedad** fue de 0,8 meses, desde las medianas de supervivencia de 13,1 a 13,9 meses con Gemcitabina y con Gemcitabina-Capecitabina respectivamente, y la **Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Enfermedad** fue de 2,7 meses, desde los tiempos medios de Supervivencia Libre de Enfermedad de 25,6 a 28,3 meses respectivamente.

Al lado de estos beneficios hubo mayor toxicidad hematológica y gastrointestinal en el grupo de intervención.

PRODIGE. En 2018 se publicaron los resultados de este ensayo clínico, que comparó la poliquimioterapia según el esquema FOLFIRINOX modificado como intervención, frente Gemcitabina como control, en ambos brazos durante 6 meses. Se analizaron un total de 493

pacientes, de los de los cuales disponemos de los datos en un tiempo medio de seguimiento de 60 meses (4).

1) Supervivencia global: En los 60 meses de media de seguimiento, la **Prolongación de la Mediana de Supervivencia** fue de 19,4 meses, desde las medianas de supervivencia de 35 a 54,4 meses con Gemcitabina y con FOLFIRINOX modificado respectivamente, y la **Prolongación del tiempo medio de Supervivencia** fue de 6 meses, desde los tiempos medios de Supervivencia de 37 a 43 meses respectivamente.

2) Supervivencia libre de enfermedad invasiva: En los 60 meses, la **Prolongación de la Mediana de Supervivencia Libre de Enfermedad** fue de 8,8 meses, desde las medianas de supervivencia de 12,8 a 21,6 meses con Gemcitabina y con FOLFIRINOX modificado respectivamente, y la **Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Enfermedad** fue de 8,9 meses, desde los tiempos medios de Supervivencia Libre de Enfermedad de 22,4 a 31,2 meses respectivamente.

Al lado de estos beneficios, los efectos adversos grado 3-4 ocurrieron en el 75,9% de los pacientes tratados con FOLFIRINOX modificado frente al 52,9% en los tratados con Gemcitabina.

Para que puedan ser mejor comparados los resultados de los 4 ensayos clínicos entre sí, los mostramos resumidos en las **tablas 2 y 3**.

DISCUSIÓN

Si bien la enfermedad no está dominada, en los últimos años se ha producido un avance apreciable para los pacientes en la supervivencia global y en la supervivencia libre de eventos desde que el CONKO-001 ganó terreno a la no intervención con los resultados de Gemcitabina, hasta los esquemas de Gemcitabina + Capecitabina, y algo más con FOLFIRINOX modificado, y esto con fármacos considerados clásicos. En población asiática tenemos los resultados del ensayo JASPAC-01 que propone a la fluoropirimina oral S-1 como nuevo estándar en el tratamiento adyuvante frente a Gemcitabina, en población asiática. Hemos incluido este ensayo en el nuestro análisis combinado porque permite observar la consistencia a los demás resultados, si bien a costa de una mayor heterogeneidad, al ser un estudio realizado exclusivamente en población asiática y con un fármaco que no se utiliza en nuestro medio, por lo que tendría que ser testado en un ensayo clínico en población occidental para que pudiera ser aplicable en dicha población.

El tránsito desde la observación hasta la Gemcitabina, y desde aquí a los esquemas experimentados la hemos sintetizado muy visualmente en las **"Diferencias en la distribución de Tiempo medio de Supervivencia vivido SIN evento, vivido CON evento, y de Mortalidad"**, que mostramos la **tabla 3 con su gráfico anejo**. En nuestro análisis hemos elegido estos 4 ensayos por ser los más representativos para poder analizar la evolución de los logros conseguidos tanto en supervivencia libre de evento, como en supervivencia global.

Mención aparte merecen los resultados del ensayo ESPAC-3, publicado por Neoptolemos y col en JAMA en 2010, que comparó el tratamiento adyuvante con Gemcitabina frente a 5-fluorouracilo + leucovorin, sin que se hallaran diferencias entre los dos brazos de tratamiento en supervivencia global, objetivo principal del estudio (5). El estudio CONKO-005 (Journal of Clinical Oncology 2017) comparó el tratamiento adyuvante con Gemcitabina frente a Gemcitabina + Erlotinib, sin diferencias significativas en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (objetivo principal del estudio) entre los dos brazos (6). Por último, merecen ser comentados los resultados del ensayo APACT, cuyo resumen se presentó en el pasado congreso ASCO 2019, en el que se compara Gemcitabina frente a la combinación de Gemcitabina + nab-

paclitaxel (en esta condición de adyuvancia en cáncer de páncreas resecado), y que incluyó un total de 866 pacientes. Tras una mediana de seguimiento de 38,5 meses no se encontraron diferencias en supervivencia libre de enfermedad en la revisión del comité independiente, aunque esa diferencia si fue significativa a favor de la combinación en la revisión realizada por los investigadores. El análisis provisional de la supervivencia global si mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de la combinación (40,5 vs 36,2 meses). Los autores concluyen que un seguimiento más prolongado de la supervivencia global podrá aclarar la mejora en el balance de beneficios y riesgos, dada la utilidad que tendría para pacientes que no sean candidatos a FOLFIRINOX (7).

En cuanto a la radioterapia, su papel en el tratamiento adyuvante es muy controvertido hasta la fecha, pero está siendo evaluado en ensayos clínicos prospectivos. En la práctica clínica habitual se indica el tratamiento adyuvante radioterápico en aquellos casos que presentan un alto riesgo para la recurrencia locorregional, que viene definido por la presencia de márgenes quirúrgicos afectados y/o afectación metastásica linfática, pues son situaciones clínicas en las que se ha observado beneficio en análisis por subgrupos realizados de algunos de los estudios publicados hasta la fecha.

Con vistas a mejorar los resultados clínicos en el cáncer de páncreas, se está desarrollando mucha investigación clínica en la neoadyuvancia, es decir, el uso inicial del tratamiento quimioterápico (con o sin radioterapia) con vistas a reducir el tumor, sobre todo en aquellos casos en los que la resecabilidad es muy límite o no es posible de entrada, porque el tumor compromete estructuras anatómicas. Dicha estrategia se está testando en ensayos clínicos prospectivos, tanto para enfermedad resecable como borderline (límite para resección quirúrgica).

REFERENCIAS

1. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, 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.
2. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, openlabel, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet*. 2016 Jul 16; 388 (10041):248-57.
3. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, on behalf of the European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Mar 11; 389(10073):1011-1024.
4. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, on behalf of the Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20; 379(25):2395-2406.
5. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Sep 8; 304(10):1073-81.
6. Sinn M, Liersch T, Gellert K, et al. CONKO-005: Adjuvant therapy in R0 resected pancreatic cancer patients with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine for 24 weeks--A prospective randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 10; 35(29):3330-7.
7. ABSTRACT Tempero MA, Reni M, Riess H, et al. ARACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2019 May 20; 37(15):4000-4000.

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes de tres ECAs sobre coadyuvancia en cáncer de páncreas resecado

	CONKO-01, 2013		ESPAC-4, 2017		PRODIGE, 2018	
	Gemcitabina	Observación	Gemcitabina	Gemcitabina + Capecitabina	Gemcitabina	FOLFIRINOX
nº participantes	179	175	366	364	246	247
Edad, mediAna [rango]	62 [34-82]	62 [36-81]	65 [37-80]	65 [39-81]	64 [30-81]	63 [30-79]
nº mujeres (%)	74 (41%)	77 (44%)	154 (42%)	162 (45%)	111 (45,1%)	105 (42,5%)
ESCALAS DE RENDIMIENTO						
Karnofsky	80 (60-100)	80 (50-100)				
Activo = ECOG 0			158 (43%)	150 (41%)	127 (52,5%)	122 (49,8%)
ECOG 1			199 (54%)	202 (55%)	115 (47,5%)	123 (50,2%)
ECOG 2			9 (2%)	12 (3%)		
ECOG 3						
ECOG 4						
ESTADIFICACIÓN DEL TUMOR						
Sistema TMN						
Estadio tumor primario T1	7 (4%)	7 (4%)				
Estadio tumor primario T2	18 (10%)	17 (10%)				
Estadio tumor primario T3	146 (82%)	146 (83%)				
Estadio tumor primario T4	8 (4%)	5 (3%)				
Estadio ganglionar N0	52 (29%)	48 (27%)	67 (18%)	76 (21%)		
Estadio ganglionar N1	126 (70%)	124 (71%)				
Estadio ganglionar N2	1 (1%)	3 (2%)	299 (82%)	288 (79%)		
Estadio ganglionar N3						
Sistema I a IV						
I			7 (2%)	15 (4%)	14 (5,7%)	12 (4,9%)
II			29 (8%)	20 (5%)	47 (19,1%)	43 (17,4%)
III			325 (89%)	326 (90%)	180 (73,1%)	184 (74,4%)
IV			5 (1%)	3 (1%)	5 (2%)	8 (3,2%)
Grado de diferenciación						
G1	10 (6%)	9 (5%)	30 (8%)	32 (9%)		
G2	103 (58%)	96 (55%)	192 (52%)	175 (48%)		
G3	63 (35%)	67 (38%)	142 (38%)	149 (40%)		
(desconocido) G4	3 (2%)	3 (2%)	2 (1%)	8 (2%)		
Histología						
adenocarcinoma	175 (98%)	168 (96%)			242 (99%)	244 (99%)
otros	4 (2%)	7 (4%)			4 (1%)	3 (1%)
Márgenes de resección						
R0	145 (81%)	148 (85%)	147 (40%)	143 (39%)	134 (54,5%)	148 (59,9%)
R1	34 (19%)	27 (15%)	219 (60%)	221 (61%)	112 (45,5%)	99 (40,1%)

Tabla 2: "Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia" y "Prolongación de la Mediana de Supervivencia"						
	"Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia" medido por las áreas bajo las curvas			Mediana de Supervivencia		
En un área de: 60 meses	Intervención	Control	Diferencia de Medias = PtS,	Intervención	Control	Prolongación Mediana Supervivencia
	Media tS, meses	Media tS, meses		Mediana de Supervivencia meses	Mediana de Supervivencia meses	
CONKO 001 (Oettle, 2013)						
Gemcltabina vs Observación	29,3	24,2	5,1	22,8	20,2	2,6
JASP-1 (Uesaka, 2016)						
S-1 vs Gemcltabina	41,5	32,4	9,0	46,5	25,5	21,0
ESPAC-4 (Neoptolemos, 2017)						
Gemcltabina+Capecitabina vs Gemcitabina	37,3	34,0	3,2	28,0	23,5	4,5
PRODIGE (Conroy, 2018)						
FOLFININOX modificado vs Gemcltabina	43,0	37,0	6,0	59,4	35	24,4
Abreviaturas: tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia.						

Tabla 3: "Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento" y "Prolongación de la Mediana de Supervivencia Libre de Evento"

"Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento" medido por las áreas bajo las curvas				Mediana de Supervivencia Libre de Evento		
En un área de: 60 meses	Intervención	Control	Diferencia de Medias = PtSLEv,	Intervención	Control	Prolongación Mediana de SLEv
	Media tSLEv, meses	Media tSLEv, meses		Mediana de SLEv meses	Mediana de SLEv meses	

CONKO 001 (Oettle, 2013)

Gemcltabina vs Observación	22,6	13,0	9,6	13,4	6,7	6,7
----------------------------	------	------	-----	------	-----	-----

JASP-1 (Uesaka, 2016)

S-1 vs Gemcltabina	31,4	21,6	9,8	22,9	11,3	11,6
--------------------	------	------	-----	------	------	------

ESPAC-4 (Neoptolemos, 2017)

Gemcltabina+Capecitabina vs Gemcitabina	28,3	25,6	2,7	13,9	13,1	0,8
---	------	------	-----	------	------	-----

PRODIGE (Conroy, 2018)

FOLFININOX modificado vs Gemcltabina	31,2	22,4	8,9	21,6	12,8	8,8
--------------------------------------	------	------	-----	------	------	-----

Abreviaturas: SLEv: supervivencia libre de evento; tSLEv: tiempo medio de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento.

Tabla 3: Diferencias en la distribución de "Tiempo medio de Supervivencia vivido SIN evento, vivido CON evento, y de Mortalidad"

En un seguimiento de 60 meses	meses, Observac (CONK1)	meses, GEMCI (CONK1)	meses, S-1 (JASP1)	meses, GEMCI + CAPEC (ESPA4)	meses, FOLFIRINOX (PROD)
tS vivido SIN evento	12,96	22,57	31,38	24,92	31,23
tS vivido CON Evento	11,21	6,69	10,10	12,35	11,77
t de Mortalidad	35,84	30,74	18,52	22,73	16,99
Total t analizado	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0

