

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
Programa de Doctorado en Medicina y Cirugía



TESIS DOCTORAL

Índice de Respuesta Inflamatoria Sistémica (IRIS):
Factor Pronóstico en el Cáncer de Páncreas

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Vilma Emilia Pacheco Barcia

Madrid, 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Índice de Respuesta Inflamatoria Sistémica (IRIS):

Factor Pronóstico en el Cáncer de Páncreas

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Vilma Emilia Pacheco Barcia

Licenciada en Medicina

DIRECTORES

Rebeca Mondéjar Solís

Ramon Colomer Bosch

Madrid, 2020

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN.....

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN

Dra. **Rebeca Mondéjar Solís**, Profesora Asociada de Oncología Médica por la Universidad Autónoma de Madrid. Dr. **Ramon Colomer Bosch**, Profesor Asociado de Oncología Médica por la Universidad Autónoma de Madrid, Director de la Cátedra de Medicina Personalizada de Precisión por la Universidad Autónoma de Madrid y Director del Máster de Oncología Médica de la Sociedad Española de Oncología Médica por la Universidad de Girona.

CERTIFICO

Que **VILMA EMILIA PACHECO BARCIA**, licenciada en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona y Facultativo Especialista en Oncología Médica, ha realizado bajo mi dirección el Trabajo de Investigación correspondiente a la Tesis Doctoral:

ÍNDICE DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (IRIS): FACTOR PRONÓSTICO EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS

para presentarlo como Tesis Doctoral y optar así al Grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid.

Revisado y examinado dicho trabajo, considero que reúne las condiciones necesarias para ser defendido en sesión pública ante el Tribunal que se le designe.

Y, para que surta efecto donde corresponda, expido el presente certificado.

Dra. Rebeca Mondéjar Solís

Directora y tutora

Dr. Ramon Colomer Bosch

Co-director

Madrid, Septiembre 2020

AGRADECIMIENTOS.....

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración inestimable de mis directores a los que especialmente quiero agradecer. Al Dr. Ramon Colomer por su implicación constante a lo largo de mi vida profesional y por animarme a empezar este proyecto. Sus aportaciones y críticas constructivas, su experiencia y su tiempo han sido de valor incalculable para mi formación y para este trabajo. A la Dra. Rebeca Mondéjar por ser un referente de trabajo y excelente guía profesional, por motivarme e inspirarme en cada paso.

A la Dra. Olga Donnay, mi maestra y mi mentora que siempre me ha acompañado durante mi formación brindándome su inagotable fuente de conocimientos, gracias a su dedicación y a su incondicional ayuda.

A todos mis compañeros del Hospital La Princesa, en especial a la Dra. Anabel Ballesteros por su apoyo profesional y personal, por contar conmigo para “El Camino de Tu Vida”, una experiencia que plantó en mi una semilla de fortaleza y esperanza. A la Dra. Nuria Romero, Toñi y Chon por su apoyo y disponibilidad, por los buenos momentos que hemos compartido.

Al Dr. Jamil Asselah de McGill University Health Centre, por darme la oportunidad de hacer una rotación externa en su centro y así adquirir nuevos conocimientos sobre el abordaje terapéutico del cáncer de páncreas, gracias por su colaboración en este proyecto. A la Dra. Talya France por su colaboración en el proyecto.

A mis inestimables amigos y colegas, el Dr. Jacobo Rogado, Dra. Berta Obispo y Dra. M Dolores Fenor de la Maza, por su apoyo siempre firme, por todo lo que hemos compartido y aprendido juntos, por todo lo que nos une. A Enrique Hernández y Tamara Cruz por su amistad.

Gracias a mis padres que siempre guían mis pasos y son ejemplo de abnegación y comprensión, por dárme todo sin esperar nada a cambio. Mi madre Emilia por enseñarme que con esfuerzo y trabajo todo es posible, por cuidarnos con todo su cariño. Mi padre Eduardo por buscar siempre lo positivo, por brindarme su consejo y apoyo incondicional.

Al Dr. Iván González Díaz, mi esposo y compañero de vida, gracias por siempre creer en mí, por tu motivación constante, calidad humana y paciencia infinita. Eres el pilar fundamental en mi vida y a quien finalmente debo este logro. A mi hijo Gabriel, que siempre se despierta con una sonrisa, eres mi vida.

*“Nada en la vida debe ser temido, solamente comprendido.
Ahora es el momento de comprender más, para temer menos.” - Marie Curie.*

A mis queridos padres, Emilia y Eduardo

A mi amado esposo y compañero, Iván

A mi hijo Gabriel, la luz de mi vida.

RESUMEN.....

Introducción: La estadificación tumoral al diagnóstico determina el abordaje terapéutico de los pacientes con cáncer de páncreas. La intervención quirúrgica ofrece la única oportunidad de curación, pero solo el 20% es resecable al diagnóstico. Los mediadores inflamatorios e inmunes modulan la carcinogénesis, la invasión tumoral y la capacidad del tumor de diseminación. El Índice de Respuesta Inflamatoria Sistémica (IRIS) definido por neutrófilo x monocito/linfocito se ha posicionado como factor pronóstico.

Material y Métodos: Estudio observacional y longitudinal, no intervencionista de cohortes con análisis retrospectivo de datos. Cohorte de casos con cáncer de páncreas resecable: 88 pacientes intervenidos entre Enero 2009 y Diciembre 2018. Cohorte de casos con cáncer de páncreas avanzado: 178 diagnosticados entre Enero 2012 y Diciembre 2018. Las funciones de supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia libre de progresión (SLP) se estiman mediante Kaplan-Meier. Para estudiar su capacidad predictiva se estiman las áreas bajo la curva ROC.

Resultados: Cohorte cáncer de páncreas resecable: Mediana de edad 67 años. Mediana SG fue de 19.5 meses y SLE fue de 13 meses. En el análisis univariante, la edad (HR 1.04, CI95% 1.01-1.07, P=0.003), el ECOG PS (HR 2.50, CI95% 1.47-4.24, P=0.001), las comorbilidades (HR 2.75, CI95% 1.55-4.91, P=0.001) y el IRIS $\geq 1.82 \times 10^9$ (HR 1.85, CI 95% 0.99-3.45, P=0.05) se asociaron de forma estadísticamente significativa con la SG. Cohorte cáncer de páncreas avanzado: Mediana de edad 66 años. 59 (36%) recibieron gemcitabina + nab-paclitaxel, 40 (24%) gemcitabina, 22 (17%) mFOLFIRINOX, 13 (7%) otros regímenes. 27 (16%) no recibieron tratamiento. Los valores de IRIS $\geq 2.3 \times 10^9/L$ previos a la quimioterapia fueron un factor pronóstico negativo e independiente de SG comparado con IRIS $< 2.3 \times 10^9/L$ (5 versus 16 meses, HR 2.87, CI 95% 2.02-4.07, P<0.0001). En la totalidad de la cohorte, los valores de IRIS incrementaron después del tratamiento ($1.6 \times 10^9/L$ vs. $2.3 \times 10^9/L$; P=0.007, respectivamente). Los pacientes con progresión de la enfermedad presentaron valores de IRIS previos al tratamiento superiores que pacientes en respuesta ($2.7 \times 10^9/L$ versus $1.2 \times 10^9/L$, respectivamente; P<0.001). Los pacientes con un IRIS previo al tratamiento de $\geq 2.3 \times 10^9/L$ se beneficiaron más de mFOLFIRINOX (mediana de SG de 17 meses comparado con 6 y 4 meses para gemcitabina + nab-paclitaxel y gemcitabina, respectivamente; P<0.001). **Conclusiones:** Los pacientes con cáncer de páncreas con un IRIS elevado presentaron peor pronóstico. Un valor elevado de IRIS después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico se asoció con progresión de la enfermedad. Un incremento en el IRIS podría tener relación con una elevada carga tumoral. El IRIS ha resultado ser un factor pronóstico independiente en ambas cohortes de pacientes, requiriendo una validación prospectiva.

SUMMARY.....

Introduction: Tumor stage at diagnosis determines treatment options in pancreatic cancer. Surgical intervention offers the only opportunity for cure but only 20% are resectable at diagnosis. Inflammatory and immune mediators modulate carcinogenesis, tumor invasion and the ability of the tumor to spread. A Systemic Inflammation Response Index (SIRI) defined by neutrophil x monocyte/lymphocyte has emerged as a prognostic factor. **Material and Methods:** Observational and longitudinal non-interventionist cohort study with retrospective data analysis. Resectable pancreatic cancer cohort: 88 patients who had surgery between January 2009 and December 2018. Advanced pancreatic cancer cohort: 178 patients diagnosed between January 2012 and December 2018. Survival functions of overall survival (OS), disease free survival (DFS) and progression free survival (PFS) were estimated using Kaplan-Meier. To study SIRI's predictive ability, the areas under the ROC curve were estimated. **Results:** Resectable pancreatic cancer cohort: Median age: 67 years. Median OS was 19.5 months and DFS was 13 months. Univariate analysis showed age (HR 1.04, CI95% 1.01-1.07, $P=0.003$), ECOG PS (HR 2.50, CI95% 1.47-4.24, $P=0.001$), comorbidities (HR 2.75, CI95% 1.55-4.91, $P=0.001$) and $SIRI \geq 1.82 \times 10^9$ (HR 1.85, CI 95% 0.99-3.45, $P=0.05$) were associated with decreased OS. Advanced pancreatic cancer cohort: Median age: 66 years. 59 (36%) received gemcitabine + nab-paclitaxel, 40 (24%) gemcitabine, 22 (17%) mFOLFIRINOX, 13 (7%) other regimens. 27 (16%) had not received treatment. $SIRI \geq 2.3 \times 10^9/L$ was an independent, negative predictor of OS compared to $SIRI < 2.3 \times 10^9/L$ (5 versus 16 months, HR 2.87, CI 95% 2.02-4.07, $P < 0.0001$). In the whole cohort, we observed SIRI values increased after treatment ($1.6 \times 10^9/L$ vs. $2.3 \times 10^9/L$, respectively; $P=0.007$). Patients with progressive disease (PD) showed a higher pre-SIRI than those who had a response ($2.7 \times 10^9/L$ vs $1.2 \times 10^9/L$, respectively; $P < 0.001$). Patients with $SIRI \geq 2.3 \times 10^9/L$ were more likely to benefit from mFOLFIRINOX (median OS of 17 months compared to 6 and 4 months for gemcitabine + nab-paclitaxel and gemcitabine, respectively; $P < 0.001$). **Conclusions:** Pancreatic cancer patients with an elevated SIRI showed a worse survival. An elevated SIRI after three chemotherapy cycles was associated with PD. An increase in SIRI values could be related with a higher tumor burden. SIRI was an independent prognostic factor in both cohorts of patients, warranting prospective validation.

ÍNDICE.....

Tabla de contenido

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN.....	4
AGRADECIMIENTOS.....	7
RESUMEN.....	11
SUMMARY.....	15
ÍNDICE.....	19
CLAVE DE ABREVIATURAS.....	27
1. INTRODUCCIÓN.....	31
1.1 GENERALIDADES.....	33
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS.....	37
1.2.1 FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS	39
1.3 CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE DEL CÁNCER DE PÁNCREAS	41
1.3.2 DIAGNÓSTICO.....	42
1.3.3 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PÁNCREAS.....	45
1.4 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO	49
1.4.1 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO POTENCIALMENTE RESECABLE	49
1.4.2 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO LOCALMENTE AVANZADO O IRRESECABLE.....	54
1.4.3 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO METASTÁSICO	58
1.5 FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO	71
1.5.1 CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO POTENCIALMENTE RESECABLE	71

1.5.2 CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO	74
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	80
2.1. HIPÓTESIS.....	82
2.2 OBJETIVOS.....	83
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	85
3.1 SUJETOS DEL ESTUDIOS	87
3.1.1 CASOS CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE.....	87
3.1.2 CASOS CON CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO.....	87
3.2 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.....	88
3.2.1 TIPO DE ESTUDIO.....	88
3.2.2 SELECCIÓN DE PACIENTES	88
3.2.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	89
3.2.4 RECOGIDA DE LOS DATOS	90
3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	91
3.3.1 CASOS CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE.....	91
3.3.2 CASOS CON CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO.....	91
3.3.3 ANÁLISIS DE DATOS	92
4. RESULTADOS.....	95
4.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO	97
4.2 CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE.....	98
4.2.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE	98
4.2.2 SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP).....	101
4.2.3 VARIABLES CLÍNICAS	103
4.2.4 MARCADORES TUMORALES	106

4.2.5 NIVELES SÉRICOS DE NEUTRÓFILOS, LINFOCITOS, MONOCITOS, HEMOGLOBINA Y PLAQUETAS	110
4.2.6 ÍNDICES DE INFLAMACIÓN (IRIS, INL y IPL)	114
4.2.7 CAPACIDAD PREDICTIVA EVALUADA MEDIANTE CURVAS ROC DEPENDIENTES DEL TIEMPO	119
4.2.8 ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA EL ANÁLISIS DEL RIESGO DE RECIDIVA Y EL RIESGO DE FALLECIMIENTO.....	131
4.3 CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO	134
4.3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO.....	134
4.3.2 SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP).....	139
4.3.3 VARIABLES CLÍNICAS	140
4.3.4 MARCADORES TUMORALES	149
4.3.5 NIVELES SÉRICOS DE NEUTRÓFILOS, LINFOCITOS, MONOCITOS, HEMOGLOBINA Y PLAQUETAS	156
4.3.6 ÍNDICES DE INFLAMACIÓN (INL, IPL E IRIS).....	163
4.3.7 CAPACIDAD PREDICTIVA EVALUADA MEDIANTE CURVAS ROC DEPENDIENTES DEL TIEMPO	171
4.3.8 ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA EL ANÁLISIS DEL RIESGO DE PROGRESIÓN Y EL RIESGO DE FALLECIMIENTO.....	193
5. DISCUSIÓN.....	196
5.1 CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE	200
5.1.1 CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS.....	200
5.1.2 SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS	203
5.1.3 MARCADORES TUMORALES	206

5.1.3 NIVELES SÉRICOS DE NEUTRÓFILOS, LINFOCITOS, MONOCITOS, HEMOGLOBINA Y PLAQUETAS	208
5.1.4 ÍNDICES DE INFLAMACIÓN (IRIS, INL E IPL).....	209
5.1.5 CAPACIDAD PREDICTIVA EVALUADA MEDIANTE CURVAS ROC DEPENDIENTES DEL TIEMPO	211
5.1.6 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DEL RIESGO DE PROGRESIÓN Y DE FALLECIMIENTO	216
5.1.7 CONCLUSIONES DEL CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE.....	217
5.2 CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO	218
5.2.1 CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS.....	218
5.2.2 SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS	221
5.2.3 MARCADORES TUMORALES	227
5.2.5 ÍNDICES DE INFLAMACIÓN (INL, IPL e IRIS)	233
5.2.6 CAPACIDAD PREDICTIVA EVALUADA MEDIANTE CURVAS ROC DEPENDIENTES DEL TIEMPO	238
5.2.7 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DEL RIESGO DE PROGRESIÓN Y DE FALLECIMIENTO	247
5.2.8 CONCLUSIONES DEL CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO	249
5.3 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	251
6. CONCLUSIONES.....	254
7. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	259
7.1 ÍNDICE DE TABLAS.....	261
7.2 ÍNDICE DE FIGURAS.....	264
7.3 ÍNDICE DE FIGURAS (Material Suplementario).....	269
8. BIBLIOGRAFÍA.....	273
9. ANEXOS.....	308
9.2. MATERIAL SUPLEMENTARIO	310

9.2.1 FIGURAS CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE.....	310
9.2.2. FIGURAS CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO.....	320
9.3 PARTICIPACIÓN CIENTÍFICA.....	327
9.3.1. PUBLICACIONES INDEXADAS.....	327
9.3.2. COMUNICACIONES PUBLICADAS.....	329
9.3.3. COMUNICACIONES PRESENTADAS EN CONGRESOS NACIONALES.....	332
9.3.4. COMUNICACIONES PRESENTADAS EN CONGRESOS INTERNACIONALES	337
9.3.4. OTROS RECONOCIMIENTOS.....	340

CLAVE DE ABREVIATURAS.....

CA 19-9	Antígeno de Carbohidrato 19-9
CEA	Antígeno Carcinoembrionario
FOLFOX	Oxaliplatino más Fluoracilo
HR	Hazard Ratio
IRIS	Índice de Respuesta Inflamatoria Sistémica
INL	Índice Neutrófilo/Linfocito
IPL	Índice Plaqueta/Linfocito
NALIRI	Irinotecán nanoliposomal más Fluoracilo
mFOLFIRINOX	Oxaliplatino, Irinotecán, Leucovorin y Fluoracilo en infusión con dosis modificadas
SLE	Supervivencia Libre de Enfermedad
SLP	Supervivencia Libre de Progresión
SG	Supervivencia Global

1. INTRODUCCIÓN.....

1.1 GENERALIDADES

El páncreas¹ es un órgano dispuesto transversalmente en el retroperitoneo entre el duodeno a la derecha y el bazo a la izquierda, a la altura de las vértebras lumbares L1-L2 (Figura 1). Se relaciona en su parte superior con los epiplones, con el mesocolon transversal por delante e inferiormente con el epiplón mayor. La glándula pancreática tiene forma cónica y se divide anatómicamente en cuatro porciones: cabeza, cuello, cuerpo y cola. La cabeza se localiza en la concavidad del duodeno o asa duodenal formada por las tres primeras porciones del duodeno y asciende oblicuamente hacia la izquierda. En la parte inferior y extendiéndose medialmente hacia la izquierda, tiene una proyección llamada proceso unciforme que anteriormente delimita con la arteria mesentérica superior y posteriormente con la vena cava inferior. El conducto colédoco se ubica en un surco posterosuperior de la cabeza pancreática para desembocar en la porción descendente del duodeno (Figura 1). El cuello se localiza anterior a los vasos mesentéricos superiores los cuales forman un surco en su cara posterior. El cuerpo pancreático continúa su trayecto posterior al estómago hacia la izquierda y ascendiendo ligeramente. Finalmente, la cola termina tras pasar entre las capas del ligamento esplenorenal se encuentra anteriormente en relación con el hilio esplénico y la flexura cólica izquierda del riñón izquierdo, constituyendo la única parte del páncreas intraperitoneal (Figura 1).

El conducto pancreático principal se inicia en la cola y recorre el parénquima hasta llegar a la cabeza, donde en la mayor parte de las personas se une con el colédoco para formar la ampolla hepatopancreática que desemboca en la porción descendente del duodeno en la cima de la papila duodenal mayor. El conducto pancreático accesorio es de menor calibre, nace del codo formado por el conducto pancreático en la cabeza y desemboca en la papila menor de duodeno, normalmente se comunica con el conducto pancreático. El páncreas produce dos tipos de secreciones teniendo actividad mixta: 1. Jugo pancreático producido por las células acinares que llega al duodeno por medio de los conductos pancreáticos principal y accesorio (secreción

exocrina), este contiene agua, bicarbonato y numerosas enzimas digestivas como la tripsina, quimotripsina (digieren proteínas), amilasa (digiere polisacáridos), lipasa (digiere triglicéridos o lípidos), ribonucleasa (digiere ARN) y desoxirribonucleasa (digiere ADN). 2. Glucagón (células alfa), somatostatina (células delta) e insulina (células B) por los islotes de Langerhans que son secretados a la sangre (secreción endocrina), siendo de importancia en el metabolismo de la glucosa.

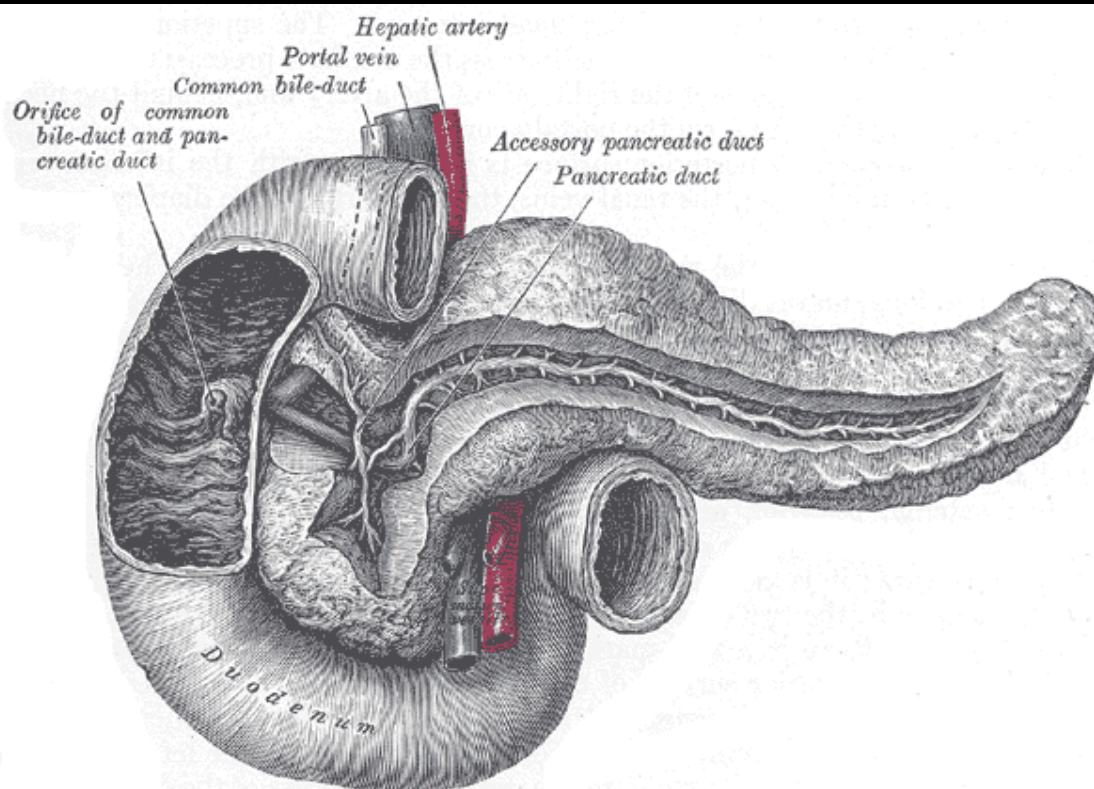


Figura 1. Ubicación y anatomía del páncreas. Fuente: Henry Gray, *Anatomy of the Human Body* Edition 20 (1918), Ilustrador Henry Vandyke Carter. Editor Warren H. Lewis.

El páncreas recibe irrigación del tronco celíaco y la arteria mesentérica superior, ambas ramas de la aorta abdominal. La cabeza y proceso unciforme son irrigados por las ramas anteriores y posteriores anastomosadas de las arterias pancreaticoduodenales inferiores y superiores. El cuello, cuerpo y cola poseen irrigación superior procedente de la arteria esplénica (tronco celíaco) que en su trayecto hacia el bazo da múltiples ramas para el páncreas que se

anastomosan con la irrigación inferior de cuello, cabeza y cola; la irrigación inferior, proviene de la rama pancreática dorsal de la arteria esplénica que al anastomosarse con parte de la pancreaticoduodenal inferior genera la arteria pancreática transversa inferior. Las venas son homónimas que van a mesentérica superior, esplénica y vena porta. El drenaje venoso del páncreas se realiza a través de la vena porta. La sangre procedente de la porción cefálica del páncreas drena a las venas pancreaticoduodenales hacia la vena mesentérica superior; y la porción medial y caudal del páncreas drena a la vena esplénica.

El tejido linfático del páncreas inicia a partir de capilares linfáticos en el tejido interlobular, y estos se conectan por anastomosis para formar conductos linfáticos mayores que trascurren por la superficie pancreática generalmente alrededor de los vasos sanguíneos. Los nódulos linfáticos paraaórticos, reciben en forma directa o indirecta el drenaje linfático del páncreas, y está localizado en las regiones bilaterales y anteriores de la aorta desde el tronco celíaco hasta el origen de la mesentérica inferior.

Más del 95% de las neoplasias malignas pancreáticas se forman a partir de elementos exocrinos, mientras que el restante 5% lo conforman las neoplasias neuroendocrinas², que se comportan de una manera distinta. Las variantes histológicas del cáncer exocrino pancreático (Tabla 1) incluye todos los tumores que están relacionados con las células pancreáticas ductales, acinares y células madre (incluyendo el pancreatoblastoma). El término cáncer de páncreas empleado comúnmente, suele referirse al adenocarcinoma de páncreas (incluyendo sus subtipos), que representa el 85% de las neoplasias pancreáticas³. Dentro de los distintos subtipos de adenocarcinoma, la mayoría comparten el mal pronóstico a largo plazo, con la excepción de los carcinomas coloides, que tienen un mejor pronóstico.

Variantes Histológicas del Cáncer de Páncreas Exocrino
1. Adenocarcinoma pancreático (90%)
2. Tumores pancreáticos quísticos <ul style="list-style-type: none"> ○ Cistoadenocarcinoma mucinoso ○ Cistoadenocarcinoma seroso ○ Tumor pseudopapilar sólido
3. Linfomas
4. Metástasis de otros tumores sólidos (cáncer de pulmón, melanoma y mama).
5. Tumores neuroendocrinos enteropancreáticos

Tabla 1. Clasificación histológica del cáncer de páncreas exocrino. Fuente: Wei Chen et al. WHO Classification of Tumours of the Pancreas, Fourth Edition. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, Volume 4. IARC WHO Classification of Tumours, Volume 4. 2010.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

En España se diagnostican de forma anual 4,000 casos de cáncer de páncreas, lo que representa el 2.2% de los tumores en varones (Figura 2) y el 2.7% en mujeres⁴. En España cada año mueren alrededor de 2,400 varones y 2,000 mujeres por esta enfermedad. En Europa, se estima que presenta una incidencia de 78,000 casos y en Estados Unidos la incidencia es de 32,000 nuevos casos. El cáncer de páncreas ocupa el cuarto lugar como causa de muerte por cáncer en ambos sexos en los Estados Unidos, superado únicamente por el cáncer de pulmón, colon y mama⁵. A diferencia de otras neoplasias, el número de muertes por cáncer de páncreas es similar al número de casos diagnosticados.

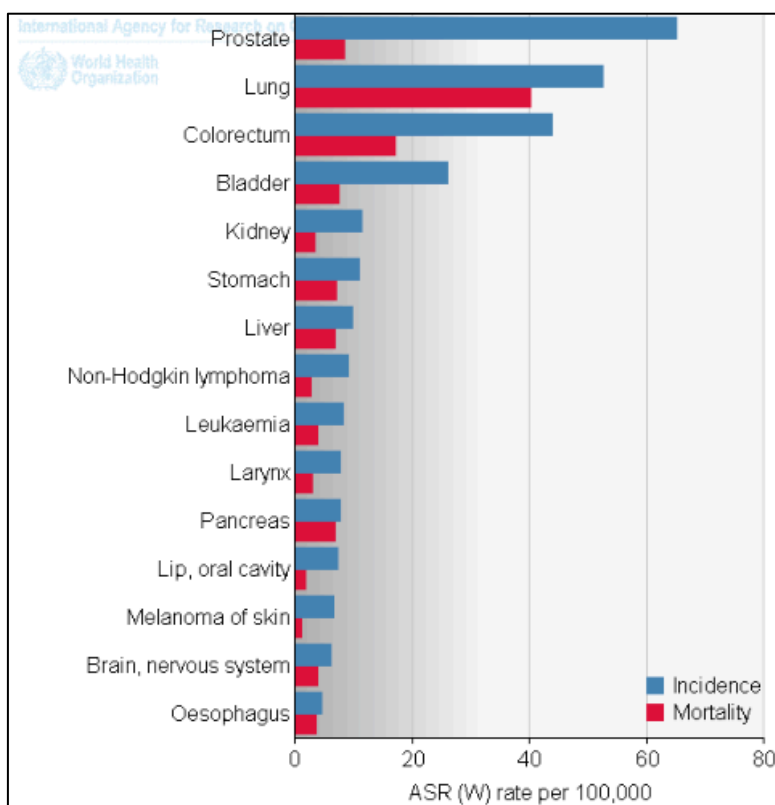


Figura 2. Incidencia y mortalidad por cáncer de páncreas en España. Fuente: Ferlay J et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. Disponible en <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>.

La incidencia a nivel mundial es mayor en países industrializados que en países africanos o asiáticos⁶, por lo que se postula que los factores ambientales podrían estar en relación con el desarrollo de esta neoplasia. La mayoría de pacientes a los que se les diagnostica un cáncer de páncreas tienen una edad comprendida entre los 65 y 70 años, siendo raro su diagnóstico en menores de 45 años. La incidencia es superior en varones que en mujeres (varón-mujer ratio 1.3:1) y en la raza negra respecto a la caucásica (14.8 por 100,000 en varones de raza negra respecto a 8.8 por 100,000 en la población general)⁷.

La estadificación tumoral al diagnóstico, determina las opciones de tratamiento y tiene un impacto en la supervivencia. En general, si el cáncer de páncreas se diagnostica en una parte única del organismo se denomina localizado (estadio I). Si su extensión es a otras partes del organismo, hablaríamos de un estadio regional o a distancia. La supervivencia global a los 5 años del diagnóstico es superior en aquellos pacientes con enfermedad localizada al diagnóstico (31.5%), pero solo un 9.7% de los pacientes son diagnosticados en ese estadio. El 52% de los pacientes presentan enfermedad extendida al diagnóstico, y la supervivencia global a los 5 años de estos pacientes es de 2.7% (Figura 3).

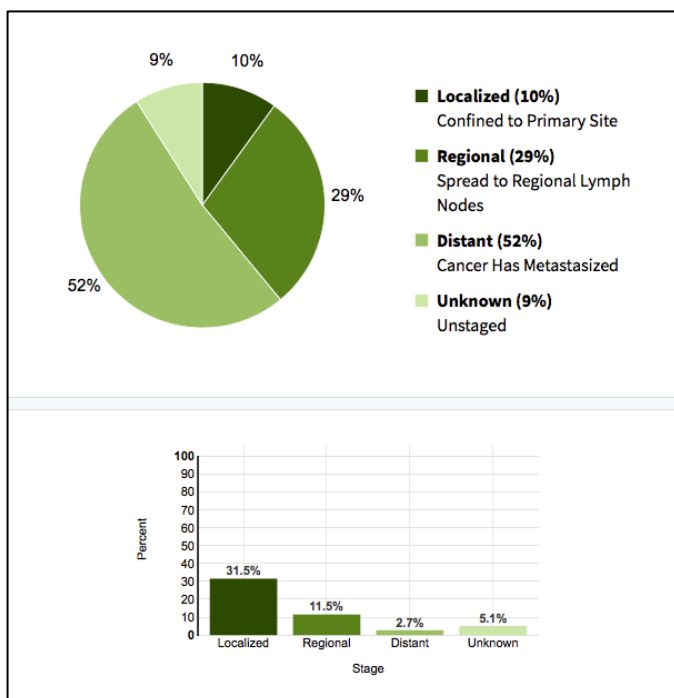


Figura 3. Supervivencia global a los 5 años en base a la estadificación tumoral al diagnóstico.

Fuente: National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Resources Program [Internet] based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015. [Cited June 2015].

Disponible en http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/.

1.2.1 FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Dentro de los factores de riesgo hereditarios, el cáncer de páncreas se encuentra agregado en algunas familias; aproximadamente del 5 al 10% de los individuos con cáncer de páncreas tienen historia familiar de la enfermedad^{8,9}. Existen dos categorías de riesgo hereditario en el cáncer de páncreas: 1. Síndromes definidos donde el paciente se encuentra en riesgo de desarrollar la neoplasia (y, frecuentemente puede asociarse a otros tipos de cáncer); 2. Cáncer de páncreas familiar, donde no se ha identificado una alteración molecular específica. Aunque el

estudio genético rutinario de los pacientes recién diagnosticados pueda tener beneficios clínicos (identificar mutaciones que puedan permitir realizar un screening de otros tipos de cáncer, identificar familiares en los que se recomiende el screening...) esto todavía no está considerado el estándar dentro de la práctica clínica¹⁰.

Otros factores de riesgo, inheridos no heredados, son por un lado la inflamación crónica del páncreas se ha definido como un factor de riesgo para desarrollar un cáncer de páncreas¹¹⁻¹³. En un estudio internacional realizado con 2015 pacientes con diagnóstico de pancreatitis crónica, tras una mediana de seguimiento de 7.4 años, se diagnosticaron 56 casos de cáncer de páncreas¹¹. El riesgo acumulado llegó al 1.8% a los 10 años y de 4% a los 20 años, independientemente del tipo de pancreatitis. Así, el riesgo atribuible se ha estimado del 1.3%, sugiriendo que una pequeña proporción de cáncer de páncreas podrían ser evitables si la pancreatitis fuese prevenible¹³. Los mecanismos de señalización detrás de la transición entre la pancreatitis crónica y el cáncer invasivo no están definidos, pero se están estudiando¹⁴.

Por otro lado, la neoplasia papilar mucinosa intraductal de páncreas, siendo el quiste pancreático más común, presenta un riesgo de degeneración maligna por lo que se encuentran en vigilancia una vez diagnosticados. Estos pacientes, también tienen un riesgo determinado de desarrollar un adenocarcinoma de páncreas lejos del quiste, sugiriendo la existencia de un defecto a nivel pancreático. Este fenómeno ha sido descrito en un 2 a 9% de pacientes que están en vigilancia por una neoplasia papilar mucinosa intraductal de páncreas¹⁵.

Respecto a los factores de riesgo ambientales, el consumo de tabaco incrementa el riesgo del cáncer de páncreas¹⁶ en aproximadamente un 25% de los casos¹⁷. En múltiples estudios, el riesgo relativo de desarrollar un cáncer de páncreas entre pacientes fumadores se encuentra en torno al 1.5%¹⁸. El riesgo desciende al dejar de fumar, y se ha estimado que dejar de fumar podría eliminar un 25% de las muertes por cáncer de páncreas en los Estados Unidos¹⁹. La obesidad e inactividad física²⁰, la dieta²¹ y el consumo de alcohol²² también se han relacionado con el desarrollo de un cáncer de páncreas, pero los datos no son concluyentes.

1.3 CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

1.3.1 PRESENTACIÓN CLÍNICA

El 85% de los casos de cáncer de páncreas son adenocarcinomas que se originan del epitelio ductal por lo que los síntomas van a depender fundamentalmente de la localización y el tamaño del tumor y/o la presencia de metástasis, más que de la alteración endocrina o exocrina de la glándula. En general, la mayoría de síntomas iniciales son inespecíficos y dependen de la localización del tumor. Aproximadamente, el 60-70% se localizan en la cabeza pancreática, el 20-25% en la cola pancreática y el número restante a lo largo de la glándula²³. Actualmente, no existen signos de alarma para la detección temprana.

Atendiendo a la localización, comparado con los tumores localizados en el cuerpo y cola pancreático, aquellos localizados en la cabeza pancreática se presentan de forma más frecuente con ictericia, esteatorrea y pérdida ponderal dado que pueden comprometer la porción intrahepática del conducto biliar y provocar obstrucción de la misma²⁴. La esteatorrea es atribuible a la pérdida de la habilidad de secretar enzimas digestivas o al bloqueo del conducto principal pancreático. Por otro lado, no es infrecuente que algunos tumores de la cabeza y cuerpo pancreático afecten al duodeno, plexo celíaco y/o mesentérico y originen dolor abdominal de características opresivas con sensación de quemazón, aunque, en general, los tumores del cuerpo y cola del páncreas no suelen causar síntomas hasta etapas más avanzadas de la enfermedad.

Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son el dolor, la ictericia y la pérdida ponderal²⁴. El dolor, uno de los síntomas más frecuentes, se presenta incluso en tumores pancreáticos <2 cm²⁵ y suele ser insidioso al inicio y puede iniciar de uno a dos meses antes del diagnóstico. Tiene

una característica visceral y es, generalmente, epigástrico e irradiado hacia ambos flancos o puede atravesar hacia la espalda. Un dolor de espalda muy intenso puede ser sospechoso de un tumor en cuerpo o cola pancreática. La ictericia, que generalmente es progresiva, se debe usualmente a la obstrucción del conducto biliar común por la masa en la cabeza pancreática, lo que provoca hiperbilirrubinemia. La ictericia se puede acompañar de prurito, coluria y acolia. La hiperbilirrubinemia es característicamente de tipo colestásico, presentando un incremento de la fracción conjugada de la bilirrubina. Se trata de un signo relativamente temprano de una masa en la cabeza pancreática, y los tumores que se presentan con ictericia sin dolor abdominal han sido descritos como de mejor pronóstico comparados con aquellos que debutan con dolor abdominal^{26,27}. La ictericia en el caso de tumores localizados en cuerpo/cola ocurre de forma más tardía y puede ser un signo secundario a la presencia de metástasis hepáticas.

1.3.2 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del cáncer de páncreas no puede realizarse exclusivamente basado en síntomas y signos clínicos²⁸. Conocer los factores de riesgo (predisposición genética, edad, tabaco, diabetes) puede llevar a una evaluación temprana y exhaustiva en aquellos pacientes con síntomas sospechosos de la enfermedad. En general, el diagnóstico incluye una evaluación mediante pruebas sanguíneas y pruebas de imagen. Todos los pacientes que presenten ictericia obstructiva o dolor abdominal epigástrico deben tener un estudio mediante análisis sanguíneo de las transaminasas séricas y la bilirrubina. Respecto a la elección de la mejor técnica de imagen, esta va a depender de los síntomas de la clínica de presentación.

A pesar de que la incidencia del cáncer de páncreas ha sido estable a lo largo de las últimas décadas, el incremento en la utilización de técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada (TAC) y la ecoendoscopia digestiva alta, han permitido diagnosticar un mayor número de pacientes con estadios más iniciales. Los pacientes que presentan ictericia al

diagnóstico, la primera prueba de imagen a realizar es la ecografía abdominal que tiene una elevada sensibilidad para detectar dilatación de la vía biliar y establecer el nivel de obstrucción. También, tiene una elevada sensibilidad (>95%)²⁹⁻³¹ en detectar la masa a nivel pancreático, aunque la sensibilidad es menor en aquellos tumores <3cm³². En aquellos pacientes donde la sospecha diagnóstica es de coledocolitiasis, la primera prueba de imagen suele ser la Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) o la resonancia magnética pancreática, pero dado el riesgo asociado a estas pruebas, la recomendación es la ecografía abdominal.

La TAC es la prueba de imagen inicial preferida en aquellos pacientes que presenten dolor abdominal epigástrico y pérdida ponderal, sin ictericia. La ecografía abdominal no tiene una elevada sensibilidad para detectar tumores <3cm y, si el diagnóstico de presunción es una pancreatitis aguda, la ecografía abdominal puede no determinar claramente la necrosis a nivel pancreático en comparación con la TAC. Por ello, y por la información que aporta en la estadificación, la TAC es la elección en los pacientes con dolor abdominal y otros síntomas sugestivos de cáncer de páncreas (pérdida ponderal, diagnóstico reciente de diabetes mellitus...)³³⁻³⁶. Para completar el estudio de extensión a distancia, en función del estadiaje local, se recomienda el estudio mediante TAC toraco abdomino pélvico para descartar metástasis a distancia.

Si se observa una masa pancreática en la ecografía abdominal, se suele realizar una TAC para confirmar la presencia de una masa y realizar su estadificación³⁷. Si la imagen de la TAC es típica, la prueba nos aporta suficiente información para valorar la resecabilidad. El diagnóstico histológico mediante citología por punción con aguja fina (PAAF) o biopsia con aguja gruesa (BAG) está indicado ante sospecha de una neoplasia maligna pancreática en caso de que el paciente tenga enfermedad no resecable, presencia de metástasis o no sea candidato a una intervención quirúrgica. Una biopsia positiva para malignidad puede confirmar el diagnóstico de presunción pero, una biopsia negativa no excluye la presencia de malignidad; además, los intentos de obtener una biopsia diagnóstica prequirúrgica pueden ser en detrimento de la enfermedad y facilitar la diseminación de células tumorales. Por ello, si el paciente es candidato

a una intervención quirúrgica, realizar más estudios (como una biopsia) pueden ser innecesarios³⁸ para realizar una intervención quirúrgica.

Por otro lado, la CPRE es una prueba muy sensible³⁹ para visualizar la vía biliar y los ductos pancreáticos y está indicada en el caso de que la coledocolitiasis continúe siendo parte del diagnóstico diferencial o si la descompresión de la vía biliar es necesaria. Pero, no todos los pacientes con obstrucción biliar por cáncer de páncreas requieren descompresión, y la colocación de una endoprótesis debe evitarse en aquellos pacientes en los que aún no se ha realizado una TAC, porque puede artefactar la imagen y enmascarar la lesión, pudiendo además provocar cambios inflamatorios que compliquen el diagnóstico por imagen.

La utilidad del PET TAC en el diagnóstico y estadificación del cáncer de páncreas es controvertida, presentando una sensibilidad del 73-94% y una especificidad del 60-89%⁴⁰⁻⁴³. Uno de los beneficios de la estadificación con PET TAC es que permite la detección de enfermedad metastásica de pequeño volumen que podría no observarse en la TAC. La evidencia actual es conflictiva, con algunos estudios sugiriendo el empleo de PET para identificar la enfermedad metastásica⁴⁴⁻⁴⁶ mientras que, en otros estudios se ha observado que el PET puede no objetivar lesiones subcentimétricas metastásicas dentro del peritoneo y el hígado incrementando el número de falsos negativos^{40,47,48}.

Estadificar adecuadamente a los pacientes al diagnóstico, permite una aproximación terapéutica apropiada, sobretodo cuando seleccionamos a los pacientes para resección quirúrgica. Dado que la mayoría tienen enfermedad irresecable al diagnóstico, el objetivo es evitar una laparatomía innecesaria. Como hemos visto, las técnicas de imagen disponibles son bastante precisas a la hora de valorar la irresecabilidad, pero no para valorar la resecabilidad. De forma consistente se ha observado que hasta 1/3 de los pacientes que se consideran resecables por pruebas de imagen serán irresecables al realizar la intervención quirúrgica⁴⁹⁻⁵¹. El estadiaje mediante laparoscopia no está aceptado de forma universal y se reserva para aquellos casos donde lo más probable es que exista enfermedad metastásica. Esto incluye pacientes cáncer de páncreas localizado en cuerpo/cola (la ½ de los que se consideran resecables mediante TAC tienen enfermedad

metastásica en forma de implantes peritoneales), tumores primarios grandes >3cm y aquellos pacientes con CA 19-9 prequirúrgico $\geq 100\text{U/mL}$.

En cuanto a la valoración de los análisis sanguíneos, a pesar de que son muchos los datos de laboratorio alterados en el cáncer de páncreas, ninguno de ellos va a ser específico de la enfermedad. Dentro de los marcadores tumorales más empleados se encuentra el antígeno asociado a cáncer 19-9 (CA 19-9), con un sensibilidad aproximada de 70-92% y especificidad de 68-92%⁵²⁻⁵⁶. La sensibilidad del CA 19-9 está muy relacionada al tamaño tumoral, requiere la presencia del antígeno de Lewis (una transferasa glycosyl) para expresarse y, aquellos individuos con un fenotipo Lewis negativo el CA 19-9 no es de utilidad como marcador tumoral^{52,57-60}. La especificidad del CA 19-9 es baja, estando frecuentemente elevado en pacientes con otros tipos de cáncer y también con enfermedades benignas biliopancreáticas^{57-59,61,62}. Además, el valor predictivo positivo es bajo, particularmente en aquellos pacientes que están asintomáticos. Por ello, las principales guías de manejo clínico del cáncer de páncreas no recomiendan utilizar el CA 19-9 como test de screening para el diagnóstico precoz⁶³.

1.3.3 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

El sistema de estadificación más empleado es el sistema establecido por la American Joint Committee on Cancer (AJCC), es un sistema de estadificación clínico y anatomopatológico que se basa en el sistema TNM: en el tamaño tumoral (T), afectación ganglionar (N) y afectación metastásica (M); la versión actual es la octava edición (2017)⁶⁴ (Tabla 2).

Exocrine pancreatic cancer TNM staging AJCC UICC 2017	
Primary Tumor (T)	
T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ. This includes high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIn-3)
T1	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension
T1a	Tumor ≤ 0.5 cm in greatest dimension
T1b	Tumor ≤ 0.5 cm and < 1 cm in greatest dimension
T1c	Tumor 1 to 2 cm in greatest dimension
T2	Tumor > 2 cm and ≤ 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor > 4 cm in greatest dimension
T4	Tumor involves celiac axis, superior mesenteric artery, and/or common hepatic artery regardless of size
Regional lymph nodes (N)	
N category	N criteria
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastasis in one to three regional lymph nodes
N2	Metastasis in four or more regional lymph nodes
Distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Tabla 2. Sistema de estadificación del cáncer de páncreas TNM abreviado. 8ª Edición.

En comparación con la 7ª edición, hay cambios en la definición del estadiaje T que están basados en cambios que se han observado en la supervivencia global en relación al tamaño del tumor y el número de adenopatías a las que afecta⁶⁵. Así, al estudiar las medianas de supervivencia según el estadio se observó que para los estadios IA, IB, IIA, IIB y III las

medianas en meses fueron 38, 24, 18, 17 y 14 meses, respectivamente⁶⁵. El propósito de estadificar a los pacientes es poder delinear la extensión de la enfermedad y así identificar a aquellos pacientes candidatos a cirugía con intención curativa (Tabla 3).

Estadificación del cáncer de páncreas: Sistema TNM			
T	N	M	Estadio
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IIB
T1	N2	M0	III
T2	N0	M0	IB
T2	N1	M0	IIB
T2	N2	M0	III
T3	N0	M0	IIA
T3	N1	M0	IIB
T3	N2	M0	III
T4	Cualquier N	M0	III
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Tabla 3. Estadificación en el cáncer de páncreas y grupos pronósticos, sistema TNM 8ª edición.

La resección quirúrgica completa es la única modalidad de tratamiento potencialmente curable en el cáncer de páncreas. La valoración de la reseabilidad suele realizarse mediante una TAC de tres fases prequirúrgica. En general, el cáncer de páncreas se categoriza según su reseabilidad dependiendo de su invasión a otras estructuras por continuidad o la presencia de metástasis⁶⁶ (Figura 5). La irreseabilidad local suele ser debido a invasión vascular (pero no siempre). A pesar de que la práctica clínica es distinta y dependerá del hospital y de la experiencia del cirujano, se considera irreseable o localmente avanzado si infiltra a más del 50% de la circunferencia de la arteria mesentérica superior o la arteria celíaca, o si ocluye la vena

mesentérica superior o la confluencia de la vena mesentérica superior con la vena porta sin que existan vasos alrededor que permitan la reconstrucción⁶⁷.

El término “borderline resecable” se emplea para aquellos casos donde el tumor afecta a <50% de la circunferencia de la arteria mesentérica superior y la arteria celíaca, o que provoca una pequeña oclusión en la vena mesentérica superior, en la confluencia de la vena mesentérica superior y vena porta o en la arteria hepática. No obstante, existen discordancias entre distintos centros en cuanto a la definición de “borderline resecable”^{68,70}. Muchos centros han demostrado la posibilidad de reconstruir la vena mesentérica superior, y en la actualidad se considera también “borderline resecable”⁷¹. La 8ª edición del manual de estadiaje de la AJCC⁶⁴ ya no clasifica a T4 como una enfermedad categóricamente irreseccable pero, tampoco utilizan el término “borderline resecable” para clasificar ningún estadio de la enfermedad.

1.4 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO

1.4.1 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO POTENCIALMENTE RESECABLE

La intervención quirúrgica ofrece la única oportunidad de curación en el cáncer de páncreas exocrino, pero solo el 15-20% de los casos es potencialmente resecable al diagnóstico. El pronóstico es malo, incluso para aquellos pacientes intervenidos quirúrgicamente con intervención R0. Dadas las elevadas tasas de recurrencia tanto sistémicas (>80%) como locales (>20%) tras la cirugía, la quimioterapia sistémica, la radioterapia y la combinación de ambas (quimioradioterapia) se valoran como tratamiento perioperatorio. La quimioterapia adyuvante (administrada postquirúrgicamente) ha demostrado mejorar la supervivencia global; pero, los beneficios de la radioterapia complementaria y la quimioterapia neoadyuvante (administrada prequirúrgicamente) son más controvertidos.

Los tumores localizados en el cuerpo o cola pancreática tienen un diagnóstico tardío dado que usualmente no provocan obstrucción de la porción intrapancreática del conducto biliar común, por lo que la mayoría presentan enfermedad localmente avanzada o metástasis a distancia. La resección quirúrgica de estos tumores consiste en la pancreatectomía distal subtotal, usualmente combinada con esplenectomía. La mayoría de estos procedimientos se pueden realizar laparoscópicamente, lo que no ha afectado a la posibilidad de realizar una resección completa. Respecto a la evolución de la enfermedad oncológica en estos pacientes, se ha observado un pronóstico peor que los que son intervenidos de tumores en la cabeza pancreática^{72,73}.

1.4.1.1 Valoración de la resecabilidad

La presencia de infiltración vascular es la causa más frecuente de irresecabilidad en ausencia de enfermedad a distancia. Una TAC o RMN debe ser realizada en todos los pacientes candidatos a intervención quirúrgica para determinar la relación entre el tumor primario y la presencia de enfermedad a distancia⁷⁴. En general, el cáncer de páncreas se clasifica en resecable, borderline o irresecable dependiente de la invasión de estructuras adyacentes y la presencia de enfermedad metastásica⁷⁵.

Los tumores confinados al páncreas pueden curarse con la cirugía. Los tumores que presentan invasión de la vena mesentérica superior, vena porta, arteria mesentérica superior o arteria hepática pueden ser potencialmente resecables, pero requieren una cirugía más agresiva que puede impactar en la evolución oncológica del paciente. En este contexto, los pacientes pueden ser resecables pero la probabilidad de una resección incompleta es muy elevada por lo que se debe valorar la indicación de tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

La selección de la estrategia de tratamiento más adecuada según sean los valores del CA 19-9 no está establecido. Los niveles elevados de CA 19-9 nos pueden ayudar a predecir la presencia de metástasis ocultas, la probabilidad de resección quirúrgica completa R0 y la evolución oncológica de los pacientes con cáncer de páncreas potencialmente resecable⁷⁶. Sin embargo, un panel de expertos de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomiendan no utilizar exclusivamente el CA 19-9 como indicador de resecabilidad⁶³. A pesar de ello, en las Guías de Práctica Clínica del 2016 ASCO sugerían que se podía considerar el tratamiento quimioterápico neoadyuvante en pacientes con tumores resecables pero de elevado riesgo (con valores elevados de CA 19-9), pero no había un valor de corte de CA 19-9⁷⁴.

Además de evaluar la extensión del tumor, también se debe valorar el estado basal del paciente, sus comorbilidades y los objetivos respecto a cuidado del paciente. La resección quirúrgica solo debe ofrecerse a aquellos pacientes con un estado basal y comorbilidades que sean apropiadas para una cirugía abdominal mayor⁷⁴.

Las contraindicaciones absolutas a la resección quirúrgica incluyen la presencia de metástasis hepáticas, peritoneo, omento o cualquier localización extra abdominal. Otras indicaciones de irresecabilidad incluyen la invasión del 50% de la circunferencia de la arteria mesentérica superior, oclusión o trombo de la arteria mesentérica superior, la afectación de la vena mesentérica superior que no pueda ser reconstruida, o la invasión directa de la vena cava inferior, aorta o tronco celíaco, definido por la ausencia de plano de separación entre el tumor y estas estructuras en la TAC o en la ecoendoscopia digestiva alta. En estos casos, el manejo suele ser inicialmente con tratamiento sistémico con quimioterapia y no la exploración quirúrgica.

1.4.1.2 Tratamiento neoadyuvante

La participación en ensayos clínicos es recomendada cuando sea posible. Fuera de protocolo de ensayo clínico, no se recomienda la administración de tratamiento quimioterápico neoadyuvante o quimioradioterapia en pacientes con tumores potencialmente resecables en ausencia de invasión radiológica de la arteria mesentérica superior, de acuerdo con las guías de práctica clínica^{74,77}.

No obstante, algunos centros especializados consideran que los pacientes con cáncer de páncreas exocrino “potencialmente resecable” deben ser considerados como una enfermedad “borderline resecable” ante el elevado número de bordes afectos tras la cirugía inicial, que se asocia con un empeoramiento de la supervivencia global. Aunque los datos disponibles de ensayos clínicos prospectivos son limitados, se ha observado un beneficio del tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de páncreas potencialmente resecable^{78,79}. A pesar de que los resultados presentan mayor evidencia de la eficacia del tratamiento neoadyuvante en enfermedad potencialmente resecable, los resultados no son concluyentes dado que se incluyen pacientes potencialmente resecables y pacientes con enfermedad borderline resecable^{78,79}.

1.4.1.3 Resección quirúrgica

La intervención quirúrgica en los tumores localizados en la cabeza pancreática o en el proceso uncinado es la pancreatoduodenectomía o procedimiento de Whipple. La pancreatoduodenectomía incluye la resección de la cabeza pancreática, del duodeno, de los primeros 15 cm de yeyuno, el conducto biliar común, la vesícula biliar y una gastrectomía parcial. La linfadenectomía estándar asociada a esta intervención reseca las estaciones linfáticas 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a, 17b (estaciones clasificadas según la *Japanese Pancreas Society*)⁸⁰. La linfadenectomía estándar ha sido comparada con la linfadenectomía ampliada pero los resultados son contradictorios. Por un lado, existe evidencia que apoya su utilización en caso de adenopatías positivas⁸¹, otros estudios sugieren que no existe beneficio en ninguno de los subgrupos^{82,83}, y peor calidad de vida en aquellos pacientes en los que se realizó la linfadenectomía ampliada^{82,83}.

El pronóstico de estos pacientes continúa siendo malo, incluso con márgenes negativos, presentando unas tasas de supervivencia global del 10 al 25% y una mediana de supervivencia de 10 a 20 meses⁸⁴⁻⁹⁰. A pesar de que previamente se asociaba una elevada morbilidad y mortalidad durante y después de la intervención quirúrgica, las series de casos más modernas han observado aproximadamente un 4% (previamente se reportaba en torno al 15%)⁸⁴, y una de las razones más importantes de esta mejoría es que los cirujanos se especializan en cirugía hepatobiliopancreática y lo realizan en centros de elevado volumen para ello.

1.4.1.4 Tratamiento adyuvante

El tratamiento quimioterápico adyuvante está indicado en todos los pacientes con cáncer de páncreas reseca, incluyendo aquellos con una estadificación pT1N0^{74,77,91}. La duración óptima del tratamiento adyuvante no está establecida, siendo la recomendación un tratamiento

quimioterápico durante 6 meses que se inicie dentro de las primeras 8 semanas después de la intervención quirúrgica, después de una recuperación de la cirugía⁹¹. No disponemos de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el impacto del retraso en el inicio del tratamiento adyuvante o el efecto de una duración más prolongada del tratamiento. No obstante, los datos disponibles apoyan que el retraso en el inicio del tratamiento sistémico hasta una recuperación completa de la cirugía, no compromete el beneficio en términos de supervivencia⁹¹⁻⁹³. En este contexto, los ensayos clínicos de quimioterapia adyuvante han permitido su inclusión hasta 12 semanas tras la intervención quirúrgica⁹¹. Previo al inicio del tratamiento, todos los pacientes deben volver a ser estadificados mediante TAC y evaluación del marcador tumoral CA 19-9. La elevación persistente postquirúrgica del CA 19-9 se asocia a mal pronóstico a largo plazo pero, no son pronósticos ni predictivos del tratamiento adyuvante⁷⁶.

Múltiples ensayos clínicos aleatorizados y meta-análisis recomiendan el tratamiento quimioterápico adyuvante exclusivamente con quimioterapia, sin radioterapia, tras la resección quirúrgica⁹⁴⁻¹⁰¹. En pacientes con un excelente estado general y adecuado estado basal, la recomendación actual de tratamiento quimioterápico adyuvante es el tratamiento con basado en Oxaliplatino, Irinotecán, Leucovorin y Fluoracilo en infusión con dosis modificadas (FOLFIRINOXm)¹⁰² en lugar de la Gemcitabina sola o de la Gemcitabina asociada a Capecitabina, después de los resultados del estudio PRODIGE24/CCTG PA.6¹⁰² con medianas de supervivencia global de 54.4 meses con FOLFIRINOXm en comparación con 34.8 meses en el grupo control de la Gemcitabina. No disponemos de estudios que comparen mFOLFIRINOX adyuvante con la Gemcitabina y Capecitabina. En pacientes que presenten un peor estado basal pero que sean candidatos a tratamientos intensivos, se recomienda el tratamiento con Gemcitabina y Capecitabina⁹¹. El tratamiento de quimioterapia adyuvante basado en Gemcitabina en monoterapia es una opción para pacientes con un estado basal no aceptable para tratamientos intensivos o para aquellos pacientes con un perfil de comorbilidades que puedan desarrollar más toxicidad con los tratamientos en combinación.

El beneficio del tratamiento adyuvante con quimio-radioterapia es controvertido, principalmente debido a que no se ha demostrado un beneficio en supervivencia de la quimio-radioterapia respecto a la quimioterapia adyuvante en el último análisis realizado respecto a la supervivencia global a los 5 años del tratamiento¹⁰³. Además, los estudios que comparan directamente la quimioterapia con o sin radioterapia como estrategia de tratamiento adyuvante son escasos. En el primer análisis del estudio ESPAC-1⁹⁵, no se observaron diferencias en supervivencia global entre los pacientes que recibieron quimio-radioterapia y los que recibieron quimioterapia (15.5 meses versus 16.1 meses, respectivamente). Así mismo, en el siguiente análisis de intención de tratar, se observó una tendencia a peor supervivencia en el grupo que recibió la quimio-radioterapia (29% versus 41% a los dos años)⁹⁶. En este contexto, no se recomienda el tratamiento con quimio-radioterapia como estándar en el tratamiento adyuvante del cáncer de páncreas exocrino.

1.4.2 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO LOCALMENTE AVANZADO O IRRESECABLE

El objetivo principal del tratamiento en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado es incrementar la supervivencia y mejorar la calidad de vida, manteniendo el control local de la enfermedad¹⁰⁴. En la mayoría de pacientes con enfermedad localmente avanzada, presentando categóricamente enfermedad irsecable o pruebas de imagen sospechosas pero no diagnósticas para enfermedad a distancia, la aproximación terapéutica inicial recomendada es el tratamiento con quimioterapia en lugar de radioterapia o quimio-radioterapia¹⁰⁴.

El tratamiento quimioterápico estándar en el cáncer de páncreas localmente avanzado es la Gemcitabina teniendo en cuenta los resultados obtenidos en estudios que han incluido población metastásica y localmente avanzada, y en los pocos ensayos clínicos que han comparado directamente la quimio-radioterapia basada en FU versus FU o la Gemcitabina en monoterapia

en la enfermedad localmente avanzada¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. No obstante, la recomendación actual se basa en los resultados obtenidos en los ensayos clínicos aleatorizados en enfermedad metastásica¹⁰⁴ dado el incremento significativo de eficacia con los esquemas en combinación^{109,110}.

El tratamiento basado en la combinación de dos o tres agentes quimioterápicos (Gemcitabina + Nab-Paclitaxel¹⁰⁹ o FOLFIRINOX¹¹⁰ respectivamente) ha demostrado ser superior a la Gemcitabina en monoterapia en la enfermedad metastásica, por lo que se considera una opción en los pacientes con buen estado basal, aunque no se dispongan de datos en pacientes localmente avanzados. En paciente con buen estado basal, niveles de bilirrubina menor a 1.5 veces el límite superior de la normalidad, un perfil de comorbilidad favorable, y la preferencia de tratamientos más intensivos, la recomendación es el tratamiento en combinación con FOLFIRINOX tras los resultados en número de respuestas objetivas obtenidas en enfermedad avanzada^{110,111}. Respecto a la duración del tratamiento sistémico, no existen datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados para apoyar una duración determinada; por ello, la duración de la quimioterapia inicial es variable y dependerá de la tolerancia del tratamiento y de la respuesta de la enfermedad.

Respecto al tratamiento inicial basado en quimio-radioterapia, se ha observado un incremento supervivencia global al compararlo con el tratamiento sintomático o con la radioterapia sola, pero a expensas de una mayor toxicidad¹¹². Las guías clínicas⁷⁷ recomiendan una quimioterapia inicial y después volver a estadificar el tumor, proponiendo la posibilidad de quimio-radioterapia en ausencia de progresión. Se ha observado que hasta un 30% de los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas localmente avanzado desarrollan metástasis a distancia durante la fase inicial del tratamiento^{113,114}. Ante la ausencia de beneficio demostrado de la quimio-radioterapia versus la quimioterapia en pacientes con enfermedad localmente avanzada^{115,116}, se valoró la posibilidad de que un período inicial de tratamiento con quimioterapia sola podría mejorar la selección de aquellos pacientes sin enfermedad micrometastásica que pudiesen beneficiarse del tratamiento con radioterapia para mejorar el control local y la supervivencia^{113,117,118}, aunque no pudo ser demostrado en el estudio LAP07¹¹⁹.

El estudio LAP07 no demostró beneficio en la supervivencia al comparar quimio-radioterapia versus quimioterapia (Gemcitabina en monoterapia) en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado con enfermedad estable tras 4 meses de tratamiento quimioterápico de inducción, pero sí demostró mejor control local de la enfermedad y un incremento de la supervivencia libre de progresión¹¹⁹ en el grupo de la quimio-radioterapia. Ante la ausencia de beneficio a nivel de la supervivencia, en la actualidad no se recomienda la quimio-radioterapia de forma generalizada para todos los pacientes que no desarrollan metástasis tras un tratamiento inicial basado en quimioterapia^{77,104}, sino que debe ser una decisión individualizada.

Durante el tratamiento, se debe re-evaluar la posibilidad de resección quirúrgica, aunque la probabilidad de obtener una resección completa y un incremento de supervivencia global en estos pacientes es baja. Para aquellos pacientes que no presentan progresión tras el tratamiento quimioterápico inicial, se debe valorar si es una enfermedad potencialmente reseccable antes de iniciar otro tipo de tratamientos. En pacientes que reciben tratamiento con Gemcitabina en monoterapia la probabilidad de conversión a enfermedad reseccable es poco frecuente (<5%), y por tanto, no se considera un tratamiento potencialmente curable¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

No disponemos de ensayos clínicos randomizados ni de datos a largo plazo respecto al beneficio de la quimioterapia con FOLFIRINOX en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado y las tasas de reseccabilidad, morbilidad post-quirúrgica, y de la mortalidad postquirúrgica aunque sí parece que la tasa de respuestas objetivas del tumor primario son similares a las tasas obtenidas en enfermedad metastásica¹²⁰⁻¹²³. Respecto a las combinaciones basadas en Gemcitabina la literatura es escasa^{124,125} y no disponemos de estudios publicados de Gemcitabina + Nab-Paclitaxel.

Según las guías clínicas de la *American Society of Clinical Oncology*¹¹¹ y las guías clínicas de la *European Society of Medical Oncology*⁷⁷, en aquellos pacientes considerados potencialmente reseccables, el tratamiento combinado con radioterapia de haz externo (*External Beam Radiation Therapy – EBRT*) asociado a FU o Capecitabina concomitante se puede valorar para incrementar las tasas de resección quirúrgica completa. No obstante, se desconoce si el

tratamiento radioterápico contribuye a incrementar las tasas de resección tras los tratamientos combinados como el FOLFIRINOX o la Gemcitabina + Nab-Paclitaxel.

1.4.2.1 Tumor borderline resecable

Los pacientes con afectación tumoral de la arteria mesentérica superior, la arteria gastroduodenal hasta la arteria hepática, o infiltración de la vena mesentérica superior/ vena porta que es potencialmente resecable y reconstruible se incluyen en esta categoría⁷⁰. Aunque son pacientes potencialmente resecables, la elevada probabilidad de una resección quirúrgica incompleta conlleva que estos pacientes sean candidatos a tratamiento con intención neoadyuvante mediante tratamiento con quimioterapia, asociado o no a radioterapia⁷⁸.

El objetivo del tratamiento neoadyuvante es mejorar la selección de los pacientes para los cuales la resección puede no aportar un beneficio en supervivencia (por ejemplo, aquellos pacientes que progresan rápidamente a enfermedad metastásica durante el tratamiento neoadyuvante), incrementar el número de resecciones con márgenes quirúrgicos libres de enfermedad (que es el objetivo más importante de la cirugía) y el tratamiento precoz de la enfermedad micrometastásica⁷⁰. Debemos tener en cuenta dos consideraciones fundamentales en aquellos pacientes que van a recibir tratamiento quimioterápico con o sin radioterapia con intención neoadyuvante: 1. Se debe realizar un diagnóstico histológico mediante citología o biopsia antes del inicio del tratamiento, lo que difiere de la estrategia quirúrgica en la que el diagnóstico prequirúrgico puede no ser necesario⁶⁸; 2. Para pacientes que se diagnostican con ictericia obstructiva, se debe realizar una descompresión con una duración mínima de 6 meses (generalmente mediante una prótesis biliar)⁶⁸.

El tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas borderline resecable está basado en la combinación de dos o tres agentes quimioterápicos¹⁰⁴. Estudios no randomizados que han evaluado diferentes regímenes de tratamiento, han observado un incremento en la resecabilidad

de un 33% hasta un 64%⁷⁰. Los regímenes de quimioterapia combinados mFOLFIRINOX y Gemcitabina + Nab-Paclitaxel, en el escenario de enfermedad metastásica, presentan superiores tasas de respuesta objetiva respecto a la Gemcitabina en monoterapia (mFOLFIRINOX 39%¹¹⁰, Gemcitabina + Nab-Paclitaxel 23%¹⁰⁹ y Gemcitabina en monoterapia un 10%). Ante estos resultados, se recomienda el tratamiento con quimioterapia en combinación basado en estos dos regímenes en el escenario de tratamiento con intención neoadyuvante para cáncer de páncreas borderline, en ausencia de evidencia procedente de ensayos clínicos prospectivos randomizados

104

Recientemente, se han publicado los primeros datos procedentes del análisis del estudio PREOPANC-1⁷⁸ donde se incluyeron 246 pacientes con cáncer de páncreas borderline resecable. En este estudio, se observa un aumento de la tasa de pacientes con cirugía R0 y de la supervivencia global en pacientes que reciben tratamiento con quimio-radioterapia prequirúrgica basada en Gemcitabina y posterior quimioterapia adyuvante con el mismo agente comparado con la cirugía de entrada. Estos datos sugieren un beneficio del tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de páncreas borderline resecable basado en quimio-radioterapia.

1.4.3 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO METASTÁSICO

En el cáncer de páncreas, debido a su reacción desmoplásica característica y a la respuesta inflamatoria que ocurre en la localización del tumor primario, es difícil evaluar la respuesta objetiva al tratamiento quimioterápico de forma tradicional uni-dimensional o bi-dimensional¹²⁶. Los ensayos clínicos han incluido pacientes con enfermedad localmente avanzada y enfermedad metastásica, pudiendo infraestimar la tasa de respuestas. Los ensayos clínicos más recientes, incluyen la calidad de vida como objetivo primario dado que muchos pacientes con cáncer de páncreas presentan sintomatología de dolor y de depresión, que empeora su calidad de vida¹²⁷⁻

¹³⁰. En este contexto, se ha observado un mayor énfasis del beneficio clínico y la supervivencia como determinantes de eficacia. La evidencia actualmente disponible de ensayos clínicos aleatorizados sugiere que la quimioterapia sistémica mejora la supervivencia de forma significativa respecto al mejor tratamiento de soporte, tanto para primera línea^{109,110} como para segunda línea¹³¹.

1.4.3.1 Tratamiento quimioterápico de primera línea para cáncer de páncreas metastásico

La decisión de tratamiento debe ser multidisciplinar y dentro de sus objetivos debe tenerse en cuenta las preferencias del paciente, la respuesta a tratamientos previos recibidos, síntomas y los problemas psicosociales que presente el paciente¹³². Se les debe ofrecer información respecto a los ensayos clínicos existentes y, es la mejor opción en caso de que el paciente sea elegible al ensayo¹³². En caso de no tener disponibilidad de ensayo clínico, la quimioterapia convencional con intención paliativa es una opción para los pacientes que presentan un estado basal adecuado y comorbilidades que no contraindiquen la quimioterapia¹³². La aproximación terapéutica del mejor tratamiento en primera línea es consistente con las guías clínicas de la Sociedad Americana de Oncología Médica (NCCN)¹³² y las guías clínicas de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)⁶⁹.

En líneas generales, los regímenes de tratamiento basados en dobletes y tripletes se han asociado a mejores tasas de respuesta que el tratamiento con Gemcitabina en monoterapia¹⁰⁵. Además, al menos dos combinaciones, el FOLFIRINOX y Gemcitabina + Nab-Paclitaxel, se han asociado a un incremento en la supervivencia global al compararlo con la Gemcitabina en monoterapia^{109,110}.

Pacientes que presenten un ECOG PS 0-1, tengan un perfil de comorbilidades favorable, una bilirrubina total <1.5 veces el límite elevado de la normalidad y que puedan tolerar un tratamiento quimioterápico más intensivo, la recomendación es el tratamiento con FOLFIRINOX¹¹⁰ o mFOLFIRINOX¹⁰², en lugar de Gemcitabina o doblete de Gemcitabina. La Gemcitabina asociada a Nab-Paclitaxel¹⁰⁹ representa una alternativa aceptable y menos tóxica que FOLFIRINOX para pacientes con un perfil de comorbilidad relativamente favorable, un nivel de bilirrubina < 1.5 veces el límite superior de la normalidad y sin mutación de BRCA. Los pacientes que presentan niveles de bilirrubina > 1.5 veces el límite superior de la normalidad a pesar de la colocación de una endoprótesis biliar, se recomienda el tratamiento con Oxaliplatino más Fluoracilo (FOLFOX) en lugar de Gemcitabina dado que la Gemcitabina se metaboliza por vía hepática^{133,134}.

Los pacientes que presenten un ECOG PS 2 o un perfil de comorbilidades que contraindiquen el tratamiento quimioterápico intensivo, el tratamiento con Gemcitabina en monoterapia es de elección¹³². Si el ECOG PS 2 es debido a una elevada carga tumoral, se podría considerar el tratamiento quimioterápico con Gemcitabina + Nab-Paclitaxel por presentar un mayor número de respuestas objetivas¹⁰⁹. Aquellos pacientes con un ECOG PS 3 o un perfil de comorbilidades mal controlado, únicamente se les debe ofrecer tratamiento quimioterápico de forma individualizada, siendo el tratamiento de soporte el de elección^{69,132}.

1.4.3.1.1 Tratamiento con un solo agente quimioterápico en primera línea

La monoterapia ha sido el estándar de tratamiento para el cáncer de páncreas metastásico hasta hace 7 años¹¹⁰. No obstante, los agentes activos en monoterapia como la Gemcitabina, no han demostrado tasas de respuesta objetivas superiores al 10% o medianas de supervivencia superior a 6 o 7 meses^{109,110}. Una de las teorías de la relativa refractariedad del cáncer de páncreas al tratamiento citotóxico expone que las mutaciones inactivadoras que inhiben la función de la proteína p16, presente en el 90% de los pacientes con cáncer de páncreas, libera una inhibición

del gen inhibidor de retinoblastoma; esta sobre-expresión de retinoblastoma puede permitir que las células eviten la apoptosis inducida por quimioterapia¹³⁵.

La Gemcitabina, es un análogo nucleósido con una estructura similar a la cytarabina, con tasas de respuesta relativamente bajas (6-11%) en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento citotóxico¹³⁶. Sin embargo, el beneficio clínico se observó también en aquellos pacientes con una baja tasa de respuesta presentando mejoría del dolor, del estado basal y mejoría en el peso sin deterioro de otros factores clínicos asociados a la enfermedad¹³⁷. Con estos resultados, se diseñó un ensayo clínico que incluyó a 126 pacientes no tratados previamente con quimioterapia, teniendo como objetivo primario evaluar la respuesta clínica al tratamiento¹³⁸. No se observaron respuestas objetivas en ninguno de los grupos, pero Gemcitabina presentó una mejoría clínica respecto a Fluoracilo (24% versus 5%), mejoría en la mediana de supervivencia (5.6 meses versus 4.4 meses) y superior SG al año del tratamiento (18% versus 2%). Ante la mejoría significativa clínica de los pacientes y de su supervivencia observada en este estudio¹³⁸, la Gemcitabina se aprobó como primera línea en el cáncer de páncreas metastásico a una dosis de 1000 mg/m² IV días 1, 8 y 15 cada 28 días.

El Fluoracilo es otro agente quimioterápico muy estudiado, presentando respuestas objetivas entre 0%-67%¹³⁹. No obstante, los estudios más contemporáneos que incluyen Leucovorin-Fluoracilo modulado en pacientes con cáncer de páncreas avanzado (enfermedad localmente avanzada y metastásicos) sugiere una tasa objetiva de respuestas bajas (0-9%) con medianas de SG de entre 2.5 y 6 meses¹⁴⁰⁻¹⁴².

La Capecitabina es una fluoropirimidina oral que se absorbe por vía intestinal y se convierte en Fluoracilo tras tres reacciones enzimáticas secuenciales. La última enzima, la fosforilasa timida, se encuentra principalmente en el tumor, más que a nivel del tejido normal, por lo que presenta mejor selectividad y un mejor perfil de tolerancia¹⁴³. La eficacia de la Capecitabina en monoterapia a una dosis de 1250 mg/m² vía oral se observó en un estudio de 42 pacientes que

no habían recibido previamente tratamiento quimioterápico¹⁴⁴. El beneficio clínico se observó en un 24% pero, únicamente 3 pacientes (7%) presentaron una respuesta objetiva.

1.4.3.1.2 Tratamiento combinado con más de un agente quimioterápico

La quimioterapia basada en Gemcitabina (Gemcitabina + Nab-Paclitaxel)¹⁰⁹ o FOLFIRINOX¹¹⁰ ha incrementado la supervivencia y ambos regímenes están aprobados en primera línea de tratamiento de enfermedad avanzada.

FOLFIRINOX demostró ser superior a la Gemcitabina en monoterapia (1000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días) en el ensayo clínico aleatorizado ACCORD 11¹¹⁰, donde se incluyeron 342 pacientes con cáncer de páncreas metastásico que no habían recibido tratamiento quimioterápico previo, un ECOG PS 0-1, bilirrubina <1.5 veces el límite superior de la normalidad. El régimen clásico de FOLFIRINOX contiene Oxaliplatino 85 mg/m² IV, Leucovorin 400mg/m² IV, Irinotecán 180mg/m² IV, Fluoracilo en bolo de 400 mg/m² IV y el Fluoracilo en infusión continua a pasar en 48h de 2400 mg/m² IV. En el ensayo clínico ACCORD 11 se observó tasas de respuesta objetivas de FOLFIRINOX de 32% versus 9%, una supervivencia libre de progresión de 6.4 meses versus 3.3 meses y una supervivencia global de 11.1 meses versus 6.8 meses. Sin embargo, la toxicidad con FOLFIRINOX fue superior a la Gemcitabina en monoterapia, incluyendo neutropenia grado 3 o grado 4 (46% versus 21%), neutropenia febril (5.4% versus 1.2%), trombopenia (9.1% versus 3.6%), neuropatía (9% versus 0%). A pesar de presentar una toxicidad mayor que la Gemcitabina, el tiempo al deterioro de la calidad de vida fue superior para FOLFIRINOX.

Un régimen de FOLFIRINOX modificado (mFOLFIRINOX) que contiene Oxaliplatino 85 mg/m² IV, Leucovorin 400mg/m² IV, Irinotecán 150 mg/m² IV y Fluoracilo en infusión continua 2400 mg/m² se utiliza en la actualidad para evitar la elevada toxicidad observada en el

ACCORD 11. En este contexto, un ensayo clínico fase II reciente objetivó que mFOLFIRINOX se asociaba a tasas de respuesta similar al FOLFIRINOX clásico (tasas de repuesta del 38%, mediana de SG de 11.2 meses), y un mejor perfil de toxicidad¹⁴⁵. La toxicidad derivada del Oxaliplatino mantenido también ha sido estudiada. Un ensayo clínico aleatorizado fase II PRODIGE 35-PANOPTIMOX directamente comparó 6 meses de tratamiento con FOLFIRINOX versus FOLFIRINOX durante 4 meses seguido de Leucovorin modulado y Fluoracilo como mantenimiento hasta progresión¹⁴⁶. Los resultados preliminares, presentados en el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Médica 2018, fueron de una supervivencia libre de progresión similar entre ambos (44% versus 47%) al igual que la supervivencia global (11 meses versus 10.1 meses). La mediana de duración del tratamiento de mantenimiento FU/LV fue de 4.5 meses. Sin embargo, se observó mayor neurotoxicidad en el grupo de mantenimiento (19% versus 10%) que se atribuyó a una dosis mayor acumulada de Oxaliplatino en este grupo. Estos resultados requieren de un fase III para ser confirmados, pero apoyan la discontinuación de Oxaliplatino en pacientes que desarrollan Neuropatía después de cuatro meses de tratamiento con FOLFIRINOX. Actualmente, la recomendación es continuar con el Irinotecán, el Fluoracilo infusional y el Leucovorin (FOLFIRI) hasta progresión, momento en el que se recomienda cambiar a otro régimen de tratamiento en lugar de únicamente reintroducir el Oxaliplatino.

En relación a los tratamientos combinados basados en Gemcitabina, la superioridad a la Gemcitabina en monoterapia ha sido observada de forma concluyente en las tasas de respuesta y en la supervivencia global con la combinación de Nab-Paclitaxel¹⁰⁹. No obstante, no existen ensayos clínicos que comparen directamente el tratamiento con Gemcitabina + Nab-Paclitaxel y FOLFIRINOX. La superioridad de la combinación de Nab-Paclitaxel (125 mg/m² IV) seguido de Gemcitabina (1000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días) respecto a la Gemcitabina en monoterapia (1000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días) se objetivó en el ensayo clínico aleatorizado multinacional MPACT con 861 pacientes que no habían sido tratados previamente de un cáncer de páncreas metastásico¹⁰⁹. El tratamiento combinado presentó unas tasas de

respuesta superiores (23% versus 7%), un incremento en la mediana de supervivencia global (8.5 meses versus 6.7 meses) y en la supervivencia libre de progresión (5.5 meses versus 3.7 meses). Los eventos adversos grado 3 y 4 fueron más frecuentes en el brazo de la combinación, incluyendo neutropenia (38% versus 27%), neutropenia febril (3% versus 1%), astenia (17% versus 7%) y neuropatía (17% versus 1%).

Nuevos tratamientos sistémicos se han diseñado teniendo en cuenta las propiedades biológicas del cáncer de páncreas¹⁴⁷, como los agentes dirigidos al factor de crecimiento epidérmico EGFR (p. Ej. Erlotinib). Un ensayo clínico fase III comparó directamente la Gemcitabina (1000 mg/m² semanal) con y sin Erlotinib (100 mg diarios) en 569 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico¹⁴⁸. El tratamiento combinado se asoció con una baja tasa de respuestas objetivas, pero la supervivencia global fue significativamente mejor comparado con la Gemcitabina en monoterapia (Hazard Ratio [HR] 0.81, $P=0.038$, mediana 6.2 versus 5.9 meses, la supervivencia global al año fue de 23% versus 17%, respectivamente). A pesar de que la mejoría en supervivencia global fue superior de forma estadísticamente significativa, es discutible que la mejoría en supervivencia de 2 semanas sea clínicamente significativa. No obstante, este régimen fue aprobado para línea de tratamiento de cáncer de páncreas metastásico.

1.4.3.1.3 Portadores de mutación BRCA

El cáncer de páncreas puede ocurrir en el contexto de una mutación heredada en *BRCA1* o *BRCA2*¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Las células que tienen una ausencia de *BRCA1* o *BRCA2* tienen un defecto en la reparación de la rotura del ADN de doble cadena. Existe evidencia de que los tumores con mutación *BRCA* (cáncer de mama y cáncer de ovario) tienen un incremento en la sensibilidad de los agentes derivados del Platino¹⁵⁰. En la actualidad, no disponemos de información procedente de estudios prospectivos que comparen tratamientos basados en Platino respecto a los regímenes

de tratamiento quimioterápico que no lo contienen pero disponemos de nueva evidencia que apoya la sensibilidad a los regímenes de tratamiento quimioterápico basado en platino en pacientes portadores de la mutación *BRCA*¹⁵²⁻¹⁵⁷.

El cáncer de páncreas puede aparecer en el seno de una mutación heredada *BRCA1* o *BRCA2*¹⁵², y es el tercer cáncer más frecuentemente asociado a la mutación¹⁵⁸. La prevalencia de la mutación *BRCA* en el cáncer de páncreas esporádico es del 5.5% - 21.6%; mientras que, en el cáncer de páncreas familiar es del 4.9% - 26%¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

Las guías clínicas de *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*¹³² recomiendan considerar el tratamiento con Gemcitabina + Cisplatino como una alternativa a otros tratamientos quimioterápicos, incluyendo el FOLFIRINOX, para el tratamiento de la enfermedad avanzada con mutación de *BRCA* conocida. Se desconoce en la actualidad si Gemcitabina + Cisplatino o FOLFIRINOX es el mejor régimen para pacientes con mutación *BRCA* diagnosticados de cáncer de páncreas.

Después de realizar al menos 16 semanas de tratamiento quimioterápico basado en platino y que se encuentren en situación de enfermedad estable o respuesta, se podría valorar suspender la quimioterapia e iniciar tratamiento de mantenimiento con el inhibidor de la ADP-ribosa polimerasa Olaparib en base a los resultados del ensayo clínico fase III POLO¹⁶².

1.4.3.2 Tratamiento quimioterápico de segunda línea para cáncer de páncreas metastásico

La evidencia de la mejora en supervivencia de los pacientes que reciben una segunda línea de quimioterapia respecto al mejor tratamiento de soporte es escasa. Dentro de los factores que influyen en la decisión de proponer un tratamiento quimioterápico de segunda línea se incluyen

las preferencias del paciente y las características clínicas como el estado basal y las comorbilidades.

El tratamiento de segunda línea dependerá del tratamiento que recibió el paciente en primera línea, de su estado basal y de su función biliar¹³². La evidencia del tratamiento de segunda línea en pacientes que han recibido una primera línea de FOLFIRINOX es escasa, y no existen ensayos clínicos aleatorizados. Los pacientes que han progresado a una primera línea de tratamiento con FOLFIRINOX o mFOLFIRINOX y que presentan un estado basal con ECOG PS 0-1, función biliar normal y sin comorbilidades que contraindiquen el tratamiento, pueden ser candidatos a tratamiento de segunda línea con Gemcitabina + Nab-Paclitaxel. La eficacia y la tolerancia del tratamiento con Gemcitabina + Nab-Paclitaxel en segunda línea fue valorado en un estudio de cohortes prospectivas de 57 pacientes¹⁶³. La tasa de respuestas observadas fue del 18%, el control de la enfermedad fue de un 58%, la mediana de supervivencia global fue de 8.8 meses y la mediana de supervivencia libre de progresión de 5.1 meses. En caso de presentar un estado basal ECOG PS >1 o comorbilidades que contraindiquen un doblete de tratamiento, sería de elección la Gemcitabina en monoterapia, una Fluoropirimidina en monoterapia o un taxano en monoterapia.

La evidencia procedente de ensayo clínico aleatorizado de segunda línea de quimioterapia en pacientes que hayan recibido una primera línea basada en Gemcitabina es escasa. Los pacientes que hayan recibido una primera línea de quimioterapia con un régimen basado en Gemcitabina, que mantienen un estado basal ECOG PS 0-1 y un perfil de comorbilidades que no contraindiquen el tratamiento quimioterápico, serían candidatos a tratamiento de segunda línea con Irinotecán nanoliposomal más Fluoracilo (NALIRI)¹³¹. El Irinotecán nanoliposomal es una preparación que permite que el Irinotecán se mantenga en circulación durante más tiempo comparado con el Irinotecán estándar. Su eficacia fue evaluada en combinación con Fluoracilo y Leucovorin en el ensayo clínico aleatorizado internacional NAPOLI-1¹³¹, en el que 417 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico y progresión a primera

línea basada en Gemcitabina fueron incluidos. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir Fluoracilo y Leucovorin semanalmente (grupo control) o Irinotecán liposomal cada 3 semanas o Irinotecán liposomal asociado a Fluoracilo y Leucovorin cada 2 semanas. La mediana de supervivencia global fue el objetivo primario, siendo superior para el brazo de la combinación de NALIRI (6.1 meses versus 4.2 meses, HR 0.67), al igual que la supervivencia libre de progresión (3.1 meses versus 1.5 meses en el grupo control). La tasa de respuestas objetivas fue de 16% versus 1%. Los efectos adversos grado 3 más frecuentes fueron la neutropenia (27%), astenia (14%), diarrea (13%) y vómitos (11%). El tratamiento con Irinotecán liposomal en monoterapia no demostró ser más eficaz respecto al grupo control, y se asoció con mayor toxicidad que el tratamiento de la combinación. Con estos resultados, el tratamiento con NALIRI fue aprobado para pacientes con cáncer de páncreas metastásico que han progresado a una primera línea de tratamiento con un régimen basado en Gemcitabina. La dosis recomendada es de 70 mg/m² de Irinotecán liposomal previo al Leucovorin y al Fluoracilo, cada 2 semanas.

No existen datos procedentes de ensayos clínicos prospectivos de FOLFIRINOX en pacientes que han progresado a una primera línea de tratamiento con Gemcitabina. En un análisis retrospectivo de 27 pacientes tratadas con FOLFIRINOX en segunda línea en un período de seis años¹⁶⁴, la tasa de respuestas objetivas fue del 19% y la mediana de tiempo a la progresión fue de 5.4 meses, presentando un único caso de neutropenia.

Aquellos pacientes que han recibido tratamiento con FOLFOX debido a presentar un nivel elevado de bilirrubina y, continúan presentando un nivel elevado de bilirrubina, el tratamiento de segunda línea debe valorarse con cautela, dado que el Irinotecán^{165,166} y la Gemcitabina^{133,134} se han asociado a hepatotoxicidad a dosis estándar.

1.4.3.3 Inmunoterapia

La aproximación terapéutica de la inmunoterapia se basa en que el sistema inmune tiene un papel fundamental en la vigilancia y erradicación de las neoplasias malignas, y que ciertos tumores pueden evadir al sistema inmune¹⁶⁷. Algunas neoplasias con elevada inestabilidad de microsatélites son particularmente sensibles al tratamiento con inmunoterapia. Se han observado respuestas completas y duraderas para agentes dirigidos contra el *programmed cell death receptor 1* (PD-1: p. Ej Pembrolizumab) en pacientes con elevada inestabilidad de microsatélites, incluyendo el cáncer de páncreas^{168,169}. Por ello, se recomienda estudiar la inestabilidad de microsatélites en los pacientes con cáncer de páncreas metastásico. Ante estos resultados, en los pacientes con elevada inestabilidad de microsatélites, el Pembrolizumab está aprobado como tratamiento para pacientes que han progresado a líneas previas y no existen otras opciones de tratamiento alternativas.

1.4.3.4 Tratamiento de soporte para cáncer de páncreas metastásico

Pacientes con un ECOG PS ≥ 3 o que presenten comorbilidades que contraindiquen el tratamiento quimioterápico sistémico, se les debe ofrecer únicamente tratamiento de soporte y control sintomático¹³². Se debe considerar derivar a los pacientes a unidades de Cuidados Paliativos durante el curso de su tratamiento, especialmente a aquellos pacientes con elevada carga sintomática¹⁷⁰.

El tratamiento de soporte para cáncer de páncreas metastásico está enfocado en prevenir y mejorar el sufrimiento, dando apoyo para mejorar la calidad de vida de los pacientes. El impacto en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado para reducir la agresividad de los cuidados en situación de últimos días se observó en un estudio retrospectivo de 5831 pacientes¹⁷¹. Las medidas denominadas agresivas en situación de últimos días incluían la quimioterapia en los 14

días antes del fallecimiento, más de una visita al departamento de Urgencias, más de una hospitalización en los últimos 30 días o una admisión en Unidades de Cuidados Intensivos. En este estudio¹⁷¹, se observó que los pacientes que habían recibido tratamiento de soporte y una valoración por un equipo de Cuidados Paliativos presentaban una disminución en la utilización de la quimioterapia antes del fallecimiento (odds ratio [OR] 0.34, IC 95% 0.25-0.46), disminución del riesgo de visitar el departamento de Urgencias (OR 0.19, IC 95% 0.16-0.23) y una disminución en el número de hospitalizaciones antes del fallecimiento (OR 0.24, IC 95% 0.19-0.31).

Dentro de los síntomas más frecuentes se encuentran el dolor, la ictericia, eventos tromboembólicos y síndrome constitucional. El dolor suele ser de localización epigástrica con irradiación bilateral hacia la región lumbar dada la proximidad del cáncer de páncreas al plexo celíaco. Su manejo es complejo, y está típicamente basado en medicación analgésica con opioides¹³⁰. La ictericia obstructiva a partir de una obstrucción de la vía biliar suele presentarse con prurito y un incremento en el riesgo de colangitis. Dentro de las opciones paliativas, cuya ventaja es ofrecer una mejoría de la ictericia de una forma mínimamente invasiva, se encuentra la endoprótesis metálica autoexpandible que se puede colocar de forma percutánea o vía endoscópica, dependiendo de la situación clínica del paciente¹⁷².

Los eventos tromboembólicos son frecuentes en el cáncer de páncreas tanto a nivel periférico (trombosis venosa profunda en extremidades) como a nivel pulmonar y visceral (tromboembolismo pulmonar, trombos de vena porta o vena mesentérica superior). La incidencia es cuatro veces superior que para otros adenocarcinomas^{173,174}. El diagnóstico de un evento tromboembólico está asociado a un incremento en la mortalidad y en un aumento del riesgo de presentar otro evento tromboembólico^{173,175}. El tratamiento recomendado es la anticoagulación precoz pero, la decisión de anticoagular a un paciente con cáncer de páncreas avanzado y una enfermedad tromboembólica, con una limitada esperanza de vida, puede ser difícil debido a los riesgos la anticoagulación. En este contexto, para pacientes con eventos

tromboembólicos sin contraindicación de anticoagulación, con una calidad de vida adecuada y que no presentan enfermedad renal, la recomendación es el tratamiento con Heparinas de bajo peso molecular^{176,177}.

1.5 FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO

1.5.1 CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO POTENCIALMENTE RESECABLE

El factor pronóstico más importante en los pacientes completamente resecados es el estadio nodal. La supervivencia global a los 5 años tras la pancreatoduodenectomía en pacientes con afectación ganglionar es de aproximadamente el 10%¹⁷⁸, mientras que es del 30% en pacientes sin afectación ganglionar¹⁷⁹. Aparte del estadiaje tumoral, otros factores pronósticos son el estado de los márgenes quirúrgicos (R0 o R1), el grosor del margen tumoral, la diferenciación tumoral, la presencia de invasión linfática en el tumor, los niveles de CA 19-9 pre-quirúrgicos y post-quirúrgicos y el consumo de tabaco^{19,84-87,180-186}. Finalmente, al igual que en el cáncer gástrico y el cáncer de colon, el número de adenopatías examinadas en el espécimen impactan en el pronóstico^{187,188}. El examen de al menos 15 adenopatías se considera necesario para correctamente estadificar el adenocarcinoma como negativo para ganglios afectados (pN0)¹⁸⁸.

Además de la estadificación, otros factores influyen en el pronóstico tras la resección quirúrgica como el estado de los márgenes quirúrgicos¹⁸², posiblemente el grosor del margen quirúrgico, la diferenciación tumoral, la presencia o ausencia de invasión linfática tumoral, el tabaquismo y los niveles de CA 19-9 tanto pre-quirúrgicos como post-quirúrgicos^{84-87,180,181,183-186}.

Un nomograma postquirúrgico se ha desarrollado¹⁸⁹ y validado¹⁸⁷ para predecir la probabilidad de que un paciente fallecerá de cáncer de páncreas dentro de los tres primeros años tras la cirugía. Además del estadio T y N (siguiendo los criterios de 2010), este nomograma incluye variables clínicas (edad, sexo, la presencia de dolor, pérdida de peso, localización tumoral), patológicas (diferenciación histológica, tamaño tumoral, estado de los márgenes, número de adenopatías positivas) y quirúrgicas (tipo de resección).

1.5.1.1 Valor pronóstico del CA 19-9

El CA 19-9 es un marcador tumoral utilizado frecuentemente en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de páncreas. A pesar de no ser útil para su diagnóstico precoz, sí se considera útil como factor pronóstico y para monitorizar la respuesta al tratamiento^{52,190}. Los individuos que presentan el antígeno Lewis negativo (un 10% de la población), no expresan el CA 19-9 por la ausencia de la enzima fucosiltransferasa, necesaria para la producción de CA 19-9, y son considerados no secretores⁵⁹. El CA 19-9 tiene una variedad de mecanismos específicos, incluyendo el mantenimiento de la homeostasis inmunológica, y dado su efecto sobre la biología tumoral, se considera que podría encontrarse en fenotipos más agresivos. No obstante, el CA 19-9 también es secretado por el epitelio biliar normal

El valor pronóstico del CA 19-9 en el cáncer de páncreas resecable es controvertido. Niveles elevados del CA 19-9 pueden indicar la presencia de enfermedad metastásica oculta, la probabilidad de obtener una cirugía de márgenes quirúrgicos libres (cirugía R0) y la evolución oncológica de la enfermedad⁷⁶. El grado de elevación del CA 19-9 (tanto en la presentación inicial como después de la cirugía) se ha asociado al pronóstico a largo plazo¹⁹⁰⁻¹⁹⁴. Sin embargo, a pesar de que los niveles de CA 19-9 pueden ayudar a los cirujanos a seleccionar mejor a los pacientes candidatos a laparoscopia, la recomendación actual es de no utilizar el CA 19-9 como un indicador de operabilidad¹⁹⁵.

Monitorizar los niveles de CA 19-9 después de la cirugía (una vez cada tres meses), es útil para el seguimiento de pacientes que han sido intervenidos mediante una cirugía pancreática potencialmente curativa. Niveles de CA 19-9 en ascenso usualmente preceden la aparición de recidiva de la enfermedad por imagen, pero la confirmación de la recidiva de la enfermedad se debe realizar mediante estudios de imagen dirigidos o mediante biopsia¹⁹⁵.

1.5.1.2 Valor pronóstico de marcadores de inflamación sistémica

En la actualidad, los factores clínicos e histopatológicos, como el tamaño tumoral, el grado histológico o la edad en el diagnóstico, son los factores pronósticos utilizados para predecir la probabilidad de recidiva del cáncer de páncreas^{85,87,189}. Identificar nuevos factores pronósticos, puede mejorar la selección de pacientes candidatos a tratamientos complementarios después de la intervención quirúrgica. Los cambios en la respuesta inflamatoria al cáncer podrían medirse en el suero de los pacientes a través de un análisis general¹⁹⁶. Los mediadores inflamatorios e inmunes modulan la carcinogénesis, la invasión tumoral y la capacidad del tumor de diseminación¹⁹⁷. La inflamación sistémica incluye células inmunes, citoquinas, y proteínas inflamatorias de pequeño tamaño que están presentes y son detectables en la circulación sistémica¹⁹⁸. En los últimos años, se han estudiado en varios tipos de neoplasias, los marcadores de inflamación sistémica para mejorar la selección de pacientes candidatos a tratamientos más intensivos¹⁹⁹.

En la práctica clínica, los indicadores de inflamación sistémica rutinarios son las células blancas circulantes y las proteínas de fase aguda. En este contexto, se ha estudiado el valor pronóstico de las células blancas (que incluye neutrófilos, linfocitos y monocitos)^{196,200} y de las proteínas de fase aguda (como la Proteína C Reactiva)²⁰⁰⁻²⁰³ en el cáncer de páncreas. La linfopenia se ha objetivado en varios tipos de cáncer, pero es particularmente más frecuente en el adenocarcinoma de páncreas²⁰⁴⁻²⁰⁶. Niveles bajos de linfocitos indican un estado de inmunosupresión que parece estar presente en pacientes con cáncer de páncreas tanto a nivel local²⁰⁷ como a nivel sistémico^{207,208}. En estos estudios, deficiencias tanto cuantitativas como cualitativas se identificaron con una disminución de la respuesta inmune del huésped frente a las células cancerígenas.

Además, se ha evaluado el valor pronóstico del Índice Neutrófilo/Linfocito (INL)²⁰⁹⁻²¹² y del Índice Plaqueta/Linfocito (IPL)²¹³ en el cáncer de páncreas resecable. La mayoría de estos

estudios han objetivado una reducción en la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas que presentan niveles elevados de INL o IPL, demostrando ser inversamente proporcionales a la supervivencia^{210,214,215}.

1.5.2 CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO

1.5.2.1 Valor pronóstico del CA 19-9

El CA 19-9 es el único marcador tumoral disponible que ha demostrado utilidad en el diagnóstico y en el pronóstico de los pacientes con cáncer de páncreas metastásico. Diversos estudios de pacientes con cáncer de páncreas metastásico que reciben tratamiento quimioterápico han mostrado una correlación entre la duración de la supervivencia del paciente y la disminución de los niveles del marcador tumoral CA 19-9²¹⁶⁻²²¹. No obstante, la magnitud de descenso que mejor predice la evolución de la enfermedad no está definida (cualquier reducción, >50%, > 75%, >89%). El descenso del marcador tumoral en aquellos pacientes con respuesta completa al tratamiento quimioterápico es gradual, con una vida-media estimada de entre 15 y 33 días²¹⁸. Cuando el CA 19-9 está inicialmente elevado, se puede medir al inicio del tratamiento y después durante el tratamiento. La sospecha de progresión de la enfermedad por elevación del CA 19-9 debe ser confirmada por prueba de imagen; los niveles del CA 19-9 no se consideran un sustituto de una correcta valoración de la respuesta tumoral mediante prueba de imagen^{63,132}.

El estudio de Chiorean et al²²¹ evaluó el valor pronóstico del CA 19-9 en los pacientes incluidos en el ensayo clínico fase III MPACT¹⁰⁹. Su análisis objetivó que cualquier descenso del CA 19-9 en la semana 8, que ocurrió en el 82% y en el 79% de los 454 pacientes evaluados con cáncer de páncreas metastásico recibiendo tratamiento basado en Gemcitabina, presentaban una

supervivencia superior. El descenso del CA 19-9 respecto al no descenso, se correlacionó con una mayor supervivencia en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con Gemcitabina + Nab-Paclitaxel (13.2 meses versus 8.3 meses, HR 0.53, IC 95% 0.36-0.78, $P=0.001$) respecto a los que recibieron Gemcitabina sola (9.4 meses versus 7.1 meses, HR 0.84, IC 95% 0.56-1.27, $P=0.404$). Concluyeron que este descenso observado en el CA 19-9 a las 8 semanas del tratamiento tiene un valor predictivo para el tratamiento con Gemcitabina + Nab-Paclitaxel.

Sin embargo, teniendo en cuenta la globalidad de pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas avanzado, el CA 19-9 requiere la presencia de antígenos del grupo sanguíneo Lewis (una glicosil transferasa) para poder expresarse, por lo que su interpretación está limitada en este conjunto de pacientes. Dentro de los individuos que tienen un fenotipo Lewis-negativo (un estimado entre 5-10% de la población), los niveles de CA 19-9 no son valorables. Además, la posibilidad de que el descenso del CA 19-9 sea un factor pronóstico fiable de los pacientes con cáncer de páncreas metastásico que presentan una elevación al diagnóstico, se ha puesto en duda²²². En la serie de 175 pacientes valorado por respuesta al marcador tumoral durante el tratamiento con Gemcitabina asociado o no a la Capecitabina publicada por Hess et al²²², se observó que un descenso precoz del 50% del valor de Ca 19-9 después de 8 semanas de tratamiento no se asociaba con la supervivencia comparado con una menor disminución del CA 19-9 (10.1 versus 8.6 meses).

1.5.2.2 Valor pronóstico de marcadores de inflamación sistémica

En el cáncer de páncreas avanzado, de la misma manera que en otros tumores sólidos, ha sido ampliamente estudiado el papel de la respuesta inflamatoria e inmune frente al cáncer²⁰³. En un estudio de Knoop RF et al²²³, con modelos de ratón, se objetivó que los macrófagos asociados a tumor, abundantes en el cáncer de páncreas, pueden participar en la resistencia a la Gemcitabina. En este contexto, parece que la inflamación sistémica puede alterar la respuesta al

tratamiento quimioterápico, y afectar la supervivencia global. No obstante, la relación entre la respuesta inflamatoria sistémica y la supervivencia tras la quimioterapia no ha sido evaluada en pacientes con cáncer de páncreas.

La inflamación relacionada con el cáncer tiene repercusión a nivel local y sistémico, y representa una característica distintiva del desarrollo y progresión de la enfermedad neoplásica. Desde un punto de vista inmunológico, la inflamación relacionada con el cáncer está relacionada con la respuesta local inmune en el tumor, que puede preceder y contribuir al desarrollo del cáncer¹⁹⁸. Desde un punto de vista clínico, se trata de una reacción sistémica a la neoplasia, que resulta en una serie de síntomas de inflamación sistémica y está directamente relacionada con la estadificación tumoral y las circunstancias clínicas del tumor¹⁹⁸. Los neutrófilos son los primeros efectores de la respuesta inflamatoria aguda sistémica, seguidos de los monocitos que son lo que se diferencian a macrófagos en el tejido tumoral²²⁴. Una vez activados, los macrófagos son la principal fuente de factores de crecimiento y de citoquinas que afectan al endotelio y al epitelio del microambiente tumoral.

Las citoquinas circulantes, proteínas de fase aguda y células inmunitarias circulantes, son las responsables de los síntomas clínicos que suelen connotar la presencia y progresión del cáncer²²⁵. Las citoquinas circulantes, particularmente las quimiocinas, tienen funciones similares a nivel sistémico y a nivel del microambiente tumoral, y son cruciales para la diseminación tumoral¹⁹⁸. La Interleuquina-6 (IL-6) ha sido una de las citoquinas pro-inflamatorias más ampliamente estudiadas en el ámbito de la enfermedad tumoral, y está producida por los macrófagos, que han sido observados en el microambiente tumoral, incluso en ausencia de otras células inflamatorias^{226,227}. Existe evidencia del papel de la IL-6 en la progresión tumoral, y su relación con la respuesta inflamatoria sistémica²²⁸. Si monitorizamos la respuesta inflamatoria sistémica, podríamos obtener información útil de la actividad neoplásica antes y durante el tratamiento.

La mielopoyesis asociada al cáncer ha sido descrita desde hace más de 100 años, pero ha sido en las últimas dos décadas cuando se ha estudiado su papel en la angiogénesis tumoral, la invasión celular y su influencia en el proceso de metastatización²²⁹. Hay un incremento de los granulocitos circulantes durante la mielopoyesis asociada al cáncer, siendo los neutrófilos los más abundantes. De forma rutinaria, los neutrófilos no salen a la sangre hasta su maduración, pero en el contexto de inflamación sus precursores pueden ser liberados. El aparente valor pronóstico de los neutrófilos circulantes ha sido estudiado como una medida individual y también formando parte del INL²³⁰. El INL es un subrogado de los niveles de IL-6²²⁷. Un elevado recuento de monocitos, que dan lugar a los macrófagos tisulares, ha sido asociado a un peor pronóstico y a una estadificación más avanzada²³¹. En este escenario, la trombocitosis y el IPL también ha sido estudiado, siendo un predictor independiente de mal pronóstico²¹³.

El Índice de Respuesta Inflamatoria Sistémica (IRIS) basado en recuento de neutrófilos, monocitos y linfocitos podría predecir la supervivencia de pacientes con cáncer de páncreas en tratamiento con quimioterapia y reflejar el estado de la respuesta inmune y la inflamación sistémica. INL ha sido evaluado en estudios previos y se ha objetivado que la inflamación sistémica podría alterar la respuesta al tratamiento con quimioterapia y afectar al pronóstico del paciente, como hemos visto en el apartado 1.5.1.2. El estudio reciente de Qi Qi et al²³², ha demostrado la mayor habilidad de IRIS de predecir la supervivencia respecto a otros predictores convencionales como la estadificación tumoral o los niveles de CA 19-9. Hasta ahora, IRIS no ha sido evaluado en el cáncer de páncreas resecable.

Basándonos en esta evidencia, buscamos validar el IRIS como factor pronóstico del cáncer de páncreas. Cambios en los valores de IRIS se correlacionan con la evolución clínica, de tal manera que valores elevados tendrían peor pronóstico después de la quimioterapia en pacientes con cáncer de páncreas avanzado. Estos hallazgos, permitirían identificar a aquellos pacientes de peor pronóstico subsidiarios a tratamientos más intensivos que ofrezcan mayor tasa de respuestas precoz.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....

2.1. HIPÓTESIS

La inflamación relacionada con el cáncer afecta a nivel local y a nivel sistémico mediante la liberación de proteínas de fase aguda sistémicas y células inmunes circulantes. Esta inflamación podría ser evaluada mediante un análisis de sangre estudiando el recuento de neutrófilos, linfocitos y monocitos que componen el IRIS. El IRIS como factor pronóstico del cáncer de páncreas puede ser útil para estratificar a los pacientes e identificar a aquellos que se benefician de tratamientos más intensivos.

Los pacientes con cáncer de páncreas resecables que han sido intervenidos quirúrgicamente y presentaban antes de la cirugía un valor del IRIS elevado tienen peor pronóstico que pacientes con un IRIS menor. En el cáncer de páncreas avanzado, el IRIS puede ser un factor pronóstico y presentar cambios en su valor en función de la respuesta al tratamiento quimioterápico.

2.2 OBJETIVOS

Para demostrar nuestra hipótesis hemos planteado los siguientes objetivos para valorar si la inflamación influye en el pronóstico de los pacientes con cáncer de páncreas:

- Cáncer de páncreas localizado:

1. Definir el IRIS como factor pronóstico y su relación con el abordaje terapéutico.

- Cáncer de páncreas avanzado:

1. Definir el IRIS como factor pronóstico y su relación con el abordaje terapéutico.

2. Identificar si cambios en el IRIS podrían tener relación con la respuesta objetiva medida por RECIST en pacientes con enfermedad avanzada que reciben tratamiento quimioterápico empleando como control la carga tumoral y el CA 19-9.

3. Comparar el valor pronóstico de IRIS con el del marcador tumoral CA 19-9 y otros índices de inflamación como IPL e INL.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.....

3.1 SUJETOS DEL ESTUDIOS

3.1.1 CASOS CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE

Para nuestro estudio se seleccionaron pacientes con cáncer de páncreas resecable que cumplían los siguientes criterios:

- Pacientes mayores de 18 años intervenidos quirúrgicamente de cáncer de páncreas entre Enero 2009 y Diciembre 2018 en el Hospital Universitario La Princesa.
- Diagnóstico histológico de adenocarcinoma de páncreas.
- Disponer de historia clínica accesible para poder estudiar las características clínicas de los pacientes incluidos

3.1.2 CASOS CON CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO

Para nuestro estudio se seleccionaron pacientes con cáncer de páncreas avanzado que cumplían los siguientes criterios:

- Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de cáncer de páncreas entre Enero 2012 y Diciembre 2018 en el Hospital Universitario La Princesa y McGill University Health Centre. Los casos de McGill University Health Centre se recogieron durante mi período de rotación externa en Oncología Médica gracias a la colaboración del Dr. Jamil Asselah, el Dr. George Zogopoulos y la Dra. Talya France.
- Diagnóstico histológico de adenocarcinoma de páncreas.
- Disponer de historia clínica accesible para poder estudiar las características clínicas de los pacientes incluidos

3.2 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

3.2.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional y longitudinal, no intervencionista, de cohortes con análisis retrospectivo de datos. Se revisó la evolución de cada uno de los pacientes.

Se recogieron características clínicas al diagnóstico, el tiempo desde el diagnóstico, la localización del tumor primario y la estadificación al momento del tratamiento quimioterápico o de la intervención quirúrgica. Se recogieron los valores analíticos del hemograma (serie blanca, roja y plaquetar), valores de bioquímica general (inclusive PCR, Procalcitonina, marcadores tumorales), tratamiento sistémico recibido, tipo de intervención quirúrgica en aquellos pacientes intervenidos y el tiempo a la progresión.

3.2.2 SELECCIÓN DE PACIENTES

Criterios de inclusión

- Todos los pacientes > 18 años diagnosticados con confirmación histológica, de un cáncer de páncreas y que no cumplan los criterios de exclusión.

Criterios de exclusión

- Ausencia de estudio analítico con hemograma y bioquímica general que incluya recuento de células blancas, recuento total de neutrófilos y recuento absoluto de linfocitos previo al inicio de la cirugía en pacientes resecables o del tratamiento con quimioterapia en pacientes con enfermedad avanzada.

- Imposibilidad para el seguimiento de su historial clínico por cambio de lugar de residencia o seguimiento por otro circuito.

3.2.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se rigió por los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki y por Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).

Se mantuvieron siempre los niveles más altos de conducta profesional y se garantizó en todo momento la confidencialidad del paciente. Se siguió en todo momento la legislación nacional aplicable en materia de protección de datos (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y el real Decreto 1720/2007 de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de dicha ley). El derecho a la confidencialidad del paciente es fundamental. La identidad del paciente en los documentos del estudio estará codificada y sólo las personas autorizadas tendrán acceso a detalles personales que pudieran identificar al paciente durante el estudio.

Una vez el estudio haya finalizado, los médicos participantes no guardaron ningún registro en donde se pudiera relacionar o identificar a los pacientes.

El estudio fue presentado para su evaluación en el Comité de Ética, Investigación y Ensayos Clínicos (CEIm) del Hospital Universitario de la Princesa bajo el título “Factores pronósticos y de respuesta a la quimioterapia en pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas. Estudio observacional, no intervencionista, retrospectivo” y fue aprobado con el número de registro 3369.

Al tratarse de un estudio retrospectivo del registro de historias clínicas totalmente anonimizadas, no se solicitó en este estudio consentimiento informado a los pacientes recogidos en el Hospital Universitario La Princesa después de ser valorado por el CEIm. Los casos recogidos en McGill University Health Centre firmaron el consentimiento informado para su inclusión siguiendo la normativa de su centro.

3.2.4 RECOGIDA DE LOS DATOS

Los datos se recogieron en una base de datos anonimizada y protegida por una clave a la que solo tuvieron acceso los investigadores, evitando recoger datos de filiación que pudiesen identificar a los pacientes. Todos los investigadores se comprometen a respetar la confidencialidad de los datos de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre la Protección de datos de Carácter Personal y la ley 41/2002 de 14 de noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En todo momento se garantizó la veracidad y rigurosidad en el análisis. La población que se utilizó para el análisis estadístico incluía a todos aquellos pacientes seleccionados que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

3.3.1 CASOS CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE

Consideramos como supervivencia global (SG): Tiempo desde la fecha de intervención quirúrgica hasta el fallecimiento por cualquier causa. Los pacientes censurados se siguen hasta la fecha de su última visita.

Consideramos como supervivencia libre de enfermedad (SLE): Tiempo desde la fecha de intervención quirúrgica hasta progresión de la enfermedad o fallecimiento por cualquier causa. Los pacientes censurados se siguen hasta la fecha de su última visita.

3.3.2 CASOS CON CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO

Consideramos como supervivencia global (SG): Tiempo desde la fecha de diagnóstico hasta el fallecimiento por cualquier causa. Los pacientes censurados se siguen hasta la fecha de su última visita.

Consideramos como supervivencia libre de progresión (SLP): Tiempo desde la fecha de inicio de tratamiento hasta progresión de la enfermedad o fallecimiento por cualquier causa. Los pacientes censurados se siguen hasta el fallecimiento o la fecha de su última visita.

3.3.3 ANÁLISIS DE DATOS

La descripción de los datos cuantitativos se presenta mediante media y desviación típica, mediana y rango intercuartílico y valores máximos y mínimos. La descripción de los datos cualitativos se presenta mediante frecuencias absolutas y relativas.

En primer lugar, se estudiaron las diferencias intrasujeto de los marcadores, antes y después de la intervención en los resecables y antes y después del tratamiento en los metastásicos, mediante el test t de Student para dos muestras relacionadas o mediante el test de medidas repetidas no paramétrico de Wilcoxon, en función de la distribución de los datos.

Las funciones de supervivencia SG, SLE y SLP se estimaron mediante Kaplan-Meier y las diferencias por grupos se contrastaron mediante el test log-rank. Para estimar el efecto sobre el riesgo de evento se estimó el hazard ratio (HR) mediante modelos de regresión de Cox univariantes y multivariantes.

El efecto de los marcadores estudiados se analizó de forma lineal, por cuartiles y en función de diferentes puntos de corte. Para estudiar su capacidad predictiva se estimaron las áreas bajo la curva *Receiver Operating Characteristic (ROC)* a los 6, 12 y 24 meses utilizando curvas ROC dependientes del tiempo²³³. Para la estimación del punto de corte óptimo se consideró la curva con mayor área y se seleccionaron aquellos puntos de corte con máxima sensibilidad y especificidad, esto es, con mayor índice de Youden. Para este análisis se utilizó el programa R y el paquete survivalROC.

Para estudiar el valor pronóstico de IRIS y el CA 19-9 se realizó un análisis comparando el efecto de los 3 tratamientos más frecuentes en cada grupo definido por el punto de corte del marcador.

Para el análisis de datos se utilizaron los programas SPSS v17 y STATA 13. Todos los test se consideran bilaterales y como estadísticamente significativos aquellos p-valores menores de 0.05.

4. RESULTADOS.....

4.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

Se incluyeron en el análisis 88 pacientes con cáncer de páncreas resecable que fueron intervenidos quirúrgicamente y 178 pacientes con cáncer de páncreas avanzado, incluyendo pacientes con enfermedad localmente avanzada y metastásicos.

4.2 CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE

4.2.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE

Se incluyeron en el análisis 88 pacientes con cáncer de páncreas resecable que fueron intervenidos quirúrgicamente. La mediana de edad al diagnóstico fueron 67 años (34-86), 45 (51%) varones. 46 (52,3%) pacientes presentaron ECOG PS 0 al diagnóstico. En relación a los hábitos tóxicos, 43 (48,9%) pacientes eran fumadores de más de 10 paquetes-año y 67 (76,1%) tenían un hábito enólico. Respecto a patologías previas de interés por su posible relación con la respuesta inflamatoria sistémica y que no cumplen criterios de exclusión: 2 (2,3%) pacientes tenían antecedentes reumatológicos, 2 (2,3%) antecedentes hematológicos, 7 (8%) antecedentes oncológicos y 1 (1,1%) fue tratado con corticoesteroides en los 6 meses previos a la cirugía. 17 (19,3%) de pacientes tenían comorbilidades grado III-IV según el Índice Charlson. En cuanto a los antecedentes familiares, 6 (6,8%) tenían antecedente de cáncer de páncreas, 3 (3,4%) de neoplasia gastrointestinal no pancreática y 1 (1,1%) neoplasia no gastrointestinal.

La localización tumoral más frecuente fue la cabeza del páncreas con 72 (81,8%) pacientes y 16 (18,2%) en cuerpo-cola. 27 (30,7%) pacientes requirieron colocación de endoprótesis biliar previo a la intervención quirúrgica. La estadificación tumoral patológica de los pacientes fue de 56 (63,6%) pacientes afectos de pT3, 13 (14,8%) pT4, 13 (14,8%) pT2 y 6 (6,8%) pT1. La afectación ganglionar fue de 51 (58%) pacientes con pN1, 32 (36,4%) pN0 y 5 (5,7%) pN2. Por tanto, 54 (61,4%) pacientes tenían un estadio II, 26 (29,5%) estadio III y 8 (9,1%) estadio I). La afectación del margen quirúrgico (cirugía R1) se observó en 39 (44,3%) pacientes. Las características clínico-patológicas iniciales y los antecedentes médicos de interés de los pacientes se recogen en la siguiente tabla (Tabla 4).

Características de los Pacientes		
Sexo	Masculino	45 (51.1%)
	Femenino	43 (48.9%)
Edad	Media \pm Desviación	67.56 \pm 11.2
	Rango	34.9- 86.4
Raza	Caucásico	87 (98.9%)
	Hispánico	1 (1.1%)
ECOG PS	0	46 (52.3%)
	1	35 (39.8%)
	2	7 (8%)
A. Reumatológicos	No	86 (97.7%)
	Sí	2 (2.3%)
A. Hematológicos	No	86 (97.7%)
	Sí	2 (2.3%)
A. Oncológicos	No	81 (92%)
	Sí	7 (8%)
Tratamiento con Corticoides	No	87 (98.9%)
	Sí	1 (1.1%)
Comorbilidades: Índice Charlson	No	71 (80.7%)
	Sí	17 (19.3%)
A. Familiares Oncológicos	No	78 (88.6%)
	Ca páncreas	6 (6.8%)
	Ca gastrointestinal	3 (3.4%)
	Otros	1 (1.1%)
Tabaco	< 10p/a	45 (51.1%)
	> 10p/a	43 (48.9%)
Alcohol	No	67 (76.1%)
	Sí	21 (23.9%)
pT	1	6 (6.8%)
	2	13 (14.8%)
	3	56 (63.6%)
	4	13 (14.8%)
pN	0	32 (36.4%)
	1	51 (58%)
	2	5 (5.7%)
Margen Quirúrgico	R0	49 (55.7%)
	R1	39 (44.3%)
Estadio	1	8 (9.1%)
	2	54 (61.4%)
	3	26

Localización	Cabeza	72 (81.8%)
	Cuerpo-cola	16 (18.2%)

Tabla 4. Características clínico-patológicas iniciales y antecedentes médico-quirúrgicos de interés de los pacientes con cáncer de páncreas resecable incluidos en el estudio.

Por comorbilidades, alto riesgo quirúrgico o elevada probabilidad de cirugía R1, 7 (8%) pacientes recibieron tratamiento quimioterápico con intención neoadyuvante: 4 (57,5%) Gemcitabina + Nab-Paclitaxel, 2 (28,5%) Gemcitabina en monoterapia y 1 (14%) mFOLFIRINOX. 46 (52,3%) pacientes recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante después de la intervención quirúrgica: 38 (83%) Gemcitabina en monoterapia, 5 (11%) Gemcitabina + Capecitabina, 2 (4%) Gemcitabina + Nab-Paclitaxel y 1 (2%) mFOLFIRINOX. 30 (66%) completaron el tratamiento quimioterápico adyuvante. Los restantes 16 (34%) no completaron el tratamiento debido a: 10 (62%) presentaron recidiva durante el tratamiento quimioterápico, 4 (25%) presentaron toxicidad grado IV y 2 (13%) fallecieron por causas no relacionadas al cáncer de páncreas. 44 (50%) pacientes recibieron tratamiento radioterápico complementario después de la intervención quirúrgica: 22 (50%) durante el tratamiento quimioterápico, 18 (41%) después del tratamiento quimioterápico, 4 (9%) no asociado a la quimioterapia. Los tratamientos complementarios a la intervención quirúrgica recibidos por los pacientes con cáncer de páncreas resecable se recogen en la siguiente tabla (Tabla 5).

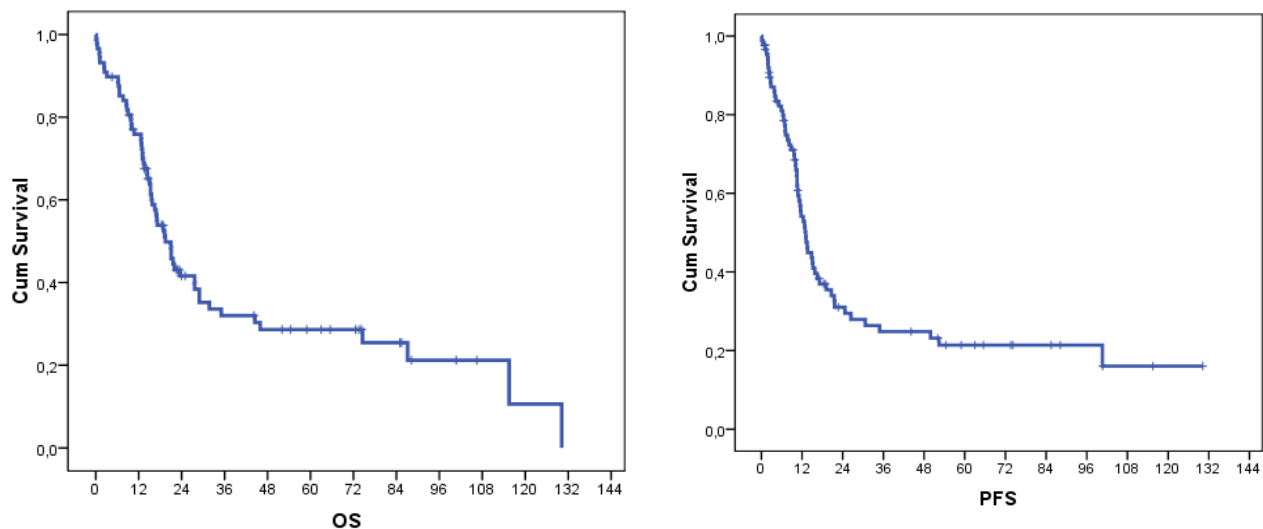
Tratamiento Complementario a la Cirugía		
Quimioterapia Neoadyuvante	Gemcitabina	2 (28.6%)
	Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	4 (57.1%)
	mFOLFIRINOX	1 (14.3%)
Radioterapia	No	45 (51.1%)
	Sí	43 (48.9%)

Momento RT	Previo QT	3 (6.8%)
	Concomitante QT	22 (50%)
	Después QT	19 (43.2%)
Quimioterapia Adyuvante	Gemcitabina	38 (82.6%)
	Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	2 (4.3%)
	mFOLFIRINOX	1 (2.2%)
	Gemcitabina + Capecitabina	5 (10.9%)
Completa Tratamiento Adyuvante	No	16 (34.8%)
	Sí	30 (65.2%)
Causa Fin de Tratamiento	Completa Tratamiento	30 (65.2%)
	Toxicidad	4 (8.7%)
	Recidiva	10 (21.7%)
	Fallecimiento	2 (4.3%)

Tabla 5. Tratamientos complementarios a la intervención quirúrgica recibidos por los pacientes con cáncer de páncreas resecable.

4.2.2 SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP)

La mediana de SG de los pacientes con cáncer de páncreas resecable incluidos en el estudio es de 19.5 meses (EE 2.33; IC 95% 14.90-24.03). La mediana de SLE es de 13 meses (EE 1.10; IC 95% 10.94-15.26). Las curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la SG y a la SLE se recogen en la siguiente figura (Figura 4).



	Tiempo	Eventos acumulados	Función de Supervivencia	95% Intervalo de Confianza		Mediana	95% Intervalo de Confianza	
SG	6 meses	9	90%	81%	95%	19,5	14,9	24,0
	12 meses	21	76%	65%	84%			
	24 meses	48	42%	31%	52%			
SLE	6 meses	16	81%	71%	88%	13,1	10,9	15,3
	12 meses	37	54%	43%	64%			
	24 meses	54	31%	21%	42%			

Figura 4. Las curvas de Kaplan-Meier ilustran la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los pacientes con cáncer de páncreas resecable incluidos en el estudio.

4.2.3 VARIABLES CLÍNICAS

4.2.3.1 Supervivencia global (SG) y Supervivencia libre de progresión (SLP) en función de las variables clínicas.

Se realizó un análisis univariante de supervivencia para variables como el sexo, la edad, el estadio anatomopatológico, la histología, el tabaquismo, el ECOG PS, para valorar si existía relación entre las características de los pacientes y la SG o la SLP.

El análisis univariante de las características clínico-patológicas iniciales indicó que la edad (HR 1.04, IC 95% 1.01-1.07, $P=0.003$), el ECOG PS (HR 2.50, IC 95% 1.47-4.24, $P=0.001$), las comorbilidades medidas según el Índice de Charlson (HR 2.75, IC 95% 1.55-4.91, $P=0.001$) se asocia a una menor SG de estos pacientes, siendo estas asociaciones estadísticamente significativas. Por otro lado, el margen libre (R0) tras la intervención quirúrgica (HR 0.57, IC 95% 0.33-0.99, $P=0.045$) y completar el tratamiento quimioterápico adyuvante (HR 0.30, IC 95% 0.13-0.70, $P=0.006$) se asocian a una mayor SG, siendo estas asociaciones estadísticamente significativas. Además, el margen libre (R0) tras la cirugía y completar el tratamiento quimioterápico adyuvante se asocia a un mayor intervalo de tiempo a la recidiva, presentando una asociación estadísticamente significativa con la SLE. El análisis univariante de las características clínico-patológicas iniciales y su asociación con la SG y de la SLE está recogido en la siguiente tabla (Tabla 6).

VARIABLE	SG				SLE			
	Sig.	HR	Inferior	Superior	Sig.	HR	Inferior	Superior
Mujer	,676	,90	,53	1,50	,739	1,09	,66	1,80
Edad	,003	1,04	1,01	1,07	,431	1,01	,99	1,03
ECOG PS	,001	2,50	1,47	4,24	,081	1,58	,95	2,64
Comorbilidades	,001	2,75	1,55	4,91	,096	1,66	,91	3,00
Tabaco \geq 10p/a	,468	,83	,49	1,39	,775	,93	,56	1,54

Alcohol	,997	1,00	,53	1,89	,702	1,12	,62	2,05
pT	,222	1,56	,76	3,17	,291	1,44	,73	2,85
pN	,519	1,19	,70	2,05	,209	1,40	,83	2,37
Estadio I		referencia				referencia		
Estadio II	,112	2,60	,80	8,47	,154	2,12	,75	5,94
Estadio III	,123	2,61	,77	8,84	,116	2,39	,81	7,10
Localización Cuerpo/cola	,267	1,42	,76	2,66	,296	1,38	,75	2,53
Stent pre-quirúrgico	,219	,69	,38	1,25	,368	,78	,45	1,35
Radioterapia	,090	,64	,38	1,07	,680	,90	,54	1,49
Margen libre (R0)	,045	,57	,33	,99	,001	,41	,24	,70
No Quimioterapia Adyuvante (QT)		referencia				referencia		
No completa QT	,511	,80	,42	1,55	,010	2,29	1,22	4,28
Completa QT	,006	,30	,13	,70	,000	,25	,12	,51

Tabla 6. Análisis univariante de las características clínico-patológicas iniciales y su asociación con la SG y la SLE.

4.2.3.2 Tratamiento quimioterápico adyuvante en pacientes con margen afecto (cirugía R1)

En este apartado, realizamos un análisis de supervivencia en función de la existencia o no de margen quirúrgico afecto (cirugía R1) y su asociación con el tratamiento quimioterápico adyuvante, para evaluar su relación con la SG y la SLE. Los pacientes con margen quirúrgico afecto son los que más se beneficiaron de tratamiento quimioterápico adyuvante, presentando una tendencia a presentar mayor SG respecto a los pacientes con margen quirúrgico afecto que no reciben tratamiento quimioterápico adyuvante (46 meses versus 7 meses). Las curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la relación de recibir tratamiento quimioterápico adyuvante en pacientes margen afecto con la SG se recogen en material suplementario (Figura-Suplemento 1).

Respecto a la SLE, los pacientes con margen quirúrgico afecto son los que más se beneficiaron de tratamiento quimioterápico adyuvante, presentando una tendencia a presentar una mayor SLE respecto a los pacientes con margen quirúrgico afecto que no reciben tratamiento quimioterápico adyuvante (35 meses versus 3 meses). Las curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la relación de recibir tratamiento radioterápico complementario en pacientes margen afecto con la SLE se recogen en material suplementario (Figura-Suplemento 2).

4.2.3.3 Tratamiento radioterápico complementario en pacientes con margen afecto (cirugía R1)

A continuación, realizamos un análisis de supervivencia en función de la existencia o no de margen quirúrgico afecto (cirugía R1) y su asociación con el tratamiento radioterápico complementario, para evaluar su relación con la SG y la SLE. Los pacientes con margen quirúrgico afecto son los que más se beneficiaron de tratamiento radioterápico complementario, presentando una tendencia a una mayor SG respecto a los pacientes con margen quirúrgico afecto que no reciben tratamiento radioterápico complementario (115,5 meses versus 18,9 meses). Las curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la relación de recibir tratamiento radioterápico complementario en pacientes margen afecto con la SG se recogen en material suplementario (Figura-Suplemento 3).

Respecto a la SLE, los pacientes con margen quirúrgico afecto son los que más se benefician de tratamiento radioterápico complementario, presentando una tendencia a presentar mayor SLE respecto a los pacientes con margen quirúrgico afecto que no reciben tratamiento radioterápico complementario (34,9 meses versus 30,7 meses). Las curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la relación de recibir tratamiento radioterápico complementario en pacientes margen afecto con la SLE se recogen en material suplementario (Figura-Suplemento 4).

4.2.4 MARCADORES TUMORALES

Nuestro objetivo es examinar el potencial de los niveles de respuesta inflamatoria sistémica como marcadores medibles en suero para observar su valor pronóstico en el cáncer de páncreas resecable. Habitualmente en la práctica clínica, se miden en el suero de estos pacientes otras moléculas como el CEA y el CA 19-9. La valoración de los niveles de estos marcadores en suero de pacientes se realizó por el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario La Princesa, como parte de la actividad asistencial de estos pacientes. En nuestro estudio, evaluamos los valores séricos de estos marcadores empleados en la práctica clínica diaria, antes y después de la cirugía, para compararlos posteriormente con los marcadores de respuesta inflamatoria sistémica disponibles en el análisis de sangre (neutrófilos, monocitos, linfocitos y plaquetas). La fecha de valoración de los marcadores tumorales se correspondía con la de los neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas. Las variables analíticas recogidas para su valoración como factor pronóstico han sido recogidas en 67 pacientes previo a la intervención quirúrgica, definido como 1 semana antes, y un segundo valor 30 días después de la cirugía. Inicialmente, recogimos los valores correspondientes a las muestras pre-quirúrgicas y después las post-quirúrgicas.

4.2.4.1 Niveles séricos de CEA y CA 19-9 antes y después de la intervención quirúrgica

La mediana del marcador tumoral CEA antes y después de la cirugía es de 3.47 ng/mL y 2.43 ng/mL, respectivamente; la mediana del CA 19-9 antes y después de la intervención es de 103.9 U/mL y 13.65 U/mL, respectivamente. La distribución de los marcadores tumorales se recoge en la siguiente figura (Figura 5). Como puede observarse en la Figura 5, los niveles de los marcadores tumorales disminuyen tras la intervención quirúrgica.

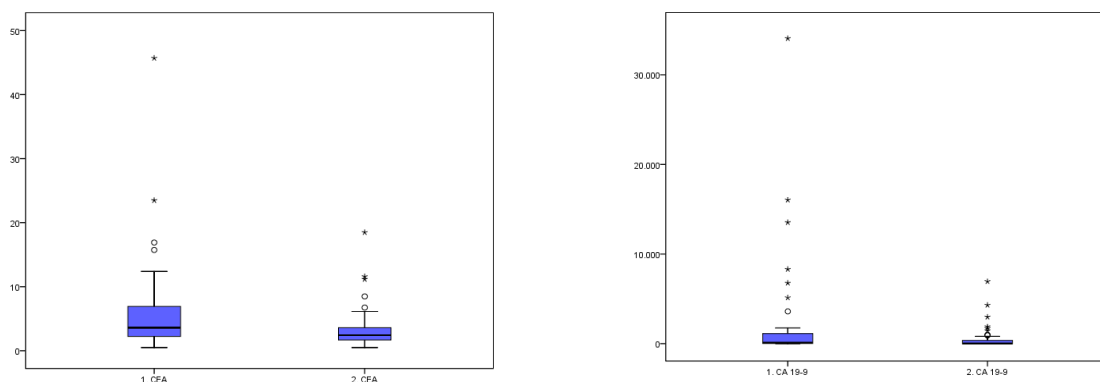


Figura 5 . Diagramas de caja de la distribución correspondientes a los marcadores tumorales CEA y CA 19-9 pre-quirúrgico (1) y post-quirúrgico (2).

Se observa un descenso del CEA y del CA 19-9 después de la intervención quirúrgica, y estas diferencias son estadísticamente significativas: CEA ($P < 0.001$) y el CA 19-9 ($P < 0.001$). Los marcadores tumorales se recogen en la siguiente tabla (Tabla 7).

Marcadores Tumorales				
Marcadores		Pre-Quirúrgico	Post-Quirúrgico	P-Valor
CEA	Media ± Desviación	9.07 ± 28.77	3.21 ± 2.97	<0.001
	Mediana (p25-p75)	3.47 (2.22 - 6.7)	2.43 (1.69 - 3.48)	
	Rango	0.5 - 221.91	0.5 - 18.48	
CA 19-9	Media ± Desviación	1695.07 ± 4941.35	3770.04 ± 26300.09	<0.001
	Mediana (p25-p75)	103.9 (19.99 - 1114)	13.65 (5.63 - 357.73)	
	Rango	2 - 34063	2 - 207330	

Tabla 7. Marcadores tumorales recogidos antes y después de la intervención quirúrgica para su evaluación como factor pronóstico.

4.2.4.2 SG y SLE en función de los niveles de CEA y CA 19-9

Evaluamos la asociación entre los niveles tumorales y la SG y la SLE, primero de forma cuantitativa y después dividiendo la distribución en cuartiles. El análisis univariante de la relación de los niveles séricos pre-quirúrgicos de CEA y CA 19-9 con la evolución de la enfermedad se recogen en la siguiente tabla (Tabla 8). Observamos una asociación del CA 19-9 cuantitativo pre-tratamiento con la SG y la SLE.

VARIABLE	SG				SLE			
	Sig.	HR	Inferior	Superior	Sig.	HR	Inferior	Superior
CEA	,406	,99	,98	1,01	,376	,99	,98	1,01
CA 19-9	,047	1,00	1,00	1,00	,001	1,00	1,00	1,00

Tabla 8. Análisis univariante de los marcadores tumorales y su asociación con la SG y la SLE.

Hemos valorado las diferencias en SG y SLE por cuartiles del CEA y del CA 19-9 para evaluar si el efecto de asociación es claramente lineal o podemos definir un punto de corte que se asocie con menor supervivencia. No encontramos diferencias en SG al valorar por cuartiles el CEA y el CA 19-9; sí se observan diferencias en SLE al valorar por cuartiles para el CA 19-9, y no para el CEA. Se observa para CA 19-9 que el cuartil 4 tiene claramente un peor comportamiento en cuanto a SG y SLE. Se recogen las curvas de Kaplan-Meier de la relación con la SG y la SLE de los marcadores tumorales CEA y CA 19-9 en el material suplementario (Figura-Suplemento 5 y 6, respectivamente).

4.2.4.3 Niveles post-quirúrgicos de CA 19-9 con la respuesta al tratamiento quimioterápico adyuvante

Hemos observado que los pacientes que completan el tratamiento quimioterápico tienen menor riesgo de recidiva frente a los que no lo completan, de manera estadísticamente significativa (HR 0.30, IC 95% 0.13-0.70, $P=0.006$). Por ello, analizamos si existen diferencias entre los niveles séricos del marcador tumoral CA 19-9 y la evolución oncológica de los pacientes dependiendo de si han completado el tratamiento quimioterápico adyuvante, si no completa el tratamiento quimioterápico adyuvante o si no lo realiza.

No se observa una asociación clínica ni estadísticamente significativa entre el valor de CA 19-9 y completar el tratamiento quimioterápico; es decir, que los pacientes que no completan el tratamiento quimioterápico o no lo realizan, no presentan cambios analíticos cuantitativos del CA 19-9. El análisis de la asociación entre CA 19-9 y el recibir tratamiento quimioterápico adyuvante se recoge en la siguiente tabla (Tabla 9). La distribución del CA 19-9 entre los grupos se recoge en la siguiente figura (Figura 6).

		No completa quimioterapia (QT)	Completa QT	No hace QT	P-valor
CA 19-9	N	13	26	28	0,150
	Media \pm Desviación	2953.11 \pm 9360.94	1521.41 \pm 4056.39	1272.23 \pm 2128.01	
	Mediana (p25-p75)	103.9 (15.9 - 761.55)	60.9 (12.58 - 484.9)	356.65 (41.51 - 1282)	
	Rango	2 - 34063	2 - 16035	3.83 - 8306	

Tabla 9. Análisis univariante sobre la asociación del CA 19-9 y recibir tratamiento quimioterápico adyuvante.

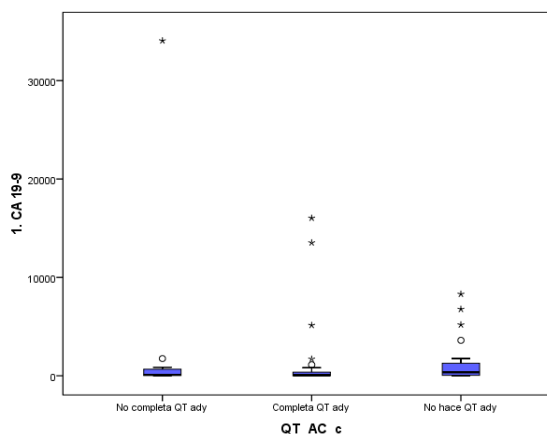


Figura 6. Diagrama de caja de la distribución correspondientes al marcador tumoral CA 19-9 en relación a recibir tratamiento con quimioterapia (QT) adyuvante (ady).

4.2.5 NIVELES SÉRICOS DE NEUTRÓFILOS, LINFOCITOS, MONOCITOS, HEMOGLOBINA Y PLAQUETAS

En este apartado, analizamos los valores de los neutrófilos, monocitos y linfocitos antes y después de la intervención quirúrgica; también evaluamos otros parámetros analíticos de interés como la Hemoglobina y las Plaquetas. Inicialmente, recogimos los valores correspondientes a las muestras pre-quirúrgicas y después las post-quirúrgicas. La fecha de valoración de los neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas, se correspondían con la de los marcadores tumorales.

La valoración de los niveles de estos marcadores en suero de pacientes se realizó por el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario La Princesa, como parte de la actividad asistencial de estos pacientes. La mediana de neutrófilos antes de la intervención es de 4.86 mm/m³ y después de 4.23 mm/m³; las plaquetas de 251 mil/mm³ y de 316 mil/mm³, respectivamente; los linfocitos de 1.75 mm/m³ y 1.97 mm/m³, respectivamente; y los monocitos de 0.6 mm/m³ antes y después de la cirugía. La media de Hemoglobina antes de la

cirugía es de 12.9 mg/dL y 12.11mg/dL posteriormente. La distribución de los marcadores de inflamación sistémica se recoge en la siguiente figura (Figura 7). Observamos que los linfocitos presentan una discreta variación antes y después de la intervención quirúrgica.

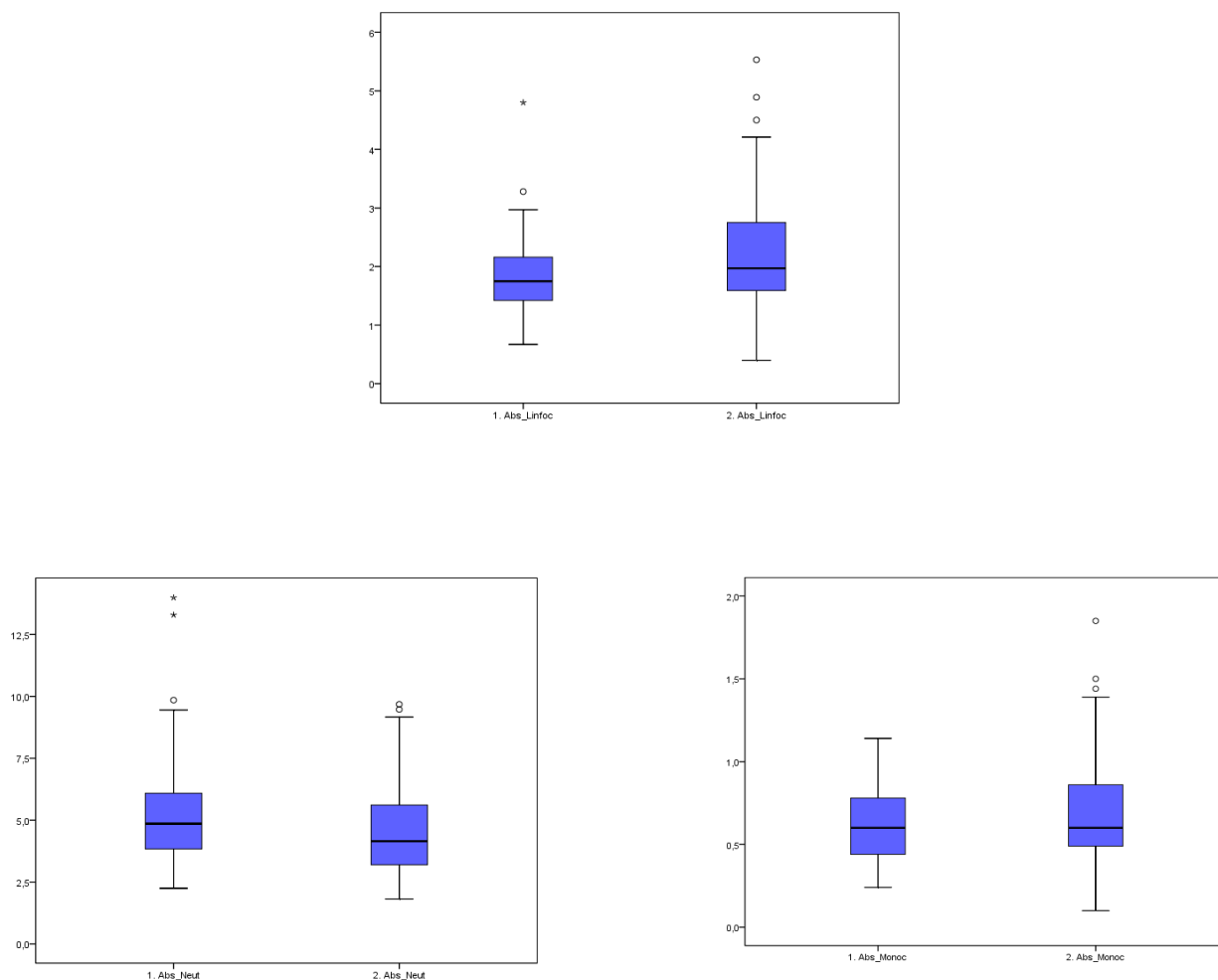


Figura 7. Diagramas de cajas de la distribución correspondiente a los valores analíticos de los marcadores de respuesta inflamatoria: Linfocitos (Abs_Linfoc), Neutrófilos (Abs_Neut) y Monocitos (Abs_Monoc).

La distribución de la Hemoglobina y las plaquetas se recoge en la siguiente figura (Figura 8). Observamos que tanto la hemoglobina como las plaquetas presentan un incremento después de la intervención quirúrgica.

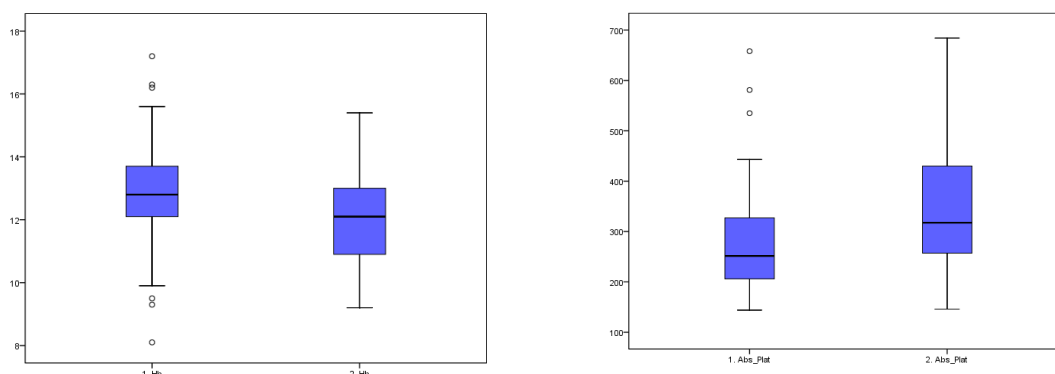


Figura 8. Diagramas de cajas de la distribución correspondiente a los valores analíticos de la Hemoglobina (Hb) y las Plaquetas (Abs_Plat).

Se observa un incremento postquirúrgico estadísticamente significativo de la hemoglobina ($P=0.002$), plaquetas ($P<0.001$), neutrófilos ($P=0.027$) y linfocitos ($P=0.022$). Los neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas se recogen en la siguiente tabla (Tabla 10).

Variables Analíticas				
Marcadores		Pre-Quirúrgico	Post-Quirúrgico	<i>P</i> -Valor
Hemoglobina	Media ± Desviación	12.9 ± 1.68	12.11 ± 1.42	0.002
	Rango	8.1 - 17.2	9.2 - 15.4	
Neutrófilos	Media ± Desviación	5.32 ± 2.22	57.08 ± 429.48	0.027
	Mediana (p25-p75)	4.86 (3.83 - 6.12)	4.23 (3.2 - 5.91)	
	Rango	2.25 - 13.99	1.82 - 9.68	
Plaquetas	Media ± Desviación	275.79 ± 100.77	346.52 ± 126.55	<0.001
	Mediana (p25-p75)	251 (206 - 327)	316 (249 - 430)	
	Rango	144 - 658	146 - 684	
Monocitos	Media ± Desviación	0.63 ± 0.22	0.68 ± 0.31	0.162
	Mediana (p25-p75)	0.6 (0.44 - 0.78)	0.6 (0.49 - 0.86)	

	Rango	0.24 - 1.14	0.1 - 1.85	
Linfocitos	Media \pm Desviación	1.85 \pm 0.67	2.16 \pm 1.04	0.022
	Mediana (p25-p75)	1.75 (1.41 - 2.16)	1.97 (1.59 - 2.75)	
	Rango	0.67 - 4.8	0.4 - 5.53	

Tabla 10. Niveles séricos de hemoglobina, neutrófilos, plaquetas, monocitos y linfocitos antes y después de la intervención quirúrgica para su evaluación como factor pronóstico.

4.2.5.2 SG y SLE en función de los niveles neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas

Evaluamos la asociación entre los niveles séricos prequirúrgicos y la SG y la SLE, primero de forma cuantitativa y después dividiendo la distribución en cuartiles. El análisis univariante de la relación de los niveles séricos pre-quirúrgicos de neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas con la evolución de la enfermedad se recogen en la siguiente tabla (Tabla 11). Observamos una asociación de los linfocitos con la SG y la SLE; y una asociación de los neutrófilos con la SLE.

VARIABLE	SG				SLE			
	Sig.	HR	Inferior	Superior	Sig.	HR	Inferior	Superior
Neutrófilos	,916	1,01	,88	1,15	,004	1,20	1,06	1,36
Linfocitos	,020	,51	,29	,90	,003	,41	,23	,73
Monocitos	,894	,91	,22	3,68	,361	1,82	,50	6,54
Hemoglobina	,654	1,05	,85	1,30	,586	,95	,77	1,16
Plaquetas	,459	1,00	,99	1,00	,401	1,00	1,00	1,00

Tabla 11. Análisis univariante de los neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas y su asociación con la SG y la SLE.

Valoramos a continuación las diferencias en SG y SLE por cuartiles de los marcadores séricos. El cuartil 2 de la hemoglobina es el que presenta una tendencia a mejor supervivencia tanto en SG como SLE. Las plaquetas, los neutrófilos y los monocitos no presentan diferencias por cuartiles. Respecto a los linfocitos, se observa una tendencia a mayor supervivencia para el cuartil 4. Respecto a la SLE, no se observan diferencias estadísticamente significativas para la hemoglobina, las plaquetas, los neutrófilos y los monocitos; sí se observan diferencias para los linfocitos. Se recogen en el material suplementario las curvas de Kaplan-Meier de la relación con la SG y la SLE de la hemoglobina (Figura-Suplemento 7), las plaquetas (Figura-Suplemento 8), los neutrófilos (Figura-Suplemento 9), los linfocitos (Figura-Suplemento 10) y los monocitos (Figura-Suplemento 11).

4.2.6 ÍNDICES DE INFLAMACIÓN (IRIS, INL y IPL)

4.2.6.1 IRIS, INL y IPL antes y después de la intervención quirúrgica

En este apartado, analizamos los índices de respuesta inflamatoria IRIS, INL y RPL antes y después de la intervención quirúrgica. Inicialmente, recogimos los valores correspondientes a las muestras pre-quirúrgicas y después las post-quirúrgicas. La fecha de valoración de los parámetros necesarios para calcular estos índices, se correspondían con la de los marcadores tumorales.

Los índices se han calculado con los niveles de neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas obtenidos del suero de pacientes que habían sido analizados por el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario La Princesa, como parte de la actividad asistencial de estos pacientes. La mediana del INL pre-quirúrgico es de 2.61, y del post-quirúrgico de 2.08. La mediana del IPL es de 155.45 pre-quirúrgico y de 153.94 post-quirúrgico. Finalmente, la mediana de IRIS antes y después de la cirugía es de 1.52 y 1.2, respectivamente. La distribución de los

marcadores de inflamación sistémica se recoge en la siguiente figura (Figura 9). Observamos que el INL y el IRIS presentan una disminución antes y después de la intervención quirúrgica.

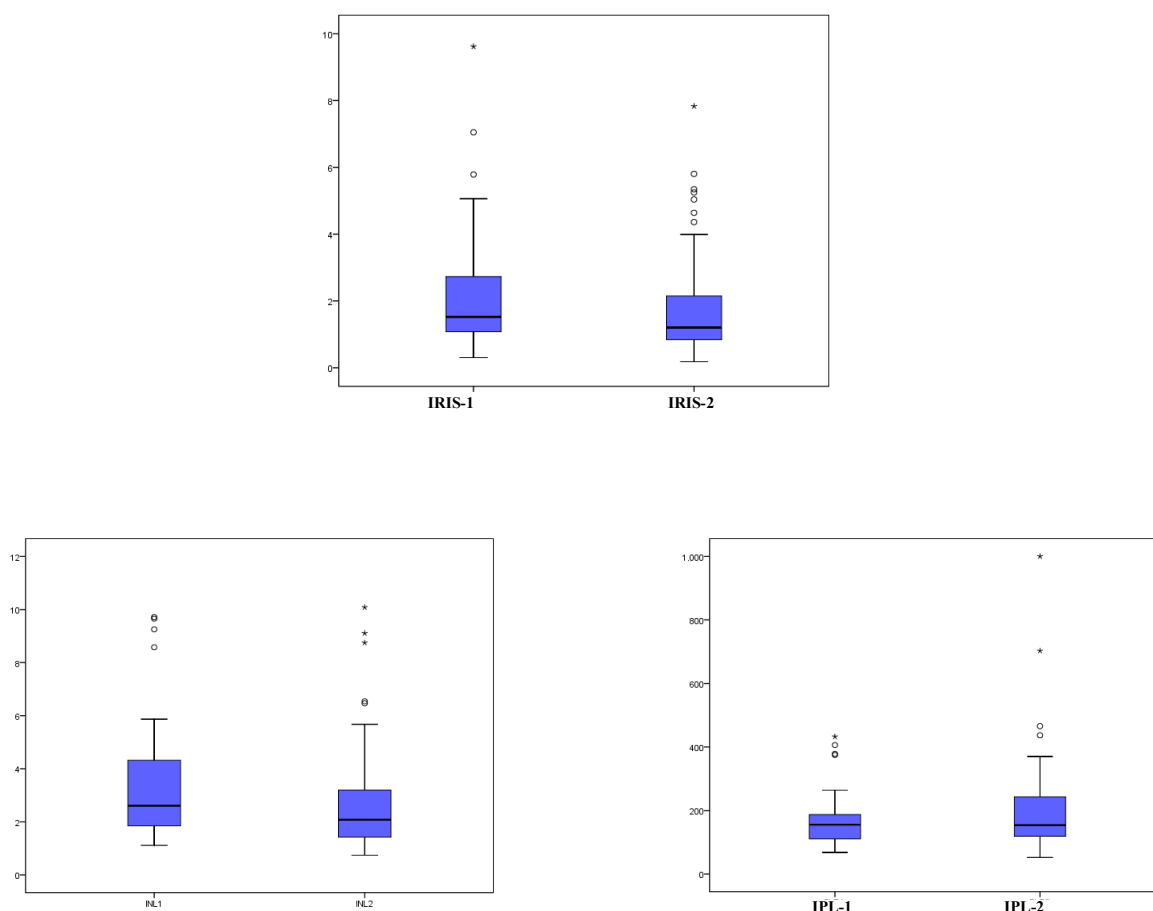


Figura 9. Diagramas de caja de la distribución correspondiente a INL, IPL e IRIS pre-quirúrgico (1) y post-quirúrgico (2).

No se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores pre-quirúrgicos de los post-quirúrgicos de forma cuantitativa: INL ($P=0.064$), RPL ($P=0.054$) e IRIS ($P=0.181$). Los valores de INL, IPL e IRIS antes y después de la intervención quirúrgica se recogen en la siguiente tabla (Tabla 12).

Variables Analíticas				
Marcadores		Pre-Quirúrgico	Post-Quirúrgico	P-Valor
INL	Media ± Desviación	3.29 ± 1.97	2.71 ± 2	0.064
	Mediana (p25-p75)	2.61 (1.85 - 4.33)	2.08 (1.4 - 3.24)	
	Rango	1.12 - 9.72	0.74 - 10.08	
IPL	Media ± Desviación	164.53 ± 77.52	202.28 ± 148.21	0.054
	Mediana (p25-p75)	155.45 (110.01 - 188.27)	153.94 (116.35 - 245.48)	
	Rango	67.92 - 432.39	52.56 - 1000	
IRIS	Media ± Desviación	2.16 ± 1.69	1.8 ± 1.5	0.181
	Mediana (p25-p75)	1.52 (1.06 - 2.76)	1.2 (0.84 - 2.15)	
	Rango	0.3 - 9.62	0.18 - 7.83	

Tabla 12. Índice Neutrófilo-Linfocito (INL), Índice Plaqueta-Linfocito (IPL) e Índice de Respuesta Inflamatoria Sistémica (IRIS) antes y después de la intervención quirúrgica.

4.2.6.2 SG y SLE en función de INL, IPL e IRIS

Evaluamos si existe asociación entre INL, IPL e IRIS antes de la intervención quirúrgica y su relación con la SG y la SLE. El análisis se ha realizado excluyendo los 7 pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico neoadyuvante. El análisis univariante de la relación de INL, RPL e IRIS con la evolución de la enfermedad se recoge en la siguiente tabla (Tabla 13). Observamos una asociación de INL, IPL e IRIS con la SLE.

VARIABLE	SG				SLE			
	Sig.	HR	Inferior	Superior	Sig.	HR	Inferior	Superior
INL	,05	1,14	1,00	1,30	,000	1,34	1,18	1,52
IPL	,18	1,00	1,00	1,01	,18	1,01	1,00	1,01
IRIS	,16	1,11	,96	1,29	,000	1,40	1,20	1,64

Tabla 13. Análisis univariante de INL, IPL e IRIS y su asociación con la SG y la SLE.

Hemos valorado las diferencias en SG y SLE por cuartiles del INL, IPL e IRIS para evaluar si existen diferencias. Se ha observado que no existen diferencias en SG al valorar por cuartiles el INL, el IPL y el IRIS. En cambio, sí se observan diferencias en SLE al valorar por cuartiles para el INL, IPL y el IRIS. Se recogen en el material suplementario las curvas de Kaplan-Meier de la relación con la SG y la SLE del INL (Figura-Suplemento 12), IPL (Figura-Suplemento 13) y IRIS (Figura-Suplemento 14).

4.2.6.3 Relación de los niveles pre-quirúrgicos de INL, IPL e IRIS con la respuesta al tratamiento quimioterápico adyuvante

Previamente, hemos observado que los pacientes que completan el tratamiento quimioterápico tienen menor riesgo de recidiva frente a los que no lo completan, de manera estadísticamente significativa (HR 0.30, IC 95% 0.13-0.70, $P=0.006$). Por ello, analizamos si existen diferencias entre INL, IPL e IRIS y la evolución oncológica de los pacientes dependiendo de si han completado el tratamiento quimioterápico adyuvante, si no completa el tratamiento quimioterápico adyuvante o si no lo realiza.

A diferencia de con CA 19-9, se observa una asociación clínica y estadísticamente significativa entre el valor cuantitativo de INL, IPL e IRIS y completar el tratamiento quimioterápico; es decir, que los pacientes que no completan el tratamiento quimioterápico o no lo realizan, presentan cambios analíticos de INL, IPL e IRIS relacionados con su evolución. El análisis de la asociación entre INL, IPL e IRIS y el recibir tratamiento quimioterápico adyuvante se recoge en la siguiente tabla (Tabla 14). La distribución de INL, IPL e IRIS entre los grupos se recoge en la siguiente figura (Figura 10).

		No completa QT	Completa QT	No hace QT	p-valor
INL	N	14	25	27	0,006
	Media ± Desviación	3.67 ± 2.18	2.39 ± 1.06	3.92 ± 2.25	
	Mediana (p25-p75)	3.28 (2.32 - 4.36)	1.96 (1.66 - 2.91)	3.41 (2.26 - 4.91)	
	Rango	1.12 - 9.72	1.27 - 5.78	1.32 - 9.66	
IPL	N	14	25	27	0,039
	Media ± Desviación	166.27 ± 70.81	141.36 ± 71.33	185.09 ± 82.84	
	Mediana (p25-p75)	156.39 (118.41 - 197.6)	122.35 (98.11 - 175.2)	174.49 (129.11 - 221.5)	
	Rango	88.45 - 374.73	67.92 - 406.17	69.16 - 432.39	
IRIS	N	14	25	27	0,051
	Media ± Desviación	2.69 ± 2.27	1.58 ± 1.1	2.42 ± 1.69	
	Mediana (p25-p75)	2.26 (1.36 - 3.42)	1.17 (0.85 - 1.74)	1.96 (1.19 - 3.2)	
	Rango	0.3 - 9.62	0.42 - 4.59	0.67 - 7.05	

Tabla 14. Análisis univariante sobre la asociación del INL, IPL e IRIS y recibir tratamiento quimioterápico (QT) adyuvante.

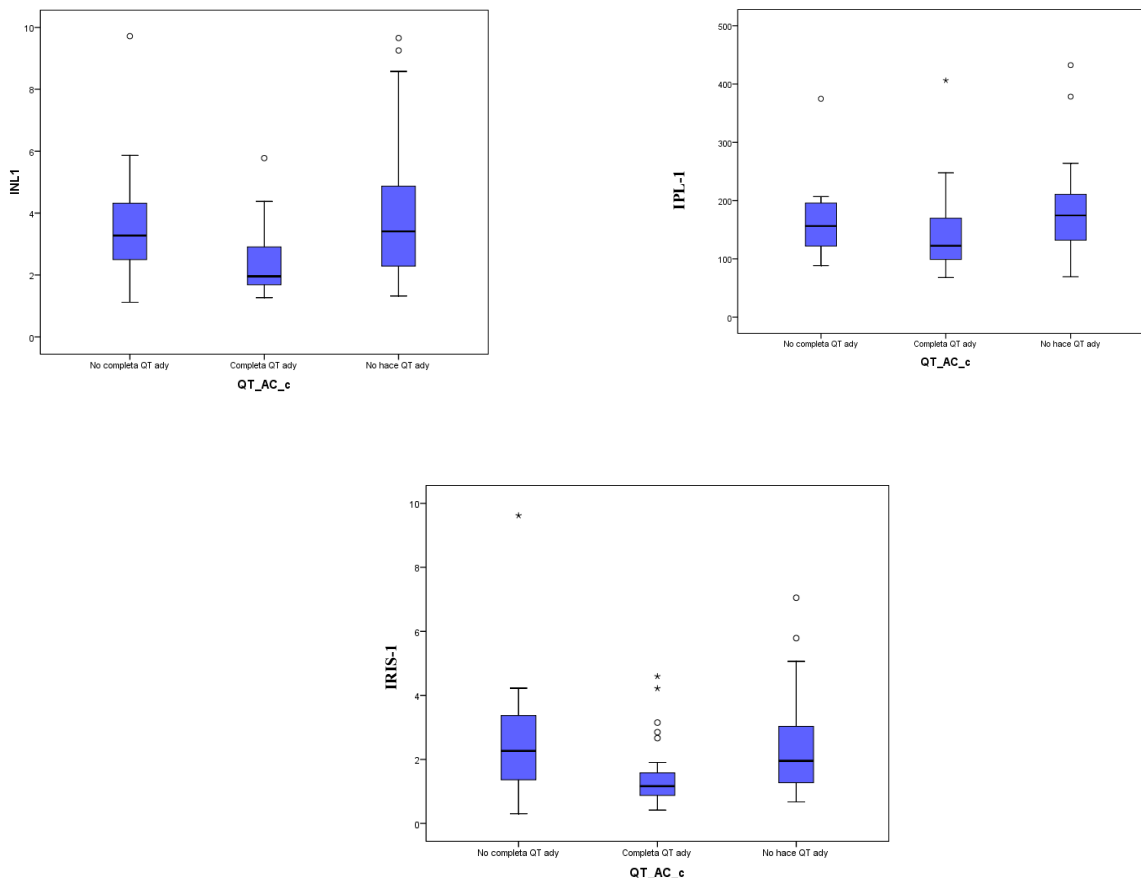
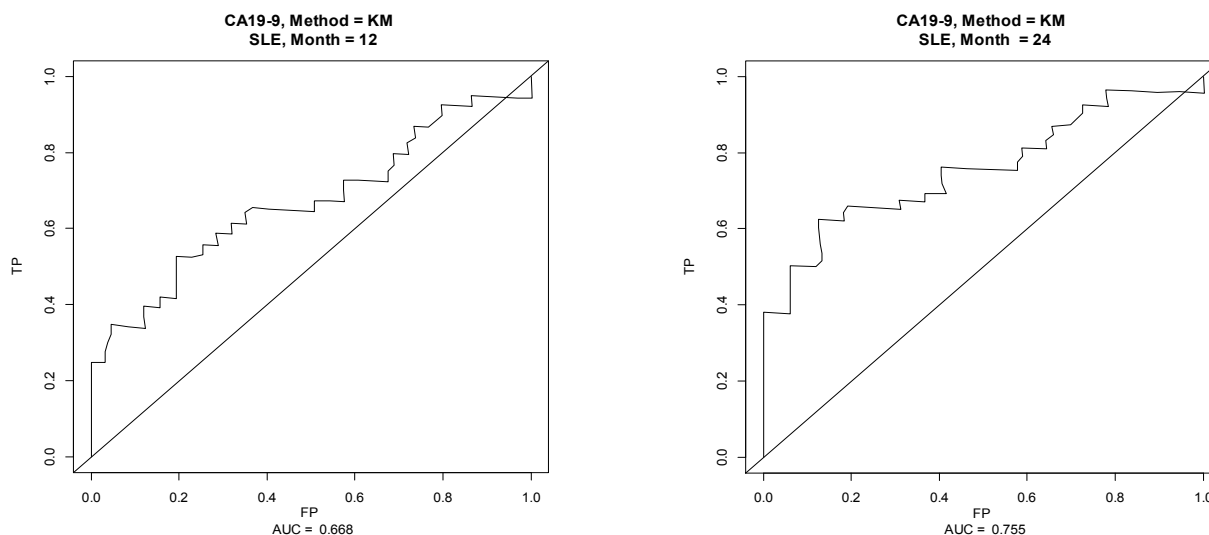


Figura 10. Diagrama de caja de la distribución correspondientes INL, IPL e IRIS en relación a recibir tratamiento con quimioterapia (QT) adyuvante (ady).

4.2.7 CAPACIDAD PREDICTIVA EVALUADA MEDIANTE CURVAS ROC DEPENDIENTES DEL TIEMPO

Ante los resultados previamente descritos tanto de forma cuantitativa como por cuartiles, para poder determinar la capacidad predictiva de los marcadores tumorales, los niveles séricos y los índices de inflamación en este estudio se han utilizado las curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*). De este modo, hemos obtenido el área bajo la curva ROC a 12 y 24 meses y se han calculado cuando el área obtenida era >0.6 , los puntos de corte con mejor capacidad discriminante, es decir, aquellos que maximizan S y E utilizando el Índice de Youden (sensibilidad + especificidad - 1). El objetivo primario era la SLE, el secundario la SG.

Como hemos revisado en la introducción (apartado 1.5.1.1), en los pacientes con cáncer de páncreas potencialmente resecable se ha observado que un valor de CA 19-9 ≥ 1000 podría ser de mal pronóstico y éste sería el punto de corte utilizado para decisiones quirúrgicas. Al realizar el análisis en nuestros pacientes, se observó un área bajo la curva a los 24 meses de 0.755, con un punto de corte de 107.9 U/mL, ofreciendo una sensibilidad del 62.4% y una especificidad del 87.5%, siendo este punto de corte distinto al utilizado en la práctica clínica habitual. Se evaluó también el marcador tumoral CEA, donde no se observaron valores de área bajo la curva superiores a 0.6, por lo que no se ha incluido en el resto del análisis. Se recoge la curva ROC del CA 19-9 en la siguiente figura y la estimación del punto de corte (Figura 11).

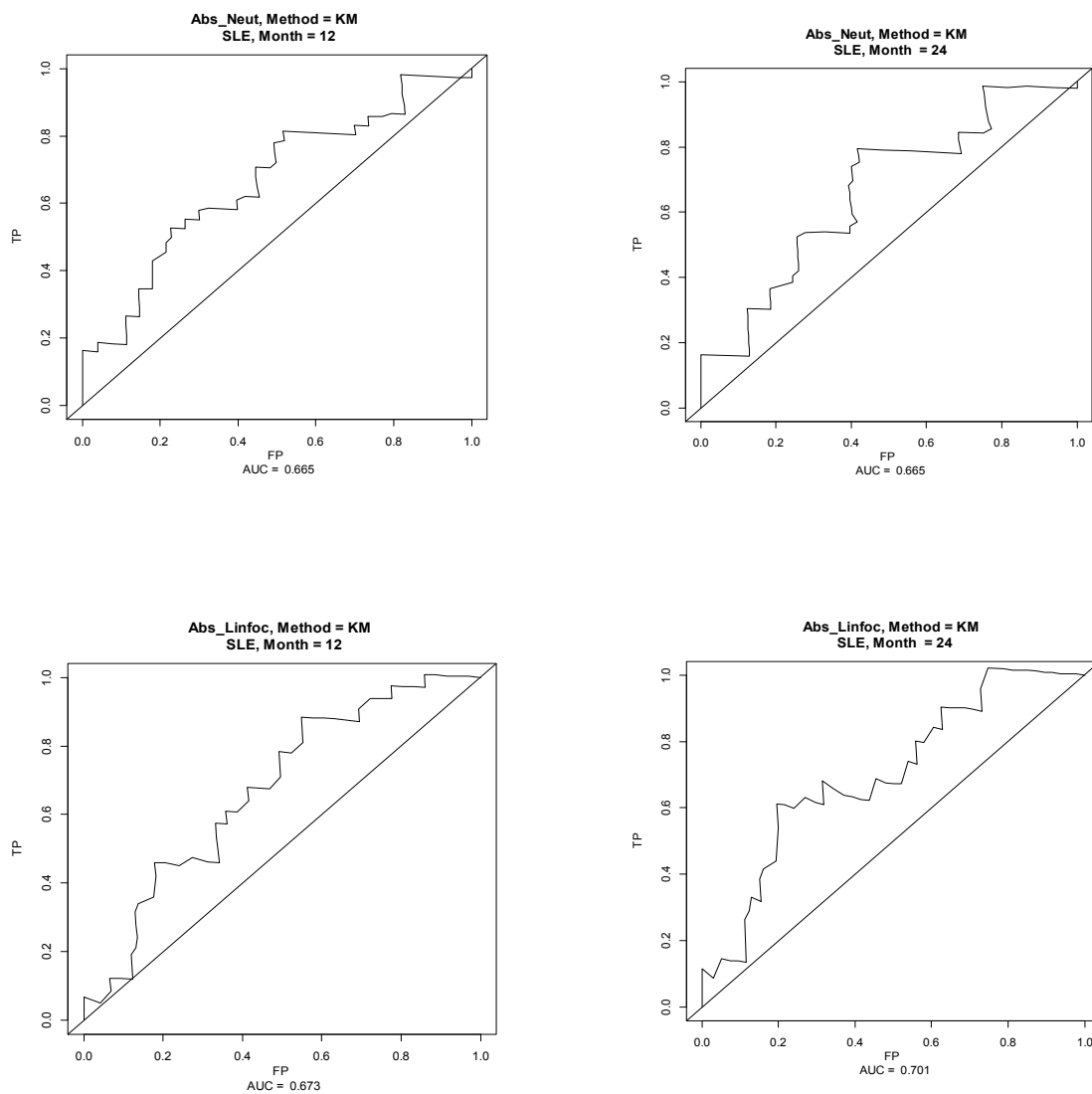


	Área Bajo la Curva		Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad	Índice de Youden
	12 meses	24 meses				
CEA	0,555	0,489				
CA199	0,68	0,755	107.9	62.4%	87.5%	0.499

Figura 11. Curva ROC a los 12 y 24 meses del CA 19-9. Estimación del punto de corte seleccionado por sensibilidad > 80% para el CA 19-9.

Mediante las curvas ROC, hemos determinado el punto de corte de la escala continua de los neutrófilos y los linfocitos, en el que se alcanza la mayor sensibilidad y especificidad para evaluar su capacidad discriminativa en cuanto al pronóstico. Para los neutrófilos, se observó un área bajo la curva de 0.665 a los 24 meses, con un punto de corte de 3.95 mm/m³, ofreciendo una sensibilidad del 79.6% y una especificidad del 58.5%. Los linfocitos presentaron un área bajo la curva de 0.701 a los 24 meses, con un punto de corte de 2.05 mm/m³, ofreciendo una sensibilidad del 61.1% y una especificidad del 80.5%. Dada la ilustración por cuartiles de los linfocitos y de la curva ROC a los 24 meses, la relación de la supervivencia es inversa, por lo que valores más bajos se asocian con peor pronóstico. Se recogen las curvas ROC de la neutrófilos y linfocitos y el área bajo la curva, los puntos de corte, la sensibilidad y

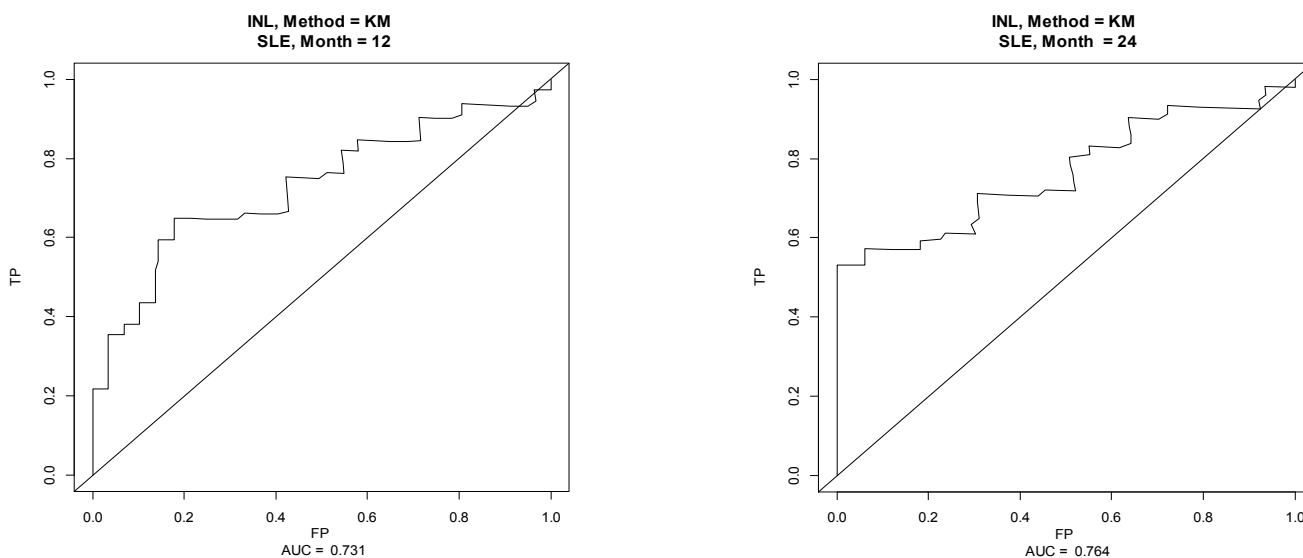
especificidad de los marcadores en la siguiente figura (Figura 12). La hemoglobina, las plaquetas y los monocitos no presentaron valores de área bajo la curva superiores a 0.6, por lo que no se han incluido en el resto del análisis.

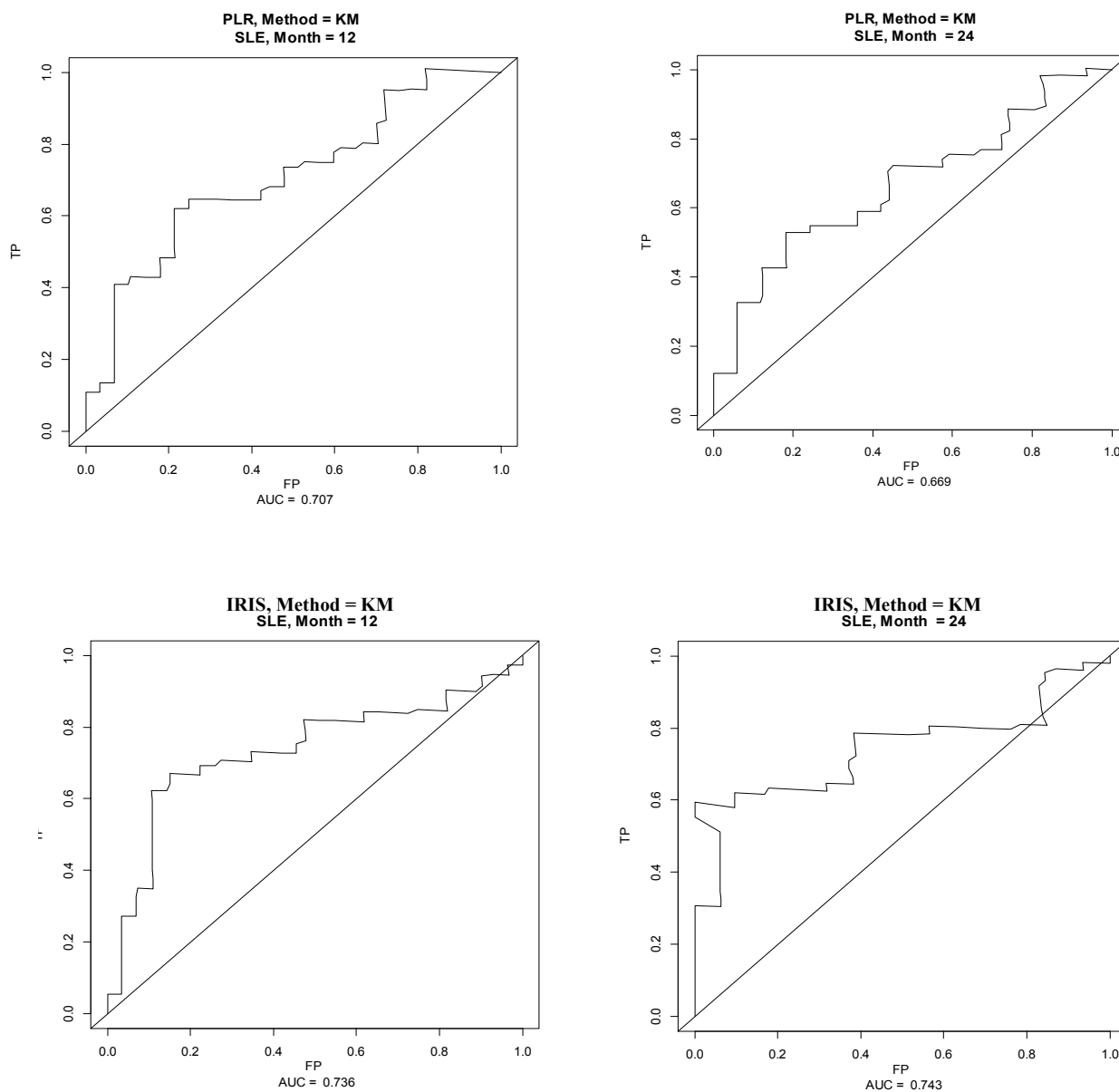


	Área Bajo la Curva		Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad	Índice de Youden
	12 meses	24 meses				
Neutrófilos	0.665	0.665	3.95	79.6%	58.5%	0.380
Plaquetas	0.579	0.502				
Monocitos	0.593	0.561				
Linfocitos	0.673	0.701	2.05	61.1%	80.5%	0.416
Hemoglobina	0.434	0.568				

Figura 12. Curva ROC a los 12 y 24 meses de los neutrófilos y los linfocitos. Estimación del punto de corte seleccionado por Índice de Youden.

Hemos determinado el punto de corte de la escala continua del INL, IPL e IRIS en el que se alcanza la mayor sensibilidad y especificidad para evaluar su capacidad discriminativa en cuanto al pronóstico. Para el INL, se observó el mayor área bajo la curva de los marcadores a estudio siendo de 0.764 a los 24 meses, con un punto de corte de 3.26, ofreciendo una sensibilidad del 53.2% y una especificidad del 100%. Para el IPL, se observó un área bajo la curva de 0.707 a los 12 meses, con un punto de corte de 164.66, ofreciendo una sensibilidad del 62% y una especificidad del 78.8%. Respecto al IRIS, se observó un área bajo la curva de 0.743 a los 24 meses, con un punto de corte de 1.82, ofreciendo una sensibilidad del 59.3% y una especificidad del 100%. Se recogen las curvas ROC del INL, IPL e IRIS en la siguiente figura y la estimación del punto de corte (Figura 13).





	Área Bajo la Curva		Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Índice de Youden
	12 meses	24 meses				
INL	0.731	0.764	3.26	53.2%	100%	0.532
IPL	0.707	0.669	164.66	62%	78.8%	0.408
IRIS	0.736	0.743	1.82	59.3%	100%	0.593

Figura 13. Curvas ROC a los 12 y 24 meses del INL, IPL e IRIS y la estimación del punto de corte seleccionado por Índice de Youden.

4.2.7.1 Análisis de supervivencia para los puntos de corte

Hemos evaluado la SLE y la SG para el punto de corte utilizado en la práctica clínica de CA 19-9 ≥ 37 U/mL. Además, una vez obtenido el punto de corte para el CA 19-9 donde presenta mayor sensibilidad y especificidad, se estudió el valor pre-quirúrgico como factor pronóstico para su comparación. Se estimó la SLE y la SG mediante Kaplan-Meier, separando a los pacientes en dos grupos: los pacientes con niveles superiores al punto de corte, y los pacientes con niveles inferiores.

Al realizar el análisis de supervivencia utilizando el punto de corte utilizado en la práctica clínica de CA 19-9 ≥ 37 U/mL, observamos que los pacientes con niveles superiores a 37 U/mL presentan una menor SG clínica y estadísticamente no significativas (21 meses versus 18 meses respectivamente, HR 1.47, IC 95% 0.756-2.896, $P= 0.253$). En cambio, se observa que los pacientes con un CA 19-9 <37 U/mL pre-quirúrgico presentan un mayor intervalo de tiempo a la recidiva respecto a los que presentan valores superiores (23 meses versus 11 meses respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (HR 2.54, IC 95% 1.22-5.30, $P=0.013$). La SLE y la SG para el punto de corte utilizado en la práctica clínica de CA 19-9 ≥ 37 U/mL se recoge en la siguiente figura (Figura 14).

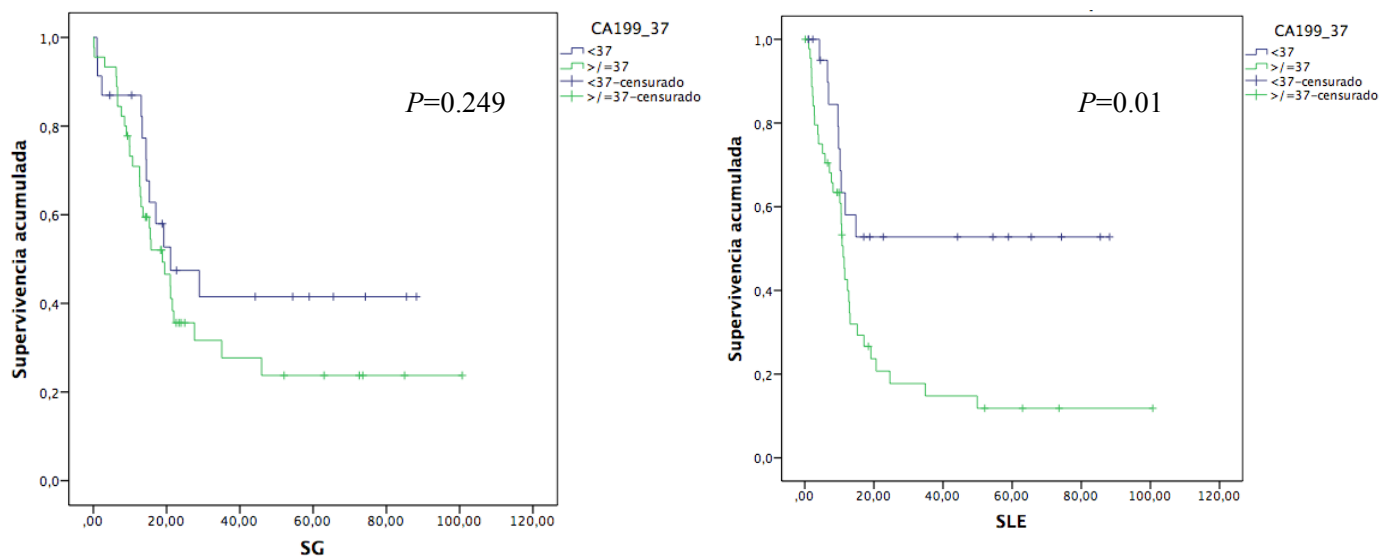


Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del CA 19-9: 37 U/mL.

Al realizar el análisis de supervivencia utilizando el punto de corte óptimo obtenido en nuestro estudio, observamos que los pacientes con niveles de CA 19-9 ≥ 107.9 U/mL presentan una menor SG (15.5 meses versus 29 respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (HR 1.85, IC 95% 0.997-3.434, $P=0.05$). Además, se observa que los pacientes con CA 19-9 <107.9 pre-quirúrgico presentan un mayor intervalo de tiempo a la recidiva respecto a los que presentan valores superiores del marcador tumoral (20.6 meses versus 10 meses respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (HR 2.80, IC 95% 1.518-5.2, $P=0.001$). El análisis de supervivencia por punto de corte del CA 19-9 se recoge en la siguiente figura (Figura 15).

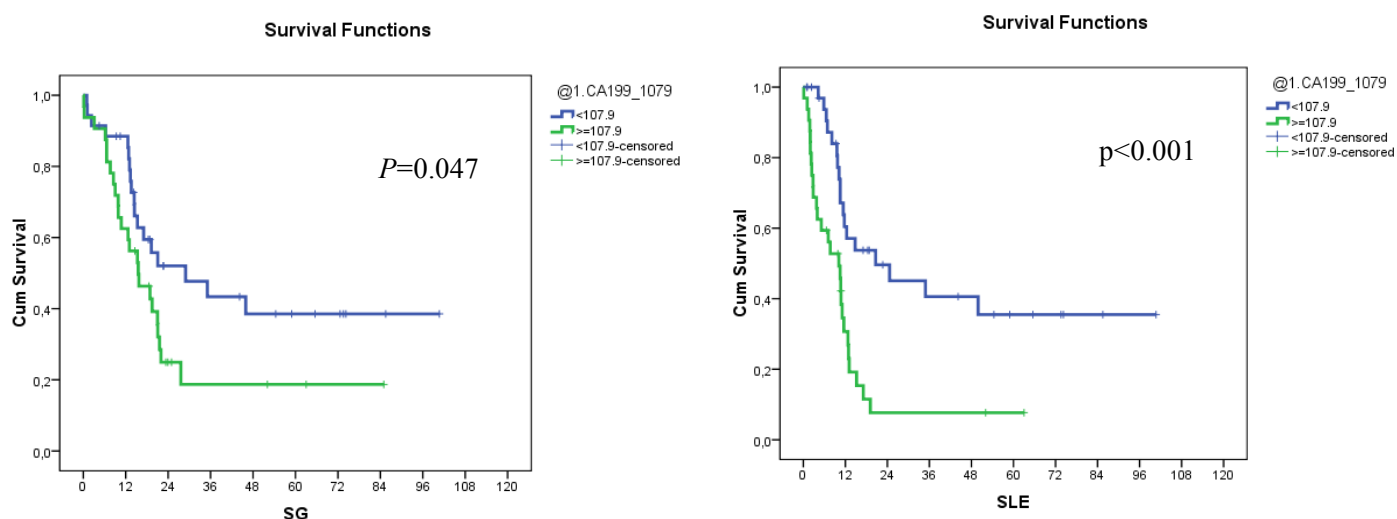


Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del CA 19-9.

Al comparar los resultados obtenidos con el punto de corte de CA 19-9 utilizado en la práctica clínica (≥ 37 U/mL) respecto al punto de corte óptimo a partir de los pacientes de nuestro estudio (≥ 107.9 U/mL), observamos que nuestro punto de corte de CA 19-9 de ≥ 107.9 U/mL se asocia a una menor SG de forma estadísticamente significativa, al contrario de lo que ocurre con el punto de corte CA 19-9 ≥ 37 U/mL. Respecto a la SLE, ambos puntos de corte se relacionan con un menor intervalo de tiempo a la recidiva de la enfermedad de forma estadísticamente significativa.

Respecto a los neutrófilos y los linfocitos, se estudió el valor pre-quirúrgico con punto de corte como factor pronóstico. Los pacientes con neutrófilos pre-quirúrgicos ≥ 3.95 mm/m³ presentan una menor SG respecto a los pacientes con neutrófilos < 3.95 mm/m³ (15.7 meses versus 35 meses respectivamente), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($P=0.074$). En cambio, las diferencias observadas para la SLE son clínica y estadísticamente significativas, presentando un mayor intervalo de tiempo a la recidiva aquellos pacientes que presentan neutrófilos pre-quirúrgicos < 3.95 mm/m³ respecto a los que presentan valores superiores (19 meses versus 10.5 meses respectivamente, HR 2.20, IC 95% 1.113-4.265, $P=0.019$). Las curvas de SG y SLE en función del punto de corte de los neutrófilos se recogen en la siguiente figura (Figura 16).

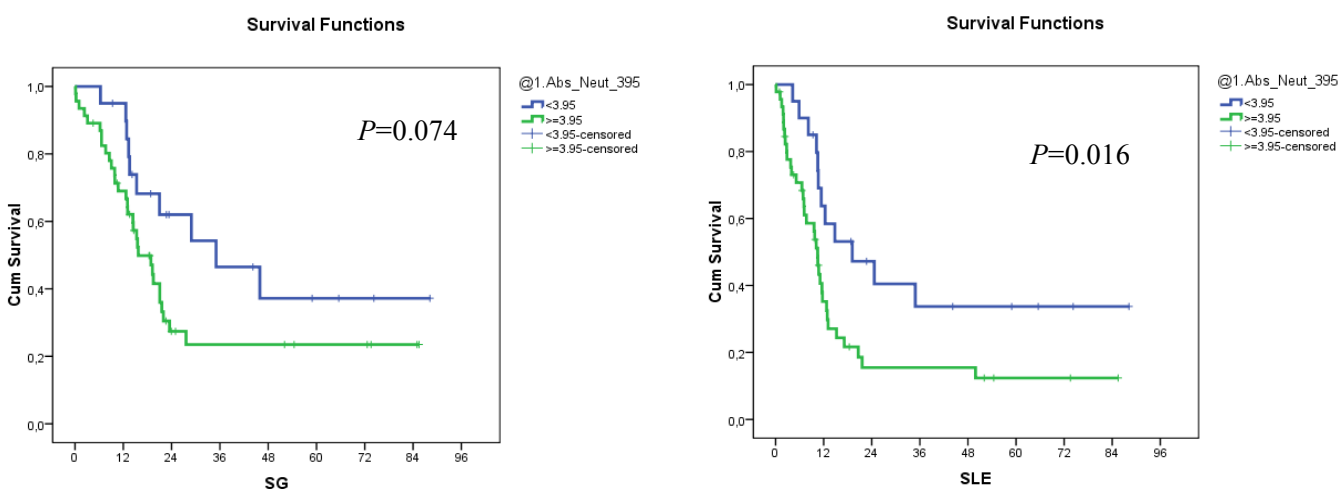


Figura 16. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE - derecha) de los pacientes en función del punto de corte de los neutrófilos.

A diferencia de los neutrófilos, los linfocitos presentan una asociación inversa con la supervivencia, es decir, que valores <2.05 mm³, presentan peor pronóstico. Así, en la SG observamos que los pacientes con linfocitos <2.05 antes de la intervención quirúrgica, presentan menor SG que aquellos con valores ≥ 2.05 (35 meses versus 52 meses respectivamente; $P=0.017$) con una HR 2.519, IC 95% 1.148-5.527, $P=0.021$. En la SLE también observamos un menor intervalo de tiempo a la recidiva los pacientes con linfocitos ≥ 2.05 (15 meses versus 10 meses respectivamente; $P=0.05$), HR 2.85, IC 95% 1.315-6.159, $P=0.008$. Las curvas de SG y SLE en función del punto de corte de los linfocitos se recogen en la siguiente figura (Figura 17).

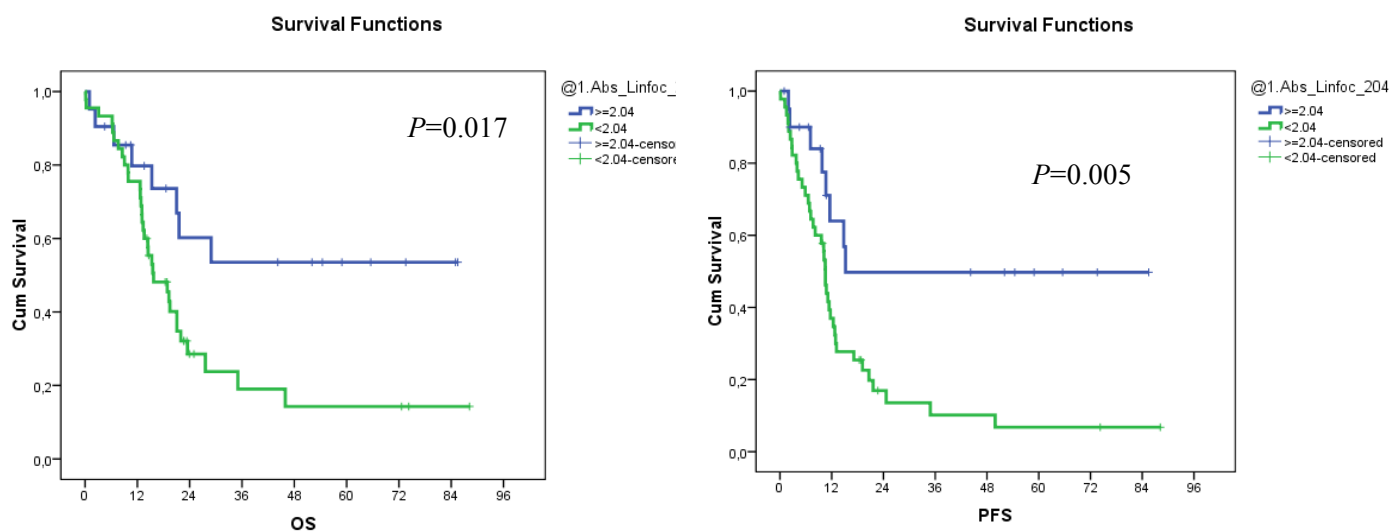


Figura 17. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE - derecha) de los pacientes en función del punto de corte de los linfocitos.

Se estimó la SG y la SLE para INL, IPL e IRIS. Los pacientes con un INL pre-quirúrgicos ≥ 3.26 presentan una menor SG respecto a los pacientes con valores inferiores (14 meses versus 29 meses respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (HR 2.44, IC 95% 1.30-4.59, $P=0.005$). Las diferencias observadas para la SLE son clínica y estadísticamente significativas, presentando un mayor intervalo de tiempo a la recidiva aquellos pacientes que presentan INL pre-quirúrgicos < 3.26 mm/m³ respecto a los que presentan valores superiores (17 meses versus 7 meses respectivamente, HR 3.60, IC 95% 1.98-6.56, $P<0.001$). Las curvas de SG y SLE en función del punto de corte del INL se recogen en la siguiente figura (Figura 18).

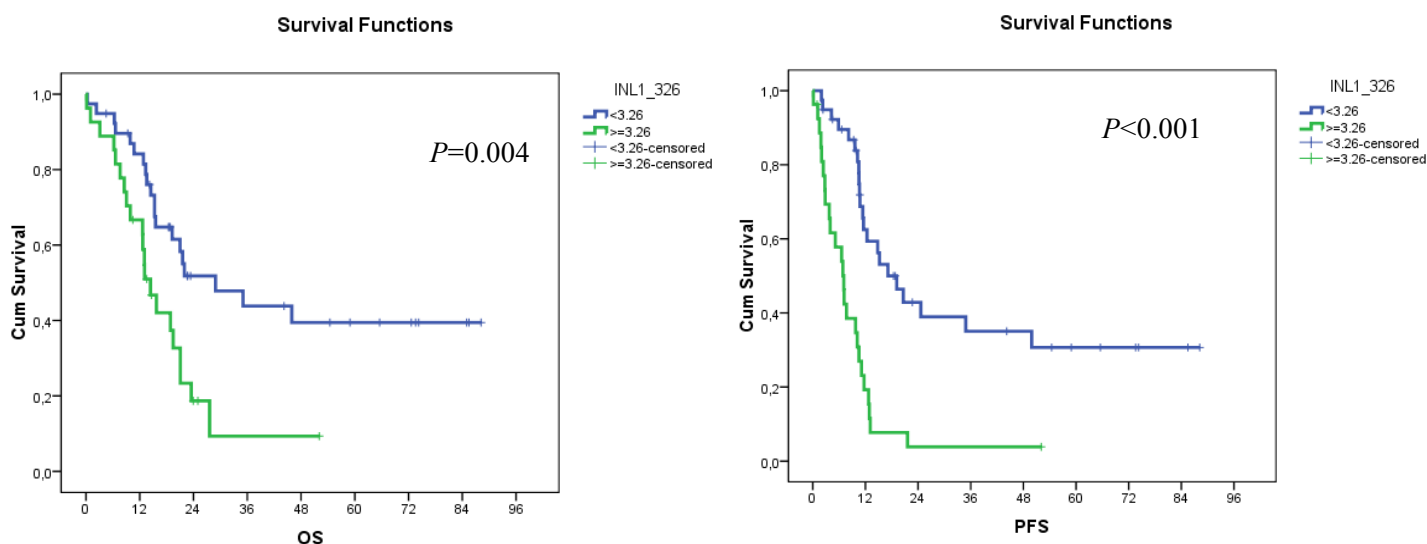


Figura 18. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del Índice Neutrófilo-Linfocito (INL).

Respecto a IPL, observamos que los pacientes con niveles pre-quirúrgicos ≥ 164.66 presentan una menor SG (14.4 meses versus 27.6 meses), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (HR 2.17, IC 95% 1.16-4.07, $P=0.015$). Además, se observa que los pacientes con IPL < 164.66 pre-quirúrgico presentan un mayor intervalo de tiempo a la recidiva respecto a los

que presentan valores superiores del (17 meses versus 10 meses), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (HR 2.43, IC 95% 1.34-4.40, $P=0.003$). El análisis de supervivencia por punto de corte de IPL se recoge en la siguiente figura (Figura 19).

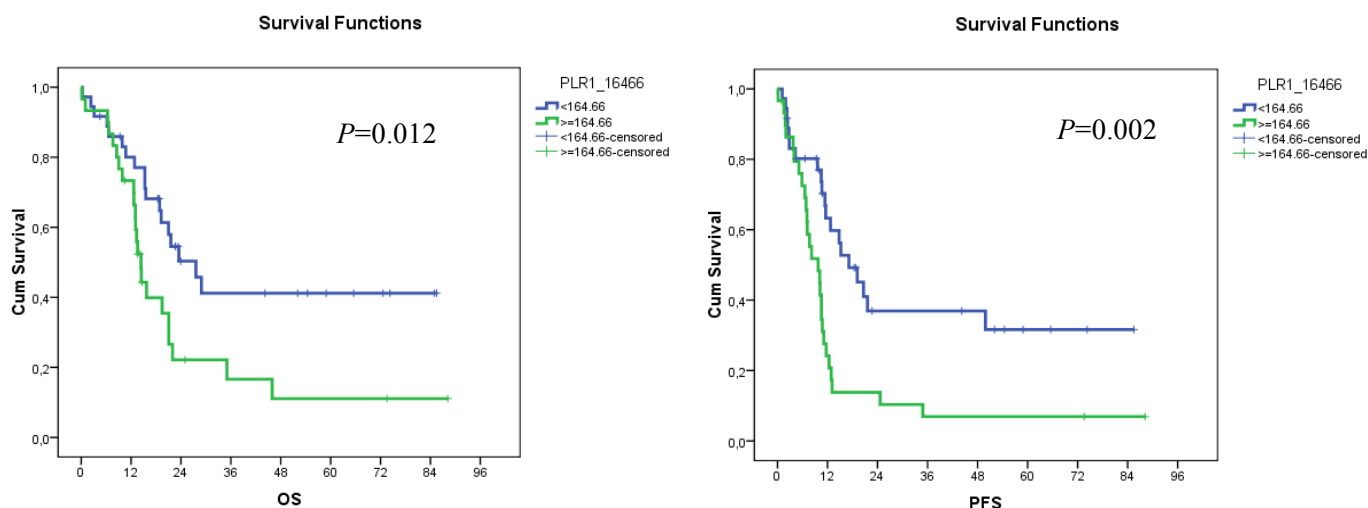


Figura 19. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del Índice Plaqueta-Linfocito (IPL).

En relación al IRIS, los pacientes que presentan valores pre-quirúrgicos de $IRIS \geq 1.82 \times 10^9$ presentan una menor SG respecto a los pacientes que presentan valores inferiores, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (15.7 meses versus 21.5 meses respectivamente, HR 1.85, IC 95% 0.99-3.45, $P=0.05$). Se observa también que los pacientes con $IRIS < 1.82 \times 10^9$ presentan un mayor intervalo de tiempo a la recidiva respecto a los que presentan valores superiores (17 meses versus 7 meses respectivamente, HR 3.56, IC 95% 1.96-6.47, $P<0.001$). Las curvas de SG y SLE en función del punto de corte del IRIS se recogen en la siguiente figura (Figura 20).

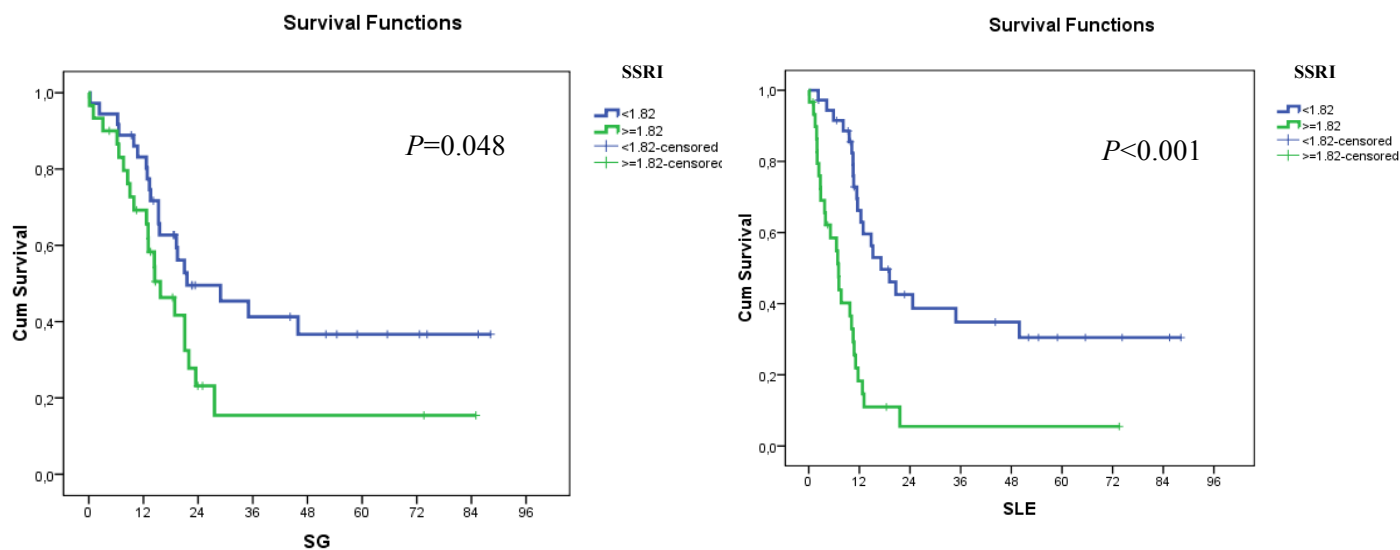


Figura 20. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del Índice de Respuesta Inflamatoria Sistémica (IRIS).

Los resultados del análisis univariante de las variables para los puntos de corte se recogen en la siguiente tabla (Tabla 15).

VARIABLE	Supervivencia Global				Supervivencia Libre de Progresión			
	Sig.*	HR#	Inferior	Superior	Sig.*	HR#	Inferior	Superior
CA 19-9 ≥ 37 U/mL	.25	1.47	.75	2.89	.013	2.54	1.22	5.30
CA 19-9 ≥ 107.9 U/mL	.05	1.85	.99	3.43	.001	2.80	1.51	5.20
Neutrófilos ≥ 3.95 mm ³	.079	1.90	.92	3.89	.019	2.20	1.11	4.26
Linfocitos < 2.05 mm ³	.021	2.52	1.15	5.53	.008	2.85	1.31	6.16
INL ≥ 3.26	.005	2.44	1.30	4.59	.001	3.60	1.98	6.56
IPL ≥ 164.66	.015	2.17	1.16	4.07	.003	2.43	1.34	4.40
IRIS $\geq 1.82 \times 10^9$.05	1.85	.99	3.45	.000	3.56	1.96	6.47

Tabla 15. Análisis univariante para los puntos de corte obtenidos a partir de las curvas ROC.

Sig.*: Significación estadística. HR#: Hazard ratio.

Así, de forma consistente a lo largo del análisis de pacientes con cáncer de páncreas resecable incluidos en el estudio, se observa que los marcadores de inflamación sistémica tanto séricos (neutrófilos y linfocitos), como los índices de inflamación sistémica (INL, IPL e IRIS) se asocian con la SG y la SLE. Los neutrófilos, INL, IPL e IRIS presentan una peor SLE con valores superiores al punto de corte. Además, el INL, IPL e IRIS presentan también una peor SG con valores superiores al punto de corte estimado para maximizar sensibilidad y especificidad. Por otro lado, los linfocitos tienen una asociación inversa con la supervivencia, valores inferiores al punto de corte se asocian a una peor SG y SLE.

En cuanto al CA 19-9, hemos observado que los pacientes que presentan un valor superior al punto de corte medido por el Índice de Youden que maximiza sensibilidad y especificidad en nuestra cohorte de pacientes, tienen una peor SG y peor SLE respecto a los pacientes con valores inferiores. Es de resaltar, que el punto de corte del CA 19-9 óptimo en nuestro estudio es de 107.9 U/mL, siendo distinto a los valores empleados en la práctica clínica habitual (37 U/mL).

4.2.8 ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA EL ANÁLISIS DEL RIESGO DE RECIDIVA Y EL RIESGO DE FALLECIMIENTO

En este apartado, se establecieron los modelos multivariantes que mejor pronostican SLE y SG de los pacientes con cáncer de páncreas resecable intervenidos quirúrgicamente. En el análisis multivariante realizado para la SLE, observamos que presentar un $IRIS \geq 1.82 \times 10^9$ prequirúrgico puede triplicar la posibilidad de recidiva de forma estadísticamente significativa (HR 3.85, IC 95% 1.99-7.41, $P < 0.001$). Así mismo, observamos que presentar comorbilidades al diagnóstico incrementa el riesgo de recidiva (HR 2.15, IC 95% .97-4.74, $P = 0.05$). Los

resultados del análisis multivariante del riesgo de recidiva se recoge en la siguiente tabla (Tabla 16).

VARIABLE	SLE			
	Significación	HR	Límite Inferior	Límite Superior
IRIS $\geq 1.82 \times 10^9$	<.001	3.85	1.999	7.411
CA 19-9 ≥ 37	.10	1.89	.873	4.126
Comorbilidades	.05	2.15	.976	4.74
Edad	.20	.98	.952	1.010

Tabla 16. Análisis multivariante del riesgo de recidiva en los pacientes con cáncer de páncreas reseccable intervenidos quirúrgicamente.

En el análisis multivariante realizado para la SG, observamos que presentar un IRIS $\geq 1.82 \times 10^9$ pre-quirúrgico incrementa la posibilidad de fallecimiento respecto a presentar un IRIS $< 1.82 \times 10^9$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (HR 1.90, IC 95% 0.98-3.70, $P=0.05$). Las comorbilidades también incrementan el riesgo de fallecimiento por encima de aquellos pacientes que no presentan comorbilidades antes de la cirugía, de forma estadísticamente significativa (HR 2.48, IC 95% 1.11-5.533, $P=0.027$). Además, la edad incrementa el riesgo de fallecimiento de forma estadísticamente significativa, HR 1.07, IC 95% 1.01-1.13, $P=0.02$. Los resultados del análisis multivariante para la SG se recoge en la siguiente tabla (Tabla 17).

VARIABLE	SG			
	Significación	HR	Límite Inferior	Límite Superior
IRIS ≥ 1.82	.05	1.90	.98	3.705
CA 19-9 ≥ 37	.659	1.19	.549	2.584
Comorbilidades	.027	2.48	1.111	5.533
Edad	.089	1.03	.996	1.059

Tabla 17. Análisis multivariante de la supervivencia global en los pacientes con cáncer de páncreas resecable intervenidos quirúrgicamente.

El análisis multivariante para SLE y SG representa que el IRIS es un factor pronóstico de riesgo independiente. Por el contrario, el CA 19-9 con punto de corte ≥ 37 U/mL, utilizado en la práctica clínica habitual para definir que el marcador tumoral se encuentra elevado, no ha incrementado de forma estadísticamente significativa la probabilidad de recidiva o la probabilidad de fallecimiento, no siendo por tanto un factor pronóstico de riesgo independiente.

4.3 CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO

4.3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO

Se incluyeron en el análisis 178 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico. La mediana de edad al diagnóstico fueron 67 años (57.5-74), 92 (52%) varones. 81 (45.5%) pacientes presentaron ECOG PS 0 al diagnóstico. En relación a los hábitos tóxicos, 73 (56.2%) pacientes eran fumadores de más de 10 paquetes-año y 41 (31.5%) tenían un hábito enólico. Respecto a patologías previas de interés por su posible relación con la respuesta inflamatoria sistémica y que no cumplen criterios de exclusión: 5 (3.8%) pacientes tenían antecedentes reumatológicos, 4 (3.1%) antecedentes hematológicos, 16 (12.3%) antecedentes oncológicos y 3 (2.3%) fueron tratados con corticoesteroides en los 6 meses previos al diagnóstico. 47 (26.4%) pacientes tenían comorbilidades grado III-IV según el Índice Charlson. En cuanto a los antecedentes familiares, 6 (4.6%) tenían antecedente de cáncer de páncreas, 9 (6.9%) de neoplasia gastrointestinal no pancreática, 5 (3.8%) de cáncer de mama y 6 (4.6%) de otras neoplasias no expuestas anteriormente.

La localización tumoral más frecuente fue la cabeza del páncreas con 102 (57.3%) pacientes y 76 (42.7%) en cuerpo-cola. 51 (42.7%) pacientes requirieron colocación de endoprótesis biliar al diagnóstico. La estadificación tumoral clínica de los pacientes fue de 72 (40.4%) pacientes afectados de cT4, 44 (24.7%) cT3, 27 (15.2%) cT1, 11 (6.2%) cT2 y 24 (13.5%) fueron no valorables. La afectación ganglionar fue de 91 (51.1%) pacientes con cN1, 71 (39.9%) cN0 y 16 (9%) cN2. Por tanto, 158 (88.8%) pacientes tenían un estadio IV, 17 (9.6%) estadio III y 3 (1.7%) un estadio II. Las características clínico-patológicas iniciales y los antecedentes médicos de interés de los pacientes se recogen en la siguiente tabla (Tabla 18).

Características de los Pacientes		
Sexo	Masculino	92 (51.7%)
	Femenino	86 (48.3%)
Edad	Media \pm Desviación	65.7 \pm 11.2
	Mediana (p25-p75)	66.7 (57.5 - 74)
	Rango	29.1 - 87.1
Raza	Caucásico	123 (94.6%)
	Negro	2 (1.5%)
	Asiático	2 (1.5%)
	Hispánico	3 (2.3%)
ECOG PS	0	81 (45.5%)
	1	63 (35.4%)
	2	28 (15.7%)
	3	6 (3.4%)
A. Reumatológicos	No	125 (96.2%)
	Sí	5 (3.8%)
A. Hematológicos	No	126 (96.9%)
	Sí	4 (3.1%)
A. Oncológicos	No	114 (87.7%)
	Sí	16 (12.3%)
Tratamiento con Corticoides	No	127 (97.7%)
	Sí	3 (2.3%)
Comorbilidades: Índice Charlson	No	131 (73.6%)
	Sí	47 (26.4%)
A. Familiares Oncológicos	No	104 (80%)
	Ca páncreas	6 (4.6%)
	Ca gastrointestinal	9 (6.9%)
	Ca mama	5 (3.8%)
	Otros	6 (4.6%)
Tabaco	< 10p/a	57 (43.8%)
	> 10p/a	73 (56.2%)
Alcohol	No	89 (68.5%)
	Sí	41 (31.5%)
cT	No valorable	24 (13.5%)
	1	27 (15.2%)
	2	11 (6.2%)
	3	44 (24.7%)
	4	72 (40.4%)
cN	0	71 (39.9%)
	1	91 (51.1%)

	2	16 (9%)
cM	0	20 (11.2%)
	1	158 (88.8%)
Localización Metástasis	No hepáticas	55 (34.8%)
	Hepáticas solo	71 (44.9%)
	Mixtas	32 (20.3%)
Estadio	1	0
	2	3 (1.7%)
	3	17 (9.6%)
	4	158 (88.8%)
Localización	Cabeza	102 (57.3%)
	Cuerpo-cola	76 (42.7%)
Endoprótesis biliar	No	127 (71.3%)
	Sí	51 (28.7%)

Tabla 18. Características clínico-patológicas iniciales y antecedentes médico-quirúrgicos de interés de los pacientes con cáncer de páncreas avanzado incluidos en el estudio.

Del total de pacientes incluidos, 145 (81.5%) recibieron tratamiento quimioterápico de primera línea: 59 (40.7%) recibieron Gemcitabina + Nab-Paclitaxel, 45 (31%) Gemcitabina en monoterapia, 24 (16.6%) mFOLFIRINOX, 5 (3.4%) Gemcitabina + Erlotinib, 4 (2.8%) FOLFOX y 8 (5.5%) otros regímenes de tratamiento. La mediana de ciclos fue 4 (2-6) antes de la suspensión del tratamiento. Por comorbilidades, deterioro del estado basal o contraindicación, 33 (18.5%) pacientes no fueron candidatos a tratamiento quimioterápico de primera línea. El motivo de suspensión de la primera línea de tratamiento se pudo recoger en 88 pacientes: 73 (81.1%) suspendieron la primera línea de tratamiento por progresión de la enfermedad, 2 (2.2%) por toxicidad grado IV, 8 (8.9%) finalizaron el tratamiento en contexto de fallecimiento por causas relacionadas a la enfermedad pero no catalogado por prueba de imagen como progresión y 5 (5.6%) abandonaron el tratamiento por decisión propia.

62 (35%) pacientes recibieron segunda línea de tratamiento quimioterápico: 15 (24.2%) FOLFOX, 14 (22.6%) NALIRI, 12 (19.4%) Gemcitabina + Nab-Paclitaxel, 9 (14.5%) Gemcitabina en monoterapia, 2 (3.2%) Gemcitabina + Erlotinib, 1 (1.6%) mFOLFIRINOX, 1 (1.6%) Gemcitabina + Oxaliplatino y 8 (12.9%) otros regímenes de tratamiento. La mediana de ciclos de tratamiento antes de la suspensión fue de 5 (2-7). El motivo de suspensión de la segunda línea de tratamiento se pudo recoger en 41 pacientes: 32 (82.1%) suspendieron la segunda línea de tratamiento por progresión, 3 (7.7%) por toxicidad grado IV asociada al tratamiento, 2 (5.1%) por fallecimiento por causas relacionadas a la enfermedad pero no catalogado por prueba de imagen como progresión y 2 (5.1%) por decisión propia de no continuar.

17 (9.5%) pacientes recibieron tercera línea de tratamiento quimioterápico: 4 (23.5%) NALIRI, 4 (23.5%) FOLFOX, 3 (17.6%) Gemcitabina + Nab-Paclitaxel, 1 (5.9%) Gemcitabina monoterapia, 1 (5.9%) Gemcitabina + Oxaliplatino y 4 (23.5%) otros regímenes de tratamiento. La mediana de ciclos de tratamiento antes de la suspensión fue de 4 (2-6). 13 (86.7%) suspendieron la tercera línea por progresión y 2 (13.3%) abandonaron el tratamiento por decisión propia de no continuar.

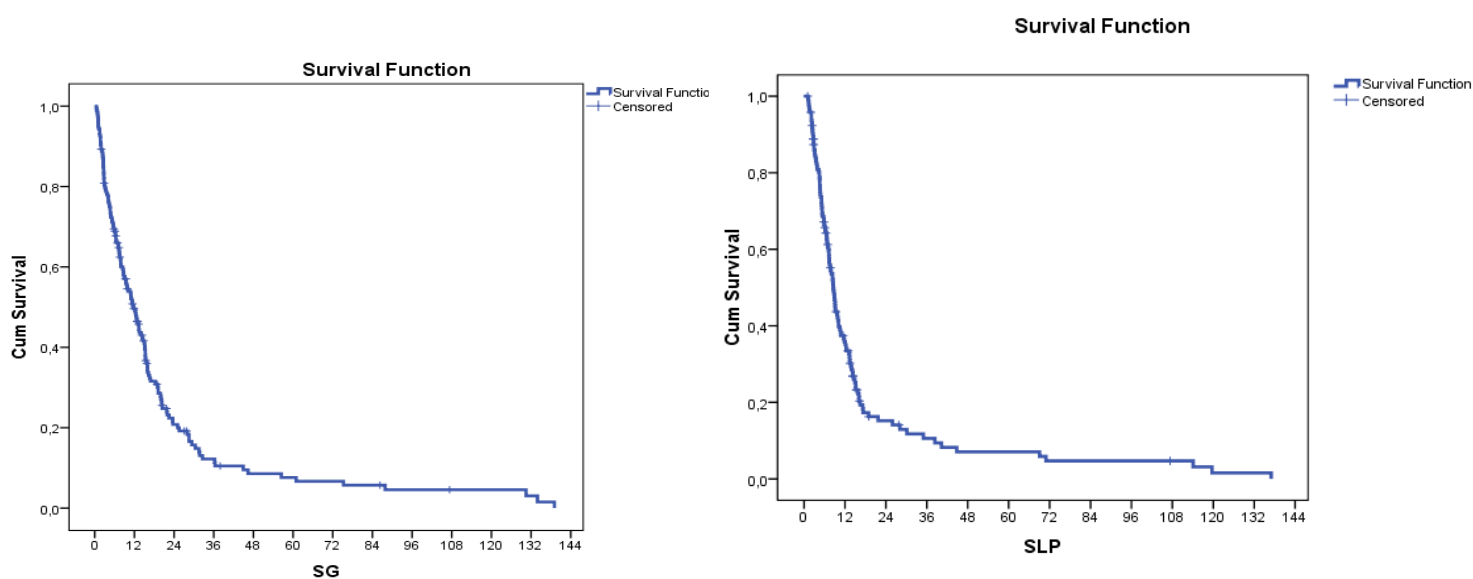
8 (4.5%) pacientes recibieron cuarta línea de tratamiento quimioterápico: 2 (25%) NALIRI, 1 (12.5%) Gemcitabina + Nab-Paclitaxel, 1 (12.5%) Gemcitabina + Erlotinib, 1 (12.5%) FOLFOX y 3 (37.5%) otros regímenes de tratamiento. La mediana de ciclos de tratamiento antes de la suspensión fue de 5.5 (3.25-7.5). 4 (57.1%) suspendieron la cuarta línea de tratamiento por progresión y 3 (42.9%) por fallecimiento por causas relacionadas a la enfermedad pero no catalogado por prueba de imagen como progresión. Los tratamientos con quimioterapia sistémica recibidos por los pacientes con enfermedad avanzada incluidos en el estudio se recogen en la siguiente tabla (Tabla 19).

Tratamiento con Quimioterapia Sistémica		
1ª Línea de Tratamiento	Gemcitabina	45 (25.3%)
	Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	59 (33.1%)
	mFOLFIRINOX	24 (13.5%)
	Gemcitabina + Erlotinib	5 (2.8%)
	FOLFOX	4 (2.2%)
	Otros	8 (4.5%)
	No tratamiento	33 (18.5%)
Número ciclos 1ª Línea	Media ± Desviación	4.54 ± 3.02
	Mediana (p25-p75)	4 (2 - 6)
	Rango	1 - 13
2ª Línea de Tratamiento	Gemcitabina	9 (14.5%)
	Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	12 (19.4%)
	mFOLFIRINOX	1 (1.6%)
	NALIRI	14 (22.6%)
	Gemcitabina + Erlotinib	2 (3.2%)
	FOLFOX	15 (24.2%)
	Gemcitabina + Oxaliplatino	1 (1.6%)
	Otros	8 (12.9%)
Número ciclos 2ª Línea	Media ± Desviación	6.66 ± 7.87
	Mediana (p25-p75)	5 (2 - 7)
	Rango	1 - 45
3ª Línea de Tratamiento	Gemcitabina	1 (5.9%)
	Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	3 (17.6%)
	NALIRI	4 (23.5%)
	FOLFOX	4 (23.5%)
	Gemcitabina + Oxaliplatino	1 (5.9%)
	Otros	4 (23.5%)
Número ciclos 3ª Línea	Media ± Desviación	4.29 ± 2.91
	Mediana (p25-p75)	4 (2 - 6)
	Rango	1 - 11
Cuarta Línea de Tratamiento	Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	1 (12.5%)
	NALIRI	2 (25%)
	Gemcitabina-Erlotinib	1 (12.5%)
	FOLFOX	1 (12.5%)
	Otros	3 (37.5%)
Número ciclos 4ª Línea	Media ± Desviación	5.25 ± 2.6
	Mediana (p25-p75)	5.5 (3.25 - 7.5)
	Rango	1 - 9

Tabla 19. Tratamientos con quimioterapia sistémica recibidos por los pacientes con enfermedad avanzada.

4.3.2 SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP)

La mediana de SG de los pacientes con cáncer de páncreas con enfermedad avanzada incluidos en el estudio es de 11.8 meses (EE 1.27; IC 95% 9.3-14.3). La mediana de SLP es de 8.6 meses (EE 0.62; IC 95% 7.4-9.7). Las curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la SG y a la SLE se recogen en la siguiente figura (Figura 21).



	Tiempo	Eventos acumulados	Función de Supervivencia	95% Intervalo de Confianza		Mediana	95% Intervalo de Confianza	
SG	6 meses	55	69%	61%	75%	11.8	9.3	14.3
	12 meses	87	50%	42%	57%			
	24 meses	127	21%	15%	28%			
SLP	6 meses	47	66%	58%	74%	8.6	7.4	9.7
	12 meses	87	36%	28%	44%			
	24 meses	110	15%	9%	22%			

Figura 21. Las curvas de Kaplan-Meier ilustran la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLP) de los pacientes con cáncer de páncreas avanzado incluidos en el estudio.

4.3.3 VARIABLES CLÍNICAS

4.3.3.1 Supervivencia global (SG) y Supervivencia libre de progresión (SLP) en función de las variables clínicas

Se realizó un análisis univariante de supervivencia para variables como el sexo, la edad, el estadio anatomopatológico, la histología, el tabaquismo, el ECOG PS, para valorar si existía relación entre las características de los pacientes y la SG o la SLP.

El análisis univariante de las características clínico-patológicas iniciales indicó que la edad (HR 1.02, IC 95% 1.006-1.037, $P=0.007$), el ECOG PS (HR 1.64, IC 95% 1.17-2.29, $P=0.004$), las comorbilidades medidas según el Índice de Charlson (HR 1.59, IC 95% 1.10-2.30, $P=0.012$) y el uso de una endoprótesis biliar (HR 2.08, IC 95% 1.44-3.01, $P<0.0001$) se asocia a una menor SG de estos pacientes, siendo estas asociaciones estadísticamente significativas. Por otro lado, presentar metástasis extrahepáticas (HR 0.52, IC 95% 0.34-0.78, $P=0.002$) y recibir tratamiento quimioterápico de primera línea (HR 0.32, IC 95% 0.22-0.49, $P<0.0001$) se asocian a una mayor SG, siendo estas asociaciones estadísticamente significativas.

Respecto a la SLP, observamos que los pacientes con ECOG PS mayor o igual a 1 (HR 1.56, IC 95% 1.08-2.24, $P=0.016$) y el uso de una endoprótesis biliar (HR 1.90, IC 95% 1.26-2.87, $P=0.02$) se asocian a un menor intervalo de progresión de la enfermedad, siendo estas asociaciones estadísticamente significativas. Por el contrario, los pacientes con metástasis

extrahepáticas (HR 0.53, IC 95% 0.35-0.81, $P=0.004$) y recibir tratamiento quimioterápico de primera línea (HR 0.84, IC 95% 0.77-0.93, $P<0.0001$) se asocian a un mayor intervalo de tiempo a la progresión, siendo también estas asociaciones estadísticamente significativas. El análisis univariante de las características clínico-patológicas iniciales y su asociación con la SG y de la SLP está recogido en la siguiente tabla (Tabla 20).

VARIABLE	SG				SLP			
	Sig.	HR	Inferior	Superior	Sig.	HR	Inferior	Superior
Mujer	.347	.855	.616	1.186	.746	1.062	.740	1.524
Edad	.007	1.021	1.006	1.037	.583	1.005	.988	1.022
ECOG PS	.004	1.641	1.173	2.296	.016	1.562	1.088	2.243
Comorbilidades	.012	1.596	1.108	2.300	.288	1.263	.821	1.942
Tabaco ≥ 10 p/a	.223	1.266	.866	1.851	.879	.966	.618	1.508
Alcohol	.084	1.424	.953	2.128	.454	1.213	.732	2.009
cT3/T4	.889	.969	.625	1.503	.002	.501	.320	.784
cN1/2	.607	1.092	.781	1.527	.343	1.195	.826	1.729
Metástasis Hepáticas	ref				ref			
Metástasis Extra-Hepáticas	.002	.520	.343	.787	.004	.533	.348	.815
Metástasis Mixtas	.154	1.378	.887	2.142	.777	.920	.516	1.640
Localización Cuerpo/cola	.133	1.286	.927	1.786	.322	1.204	.834	1.738
Endoprótesis biliar	.000	2.084	1.440	3.015	.002	1.905	1.262	2.876
Tratamiento Quimioterapia	.000	.323	.216	.482	.000	.845	.768	.929

Tabla 20. Análisis univariante de las características clínico-patológicas iniciales y su asociación con la SG y la SLP.

4.3.3.2 Supervivencia global (SG) y Supervivencia libre de progresión (SLP) en función de la primera línea de tratamiento quimioterápico recibido

Se realizó un análisis de supervivencia para analizar la SG y la SLP en función de la primera línea de tratamiento quimioterápico recibido tras observar que los pacientes que reciben tratamiento quimioterápico de primera línea presentan una mayor SG (HR 0.32, IC 95% 0.22-0.48, $P<0.0001$) y una mayor SLP (HR 0.84, IC 95% 0.77-0.93, $P<0.0001$) respecto a los pacientes que no reciben tratamiento quimioterápico, de forma estadísticamente significativa. Para este análisis nos hemos centrado en los regímenes más empleados al ser los más recomendados actualmente en primera línea de quimioterapia: mFOLFIRINOX, Gemcitabina + Nab-Paclitaxel y Gemcitabina en monoterapia.

Por un lado, hemos evaluado las diferencias entre los regímenes de tratamiento quimioterápico de primera línea y las características basales de los pacientes. Observamos que la principal diferencia entre estos tratamientos es a nivel del ECOG PS, presentando los pacientes tratados con mFOLFIRINOX un mayor porcentaje de pacientes con ECOG PS 0 respecto a los pacientes tratados con Gemcitabina en monoterapia o con Gemcitabina + Nab-Paclitaxel ($P<0.0001$). También se observan diferencias en las comorbilidades, observando que los pacientes tratados con Gemcitabina en monoterapia presentan un mayor porcentaje de pacientes con comorbilidades respecto a los pacientes tratados con mFOLFIRINOX, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($P=0.087$). Respecto a la edad, observamos que la mediana de edad de los pacientes tratados con Gemcitabina en monoterapia es superior a la observada en pacientes tratados con mFOLFIRINOX, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($P<0.001$). Las características basales de los pacientes según el régimen de primera línea de quimioterapia recibido se recoge en la siguiente tabla (Tabla 21).

		Gemcitabina MT	Gem+Nab-Paclitaxel	mFOLFIRINOX	P-Valor
		45	59	24	
ECOG_PS	0	17 (37.8%)	32 (54.2%)	20 (83.3%)	.000
	1	19 (42.2%)	25 (42.4%)	4 (16.7%)	
	2	9 (20%)	2 (3.4%)		
Comorbilidades	No	30 (66.7%)	48 (81.4%)	21 (87.5%)	.087
	Sí	15 (33.3%)	11 (18.6%)	3 (12.5%)	
Edad	Media ± Desviación	71.4 ± 9.4	64 ± 9.9	57.5 ± 8.5	<0.001
	Mediana (p25-p75)	73.1 (65.8 - 78)	65.5 (57.3 - 71.4)	55.7 (50.4 - 66.4)	
	Rango	46.3 - 87.1	34.9 - 80.7	43.3 - 71.6	

Tabla 21. Asociación de las características basales de los pacientes según el régimen de primera línea de quimioterapia recibido.

La mediana de SG para los pacientes que recibieron tratamiento con mFOLFIRINOX fue de 16.8 meses, para Gemcitabina + Nab-Paclitaxel de 14.4 meses y para Gemcitabina en monoterapia de 9 meses, siendo estas diferencias clínica pero no estadísticamente significativas ($P=0.462$). Las curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la SG de estos tres regímenes de tratamiento se recogen en la siguiente figura (Figura 22).

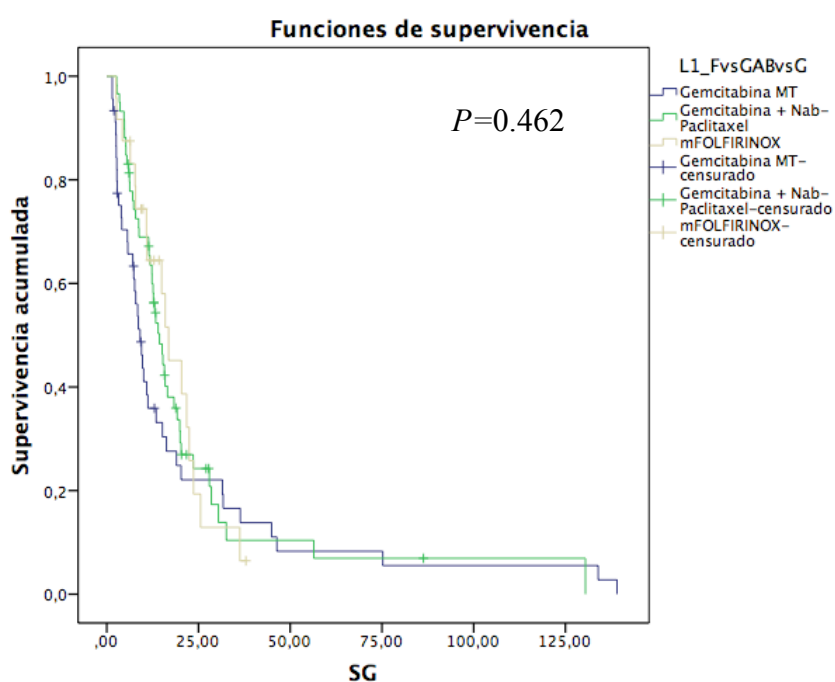


Figura 22. Las curvas de Kaplan-Meier ilustran la supervivencia global (SG) dependiendo del tratamiento de quimioterapia de primera línea recibido.

Respecto a la SLP, las medianas de SLP de pacientes recibiendo Gemcitabina + Nab-Paclitaxel fue de 9.9 meses, de los pacientes recibiendo mFOLFIRINOX fue de 9.1 meses y los pacientes recibiendo Gemcitabina en monoterapia de 7.3 meses, siendo estas diferencias clínica pero no estadísticamente significativas ($P=0.818$). Las curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la SLP de estos tres regímenes de tratamiento se recogen en la siguiente figura (Figura 23).

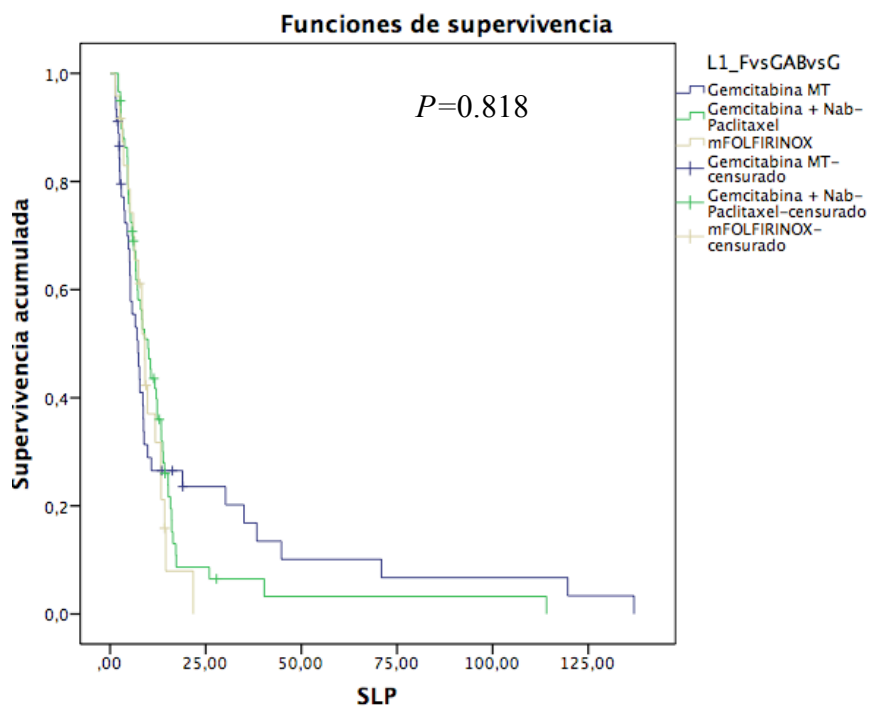


Figura 23. Las curvas de Kaplan-Meier ilustran la supervivencia libre de progresión (SLP) dependiendo del tratamiento de quimioterapia de primera línea recibido.

Dadas las diferencias observadas a nivel de las características basales de los pacientes y la ausencia de diferencias estadísticamente significativas a nivel de la SG y la SLP, hemos realizado un análisis multivariante incluyendo los tratamientos quimioterápicos de primera línea, el ECOG PS y las comorbilidades. Lo observado en el análisis de Kaplan-Meier se confirma en los Hazard Ratio estimados sin ajustar y ajustando por ECOG, edad y comorbilidades, con valores muy próximos a 1. En el análisis multivariante se observa una menor SG para la Gemcitabina en monoterapia respecto a la Gemcitabina + Nab-Paclitaxel (HR 1.029, IC 95% 0.635-1.665, $P=0.909$) y respecto al mFOLFIRINOX (HR 1.14, IC 95% 0.633-2.065, $P=0.656$), no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. En relación a las características basales y su asociación con la SG, tampoco se observan asociaciones estadísticamente significativas para el ECOG PS, la edad o las comorbilidades. El análisis multivariante de la asociación del tratamiento de quimioterapia de primera línea y las características basales de los pacientes con la SG se recoge en la siguiente tabla (Tabla 22).

	Supervivencia global			
	Significación	HR*	Inferior	Superior
Gemcitabina		referencia		
Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	.909	1.029	.635	1.665
mFOLFIRINOX	.656	1.144	.633	2.065
Edad	.185	1.015	.993	1.038
ECOG PS	.180	1.352	.870	2.103
Comorbilidades	.448	1.215	.734	2.012

Tabla 22. Análisis multivariante de la supervivencia global del tratamiento quimioterápico de primera línea y las características basales de los pacientes incluidos. *HR: Hazard Ratio.

Respecto a la SLP, observamos un menor tiempo libre de progresión en pacientes con ECOG PS ≥ 1 (HR 1.58, IC 95% 1.042-2.395, $P=0.031$). No se observan asociaciones estadísticamente significativas según el régimen de quimioterapia de primera línea ni con el

resto de características basales incluidas en el análisis. El análisis multivariante de la asociación del tratamiento de quimioterapia de primera línea y las características basales de los pacientes con la SLP se recoge en la siguiente tabla (Tabla 23).

	Supervivencia Libre de Progresión			
	Significación	HR*	Inferior	Superior
Gemcitabina		referencia		
Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	.596	.882	.555	1.402
mFOLFIRINOX	.319	1.330	.759	2.328
Edad	.909	1.001	.980	1.023
ECOG PS	.031	1.580	1.042	2.395
Comorbilidades	.916	1.027	.629	1.676

Tabla 23. Análisis multivariante de la supervivencia libre de progresión del tratamiento quimioterápico de primera línea y las características basales de los pacientes incluidos. *HR: Hazard Ratio.

4.3.3.3 Supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) en función de la localización de las metástasis al diagnóstico

La localización de las metástasis en pacientes con enfermedad estadio IV lo dividimos en extrahepáticas, hepáticas o mixtas (que incluye hepáticas y otra localización). Observamos que la mayoría de pacientes con estadio IV incluidos en el estudio presentan metástasis hepáticas (71 pacientes, 45%), seguido de extrahepáticas (55 pacientes, 35%) y en último lugar, metástasis de localización mixta (32 pacientes, 20%). Para analizar la SG en función de la localización de las metástasis al diagnóstico, evaluamos a los pacientes según las metástasis identificadas y si recibieron tratamiento quimioterápico: pacientes tratados y no tratados.

Los pacientes con metástasis hepáticas tratadas presentaron una mediana de SG de 10.96 meses respecto a los pacientes con metástasis hepáticas no tratadas que presentaron una SG de 4.4 meses. Pacientes con metástasis extrahepáticas que recibieron tratamiento de quimioterapia presentaron una mediana de SG de 23.56 meses, en comparación con metástasis extrahepáticas no tratadas que presentaron una SG de 1.8 meses. Finalmente, los pacientes con metástasis de localización mixta que recibieron tratamiento presentaron una SG de 14.36 meses respecto a metástasis mixtas no tratadas que presentaron una SG de 1.7 meses. El análisis descriptivo y de la SG en función de la localización de las metástasis al diagnóstico se recoge en la siguiente tabla (Tabla 24).

	N	%	Mediana SG	Límite Inferior	Límite Superior
Extrahepáticas, no tratado	6	3.8	1.800	.000	5.481
Hepáticas, no tratado	8	5.1	4.400	.000	18.860
Mixtas, no tratado	13	8.2	1.700	.800	2.600
Extrahepáticas, tratado	49	31.0	23.567	11.496	35.638
Hepáticas, tratado	63	39.9	10.967	5.485	16.448
Mixtas, tratado	19	12.0	14.367	9.157	19.576

Tabla 24. Análisis descriptivo y de SG en función de la localización de las metástasis al diagnóstico.

Por tanto, los pacientes que reciben tratamiento presentan una mayor SG respecto a los pacientes no tratados, y los pacientes con metástasis extrahepáticas que reciben tratamiento presentan mejor pronóstico que los que tienen localización hepática o mixtas. Estas diferencias las hemos analizado mediante curvas de Kaplan-Meier donde se confirma esta tendencia. Las curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la SG según la localización de las metástasis se recogen en el material suplementario (Figura-Suplemento 15).

Por otro lado, hemos analizado la asociación entre la localización de las metástasis hepáticas y el tratamiento quimioterápico de primera línea que recibieron los pacientes de nuestro estudio, centrandolo en los tratamientos más recomendados actualmente en la práctica clínica: Gemcitabina monoterapia, Gemcitabina + Nab-Paclitaxel y mFOLFIRINOX. En relación a los pacientes con metástasis hepáticas: 43% recibieron Gemcitabina + Nab-Paclitaxel, 30% recibieron Gemcitabina en monoterapia, y 27% recibieron mFOLFIRINOX. Respecto a los pacientes con metástasis extrahepáticas: un 43% recibieron Gemcitabina en monoterapia, un 38% Gemcitabina + Nab-Paclitaxel y un 19% mFOLFIRINOX. Estas diferencias entre la localización de las metástasis y el tratamiento de quimioterapia de primera línea recibido no fueron clínica ni estadísticamente significativas ($P=0.073$).

Para analizar la SLP en función de la localización de las metástasis al diagnóstico, evaluamos a los pacientes según las metástasis identificadas en pacientes que recibieron tratamiento. Los pacientes con metástasis hepáticas tratadas presentaron una mediana de SLP de 8.47, con metástasis extrahepáticas una mediana de SLP de 11.70 meses y los pacientes con metástasis de localización mixta presentaron una mediana de SLP de 6.70 meses. El análisis descriptivo y de la SLP en función de la localización de las metástasis al diagnóstico se recoge en la siguiente tabla (Tabla 25).

	N	%	Mediana SG	Límite Inferior	Límite Superior
Extrahepáticas, tratado	49	31.0	11.700	4.568	18.832
Hepáticas, tratado	63	39.9	8.467	6.792	10.142
Mixtas, tratado	19	12.0	6.700	3.956	9.444

Tabla 25. Análisis descriptivo y de SG en función de la localización de las metástasis al diagnóstico.

Por tanto, los pacientes con metástasis extrahepáticas que reciben tratamiento presentan una tendencia a mayor SLP respecto a los pacientes que tienen metástasis de localización hepática o mixtas. Estas diferencias las hemos analizado mediante curvas de Kaplan-Meier, confirmándose esta tendencia. Las curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la SLP según la localización de las metástasis se recogen en el material suplementario (Figura-Suplemento 16).

4.3.4 MARCADORES TUMORALES

Nuestro objetivo es examinar el potencial de los niveles de respuesta inflamatoria sistémica como marcadores medibles en suero para observar su valor pronóstico en el cáncer de páncreas avanzado, incluyendo pacientes con enfermedad localmente avanzada y metastásicos. Al igual que veíamos en los pacientes con cáncer resecable, se miden en el suero de estos pacientes otras moléculas como el CEA y el CA 19-9. La valoración de los niveles de estos marcadores en suero de pacientes se realizó por el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario La Princesa y en McGill University Health Center, como parte de la actividad asistencial de estos pacientes. En nuestro estudio, evaluamos los valores séricos de estos marcadores empleados en la práctica clínica diaria, antes y después de un ciclo de tratamiento, para compararlos posteriormente con los marcadores de respuesta inflamatoria sistémica disponibles en el análisis de sangre (neutrófilos, monocitos, linfocitos y plaquetas). La fecha de valoración de los marcadores tumorales se correspondía con la de los neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas. Las variables analíticas recogidas para su valoración como factor pronóstico han sido recogidas en 164 pacientes previo al inicio del tratamiento quimioterápico, definido como 1 semana antes, y en 86 pacientes un segundo valor después del tercer ciclo de tratamiento.

4.3.4.1 Niveles séricos de CEA y CA 19-9 antes y después del tercer ciclo de la primera línea de tratamiento sistémico

Primero, hemos analizado los valores de los marcadores tumorales pre-tratamiento según el régimen de quimioterapia que recibieron en primera línea de tratamiento. La mayor mediana de CA 19-9 observada es en el grupo de pacientes no tratados presentando 2544.3 U/mL. Respecto al CEA, la mayor mediana observada es en el grupo de pacientes tratados con mFOLFIRINOX presentando 10.5 ng/mL. Las variaciones observadas en los marcadores tumorales pre-tratamiento según el régimen de quimioterapia administrado se recogen en la siguiente tabla (Tabla 26).

Marcadores Tumorales por Grupo de Tratamiento			
Tratamiento Quimioterápico		CEA	CA 19-9
Gemcitabina	N pacientes	38	41
	Media ± Desviación	36.6 ± 60	30654.5 ± 94183.7
	Mediana (p25-p75)	5.6 (2.8 - 32.2)	854.6 (65.5 - 12547.5)
	Rango	0.8 - 197.1	2.3 - 473939
Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	N pacientes	55	59
	Media ± Desviación	60.9 ± 194.8	30051.7 ± 88300.3
	Mediana (p25-p75)	5.8 (2.4 - 14.2)	836.2 (64.8 - 4219.1)
	Rango	0.8 - 1220.3	2 - 489156
mFOLFIRINOX	N pacientes	19	22
	Media ± Desviación	121.4 ± 360.5	7637.8 ± 21223.5
	Mediana (p25-p75)	10.5 (1.9 - 33)	893 (67.6 - 3651.1)
	Rango	0.9 - 1545	0.8 - 97890
Gemcitabina + Erlotinib	N pacientes	1	1
	Media ± Desviación	2.2 ± 0	11.4 ± 0
	Mediana (p25-p75)	2.2 (2.2 - 2.2)	11.4 (11.4 - 11.4)
	Rango	2.2 - 2.2	11.4 - 11.4
FOLFOX	N pacientes	4	4
	Media ± Desviación	4 ± 2.2	971.3 ± 1524
	Mediana (p25-p75)	3.6 (2.2 - 6.3)	325.5 (29.7 - 2558.8)
	Rango	2.1 - 6.9	4.2 - 3230
Otros tratamientos	N pacientes	7	7
	Media ± Desviación	82.6 ± 153.2	158511.4 ± 359224.8
	Mediana (p25-p75)	6.6 (2.2 - 145)	528.3 (12.1 - 125135)
	Rango	0.8 - 409	10.2 - 966533

No tratamiento	N pacientes	29	30
	Media ± Desviación	62.9 ± 159.8	87153.5 ± 244749.2
	Mediana (p25-p75)	10.1 (3.3 - 27.7)	2544.3 (25.6 - 20744.3)
	Rango	1.3 - 831.3	2 - 1200000

Tabla 26. Marcadores tumorales pre-tratamiento según el régimen de quimioterapia administrado en primera línea.

Posteriormente, hemos evaluado la variación de los marcadores tumorales antes de iniciar el tratamiento en primera línea y tras 3 ciclos de tratamiento quimioterápico. La mediana del marcador tumoral CEA antes y después del tercer ciclo de tratamiento es de 5.5 ng/mL y 4.8 ng/mL, respectivamente; la mediana del CA 19-9 antes y después del tratamiento es de 574.3 U/mL y 291.1 U/mL, respectivamente. La distribución de los marcadores tumorales se recoge en la siguiente figura (Figura 24). Como puede observarse en la Figura 24, los niveles de los marcadores tumorales disminuyen tras el tercer ciclo de tratamiento, siendo estas diferencias estadísticamente significativas para el CA 19-9 ($P=0.008$). Por disponibilidad, se recogió un mayor número pacientes pre-tratamiento que después del tercer ciclo, por ello se ha ajustado el número de pacientes para el análisis. Los marcadores tumorales se recogen en la siguiente tabla (Tabla 27).

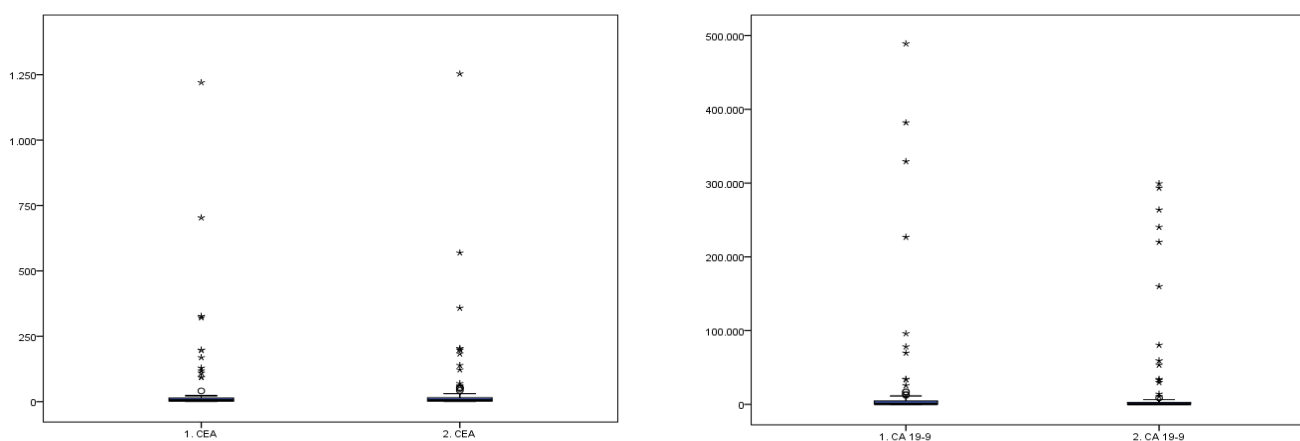


Figura 24. Diagramas de caja de la distribución correspondientes a los marcadores tumorales CEA y CA 19-9 antes del tratamiento quimioterápico (1) y después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico de primera línea (2).

Marcadores Tumorales				
Marcadores		Previo a la QT	Posterior QT	P-Valor
CEA	N pacientes	84	73	0.958
	Media ± Desviación	50.8 ± 161.4	50.8 ± 161.4	
	Mediana (p25-p75)	5.5 (2.1 - 14.6)	4.8 (1.9 - 15.7)	
	Rango	0.8 - 1220.3	0.6 - 1253.7	
CA 19-9	N pacientes	86	79	0.008
	Media ± Desviación	28321.3 ± 92433	23384.3 ± 67019.9	
	Mediana (p25-p75)	574.3 (51.1 - 6304.4)	291.1 (30.8 - 2966)	
	Rango	2 - 489156	2 - 299520	

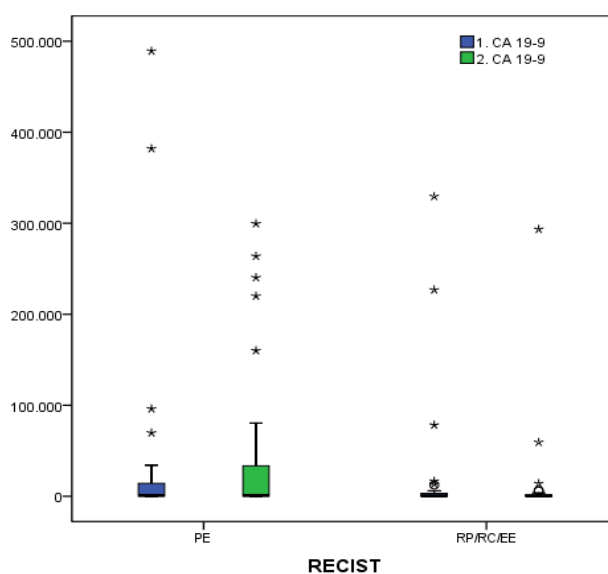
Tabla 27. Marcadores tumorales recogidos antes y después del tratamiento quimioterápico para su evaluación como factor pronóstico. QT: Quimioterapia

4.3.4.2 Relación de la variación de los niveles CA 19-9 con la respuesta al tratamiento quimioterápico

Previamente hemos observado que existen variaciones entre los niveles de CA 19-9 recogidos antes del inicio del tratamiento quimioterápico y después de tres ciclos de quimioterapia. En este apartado, evaluamos la relación de esa variación respecto a la respuesta que ha presentado el paciente al tratamiento quimioterápico basado en RECIST. Debido a que no todos los pacientes tienen una prueba de imagen realizada en el momento de la progresión (por ejemplo, aquellos pacientes con progresión clínica y serológica que fallecen o aquellos pacientes con progresión clínica y serológica que vemos que no son candidatos a una segunda línea de

tratamiento por su situación basal), se ha ajustado el número de pacientes incluidos para poder compararlos.

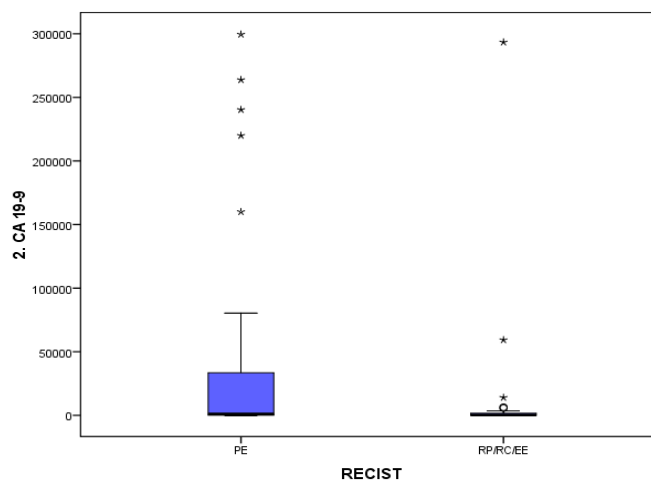
Los valores iniciales pre-tratamiento del CA 19-9 son menores en el grupo de pacientes que obtienen una respuesta (respuesta parcial, respuesta completa o enfermedad estable) respecto al valor inicial de aquellos pacientes que presentan una progresión de la enfermedad en la reevaluación. En el subgrupo de pacientes en respuesta, las variaciones del CA 19-9 inicial respecto al valor tras tres ciclos de tratamiento son discretas, con un descenso del CA 19-9, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas. En el subgrupo de pacientes en progresión de la enfermedad, se observa un incremento del valor del CA 19-9 respecto al valor inicial de esos pacientes, aunque estas diferencias no han sido estadísticamente significativas. La distribución del CA 19-9 según los valores pre-tratamiento y después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico en función de si son pacientes en progresión o en respuesta se recoge en la siguiente figura (Figura 25).



			PRE	POST	P-Valor
PE	CA 19-9	Número Pacientes	35	32	0,894
		Media ± Desviación	48543.4 ± 126679	45205.1 ± 87672	
		Mediana (p25-p75)	3089.1 (117.4 - 24215)	1021.8 (64.4 - 33688.9)	
		Min-Max	2 - 489156	2 - 299520	
RP/RC/EE	CA 19-9	Número Pacientes	47	44	0,252
		Media ± Desviación	15358.8 ± 58194.8	9108.3 ± 44780.8	
		Mediana (p25-p75)	528.3 (61.2 - 2970.2)	237.1 (27.8 - 1645.8)	
		Min-Max	2 - 329460	2 - 293350	

Figura 25. Diagramas de caja de la distribución correspondientes al CA 19-9 antes del tratamiento quimioterápico (1) y después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico de primera línea (2) distribuido según los pacientes estén en progresión de la enfermedad (PE) o en respuesta (RP/RC/EE).

Además, hemos analizado si existen diferencias en los valores recogidos posteriores a tres ciclos de quimioterapia entre los pacientes en progresión y los pacientes en respuesta. En este análisis, observamos que los pacientes en progresión de la enfermedad presentan un valor superior del CA 19-9 respecto a los pacientes en situación de respuesta, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($P=0.031$). La distribución del CA 19-9 según el valor post-tratamiento dependiendo de si están en progresión o en situación de respuesta se recoge en la siguiente figura (Figura 26).



		PE	RP/RC/EE	P-Valor
CA 19-9	N	32	44	0,031
	Media ± Desviación	45205.1 ± 87672	9108.3 ± 44780.8	
	Mediana (p25-p75)	1021.8 (64.4 - 33688.9)	237.1 (27.8 - 1645.8)	
	Min-Max	2 - 299520	2 - 293350	

Figura 26. Diagramas de caja de la distribución correspondientes al CA 19-9 después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico de primera línea distribuido según los pacientes estén en progresión de la enfermedad (PE) o en respuesta (RP/RC/EE).

4.3.4.3 SG y SLP en función de los niveles de CEA y CA 19-9

Evaluamos la asociación entre los niveles tumorales y la SG y la SLP, primero de forma cuantitativa y después dividiendo la distribución en cuartiles. El análisis univariante de la relación de los niveles séricos previos al tratamiento de CEA y CA 19-9 con la evolución de la enfermedad se recogen en la siguiente tabla (Tabla 28). Observamos una asociación del CA 19-9 con la SG y la SLP, y del CEA cuantitativo pre-tratamiento con la SG.

VARIABLE	SG				SLP			
	Sig.	HR	Inferior	Superior	Sig.	HR	Inferior	Superior
CEA	.001	1.001	1.000	1.002	.169	1.001	1.000	1.002
CA 19-9	.000	1.000	1.000	1.000	.011	1.000	1.000	1.000

Tabla 28. Análisis univariante de los marcadores tumorales y su asociación con la SG y la SLP.

Hemos valorado las diferencias en SG y SLP por cuartiles del CEA y del CA 19-9 para evaluar si el efecto de asociación es claramente lineal o podemos definir un punto de corte que se asocie con menor supervivencia. Al evaluar la SG según los cuartiles de CEA, observamos que existe una tendencia a presentar mayor supervivencia en los pacientes del cuartil 1 (Q1) respecto al cuartil 4 (Q4) que presenta los peores datos de supervivencia. Respecto a la SG por cuartiles del

CA 19-9, observamos una mayor supervivencia para los pacientes del Q1, cuartil 2 (Q2) y cuartil 3 (Q3), que prácticamente se superponen, respecto a los pacientes del Q4 que presentan una SG inferior.

En relación a las diferencias observadas en SLP, observamos que respecto al CEA se observa una menor SLP del cuartil 4 respecto al resto, pero no se observa claramente cual presenta mayor tiempo a la progresión. Para el análisis de SLP por cuartiles del CA 19-9, observamos de forma similar al CEA, que el cuartil 4 tiene peor pronóstico que los cuartiles 1-3. Se recogen en el material suplementario las curvas de Kaplan-Meier de la relación con la SG y la SLE de los marcadores tumorales CEA (Figura-Suplemento 17), y para el CA 19-9 (Figura-Suplemento 18).

4.3.5 NIVELES SÉRICOS DE NEUTRÓFILOS, LINFOCITOS, MONOCITOS, HEMOGLOBINA Y PLAQUETAS

En este apartado, analizamos los valores de los neutrófilos, monocitos y linfocitos antes del tratamiento quimioterápico y después de 3 ciclos de tratamiento; también evaluamos otros parámetros analíticos de interés como la Hemoglobina y las Plaquetas. Inicialmente, recogimos los valores correspondientes a las muestras pre-tratamiento y después las correspondientes al tercer ciclo. La fecha de valoración de los neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas, se correspondían con la de los marcadores tumorales. La valoración de los niveles de estos marcadores en suero de pacientes se realizó por el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario La Princesa y en el McGill University Health Center, como parte de la actividad asistencial de estos pacientes.

4.3.5.1 Niveles séricos de neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas antes y después del tercer ciclo de la primera línea de tratamiento sistémico

Primero, hemos analizado los valores de los valores analíticos pre-tratamiento según el régimen de quimioterapia que recibieron en primera línea de tratamiento. La mayor mediana de neutrófilos observada es en el grupo de pacientes no tratados presentando 8.700 mm/m³. Respecto a los monocitos no se observan grandes variaciones entre grupos. Finalmente, la mayor mediana observada en los linfocitos es en el grupo de pacientes tratados con Gemcitabina + Erlotinib. Las variaciones observadas en los marcadores de inflamación sistémica pre-tratamiento según el régimen de quimioterapia administrado se recogen en la siguiente tabla (Tabla 29).

Marcadores de Inflamación Sistémica por Grupo de Tratamiento				
Tratamiento Quimioterápico		Neutrófilos	Monocitos	Linfocitos
Gemcitabina	N pacientes	40	40	40
	Media ± Desviación	6.7 ± 3.1	1 ± 1.6	2 ± 4.4
	Mediana (p25-p75)	6.5 (4.2 - 8.1)	0.7 (0.5 - 1)	1.4 (0.8 - 1.7)
	Rango	2.6 - 13.1	0.3 - 10.6	0.5 - 28.8
Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	N pacientes	59	59	59
	Media ± Desviación	5.4 ± 3.1	0.6 ± 0.3	2 ± 2.2
	Mediana (p25-p75)	4.9 (3.7 - 6)	0.5 (0.4 - 0.7)	1.6 (1.1 - 2.2)
	Rango	1.4 - 20.9	0.3 - 1.7	0.5 - 16.7
mFOLFIRINOX	N pacientes	22	22	22
	Media ± Desviación	10.3 ± 11.3	0.6 ± 0.3	1.3 ± 0.6
	Mediana (p25-p75)	7 (5.2 - 9.6)	0.6 (0.4 - 0.8)	1.4 (0.7 - 1.8)
	Rango	4.2 - 57.4	0.1 - 1.3	0.5 - 2.6
Gemcitabina + Erlotinib	N pacientes	1	1	1
	Media ± Desviación	3.4 ± 0	0.4 ± 0	2.2 ± 0
	Mediana (p25-p75)	3.4 (3.4 - 3.4)	0.4 (0.4 - 0.4)	2.2 (2.2 - 2.2)
	Rango	3.4 - 3.4	0.4 - 0.4	2.2 - 2.2
FOLFOX	N pacientes	4	4	4
	Media ± Desviación	4.6 ± 1.9	0.6 ± 0.3	1.3 ± 0.5
	Mediana (p25-p75)	3.8 (3.5 - 6.6)	0.5 (0.4 - 0.9)	1.1 (1 - 1.8)
	Rango	3.4 - 7.5	0.3 - 1	0.9 - 1.9

Otros tratamientos	N pacientes	8	8	8
	Media ± Desviación	5.5 ± 4.3	0.5 ± 0.3	1.3 ± 0.7
	Mediana (p25-p75)	3.7 (3.3 - 7.1)	0.4 (0.3 - 0.6)	1.1 (0.7 - 1.7)
	Rango	2.4 - 15.3	0.3 - 1.1	0.6 - 2.7
No tratamiento	N pacientes	31	30	31
	Media ± Desviación	8.8 ± 4.6	0.8 ± 0.4	1.6 ± 0.9
	Mediana (p25-p75)	8.7 (5.3 - 10.9)	0.7 (0.5 - 1)	1.4 (1 - 2)
	Rango	2.1 - 24.4	0.2 - 2	0.1 - 4

Tabla 29. Valores analíticos de marcadores inflamatorios pre-tratamiento según el régimen de quimioterapia administrado en primera línea. Las medidas son ($\times 10^3$ mm/m3).

En relación a la hemoglobina, observamos que las medianas de Hemoglobina distribuidas por tratamiento se encuentran en rango de normalidad (con valores superiores a 12 g/dL. La mediana de Plaquetas más elevada corresponde al grupo de pacientes tratados con FOLFOX. Las variaciones observadas en la hemoglobina y las plaquetas pre-tratamiento según el régimen de quimioterapia administrado se recogen en la siguiente tabla (Tabla 30).

Hemoglobina y Plaquetas por Grupo de Tratamiento			
Tratamiento Quimioterápico		Hemoglobina	Plaquetas
Gemcitabina	N pacientes	25	41
	Media ± Desviación	12.3 ± 1.3	270.8 ± 106.4
	Mediana (p25-p75)	12.3 (11.5 - 13.3)	253 (217 - 315.5)
	Rango	10 - 14.7	104 - 572
Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	N pacientes	49	59
	Media ± Desviación	12.6 ± 1.5	261.9 ± 111
	Mediana (p25-p75)	12.7 (11.5 - 13.8)	260 (174 - 306)
	Rango	10.1 - 16.2	67 - 633
mFOLFIRINOX	N pacientes	3	22
	Media ± Desviación	12.5 ± 2	241.9 ± 145.4
	Mediana (p25-p75)	12.2 (10.7 - 0)	210 (151 - 313.5)
	Rango	10.7 - 14.7	49 - 761

Gemcitabina + Erlotinib	N pacientes	1	1
	Media \pm Desviación	12.7 \pm 0	289 \pm 0
	Mediana (p25-p75)	12.7 (12.7 - 12.7)	289 (289 - 289)
	Rango	12.7 - 12.7	289 - 289
FOLFOX	N pacientes	4	4
	Media \pm Desviación	11.5 \pm 1.2	315.5 \pm 87.2
	Mediana (p25-p75)	11.6 (10.2 - 12.6)	339.5 (223.5 - 383.5)
	Rango	9.9 - 12.8	194 - 389
Otros tratamientos	N pacientes	6	8
	Media \pm Desviación	12.9 \pm 1.7	194 \pm 89.6
	Mediana (p25-p75)	13 (11.5 - 14.2)	179.5 (112 - 276.5)
	Rango	10.4 - 15	81 - 340
No tratamiento	N pacientes	31	31
	Media \pm Desviación	12.6 \pm 1.8	294.9 \pm 146.9
	Mediana (p25-p75)	12.6 (11.3 - 14)	257 (204 - 349)
	Rango	8.2 - 16.3	96 - 739

Tabla 30. Valores analíticos de hemoglobina y plaquetas pre-tratamiento según el régimen de quimioterapia administrado en primera línea. Las medidas de la hemoglobina son en (g/dL) y las plaquetas en ($\times 10^3$ mm/m³).

Posteriormente, hemos evaluado la variación de los marcadores de inflamación sistémica (neutrófilos, monocitos y linfocitos) antes de iniciar el tratamiento en primera línea y tras 3 ciclos de tratamiento quimioterápico. La mediana de neutrófilos antes del inicio del tratamiento quimioterápico es de 5.5 mm/m³ y después de 3 ciclos de tratamiento de 4.4 mm/m³; las plaquetas de 256 mil/mm³ y de 291 mil/mm³, respectivamente; los linfocitos de 1.6 mm/m³ y 1.5 mm/m³, respectivamente; y los monocitos de 0.5 mm/m³ y 0.7 mm/m³ antes y después de 3 ciclos de tratamiento. La mediana de hemoglobina antes del tratamiento es de 12.4 mg/dL y 11.5 mg/dL posteriormente. La distribución de los marcadores de inflamación sistémica se recoge en la siguiente figura (Figura 27). Observamos que los neutrófilos y los monocitos presentan un ascenso después de tres ciclos de tratamiento. Por el contrario, los linfocitos presentan una tendencia al descenso.

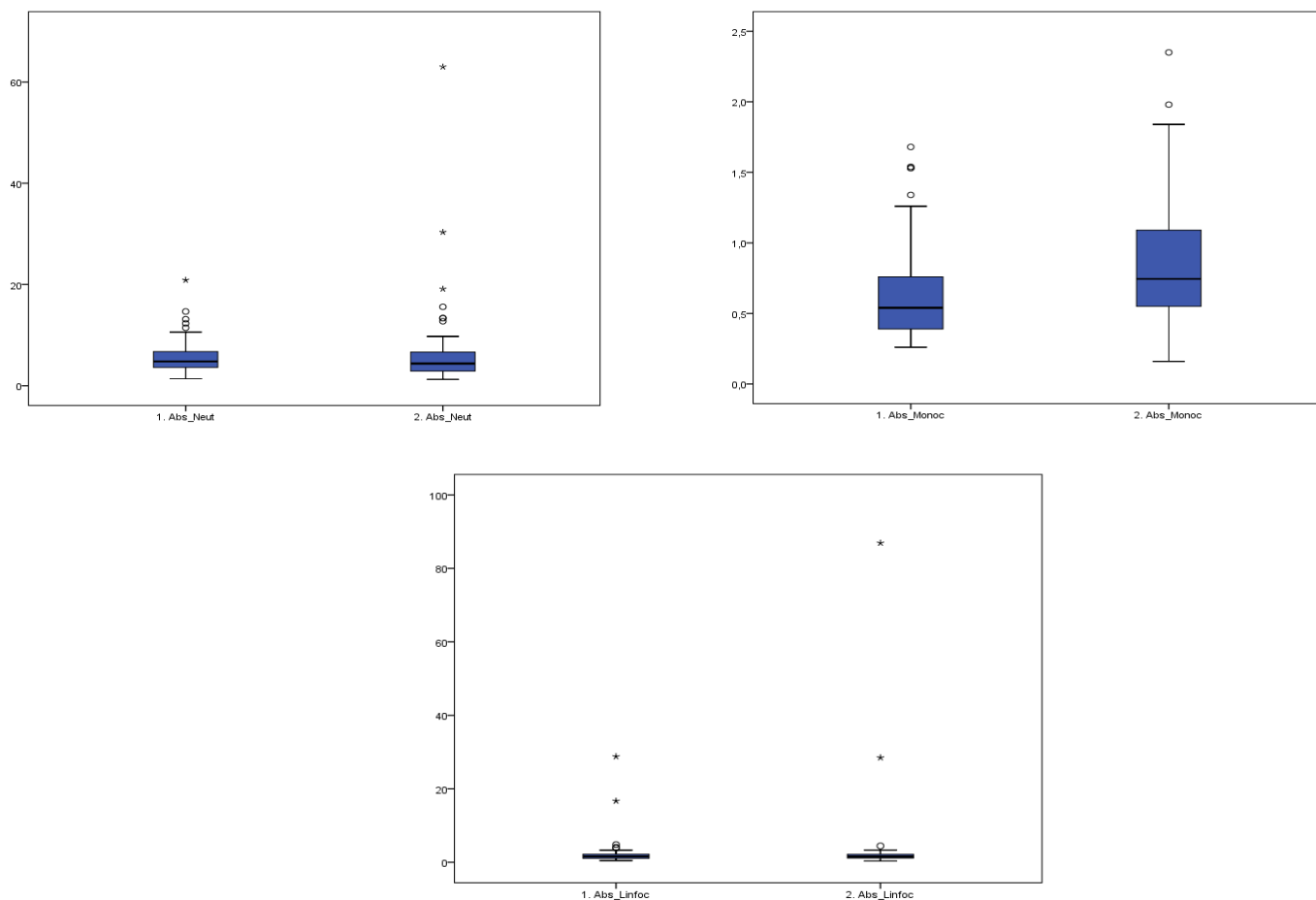


Figura 27. Diagramas de cajas de la distribución correspondiente a los valores analíticos de los marcadores de respuesta inflamatoria: Linfocitos (Abs_Linfoc), Neutrófilos (Abs_Neut) y Monocitos (Abs_Monoc); antes (1) y después (2) de tres ciclos de tratamiento quimioterápico.

La distribución de la hemoglobina y las plaquetas se recoge en la siguiente figura (Figura 28). Observamos que las plaquetas presentan un ascenso y la hemoglobina una tendencia al descenso después de tres ciclos de tratamiento.

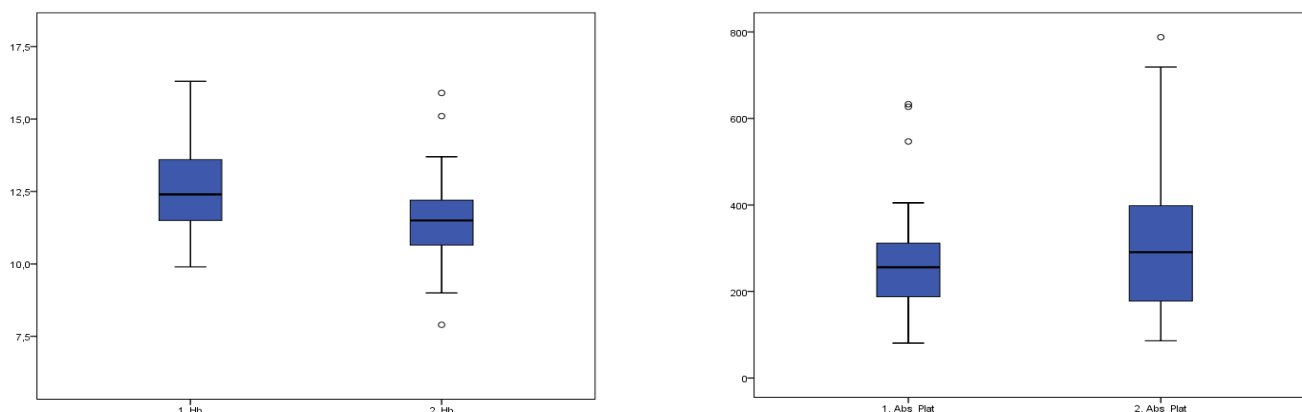


Figura 28. Diagramas de cajas de la distribución correspondiente a los valores analíticos de la Hemoglobina (Hb) y las Plaquetas (Abs_Plat); antes (1) y después (2) de tres ciclos de tratamiento quimioterápico.

Estas diferencias son estadísticamente significativas para los monocitos ($P < 0.001$), las plaquetas ($P = 0.005$) y la hemoglobina ($P < 0.001$). Por disponibilidad, se recogió un mayor número de pacientes pre-tratamiento que después del tercer ciclo, por ello se ha ajustado el número de pacientes para el análisis. Los neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas se recogen en la siguiente tabla (Tabla 31).

Variables Analíticas				
Marcadores		Previo a la QT	Posterior QT	P-Valor
Hemoglobina	N pacientes	87	87	<0.001
	Media ± Desviación	12.6 ± 1.5	11.5 ± 1.3	
	Mediana (p25-p75)	12.4 (11.5 - 13.7)	11.5 (10.6 - 12.2)	
	Rango	9.9 - 16.3	7.9 - 15.9	
Neutrófilos	N pacientes	87	87	0.460
	Media ± Desviación	5.5 ± 3	6.1 ± 7.5	
	Mediana (p25-p75)	4.8 (3.6 - 6.9)	4.4 (2.9 - 6.7)	
	Rango	1.4 - 20.9	1.3 - 63	
Plaquetas	N pacientes	87	87	0.005
	Media ± Desviación	259.5 ± 102	307.7 ± 152.4	
	Mediana (p25-p75)	256 (182 - 312)	291 (178 - 404)	
	Rango	81 - 633	86 - 788	

Monocitos	N pacientes	87	86	<0.001
	Media ± Desviación	0.6 ± 0.3	0.8 ± 0.4	
	Mediana (p25-p75)	0.5 (0.4 - 0.8)	0.7 (0.5 - 1.1)	
	Rango	0.3 - 1.7	0.2 - 2.4	
Linfocitos	N pacientes	87	87	0.277
	Media ± Desviación	2.2 ± 3.4	2.9 ± 9.6	
	Mediana (p25-p75)	1.6 (1.1 - 2.2)	1.5 (1.2 - 2.2)	
	Rango	0.5 - 28.8	0.3 - 86.9	

Tabla 31. Niveles séricos de hemoglobina, neutrófilos, plaquetas, monocitos y linfocitos antes y después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico para su evaluación como factor pronóstico. QT: Quimioterapia.

4.3.5.2 SG y SLP en función de los niveles neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas

Evaluamos la asociación entre los niveles tumorales y la SG y la SLP, primero de forma cuantitativa y después dividiendo la distribución en cuartiles. El análisis univariante de la relación de los niveles séricos previos al tratamiento de neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas con la evolución de la enfermedad se recogen en la siguiente tabla (Tabla 32).

VARIABLE	SG				SLP			
	Sig.	HR	Inferior	Superior	Sig.	HR	Inferior	Superior
Neutrófilos	.056	1.017	1.000	1.035	.399	1.009	.988	1.030
Linfocitos	.671	.986	.923	1.053	.196	.937	.848	1.034
Monocitos	.054	1.140	.998	1.303	.128	1.135	.964	1.336
Hemoglobina	.054	.860	.738	1.003	.306	.910	.760	1.090
Plaquetas	.543	1.000	.999	1.002	.715	1.000	.998	1.002

Tabla 32. Análisis univariante de los neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas y su asociación con la SG y la SLE.

Valoramos a continuación las diferencias en SG y SLP por cuartiles de los marcadores séricos. El cuartil 1 de la hemoglobina es el que presenta menor supervivencia tanto en SG como SLP. Las plaquetas y los linfocitos no presentan diferencias por cuartiles. El cuartil 4 de los neutrófilos presenta peor supervivencia principalmente respecto al cuartil 1. Respecto a los monocitos, se observa una menor supervivencia para el cuartil 4. No hay diferencias por cuartiles para los linfocitos.

Respecto a la SLP, el cuartil 1 y el cuartil 4 de la hemoglobina son los que presentan una menor SLP respecto a los cuartiles 2 y 3. Las plaquetas, los linfocitos y los monocitos no presentan diferencias por cuartiles. El cuartil 4 de los neutrófilos presenta una menor SLP, principalmente respecto al cuartil 1. Se recogen en el material suplementario las curvas de Kaplan-Meier de la relación con la SG y la SLP de la hemoglobina (Figura-Suplemento 19), las plaquetas (Figura-Suplemento 20), los neutrófilos (Figura-Suplemento 21), los linfocitos (Figura-Suplemento 22) y los monocitos (Figura-Suplemento 23).

4.3.6 ÍNDICES DE INFLAMACIÓN (INL, IPL E IRIS)

En este apartado, analizamos los índices de respuesta inflamatoria INL, IPL e IRIS antes y después del tercer ciclo de quimioterapia. La fecha de valoración de los parámetros necesarios para calcular estos índices, se correspondían con la de los marcadores tumorales. Los índices se han calculado con los niveles de neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas obtenidos del suero de pacientes que habían sido analizados por el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario La Princesa y de McGill University Health Center, como parte de la actividad asistencial de estos pacientes.

4.3.6.1 INL, IPL e IRIS antes y después del tercer ciclo de la primera línea de tratamiento sistémico

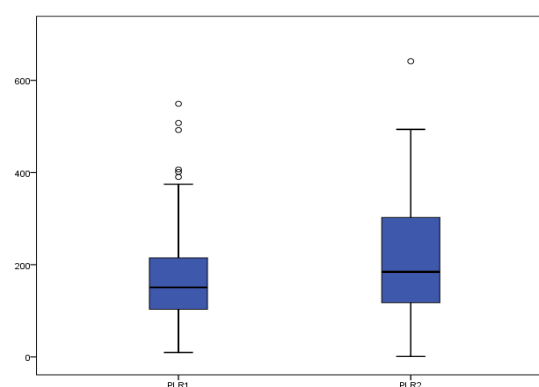
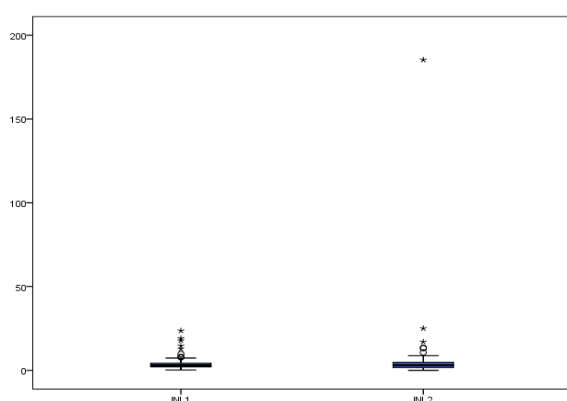
Al igual que en los apartados previos, hemos analizado los valores analíticos pre-tratamiento según el régimen de quimioterapia que recibieron en primera línea. La mayor mediana de INL observada es en el grupo de pacientes no tratados (5.9), de IPL en el grupo de pacientes FOLFOX (228.1) y IRIS presenta la mayor mediana en el grupo de pacientes tratados con FOLFIRINOX (4.1). Las variaciones observadas en los índices de inflamación sistémica pre-tratamiento según el régimen de quimioterapia administrado se recogen en la siguiente tabla (Tabla 33).

Índices de Inflamación Sistémica por Grupo de Tratamiento				
Tratamiento Quimioterápico		INL	IPL	IRIS
Gemcitabina	N pacientes	40	40	40
	Media ± Desviación	6.6 ± 6	247.2 ± 195.1	7.6 ± 14.3
	Mediana (p25-p75)	4.3 (2.8 - 9.3)	188.5 (121.7 - 289.1)	2.6 (1.6 - 6.3)
	Rango	0.2 - 26.6	9.7 - 872.1	0.1 - 81
Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	N pacientes	59	59	59
	Media ± Desviación	4 ± 4	179.5 ± 114.3	2.7 ± 3.4
	Mediana (p25-p75)	2.8 (2 - 4.3)	134.3 (103.8 - 235.2)	1.5 (0.8 - 2.7)
	Rango	0.3 - 23.7	9.4 - 549.2	0.2 - 16.1
mFOLFIRINOX	N pacientes	22	22	22
	Media ± Desviación	10.9 ± 16.5	214.2 ± 156.5	5.1 ± 4.7
	Mediana (p25-p75)	5.7 (3.6 - 13.2)	182.3 (103.9 - 293.1)	4.1 (1.8 - 6.2)
	Rango	1.7 - 80.9	79 - 731	1 - 20
Gemcitabina + Erlotinib	N pacientes	1	1	1
	Media ± Desviación	1.6 ± 0	133.8 ± 0	0.6 ± 0
	Mediana (p25-p75)	1.6 (1.6 - 1.6)	133.8 (133.8 - 133.8)	0.6 (0.6 - 0.6)
	Rango	1.6 - 1.6	133.8 - 133.8	0.6 - 0.6
FOLFOX	N pacientes	4	4	4
	Media ± Desviación	4.1 ± 2.7	259.7 ± 91.6	3.1 ± 3.5
	Mediana (p25-p75)	3.3 (2.2 - 6.9)	228.1 (194.2 - 356.8)	1.7 (0.8 - 6.8)
	Rango	2 - 7.9	192.1 - 390.4	0.8 - 8.3
Otros tratamientos	N pacientes	8	8	8
	Media ± Desviación	6.2 ± 7.8	195.4 ± 152.1	3 ± 3.7
	Mediana (p25-p75)	3.5 (2.1 - 6.3)	127.8 (83.2 - 287.5)	1.3 (0.9 - 6)
	Rango	1.6 - 25	74.2 - 507.5	0.6 - 10.3

No tratamiento	N pacientes	31	31	30
	Media \pm Desviación	9.9 \pm 16	332.4 \pm 616.6	7.8 \pm 11.1
	Mediana (p25-p75)	5.9 (2.9 - 9.6)	189.1 (102.4 - 311.6)	3.7 (2 - 9.3)
	Rango	1.4 - 85.6	73.3 - 3557.1	0.6 - 56.6

Tabla 33. Valores pre-tratamiento de los índices de respuesta inflamatoria INL, IPL e IRIS según el régimen de quimioterapia administrado en primera línea. INL: Índice neutrófilo-linfocito. IPL: Índice plaqueta-linfocito. IRIS: Índice de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

Posteriormente, hemos evaluado la variación de los índices de inflamación sistémica antes de iniciar el tratamiento en primera línea y tras 3 ciclos de tratamiento quimioterápico. La mediana de INL antes del inicio del tratamiento quimioterápico es de 3 y después de 3 ciclos de tratamiento de 3.1 mm/m³; IPL de 150.8 y de 184.4, respectivamente; IRIS de 1.6 y 2.3 mm/m³, respectivamente. La distribución de los índices de inflamación sistémica se recoge en la siguiente figura (Figura 29). Observamos que INL presenta discreta variación previo al tratamiento y después del tratamiento. En cambio, IPL e IRIS presentan un ascenso después de tres ciclos de tratamiento.



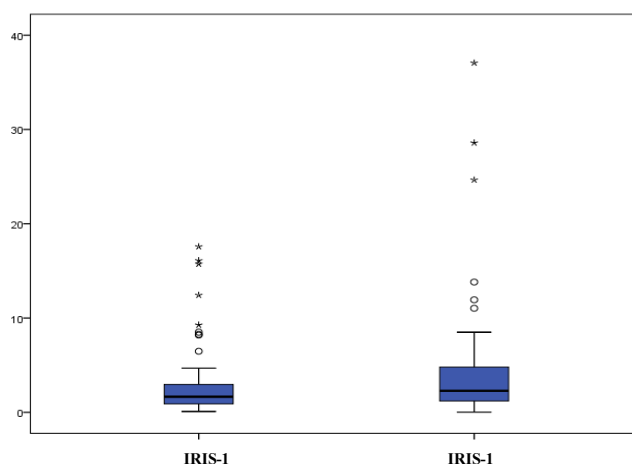


Figura 29. Diagramas de cajas de la distribución correspondiente a los valores de índice de respuesta inflamatoria INL, IPL e IRIS; antes (1) y después (2) de tres ciclos de tratamiento quimioterápico.

Estas diferencias son estadísticamente significativas para IPL ($P=0.024$) e IRIS ($P=0.007$). Por disponibilidad, se recogió un mayor número pacientes pre-tratamiento que después del tercer ciclo, por ello se ha ajustado la N de pacientes para el análisis. Las variaciones observadas previo al tratamiento y después de tres ciclos para INL, IPL e IRIS se recogen en la siguiente tabla (Tabla 34).

Índices de Inflamación Sistémica				
Marcadores		Previo a la QT	Posterior QT	P-Valor
INL	N pacientes	87	87	0.52
	Media \pm Desviación	4.1 \pm 3.9	6 \pm 19.8	
	Mediana (p25-p75)	3 (2 - 4.3)	3.1 (1.6 - 5)	
	Rango	0.2 - 23.7	0 - 185.3	
IPL	N pacientes	87	87	0.024
	Media \pm Desviación	181.1 \pm 111.8	214.8 \pm 128	
	Mediana (p25-p75)	150.8 (102.9 - 222)	184.4 (117.5 - 308.6)	
	Rango	9.4 - 549.2	1 - 641.5	
IRIS	N pacientes	87	86	

	Media \pm Desviación	2.8 \pm 3.4	4.1 \pm 5.8	0.007
	Mediana (p25-p75)	1.6 (0.9 - 3)	2.3 (1.2 - 4.8)	
	Rango	0.1 - 17.6	0 - 37.1	

Tabla 34. Índices de inflamación sistémica INL, IPL e IRIS

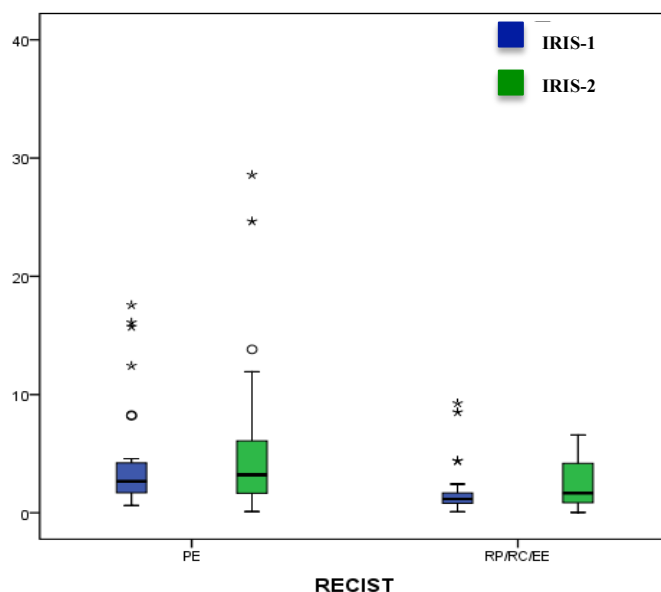
antes y después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico para su evaluación como factor pronóstico. QT: Quimioterapia.

4.3.6.2 Relación de la variación de IRIS con la respuesta al tratamiento quimioterápico

Similar a lo que hemos analizado en el CA 19-9, para el IRIS hemos observado que existen variaciones entre los niveles recogidos antes del inicio del tratamiento quimioterápico y después de tres ciclos de quimioterapia. En este contexto, analizamos la relación de esa variación respecto a la respuesta que ha presentado el paciente al tratamiento quimioterápico basado en RECIST. Debido a que no todos los pacientes tienen una prueba de imagen realizada en el momento de la progresión, se ha ajustado el número de pacientes incluidos para poder compararlos.

Los valores iniciales pre-tratamiento del IRIS son menores en el grupo de pacientes que obtienen una respuesta (respuesta parcial, respuesta completa o enfermedad estable) respecto al valor inicial de aquellos pacientes que presentan una progresión de la enfermedad en la reevaluación, similar a lo que observábamos en el análisis del CA 19-9. Pero a diferencia del CA 19-9, en el análisis del IRIS en el subgrupo de pacientes en repuesta, las variaciones del valor inicial respecto al valor tras tres ciclos de tratamiento son mayores, observando un incremento del valor de IRIS, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($P=0.028$). En el subgrupo de pacientes en progresión de la enfermedad, se observa un incremento del valor del IRIS respecto al valor inicial de esos pacientes, siendo estas diferencias estadísticamente

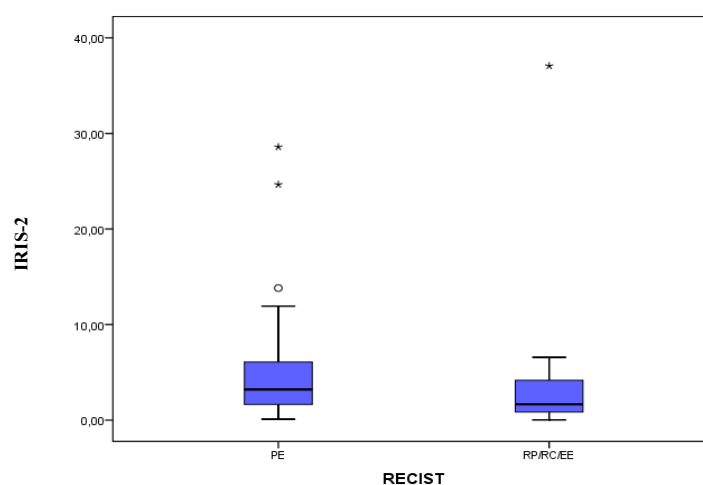
significativas ($P < 0.001$). La distribución del IRIS según los valores pre-tratamiento y después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico en función de si son pacientes en progresión o en respuesta se recoge en la siguiente figura (Figura 30).



			PRE	POST	P-Valor
PE	IRIS	Número Pacientes	35	35	<0.001
		Media ± Desviación	4.3 ± 4.5	5.3 ± 6.2	
		Mediana (p25-p75)	2.7 (1.6 - 4.2)	3.2 (1.3 - 6.1)	
		Min-Max	0.6 - 17.6	0.1 - 28.6	
RP/RC/EE	IRIS	Número Pacientes	46	45	0.028
		Media ± Desviación	1.7 ± 1.8	3.1 ± 5.5	
		Mediana (p25-p75)	1.2 (0.8 - 1.7)	1.7 (0.8 - 4.3)	
		Min-Max	0.1 - 9.3	0 - 37.1	

Figura 30. Diagramas de caja de la distribución correspondientes al Índice de Respuesta Inflamatoria Sistémica (IRIS) antes del tratamiento quimioterápico (1) y después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico de primera línea (2) distribuido según los pacientes estén en progresión de la enfermedad (PE) o en respuesta (RP/RC/EE).

También hemos analizado si existen diferencias en los valores recogidos posteriores a tres ciclos de quimioterapia entre los pacientes en progresión y los pacientes en respuesta. Observamos que los pacientes en progresión de la enfermedad presentan un valor superior del IRIS respecto a los pacientes en situación de respuesta, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($P=0.012$), de manera similar a lo que observábamos en el CA 19-9 pero siendo estas diferencias más pronunciadas para el IRIS. La distribución del IRIS según el valor post-tratamiento dependiendo de si están en progresión o en situación de respuesta se recoge en la siguiente figura (Figura 31).



		PE	RP/RC/EE	P-Valor
IRIS	N	35	45	0.012
	Media ± Desviación	5.3 ± 6.2	3.1 ± 5.5	
	Mediana (p25-p75)	3.2 (1.3 - 6.1)	1.7 (0.8 - 4.3)	
	Min-Max	0.1 - 28.6	0 - 37.1	

Figura 31. Diagramas de caja de la distribución correspondientes al IRIS después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico de primera línea distribuido según los pacientes estén en progresión de la enfermedad (PE) o en respuesta (RP/RC/EE).

4.3.6.3 SG y SLP en función de los niveles INL, IPL y IRIS

Evaluamos si existe asociación entre INL, IPL y IRIS antes del inicio del tratamiento quimioterápico y su relación con la SG y la SLP. INL (HR 1.013, IC 95% 1.002-1.025, $P=0.026$), IPL (HR 1.001, IC 95% 1.00-1.002, $P=0.005$) e IRIS (HR 1.023, IC 95% 1.010-1.037, $P=0.001$) se asocian a una menor supervivencia, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. En relación a la SLP, observamos asociación estadísticamente significativa sólo con IRIS (HR 2.02, IC 95% 1.00-1.04, $P=0.006$). El análisis univariante de la relación de INL, IPL e IRIS con la evolución de la enfermedad se recoge en la siguiente tabla (Tabla 35).

VARIABLE	SG				SLP			
	Sig.	HR	Inferior	Superior	Sig.	HR	Inferior	Superior
INL	.026	1.013	1.002	1.025	.489	1.005	.991	1.020
IPL	.005	1.001	1.000	1.002	.679	1.000	.999	1.002
IRIS	.001	1.023	1.010	1.037	.006	1.022	1.006	1.039

Tabla 35. Análisis univariante de INL, IPL e IRIS y su asociación con la SG y la SLP.

Hemos valorado las diferencias en SG y SLP por cuartiles del INL, IPL e IRIS para evaluar si existen diferencias. El cuartil 1 del INL presenta una mayor supervivencia respecto al cuartil 4. Respecto al IRIS, observamos una mayor supervivencia para el cuartil 1 respecto al cuartil 4. Por el contrario, el IPL no presenta diferencias entre los cuartiles.

Respecto al análisis de SLP, observamos en el INL que los pacientes del cuartil 4 presentan una menor SLP respecto al cuartil 1. En relación al IRIS, se observa una menor SLP en el cuartil 4 respecto al cuartil 1, aunque al igual que ocurre con INL, no es tan clínicamente significativa esta diferencia respecto a las diferencias que observamos en SG. En cambio, el IPL no presenta

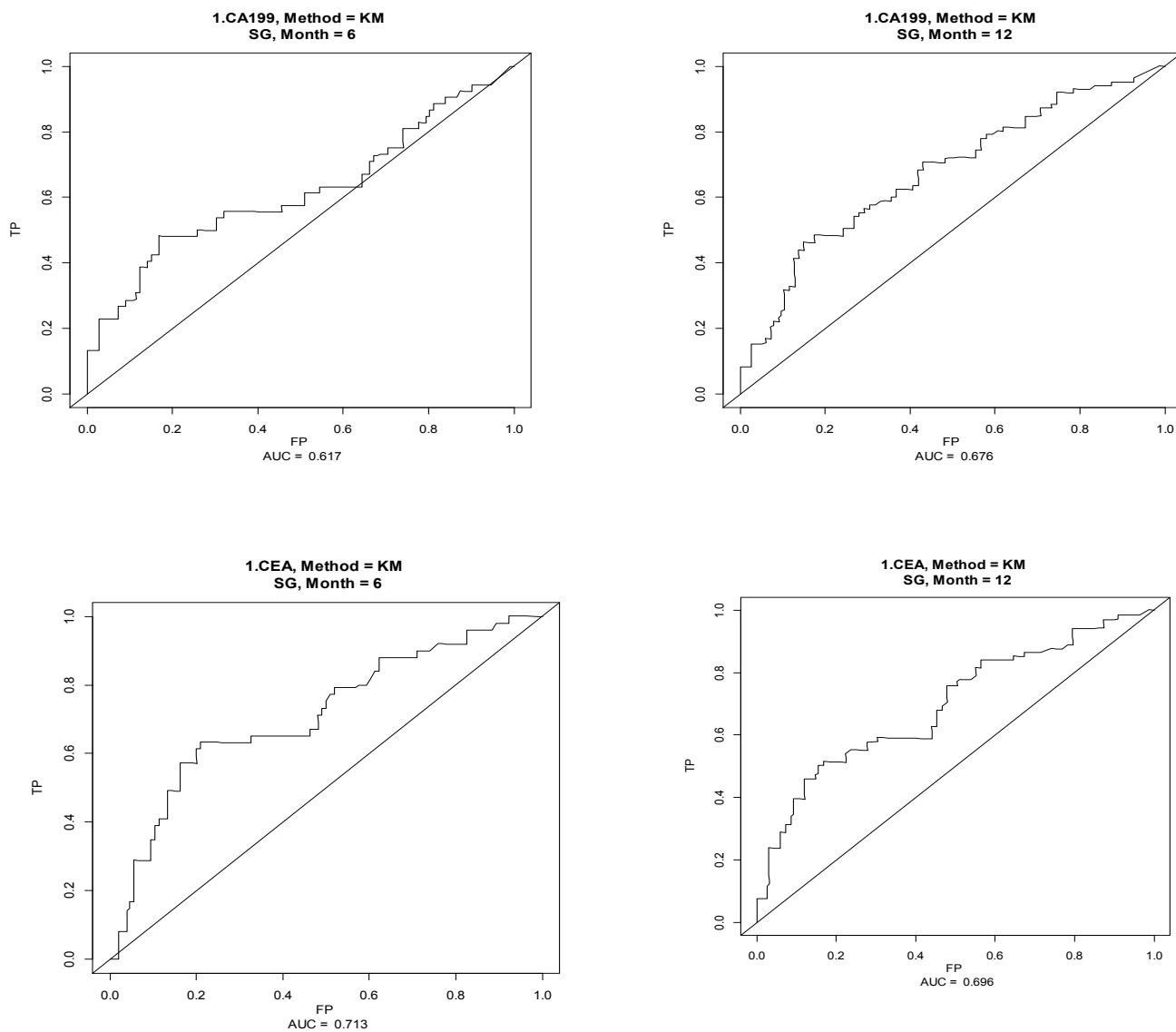
diferencias entre los cuartiles clínica. Se recogen en el material suplementario las curvas de Kaplan-Meier de la relación con la SG y la SLP del INL (Figura-Suplemento 24), IPL (Figura-Suplemento 25) e IRIS (Figura-Suplemento 26).

4.3.7 CAPACIDAD PREDICTIVA EVALUADA MEDIANTE CURVAS ROC DEPENDIENTES DEL TIEMPO

Ante los resultados previamente descritos tanto de forma cuantitativa como por cuartiles, para poder determinar la capacidad predictiva de los marcadores tumorales, los niveles séricos y los índices de inflamación en este estudio se han utilizado las curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*). De este modo, hemos obtenido el área bajo la curva ROC a los 6, 12 y 24 meses y se han calculado cuando el área obtenida era >0.6 , los puntos de corte con mejor capacidad discriminante, es decir, aquellos que maximizan S y E utilizando el Índice de Youden (sensibilidad + especificidad - 1). Se ha considerado la SG como objetivo principal.

Como hemos revisado en la introducción, en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado (localmente avanzado y metastásico), no se ha definido un punto de corte como factor pronóstico. Al realizar el análisis en nuestros pacientes, se observó un área bajo la curva a los 12 meses de 0.676, con un punto de corte de 5153,6 U/mL, ofreciendo una sensibilidad del 46.4% y una especificidad del 85.2%, siendo este punto de corte distinto al utilizado en la práctica clínica habitual, que corresponde a valores superiores a la normalidad ($CA\ 19-9 \geq 37\ U/mL$). Se evaluó también el marcador tumoral CEA, donde observamos un área bajo la curva a los 6 meses de 0.713, con un punto de corte de 11.3 ng/mL, ofreciendo una sensibilidad del 63.3% y una especificidad del 79%. El punto de corte correspondiente al CEA también es distinto al utilizado en la práctica clínica habitual, que corresponde a valores superiores a la normalidad

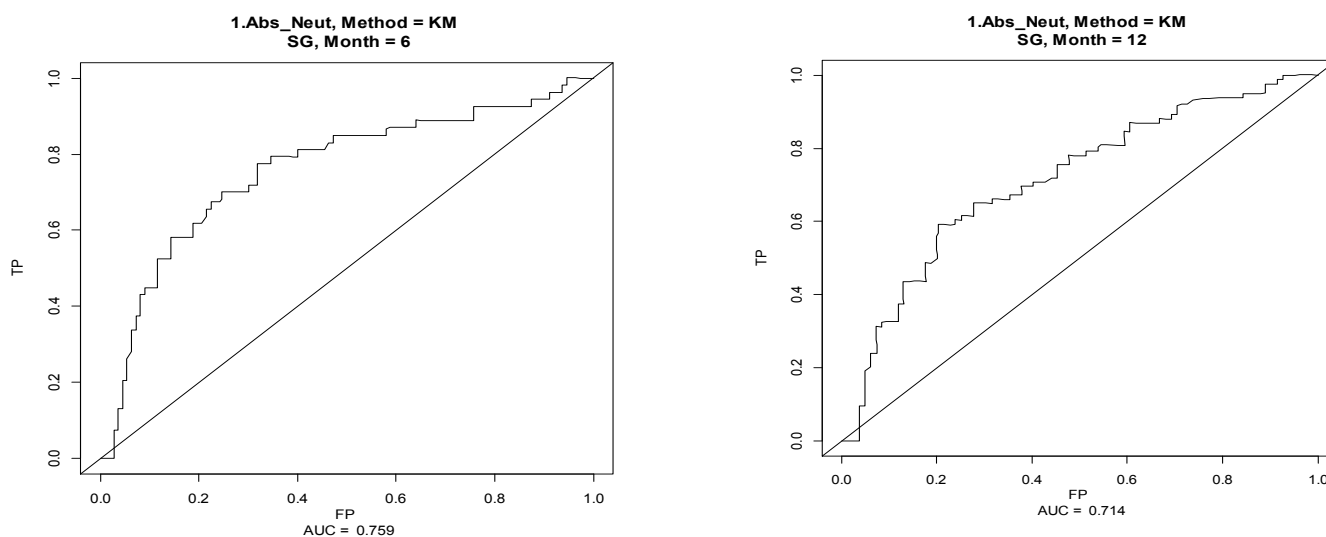
(CEA ≥ 5 ng/mL). Se recogen las curvas ROC del CA 19-9 y del CEA en la siguiente figura y la estimación del punto de corte (Figura 32).

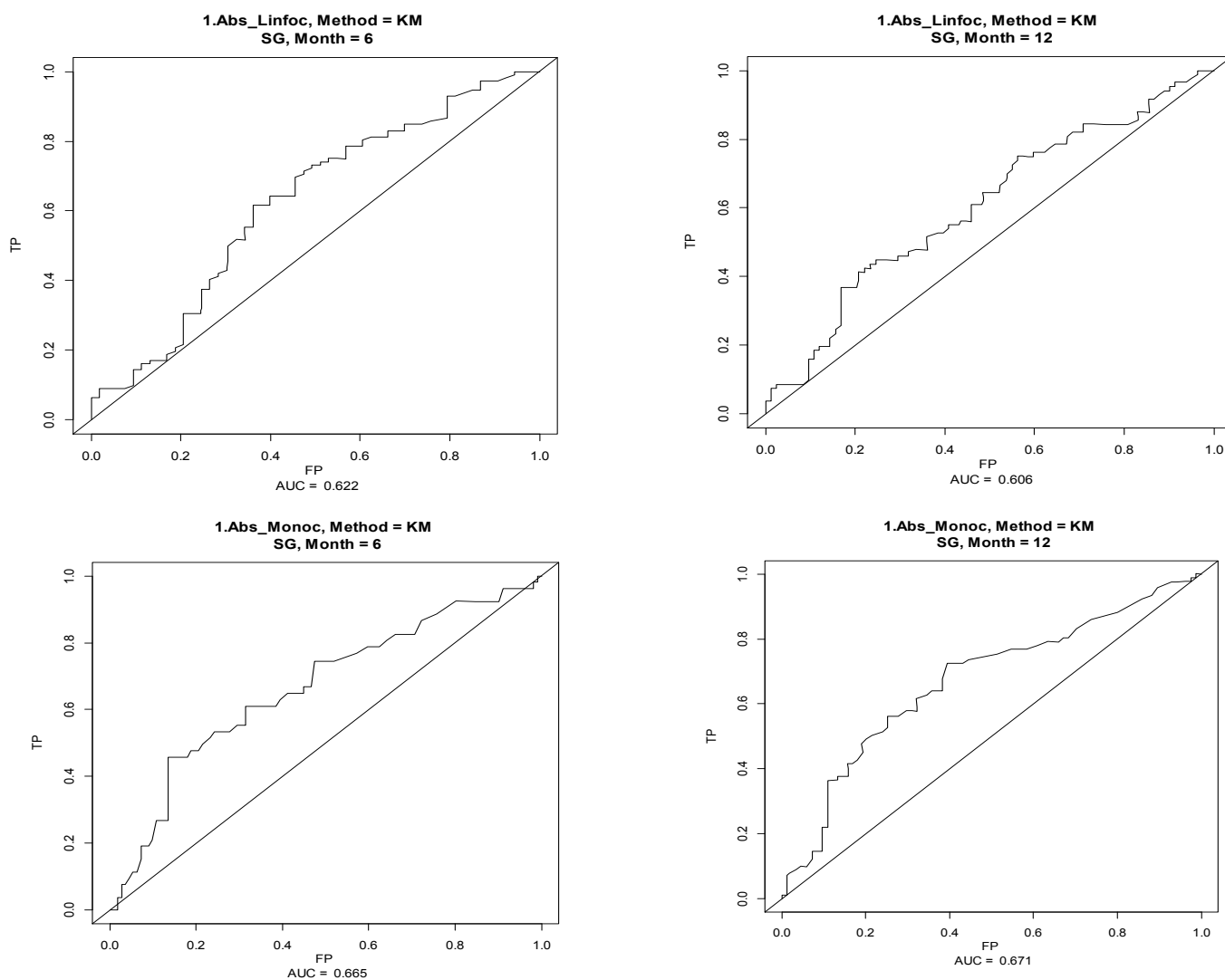


	Área Bajo la Curva			Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad	Índice de Youden
	6 meses	12 meses	24 meses				
CEA	0.713	0.696	0.705	11,3	63.3%	79%	0.4235
CA199	0.617	0.676	0.621	5153,6	46.4%	85.2%	0.3155

Figura 32. Curva ROC a los 6, 12 y 24 meses del CA 19-9 y del CEA. Estimación del punto de corte seleccionado por sensibilidad $> 80\%$ para el CA 19-9 y el CEA.

Mediante las curvas ROC, hemos determinado el punto de corte de la escala continua de los neutrófilos y los linfocitos, en el que se alcanza la mayor sensibilidad y especificidad para evaluar su capacidad discriminativa en cuanto al pronóstico. Para los neutrófilos, se observó un área bajo la curva de 0.759 a los 6 meses, con un punto de corte de 5,9 mm/m³, ofreciendo una sensibilidad del 77.6% y una especificidad del 68.1%. Los linfocitos presentaron un área bajo la curva de 0.622 a los 6 meses, con un punto de corte de 1.4 mm/m³, ofreciendo una sensibilidad del 61.6% y una especificidad del 63.9%. Los monocitos, presentaron un área bajo la curva de 0.671 a los 12 meses, con un punto de corte de 0.5 mm/m³, presentando una sensibilidad del 72.5% y una especificidad del 60.5%. Se recogen las curvas ROC de la neutrófilos, linfocitos y monocitos y el área bajo la curva, los puntos de corte, la sensibilidad y especificidad en la siguiente figura (Figura 33). La hemoglobina y las plaquetas no presentaron valores de área bajo la curva superiores a 0.6, por lo que no se han incluido en el resto del análisis.



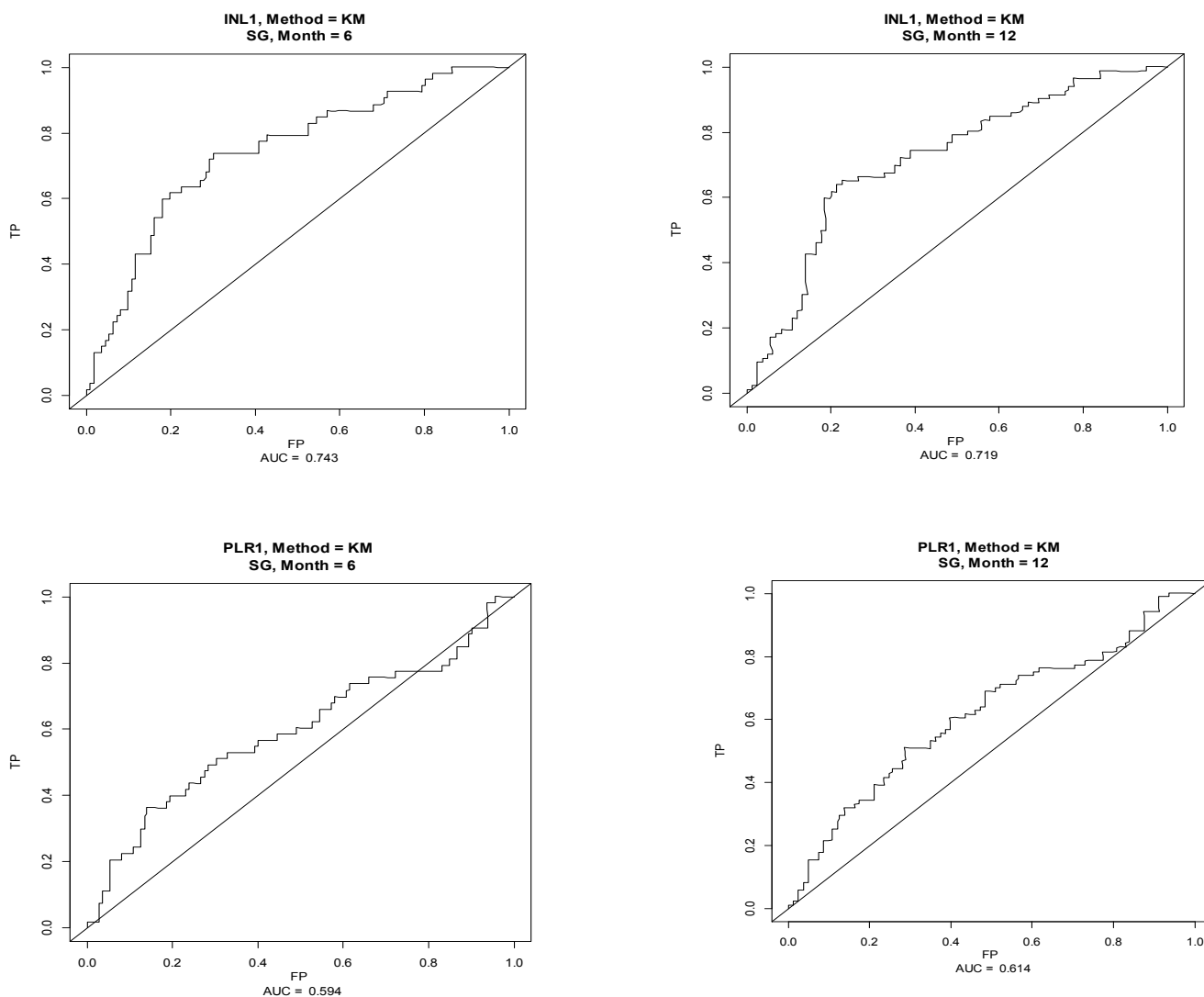


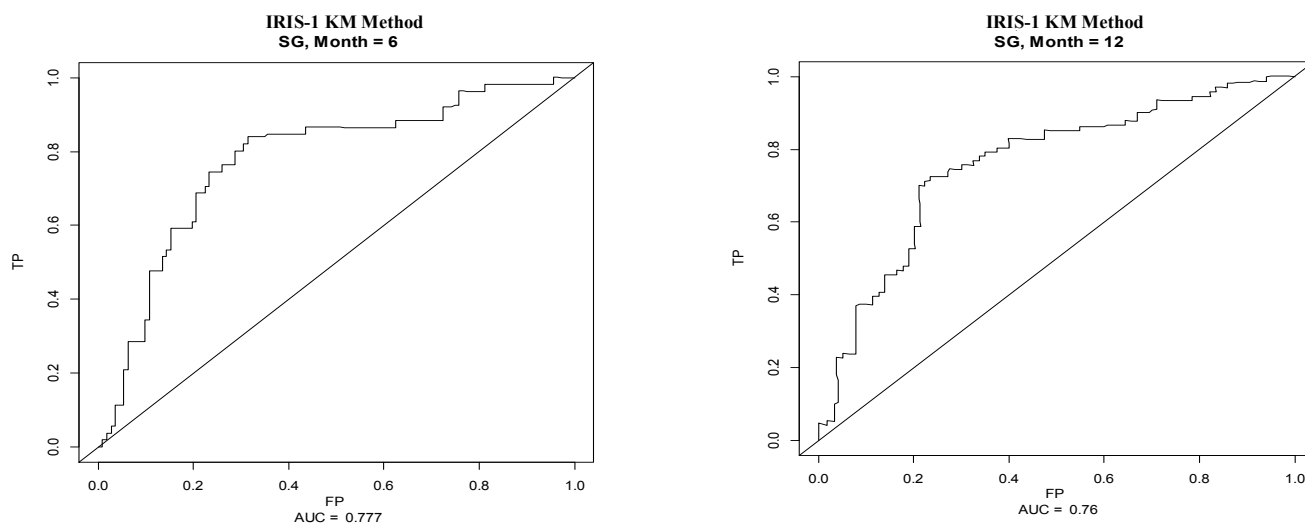
	Área Bajo la Curva			Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad	Índice de Youden
	6 meses	12 meses	24 meses				
Neutrófilos	0.759	0.714	0.705	5,9	77.6%	68.1%	0.4569
Plaquetas	0.498	0.547	0.482				
Monocitos	0.665	0.671	0.630	0,5	72.5%	60.5%	0.3303
Linfocitos	0.622	0.606	0.534	1,4	61.6%	63.9%	0.2550
Hemoglobina	0.605	0.594	0.583				

Figura 33. Curva ROC a los 6, 12 y 24 meses de los neutrófilos, linfocitos y monocitos.

Estimación del punto de corte seleccionado por Índice de Youden.

Hemos determinado el punto de corte de la escala continua del INL, IPL y IRIS en el que se alcanza la mayor sensibilidad y especificidad para evaluar su capacidad discriminativa en cuanto al pronóstico. Para el INL, se observó un área bajo la curva de 0.743 a los 6 meses, con un punto de corte de 4, ofreciendo una sensibilidad del 73.9% y una especificidad del 69.9%. Para el IPL, se observó un área bajo la curva de 0.614 a los 12 meses, con un punto de corte de 197,4, ofreciendo una sensibilidad del 51.1% y una especificidad del 71.4%. Respecto al IRIS, se observó el mayor área bajo la curva de los marcadores analizados de 0.777 a los 6 meses, con un punto de corte de 2,3, ofreciendo una sensibilidad del 84% y una especificidad del 68,64%. Se recogen las curvas ROC del INL, IPL e IRIS en la siguiente figura y la estimación del punto de corte (Figura 34).





	Área Bajo la Curva			Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad	Índice de Youden
	6 meses	12 meses	24 meses				
INL	0.743	0.719	0.630	4	73.9%	69.9%	0.4378
IPL	0.594	0.614	0.499	197,4	51.1%	71.4%	0.2250
IRIS	0.777	0.760	0.682	2,3	84.0%	68.64%	0.5260

Figura 34. Curva ROC a los 6, 12 y 24 meses de INL, IPL e IRIS. Estimación del punto de corte seleccionado por Índice de Youden.

4.3.7.1 Análisis de supervivencia para los puntos de corte

Hemos evaluado la SLP y la SG para el punto de corte utilizado en la práctica clínica de CA 19-9 ≥ 37 U/mL. Además, una vez obtenido el punto de corte para el CA 19-9 donde presenta mayor sensibilidad y especificidad, se estudió el valor previo al tratamiento como factor pronóstico para su comparación. Se estimó la SLP y la SG mediante Kaplan-Meier, separando a los pacientes en dos grupos: los pacientes con niveles superiores al punto de corte, y los pacientes con niveles inferiores.

Al realizar el análisis de supervivencia utilizando el punto de corte utilizado en la práctica clínica de CA 19-9 ≥ 37 U/mL, observamos que los pacientes con niveles superiores a 37 U/mL previo al inicio del tratamiento presentan una menor SG clínica y estadísticamente no significativas (15 meses versus 10 meses respectivamente, HR 1.43, IC 95% 0.939-2.193, $P=0.095$). En cambio, se observa que los pacientes con un CA 19-9 <37 U/mL previo al inicio del tratamiento presentan un mayor intervalo de tiempo a la recidiva respecto a los que presentan valores superiores (13 meses versus 8 meses respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (HR 1.91, IC 95% 1.17-3.14, $P=0.01$). La SLP y la SG para el punto de corte utilizado en la práctica clínica de CA 19-9 ≥ 37 U/mL se recoge en la siguiente figura (Figura 35).

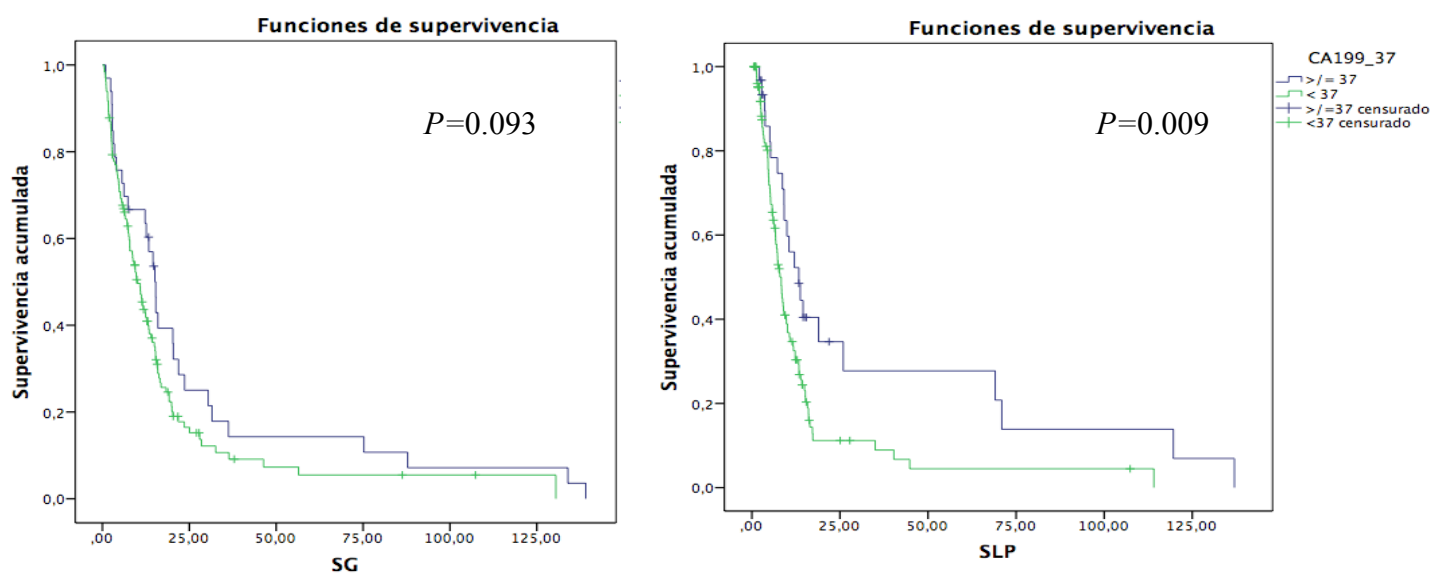


Figura 35. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del CA 19-9: 37 U/mL.

Al realizar el análisis de supervivencia utilizando el punto de corte óptimo obtenido en nuestro estudio, observamos que los pacientes con niveles de CA 19-9 ≥ 5153.6 U/mL presentan una menor SG (6.6 meses versus 14.5 respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (HR 2.55, IC 95% 1.773-3.752, $P < 0.0001$). Además, se observa que los pacientes con CA 19-9 < 5153.6 U/mL previo al tratamiento presentan un intervalo de tiempo a la progresión inferior respecto a los que presentan valores superiores del marcador tumoral (6.7 meses versus 9.8 meses respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (HR 2.02, IC 95% 1.299-3.141, $P = 0.002$). El análisis de supervivencia por punto de corte del CA 19-9 se recoge en la siguiente figura (Figura 36).

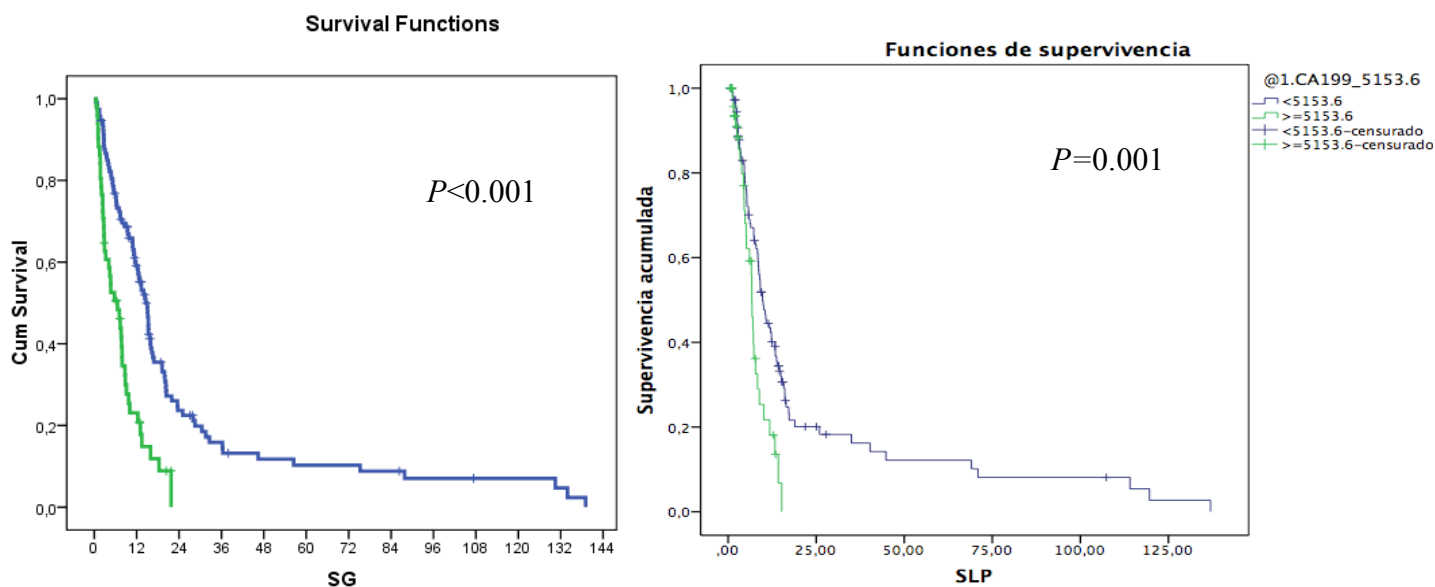


Figura 36. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del CA 19-9.

Al comparar los resultados obtenidos con el punto de corte de CA 19-9 utilizado en la práctica clínica (≥ 37 U/mL) respecto al punto de corte óptimo a partir de los pacientes de nuestro estudio (≥ 5153.6 U/mL), observamos que nuestro punto de corte de CA 19-9 de ≥ 5153.6 U/mL se asocia a una menor SG de forma estadísticamente significativa, al contrario de lo que ocurre con el punto de corte CA 19-9 ≥ 37 U/mL. Respecto a la SLP, ambos puntos de corte se relacionan con un menor intervalo de tiempo a la progresión de la enfermedad de forma estadísticamente significativa.

Hemos evaluado la SLP y la SG para el punto de corte utilizado en la práctica clínica de CEA ≥ 5 ng/mL. Además, al igual que hemos analizado para el CA 19-9, una vez obtenido el punto de corte para el CEA donde presenta mayor sensibilidad y especificidad, se estudió el valor previo al tratamiento como factor pronóstico para su comparación. Se estimó la SLP y la SG mediante Kaplan-Meier, separando a los pacientes en dos grupos: los pacientes con niveles superiores al punto de corte, y los pacientes con niveles inferiores.

Al realizar el análisis de supervivencia utilizando el punto de corte utilizado en la práctica clínica de CEA ≥ 5 ng/mL, observamos que los pacientes con niveles superiores a 5 U/mL presentan una menor SG clínica y estadísticamente significativas (15.3 meses versus 7.7 meses respectivamente, HR 1.75, IC 95% 1.217-2.522, P= 0.003). Así mismo, se observa que los pacientes con un CEA < 5 U/mL previo al tratamiento presentan un mayor intervalo de tiempo a la progresión respecto a los que presentan valores superiores (10 meses versus 7 meses respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (HR 1.49, IC 95% 1.007-2.199, P=0.046). La SLP y la SG para el punto de corte utilizado en la práctica clínica de CEA ≥ 5 ng/mL se recoge en la siguiente figura (Figura 37).

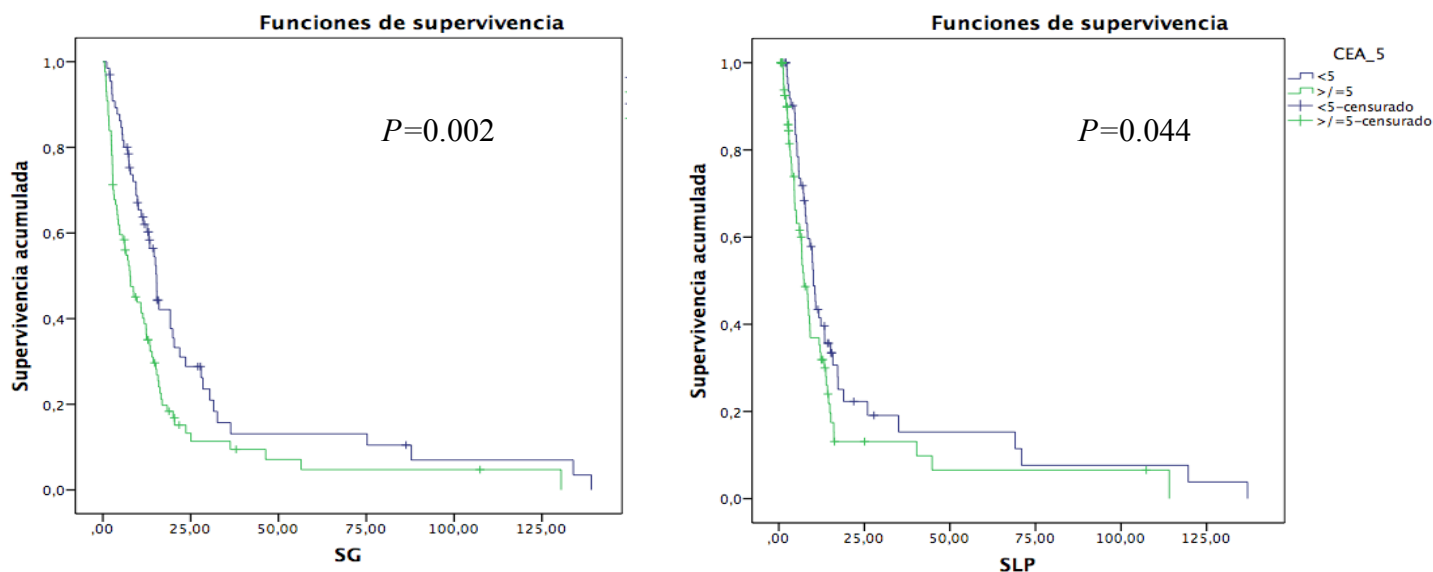


Figura 37. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del CEA: 5 ng/mL.

Al realizar el análisis de supervivencia utilizando el punto de corte óptimo obtenido en nuestro estudio, observamos que los pacientes con niveles de CEA ≥ 11.3 ng/mL presentan una menor SG (4 meses versus 15 respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (HR 2.51, IC 95% 1.739-3.639, $P < 0.0001$). Además, se observa que los pacientes con CEA < 11.3 ng/mL previo al tratamiento presentan un intervalo de tiempo a la progresión superior/inferior respecto a los que presentan valores superiores del marcador tumoral (10 meses versus 6.7 meses respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (HR 1.75, IC 95% 1.140-2.688, $P = 0.011$). El análisis de supervivencia por punto de corte del CEA se recoge en la siguiente figura (Figura 38).

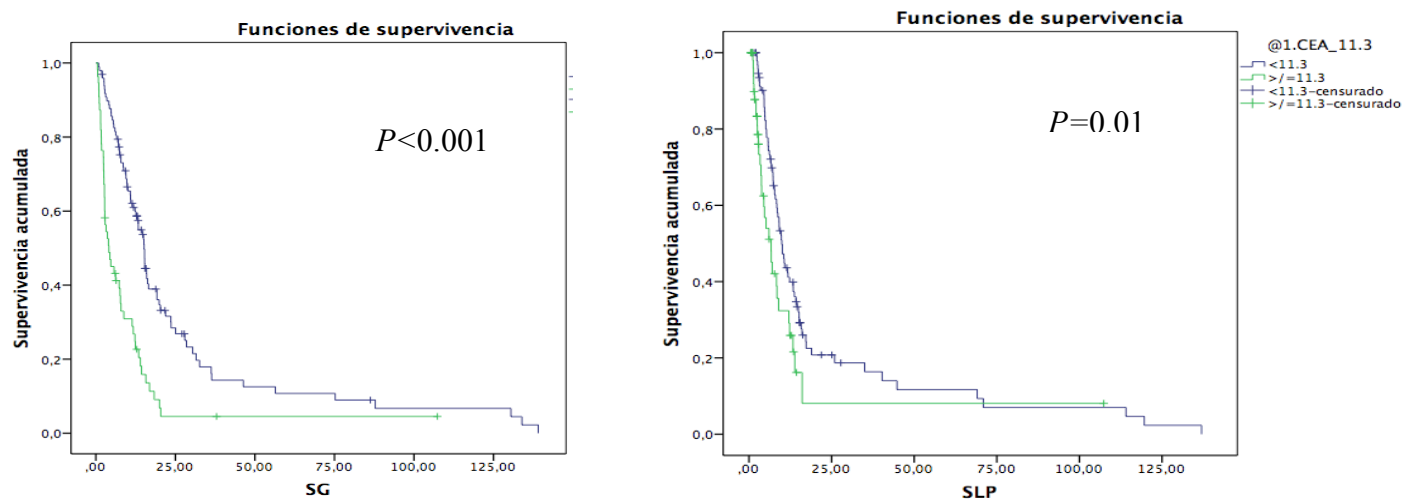


Figura 38. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del CEA.

Al comparar los resultados obtenidos con el punto de corte de CEA utilizado en la práctica clínica (≥ 5 U/mL) respecto al punto de corte óptimo a partir de los pacientes de nuestro estudio (≥ 11.3 U/mL), observamos ambos puntos se asocian a una menor SG de forma estadísticamente significativa. Respecto a la SLP, ambos también se relacionan con un menor intervalo de tiempo a la recidiva de la enfermedad de forma estadísticamente significativa.

Respecto a los neutrófilos, los linfocitos y los monocitos, se estudió el valor previo al tratamiento con punto de corte como factor pronóstico. Los pacientes con neutrófilos previos al inicio del tratamiento ≥ 5.9 mm/m³ presentan una menor SG respecto a los pacientes con neutrófilos < 5.9 mm/m³ (5.6 meses versus 15.3 meses respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (HR 2.54, IC 95% 1.779-3.627, $P < 0.0001$). Las diferencias observadas para la SLP son clínica y estadísticamente significativas, presentando un mayor intervalo de tiempo a la progresión aquellos pacientes que presentan neutrófilos previos al tratamiento de < 5.9 mm/m³ respecto a los que presentan valores superiores (11 meses versus

7meses respectivamente, HR 1.544, IC 95% 1.048-2.274, $P=0.028$). Las curvas de SG y SLP en función del punto de corte de los neutrófilos se recogen en la siguiente figura (Figura 39).

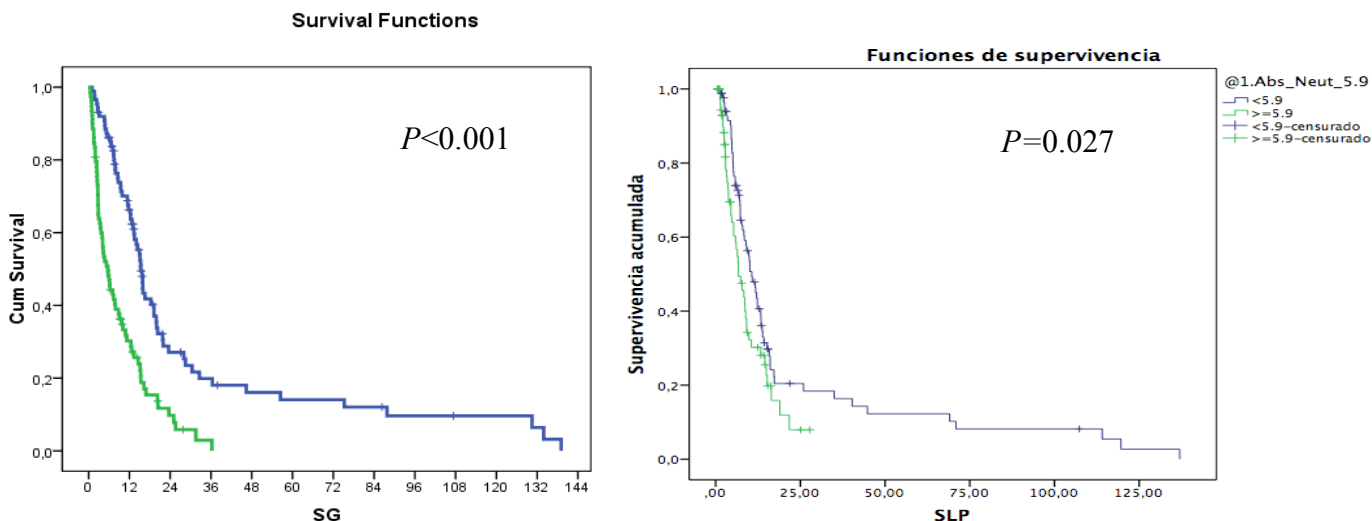


Figura 39. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte de los neutrófilos.

A diferencia de los neutrófilos, los linfocitos no presentan una asociación con la supervivencia en función del punto de corte, por lo que no se observan diferencias en la SG según el punto de corte ($P=0.48$) ni tampoco en la SLP ($P=0.635$). Las curvas de SG y SLP en función del punto de corte de los linfocitos se recogen en la siguiente figura (Figura 40).

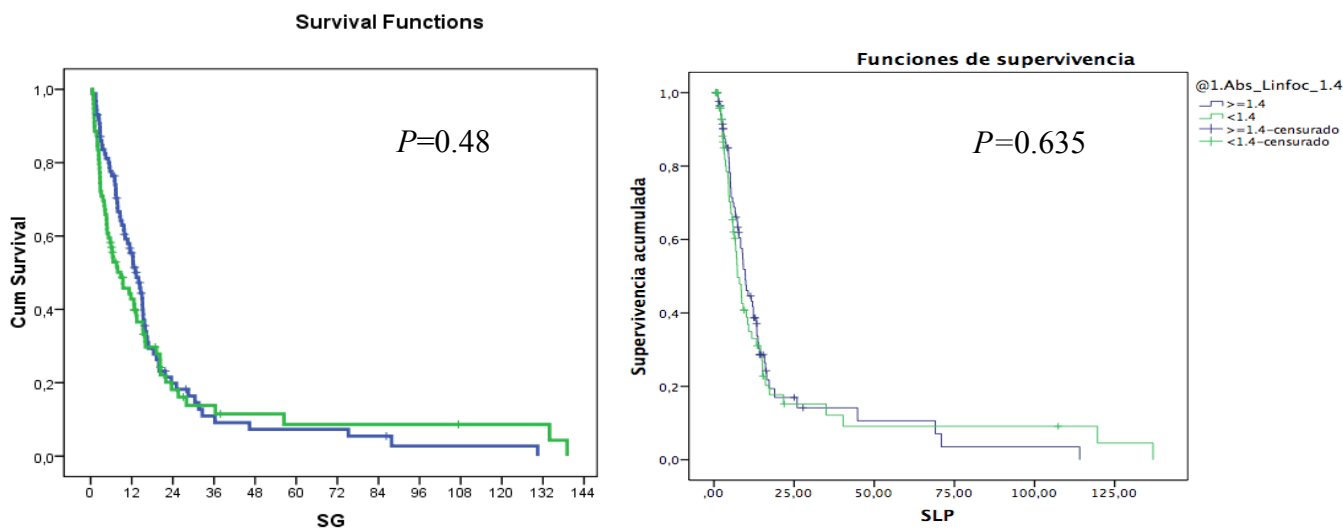


Figura 40. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte de los linfocitos.

Los pacientes con monocitos previos al inicio del tratamiento $\geq 0,5$ mm/m³ presentan una menor SG respecto a los pacientes con monocitos $< 0,5$ mm/m³ (7.8 meses versus 16 meses respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (HR 1.75, IC 95% 1.209-2.536, $P=0.003$). Respecto a la SLP, no se observan diferencias clínica ni estadísticamente significativas ($P=0.293$). Las curvas de SG y SLP en función del punto de corte de los monocitos se recogen en la siguiente figura (Figura 41).

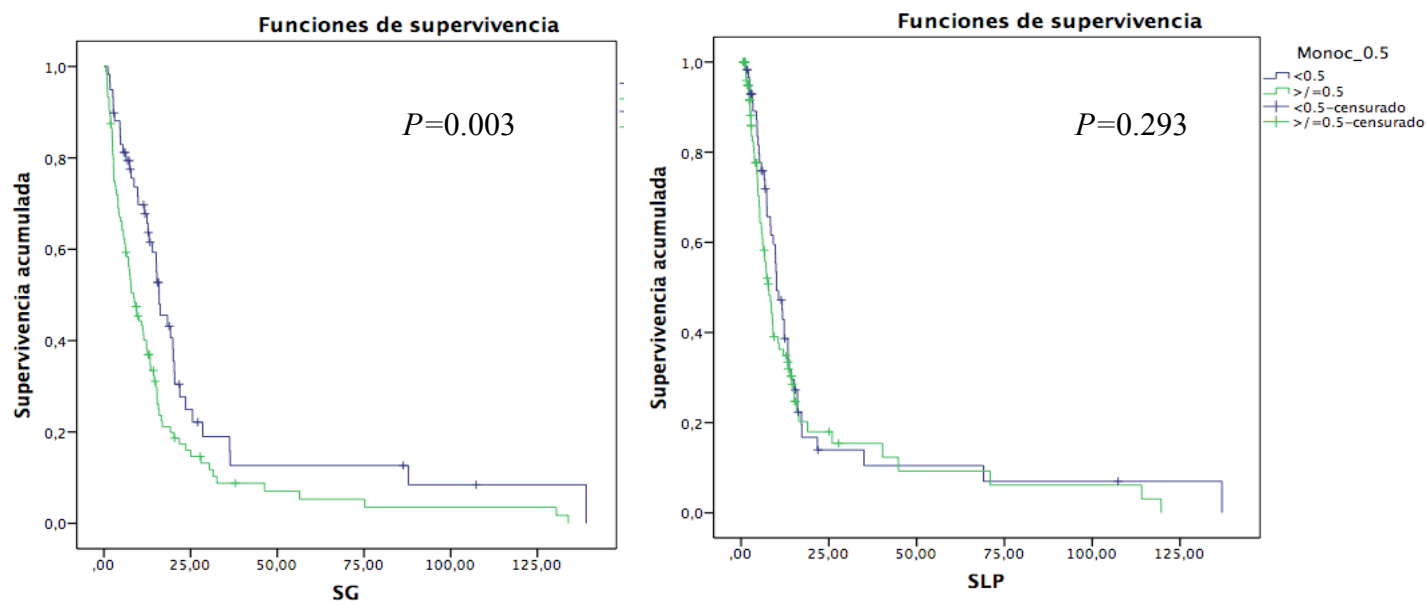


Figura 41. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte de los monocitos.

Se estimó la SG y la SLP para INL, IPL e IRIS. Los pacientes con un INL previo al inicio del tratamiento de ≥ 4 presentan una menor SG respecto a los pacientes con valores inferiores (5.6 meses versus 15.7 meses respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (HR 2.59, IC 95% 1.819-3.690, $P < 0.0001$). Las diferencias observadas para la SLP son clínica y estadísticamente significativas, presentando un mayor intervalo de tiempo a la progresión aquellos pacientes que presentan INL previos al tratamiento < 4 mm/m³ respecto a los que presentan valores superiores (11 meses versus 6.6 meses respectivamente, HR 1.87, IC 95% 1.265-2.749, $P = 0.002$). Las curvas de SG y SLP en función del punto de corte del INL se recogen en la siguiente figura (Figura 42).

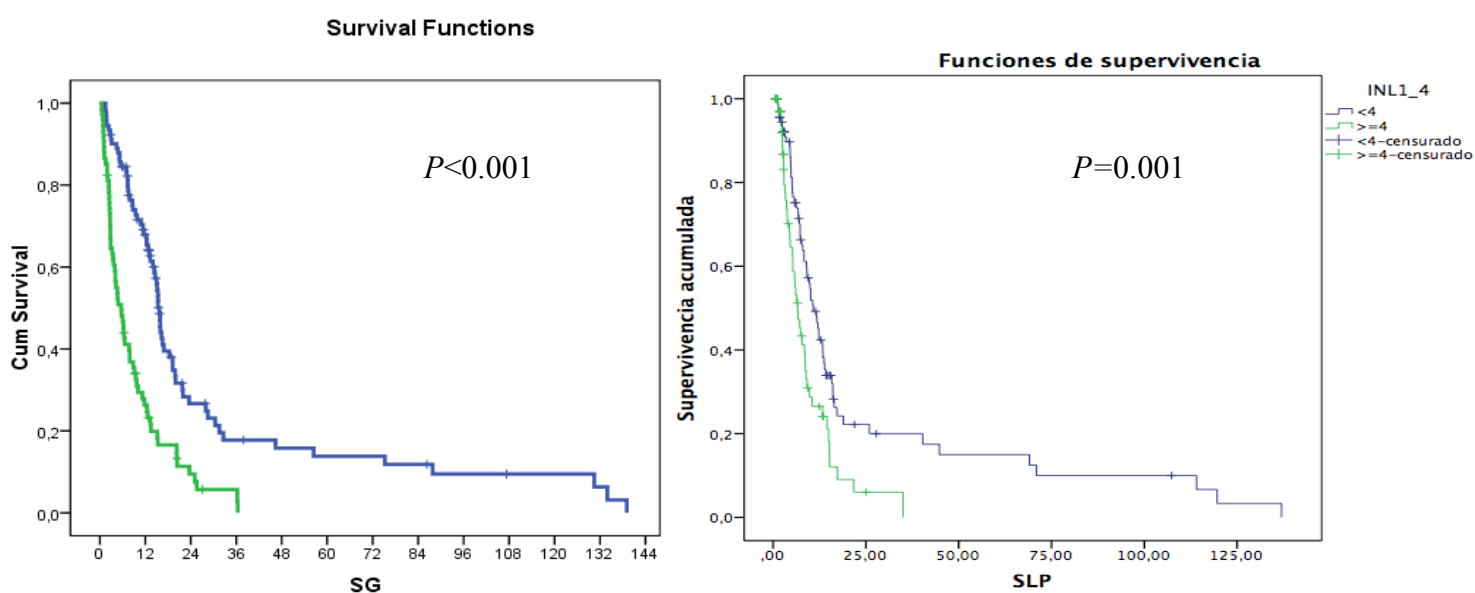


Figura 42. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del INL.

IPL no presenta una asociación con la supervivencia en función del punto de corte, por lo que no se observan diferencias en la SG según el punto de corte ($P=0.45$) ni en la SLP ($P=0.905$). Las curvas de SG y SLP en función del punto de corte de los linfocitos se recogen en la siguiente figura (Figura 43).

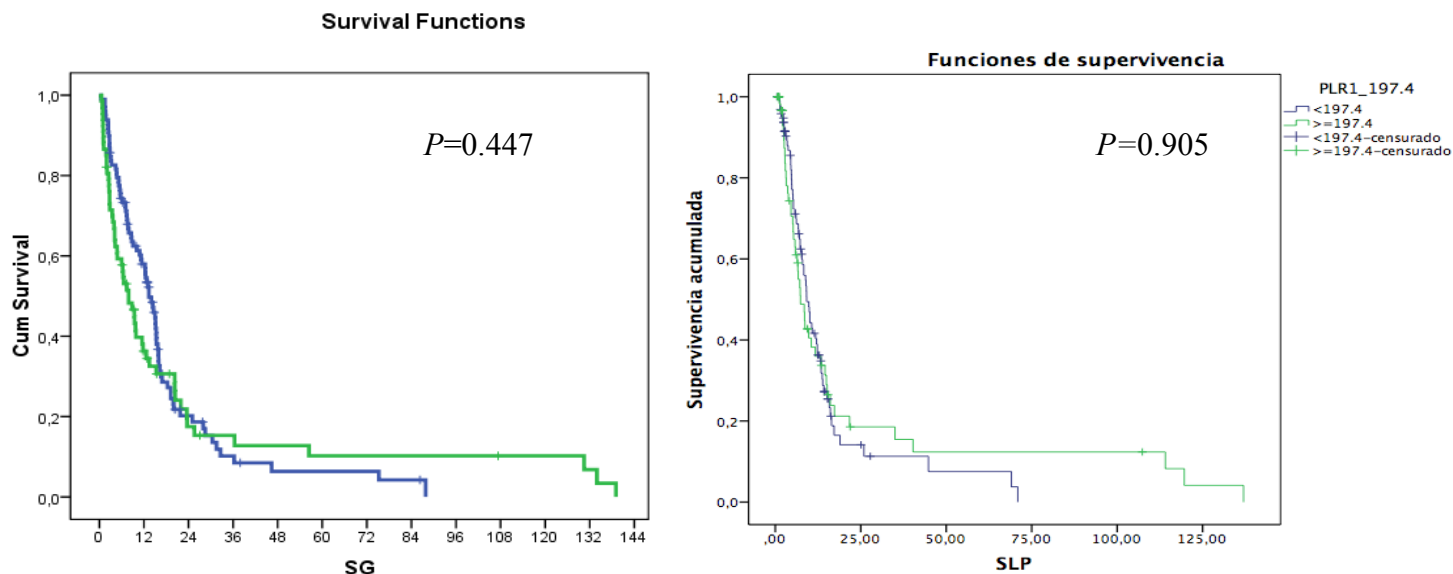


Figura 43. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del IPL.

En relación al IRIS, los pacientes que presentan valores previos al inicio del tratamiento de IRIS $\geq 2.3 \times 10^9$ presentan una menor SG respecto a los pacientes que presentan valores inferiores, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (4.8 meses versus 16 meses respectivamente, HR 2.87, IC 95% 2.022-4.075, $P < 0.0001$). Se observa también que los pacientes con IRIS $< 2.3 \times 10^9$ presentan un mayor intervalo de tiempo a la progresión respecto a los que presentan valores superiores (12 meses versus 6 meses respectivamente, HR 1.92, IC 95% 1.314-2.800, $P = 0.001$). Las curvas de SG y SLP en función del punto de corte del IRIS se recogen en la siguiente figura (Figura 44).

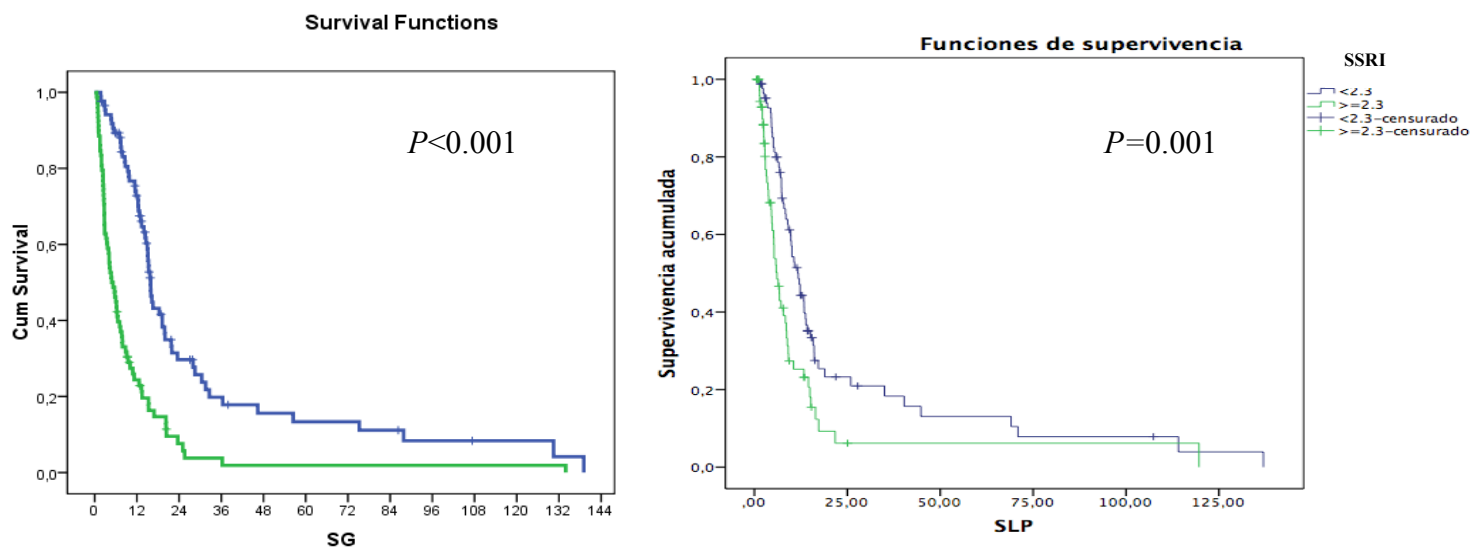


Figura 44. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte de IRIS.

Los resultados del análisis univariante de las variables para los puntos de corte se recogen en la siguiente tabla (Tabla 36).

VARIABLE	Supervivencia Global				Supervivencia Libre de Progresión			
	Sig.*	HR#	Inferior	Superior	Sig.*	HR#	Inferior	Superior
CA 19-9 ≥ 37 U/mL	.095	1.44	.939	2.193	.01	1.92	1.170	3.137
CA 19-9 ≥ 5153.6 U/mL	.000	2.55	1.733	3.752	.002	2.02	1.299	3.141
CEA ≥ 5 ng/mL	.003	1.75	1.217	2.522	.046	1.49	1.007	2.199
CEA ≥ 11.3 ng/mL	.000	2.52	1.739	3.639	.011	1.75	1.140	2.688
Neutrófilos ≥ 5.9 mm ³	.000	2.54	1.779	3.627	.028	1.54	1.048	2.274
Linfocitos ≥ 1.4 mm ³	.481	1.13	.803	1.592	.636	1.09	.752	1.594
Monocitos ≥ 0.5 mm ³	.003	1.75	1.209	2.536	.618	.91	.625	1.323
INL ≥ 4	.000	2.59	1.819	3.690	.002	1.87	1.265	2.749
IPL ≥ 197.4	.447	1.15	.806	1.628	.905	.98	.661	1.442
IRIS ≥ 2.3x10 ⁹	.000	2.87	2.022	4.075	.001	1.92	1.314	2.800

Tabla 36. Análisis univariante para los puntos de corte obtenidos a partir de las curvas ROC.

Sig.*: Significación estadística. HR#: Hazard ratio.

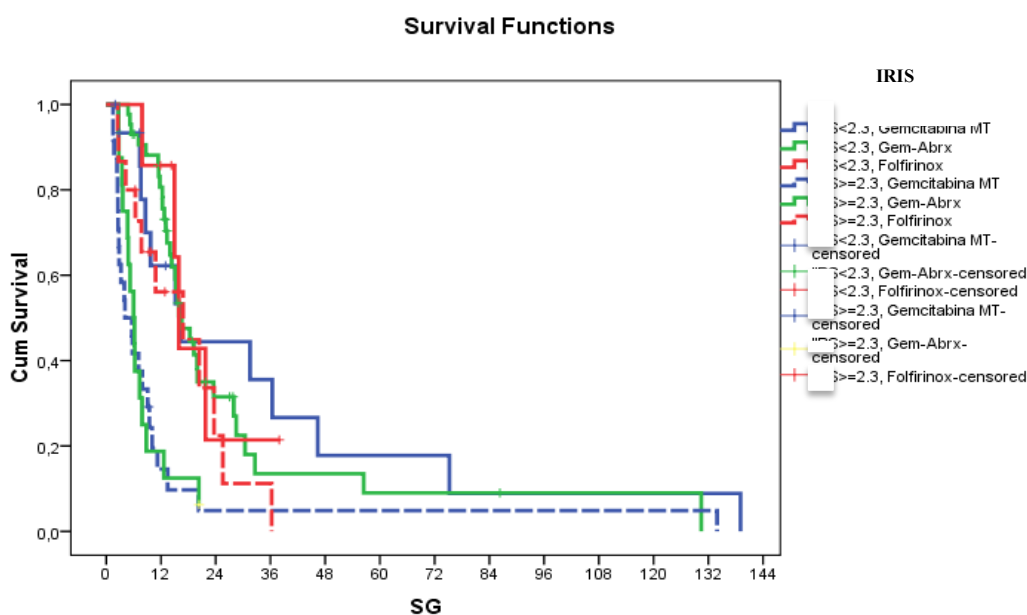
Así, de forma consistente a lo largo del análisis de pacientes con cáncer de páncreas avanzado incluidos en el estudio, se observa que los marcadores de inflamación sistémica tanto séricos (neutrófilos y monocitos), como los índices de inflamación sistémica (INL e IRIS) se asocian con la SG y la SLP. Los neutrófilos, INL e IRIS presentan una peor SLP con valores superiores al punto de corte. Además, el INL e IRIS presentan también una peor SG con valores superiores al punto de corte estimado para maximizar sensibilidad y especificidad.

En cuanto al CA 19-9, hemos observado que los pacientes que presentan un valor superior al punto de corte medido por el Índice de Youden que maximiza sensibilidad y especificidad en nuestra cohorte de pacientes, tienen una peor SG y peor SLP respecto a los pacientes con valores inferiores. Es de resaltar, que el punto de corte del CA 19-9 óptimo en nuestro estudio es de 5153.6 U/mL, siendo distinto a los valores empleados en la práctica clínica habitual (37 U/mL). Niveles de CEA superiores a 5 ng/mL (valor que se utiliza en la práctica clínica habitual) y superiores al punto de corte que maximiza sensibilidad y especificidad obtenido de nuestro estudio de 11.3 ng/mL presentan una peor SG y SLP de forma clínica y estadísticamente significativa, siendo un marcador menos empleado que el CA 19-9 en la práctica clínica habitual en el cáncer de páncreas.

4.3.7.2 Valor predictivo de IRIS para el tratamiento con mFOLFIRINOX

Para evaluar si el efecto del tratamiento en los pacientes con $IRIS < 2.3 \times 10^9$ difiere del efecto del tratamiento en los pacientes con $IRIS \geq 2.3 \times 10^9$ hemos realizado un análisis comparando los 6 subgrupos definidos por los 3 tratamientos principales utilizados en primera línea (Gemcitabina,

Gemcitabina + Nab-Paclitaxel y mFOLFIRINOX) y un análisis por subgrupos definidos por el IRIS. En el análisis por subgrupos definidos por el tratamiento, se comparan los 6 grupos entre sí y observamos que sí existen diferencias al comparar los 6 subgrupos. Lo más interesante, es que en los casos con $IRIS < 2.3 \times 10^9$ no hay clínicamente grandes diferencias entre los tratamientos y en cambio, en el grupo de pacientes con $IRIS \geq 2.3 \times 10^9$ se observa una mayor SG con mFOLFIRINOX. Los resultados del análisis comparando los 6 subgrupos definidos por el tratamiento se recogen en la siguiente figura (Figura 45).

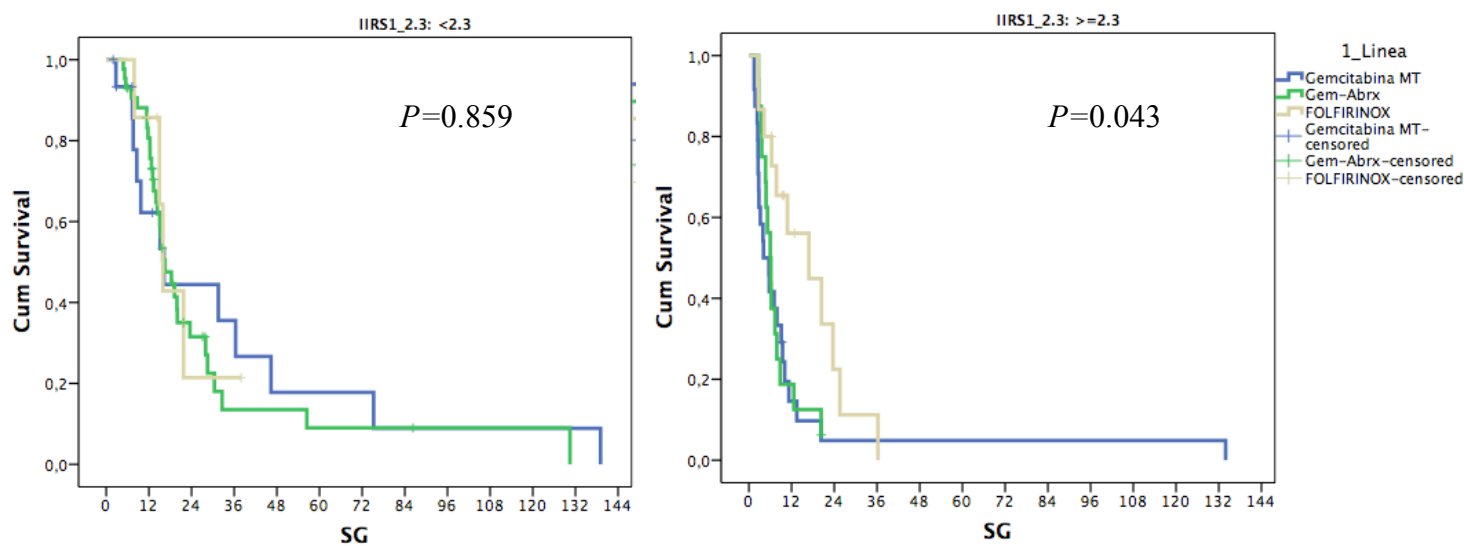


	Tratamiento	N	%	Mediana	Límite inferior	Límite superior
IRIS <2.3	mFOLFIRINOX	7	5.8	15,933	13.950	17.916
	Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	43	35.5	16,567	12.388	20.746
	Gemcitabina	16	13.2	16,267	5.964	26.569
IRIS ≥ 2.3	mFOLFIRINOX	15	12.4	16,867	1.130	32.603
	Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	16	13.2	6,000	4.105	7.895
	Gemcitabina	24	19.8	4.100	1.099	7.101

	Tratamiento	Tiempo	Eventos acumulados	Función de Supervivencia	95% Intervalo de Confianza	
IRIS <2.3	mFOLFIRINOX	6 meses	0			
		12 meses	1	86%	33%	98%
		24 meses	4	21%	1%	60%
	Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	6 meses	3	93%	80%	98%
		12 meses	8	81%	65%	90%
		24 meses	25	32%	17%	47%
	Gemcitabina	6 meses	1	93%	61%	99%
		12 meses	5	62%	31%	82%
		24 meses	7	44%	17%	69%
IRIS ≥2.3	mFOLFIRINOX	6 meses	6 meses	3	80%	50%
		12 meses	12 meses	6	56%	26%
		24 meses	24 meses	9	22%	4%
	Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	6 meses	8	50%	25%	71%
		12 meses	13	19%	5%	40%
		24 meses	15			
	Gemcitabina	6 meses	14	42%	22%	60%
		12 meses	20	15%	4%	32%
		24 meses	22	5%	0%	20%

Figura 45. Análisis de Kaplan-Meier comparando los 6 subgrupos definidos por el tratamiento de quimioterapia recibido en primera línea.

En el análisis por subgrupos definidos por el IRIS, se comparan los tratamientos para los sujetos con IRIS $<2.3 \times 10^9$ y para los sujetos con IRIS $\geq 2.3 \times 10^9$, y observamos diferencias entre los tratamientos para los pacientes con IRIS $\geq 2.3 \times 10^9$, presentando un mayor beneficio del tratamiento con mFOLFIRINOX. Los resultados del análisis comparando los subgrupos definidos por IRIS se recogen en la siguiente figura (Figura 46).

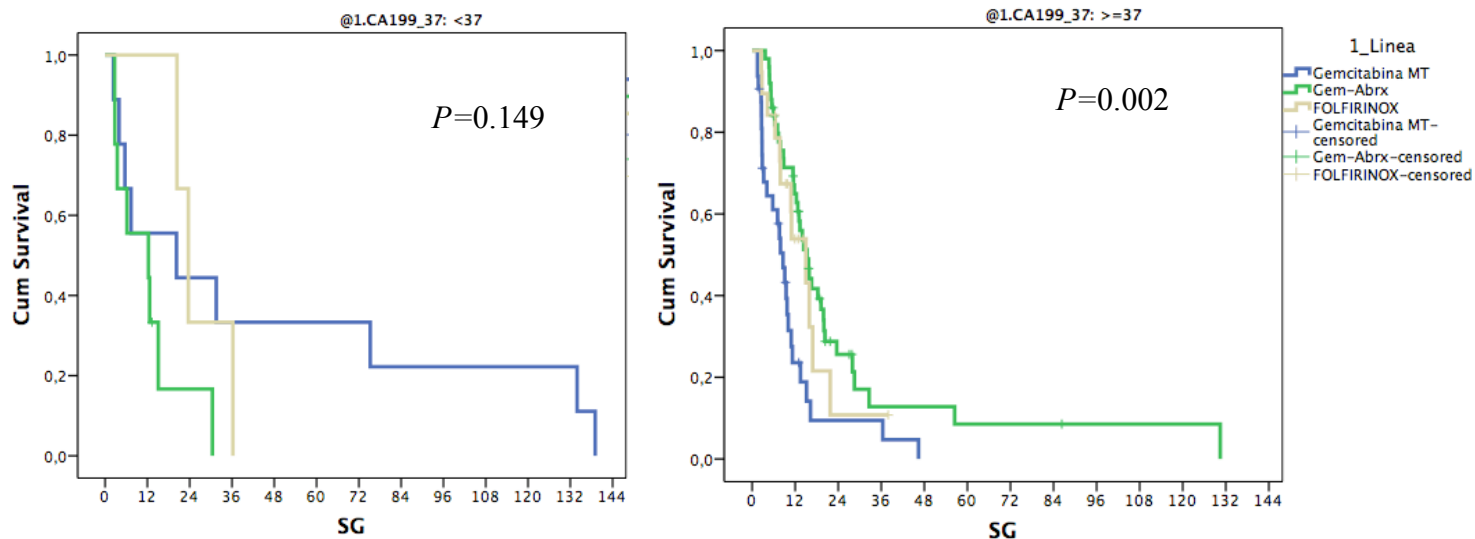


		SG			
		Sig.	HR	Inferior	Superior
IRIS < 2.3x10 ⁹	mFOLFIRINOX	.859	ref		
	Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	.713	1.217	.428	3.461
	Gemcitabina MT	.962	1.029	.322	3.292
IRIS ≥ 2.3x10 ⁹	mFOLFIRINOX	.051	ref		
	Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	.042	2.313	1.031	5.191
	Gemcitabina MT	.020	2.406	1.150	5.033

Figura 46. Análisis de Kaplan-Meier comparando los subgrupos definidos por IRIS.

Además, realizamos un análisis por subgrupos definidos por un elevado CA 19-9 como medida de la carga tumoral. Comparamos los tratamientos para los sujetos con CA 19-9 <37 U/mL y para los sujetos con CA 19-9 ≥37 U/mL. A diferencia de lo que observamos según el valor del IRIS, los pacientes con CA 19-9 elevado presentan un beneficio de los tratamientos quimioterápicos de primera línea combinados respecto a la monoterapia, sin presentar un beneficio superior de mFOLFIRINOX o Gemcitabina + Nab-Paclitaxel. Los resultados del

análisis comparando los subgrupos definidos por la carga tumoral medida por CA 19-9 se recogen en la siguiente figura (Figura 47).



	Tratamiento	N	Mediana	Límite inferior	Límite superior
CA19-9 <37	mFOLFIRINOX	3	23.633	18.459	28.808
	Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	9	12.300	0.000	30.123
	Gemcitabina	9	20.267	0.000	57.958
CA19-9 ≥37	mFOLFIRINOX	19	14.967	8.612	21.321
	Gemcitabina + Nab-Paclitaxel	50	15.300	12.146	18.454
	Gemcitabina	32	14.930	6.097	11.103

Figura 47. Análisis de Kaplan-Meier comparando los subgrupos definidos por valor de CA 19-9.

4.3.8 ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA EL ANÁLISIS DEL RIESGO DE PROGRESIÓN Y EL RIESGO DE FALLECIMIENTO

En este apartado, se establecieron los modelos multivariantes que mejor pronostican SLP y SG de los pacientes con cáncer de páncreas avanzado. En el análisis multivariante realizado para la SLP, observamos que presentar un IRIS $\geq 2.3 \times 10^9$ puede duplicar la posibilidad de progresión de forma estadísticamente significativa (HR 2.28, IC 95% 1.42-3.66, $P=0.001$). Así mismo, observamos que un CA 19-9 ≥ 37 U/mL (HR 2.47, IC 95% 1.30-4.63, $P=0.005$) y presentar metástasis hepáticas respecto a otras localizaciones (HR 1.51, IC 95% 1.10-2.08, $P=0.011$) puede incrementar ese riesgo también de forma estadísticamente significativa. En cambio, observamos que presentar una estadificación tumoral cT3 (HR 0.72, IC 95% 0.56-0.92, $P=0.009$) y recibir tratamiento quimioterápico de primera línea (HR 0.87, IC 95% 0.78-0.97, $P=0.016$) disminuye el riesgo de progresión de forma estadísticamente significativa. Los resultados del análisis multivariante del riesgo de progresión se recoge en la siguiente tabla (Tabla 37).

VARIABLE	Supervivencia Libre de Progresión			
	Significación	HR#	Límite Inferior	Límite Superior
IRIS $\geq 2.3 \times 10^9$.001	2.28	1.419	3.661
CA 19-9 ≥ 37 U/mL	.005	2.46	1.309	4.633
ECOG PS	.163	1.28	.904	1.821
cT3/cT4*	.009	.72	.565	.923
Metástasis Hepáticas vs Extrahepáticas	.011	1.51	1.102	2.083
Endoprótesis biliar	.051	1.69	.997	2.879
1ª Línea Quimioterapia	.016	.87	.781	.975

Tabla 37. Análisis multivariante del riesgo de progresión en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado. #HR: Hazard ratio. *cT3/cT4: Estadificación tumoral.

En el análisis multivariante realizado para la SG, observamos que presentar un IRIS $\geq 2.3 \times 10^9$ incrementa la posibilidad de fallecimiento respecto a presentar un IRIS $< 2.3 \times 10^9$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (HR 3.95, IC 95% 2.47-6.30, $P < 0.0001$). Las metástasis hepáticas respecto a las extrahepáticas (HR 1.86, IC 95% 1.11-3.09, $P = 0.018$), el CA 19-9 ≥ 37 U/mL (HR 1.82, IC 95% 1.07-3.10, $P = 0.027$) y tener una endoprótesis biliar (HR 1.719, IC 95% 1.03-2.87, $P = 0.039$) también incrementan el riesgo de fallecimiento de forma estadísticamente significativa. Por el contrario, recibir tratamiento quimioterápico de primera línea (HR 0.33, IC 95% 0.187-0.58, $P < 0.0001$) y presentar una estadificación tumoral de cT2 (HR 0.465, IC 95% 0.26-0.83, $P = 0.011$) disminuyen el riesgo de fallecimiento de forma estadísticamente significativa. Los resultados del análisis multivariante para la SG se recoge en la siguiente tabla (Tabla 38).

VARIABLE	Supervivencia Global			
	Significación	HR#	Límite Inferior	Límite Superior
IRIS $\geq 2.3 \times 10^9$.000	3.95	2.467	6.303
CA 19-9 ≥ 37 U/mL	.027	1.82	1.069	3.103
ECOG PS	.524	1.16	.724	1.886
cT 1	.347	.762	.432	1.343
cT 2	.011	.465	.259	.836
Metástasis Hepáticas vs Extrahepáticas	.018	1.86	1.112	3.097
Endoprótesis biliar	.039	1.72	1.028	2.875
1ª Línea Quimioterapia	.000	.33	.187	.580

Tabla 38. Análisis multivariante de la supervivencia global en los pacientes con cáncer de páncreas resecable intervenidos quirúrgicamente. #HR: Hazard ratio.

5. DISCUSIÓN.....

El cáncer de páncreas es una enfermedad de mal pronóstico a corto y a largo plazo tanto en enfermedad localizada como en enfermedad metastásica, presentando la SG más baja de los tumores sólidos. La mayor parte de los pacientes se diagnostican en situación de enfermedad avanzada. Actualmente, el tratamiento del cáncer de páncreas localizado se basa en la cirugía y, dada la elevada probabilidad de recurrencia, la quimioterapia sistémica asociada o no a radioterapia, es el estándar de tratamiento adyuvante en estos pacientes. Pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente mediante el mismo procedimiento quirúrgico y con características clínicas similares, pueden presentar diferentes evoluciones clínicas, lo que puede dificultar la toma de decisiones en el abordaje terapéutico.

En el cáncer de páncreas avanzado, la quimioterapia sistémica es el tratamiento estándar. La introducción de los nuevos esquemas de tratamiento quimioterápico, Gemcitabina + Nab-Paclitaxel¹⁰⁹ y mFOLFIRINOX¹¹⁰, han supuesto un gran avance en el tratamiento del cáncer de páncreas. Estos esquemas han permitido mejorar la tasa de respuestas y la SG, empleando principalmente la estadificación tumoral para estratificar el riesgo. En una nueva era de medicina de precisión, los factores pronósticos y predictivos de respuesta son necesarios para individualizar el tratamiento en el cáncer de páncreas y obtener una mayor tasa de respuestas precoz.

La respuesta inmune local y sistémica tiene un papel importante en el inicio, desarrollo y progresión de los tumores sólidos¹⁹⁸. Los neutrófilos, monocitos y linfocitos pueden promover la movilidad de células tumorales a través de la circulación sistémica y empeorar el pronóstico de la enfermedad oncológica²³⁴. Los neutrófilos pueden colaborar con las células tumorales en la evasión del sistema de vigilancia inmune²³⁵ y además facilitan la angiogénesis tumoral mediante la producción de factores proangiogénicos²³⁶. El valor de monocitos periféricos pueden reflejar el nivel de los macrófagos asociados a tumor que pueden promover el crecimiento y la migración tumoral²³⁷. Los linfocitos controlan la progresión tumoral mediante

citoquinas²³⁸ y la disminución en el número de linfocitos incrementa la incidencia de la diseminación tumoral.

Los grandes avances terapéuticos del cáncer de páncreas de la última década han incrementado la supervivencia de los pacientes con enfermedad resecable^{239,240} y avanzada^{109,110} pero, no disponemos de factores pronósticos y predictivos de respuesta que permitan optimizar la selección del tratamiento de forma individualizada. El IRIS basado en los valores de neutrófilos, linfocitos y monocitos periféricos puede reflejar la relación entre las células inmunes e inflamatorias en el microambiente tumoral y ha sido recientemente descrito como factor pronóstico en el cáncer de páncreas^{232,241-244}. Evaluar la habilidad pronóstica y predictiva del IRIS, así como su relación con la evolución de la enfermedad oncológica, permitiría identificar y seleccionar a los pacientes con cáncer de páncreas de peor pronóstico subsidiarios a tratamientos más intensivos que ofrezcan mayor tasa de respuestas precoz.

5.1 CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE

5.1.1 CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS

Las características clínicopatológicas de los pacientes recogidos en nuestro estudio están en la línea de estudios previos realizados en pacientes con cáncer de páncreas resecable^{190,210,240}. La edad es una característica fundamental a tener en cuenta al evaluar la resecabilidad de los pacientes con cáncer de páncreas dado que una elevada edad puede asociar más comorbilidades y, por tanto, dificultar el procedimiento quirúrgico. La mediana de edad al diagnóstico en nuestro estudio fue de 67 años, similar a estudios previamente publicados de *Real-World Data* en pacientes resecables^{190,196,210,245,246}. La mediana de edad fue superior a la observada en el ESPAC-4²⁴⁷ y en el estudio de FOLFIRINOXm adyuvante²³⁹ que era de 65 años, probablemente debido a que en nuestro centro tenemos pacientes de edad más avanzada. No se han observado diferencias entre el número de mujeres y varones incluidos.

El porcentaje de pacientes incluidos con ECOG PS 0 fue similar a los que se incluyeron en el estudio de FOLFIRINOXm²⁴⁸ adyuvante, actualmente el estándar de tratamiento adyuvante, (52.3% vs. 50%, respectivamente), pero un número superior de pacientes ECOG PS 0 incluidos respecto a otros estudios^{246,247}. Los estudios en pacientes con cáncer de páncreas resecable no exploran en profundidad las diferencias en el ECOG PS de los pacientes al diagnóstico^{190,196,210,244,245,249} lo que puede suponer un sesgo de selección dado que los pacientes con ECOG PS mayor a 0 no suelen ser candidatos al tratamiento estándar con FOLFIRINOXm o Gemcitabina + Capecitabina. El 100% de los pacientes incluidos en nuestro estudio tienen un adenocarcinoma de páncreas, el subtipo histológico más frecuente³.

Los antecedentes personales y las comorbilidades de los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas resecable pueden condicionar el abordaje terapéutico²⁵⁰. La mayoría de ensayos

clínicos, tanto en enfermedad resecable como metastásica, no evalúan las comorbilidades sino que tienen en cuenta el estado basal del paciente, medido por ECOG PS o Karnofsky exclusivamente, al ser incluido en el estudio^{109,110,239,247}. El 74% de los pacientes incluidos en el ensayo clínico ESPAC-4 tenían una condición clínica concurrente, sin especificar el grado de la condición²⁴⁷. En nuestro estudio, se han evaluado los antecedentes previos que podían suponer un factor de riesgo para el cáncer de páncreas, así como las comorbilidades que tenían los pacientes que podía condicionar el tratamiento quirúrgico y adyuvante. Observamos que el 48.9% de los pacientes eran fumadores en comparación con el 56% de los pacientes incluidos en el ESPAC-4²⁴⁷ y el 19.3% de los pacientes incluidos tenían comorbilidades grado III-IV según el índice de Charlson²⁵¹.

La localización tumoral más frecuente fue la cabeza del páncreas con un 81.8% de los pacientes incluidos, un número superior a los pacientes incluidos en los estudios aleatorizados^{239,247} pero en la línea de los pacientes incluidos en estudios de *Real World Data*^{196,244,249}. La localización del tumor primario en el cáncer de páncreas puede condicionar el tratamiento quirúrgico por su relación anatómica con la vía biliar, pudiendo ocasionar cuadros de ictericia obstructiva. El 30.7% de los pacientes incluidos en nuestro estudio requirieron la colocación de una endoprótesis biliar previo a la intervención quirúrgica, inferior al número de pacientes que requirieron una endoprótesis en el estudio de Jomrich et al.²⁴⁹ y Jamieson et al.²⁴⁵ pero, es difícil hacer una comparación del requerimiento de endoprótesis, dado que en la mayoría de los estudios no se describe^{239,244,247}.

El factor pronóstico más importante en los pacientes intervenidos quirúrgicamente es el estadio nodal^{178,179}. La afectación ganglionar en nuestro estudio fue superior al estudio de Jomrich et al.²⁴⁹ (58% vs 47.22, respectivamente) que evaluó el índice de inflamación-inmune sistémica como factor pronóstico del cáncer de páncreas resecable. La mayoría de estudios valora la estadificación tumoral teniendo en cuenta tanto la afectación tumoral como la ganglionar. Así, la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio de FOLFIRINOXm adyuvante²³⁹ tenía un

estadio II, mientras que en el estudio ESPAC-4²⁴⁷ en el que el 89% de los pacientes incluidos tenía un estadio III. El 63.6% de los pacientes incluidos en nuestro estudio tenía un pT3, un número de pacientes inferior a los observados por Jomrich et al.²⁴⁹ y Jamieson et al.²⁴⁵, estudios que han evaluado factores pronósticos relacionados con el cáncer de páncreas resecable en la línea de nuestro proyecto de investigación.

El estado de los márgenes quirúrgicos después de la cirugía (R0 o R1) es uno de los factores pronósticos más importantes y dependerá de la experiencia del centro en la resección quirúrgica del cáncer de páncreas¹⁸². La afectación del margen quirúrgico (cirugía R1) en nuestro centro se observó en 39 (44.3%) de los pacientes, un porcentaje similar al observado por Conroy et al.²³⁹ y por Li et al.²⁴⁴ (45.5% y 50%, respectivamente), pero inferior al observado en el ESPAC-4²⁴⁷ y en el estudio de Jamieson et al.²⁴⁵ (60% y 73%, respectivamente). Las diferencias observadas respecto a la afectación de márgenes quirúrgicos de los pacientes del ESPAC-4²⁴⁷ respecto al estudio de Conroy et al.²³⁹ y nuestro estudio pueden explicarse porque un mayor porcentaje de pacientes tenía un estadio III en el ESPAC-4.

El tratamiento quimioterápico adyuvante está indicado en todos los pacientes con cáncer de páncreas que han sido intervenidos quirúrgicamente, inclusive con estadificación pT1N0cM0^{77,91}. En los últimos años, se han publicado los resultados de los ensayos clínicos ESPAC-4²⁴⁰ y del grupo PRODIGE²⁴⁸ que han cambiado la práctica clínica. En nuestro estudio se han incluido pacientes intervenidos quirúrgicamente desde 2009, por lo que no todos tenían indicación de quimioterapia. El 52.3% de los pacientes que se han incluido recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante, similar al 55% de los pacientes del estudio de Jamieson et al.²⁴⁵, pero inferior al 80% de Li et al.²⁴⁴ y al 70.9% de Recio-Boiles et al.²⁴⁶. Estas diferencias pueden explicarse por el número de pacientes incluidos y que en nuestro estudio se han obtenido datos de pacientes intervenidos antes de los resultados del estudio de Oettle et al.⁹⁹.

El 83% de los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante en nuestro estudio fue Gemcitabina, 11% Gemcitabina + Capecitabina, 4% Gemcitabina + Nab-Paclitaxel y 2%

FOLFIRINOXm. El 66% de completaron el tratamiento quimioterápico adyuvante, concordante con el número de pacientes del ESPAC-4²⁴⁷ que completaron los 6 ciclos de tratamiento con Gemcitabina (65%) y contrasta con el 79% de los pacientes incluidos en el estudio de FOLFIRINOXm adyuvante que completaron el tratamiento en la cohorte de Gemcitabina²³⁹. Estas diferencias podrían explicarse porque los pacientes incluidos en el estudio de Conroy et al²³⁹ tienen la mayoría estadio II frente a la mayoría de estadio III incluido en nuestro estudio y en el ESPAC-4²⁴⁷.

Los pacientes potencialmente resecables pero que presentaban comorbilidades, alto riesgo quirúrgico o elevada probabilidad de cirugía R1 en nuestro estudio fueron 7 (8%) y recibieron tratamiento quimioterápico con intención neoadyuvante, concordante con el número de pacientes incluidos en el estudio de Jomrich et al. (13.27%)²⁴⁹.

El beneficio del tratamiento complementario basado en quimio-radioterapia es controvertido dado que no se ha demostrado un beneficio en supervivencia respecto a la quimioterapia¹⁰³. El 50% de los pacientes de nuestro estudio recibieron tratamiento radioterápico complementario después de la intervención quirúrgica, la mayor parte de estos pacientes tenían afectación ganglionar y/o cirugía R1, en la línea de la indicación actual^{169,250}.

5.1.2 SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS

La mayor supervivencia global observada hasta la fecha corresponde al estudio de Conroy et al.²³⁹ de FOLFIRINOXm adyuvante con una mediana de SG para el brazo experimental de 54.4 meses. Respecto a ese estudio²³⁹, cabe destacar la mediana de SG de 35 meses obtenida en el brazo control que recibió Gemcitabina en monoterapia, siendo superior a los 20.1 y 26.5 meses observados en estudios previos^{94,96,99,247}. Los autores concluyen que estas diferencias pueden deberse a que se administró FOLFIRINOXm en la recidiva de los pacientes el grupo que fue tratado con Gemcitabina (en el 76% de esos pacientes)²³⁹.

El ensayo clínico ESPAC-4, donde se comparaba Gemcitabina + Capecitabina frente a Gemcitabina en monoterapia, también demostró beneficio en la supervivencia a favor de la combinación, obteniendo una mediana de SG de 28 meses frente a 25.5 meses de la cohorte de la Gemcitabina.

Al realizar el análisis de nuestra serie, sin incluir variables clínicas o marcadores, la mediana de SG observada fue de 19.5 meses, en la línea de lo observado los estudios de *Real World Data* publicados por Jomrich et al.²⁴⁹, Li et al.²⁴⁴ y Jamieson et al.²⁴⁵ (18.5 meses, 25 meses y 20 meses, respectivamente).

La mediana de SLE de nuestro estudio, sin evaluar factores clínicos ni marcadores, fue de 13 meses. La mayor SLE observada corresponde al ensayo clínico de FOLFIRINOXm publicado por Conroy et al.²³⁹ observando 21.6 meses para el grupo experimental mientras que, se observó una mediana de SLE de 12.8 meses en el grupo control de Gemcitabina en monoterapia, similar a los 13 meses observados en nuestro estudio. Al igual que veíamos para la SG, la SLE observada en nuestro estudio fue similar a los estudios de *Real World Data* publicados por Li et al.²⁴⁴ y Jamieson et al.²⁴⁵ (10.9 meses y 15 meses, respectivamente).

Los factores clínicos más relevantes para el abordaje terapéutico del cáncer de páncreas resecable incluyen la estadificación, el estado de los márgenes quirúrgicos, el tabaquismo y el estado basal de los pacientes^{84,180,181,183,186}. En nuestro estudio, se han analizado mediante el análisis univariante estas variables clínicas y su impacto en la supervivencia. La edad ($P=0.003$), el ECOG PS ($P=0.001$) y las comorbilidades medidas según el índice de Charlson²⁵¹ ($P=0.001$) se asociaron de forma estadísticamente significativa con una menor SG. Por otro lado, el margen libre (cirugía R0) y completar el tratamiento quimioterápico adyuvante se asociaron a una mayor SG y un mayor intervalo a la recidiva de forma estadísticamente significativa. Estas asociaciones también se han observado en el estudio de Li et al.²⁴⁴ y en el ESPAC-4²⁴⁷.

El impacto del margen de resección quirúrgica en la supervivencia también se ha demostrado en el estudio de Conroy et al.²³⁹, Jomrich et al.²⁴⁹ y Jamieson et al.²⁴⁵ Una de las limitaciones de emplear el estado del margen quirúrgico como factor pronóstico, es que para poder identificar a aquellos pacientes de mayor riesgo la cirugía debe realizarse previamente.

No se ha encontrado una asociación entre la estadificación tumoral y la supervivencia, al contrario que lo observado en otros estudios^{239,245,247,249,252}. Estas diferencias podrían ser explicadas porque el número de pacientes que se han incluido ha sido inferior.

5.1.2.1 Evolución de los pacientes con margen afecto (cirugía R1) que reciben tratamiento quimioterápico y radioterápico adyuvante

El tratamiento quimioterápico es el estándar de tratamiento adyuvante^{239,247} y la supervivencia se ha incrementado desde el tratamiento con las combinaciones: Gemcitabina y Capecitabina mediana de SG de 28 meses²⁴⁷ y FOLFIRINOXm mediana de SG de 54.4 meses²³⁹ respecto a los 12 meses de los pacientes que reciben Gemcitabina en monoterapia. Después de la resección quirúrgica, los pacientes pueden ser candidatos a tratamiento con radioterapia adyuvante si presentan factores de riesgo como los márgenes quirúrgicos positivos o afectación ganglionar²⁵⁰. Si el paciente no ha recibido tratamiento neoadyuvante y no existe evidencia de recidiva o enfermedad metastásica después de la cirugía, la opción de tratamiento sería quimioterapia adyuvante seguida de quimiorradioterapia²⁵⁰ a una dosis de 45-46 Gy concurrente con 5FU o capecitabina²⁵⁰.

Los resultados procedentes de estudios del tratamiento adyuvante con quimio-radioterapia en cáncer de páncreas resecado son controvertidos^{95,103,253,254}. Neoptolemos et al⁹⁵ evaluó el papel del tratamiento adyuvante basado en quimiorradioterapia y radioterapia o quimioterapia basada en 5FU. No demostró beneficio en supervivencia para el tratamiento con quimiorradioterapia, pero sí un potencial beneficio para el tratamiento quimioterápico adyuvante⁹⁵. Herman et al.²⁵⁴

evaluaron la eficacia del tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia después de una pancreatoduonectomía. Los pacientes que recibieron tratamiento con quimiorradioterapia adyuvante presentaron una mayor supervivencia respecto a los que no recibieron el tratamiento concurrente (21.2 meses vs 14.4 meses, $P < 0.001$)²⁵⁴.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio con márgenes quirúrgicos libres después de la cirugía presentaban una mayor SG y SLE respecto a márgenes afectados. Al hacer el análisis por subgrupos del impacto del tratamiento adyuvante en la supervivencia de los pacientes con márgenes afectados, se ha observado un incremento en SG para los pacientes con márgenes afectados que reciben tratamiento con quimiorradioterapia.

En el análisis por eventos acumulados, la mayor diferencia es a partir de los 12 meses entre ambos grupos. Las diferencias observadas en supervivencia entre los pacientes con margen afecto que reciben quimiorradioterapia y los pacientes con margen libre que reciben exclusivamente quimioterapia pueden ser explicadas por la mejor selección de los pacientes que reciben quimiorradioterapia dado que antes del tratamiento se realiza un TAC de reevaluación y, aquellos pacientes con recidiva precoz que son los que tienen peor pronóstico, no reciben tratamiento con quimiorradioterapia.

5.1.3 MARCADORES TUMORALES

Los niveles elevados de CA 19-9 pueden preceder a la recidiva, pero la evidencia es insuficiente para recomendar exclusivamente el uso del CA19-9 para monitorizar la evolución de la enfermedad sin necesidad de confirmarlo por imagen¹⁹⁵. Niveles elevados de CA 19-9 pueden ser consecuencia de enfermedad metastásica oculta y la evolución oncológica de la enfermedad⁷⁶. A pesar de ello, la recomendación actual es no utilizar el CA 19-9 como un indicador de reseabilidad¹⁹⁵.

La evolución de los marcadores tumorales CEA y CA 19-9 han sido analizados en nuestro estudio para poder utilizarlo como control frente al IRIS, valorando su evolución antes y después de la intervención quirúrgica. Los niveles de ambos marcadores tumorales disminuían después de la cirugía, presentando diferencias clínica y estadísticamente significativas. Humphris et al.²⁵⁵ evaluaron el valor pronóstico del CA 19-9 en pacientes con cáncer de páncreas resecado mediante el análisis del valor postquirúrgico a los 3 meses, momento en el que es poco frecuente la ictericia que puede dificultar la valoración del CA 19-9. Los valores postquirúrgicos de CA 19-9 los dividieron en tres grupos pronósticos dicotomizando el valor de referencia de 37 U/mL²⁵⁵ observando que un nivel de CA 19-9 <37 U/mL antes y después de la cirugía coincidía con el grupo de mejor pronóstico, que presenta una supervivencia a los 5 años del 42%.

5.1.3.1 Supervivencia en función de los niveles de marcador tumoral

En los pacientes con cáncer de páncreas resecado, el valor pre-quirúrgico se ha asociado con la estadificación tumoral, la resecabilidad, el riesgo de recurrencia y la supervivencia²⁵⁶⁻²⁶⁰. Diversos estudios han demostrado el mecanismo mediante el cual una secreción elevada de CA 19-9 se asocia a metástasis por vía hematológica y a un fenotipo tumoral más agresivo^{261,262}. Una elevada secreción y expresión de CA19-9 se ha relacionado con la progresión precoz a metástasis por vía hematológica^{261,263-265}.

En nuestro estudio, el CA 19-9 en el análisis univariante se asoció de forma estadísticamente significativa con la SG y la SLE, no se observó una asociación para el marcador tumoral CEA. Se han analizado las diferencias en supervivencia por cuartiles para el CA 19-9 y el CEA. Los pacientes con CA 19-9 con valores en el cuartil 4, se corresponderían con los porcentajes del valor absoluto de CA 19-9, presentaron una SG inferior. El cuartil 4 del CA 19-9 presentó una menor SLE.

5.1.3 NIVELES SÉRICOS DE NEUTRÓFILOS, LINFOCITOS, MONOCITOS, HEMOGLOBINA Y PLAQUETAS

El IRIS se determina a partir de los valores séricos de neutrófilos, linfocitos y monocitos^{232,241-243,266} en el contexto de que la inflamación sistémica es el resultado de las células inmunes, las citoquinas y las proteínas inflamatorias. Una variedad de índices de inflamación han sido desarrollados por el importante valor pronóstico que se ha observado para los marcadores de inflamación sistémica²⁶⁷⁻²⁷⁰. Por ello, es fundamental estudiar el comportamiento de estos marcadores de inflamación sistémica en nuestra serie de pacientes.

5.1.3.1 Impacto en la supervivencia de los neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas

El valor pronóstico de los índices de inflamación sistémica está en relación con el microambiente tumoral inmunológico asociado a las citoquinas²³⁵. Los neutrófilos son los primeros efectores de la inflamación sistémica y aumentan debido a la mielopoyesis asociada al cáncer¹⁹⁸. El INL ha sido valorado como factor pronóstico en múltiples estudios en cáncer de páncreas resecable^{200,210-212,246,271}.

En nuestro estudio, al analizar los índices de inflamación sistémica se observó que los pacientes con cáncer de páncreas resecable que presentaban un INL elevado era debido a neutrofilia y linfopenia, siendo los neutrófilos los únicos marcadores con asociación significativa por cuartiles con la supervivencia. Al evaluar la asociación de neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas de forma cuantitativa, se observó una asociación de los linfocitos con la SG y la SLE y de los neutrófilos con la SLE.

Los linfocitos son un componente importante de la inmunidad frente al tumor y forman parte del sistema de vigilancia inmunológica, por lo que el valor de linfocitos puede ser un indicador

de severidad^{272,273}. En los pacientes con cáncer de páncreas resecable analizados en nuestro estudio, al determinar por cuartiles la asociación con la supervivencia se observó, que no hay diferencias en función de los neutrófilos y sí con los linfocitos. Es decir, que en los pacientes con cáncer de páncreas resecable la linfopenia se asocia a una menor supervivencia. Jamieson et al.²⁴⁵ analizaron la asociación de índices de inflamación sistémica con la supervivencia y observaron una asociación clínica y estadísticamente significativa con los linfocitos, similar a nuestro estudio.

5.1.4 ÍNDICES DE INFLAMACIÓN (IRIS, INL E IPL)

La inflamación asociada al cáncer tiene una relación con la carcinogénesis y la progresión tumoral²³⁴. Estudios previos han demostrado que los índices de inflamación sistémica basados en los valores de las células inflamatorias e inmunes circulantes, como el INL e IPL, pueden ser factores pronósticos^{274,275}. Un importante número de estudios han reportado que un INL elevado puede ser un marcador de mal pronóstico en pacientes con cáncer de páncreas resecable^{210-212,246,271}. De este mismo modo, aunque con menor evidencia, IPL puede ser un factor pronóstico en cáncer de páncreas resecable^{212,246}.

Qi et al.²³² describió por primera vez el valor pronóstico del IRIS con cáncer de páncreas avanzado, índice que hemos evaluado posteriormente^{241,242}. La evidencia del valor de IRIS como factor pronóstico en el cáncer de páncreas resecable es escasa²⁴⁴. Li et al.²⁴⁴ demostraron que el IRIS era un indicador pronóstico significativo para la SG y SLE en pacientes con cáncer de páncreas resecable que habían sido intervenidos quirúrgicamente. Otros estudios han evaluado el valor pronóstico de IRIS en el cáncer de esófago, gástrico y nasofaríngeo^{243,266,276}.

La asociación de INL, IPL y IRIS se ha evaluado de forma cuantitativa observando que únicamente INL presentó una asociación con la SG; los tres índices sí presentaron una asociación con la SLE. Las diferencias en supervivencias por cuartiles para INL, IPL e IRIS se

corresponderían con los porcentajes del valor absoluto de los índices de inflamación estudiados. Al analizar los índices de inflamación por cuartiles se observaron diferencias para la SLE pero no en SG. Estos resultados difieren de los observado en pacientes con cáncer de páncreas avanzado de nuestro estudio, donde sí se observó una asociación con la SG de los valores correspondientes al cuartil 4.

5.1.4.1 Valor pronóstico de IRIS, INL e IPL en pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante

El tratamiento quimioterápico adyuvante que recibieron los pacientes de nuestro estudio se asoció con la supervivencia, en la línea de las recomendaciones en guías clínicas^{69,250}. Los pacientes que no completaron el tratamiento quimioterápico adyuvante o no lo recibieron, presentaron cambios en los valores de los índices de inflamación, INL, IPL e IRIS, en relación con la evolución de su enfermedad oncológica. Los pacientes que completaron el tratamiento quimioterápico tuvieron menor IRIS respecto a los que no lo completaron o no lo recibieron.

Li et al.²⁴⁴ hicieron un análisis del valor pronóstico de IRIS, empleando el punto de corte obtenido de curvas ROC, en función de si recibieron quimioterapia adyuvante. Los resultados son en la línea de los observados en nuestros pacientes dado que sí encontraron diferencias entre completar o no el tratamiento quimioterápico y como esto se refleja en el valor índice de inflamación, presentando una mayor SG aquellos pacientes que completan el tratamiento quimioterápico.

5.1.5 CAPACIDAD PREDICTIVA EVALUADA MEDIANTE CURVAS ROC DEPENDIENTES DEL TIEMPO

Obtener el valor pronóstico de un marcador tumoral o un índice de inflamación supone estimar un riesgo, en este caso de recidiva o de muerte, o la probabilidad de cualquier evento futuro²⁷⁷. La mayoría de estudios publicados utilizan los valores de normalidad o la mediana para dicotomizar las variables continuas, pero este método podría no ser útil para evaluar el verdadero valor pronóstico de las variables²³³. Se ha utilizado la curva ROC para encontrar el punto de corte que mejor discrimina el riesgo del evento a partir del Índice de Youden²³³ obteniendo los puntos de corte con mejor capacidad discriminante. Este método también ha sido utilizado por Qi et al.²³², Li et al.²⁴⁴ y por publicaciones previas de nuestro grupo^{241,242}.

El punto de corte del CA 19-9 como factor pronóstico no se ha definido en el cáncer de páncreas resecable, por lo que en algunos estudios han dicotomizado el marcador tumoral a partir del valor en rango de normalidad (37 U/mL)^{194,222} mientras que otros estudios han utilizado el valor de 1000 U/mL. Al realizar el análisis mediante curva ROC en nuestro estudio, se ha obtenido el punto de corte de 107.9 U/mL que ofrece mayor sensibilidad y especificidad, similar al obtenido por Jomrich et al.²⁴⁹ (114 U/mL).

La linfopenia se ha observado en varios subtipos de cáncer, pero está especialmente definida en el adenocarcinoma de páncreas²⁰⁴⁻²⁰⁶. Niveles bajos de linfocitos pueden indicar un estado de inmunosupresión, que en los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas puede estar presente tanto a nivel sistémico²⁰⁷ como a nivel local^{207,208}. Clark et al¹⁹⁶ analizaron el valor pronóstico de los linfocitos recogidos tres semanas antes de la cirugía. Como punto de corte utilizaron el valor de la práctica clínica habitual ($1.5 \times 10^9/L$) y observaron que los pacientes con un nivel de linfocitos antes de la cirugía $<1.5 \times 10^9/L$ presentaban una peor supervivencia respecto a los pacientes con valores igual o superiores al punto de corte. El punto de corte óptimo definido por curvas ROC que obtuvimos para los linfocitos fue de 2.05mm/m3.

El punto de corte de INL mas utilizado para analizar la asociación con la supervivencia en los estudios publicados es 5^{200,210,215,232,278,279}. Li et al.²⁴⁴ obtuvieron un valor de INL de 2.24 mediante curvas ROC. El valor de INL que obtuvimos mediante curva ROC fue de 3.26 con un área bajo la curva de 0.764 a los 24 meses; este valor es inferior al valor de 4 se ha obtenido en la cohorte de pacientes con cáncer de páncreas avanzado. Los estudios publicados que han analizado el valor pronóstico de IPL en el cáncer de páncreas han empleado los valores de 150^{212,213,278}, 225 y 185. El punto de corte definido por curvas ROC en nuestros casos fue de 164.66, número inferior al que obtuvimos en la cohorte de pacientes con cáncer de páncreas avanzado.

El IRIS es un índice descrito recientemente y su valor pronóstico en el cáncer de páncreas fue publicado por primera vez en 2016 por Qi et al.²³² para pacientes con cáncer de páncreas metastásico tratado con Gemcitabina; desde entonces, nuestro grupo ha estudiado el valor de IRIS en el cáncer de páncreas resecable y metastásico^{241,242}. El valor de IRIS que obtuvimos en los casos de pacientes con cáncer de páncreas resecable fue de 1.82 con un área bajo la curva de 0.743 a los 24 meses con una especificidad del 100%. Li et al.²⁴⁴ en 2019 analizaron el valor de IRIS en el cáncer de páncreas resecable y obtuvieron un punto de corte de 0.69 mediante curvas ROC.

5.1.5.1 Supervivencia en función del punto de corte

El CA 19-9 es el marcador tumoral más empleado en los estudios de cáncer de páncreas resecable, y se ha evaluado su relevancia pronóstica para valorar la resecabilidad^{56,76,190}. No se observó una asociación significativa con la SG al dicotomizar mediante el valor de rango de normalidad de 37 U/mL, en la línea de estudios previos¹⁹⁰ al analizar el valor pronóstico del

valor prequirúrgico del CA 19-9 para SG y SLE. Un valor de CA 19-9 < 37 U/mL se asoció a un mayor tiempo a la recidiva en el análisis univariante.

La asociación del valor prequirúrgico del CA 19-9 y la SLE se puede explicar por la correlación entre el CA 19-9 y la carga tumoral, donde un valor elevado de CA 19-9 prequirúrgico puede reflejar una mayor carga tumoral en el paciente²¹⁹. Los pacientes con cáncer de páncreas resecable incluidos en nuestro estudio, que recibieron el tratamiento quimioterápico adyuvante completo presentaron un mayor tiempo a la recurrencia en comparación con aquellos pacientes que no completaron el tratamiento quimioterápico adyuvante. No se observaron diferencias en los niveles de CA 19-9 basado en el tratamiento quimioterápico recibido.

El valor prequirúrgico de CA 19-9 elevado puede reflejar la extensión tumoral dentro de los límites de la resección quirúrgica, pero su habilidad para predecir la supervivencia o la carga tumoral con el punto de corte actual es cuestionable en el escenario de la resección quirúrgica.

Al realizar el análisis de la supervivencia con el punto de corte obtenido mediante curvas *ROC*, se observó que los pacientes con un valor de CA 19-9 < 107.9 U/mL tienen mejor pronóstico para SG y SLE.

El punto de corte óptimo definido por curvas *ROC* para los linfocitos en nuestro estudio fue de 2.05 mm³ y, al igual que en el estudio de Clark et al.¹⁹⁶, presentó una relación inversa con la supervivencia respecto a otros mediadores de inflamación, por lo que valores más bajos se asocian con un peor pronóstico. Los pacientes que presentaban valores de linfocitos < 2.05 mm³ previo a la cirugía presentaron una SG y SLE superior respecto a los pacientes que presentaban valores superiores de linfocitos. Estos resultados están en la línea de estudios previos publicados donde la linfopenia prequirúrgica ha demostrado ser un factor pronóstico en pacientes con cáncer de páncreas resecable aunque, el número de pacientes incluidos en estos estudios es pequeño^{280,281}.

La linfopenia está presente en muchos tipos de cáncer y probablemente refleje un estado de inmunosupresión generalizado²⁰⁴. La inmunosupresión derivada de la linfopenia puede afectar negativamente a la supervivencia por una menor respuesta por parte del huésped hacia las

células tumorales. Al comparar el cáncer de páncreas con otros tumores, como el cáncer gástrico o el cáncer colorrectal, se ha observado una mayor linfopenia prequirúrgica y postquirúrgica en el cáncer de páncreas resecable²⁰⁶. La infiltración del tumor a nivel local por linfocitos forma parte de la respuesta inmunológica por parte del huésped contra el cáncer de páncreas^{207,208}. En estos pacientes, se ha observado una correlación entre un incremento de la estadificación tumoral T y un descenso de los valores de linfocitos CD3⁻, CD4⁻, CD8⁻²⁰⁴. Se ha demostrado que la infiltración tumoral del cáncer de páncreas por un número elevado de linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ se asocia con un mejor pronóstico²⁰⁸.

Los mecanismos inmunológicos de escape tumoral en relación con los linfocitos también se han identificado en el cáncer de páncreas. El sistema FAS, que incluye el receptor FAS y su ligando, es un mediador central de la apoptosis en condiciones fisiológicas y patológicas²⁸². En la mayoría de biopsias procedentes de cáncer de páncreas, los linfocitos se encuentran atrapados en tejido peritumoral fibroso y por lo tanto, no puede infiltrar al tumor, suponiendo otro posible mecanismo de escape tumoral²⁰⁷.

Un valor elevado de INL está relacionado con un valor elevado de neutrófilos o un número reducido de linfocitos. Los neutrófilos promueven la angiogénesis, las metástasis y la proliferación de las células tumorales y la supervivencia, y también pueden proteger a las células tumorales de la destrucción inmunomediada²⁸³⁻²⁸⁵. Los neutrófilos activan a las células endoteliales y parenquimatosas mediante la secreción de factores solubles que facilitan la adhesión de células tumorales a distancia²⁸⁶⁻²⁸⁸. Los linfocitos, como se ha detallado previamente, han demostrado predecir la respuesta del sistema inmune del huésped, y además, los linfocitos infiltrantes de tumor son responsables de la respuesta antitumoral en el microambiente tumoral²⁸⁹. De forma notable, el cáncer de páncreas ha demostrado tener una disfunción inmune compleja y única mediante células inmunosupresoras y células inflamatorias defectuosas²⁹⁰.

Szkandera et al²⁰⁹ demostraron que la inflamación sistémica medida a partir de INL es un factor pronóstico y se asociaba a una peor supervivencia. Los pacientes con INL prequirúrgico < 3.26

incluidos en nuestro estudio presentaron una mayor SG y SLE, en la línea de la mayoría de estudios publicados donde un valor elevado de INL se asoció con una menor supervivencia^{200,210,291}.

Las plaquetas son reservorios conocidos de citoquinas reguladoras de la angiogénesis tumoral, proliferación, migración y metástasis²⁹². La interleuquina-1 y la interleuquina-6 están elevadas en pacientes con cáncer de páncreas²⁹³, y estas citoquinas pueden estimular a los megacariocitos y provocar una trombocitosis^{294,295} y se ha descrito una relación entre las plaquetas y el crecimiento tumoral, la supervivencia, angiogénesis y las metástasis^{296,297}. Las células tumorales pueden agregarse y activar a las plaquetas²⁹⁸, provocando la agregación plaquetaria y desencadenando una trombosis inducida por el tumor con un potencial de metástasis²⁹⁹. Las plaquetas activadas liberan agentes que promueven el crecimiento y la diseminación neoplásica. El factor de crecimiento del endotelio vascular, liberado como una proteína pro-angiogénica³⁰⁰, promueve la angiogénesis y el crecimiento tumoral³⁰¹.

Las plaquetas pueden modular la respuesta inmune antitumoral innata mediante la agregación plaquetaria que puede ocultar a las células tumorales del complejo mayor de histocompatibilidad y escapar la vigilancia inmunológica de las células T³⁰². La relación entre el IPL prequirúrgico y el cáncer se ha demostrado en otros tipos de neoplasias digestivas, incluyendo el cáncer gástrico³⁰³, colorrectal³⁰⁴ y el hepatocarcinoma³⁰⁵. En el cáncer de páncreas también se ha descrito esta asociación, pero los resultados son controvertidos y la evidencia es escasa²¹³. El IPL se asoció de forma significativa a la supervivencia de los pacientes incluidos en nuestro estudio empleando el punto de corte derivado de las curvas ROC de 164.66.

El IRIS ha sido evaluado en el escenario de cáncer de páncreas avanzado en pacientes que recibían tratamiento quimioterápico^{232,241,242}. No obstante, la evidencia del valor de IRIS como factor pronóstico en el cáncer de páncreas resecable es escasa²⁴⁴. El IRIS ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en el análisis de los pacientes cáncer de páncreas resecable incluidos en nuestro estudio, incluyendo pacientes que reciben tratamiento quimioterápico

adyuvante y aquellos que no completan el tratamiento adyuvante o no lo reciben. El IRIS en nuestra cohorte de pacientes con cáncer de páncreas resecable demostró una asociación clínica y estadísticamente significativa con la SG y la SLE. Estos resultados están en la línea del estudio publicado por Li et al.²⁴⁴ que incluía a un mayor número de pacientes intervenidos quirúrgicamente. Las diferencias en el valor de IRIS entre el estudio de Li et al.²⁴⁴ y nuestros resultados se debe probablemente al número de pacientes incluidos y que en nuestro estudio se obtuvo *post-hoc*.

5.1.6 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DEL RIESGO DE PROGRESIÓN Y DE FALLECIMIENTO

Los marcadores clínicos y sistémicos más sensibles fueron identificados e incluidos en el modelo multivariante. Mediante el análisis multivariante de Cox, analizamos qué variantes tienen un significado pronóstico independiente, con una mayor asociación con la probabilidad de progresión y de *exitus* de un paciente con cáncer de páncreas resecable.

Para evaluar la SG se incluyeron el IRIS, CA 19-9, comorbilidades medidas por el Índice de Charlson²⁵¹ y la edad. Las variables que resultaron ser independientes en nuestro estudio, asociadas con un mal pronóstico son el IRIS $\geq 1.82 \times 10^9$ y las comorbilidades. Este resultado es acorde con los datos del estudio de Li et al.²⁴⁴ que incluía un mayor número de pacientes, y el IRIS fue el único factor pronóstico independiente para la SG en el análisis multivariante.

Respecto a la SLE se incluyeron las variables IRIS, CA 19-9, comorbilidades medidas por el Índice de Charlson²⁵¹ y la edad. Las variables que resultaron ser independientes en nuestro estudio, asociadas con un menor tiempo a la progresión fueron el IRIS $\geq 1.82 \times 10^9$ y las comorbilidades, en la línea de lo observado en la SG.

5.1.7 CONCLUSIONES DEL CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE

Los pacientes con cáncer de páncreas resecable con un $IRIS \geq 1.82 \times 10^9$ previo al inicio de la quimioterapia tenían un peor pronóstico. El IRIS fue un factor pronóstico para la SG y SLE en pacientes con cáncer de páncreas resecable que fueron intervenidos quirúrgicamente. El análisis multivariante también identificó al IRIS como factor pronóstico. En la actualidad, la estadificación por TNM¹⁷⁹ es el principal factor pronóstico para valorar el abordaje terapéutico de los pacientes intervenidos quirúrgicamente pero existe una variabilidad entre los pacientes que presentan el mismo estadiaje postquirúrgico.

Al realizar el análisis del IRIS para evaluar la inflamación sistémica en sangre periférica se observó que los pacientes con cáncer de páncreas resecable tenían un comportamiento diferente a los pacientes con cáncer de páncreas avanzado. La linfopenia en sangre periférica se asoció a un IRIS elevado y a un peor pronóstico en los pacientes con cáncer de páncreas resecable. Los neutrófilos y monocitos, a diferencia de los linfocitos, no presentaron variaciones significativas en su valor entre un IRIS elevado y un IRIS bajo en este subgrupo de pacientes.

Por tanto, la asociación del IRIS con la supervivencia del cáncer de páncreas resecable se debe, desde un punto de vista biológico, a los cambios a nivel de los linfocitos en el microambiente tumoral siendo éstos los primeros efectores de la respuesta inmune.

Los neutrófilos y los monocitos son los efectores principales en el momento de la progresión tumoral desde una fase localizada a una fase avanzada de la enfermedad. En el momento de la progresión se observa una alteración del reclutamiento del sistema inmunológico con disminución de la función de los linfocitos y un incremento de la actividad de neutrófilos y monocitos, como veremos a continuación en la discusión del cáncer de páncreas avanzado.

5.2 CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO

5.2.1 CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS

Las características clinicopatológicas de los pacientes recogidos en nuestro estudio están en la línea de estudios previos realizados en pacientes con cáncer de páncreas avanzado. La edad es importante valorarla en los pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas avanzado porque a mayor edad, mayor posibilidad de presentar toxicidad con el tratamiento de quimioterapia. La mediana de edad de los pacientes al diagnóstico fue de 67 años, similar a la descrita en estudios publicados de pacientes con cáncer de páncreas metastásico^{109,110,232,241,255,306}. Los pacientes que se incluyeron en el estudio procedentes del Hospital Universitario La Princesa presentan una edad más elevada que los pacientes que se incluyeron de McGill University Health Centre, por lo tanto la mediana de edad ha resultado similar a estudios previos. La mayor parte de ensayos clínicos incluyen pacientes con edad < 75 años, por lo que la toxicidad del tratamiento es difícil evaluarla a partir de los resultados de estos estudios, como el MPACT¹⁰⁹ y ACCORD11¹¹⁰.

La situación basal de los pacientes con cáncer de páncreas, valorada mediante ECOG PS, puede determinar cual es el tratamiento más apropiado y menos tóxico para el paciente. El 45.5% de los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaron un ECOG PS 0, superior a los pacientes que se incluyeron en el estudio MPACT¹⁰⁹ y en ACCORD11¹¹⁰ (42% y 37.4% respectivamente) que son los estudios en los que se fundamenta la recomendación en guías clínicas del tratamiento de primera línea de la combinación gemcitabina + nab-paclitaxel y mFOLFIRINOX, respectivamente. El 100% de los pacientes incluidos tienen un adenocarcinoma de páncreas, siendo éste el subtipo histológico más frecuente³ y el más descrito en la literatura^{109,110,191,221,232,241,255,278}.

De la misma manera que en otros estudios con diseño similar^{232,278}, en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado incluimos pacientes localmente avanzados inoperables y metastásicos dado que es superponible el abordaje terapéutico en cuanto al tratamiento sistémico¹³², siendo el tratamiento con quimioterapia la aproximación terapéutica inicial recomendada¹⁰⁴. La mayoría de pacientes incluidos (88.8%) tenían un estadio IV y el 60.1% presentaron afectación de adenopatías al diagnóstico. El 19.6% presentaron estadio III y el 1.7% de pacientes incluidos con estadio II fue por presentar invasión vascular que comprometía su resecabilidad.

En el cáncer de páncreas avanzado, el abordaje terapéutico dependerá del estado funcional del paciente, de sus comorbilidades y de los niveles de bilirrubina séricos, de acuerdo al algoritmo de tratamiento quimioterápico de primera línea recomendado basado en las guías clínicas NCCN¹³² y ESMO⁶⁹. La necesidad de colocación de endoprótesis biliar por ictericia obstructiva suele estar en relación a la localización tumoral, siendo más frecuente su uso en pacientes con tumor primario localizado en la cabeza pancreática²⁴. Aproximadamente el 65-75% de los pacientes con cáncer de páncreas desarrollan una ictericia obstructiva sintomática³⁰⁷. El 42.7% de los pacientes incluidos en nuestro estudio requirieron la colocación de endoprótesis biliar al diagnóstico, siendo éste un valor elevado si lo comparas con los pacientes incluidos en el brazo experimental en el estudio MPACT¹⁰⁹ (19%) y ACCORD11¹¹⁰ (15.8%) teniendo en cuenta que presentar una bilirrubina ≥ 1.5 veces el límite elevado de la normalidad era un criterio de exclusión.

El 60-70% de los tumores pancreáticos se localizan en la cabeza pancreática²³, equiparable al 57.3% observado en nuestro estudio pero superior al porcentaje observado en los estudios MPACT¹⁰⁹ (44%) y ACCORD11¹¹⁰ (39.2%). No obstante, los pacientes que requirieron endoprótesis biliar son similares en número a estudios publicados con diseño similar al nuestro^{232,241,308} que muestran *Real World Data*.

El perfil de comorbilidades también es fundamental a la hora de tomar decisiones del tratamiento, pero su evaluación objetiva puede resultar más compleja por lo que la mayoría de

ensayos clínicos no lo valoran directamente para la toma de decisiones^{109,110,131,137,138}. Sin embargo, en nuestra práctica clínica habitual, el perfil de comorbilidades puede favorecer o contraindicar un tratamiento, estando en relación con el estado funcional del paciente medido como ECOG PS, en la mayoría de casos. En nuestro estudio, se han valorado las comorbilidades de los pacientes según el Índice de Charlson²⁵¹ observando que un 26.4% tenían comorbilidades grado III-IV. Por comorbilidades, ECOG PS ≥ 3 o contraindicación, un 18.5% de pacientes en nuestra serie no fueron candidatos a tratamiento quimioterápico de primera línea.

El 81.5% de los pacientes con enfermedad avanzada incluidos en nuestro estudio recibieron tratamiento quimioterápico de primera línea. Hasta la publicación de los estudios de las combinaciones de gemcitabina + nab-paclitaxel¹⁰⁹ y el estudio del esquema FOLFIRINOX¹¹⁰, el estándar de tratamiento para el cáncer de páncreas metastásico era la gemcitabina en monoterapia¹³⁸. En la actualidad, sabemos que los regímenes de tratamiento en combinación se asocian a un incremento en la SG y en la SLP, con una mayor tasa de respuestas^{77,109,110,132}. Los pacientes de nuestra serie que recibieron tratamiento de primera línea, el 40.7% recibió gemcitabina + nab-paclitaxel, el 31% gemcitabina en monoterapia, 16.6% mFOLFIRINOX y el resto otros tratamientos en combinación. Así pues, se incluyó un mayor número de pacientes con enfermedad avanzada tratados con quimioterapia de combinación en comparación con otros estudios que tienen un diseño similar al nuestro pero que incluyen pacientes tratados exclusivamente con Gemcitabina^{105,191,219,232,278}.

El beneficio de recibir tratamiento quimioterápico de segunda línea en enfermedad avanzada fue valorado en una revisión sistemática, y la evidencia sugiere que existe una ventaja en recibir tratamiento quimioterápico versus tratamiento exclusivamente sintomático³⁰⁹. El 35% de pacientes incluidos en nuestro estudio recibió segunda línea de tratamiento, la mayoría con fluoropirimidinas en combinación y el 22.6% con NALIRI que desde el estudio NAPOLI-1¹³¹ se posicionó como primera opción en segunda línea de enfermedad avanzada^{69,132}.

Después de la segunda línea, no existen datos procedentes de ensayos clínicos prospectivos concluyentes para recomendar tratamiento. Por tanto, la decisión de proponer una línea consecutiva de tratamiento se basa en el estado funcional del paciente, función hepática, y estado de la enfermedad^{69,132}. En nuestra serie, un 9.5% de pacientes recibieron tercera línea de tratamiento y un 4.5% cuarta línea de tratamiento.

5.2.2 SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS

Al evaluar nuestra serie, sin incluir ninguna variable clínica o marcador, nuestra mediana de SG (11.8 meses) y SLP (8.6 meses) es similar a la descrita en los estudios más recientes de *Real World Data* que comparan la supervivencia entre los nuevos regímenes de tratamiento³¹⁰⁻³¹³. En el ensayo clínico fase III MPACT¹⁰⁹, donde se comparaba gemcitabina y nab-paclitaxel *versus* gemcitabina en monoterapia, se demostró beneficio de la supervivencia, obteniendo una mediana de SG de 8.5 meses y una mediana de SLP de 5.5 meses. En el ensayo clínico fase III ACCORD11¹¹⁰, donde se comparaba FOLFIRINOX *versus* gemcitabina en monoterapia, también demostró beneficio de la supervivencia de la combinación, obteniendo una mediana de SG de 11.1 meses y una mediana de SLP de 6.4 meses. Las diferencias en las medianas de SG y SLE de nuestro estudio respecto a MPACT¹⁰⁹ y ACCORD11¹¹⁰ puede deberse a que un porcentaje superior de pacientes incluidos en nuestro estudio presentaba ECOG PS 0 y que NALIRI se posicionó como segunda línea de tratamiento sistémico desde la publicación del estudio NAPOLI-1¹³¹.

Los factores clínicos más relevantes para el abordaje terapéutico del cáncer de páncreas metastásico incluyen la edad, el estado funcional medido por ECOG PS y las variables epidemiológicas básicas. Se ha analizado mediante el análisis univariante y el multivariante estas variables clínicas y su impacto en la supervivencia. Para la toma de decisiones respecto a la primera línea de tratamiento quimioterápico nos basamos en el algoritmo de recomendación

terapéutico de las guías clínicas NCCN¹³² y ESMO⁶⁹ que se fundamentan en el ECOG PS y la bilirrubina. Dada la elevada heterogeneidad de los pacientes que sobreviven a una primera línea de tratamiento, en segunda línea de tratamiento se ha evaluado un nomograma que tiene en cuenta la edad, la localización de metástasis, el estado funcional y la ictericia obstructiva entre otras variables clínicas³¹⁴.

Al valorar las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio MPACT¹⁰⁹, se observó que los pacientes tienen una mediana de edad similar a los pacientes incluidos en el estudio ACCORD11¹¹⁰ (62 *versus* 61 años respectivamente) y que en torno a un 61% de pacientes incluidos presentan un ECOG PS 0-1. Dentro de las recomendaciones clínicas¹³², dado que en el estudio MPACT¹⁰⁹ se incluyeron pacientes con ECOG PS 0-2 (Karnofsky ≥ 70), se podría valorar la combinación de gemcitabina + nab-paclitaxel en pacientes con ECOG PS 2^{109,315}. Dentro de estos estudios no se han valorado las comorbilidades de los pacientes ni su impacto en la supervivencia. El análisis univariante realizado indicó que la edad, el ECOG PS y las comorbilidades medidas según el Índice de Charlson tienen una asociación estadísticamente significativa con la SG; el ECOG PS también con la SLP.

Una de las diferencias que existen entre nuestro estudio y los ensayos MPACT¹⁰⁹ y ACCORD11¹¹⁰, es el número de pacientes incluidos que requirieron una endoprótesis biliar por ictericia obstructiva. Dentro de los criterios de exclusión de ambos estudios se encontraba presentar al diagnóstico una bilirrubina ≥ 1.5 veces el valor elevado, por tanto en brazo experimental de gemcitabina + nab-paclitaxel¹⁰⁹ se incluyeron un 19% de pacientes con endoprótesis biliar, en el brazo experimental de FOLFIRINOX¹¹⁰ un 15.8%, mientras que en nuestro estudio, un 28.7% de pacientes tenían una endoprótesis biliar, similar al 31% descritos en el estudio de Qi Qi et al²³². Se han encontrado diferencias de supervivencia en los pacientes incluidos en nuestro estudio de acuerdo al uso de endoprótesis biliar ya que se asoció a una menor SG y menor SLP.

5.2.2.1 La primera línea de tratamiento quimioterápico tiene un impacto en la supervivencia

En la actualidad, la evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados sugiere que el tratamiento con quimioterapia sistémica tiene un impacto en la supervivencia respecto al mejor tratamiento de soporte, principalmente en primera línea de tratamiento^{109,110,131}. Así, en nuestro estudio se ha observado que los pacientes que reciben tratamiento quimioterápico de primera línea presentan una mayor SG y una mayor SLP respecto a los pacientes que no reciben tratamiento. Los regímenes de tratamiento basados en dobletes y tripletes se han asociado a mejores tasa de respuesta, por tanto, se ha centrado el análisis en los esquemas más recomendados actualmente en primera línea de quimioterapia: mFOLFIRINOX, gemcitabina + nab-paclitaxel y gemcitabina en monoterapia^{69,132}.

Hasta ahora, se ha hablado del esquema FOLFIRINOX del utilizado en el brazo experimental del ensayo ACCORD11, pero los pacientes incluidos en nuestro estudio han sido tratados con mFOLFIRINOX que es un esquema modificado de FOLFIRINOX en el que se suspende el bolo de 5FU por elevar el riesgo de toxicidad y se ajusta la dosis de Irinotecán y Oxaliplatino. Los resultados procedentes del ensayo clínico PRODIGE24-ACCORD muestran una elevada SLE y SG en los pacientes que reciben el régimen de mFOLFIRINOX adyuvante comparado con los que reciben tratamiento con gemcitabina²³⁹. Además, se observó una mejor tolerancia respecto a lo reportado previamente con FOLFIRINOX. En el cáncer de páncreas metastásico, un grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center³¹⁶ y un ensayo clínico fase II³¹⁷ evaluaron que la modificación en régimen de FOLFIRINOX mejoraba el perfil de toxicidad sin una repercusión directa en la supervivencia medida como SG. Por tanto, las guías clínicas de la NCCN recientemente han incluido al mFOLFIRINOX como categoría 1 para cáncer de páncreas metastásico²⁵⁰.

La principal diferencia que se observó entre las características basales de los pacientes incluidos en el análisis es a nivel del ECOG PS, presentando un ECOG PS 0 la mayor parte de los pacientes tratados con mFOLFIRINOX. Además, los pacientes que recibieron tratamiento con gemcitabina en monoterapia tenían un mayor porcentaje de comorbilidades y la mediana de edad era superior respecto a los pacientes tratados con mFOLFIRINOX, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados son previsibles, dado que usualmente el tratamiento con gemcitabina en monoterapia se administra como alternativa menos tóxica para pacientes en situación más frágil y con peor estado funcional^{69,132}. En nuestro estudio, también hay un mayor número de pacientes con ECOG PS ≥ 1 en el grupo de gemcitabina + nab-paclitaxel respecto al grupo de mFOLFIRINOX (45.8% versus 16.7% respectivamente), y ningún paciente en el grupo de mFOLFIRINOX tenía ECOG PS 2. Esto se debe a que en el estudio MPACT¹⁰⁹ se incluyeron pacientes con ECOG PS ≥ 1 en el brazo de la combinación, por tanto las guías clínicas contempla que algunos pacientes ECOG PS 2 podrían ser candidatos a este régimen de tratamiento^{109,315,318,319}.

La gemcitabina + nab-paclitaxel no ha sido comparada directamente en ensayo clínico con el FOLFIRINOX en el cáncer de páncreas avanzado. Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de 34 estudios con *Real World Data* comparando los dos regímenes de tratamiento y observaron que el FOLFIRINOX se asoció a una mediana de SG discretamente superior pero sin ser estadísticamente significativo³²⁰. Las medianas de SG fueron de 14.4 y 15.9 meses para gemcitabina + nab-paclitaxel y FOLFIRINOX, respectivamente, y las medianas de SLP alcanzaron los 8.5 y 11.7 meses respectivamente³²⁰. Los resultados de SG son similares a lo observado en nuestro estudio, con medianas de 14.4 y 16.8 meses para gemcitabina + nab-paclitaxel y mFOLFIRINOX, respectivamente. No hubo diferencias en SLP. Nuestros resultados son consistentes con la revisión de Chiorean et al³²⁰ y la revisión sistémica realizada en 2014 por Gresham et al³²¹ donde no se observan diferencias estadísticamente significativas en SG y SLP entre ambos regímenes.

En la revisión realizada por Chiorean et al³²⁰, los pacientes que recibieron gemcitabina + nab-paclitaxel presentaban un peor estado funcional³²²⁻³²⁴ y eran mayores^{322,324,325} respecto a los que recibieron FOLFIRINOX. Dadas las diferencias observadas a nivel de las características basales de los pacientes y la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en supervivencia realizamos un análisis multivariante. No encontramos asociaciones estadísticamente significativas para el ECOG PS, la edad o las comorbilidades para la SG. En cambio, en la SLP observamos un menor tiempo libre de progresión en pacientes con ECOG PS 1.

5.2.2.2 La localización de las metástasis al diagnóstico puede influir en el pronóstico

La localización de las metástasis puede tener también una asociación con la supervivencia. Definir las localizaciones de las metástasis nos puede aportar información respecto al pronóstico de los pacientes con cáncer de páncreas avanzado. El estudio de Katz et al³²⁶ y el estudio de Meyers et al³²⁷ sugieren que los pacientes con metástasis pulmonares exclusivas tienen una mayor supervivencia respecto a otras localizaciones. El 34.8% de pacientes con metástasis extrahepáticas incluidos en nuestro estudio presentaban una mayor SG y SLP respecto a presentar metástasis exclusivamente hepáticas o mixtas. El número de pacientes con metástasis extrahepáticas fue similar a los pacientes incluidos en el estudio MPACT¹⁰⁹, y superior a los pacientes incluidos en el estudio ACCORD11¹¹⁰ (35% *versus* 19%, respectivamente).

La localización de las metástasis al diagnóstico la dividimos en extrahepáticas, hepáticas o mixtas (que incluyen hepáticas y otra localización) para el análisis. Los pacientes con metástasis extrahepáticas presentaron una asociación con la SG y la SLP superior a los pacientes con metástasis hepáticas o mixtas en el análisis univariante. Estos resultados son similares a los obtenidos por Liu et al³²⁸, que al evaluar 654 pacientes con cáncer de páncreas metastásico

observaron que los pacientes con metástasis pulmonares exclusivas tenían un mejor pronóstico. En el estudio de K Liu et al³²⁸, al igual que en nuestros resultados, observaron que la mayor parte de los pacientes debutan con metástasis hepáticas exclusivas (describen un 67% frente al 44.9% observado en nuestro estudio), seguido del peritoneo, adenopatías distales y pulmonares; en nuestro estudio las localizaciones extrahepáticas las agrupamos, siendo un 34.8% y el restante 20.3% mixtas.

Al evaluar la evolución de los pacientes en función de si recibieron o no tratamiento quimioterápico, se observó que los pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico presentaron una mayor supervivencia. El 43% de los pacientes con enfermedad extrahepática recibieron gemcitabina + nab-paclitaxel, el 38% gemcitabina en monoterapia y el 19% mFOLFIRINOX. No observamos diferencias entre la localización y el tratamiento recibido. En el estudio de K Liu et al³²⁸ el 60.9% de pacientes recibió gemcitabina en combinación, 31.8% en monoterapia y un 2.3% FOLFIRINOX (siendo inferior al porcentaje de pacientes que recibió esta combinación en nuestro estudio).

La mediana de SG observada en el estudio de Liu et al³²⁸ para pacientes con enfermedad exclusivamente pulmonar fue de 11.8 meses, 6.9 meses para enfermedad hepática y 5 meses para enfermedad metastásica de localización mixta. Los pacientes con enfermedad exclusivamente extrahepática presentaron la mayor SG (23.5 meses frente a los 10.9 meses de pacientes con enfermedad exclusivamente hepática). Los pacientes que presentaban enfermedad extrahepática tienen una SG superior porque además se trata de una enfermedad oligometastásica, pero la supervivencia es superior a la enfermedad oligometastásica a nivel hepático, en concordancia con la literatura³²⁸⁻³³⁰.

5.2.3 MARCADORES TUMORALES

En el cáncer de páncreas avanzado, el CA 19-9 es el único marcador tumoral que ha demostrado utilidad en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad^{217-221,331} pero la magnitud del descenso que mejor predice la evolución no está definida²²². Los individuos que tienen un fenotipo Lewis-negativo (5-10% de la población) no tienen niveles de CA 19-9 valorables³³², por lo que no puede aplicarse su utilidad a todos los pacientes con cáncer de páncreas avanzado. En los centros hospitalarios donde se han recogido los datos de los pacientes incluidos en este estudio, en el diagnóstico del cáncer de páncreas avanzado se solicita la determinación de los marcadores tumorales CA 19-9 y CEA para la aproximación diagnóstica y terapéutica de los pacientes conforme a las últimas guías clínicas^{69,104,250}.

El descenso en la concentración del CA 19-9 se ha propuesto como factor pronóstico en base a los resultados de estudios retrospectivos que han asociado el descenso en el CA19-9 con un aumento en la supervivencia^{191,217,219,331,333} pero hay un limitado número de pacientes incluidos en estos estudios y tienen definiciones distintas de la respuesta al CA 19-9. En este estudio, evaluamos los valores de CEA y CA19-9 que se emplean en la práctica clínica diaria para compararlos con los índices de respuesta sistémica inflamatoria.

5.2.3.1 Variaciones en el marcador tumoral se asocian con la respuesta al tratamiento quimioterápico

Los valores de marcadores tumorales previos al tratamiento se han analizado, y se observó que la mayor mediana de CA 19-9 de 2544.3U/mL se corresponde al grupo pacientes no tratados; el resto de pacientes divididos según tratamiento de primera línea recibido presentaban una mediana de CA 19-9 de 800-900U/mL. Hess et al²²² publicaron una mediana de CA19-9 de

2000U/mL para el subgrupo de pacientes que presentaron elevación del CA 19-9 mientras que, el grupo el Halm et al³³¹ una mediana de CA 19-9 de 1515U/mL.

La mediana del CA19-9 previo al tratamiento fue de 574.3U/mL y de 291.1U/mL después del tratamiento en el análisis realizado a la variación del marcador tumoral después de 3 ciclos de tratamiento quimioterápico. Los niveles de los marcadores tumorales disminuyeron, siendo estadísticamente significativo este descenso para el CA 19-9. Estos hallazgos concuerdan con los resultados obtenidos por Hess et al²²², en su estudio el CA 19-9 presentó un descenso en su concentración en el 77% de al menos un 25% de pacientes durante el tratamiento quimioterápico, y un 38% de los pacientes presentó un descenso del CA 19-9 de al menos un 75%. Chiorean et al²²¹ también describieron un descenso del CA19-9 en el 82% de los pacientes y un 58% presentó un descenso de $\geq 60\%$ al analizar las variaciones del marcador tumoral en el ensayo clínico fase III MPACT^{109,221}. Diaz et al³³⁴ publicaron que aquellos pacientes con un descenso $\geq 75\%$ presentaban el mayor beneficio en supervivencia en tratamiento.

La relación de la variación de CA19-9 respecto a la respuesta objetiva por RECIST al tratamiento quimioterápico se ha analizado. Por un lado, en el grupo de pacientes en situación de respuesta (que agrupa respuesta parcial, respuesta completa o enfermedad estable) los valores iniciales del CA19-9 son inferiores respecto a los pacientes que progresan después de 3 ciclos de quimioterapia. Por otro lado, al analizar por subgrupos las variaciones del CA19-9 inicial respecto a después de 3 ciclos de tratamiento quimioterápico, los pacientes en situación de respuesta presentaron un descenso del CA19-9 clínica pero no estadísticamente significativo.

Hess et al²²² observaron que el CA19-9 también presentaba un descenso de la concentración en los pacientes en situación de respuesta. El análisis de Chiorean et al²²¹ demostró que los pacientes en situación de respuesta presentaron un descenso del CA19-9 en la semana 8 del tratamiento, tanto para el grupo experimental tratado con gemcitabina + nab-paclitaxel, como en el grupo control tratado con gemcitabina en monoterapia. Este descenso del CA19-9 en los

pacientes en situación de respuesta por RECIST también se objetivó en el estudio de Halm et al²¹⁶, en el que todos los pacientes en respuesta a las 8 semanas del tratamiento presentaron un descenso de al menos un 20%. No obstante, el 72% de los pacientes en respuesta presentaron una elevación del CA19-9 *a posteriori*²¹⁶.

El subgrupo de pacientes en progresión de la enfermedad de nuestro estudio presentó un incremento del valor del CA 19-9 clínica pero no estadísticamente significativo después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico. Los hallazgos del valor del CA19-9 en este contexto son controvertidos en la literatura. En el estudio de Hess et al²²², el 48% de los pacientes que presentaron progresión por imagen tenían un descenso del CA19-9 del 50%, discordante en el contexto de la progresión. Halm et al²¹⁶, observaron al 72% de los pacientes en respuesta con el marcador tumoral, >20% experimentaron un incremento posteriormente. Los cambios en el valor del CA19-9 si puede que estén relacionados con cambios en el estado de la enfermedad, pero no podemos determinar con estos resultados su utilidad en la decisión de tratamiento.

5.2.3.2 Supervivencia en función de los niveles de marcador tumoral

La relación del CA 19-9 con la supervivencia se ha demostrado en múltiples estudios retrospectivos y prospectivos de los últimos años^{216,221,222,252,334,335} pero en la actualidad, no se recomienda utilizar el valor de CA 19-9 como marcador subrogado de supervivencia. La toma de decisiones del abordaje diagnóstico y terapéutico debe basarse en pruebas de imagen e histológicas concluyentes^{69,132,250}. El CA 19-9 de forma cuantitativa en el análisis univariante de nuestro estudio se asoció de forma estadísticamente significativa con la SG y la SLP y el CEA se asoció con la SG de forma significativa.

Al realizar el análisis de la supervivencia por cuartiles, que se corresponderían con los porcentaje del valor absoluto de CA 19-9, los pacientes con CA 19-9 con valores en el cuartil 4

presentaron una SG inferior. Otros estudios publicados han sugerido que utilizar un punto de corte de un descenso > 50% puede tener un valor pronóstico^{333,334,336}. Diaz et al³³⁴ realizaron un análisis por cuartiles de similares características y encontraron que los pacientes con un descenso <25% en CA 19-9 (que correspondería al cuartil 4) presentaban una menor SG respecto al resto de pacientes que se correspondían con los cuartil 1, cuartil 2 y cuartil 3 de su estudio; consideran por ello que los cambios en el CA 19-9 pueden reflejar el grado de respuesta tumoral al tratamiento.

El análisis de la asociación de SG y CEA resultó en que los pacientes del cuartil 1 presentan una mayor supervivencia respecto al cuartil 4, similar a lo observado para el CA 19-9. Los hallazgos observados en SG son superponibles a los observados para SLP, presentando el cuartil 4 el menor tiempo libre de progresión para el CA 19-9 y el CEA.

5.2.4 NIVELES SÉRICOS DE NEUTRÓFILOS, LINFOCITOS, MONOCITOS, HEMOGLOBINA Y PLAQUETAS

El IRIS está basado en los valores séricos de neutrófilos, linfocitos y monocitos^{232,241,242,278} teniendo en cuenta que la inflamación sistémica es el resultado de la actividad de las células inmunes, las citoquinas y las proteínas inflamatorias¹⁹⁸. Conocer el comportamiento de los neutrófilos, linfocitos y monocitos en nuestros pacientes es necesario en este contexto. La inflamación relacionada con el cáncer afecta al inicio, a la progresión y a las metástasis²³⁵. Los secretomas derivados del tumor pueden provocar que la médula ósea y el bazo incrementen la mielopoyesis¹⁹⁸.

5.2.4.1 Impacto en la supervivencia de los neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas

Al evaluar la asociación de neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas de forma cuantitativa, no observamos asociación con la SG o la SLP en el análisis univariante, por lo tanto hemos dividido la distribución en cuartiles para su análisis.

Los neutrófilos son los primeros efectores de la inflamación sistémica en la respuesta inflamatoria y aumentan en la mielopoyesis mediada por el cáncer, siendo los más abundantes en estos pacientes¹⁹⁸. *In vitro*, los neutrófilos inhibían la habilidad de citolisis de los linfocitos, y la magnitud de esa supresión dependía del número de neutrófilos presentes³³⁷. Los neutrófilos contienen a los factores inflamatorios, como la metaloproteinasa-9 (MMP-9), el factor nuclear-Kb (NF-kB) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), para influir en la proliferación, desarrollo, progresión y metástasis del cáncer³³⁸⁻³⁴⁰. Un INL elevado, habitualmente se debe a neutrofilia y linfopenia. Las variaciones de los neutrófilos³⁴¹ o el INL, pueden ser un factor pronóstico en neoplasias del tracto digestivo^{199,210,215,308,342,343}. Al evaluar los neutrófilos por cuartiles en nuestro estudio se observó que presentaba peor supervivencia el cuartil 4 respecto al cuartil 1.

Los monocitos pueden promover la angiogénesis tumoral, la respuesta inflamatoria y las metástasis, liberando algunas citoquinas y quimiocinas, como la M-oncostatina y VEGF, para inhibir al sistema inmune^{344,345}. Un elevado número de monocitos se han asociado a un peor estadio tumoral y, por tanto, a una peor supervivencia en el cáncer colorrectal²³¹. Los pacientes con monocitos correspondientes al cuartil 4 presentaron una menor supervivencia en nuestro análisis. Los monocitos son los segundos efectores de la inflamación sistémica y se diferencian a macrófagos en el tejido tumoral¹⁹⁸. La relación entre monocitos circulantes y la evolución oncológica no ha sido estudiada en profundidad, pero probablemente contribuyen en la patogénesis de enfermedades inflamatorias³⁴⁶ y del cáncer³⁴⁷. Una vez activados, los macrófagos

son la principal fuente de factores de crecimiento y de citoquinas que afectan al endotelio y al epitelio del microambiente tumoral¹⁹⁸.

Los linfocitos son un componente importante de la inmunidad frente al tumor y forman parte del sistema de vigilancia inmunológica, por lo que previenen el crecimiento tumoral y la progresión^{272,273}. Un descenso de los linfocitos indica severidad³⁴⁸, y se ha relacionado con el escape inmune de las células tumorales de los linfocitos infiltrantes de tumor. Niveles elevados de linfocitos infiltrantes de tumor en el tumor primario se ha asociado a buen pronóstico³⁴⁹. Al evaluar los linfocitos de los pacientes incluidos en nuestro estudio por cuartiles, no se observó asociación con la supervivencia.

La distribución de la hemoglobina en los pacientes con cáncer de páncreas metastásico no ha sido ampliamente estudiada. Park et al³⁵⁰ identificaron a la hemoglobina como un marcador pronóstico independiente presentando asociación estadísticamente significativa con la SG en el análisis univariante y en el análisis multivariante. Gargiulo et al³⁵¹ también identificaron la hemoglobina como un factor pronóstico de SG, y aquellos pacientes con bajos niveles de hemoglobina presentaban un peor pronóstico. En el análisis de la hemoglobina por cuartiles de los pacientes incluidos en nuestro estudio se observó una menor SLP de los pacientes en el cuartil 1, sin observarse asociación con la SG.

Las plaquetas son un indicador de la actividad tumoral y la angiogénesis, y están asociadas al crecimiento tumoral, invasión y metástasis mediante la liberación de la vía de señalización cooperativa VEGF-integrin^{352,353}. La trombocitosis y el índice plaqueta-linfocito también ha sido estudiado como factor pronóstico^{199,210,213,278,308,343}. Las células tumorales pueden agregarse y activar las plaquetas resultando en enfermedad tromboembólica con potencial metastásico²⁹⁹. Además, las plaquetas modulan una respuesta inmune mediante agregados plaquetarios mediados por células tumorales, que “esconde” las células tumorales del complejo mayor de histocompatibilidad para escapar del sistema inmune de células T³⁰². Las plaquetas no

presentaron asociación por cuartiles con la supervivencia de los pacientes incluidos en nuestro estudio.

5.2.5 ÍNDICES DE INFLAMACIÓN (INL, IPL e IRIS)

La evidencia disponible respecto a la relación entre la inflamación sistémica y el desarrollo y progresión del cáncer ha aumentado en los últimos años^{198,235}. La elevación de índices de inflamación a nivel sistémico probablemente representa una respuesta inflamatoria modulada por la carga tumoral y por el microambiente tumoral¹⁹⁸. Un importante número de estudios han reportado que un INL elevado puede ser un marcador de mal pronóstico en varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de páncreas^{210,214,214,335,354,355}. Así mismo, aunque estudiado en menor medida, se ha observado que IPL puede ser un factor pronóstico en el cáncer de páncreas^{212,213,246,268,308}.

Algunos estudios han evaluado si la combinación de marcadores séricos, relacionados con la respuesta inflamatoria, pudiesen ser factores pronósticos del cáncer de páncreas^{199,232,335,343,350,351}. Respecto al IRIS, el grupo de Qi Qi et al²³² desarrolló el índice basado en los niveles de neutrófilos, monocitos y linfocitos por los resultados obtenidos previamente y tras confirmar que los índices de inflamación y respuesta sistémica podían ser útiles como factor pronóstico²⁷⁸. Qi et al.²³² observaron que el IRIS puede predecir la supervivencia de pacientes con cáncer de páncreas que recibían tratamiento con quimioterapia basada en gemcitabina²³². El valor pronóstico de IRIS también ha sido valorado en pacientes con cáncer de esófago, cáncer gástrico y cáncer de nasofaringe^{243,266,276}. La evidencia del valor pronóstico de IRIS en pacientes con cáncer de páncreas metastásico que reciben tratamientos en combinación en primera línea (gemcitabina + nab-paclitaxel o mFOLFIRINOX) es escasa^{241,242,324}.

5.3.5.1 Cambios en el valor de INL, IPL e IRIS después del tratamiento quimioterápico

La inflamación sistémica es el resultado de las células inmunes circulantes, citoquinas y proteínas inflamatorias¹⁹⁸. El secretoma derivado del tumor puede condicionar un incremento de la mielopoyesis a nivel de la médula ósea y así, los precursores de los neutrófilos pueden llevar a un incremento de los granulocitos circulantes³⁵⁶. El cáncer de páncreas tiene un complejo microambiente tumoral que se encuentra enriquecido con citoquinas inflamatorias, factores de crecimiento y proteinasas que favorecen la proliferación, invasión y la progresión a enfermedad metastásica de las células cancerígenas^{357,358}.

El papel de las citoquinas en modular la formación de nuevos tumores está mediada por su habilidad de regular las respuestas anti-tumorales antígeno-específicas mediante mecanismos no específicos, incluyendo aquellos de los procesos de inflamación y de resistencia innata³⁵⁹. Las citoquinas pueden influir en la progresión tumoral mediante una acción directa sobre las células tumorales o indirectamente aumentando la respuesta inflamatoria y afectando a la angiogénesis³⁵⁹. Valores elevados de citoquinas inflamatorias están relacionadas con aspectos clínicos del cáncer de páncreas, como el deterioro del estado basal medido en ECOG PS, la caquexia y la supervivencia global^{293,360}.

La inflamación sistémica se ha relacionado con una peor supervivencia en el cáncer de páncreas y en otras neoplasias²³⁵. Se han estudiado los índices de inflamación sistémica para evaluar su valor como factor pronóstico^{215,361}. La inflamación sistémica también puede inducir neutrofilia y linfopenia en sangre periférica²¹⁵. El denominador común de los marcadores de inflamación evaluados en nuestro estudio, el INL, IPL e IRIS, son los linfocitos. La linfopenia, consecuencia del mecanismo de la inhibición inmunológica provocada por las células tumorales, representa una condición de inmunosupresión en los pacientes con cáncer y puede llevar a una peor supervivencia³⁵⁹.

La variación de INL, IPL e IRIS antes de iniciar el tratamiento quimioterápico de primera línea y después de 3 ciclos de tratamiento ha sido analizada en nuestro estudio para evaluar si los niveles de estos índices tienen alguna utilidad clínica en relación a la monitorización del paciente y la respuesta por RECIST. El IRIS presentó un incremento estadísticamente significativo después de tres ciclos de tratamiento sistémico, al igual que IPL. Esta evolución difiere de la que observábamos con el marcador tumoral CA 19-9, donde veíamos una disminución de la mediana de CA 19-9 después del tratamiento de forma estadísticamente significativa y en consonancia con la literatura^{221,222,334}. Este hallazgo podría deberse a que tanto la estadificación tumoral como el CA 19-9 se relacionan con la carga tumoral, es decir, que un estado avanzado de la enfermedad y un CA 19-9 elevado usualmente indica que el paciente tiene una alta carga tumoral²²², mientras que el IRIS se relaciona con la respuesta inflamatoria y sistémica que tiene el organismo al tumor^{232,278}.

5.2.5.2 Variaciones en el IRIS se asocian con la respuesta al tratamiento quimioterápico

En nuestro conocimiento y tras revisar la literatura actual, las variaciones en el valor de IRIS después del tratamiento con quimioterapia y su asociación con la respuesta al tratamiento medida por RECIST³⁶² no ha sido evaluada previamente. En el grupo de pacientes en situación de respuesta (que agrupa respuesta parcial, respuesta completa o enfermedad estable) se observó que los valores iniciales del IRIS son inferiores respecto a los pacientes que progresaron después de 3 ciclos de quimioterapia; similar a lo que observábamos en el CA 19-9.

En el análisis de las variaciones del valor inicial respecto al valor tras tres ciclos de tratamiento del IRIS por subgrupos, se observó que los pacientes en respuesta presentan un incremento del valor de IRIS de forma estadísticamente significativa. Este hallazgo estaría acorde al aumento

que observábamos de IRIS después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico al compararlo con el descenso del CA 19-9, siendo fundamental en el IRIS tener en cuenta el valor inicial como veremos a continuación. El subgrupo de pacientes con progresión de la enfermedad presentó también un incremento del valor del IRIS respecto al valor inicial.

Gao et al²¹⁴ publicaron que los cambios en el valor de INL después del tratamiento quimioterápico podían estar relacionados con la eficacia del tratamiento. En su estudio, observaron que los pacientes los pacientes que mantuvieron valores bajos de INL después del tratamiento quimioterápico presentaban mejores respuestas clínicas en comparación con aquellos pacientes que se encontraban en el grupo de valores de INL elevados después del tratamiento quimioterápico por lo que concluyen que los cambios en el valor del INL se asociaban a la eficacia del tratamiento quimioterápico.

Qi Qi et al²³² evaluaron el valor pronóstico de los cambios en IRIS calculando los cambios en forma de porcentaje y posteriormente agrupándolos en cinco grupos y observaron que un incremento >25% del valor inicial del IRIS se asoció a una menor SLP y a una peor SG. Por el contrario, un descenso >25% en el valor inicial del IRIS se asoció una mejor supervivencia. En el estudio de Qi Qi et al²³² no se valoró la eficacia del tratamiento quimioterápico mediante RECIST y, las variaciones a nivel sistémico pueden ser diferentes a la población caucásica dado que su estudio está realizado en población asiática.

La asociación entre la respuesta tumoral medida por RECIST y los valores pre-IRIS y post-IRIS se analizaron en nuestro estudio. Los pacientes con progresión de la enfermedad presentaron un mayor pre-IRIS respecto a los pacientes que tuvieron respuesta a la quimioterapia. Estos resultados concuerdan con los publicados por Qi Qi et al²³² evaluar el valor pronóstico de cambios en IRIS en pacientes que reciben tratamiento quimioterápico.

El valor post-IRIS de los pacientes incluidos en nuestro estudio presentó un incremento estadísticamente significativo en los pacientes con progresión de la enfermedad al compararlo con los pacientes en situación de respuesta. El valor de IRIS elevado después de tres ciclos de

tratamiento quimioterápico presentó una asociación con la progresión de la enfermedad y, por tanto, un impacto negativo en la supervivencia. El incremento del IRIS puede tener relación con una alta carga tumoral. Es importante remarcar, que el valor inicial de IRIS de los pacientes en respuesta es inferior a 2.3, que es el valor que obtuvimos como referencia tras evaluar la capacidad predictiva evaluada mediante curvas ROC dependientes del tiempo del que hablaremos más adelante.

5.2.5.3 Supervivencia en función de los niveles de INL, IPL e IRIS

La relación del INL^{209,214,215,271,354,355} e IPL^{212,213,268,299} con la supervivencia se ha estudiado de forma retrospectiva y prospectiva en la última década, observando que los cambios en la inflamación sistémica pueden tener un valor pronóstico en neoplasias malignas gastrointestinales como el cáncer de páncreas^{199,308,351,363}. La mayor parte de estos estudios, han determinado un punto de corte de INL, IPL e IRIS para determinar su asociación con la supervivencia, a partir de una curva ROC, como discutiremos más adelante.

La asociación del INL e IRIS primero se ha analizado de forma cuantitativa en nuestro estudio, y se observó que ambos se asociaban a una menor SG. El IRIS el único que se asoció a una menor SLE. IPL no presentó asociación con la SG o SLE al ser evaluado de forma cuantitativa.

Las diferencias en supervivencia por cuartiles para INL, IPL e IRIS, que se corresponderían con los porcentajes del valor absoluto de los índices de inflamación estudiados, también se analizaron. Similar a los resultados obtenidos para el CA19-9, se observó que los valores de INL y IRIS del cuartil 4 se asociaron con una menor supervivencia global respecto al resto de valores. Respecto al tiempo a la progresión, los valores de INL y IRIS del cuartil 4 se asociaron también a una menor SLP. El IPL no presentó diferencias entre cuartiles.

5.2.6 CAPACIDAD PREDICTIVA EVALUADA MEDIANTE CURVAS ROC DEPENDIENTES DEL TIEMPO

En líneas generales, los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas no se dividen en grupos pronósticos, con la excepción del estado de resecabilidad, que se valora antes del tratamiento. Un limitado número de estudios se han enfocado en la enfermedad metastásica^{232,241,242,278,350,364,365} y la mayoría utilizan los valores de normalidad o la mediana para dicotomizar las variables continuas. Dicotomizar las variables continuas de forma arbitraria puede no ser útil para evaluar el verdadero valor pronóstico de las variables³⁶⁶.

Obtener el valor pronóstico o predictivo supone estimar el riesgo, o la probabilidad de un evento futuro²⁷⁷. Desde el punto de vista clínico, los modelos pronósticos se utilizan para estratificar el riesgo, o para asignar niveles de riesgo (elevado, intermedio o bajo), que podrían posteriormente sustentar la toma de decisiones. La medida más popular para discriminar utilizando un rango es la curva *ROC*: sensibilidad vs 1 – especificidad²⁷⁷. El área bajo la curva a los 6, 12 y 24 meses se ha obtenido para el análisis de los pacientes incluidos en nuestro estudio. A partir del resultado, se ha calculado el punto de corte con mejor capacidad discriminante, es decir, aquellos que maximizan sensibilidad y especificidad utilizando el Índice de Youden²³³. Este método estadístico también fue utilizado por Qi Qi et al para obtener un punto de corte de IRIS²³².

A lo largo de la introducción y discusión, hemos revisado que en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado (localmente avanzado y metastásico) no se ha definido un punto de corte del CA 19-9 como factor pronóstico porque el CA 19-9 puede no expresarse en aquellos pacientes con alteraciones a nivel del antígeno de Lewis³³², y porque el CA19-9 también puede elevarse en enfermedades benignas³⁶⁷. Al analizar mediante curva *ROC* se observó que el punto de corte óptimo del CA 19-9 era de 5153.6 U/mL siendo el que ofrece mayor sensibilidad y

especificidad; pero es un punto de corte distinto al empleado en la práctica clínica habitual que suele ser 37 U/mL.

Hess et al²²² no observaron diferencias a nivel de supervivencia entre los pacientes con un valor de CA19-9 <37 U/mL respecto a los pacientes que presentaban una elevación, por tanto no pudiendo discriminar a aquellos con peor pronóstico. La mediana de CA19-9 que observaron para los pacientes con un incremento de CA19-9 al diagnóstico fue de 2000 U/mL, y aquellos pacientes que presentaron un valor igual o superior a la mediana, sí presentaron peor supervivencia de forma estadísticamente significativa²²². Qi Qi et al²⁷⁸ observaron que aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos en el estudio con enfermedad avanzada, presentaban un valor de CA19-9 ≥ 1000 U/mL, valor que utilizaron de punto de corte para el estudio y también para el estudio de IRIS²³². Xue et al²⁷⁹ también emplearon como punto de corte del CA19-9- el valor de 1000 U/mL. Al valorar la evidencia disponible, es probable que el punto de corte de 37 U/mL empleado en la práctica clínica habitual no tenga capacidad discriminativa en cuanto al pronóstico del cáncer de páncreas avanzado, acorde con el resultado que hemos observado en nuestro estudio al evaluar la capacidad predictiva del CA19-9 mediante curva *ROC*.

El valor diagnóstico del CEA ha sido evaluado y comparado con el valor del CA 19-9 en el metaanálisis de Xing et al³⁶⁸. En este metaanálisis, observaron que el CA19-9 se asocia con una mayor sensibilidad y área bajo la curva en comparación con el CEA. El punto de corte que se obtuvo en nuestro estudio fue de 11.3 ng/mL, que es superior al valor de CEA utilizado en la práctica clínica habitual (5 ng/mL). El área bajo la curva a los 6 meses del CEA resultó ser superior al área bajo la curva a los 12 meses del CA 19-9. El CEA presentó una mayor sensibilidad respecto al CA 19-9 (63.3% vs 46.4%, respectivamente) a diferencia de lo observado en el metaanálisis³⁶⁸. Estas diferencias pueden ser debido a que en nuestro análisis se han incluido a pacientes exclusivamente con enfermedad avanzada.

Qi Qi et al²⁷⁸ estudiaron los marcadores de respuesta sistémica: neutrófilos, linfocitos y monocitos, y utilizaron la mediana de cada uno de estos como punto de corte para analizar su asociación con la supervivencia. Al realizar las curvas ROC en nuestro estudio, se encontró para los neutrófilos un punto de corte de 5,9 mm/m³ (vs 4.2 mm/m³ del estudio de Qi Qi et al²⁷⁸), un 1.4 mm/m³ para los linfocitos y un 0.5mm/m³ para los monocitos que son superponibles a los valores obtenidos por Qi et al²⁷⁸ en su estudio (1.4 y 0.4 mm/m³, respectivamente). La hemoglobina y las plaquetas no presentaron valores de área bajo la curva superiores a 0.6, por lo que no se incluyeron en el resto del análisis.

Basado en los resultados de estudios previos³⁶⁹⁻³⁷¹, la mayor parte de estudios de factores pronósticos en el cáncer de páncreas avanzado publicados, categorizan los parámetros continuos para su análisis como factor pronóstico. El punto de corte de INL más utilizado en los estudios es 5^{200,210,215,232,278,279}. El punto de corte óptimo que obtuvimos para INL en nuestro estudio fue de 4 con un área bajo la curva de 0.743 a los 6 meses, similar al resultado obtenido por Bhatti et al²⁹¹. Los estudios publicados que evalúan el valor pronóstico de IPL en el cáncer de páncreas son escasos y suelen ser en población de pacientes resecables^{213,214,268}. Respecto a los valores de punto de corte del IPL en la literatura, que han sido estudiados en población asiática, se ha utilizado 150²¹³, 225²¹² y 185²⁷⁸, el punto de corte que se ha obtenido en nuestro estudio ha sido de 197.4.

El IRIS, a diferencia de INL e IPL, es un índice novedoso y su valor pronóstico en el cáncer de páncreas ha sido publicado por primera vez en 2016²³². Qi et al²³² estudiaron su valor pronóstico tanto para supervivencia global como para tiempo a la progresión en población asiática con cáncer de páncreas avanzado en tratamiento basado en gemcitabina, utilizando curvas ROC. En su estudio, obtuvieron un punto de corte óptimo de 1.8×10^9 en función de los resultados del índice de Youden. El mayor área bajo la curva del análisis de nuestro estudio correspondía al IRIS con un valor de 0.777 a los 6 meses y el punto de corte correspondiente a ese valor es de 2.3×10^9 . El análisis realizado mediante curvas ROC confirmó que el IRIS tiene mejor valor

pronóstico que otros parámetros clínicos analizados en este estudio, y está en consonancia con publicaciones previas^{232,241,242}. Este valor es diferente al que obtuvimos en estudios preliminares, que incluyeron a un menor número de pacientes con enfermedad avanzada^{241,242}.

5.2.6.1 Supervivencia en función del punto de corte

Niveles elevados de CA19-9 respecto a niveles más bajos se asocian a un peor pronóstico^{220,221,372} pero el valor óptimo no está claramente definido²²². Hess et al.²²² evaluaron los cambios en el CA19-9 y su relación con la supervivencia en pacientes con cáncer de páncreas avanzado incluidos en un ensayo clínico aleatorizado y observaron que los pacientes que presentaban un valor de CA19-9 igual o superior a 2000 U/mL, presentaban una menor supervivencia. Al analizar la supervivencia en función del punto de corte de la práctica clínica habitual, correspondiente a 37 U/mL, no observaron diferencias en meses de supervivencia. Diaz et al.³³⁴ evaluaron el descenso de CA19-9 tras el tratamiento empleando un valor basal superior o igual a 1000 U/mL, dado que la mayor parte de los pacientes incluidos se encontraban en este rango al igual que en el estudio de Hang et al³⁷³. Estos resultados se encuentran en la línea del valor de punto de corte obtenido en nuestro análisis y explicaría que en pacientes con enfermedad metastásica, un valor mayor a 1000 U/mL permita discriminar mejor.

Chiorean et al²²¹, publicaron que el CA19-9 era un marcador útil de actividad tumoral en pacientes con cáncer de páncreas metastásico, principalmente a expensas de la cinética de descenso o ascenso que presenta el marcador tumoral después del tratamiento quimioterápico. En su estudio analizan las variaciones del CA19-9 en porcentaje²²¹ y no a través de un punto de corte, lo que puede hacer más complicado evaluarlo en la práctica clínica diaria. Al analizar la asociación del CA 19-9 con la supervivencia de los pacientes incluidos en nuestro estudio, no hemos observado diferencias en la SG, pero sí para SLP, con el punto de corte de la práctica

clínica habitual (37 U/mL). Al realizar el análisis de supervivencia utilizando el punto de corte derivado de las curvas *ROC* (5153.6 U/mL) observamos diferencias tanto clínica como estadísticamente significativas, similar a lo observado para el valor de 2000 U/mL por Hess et al.²²²

En el metaanálisis publicado por Xing et al.³⁶⁸ se evaluó la capacidad diagnóstica del CEA y del CA 19-9 y observaron que la mayoría de los estudios incluidos mostraban que el CA 19-9 tiene una mayor sensibilidad para el diagnóstico del cáncer de páncreas que el CEA. En esta línea, Ferri et al.³⁷⁴ demostraron que la sensibilidad del CA 19-9 en la detección del cáncer de páncreas era 0.81 (0.67-0.91), mientras que el CEA presentaba de 0.83 (0.69-0.92). Al valorar el punto de corte de CEA utilizado en la práctica clínica, correspondiente a 5 ng/mL, en los pacientes incluidos en nuestro estudio se observó una asociación con la SG y la SLP. Los pacientes que tienen un CEA \geq 5 ng/mL presentan una peor supervivencia.

El valor del CEA en el cáncer de páncreas no ha sido muy investigado³⁶⁴. Yasue et al.³⁷⁵ identificaron al CEA como un factor pronóstico en el cáncer de páncreas avanzado y observaron que valores inferiores a 2.5 ng/mL del CEA se asociaban a una mayor supervivencia respecto a valores superiores. El CEA funciona como una molécula de adhesión durante el proceso de diseminación metastásica de la enfermedad, y Hostetter et al.³⁷⁶ publicaron que el CEA incrementaba el porcentaje de las metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal (2% a 48% *in vivo*).

Soon Park et al.³⁵⁰ evaluaron mediante el método Contal y O'Quigley, el mejor punto de corte para el CEA y determinaron un punto de corte de 7 ng/mL e identificaron al CEA como un factor pronóstico independiente. Al realizar el análisis estadístico, en su estudio observaron que los pacientes con niveles de CEA inferiores al punto de corte, presentaban una mayor supervivencia (10.9 meses vs 5.7 meses, $p < 0.001$)³⁵⁰. El punto de corte de CEA que obtuvimos en nuestro estudio fue de 11.3 ng/mL. Similar a lo observado en el estudio de Soon Park et al.³⁵⁰, se observó que los pacientes con CEA $<$ 11.3 ng/mL presentaban una mayor

supervivencia (15 meses vs 4 meses, $p < 0.0001$). El punto de corte óptimo del CEA debe ser evaluado en un futuro mediante un estudio prospectivo para poder determinar su valor pronóstico en el cáncer de páncreas avanzado.

Qi et al.²⁷⁸ emplearon como punto de corte para neutrófilos, monocitos y linfocitos la mediana de los valores de los pacientes incluidos en el estudio. En su estudio, observaron que los pacientes con un valor de neutrófilos > 4.2 mm/m³, de linfocitos > 1.4 mm/m³ y de monocitos > 0.4 mm/m³ presentaban una menor mediana de SG que los pacientes que presentaban valores inferiores. Qi et al.²⁷⁸ determinaron que estos marcadores de inflamación sistémica eran factores pronósticos de SG independientes en pacientes con cáncer de páncreas avanzado.

El punto de corte para los neutrófilos obtenido por curvas *ROC* en nuestro estudio fue de 5.9 mm/m³ y los pacientes que presentaron un valor de neutrófilos igual o superior a ese punto de corte presentaron una menor supervivencia. Los linfocitos con el punto de corte de 1.4 mm/m³, determinado por curvas *ROC* por ser el que mayor capacidad discriminativa presentaba, no presentaron una asociación con la supervivencia. Los monocitos, en consonancia con los resultados de Qi et al.²⁷⁸, en valor igual o superior a 0.5 mm/m³ presentaron una menor supervivencia, pero no hubo un impacto en el tiempo a la progresión. Los valores de neutrófilos y monocitos tenían un valor pronóstico en el cáncer de páncreas avanzado de los pacientes incluidos en nuestro estudio.

El valor pronóstico de los neutrófilos se ha evaluado como valor independiente²⁷⁸ o como parte del INL^{200,215,232,343} en el cáncer de páncreas, pero los resultados en la literatura son controvertidos^{196,245}. El punto de corte de INL que ha sido analizado en estudios previos es de 5³⁶⁹⁻³⁷¹, y por lo tanto es el punto de corte que la mayor parte de los estudios publicados han valorado para el INL^{232,279}. Xue et al.²⁷⁹ observaron que los pacientes con un INL superior a 5 presentaban una supervivencia (6 meses versus 12.8 meses) y un tiempo a la progresión (3 meses vs 8.7 meses) inferior. El punto de corte óptimo de los INL determinado por curvas *ROC* en nuestro estudio fue de 4. Los pacientes con INL igual o superior a 4 presentaron una menor

SG (5.6 meses versus 15.7 meses) y una menor SLP (6.6 meses versus 11 meses) de forma clínica y estadísticamente significativa.

El IPL pre-quirúrgico ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer de páncreas resecable en un estudio publicado por Smith RA et al.²⁶⁸ En el cáncer de páncreas avanzado, el punto de corte de IPL empleado en estudios previos es de 150²⁷⁹. Qi et al²⁷⁸ emplearon la mediana como punto de corte, por lo que analizaron el valor pronóstico de un IPL de 185, y observaron que tenía una asociación con la supervivencia. En el análisis realizado en nuestro estudio con un punto de corte de 197.4 no se observó asociación con la supervivencia. Xue et al²⁷⁹ tampoco pudieron validar el valor pronóstico de IPL en su cohorte de pacientes con cáncer de páncreas avanzado.

En el cáncer de páncreas avanzado e irresecable, obtener suficiente tejido pancreático para analizar e identificar biomarcadores pronósticos y predictivos puede ser difícil. Una de las ventajas del IRIS es su accesibilidad, dado que se calcula a partir de los valores de neutrófilos, linfocitos y monocitos obtenidos mediante análisis de sangre. Las limitaciones principales del estudio de Qi et al²³² donde describieron el IRIS en 2016 son, por un lado, que los pacientes incluidos son asiáticos y pueden tener diferencias respecto a caucásicos y, por otro lado, que ninguno de los pacientes incluidos recibieron tratamiento con mFOLFIRINOX o con gemcitabina + nab/paclitaxel que son la primera línea de tratamiento quimioterápico en la actualidad.

Pacientes tratados con mFOLFIRINOX y gemcitabina + nab/paclitaxel fueron incluidos en nuestro estudio. Los pacientes correspondientes a la cohorte de mFOLFIRINOX incluidos, presentaron una mediana de SG de 16.8 meses y una mediana de SLP de 9.1 meses, superior a lo observado en el ensayo clínico ACCORD11¹¹⁰ (11 y 7 meses, respectivamente). Estas diferencias, se deben principalmente a que los pacientes tratados con mFOLFIRINOX en nuestro estudio tenían la mayoría un ECOG PS 0 y eran menores de 71 años²⁴². La mediana de

SG de 16.8 meses también es superior a la que observábamos en nuestro estudio previo²⁴¹ (11.5 meses), en probable relación a un intervalo de tiempo de seguimiento superior.

Respecto a la cohorte de pacientes que recibieron tratamiento con gemcitabina + nab-paclitaxel, presentaron una mediana de SG de 14.4 meses en comparación con los 8.5 meses observados en el ensayo clínico MPACT¹⁰⁹, y una mediana de SLP de 9.9 meses, similar la observada en una revisión sistémica de *Real World Data* publicada recientemente³²⁰. El uso de nuevas segundas líneas de quimioterapia^{131,377} podría explicar el incremento en SG observado en nuestro estudio en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado. MFOLFIRINOX presentó una SG y una SLP superior a la observada para los esquemas basados en gemcitabina, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, como se ha publicado anteriormente³²⁰.

El IRIS en nuestro estudio fue un factor pronóstico independiente de pacientes con cáncer de páncreas avanzado que reciben tratamiento con mFOLFIRINOX, gemcitabina + nab/paclitaxel, gemcitabina en monoterapia, otros regímenes de quimioterapia y en pacientes que no han recibido tratamiento quimioterápico; estos resultados son similares a los que habíamos observado previamente^{241,242}. Los pacientes con IRIS con un valor igual o superior a 2.3×10^9 presentaron una menor SG (4.8 meses versus 16 meses) y SLP (6 meses versus 12 meses) de forma estadísticamente significativa. Además, la habilidad pronóstica fue superior que la observada para INL y CA19-9, como control, al evaluarlo mediante curvas ROC, como previamente había sido publicado²³². Estos resultados se confirmaron en el análisis univariante de las variables para los puntos de corte.

En este contexto, en un futuro podríamos plantear la hipótesis de que el IRIS, dado que tiene relación con un estado de elevada inflamación sistémica, puede tener una asociación con el tratamiento con inmunoterapia. Ferrucci et al.³⁷⁸ demostraron que algunos índices de inflamación, como el INL, tienen una asociación con la respuesta a la inmunoterapia en el Melanoma.

De forma consistente a lo largo del análisis hemos observado que los marcadores de inflamación sistémica séricos (neutrófilos y monocitos) y los índices de inflamación sistémica (INL y IRIS) se asocian con la supervivencia. Se ha podido confirmar que el IRIS es un factor pronóstico en el cáncer de páncreas avanzado e irreseccable en pacientes que reciben tratamiento con mFOLFIRINOX, gemcitabina + nab/paclitaxel, gemcitabina en monoterapia y otros regímenes de combinación así como en pacientes que no reciben tratamiento sistémico; estos resultados están en relación a los que hemos publicado previamente^{241,242}. Al ser evaluado mediante curvas *ROC*, el valor pronóstico del IRIS fue superior al INL y a los niveles de CA19-9, como previamente se había descrito²³².

5.2.6.2 Valor predictivo de IRIS para el tratamiento con mFOLFIRINOX

En el análisis univariante para predecir la SG, $IRIS \geq 2.3 \times 10^9$ se asoció a una menor supervivencia. En nuestro estudio, encontramos una asociación entre los valores de IRIS y la SG en 22 pacientes con cáncer de páncreas avanzado después de que recibiesen tratamiento quimioterápico con mFOLFIRINOX. Específicamente, el $IRIS \geq 2.3 \times 10^9$ se asoció con una mayor SG en este subgrupo de pacientes. En el cáncer de páncreas avanzado, los valores de CA 19-9 se evalúan como factor pronóstico, como hemos revisado a lo largo de este trabajo. Los pacientes con CA 19-9 elevado (≥ 37 U/mL) presentaron un beneficio de los tratamientos quimioterápicos de primera línea combinados respecto a la monoterapia. El CA 19-9 no presentó utilidad como factor predictivo de respuesta en nuestro estudio.

Los pacientes con un $IRIS \geq 2.3 \times 10^9$ se beneficiaron más del tratamiento con mFOLFIRINOX. El valor predictivo de IRIS se observó en pacientes con un elevado IRIS tratados con mFOLFIRINOX en comparación con los pacientes que recibieron gemcitabina + nab/paclitaxel, que presentaron una diferencia en mediana de SG de 16.8 meses en comparación con 6 y 4 meses, respectivamente ($P < 0.001$). Por el contrario, no había diferencias en el subgrupo de

pacientes con $IRIS < 2.3 \times 10^9$: 15.9 meses versus 16.6 meses y 16.3 meses, respectivamente. Se realizó un análisis por subgrupos definidos por el valor de IRIS, donde se observó que el mayor beneficio del triplete mFOLFIRINOX está en el subgrupo de pacientes con $IRIS \geq 2.3 \times 10^9$, de acuerdo a nuestros resultados anteriormente publicados^{241,242}. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que demuestra el valor predictivo de IRIS para el tratamiento con mFOLFIRINOX con *Real World Data*.

El hallazgo de que el IRIS puede ser un factor predictivo de respuesta para mFOLFIRINOX es fundamental en este trabajo, dado que en la actualidad no disponemos de factores predictivos de respuesta para seleccionar el mejor tratamiento quimioterápico. Formica et al.³⁵⁵ analizaron en un estudio retrospectivo en pacientes con cáncer de páncreas metastásico, el valor predictivo de INL para el esquema de gemcitabina y oxaliplatino. Una hipótesis podría ser que la inflamación sistémica, representada por los neutrófilos (tanto en INL como en IRIS) puedan tener una asociación con el oxaliplatino (que es el fármaco común al estudio de Formica et al.³⁵⁵ y el mFOLFIRINOX de nuestro estudio). MFOLFIRINOX¹¹⁰ es un esquema basado en tres fármacos quimioterápicos que puede obtener una elevada tasa de respuestas, pero a su vez tiene un elevado riesgo de toxicidad. En un futuro, validar el valor predictivo del IRIS puede suponer un cambio en la forma en la que tratamos a los pacientes porque podríamos elegir a los que más se benefician de tratamientos intensivos.

5.2.7 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DEL RIESGO DE PROGRESIÓN Y DE FALLECIMIENTO

Los marcadores clínicos y sistémicos más sensibles fueron identificados e incluidos en el modelo multivariante. Mediante el análisis multivariante de Cox, analizamos qué variables tenían un significado pronóstico independiente, con una mayor asociación con la probabilidad de progresión y de *exitus* de un pacientes con cáncer de páncreas avanzado.

Para evaluar la SG se incluyeron como marcadores sistémicos el IRIS, INL, CEA y CA 19-9 por ser los marcadores más relevantes y con mayor asociación a lo largo del estudio. Se incluyeron la localización de las metástasis, el ECOG PS y la edad. Las variables que resultaron ser variables independientes asociadas con un mal pronóstico son el $IRIS \geq 2.3 \times 10^9$, el ECOG PS ≥ 1 , la edad, un CEA ≥ 5 ng/mL y las metástasis hepáticas respecto a las extrahepáticas. El CA 19-9 ≥ 37 U/mL y el INL ≥ 4 no alcanzaron la significación estadística.

En el estudio prospectivo de Qi et al.²³², realizado en pacientes con cáncer de páncreas avanzado tratados con Gemcitabina, el IRIS se asoció de forma independiente a una mayor SG en el análisis multivariante. El CA 19-9, empleando un punto de corte de 1000 U/mL, sí presentó asociación con la SG. La diferencia en significación para el CA 19-9 respecto a nuestro estudio, en el que hemos utilizado el punto de corte de la práctica clínica habitual (37 U/mL), indicaría que es necesario estudiar cual es el punto óptimo de CA 19-9 para discriminar a los pacientes en función de su pronóstico. El INL no tuvo significación estadística. Estos resultados son similares a los obtenidos en nuestra serie y a nuestros resultados previamente publicados^{241,242}. Utilizando nuestro modelo multivariante, se podría estimar que el riesgo de fallecimiento de un paciente con cáncer de páncreas avanzado, que presente un $IRIS \geq 2.3 \times 10^9$, sería 2 veces superior que para un paciente con niveles de $IRIS < 2.3 \times 10^9$.

En el análisis multivariante de la SLP se incluyó el IRIS y CA 19-9 por ser los más relevantes y con mayor asociación a la progresión a lo largo del estudio. Respecto a las variables clínicas, se incluyó la localización de las metástasis, el ECOG PS, la estadificación clínica tumoral y la administración de tratamiento quimioterápico. Las variables que resultaron ser variables independientes asociadas con un menor tiempo a la progresión fueron el $IRIS \geq 2.3 \times 10^9$, el CA 19-9 ≥ 37 U/mL, y las metástasis hepáticas respecto a las extrahepáticas. La estadificación tumoral cT3 respecto a cT4 y recibir tratamiento quimioterápico de primera línea se asoció a un

menor riesgo de progresión. El ECOG PS y la endoprótesis biliar no alcanzaron la significación estadística.

En el estudio prospectivo de Qi et al.²³², realizado en pacientes con cáncer de páncreas avanzado tratados con Gemcitabina, el IRIS se asoció de forma independiente a una mayor SLP en el análisis multivariante. El CA 19-9, empleando un punto de corte de 1000 U/mL, no se asoció a la SLP, a diferencia que para la SG. Utilizando nuestro modelo multivariante, se podría estimar que el riesgo de progresión de un paciente con cáncer de páncreas avanzado, que presente un $IRIS \geq 2.3 \times 10^9$, sería 2 veces superior que para un paciente con niveles de $IRIS < 2.3 \times 10^9$.

5.2.8 CONCLUSIONES DEL CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO

Los pacientes con cáncer de páncreas avanzado e $IRIS \geq 2.3 \times 10^9$ tenían un peor pronóstico. La evidencia del valor pronóstico de IRIS en pacientes con cáncer de páncreas avanzado que reciben tratamientos en combinación como nuestra cohorte de pacientes, es escasa. El IRIS ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en el cáncer de páncreas avanzado con un impacto en la supervivencia en el análisis multivariante.

Las variaciones en IRIS con el tratamiento quimioterápico se asocian a la respuesta al tratamiento y podrían tener relación con la carga tumoral. Los pacientes con un IRIS elevado después de recibir tres ciclos de tratamiento quimioterápico tenían una mayor progresión de la enfermedad respecto a los pacientes con un incremento inferior de IRIS, pudiendo tener relación con la carga tumoral. Las variaciones observadas en el CA 19-9 con el tratamiento probablemente estén en relación a la carga tumoral mientras que, el IRIS se relaciona con la respuesta sistémica del organismo al tumor.

En la actualidad, no disponemos de factores predictivos de respuesta para seleccionar el tratamiento más adecuado de forma individualizada. Los pacientes con $IRIS \geq 2.3 \times 10^9$ se beneficiaron del tratamiento con mFOLFIRINOX en comparación con los pacientes que recibieron gemcitabina + nab-paclitaxel. El tratamiento con mFOLFIRINOX puede obtener una alta tasa de respuestas pero tiene un elevado riesgo de toxicidad por lo que validar el valor predictivo de IRIS permitiría optimizar la selección de pacientes que más se benefician de este esquema de tratamiento.

La neutrofilia y la monocitosis se asociaron a un IRIS elevado y a un peor pronóstico, sin observarse variaciones en los linfocitos entre un IRIS elevado y un IRIS bajo en esta cohorte de pacientes. La asociación del IRIS con la supervivencia se debe, desde el punto de vista biológico, a los cambios a nivel de los neutrófilos y monocitos con un aumento de citoquinas inflamatorias y activación de la mieloopoyesis asociada al cáncer en fases más avanzadas de la enfermedad.

La principal diferencia de la enfermedad resecable y avanzada se debe a limitada función de los linfocitos en el microambiente tumoral en la última fase, dado que la progresión de la enfermedad altera el reclutamiento del sistema inmunológico y suprime la activación de linfocitos. Este hallazgo puede ser importante para valorar si los pacientes con un estado de elevada inflamación sistémica, definido por un IRIS elevado, se pudiesen beneficiar de tratamiento con inmunoterapia.

5.3 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Uno de los puntos fuertes de este estudio es que está enfocado en pacientes con cáncer de páncreas. Obtener tejido tumoral para identificar factores pronósticos en la biopsia puede ser complicado en el cáncer de páncreas avanzado, por lo que en nuestro estudio se ha evaluado que la determinación por análisis clínicos de marcadores séricos pueda ser de valor pronóstico. Se trata de un estudio retrospectivo y no randomizado, con varias limitaciones incluyendo el potencial sesgo de selección.

En la cohorte de pacientes con cáncer de páncreas resecable, la naturaleza retrospectiva del estudio y que se trate de un estudio unicéntrico puede haber asociado un sesgo de selección. El punto de corte de IRIS propuesto en nuestro estudio obtenido *post-hoc* puede no ser reproducible en otros centros y solo se han incluido pacientes intervenidos quirúrgicamente, sin analizar pacientes resecables pero inoperables.

En los pacientes con cáncer de páncreas avanzado, que incluye pacientes con enfermedad localmente avanzada y metastásicos, las diferencias basales entre mFOLFIRINOX, gemcitabina + nab-paclitaxel y Gemcitabina en monoterapia pueden haber sesgado los resultados. Las diferencias observadas en la potencial utilidad clínica del IRIS como factor predictivo de respuesta a IRIS pueden explicarse por las diferencias en los criterios clínicos y bioquímicos de selección de los pacientes que reciben tratamiento con mFOLFIRINOX. Hemos intentado controlar estas diferencias mediante el análisis multivariante, sin embargo, existen diferencias que no han sido analizadas y pueden haber influido en nuestros hallazgos.

El grupo de pacientes que recibieron tratamiento con mFOLFIRINOX es pequeño, 24 pacientes, y eso pudo haber afectado al potencial estadístico del estudio. El punto de corte del IRIS se obtuvo *post-hoc* y puede ser otra limitación importante de nuestro estudio; para tener una

significación estadística, tendría que ser analizado en una segunda cohorte independiente de pacientes.

Los valores de IRIS han resultado ser diferentes entre los estudios publicados, principalmente debido a la diferencia en el número de pacientes incluidos y la naturaleza retrospectiva de los estudios^{232,241,242}. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio en demostrar un valor predictivo de un biomarcador en el cáncer de páncreas, siendo el IRIS un factor predictivo para el tratamiento con mFOLFIRINOX en el *Real-World Setting*.

En un futuro, los estudios prospectivos y controlados deben determinar el valor pronóstico y predictivo de IRIS en pacientes con cáncer de páncreas resecable y avanzado.

6. CONCLUSIONES.....

1. El IRIS, basado en el recuento de neutrófilos, monocitos y linfocitos en sangre periférica, tuvo un impacto en la supervivencia y ha resultado ser un factor pronóstico independiente del cáncer de páncreas resecable y avanzado, requiriendo una validación prospectiva.
2. Los pacientes con cáncer de páncreas resecable con un $IRIS \geq 1.82 \times 10^9$ previo a la intervención quirúrgica y los pacientes con cáncer de páncreas avanzado con un $IRIS \geq 2.3 \times 10^9$ previo al inicio de la quimioterapia, tenían un peor pronóstico.
3. El IRIS se utilizó para evaluar la inflamación sistémica en sangre periférica y se observó en el análisis que los pacientes con enfermedad resecable presentaron un comportamiento de los efectores de la inflamación distinto a los pacientes con cáncer de páncreas avanzado.
4. La linfopenia en sangre periférica se asoció a un IRIS elevado y a un peor pronóstico en pacientes con cáncer de páncreas resecable, sin observarse variaciones significativas en neutrófilos y monocitos entre un IRIS elevado y un IRIS bajo. Los linfocitos son los primeros efectores de la respuesta inmune en el microambiente tumoral, por tanto, se pueden asociar al pronóstico de pacientes en fases precoces de la enfermedad.
5. La neutrofilia y la monocitosis se asociaron a un IRIS elevado y a un peor pronóstico en pacientes con cáncer de páncreas avanzado y, al contrario que en enfermedad resecable, no se observó variaciones en los linfocitos entre un IRIS elevado y un IRIS bajo. Los neutrófilos y monocitos se asocian a un aumento de citoquinas inflamatorias y a la activación de la mielopoyesis asociada al cáncer, con la consecuente supresión de la activación de linfocitos, por tanto, se pueden asociar al pronóstico de pacientes en fases avanzadas de la enfermedad.

6. Los pacientes con cáncer de páncreas avanzado que tenían un IRIS elevado después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico se asociaron a progresión de la enfermedad. Un incremento en el valor del IRIS podría tener relación con una elevada carga tumoral.

7. El IRIS podría tener un valor predictivo en el cáncer de páncreas avanzado y ser útil a la hora de seleccionar a los pacientes con cáncer de páncreas avanzado que se beneficiarían de un tratamiento quimioterápico de primera línea más intensivo como el mFOLFIRINOX.

8. Futuros estudios deberían evaluar si los pacientes con un IRIS elevado, es decir, que presentasen un estado de elevada inflamación sistémica, pudiesen tener una asociación con la respuesta al tratamiento con inmunoterapia.

7. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....

7.1 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación histológica del cáncer de páncreas exocrino	36
Tabla 2. Sistema de estadificación TNM abreviado. 8ª Edición.	46
Tabla 3. Estadificación del cáncer de páncreas. Sistema TNM 8ª edición.....	47
Tabla 4. Características clínico-patológicas iniciales y antecedentes médico-quirúrgicos de interés de los pacientes con cáncer de páncreas resecable incluidos en el estudio.	100
Tabla 5. Tratamientos complementarios a la intervención quirúrgica recibidos por los pacientes con cáncer de páncreas resecable.	101
Tabla 6. Análisis univariante de las características clínico-patológicas iniciales y su asociación con la SG y la SLE.	104
Tabla 7. Marcadores tumorales recogidos antes y después de la intervención quirúrgica para su evaluación como factor pronóstico.....	107
Tabla 8. Análisis univariante de los marcadores tumorales y su asociación con la SG y la SLE.	108
Tabla 9. Análisis univariante sobre la asociación del CA 19-9 y recibir tratamiento quimioterápico adyuvante.....	109
Tabla 10. Niveles séricos de hemoglobina, neutrófilos, plaquetas, monocitos y linfocitos antes y después de la intervención quirúrgica para su evaluación como factor pronóstico.....	113
Tabla 11. Análisis univariante de los neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas y su asociación con la SG y la SLE.	113
Tabla 12. Índice Neutrófilo-Linfocito (INL), Índice Plaqueta-Linfocito (IPL) e Índice de Respuesta Inflamatoria Sistémica (IRIS) antes y después de la intervención quirúrgica.	116
Tabla 13. Análisis univariante de INL, IPL e IRIS y su asociación con la SG y la SLE.....	116
Tabla 14. Análisis univariante sobre la asociación del INL, IPL e IRIS y recibir tratamiento quimioterápico (QT) adyuvante.....	118

Tabla 15. Análisis univariante para los puntos de corte obtenidos a partir de las curvas ROC.	
Sig.*: Significación estadística. HR#: Hazard ratio.	130
Tabla 16. Análisis multivariante del riesgo de recidiva en los pacientes con cáncer de páncreas resecable intervenidos quirúrgicamente.....	132
Tabla 17. Análisis multivariante de la supervivencia global en los pacientes con cáncer de páncreas resecable intervenidos quirúrgicamente.	133
Tabla 18. Características clínico-patológicas iniciales y antecedentes médico-quirúrgicos de interés de los pacientes con cáncer de páncreas avanzado incluidos en el estudio.	136
Tabla 19. Tratamientos con quimioterapia sistémica recibidos por los pacientes con enfermedad avanzada.	139
Tabla 20. Análisis univariante de las características clínico-patológicas iniciales y su asociación con la SG y la SLP.....	141
Tabla 21. Asociación de las características basales de los pacientes según el régimen de primera línea de quimioterapia recibido.	143
Tabla 22. Análisis multivariante de la supervivencia global del tratamiento quimioterápico de primera línea y las características basales de los pacientes incluidos. *HR: Hazard Ratio.	145
Tabla 23. Análisis multivariante de la supervivencia libre de progresión del tratamiento quimioterápico de primera línea y las características basales de los pacientes incluidos.	146
Tabla 24. Análisis descriptivo y de SG en función de la localización de las metástasis al diagnóstico.....	147
Tabla 25. Análisis descriptivo y de SG en función de la localización de las metástasis al diagnóstico.....	148
Tabla 26. Marcadores tumorales pre-tratamiento según el régimen de quimioterapia administrado en primera línea.	151
Tabla 27. Marcadores tumorales recogidos antes y después del tratamiento quimioterápico para su evaluación como factor pronóstico.	152

Tabla 28. Análisis univariante de los marcadores tumorales y su asociación con la SG y la SLP.	155
Tabla 29. Valores analíticos de marcadores inflamatorios pre-tratamiento según el régimen de quimioterapia administrado en primera línea.	158
Tabla 30. Valores analíticos de hemoglobina y plaquetas pre-tratamiento según el régimen de quimioterapia administrado en primera línea.	159
Tabla 31. Niveles séricos de hemoglobina, neutrófilos, plaquetas, monocitos y linfocitos antes y después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico para su evaluación como factor pronóstico.	162
Tabla 32. Análisis univariante de los neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas y su asociación con la SG y la SLE.	162
Tabla 33. Valores pre-tratamiento de los índices de respuesta inflamatoria INL, IPL e IRIS según el régimen de quimioterapia administrado en primera línea.	165
Tabla 34. Índices de inflamación sistémica INL, IPL e IRIS.	167
Tabla 35. Análisis univariante de INL, IPL e IRIS y su asociación con la SG y la SLP.	170
Tabla 36. Análisis univariante para los puntos de corte obtenidos a partir de las curvas ROC.	188
Tabla 37. Análisis multivariante del riesgo de progresión en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado.	193
Tabla 38. Análisis multivariante de la supervivencia global en los pacientes con cáncer de páncreas resecable intervenidos quirúrgicamente.	194

7.2 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ubicación y anatomía del páncreas.	34
Figura 2. Incidencia y mortalidad por cáncer de páncreas en España.....	37
Figura 3. Supervivencia global a los 5 años en base a la estadificación tumoral al diagnóstico.	39
Figura 4. Las curvas de Kaplan-Meier ilustran la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los pacientes con cáncer de páncreas resecable incluidos en el estudio.....	102
Figura 5. Diagramas de caja de la distribución correspondientes a los marcadores tumorales CEA y CA 19-9 pre-quirúrgico (1) y post-quirúrgico (2).	107
Figura 6. Diagrama de caja de la distribución correspondientes al marcador tumoral CA 19-9 en relación a recibir tratamiento con quimioterapia (QT) adyuvante (ady).	110
Figura 7. Diagramas de cajas de la distribución correspondiente a los valores analíticos de los marcadores de respuesta inflamatoria: Linfocitos (Abs_Linfoc), Neutrófilos (Abs_Neut) y Monocitos (Abs_Monoc).....	111
Figura 8. Diagramas de cajas de la distribución correspondiente a los valores analíticos de la Hemoglobina (Hb) y las Plaquetas (Abs_Plat).....	112
Figura 9. Diagramas de caja de la distribución correspondiente a INL, IPL e IRIS pre-quirúrgico (1) y post-quirúrgico (2).....	115
Figura 10. Diagrama de caja de la distribución correspondientes INL, IPL e IRIS en relación a recibir tratamiento con quimioterapia (QT) adyuvante (ady).....	119
Figura 11. Curva ROC a los 12 y 24 meses del CA 19-9. Estimación del punto de corte seleccionado por sensibilidad > 80% para el CA 19-9.....	120
Figura 12. Curva ROC a los 12 y 24 meses de los neutrófilos y los linfocitos. Estimación del punto de corte seleccionado por Índice de Youden.....	122

Figura 13. Curvas ROC a los 12 y 24 meses del INL, IPL e IRIS y la estimación del punto de corte seleccionado por Índice de Youden..... 123

Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del CA 19-9: 37 U/mL..... 125

Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del CA 19-9..... 125

Figura 16. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE - derecha) de los pacientes en función del punto de corte de los neutrófilos..... 127

Figura 17. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE - derecha) de los pacientes en función del punto de corte de los linfocitos..... 127

Figura 18. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del Índice Neutrófilo-Linfocito (INL). 128

Figura 19. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del Índice Plaqueta-Linfocito (IPL)..... 129

Figura 20. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del Índice de Respuesta Inflamatoria Sistémica (IRIS). 130

Figura 21. Las curvas de Kaplan-Meier ilustran la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLP) de los pacientes con cáncer de páncreas avanzado incluidos en el estudio..... 140

Figura 22. Las curvas de Kaplan-Meier ilustran la supervivencia global (SG) dependiendo del tratamiento de quimioterapia de primera línea recibido. 144

Figura 23. Las curvas de Kaplan-Meier ilustran la supervivencia libre de progresión (SLP) dependiendo del tratamiento de quimioterapia de primera línea recibido.....	144
Figura 24. Diagramas de caja de la distribución correspondientes a los marcadores tumorales CEA y CA 19-9 antes del tratamiento quimioterápico (1) y después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico de primera línea (2).....	152
Figura 25. Diagramas de caja de la distribución correspondientes al CA 19-9 antes del tratamiento quimioterápico (1) y después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico de primera línea (2) distribuido según los pacientes estén en progresión de la enfermedad (PE) o en respuesta (RP/RC/EE).....	154
Figura 26. Diagramas de caja de la distribución correspondientes al CA 19-9 después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico de primera línea distribuido según los pacientes estén en progresión de la enfermedad (PE) o en respuesta (RP/RC/EE).....	155
Figura 27. Diagramas de cajas de la distribución correspondiente a los valores analíticos de los marcadores de respuesta inflamatoria: Linfocitos (Abs_Linfoc), Neutrófilos (Abs_Neut) y Monocitos (Abs_Monoc); antes (1) y después (2) de tres ciclos de tratamiento quimioterápico.....	160
Figura 28. Diagramas de cajas de la distribución correspondiente a los valores analíticos de la Hemoglobina (Hb) y las Plaquetas (Abs_Plat); antes (1) y después (2) de tres ciclos de tratamiento quimioterápico.....	161
Figura 29. Diagramas de cajas de la distribución correspondiente a los valores de índice de respuesta inflamatoria INL, IPL e IRIS; antes (1) y después (2) de tres ciclos de tratamiento quimioterápico.....	166
Figura 30. Diagramas de caja de la distribución correspondientes al Índice de Respuesta Inflamatoria Sistémica (IRIS) antes del tratamiento quimioterápico (1) y después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico de primera línea (2) distribuido según los pacientes estén en progresión de la enfermedad (PE) o en respuesta (RP/RC/EE).....	168

Figura 31. Diagramas de caja de la distribución correspondientes al IRIS después de tres ciclos de tratamiento quimioterápico de primera línea distribuido según los pacientes estén en progresión de la enfermedad (PE) o en respuesta (RP/RC/EE)..... 169

Figura 32. Curva ROC a los 6, 12 y 24 meses del CA 19-9 y del CEA. Estimación del punto de corte seleccionado por sensibilidad > 80% para el CA 19-9 y el CEA. 172

Figura 33. Curva ROC a los 6, 12 y 24 meses de los neutrófilos, linfocitos y monocitos. Estimación del punto de corte seleccionado por Índice de Youden. 174

Figura 34. Curva ROC a los 6, 12 y 24 meses de INL, IPL e IRIS. Estimación del punto de corte seleccionado por Índice de Youden..... 176

Figura 35. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del CA 19-9: 37 U/mL..... 177

Figura 36. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del CA 19-9. 178

Figura 37. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del CEA: 5 ng/mL..... 180

Figura 38. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del CEA. 181

Figura 39. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte de los neutrófilos. 182

Figura 40. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte de los linfocitos..... 183

Figura 41. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte de los monocitos.	184
Figura 42. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del INL.....	185
Figura 43. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte del IPL.	186
Figura 44. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global (SG - izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP - derecha) de los pacientes en función del punto de corte de IRIS.....	187
Figura 45. Análisis de Kaplan-Meier comparando los 6 subgrupos definidos por el tratamiento de quimioterapia recibido en primera línea.	190
Figura 46. Análisis de Kaplan-Meier comparando los subgrupos definidos por IRIS.	191
Figura 47. Análisis de Kaplan-Meier comparando los subgrupos definidos por valor de CA 19-9.	192

7.3 ÍNDICE DE FIGURAS (Material Suplementario)

- Figura Suplemento 1.** La curva de Kaplan-Meier ilustra la supervivencia global (SG) de los pacientes con cáncer de páncreas resecable incluidos en el estudio según el estado de los márgenes en la pieza quirúrgica (margen libre: R0; margen afecto: R1) y si recibieron o no tratamiento con quimioterapia adyuvante (QT)..... 310
- Figura Suplemento 2.** La curva de Kaplan-Meier ilustra la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los pacientes con cáncer de páncreas resecable incluidos en el estudio según el estado de los márgenes en la pieza quirúrgica (margen libre: R0; margen afecto: R1) y si recibieron o no tratamiento quimioterápico adyuvante (QT). 311
- Figura Suplemento 3.** La curva de Kaplan-Meier ilustra la supervivencia global (SG) de los pacientes con cáncer de páncreas resecable incluidos en el estudio según el estado de los márgenes en la pieza quirúrgica (margen libre: R0; margen afecto: R1) y si recibieron o no tratamiento con radioterapia (RT). 312
- Figura Suplemento 4.** La curva de Kaplan-Meier ilustra la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los pacientes con cáncer de páncreas resecable incluidos en el estudio según el estado de los márgenes en la pieza quirúrgica (margen libre: R0; margen afecto: R1) y si recibieron o no tratamiento con radioterapia (RT). 313
- Figura Suplemento 5.** Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) del CEA por cuartiles..... 314
- Figura Suplemento 6.** Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) del CA 19-9 por cuartiles.... 314
- Figura Suplemento 7.** Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de la hemoglobina por cuartiles. 315

Figura Suplemento 8. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de las plaquetas por cuartiles.	315
Figura Suplemento 9. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los neutrófilos por cuartiles.	316
Figura Suplemento 10. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los linfocitos por cuartiles.	316
Figura Suplemento 11. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los monocitos por cuartiles.	317
Figura Suplemento 12. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG -izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE-derecha) del Índice Neutrófilo-Linfocito (INL) por cuartiles.	318
Figura Suplemento 13. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG-izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE-derecha) del IPL por cuartiles.....	318
Figura Suplemento 14. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG-izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE-derecha) del IRIS por cuartiles.....	319
Figura Suplemento 15. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global (SG) en función de la localización de las metástasis al diagnóstico.	320
Figura Suplemento 16. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (SLP) en función de la localización de las metástasis al diagnóstico.	321
Figura Suplemento 17. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) del CEA por cuartiles.....	322

Figura Suplemento 18. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) del CA 19-9 por cuartiles..... 322

Figura Suplemento 19. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de la hemoglobina por cuartiles.
..... 323

Figura Suplemento 20. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de las plaquetas por cuartiles. 323

Figura Suplemento 21. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de los neutrófilos por cuartiles.
..... 324

Figura Suplemento 22. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de los linfocitos por cuartiles. 324

Figura Suplemento 23. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de los monocitos por cuartiles.
..... 325

Figura Suplemento 24. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG -izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP-derecha) del Índice Neutrófilo-Linfocito (INL) por cuartiles. 325

Figura Suplemento 25. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG-izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP-derecha) del IPL por cuartiles..... 326

Figura Suplemento 26. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG-izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE-derecha) del IRIS por cuartiles..... 326

8. BIBLIOGRAFÍA.....

1. Hansen JT, Lambert DR. *Netter. Anatomía Clínica.*; 2006. doi:10.1016/B978-84-458-1580-9.50003-5
2. Klimstra DS. Noductal neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol.* 2007;20(1):94-112. doi:10.1038/modpathol.3800686
3. Farrell JJ, Reber HA. Nonendocrine Tumors of the Pancreas. In: *Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition.* Vol 2. ; 2009:1853-1874. doi:10.1002/9781444303254.ch70
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30. doi:10.3322/caac.21442
5. Siegel R. Cáncer Statistics. *Ca Cáncer J.* 2017;67(1):7-30. doi:10.3322/caac.21387.
6. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB (Oxford).* 2008;10(1):58-62. doi:10.1080/13651820701883148
7. Ries L, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda, MD. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda, MD,. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013%5Cnhttp://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/. Published 2008.
8. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Griffin C, Cameron JL, Yeo CJ, Kern S HR, Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M T, AC, Offerhaus GJ, Griffin C, Cameron JL, Yeo CJ KS, RH. H. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res.* 2004;64(7):2634-2638.
9. Olson SH, Kurtz RC. Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. *J Surg Oncol.* 2013;107(1):1-7. doi:10.1002/jso.23149
10. Yurgelun MB. Germline testing for individuals with pancreatic cancer: The benefits and challenges to casting a wider net. *J Clin Oncol.* 2017;35(30):3375-3377. doi:10.1200/JCO.2017.74.7535
11. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(6):442-446. doi:10.1093/jnci/89.6.442
12. Karlson BM, Ekblom A, Josefsson S, McLaughlin JK, Fraumeni J, Nyren O. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: An association due to confounding? *Gastroenterology.* 1997;113(2):587-592. doi:10.1053/gast.1997.v113.pm9247480
13. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: A pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol.* 2012;23(11):2964-2970. doi:10.1093/annonc/mds140
14. Liou GY, Döppler H, Necela B, et al. Macrophage-secreted cytokines drive pancreatic acinar-to-ductal metaplasia through NF- κ B and MMPs. *J Cell Biol.* 2013;202(3):563-

577. doi:10.1083/jcb.201301001
15. Tanaka M. Controversies in the management of pancreatic IPMN. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(1):56-60. doi:10.1038/nrgastro.2010.193
 16. Rebours V, Lévy P, Ruszniewski P. An overview of hereditary pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2012;44(1):8-15. doi:10.1016/j.dld.2011.08.003
 17. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(2):197-209. doi:10.1016/j.bpg.2005.10.001
 18. Duell EJ, Holly EA, Bracci PM, Liu M, Wiencke JK, Kelsey KT. A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(4):297-306. doi:10.1093/jnci/94.4.297
 19. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(20):1510-1516. doi:10.1093/jnci/86.20.1510
 20. Carreras-Torres R, Johansson M, Gaborieau V, et al. The Role of Obesity, Type 2 Diabetes, and Metabolic Factors in Pancreatic Cancer: A Mendelian Randomization Study. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9). doi:10.1093/jnci/djx012
 21. Nöthlings U, Wilkens LR, Murphy SP, Hankin JH, Henderson BE, Kolonel LN. Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: The multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(19):1458-1465. doi:10.1093/jnci/dji292
 22. Michaud DS, Vrieling A, Jiao L, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer Causes Control*. 2010;21(8):1213-1225. doi:10.1007/s10552-010-9548-z
 23. Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol*. 1999;10 Suppl 4:82-84. doi:10.1093/annonc/10.suppl_4.S82
 24. Porta M, Fabregat X, Malats N, et al. Exocrine pancreatic cancer: Symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol*. 2005;7(5):189-197. doi:10.1007/BF02712816
 25. Furukawa H, Okada S, Saisho H, et al. Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma: A collective study. *Cancer*. 1996;78(5):986-990. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960901)78:5<986::AID-CNCR7>3.0.CO;2-A
 26. Kalsner MH, Barkin J, Macintyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer*. 1985;56(2):397-402. doi:10.1002/1097-0142(19850715)56:2<397::AID-CNCR2820560232>3.0.CO;2-I
 27. Manabe T, Miyashita T, Ohshio G, et al. Small carcinoma of the pancreas. Clinical and pathologic evaluation of 17 patients. *Cancer*. 1988;62(1):135-141. doi:10.1002/1097-

- 0142(19880701)62:1<135::AID-CNCR2820620123>3.0.CO;2-T
28. DiMugno EP, Malagelada JR, Taylor WF, Go VL. A prospective comparison of current diagnostic tests for pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 1977;297(14):737-742. doi:10.1056/NEJM197710062971401
 29. Brambs HJ, Claussen CD. Pancreatic and ampullary carcinoma. Ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging and angiography. *Endoscopy.* 1993;25(1):58-68. doi:10.1055/s-2007-1009126
 30. Karlson BM, Ekbom A, Lindgren PG, Källskog V, Rastad J. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. *Radiology.* 1999;213(1):107-111. doi:10.1148/radiology.213.1.r99oc25107
 31. Maringhini A, Ciambra M, Raimondo M, et al. Clinical presentation and ultrasonography in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas.* 1993;8(2):146-150. doi:10.1097/00006676-199303000-00002
 32. Saini S. Imaging of the Hepatobiliary Tract. *N Engl J Med.* 1997;336(26):1889-1894. doi:10.1056/NEJM199706263362607
 33. Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, Pikkarainen P, Penttila I, Alhava E. A prospective study of the value of imaging, serum markers and their combination in the diagnosis of pancreatic carcinoma in symptomatic patients. *Anticancer Res.* 1992;12(6BDepartment of Surgery, Kuopio University Hospital, Finland. Athens : J.G. Delinassios, Anticancer Research, 1981-. nlmA55805000):2309-2314.
 34. Pasanen PA, Partanen KP, Pikkarainen PH, Alhava EM, Janatuinen EK, Pirinen AE. A comparison of ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the differential diagnosis of benign and malignant jaundice and cholestasis. *Eur J Surg.* 1993;159(1):23-29.
 35. Hessel SJ, Siegelman SS, McNeil BJ, et al. A prospective evaluation of computed tomography and ultrasound of the pancreas. *Radiology.* 1982;143(1):129-133. doi:10.1148/radiology.143.1.7063714
 36. Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, et al. Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology.* 1995;197(2):381-385. doi:10.1148/radiology.197.2.7480681
 37. Valls C, Andía E, Sanchez A, et al. Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: Assessment of resectability before surgery. *Am J Roentgenol.* 2002;178(4):821-826. doi:10.2214/ajr.178.4.1780821
 38. Hartwig W, Schneider L, Diener MK, Bergmann F, Büchler MW, Werner J. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *Br J Surg.* 2009;96(1):5-20. doi:10.1002/bjs.6407
 39. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma: Imaging techniques and

- tumor markers. *Pancreas*. 1992;7(1):66-86. doi:10.1097/00006676-199201000-00011
40. Izuishi K, Yamamoto Y, Sano T, Takebayashi R, Masaki T, Suzuki Y. Impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the management of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2010;14(7):1151-1158. doi:10.1007/s11605-010-1207-x
 41. Schick V, Franzius C, Beyna T, et al. Diagnostic impact of 18F-FDG PET-CT evaluating solid pancreatic lesions versus endosonography, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography with intraductal ultrasonography and abdominal ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1775-1785. doi:10.1007/s00259-008-0818-x
 42. Lytras D, Connor S, Bosonnet L, et al. Positron emission tomography does not add to computed tomography for the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Dig Surg*. 2005;22(1-2):55-61. doi:10.1159/000085347
 43. Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, Van Eijck CHJ. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(7):794-804. doi:10.1016/j.ejso.2014.03.016
 44. Zafra M, Ayala F, Gonzalez-Billalabeitia E, et al. Impact of whole-body 18F-FDG PET on diagnostic and therapeutic management of Medical Oncology patients. *Eur J Cancer*. 2008;44(12):1678-1683. doi:10.1016/j.ejca.2008.05.021
 45. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K, et al. Contribution of whole body FDG-PET to the detection of distant metastasis in pancreatic cancer. *Ann Nucl Med*. 2005;19(6):491-497. doi:10.1007/BF02985577
 46. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2000;52(3):367-371. doi:10.1067/mge.2000.107727
 47. Singer E, Gschwantler M, Plattner D, et al. Differential diagnosis of benign and malign pancreatic masses with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography recorded with a dual-head coincidence gamma camera. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(6):471-478. doi:10.1097/MEG.0b013e328011741d
 48. Diederichs CG, Staib L, Vogel J, et al. Values and limitations of 18F-fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography with preoperative evaluation of patients with pancreatic masses. *Pancreas*. 2000;20(2):109-116. doi:10.1097/00006676-200003000-00001
 49. Allen V, Gurusamy K, Takowoingi Y, Kalia A, Davidson B. Diagnostic accuracy of laparoscopy following CT scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11). doi:10.1002/14651858.CD009323.pub3.Copyright

50. Thomson BNJ, Parks RW, Redhead DN, et al. Refining the role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the staging of presumed pancreatic head and ampullary tumours. *Br J Cancer*. 2006;94(2):213-217. doi:10.1038/sj.bjc.6602919
51. Liu RC, Traverso LW. Diagnostic laparoscopy improves staging of pancreatic cancer deemed locally unresectable by Computed Tomography. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2005;19(5):638-642. doi:10.1007/s00464-004-8165-x
52. 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):704-709. doi:10.7326/0003-4819-110-9-704
53. Ćwik G, Wallner G, Skoczylas T, Ciechański A, Zinkiewicz K. Cancer antigens 19-9 and 125 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions. *Arch Surg*. 2006;141(10):968-973. doi:10.1001/archsurg.141.10.968
54. Van Den Bosch RP, Van Eijck CHJ, Mulder PGH, Jeekel J. Serum CA19-9 determination in the management of pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 1996;43(9):710-713.
55. Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, et al. CA 19-9 and CA 50 in Benign and malignant pancreatic and biliary diseases. *Cancer*. 1988;61(10):2100-2108. doi:10.1002/1097-0142(19880515)61:10<2100::AID-CNCR2820611028>3.0.CO;2-Z
56. Malesci A, Tommasini MA, Bonato C, et al. Determination of CA 19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnosis of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1987;92(1):60-67. doi:S001650858700012X [pii]
57. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 1999;117(6):1464-1484. doi:10.1016/S0016-5085(99)70298-2
58. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(4):350-355. doi:0002-9270/90/8504-0350
59. Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. *Ann Oncol*. 1999;10 Suppl 4:145-149. doi:10.1023/A:1008386130283
60. Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(20):4524-4531. doi:10.1200/JCO.2005.19.711
61. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, et al. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(7):1941-1946. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01234.x
62. Molina V, Visa L, Conill C, et al. CA 19-9 in pancreatic cancer: retrospective evaluation

- of patients with suspicion of pancreatic cancer. *Tumour Biol.* 2012;33(3):799-807. doi:10.1007/s13277-011-0297-8
63. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(33):5313-5327. doi:10.1200/JCO.2006.08.2644
 64. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Annals of Surgical Oncology.* 2017:1-3.
 65. Kamarajah SK, Burns WR, Frankel TL, Cho CS, Nathan H. Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(7):2023-2030. doi:10.1245/s10434-017-5810-x
 66. Kleeff J, Korc M, Apte M, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2(April):1-23. doi:10.1038/nrdp.2016.22
 67. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: Consensus statement of the society of abdominal radiology and the American pancreatic association. *Gastroenterology.* 2014;146(1). doi:10.1053/j.gastro.2013.11.004
 68. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Expert consensus statement. In: *Annals of Surgical Oncology.* Vol 16. ; 2009:1727-1733. doi:10.1245/s10434-009-0408-6
 69. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26:v56-v68. doi:10.1093/annonc/mdv295
 70. Katz MHG, Pisters PWT, Evans DB, et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: The Importance of This Emerging Stage of Disease. *J Am Coll Surg.* 2008;206(5):833-846. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.020
 71. Bold RJ, Charnsangavej C, Cleary KR, et al. Major vascular resection as part of pancreaticoduodenectomy for cancer: radiologic, intraoperative, and pathologic analysis. *J Gastrointest Surg.* 1999;3(3):233-243. doi:10.1016/S1091-255X(99)80065-1
 72. Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, et al. Distal pancreatectomy - Does it have a role for pancreatic body and tail cancer. *Hepatogastroenterology.* 1998;45(21):827-832.
 73. Johnson CD, Schwall G, Flechtenmacher J, Trede M. Resection for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *Br J Surg.* 1993;80(9):1177-1179. doi:10.1002/bjs.1800800937
 74. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially curable pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(21):2541-

2556. doi:10.1200/JCO.2016.67.5553
75. Ryan D, Hong T. Pancreatic Adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2005;1039-1049. doi:10.1056/NEJMra1404198
 76. Bergquist JR, Puig CA, Shubert CR, et al. Carbohydrate antigen 19-9 elevation in anatomically resectable, early stage pancreatic cancer is independently associated with decreased overall survival and an indication for neoadjuvant therapy: A national cancer database study. *J Am Coll Surg.* 2016;223(1):52-65. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.009
 77. Seufferlein T, Bachet JB, Van cutsem E, Rougier P. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012. doi:10.1093/annonc/mds224
 78. Van Tienhoven G, Versteijne E, Suker M et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1) : A randomized, controlled, multicenter phase III trial (abstract). *J Clin Oncol.* 2018;36((suppl; abstr LBA4002)). <https://meetinglibrary.asco.org/record/160063/abstract>.
 79. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0329
 80. Tol JAMG, Gouma DJ, Bassi C, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surg (United States).* 2014;156(3):591-600. doi:10.1016/j.surg.2014.06.016
 81. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: A multicenter, prospective, randomized study. In: *Annals of Surgery.* Vol 228. ; 1998:508-517. doi:10.1097/00000658-199810000-00007
 82. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: Comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. In: *Annals of Surgery.* Vol 229. ; 1999:613-624. doi:10.1097/00000658-199905000-00003
 83. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery.* 2005;138(4):618-630. doi:10.1016/j.surg.2005.06.044
 84. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive

- pancreaticoduodenectomies in the 1990s: Pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg.* 1997;226(3):248-260. doi:10.1097/00000658-199709000-00004
85. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg.* 1993;165(1):68-72; discussion 72-3. doi:10.1016/S0002-9610(05)80406-4
 86. Benassai G, Mastrorilli M, Quarto G, Cappiello A, Giani U, Mosella G. Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Chir Ital.* 2000;52(3):263-270.
 87. Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein JC, et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. In: *American Surgeon.* Vol 65. ; 1999:618-624.
 88. 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;29(5):698-703. doi:10.1016/S0959-8049(05)80349-1
 89. Tsao JI, Rossi RL, Lowell JA. Pylorus-Preserving Pancreatoduodenectomy: Is It an Adequate Cancer Operation? *Arch Surg.* 1994;129(4):405-412. doi:10.1001/archsurg.1994.01420280081010
 90. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. *Ann Surg.* 1995;221(6):721-733. doi:10.1097/00000658-199506000-00011
 91. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017. doi:10.1200/JCO.2017.72.4948
 92. Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol.* 2014. doi:10.1200/JCO.2013.50.7657
 93. Mirkin KA, Greenleaf EK, Hollenbeak CS, Wong J. Time to the initiation of adjuvant chemotherapy does not impact survival in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer.* 2016.
 94. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007. doi:10.1001/jama.297.3.267
 95. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2001. doi:10.1016/S0140-6736(01)06651-X

96. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2004. doi:10.1056/NEJMoa032295
97. Butturini G, Stocken DD, Wentz MN, et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2008. doi:10.1001/archsurg.2007.17
98. Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith C, et al. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: Composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br J Cancer*. 2009. doi:10.1038/sj.bjc.6604838
99. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Long-term Outcomes Among Patients With Resected Pancreatic Cancer. *JAMA*. 2013. doi:10.1001/jama.2013.279201
100. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013. doi:10.1016/S1470-2045(13)70388-7
101. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer*. 2009. doi:10.1038/sj.bjc.6605256
102. Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al. Unicancer GI PRDIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas (abstract). *J Clin Oncol*. 2018;36((suppl; abstr LBA4001)). <https://meetinglibrary.asco.org/record/159164/abstract>.
103. Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol*. 2011. doi:10.1245/s10434-011-1630-6
104. Vera R, Dotor E, Feliu J, et al. SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016;18(12):1172-1178. doi:10.1007/s12094-016-1586-x
105. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: Results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol*. 2005. doi:10.1200/JCO.2005.06.023
106. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin*

- Oncol.* 2004. doi:10.1200/JCO.2004.10.112
107. Lima CMR, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol.* 2004. doi:10.1200/JCO.2004.12.082
 108. Ishii H, Furuse J, Boku N, et al. Phase II study of gemcitabine chemotherapy alone for locally advanced pancreatic carcinoma: JCOG0506. *Jpn J Clin Oncol.* 2010. doi:10.1093/jjco/hyq011
 109. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1691-1703. doi:10.1056/NEJMoal304369
 110. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817-1825. doi:10.1056/NEJMoal011923
 111. Balaban EP, Mangu PB, Yee NS. Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract.* 2017;13(4):265-269. doi:10.1097/BRS.0b013e3182388259
 112. Shintchi H, Takao S, Noma H, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002. doi:10.1016/S0360-3016(01)02806-1
 113. Huguet F, André T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol.* 2007. doi:10.1200/JCO.2006.07.5663
 114. Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, et al. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.04.045
 115. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: A randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil - An eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol.* 1985. doi:10.1200/JCO.1985.3.3.373
 116. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst.* 1988. doi:10.1093/jnci/80.10.751
 117. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative

- chemoradiation therapy. *Cancer*. 2007. doi:10.1002/cncr.22735
118. Arvold ND, Ryan DP, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of neoadjuvant chemotherapy before chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer*. 2012. doi:10.1002/cncr.26633
 119. Huguet F, Hammel P, Vernerey D, et al. Impact of chemoradiotherapy (CRT) on local control and time without treatment in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC) included in the international phase III LAP 07 study. *ASCO Meet Abstr*. 2014. doi:10.1016/j.pan.2014.05.398
 120. Conroy T, Gavaille C, Samalin E, Ychou M, Ducreux M. The role of the FOLFIRINOX regimen for advanced pancreatic cancer. *Curr Oncol Rep*. 2013. doi:10.1007/s11912-012-0290-4
 121. Boone BA, Steve J, Krasinskas AM, et al. Outcomes with FOLFIRINOX for borderline resectable and locally unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2013. doi:10.1002/jso.23392
 122. Peddi PF, Lubner S, McWilliams R, et al. Multi-institutional experience with FOLFIRINOX in pancreatic adenocarcinoma. *JOP J pancreas*. 2012. doi:10.6092/1590-8577/913
 123. Hosein PJ, Macintyre J, Kawamura C, et al. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2012. doi:10.1186/1471-2407-12-199
 124. Sahora K, Kuehrer I, Schindl M, Koelblinger C, Goetzinger P, Gnant M. NeoGemTax: Gemcitabine and Docetaxel as Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Nonmetastasized Pancreatic Cancer. In: *World Journal of Surgery*. ; 2011. doi:10.1007/s00268-011-1113-8
 125. Motoi F, Ishida K, Fujishima F, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and s-1 for resectable and borderline pancreatic ductal adenocarcinoma: Results from a prospective multi-institutional phase 2 trial. *Ann Surg Oncol*. 2013. doi:10.1245/s10434-013-3129-9
 126. Guillén-Ponce C, Blázquez J, González I, de-Madaria E, Montáns J, Carrato A. Diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2017. doi:10.1007/s12094-017-1681-7
 127. Makrilia N, Indeck B, Syrigos K, Saif MW. Depression and pancreatic cancer: A poorly understood link. *J Pancreas*. 2009.
 128. Holland JC, Korzun AH, Tross S, et al. Comparative psychological disturbance in patients with pancreatic and gastric cancer. *Am J Psychiatry*. 1986. doi:10.1176/ajp.143.8.982
 129. Kelsen DP, Portenoy RK, Thaler HT, et al. Pain and depression in patients with newly

- diagnosed pancreas cancer. *J Clin Oncol*. 1995. doi:10.1200/JCO.1995.13.3.748
130. Alter CL. Palliative and supportive care of patients with pancreatic cancer. *Semin Oncol*. 1996.
131. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): A global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016. doi:10.1016/S0140-6736(15)00986-1
132. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2017: Clinical practice guidelines in Oncology. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2017. doi:10.6004/jnccn.2017.0131
133. Ren XS, Harada K, Yoshikawa S, et al. A fatal case of progressive steatohepatitis, possibly chemotherapy-associated steatohepatitis related to gemcitabine. *Clin J Gastroenterol*. 2010. doi:10.1007/s12328-010-0159-8
134. Robinson K, Lambiase L, Li J, Monteiro C, Schiff M. Fatal cholestatic liver failure associated with gemcitabine therapy. *Dig Dis Sci*. 2003. doi:10.1023/A:1025415616592
135. Plath T, Peters M, Detjen K, et al. Overexpression of pRB in human pancreatic carcinoma cells: Function in chemotherapy-induced apoptosis. *J Natl Cancer Inst*. 2002. doi:10.1093/jnci/94.2.129
136. Casper ES, Green MR, Kelsen DP, et al. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs*. 1994. doi:10.1007/BF00873232
137. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol*. 1996. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a010600
138. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2403-2413. doi:10.1126/science.1198443
139. Carter SK, Comis RL. The integration of chemotherapy into a combined modality approach for cancer treatment. VI. Pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev*. 1975. doi:10.1016/S0305-7372(75)80003-X
140. Crown J, Casper ES, Botet J, Murray P, Kelsen DP. Lack of efficacy of high-dose leucovorin and fluorouracil in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 1991. doi:10.1200/JCO.1991.9.9.1682
141. DeCaprio JA, Mayer RJ, Gonin R, Arbuck SG. Fluorouracil and high-dose leucovorin in previously untreated patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas: Results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 1991. doi:10.1200/JCO.1991.9.12.2128
142. Van Rijswijk REN, Jeziorski K, Wagener DJT, et al. Weekly high-dose 5-fluorouracil

- and folinic acid in metastatic pancreatic carcinoma: A phase II study of the EORTC GastroIntestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 2004. doi:10.1016/j.ejca.2004.06.012
143. Schöller J, Cassidy J, Dumont E, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000. doi:10.1007/s002800050043
144. Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, et al. Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2002. doi:10.1200/JCO.20.1.160
145. Ozaka M, Ishii H, Sato T, et al. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018. doi:10.1007/s00280-018-3577-9
146. Dahan L, Phelip JM, Le Malicot et al. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX) (abstract). *J Clin Oncol* 36. 2018;suppl; abs.
147. Bruns CJ, Solorzano CC, Harbison MT, et al. Blockade of the epidermal growth factor receptor signaling by a novel tyrosine kinase inhibitor leads to apoptosis of endothelial cells and therapy of human pancreatic carcinoma. *Cancer Res*. 2000.
148. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007. doi:10.1200/JCO.2006.07.9525
149. Thompson D, Easton D, Breast Cancer Linkage Consortium BCL. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet*. 2001. doi:10.1086/318181
150. Brose MS. Cancer Risk Estimates for BRCA1 Mutation Carriers Identified in a Risk Evaluation Program. *CancerSpectrum Knowl Environ*. 2002. doi:10.1093/jnci/94.18.1365
151. Lynch HT, Deters CA, Snyder CL, et al. BRCA1 and pancreatic cancer: Pedigree findings and their causal relationships. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005. doi:10.1016/j.cancergencyto.2004.01.032
152. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014. doi:10.1038/bjc.2014.418
153. Fogelman D, Sugar EA, Oliver G, et al. Family history as a marker of platinum sensitivity in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015.

- doi:10.1007/s00280-015-2788-6
154. Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK, et al. An Emerging Entity: Pancreatic Adenocarcinoma Associated with a Known BRCA Mutation: Clinical Descriptors, Treatment Implications, and Future Directions. *Oncologist*. 2011. doi:10.1634/theoncologist.2011-0185
 155. Luo G, Lu Y, Jin K, et al. Pancreatic cancer: BRCA mutation and personalized treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015. doi:10.1586/14737140.2015.1086271
 156. Sonnenblick A, Kadouri L, Appelbaum L, et al. Complete remission, in BRCA2 mutation carrier with metastatic pancreatic adenocarcinoma, treated with cisplatin based therapy. *Cancer Biol Ther*. 2011. doi:10.4161/cbt.12.3.16292
 157. Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*. 2015. doi:10.1038/nature14169
 158. Schutte M, da Costa LT, Hahn SA, et al. Identification by representational difference analysis of a homozygous deletion in pancreatic carcinoma that lies within the BRCA2 region. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995. doi:10.1073/pnas.92.13.5950
 159. Goggins M, Schutte M, Lu J, et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res*. 1996. doi:10.1525/aa.1993.95.4.02a00050
 160. Özçelik H, Schmockler B, Nicola N Di, et al. Germline brca2 6174delT mutations in ashkenazi jewish pancreatic cancer patients. *Nat Genet*. 1997. doi:10.1038/ng0597-17
 161. Figer A, Irmin L, Geva R, et al. The rate of the 6174delT founder Jewish mutation in BRCA2 in patients with non-colonic gastrointestinal tract tumours in Israel. *Br J Cancer*. 2001. doi:10.1054/bjoc.2000.1605
 162. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2019. doi:10.1056/NEJMoa1903387
 163. Portal A, Pernot S, Tougeron D, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: An AGEO prospective multicentre cohort. *Br J Cancer*. 2015. doi:10.1038/bjc.2015.328
 164. Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, et al. 5-Fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncology*. 2011. doi:10.1159/000329803
 165. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012. doi:10.1245/s10434-012-2438-8
 166. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006. doi:10.1200/JCO.2005.05.3074

167. Myint ZW, Goel G. Role of modern immunotherapy in gastrointestinal malignancies: A review of current clinical progress Ahmed Tarhini; Timothy Burns; Rahul Parikh; Guarvel Goel; Annie im. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):1-12. doi:10.1186/s13045-017-0454-7
168. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science (80-)*. 2017;357(6349):409-413. doi:10.1126/science.aan6733.Mismatch-repair
169. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015. doi:10.1056/NEJMoa1500596
170. Sohal DPS, Mangu PB, Khorana AA, et al. Metastatic pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2016. doi:10.1200/JCO.2016.67.1412
171. Jang RW, Krzyzanowska MK, Zimmermann C, Taback N, Alibhai SMH. Palliative care and the aggressiveness of end-of-life care in patients with advanced pancreatic cancer. In: *Journal of the National Cancer Institute.* ; 2015. doi:10.1093/jnci/dju424
172. Moss A, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* ; 2006. doi:10.1002/14651858.CD004200.pub4
173. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006. doi:10.1001/archinte.166.4.458
174. Larsen AC, Dabrowski T, Frøkjær JB, et al. Prevalence of venous thromboembolism at diagnosis of upper gastrointestinal cancer. In: *British Journal of Surgery.* ; 2014. doi:10.1002/bjs.9353
175. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. High risk of venous thrombosis in patients with pancreatic cancer: A cohort study of 202 patients. *Eur J Cancer.* 2006. doi:10.1016/j.ejca.2005.09.013
176. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol.* 2015. doi:10.1200/JCO.2014.59.7351
177. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2013. doi:10.1200/JCO.2013.49.1118
178. Kang MJ, Jang JY, Chang YR, Kwon W, Jung W, Kim SW. Revisiting the concept of lymph node metastases of pancreatic head cancer: Number of metastatic lymph nodes and lymph node ratio according to N stage. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(5):1545-1551. doi:10.1245/s10434-013-3473-9

179. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2017;265(1):185-191. doi:10.1097/SLA.0000000000001763
180. Helm J, Centeno BA, Coppola D, et al. Histologic characteristics enhance predictive value of American joint committee on cancer staging in resectable pancreas cancer. *Cancer.* 2009;115(18):4080-4089. doi:10.1002/cncr.24503
181. Pelucchi C, Galeone C, Polesel J, et al. Smoking and body mass index and survival in pancreatic cancer patients. *Pancreas.* 2014;43(1):47-52. doi:10.1097/MPA.0b013e3182a7c74b
182. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2007;246(1):52-60. doi:10.1097/01.sla.0000259391.84304.2b
183. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg.* 2006;244(1):10-15. doi:10.1097/01.sla.0000217673.04165.ea
184. Meyer W, Jurowich C, Reichel M, Steinhäuser B, Wünsch PH, Gebhardt C. Pathomorphological and histological prognostic factors in curatively resected ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Surg Today.* 2000;30(7):582-587. doi:10.1007/s005950070096
185. SOHN T, YEO C, CAMERON J, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas?616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg.* 2000;4(6):567-579. doi:10.1016/S1091-255X(00)80105-5
186. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, et al. Margin Clearance and Outcome in Resected Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(17):2855-2862. doi:10.1200/JCO.2008.20.5104
187. Ferrone CR, Kattan MW, Tomlinson JS, Thayer SP, Brennan MF, Warshaw AL. Validation of a postresection pancreatic adenocarcinoma nomogram for disease-specific survival. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7529-7535. doi:10.1200/JCO.2005.01.8101
188. Tomlinson JS, Jain S, Bentrem DJ, et al. Accuracy of staging node-negative pancreas cancer a potential quality measure. *Arch Surg.* 2007;142(8):767-773. doi:10.1001/archsurg.142.8.767
189. Brennan MF, Kattan MW, Klimstra D, Conlon K. Prognostic nomogram for patients undergoing resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg.* 2004;240(2):293-298. doi:10.1097/01.sla.0000133125.85489.07
190. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, et al. Prognostic impact of perioperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010.

- doi:10.1245/s10434-010-1033-0
191. 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. doi:10.1038/sj.bjc.6602760
 192. Berger AC, Garcia M, Hoffman JP, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: A prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol*. 2008. doi:10.1200/JCO.2008.18.6288
 193. Abdel-Misih SRZ, Hatzaras I, Schmidt C, et al. Failure of normalization of CA19-9 following resection for pancreatic cancer is tantamount to metastatic disease. *Ann Surg Oncol*. 2011. doi:10.1245/s10434-010-1397-1
 194. Chang DK, Das A, Biankin A V, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2012.
 195. Hamilton S, Locker GY, Somerfield MR, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006. doi:10.1200/JCO.2006.08.2644
 196. Clark EJ, Connor S, Taylor MA, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Preoperative lymphocyte count as a prognostic factor in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Hpb*. 2007;9(6):456-460. doi:10.1080/13651820701774891
 197. Allavena P, Garlanda C, Borrello MG, Sica A, Mantovani A. Pathways connecting inflammation and cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2008;18(1):3-10. doi:10.1016/j.gde.2008.01.003
 198. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):e493-e503. doi:10.1016/S1470-2045(14)70263-3
 199. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer*. 2011. doi:10.1016/j.ejca.2011.03.028
 200. Stevens L, Pathak S, Nunes QM, et al. Prognostic significance of pre-operative C-reactive protein and the neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic cancer: A systematic review. *Hpb*. 2015;17(4):285-291. doi:10.1111/hpb.12355
 201. Sanjay P, de Figueiredo RS, Leaver H, et al. Preoperative serum C-reactive protein levels and post-operative lymph node ratio are important predictors of survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *JOP*. 2012.
 202. Kim DK, Oh SY, Kwon HC, et al. Clinical significances of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in operable gastric cancer. *BMC Cancer*. 2009. doi:10.1186/1471-2407-9-155
 203. Crozier JEM, McKee RF, McArdle CS, et al. The presence of a systemic inflammatory

- response predicts poorer survival in patients receiving adjuvant 5-FU chemotherapy following potentially curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2006;94(12):1833-1836. doi:10.1038/sj.bjc.6603185
204. Wenger FA, Jacobi CA, Zieren J, Döcke W, Volk HD, Müller JM. Tumor size and lymph-node status in pancreatic carcinoma - Is there a correlation to the preoperative immune function? *Langenbeck's Arch Surg*. 1999. doi:10.1007/s004230050233
205. Maltoni M, Pirovano M, Nanni O, et al. *Biological Indices Predictive of Survival in 519 Italian Terminally Ill Cancer Patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care.*; 1997. doi:10.1016/S0885-3924(96)00265-5
206. Romano F, Uggeri F, Crippa S, et al. Immunodeficiency in different histotypes of radically operable gastrointestinal cancers. *J Exp Clin Cancer Res*. 2004.
207. Von Bernstorff W, Voss M, Freichel S, et al. Systemic and local immunosuppression in pancreatic cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2001.
208. Fukunaga A, Miyamoto M, Cho Y, et al. CD8+tumor-infiltrating lymphocytes together with CD4+tumor-infiltrating lymphocytes and dendritic cells improve the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2004. doi:10.1097/00006676-200401000-00023
209. Szkandera J, Absenger G, Liegl-Atzwanger B, et al. Elevated preoperative neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in soft-tissue sarcoma patients. *Br J Cancer*. 2013;108(8):1677-1683. doi:10.1038/bjc.2013.135
210. Garcea G, Ladwa N, Neal CP, Metcalfe MS, Dennison AR, Berry DP. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg*. 2011;35(4):868-872. doi:10.1007/s00268-011-0984-z
211. Glazer ES, Rashid OM, Pimiento JM, Hodul PJ, Malafa MP. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio after neoadjuvant therapy is associated with worse survival after resection of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surg (United States)*. 2016;160(5):1288-1293. doi:10.1016/j.surg.2016.04.039
212. Asari S, Matsumoto I, Toyama H, et al. Preoperative independent prognostic factors in patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma following curative resection: The neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios. *Surg Today*. 2016;46(5):583-592. doi:10.1007/s00595-015-1206-3
213. Shirai Y, Shiba H, Sakamoto T, et al. Preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts outcome of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreatic resection. *Surg (United States)*. 2015;158(2):360-365. doi:10.1016/j.surg.2015.03.043
214. Gao Y, Wang W-J, Zhi Q, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is a more sensitive systemic inflammatory response biomarker than platelet/lymphocyte ratio in the

- prognosis evaluation of unresectable pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2017;8(51):88835-88844. www.impactjournals.com/oncotarget.
215. Stotz M, Gerger A, Eisner F, et al. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(2):416-421. doi:10.1038/bjc.2013.332
 216. Halm U, Schumann T, Schiefke I, Witzigmann H, Mössner J, Keim V. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2000. doi:10.1007/s00477-014-0864-9
 217. Ko AH, Hwang J, Venook AP, Abbruzzese JL, Bergsland EK, Tempero MA. Serum CA 19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005. doi:10.1038/sj.bjc.6602687
 218. Heinemann V, Schermuly MM, Stieber P, et al. CA19-9: A predictor of response in pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin. In: *Anticancer Research*. ; 1999. doi:10.1109/ROBOT.2000.844877
 219. Ziske C, Schlie C, Gorschlüter M, et al. Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine. *Br J Cancer*. 2003. doi:10.1038/sj.bjc.6601263
 220. Bauer TM, El-Rayes BF, Li X, et al. Carbohydrate antigen 19-9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy: A pooled analysis of 6 prospective trials. *Cancer*. 2013. doi:10.1002/cncr.27734
 221. Chiorean EG, Von Hoff DD, Reni M, et al. CA19-9 decrease at 8 weeks as a predictor of overall survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2016. doi:10.1093/annonc/mdw006
 222. Hess V, Glimelius B, Grawe P, et al. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(2):132-138. doi:10.1016/S1470-2045(08)70001-9
 223. Knoop RF, Sparn M, Waldmann J, et al. Chronic Pancreatitis and Systemic Inflammatory Response Syndrome Prevent Impact of Chemotherapy with Gemcitabine in a Genetically Engineered Mouse Model of Pancreatic Cancer. *Neoplasia*. 2014;16(6):463-470. doi:10.1016/j.neo.2014.05.010
 224. Manuscript A, Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2010;420(6917):860-867. doi:10.1038/nature01322
 225. Laird, B. McMillan, D. Fayers, P. Fearon, K. Kaasa S. The Systemic Inflammatory Response and its Relationship to Pain and Other Symptoms in Advanced Cancer.

- Oncologist*. 2010;15(suppl 1):11-12. doi:10.1634/theoncologist.2010-S1-11
226. Mohammed ZMA, Going JJ, Edwards J, Elsberger B, Doughty JC, McMillan DC. The relationship between components of tumour inflammatory cell infiltrate and clinicopathological factors and survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer*. 2012;107(5):864-873. doi:10.1038/bjc.2012.347
227. Richards CH, Flegg KM, Roxburgh CSD, et al. The relationships between cellular components of the peritumoural inflammatory response, clinicopathological characteristics and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2012;106(12):2010-2015. doi:10.1038/bjc.2012.211
228. Guthrie GJK, Roxburgh CSD, Richards CH, Horgan PG, McMillan DC. Circulating IL-6 concentrations link tumour necrosis and systemic and local inflammatory responses in patients undergoing resection for colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(1):131-137. doi:10.1038/bjc.2013.291
229. Larrivee B, Pollet I, Karsan A. Activation of vascular endothelial growth factor receptor-2 in bone marrow leads to accumulation of myeloid cells: role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol*. 2005;175(5):3015-3024. doi:175/5/3015 [pii]
230. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):218-230. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.03.010
231. Leitch EF, Chakrabarti M, Crozier JEM, et al. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2007;97(9):1266-1270. doi:10.1038/sj.bjc.6604027
232. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer*. 2016;122(14):2158-2167. doi:10.1002/ncr.30057
233. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Diagnostic methods 2: Receiver operating characteristic (ROC) curves. *Kidney Int*. 2009;76(3):252-256. doi:10.1038/ki.2009.171
234. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
235. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-444. doi:10.1038/nature07205
236. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GAP, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis*. 2003. doi:10.1023/B:AGEN.0000029415.62384.ba

237. Galdiero MR, Garlanda C, Jaillon S, Marone G, Mantovani A. Tumor associated macrophages and neutrophils in tumor progression. *J Cell Physiol.* 2013. doi:10.1002/jcp.24260
238. Ferrone C, Dranoff G. Dual roles for immunity in gastrointestinal cancers. *J Clin Oncol.* 2010. doi:10.1200/JCO.2010.27.9992
239. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. In: *New England Journal of Medicine.* ; 2018. doi:10.1056/NEJMoa1809775
240. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10073):1011-1024. doi:10.1016/S0140-6736(16)32409-6
241. Pacheco-Barcia V, Mondéjar Solís R, France T, et al. A Systemic Inflammation Response Index Could be a Predictive Factor for mFOLFIRINOX in Metastatic Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2019;48(5):e45-e47.
242. Pacheco-Barcia V, Mondéjar Solís R, France T, et al. A systemic inflammation response index (SIRI) correlates with survival and predicts oncological outcome for mFOLFIRINOX therapy in metastatic pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2019. doi:10.1016/j.pan.2019.12.010
243. Geng Y, Zhu D, Wu C, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int Immunopharmacol.* 2018. doi:10.1016/j.intimp.2018.10.002
244. Li S, Xu H, Wang W, et al. The systemic inflammation response index predicts survival and recurrence in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Manag Res.* 2019;11:3327-3337. doi:10.2147/CMAR.S197911
245. Jamieson NB, Denley SM, Logue J, et al. A prospective comparison of the prognostic value of tumor- and patient-related factors in patients undergoing potentially curative surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(8):2318-2328. doi:10.1245/s10434-011-1560-3
246. Recio-Boiles A, Nallagangula A, Veeravelli S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios inversely correlate to clinical and pathologic stage in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Pancreat Cancer.* 2019;2(February):8-8. doi:10.21037/apc.2019.06.01
247. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017. doi:10.1016/S0140-6736(16)32409-6

248. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2395-2406. doi:10.1056/NEJMoa1809775
249. Jomrich G, Gruber ES, Winkler D, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Poor Survival in Pancreatic Cancer Patients Undergoing Resection. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(3):610-618. doi:10.1007/s11605-019-04187-z
250. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. *NCCN Guidel.* 2019. doi:10.3109/9781420021011-21
251. Roffman CE, Buchanan J, Allison GT. Charlson Comorbidities Index. *J Physiother.* 2016;62(3):171. doi:10.1016/j.jphys.2016.05.008
252. Li J, Li Z, Kan H, et al. CA19-9 elevation as an indication to start salvage treatment in surveillance after pancreatic cancer resection. *Pancreatology.* 2019;19(2):302-306. doi:10.1016/j.pan.2019.01.023
253. Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, et al. Full-Dose Gemcitabine and Concurrent Radiotherapy for Unresectable Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(3):801-808. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.12.053
254. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3503-3510. doi:10.1200/JCO.2007.15.8469
255. Humphris JL, Chang DK, Johns AL, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1713-1722. doi:10.1093/annonc/mdr561
256. Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ, et al. Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg.* 2003. doi:10.1001/archsurg.138.9.951
257. Forsmark CE, Lambiase L, Vogel SB. Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9. *Pancreas.* 1994. doi:10.1097/00006676-199411000-00010
258. Nakao A, Oshima K, Nomoto S, et al. Clinical usefulness of CA-19-9 in pancreatic carcinoma. *Semin Surg Oncol.* 1998. doi:10.1002/(SICI)1098-2388(199807/08)15:1<15::AID-SSU4>3.0.CO;2-Z
259. Barton JG, Bois JP, Sarr MG, et al. Predictive and prognostic value of CA 19-9 in resected pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2009. doi:10.1007/s11605-009-0849-z
260. Turrini O, Schmidt CM, Moreno J, et al. Very high serum CA 19-9 levels: A contraindication to pancreaticoduodenectomy? *J Gastrointest Surg.* 2009. doi:10.1007/s11605-009-0916-5

261. Kannagi R. Carbohydrate antigen sialyl Lewis a - Its pathophysiological significance and induction mechanism in cancer progression. *Chang Gung Med J.* 2007.
262. Miyazaki K, Ohmori K, Izawa M, et al. Loss of disialyl Lewis_a, the ligand for lymphocyte inhibitory receptor sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-7 (Siglec-7) associated with increased sialyl Lewis_a expression on human colon cancers. *Cancer Res.* 2004. doi:10.1158/0008-5472.CAN-03-3614
263. Kannagi R, Izawa M, Koike T, Miyazaki K, Kimura N. Carbohydrate-mediated cell adhesion in cancer metastasis and angiogenesis. *Cancer Sci.* 2004. doi:10.1111/j.1349-7006.2004.tb03219.x
264. Kannagi R. Carbohydrate-mediated cell adhesion involved in hematogenous metastasis of cancer. *Glycoconj J.* 1997. doi:10.1023/A:1018532409041
265. Koike T, Kimura N, Miyazaki K, et al. Hypoxia induces adhesion molecules on cancer cells: A missing link between Warburg effect and induction of selectin-ligand carbohydrates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004. doi:10.1073/pnas.0402088101
266. Li S, Lan X, Gao H, et al. Systemic inflammation response index (SIRI), cancer stem cells and survival of localised gastric adenocarcinoma after curative resection. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017. doi:10.1007/s00432-017-2506-3
267. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2005. doi:10.1002/jso.20329
268. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2009. doi:10.1016/j.amjsurg.2007.12.057
269. Smith RA, Ghaneh P, Sutton R, Raraty M, Campbell F, Neoptolemos JP. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet-lymphocyte ratio. *J Gastrointest Surg.* 2008. doi:10.1007/s11605-008-0554-3
270. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2008. doi:10.1016/j.ejso.2007.02.014
271. Tong Z, Liu L, Zheng Y, et al. Predictive value of preoperative peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio for lymph node metastasis in patients of resectable pancreatic neuroendocrine tumors: A nomogram-based study. *World J Surg Oncol.* 2017;15(1):1-9. doi:10.1186/s12957-017-1169-5
272. Mohme M, Riethdorf S, Pantel K. Circulating and disseminated tumour cells-mechanisms of immune surveillance and escape. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017. doi:10.1038/nrclinonc.2016.144
273. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, et al. IFN γ , and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature.* 2001. doi:10.1038/35074122

274. Cheng H, Luo G, Lu Y, et al. The combination of systemic inflammation-based marker NLR and circulating regulatory T cells predicts the prognosis of resectable pancreatic cancer patients. *Pancreatology*. 2016. doi:10.1016/j.pan.2016.09.007
275. Diem S, Schmid S, Krapf M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2017. doi:10.1016/j.lungcan.2017.07.024
276. Chen Y, Jiang W, Xi D, et al. Development and validation of nomogram based on SIRI for predicting the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinomas. *J Investig Med*. 2019. doi:10.1136/jim-2018-000801
277. Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: Beyond the ROC curve. *Clin Chem*. 2008;54(1):17-23. doi:10.1373/clinchem.2007.096529
278. Qi Q, Geng Y, Sun M, Wang P, Chen Z. Clinical implications of systemic inflammatory response markers as independent prognostic factors for advanced pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2015;15(2):145-150. doi:10.1016/j.pan.2014.12.004
279. Xue P, Kanai M, Mori Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Med*. 2014. doi:10.1002/cam4.204
280. Yamaguchi K, Noshiro H, Shimizu S, Morisaki T, Chijiwa K TM. Long-term and short-term survivors after pancreatectomy for pancreatic cancer. *Int Surg*. 200AD;85(71_6):17.
281. Fogar P, Sperti C, Basso D, et al. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: An index of adverse outcome. *Pancreas*. 2006. doi:10.1097/01.mpa.0000188305.90290.50
282. Böhm I, Schild H. Apoptosis: The complex scenario for a silent cell death. *Mol Imaging Biol*. 2003. doi:10.1016/S1536-1632(03)00024-6
283. Kim J, Bae JS. Tumor-associated macrophages and neutrophils in tumor microenvironment. *Mediators Inflamm*. 2016. doi:10.1155/2016/6058147
284. Liang W, Ferrara N. The complex role of Neutrophils in tumor angiogenesis and metastasis. *Cancer Immunol Res*. 2016. doi:10.1158/2326-6066.CIR-15-0313
285. Zhang J, Qiao X, Shi H, et al. Circulating tumor-associated neutrophils (cTAN) contribute to circulating tumor cell survival by suppressing peripheral leukocyte activation. *Tumor Biol*. 2016. doi:10.1007/s13277-015-4349-3
286. Houghton AMG, Rzymkiewicz DM, Ji H, et al. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth. *Nat Med*. 2010. doi:10.1038/nm.2084
287. De Larco JE, Wuertz BRK, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the

- metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. *Clin Cancer Res.* 2004. doi:10.1158/1078-0432.CCR-03-0760
288. Chen HC, Lin HC, Liu CY, et al. Neutrophil elastase induces IL-8 synthesis by lung epithelial cells via the mitogen-activated protein kinase pathway. *J Biomed Sci.* 2004. doi:10.1159/000075288
289. Man YG, Stojadinovic A, Mason J, et al. Tumor-infiltrating immune cells promoting tumor invasion and metastasis: Existing theories. *J Cancer.* 2013. doi:10.7150/jca.5482
290. Inman KS, Francis AA, Murray NR. Complex role for the immune system in initiation and progression of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2014. doi:10.3748/wjg.v20.i32.11160
291. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: Neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg.* 2010. doi:10.1016/j.amjsurg.2009.08.041
292. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2011. doi:10.1038/nrc3004
293. Ebrahimi B, Tucker SL, Li D, Abbruzzese JL, Kurzrock R. Cytokines in pancreatic carcinoma: Correlation with phenotypic characteristics and prognosis. *Cancer.* 2004. doi:10.1002/cncr.20672
294. Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, et al. Levels of Serum Cytokines and Acute Phase Proteins in Patients With Essential and Cancer-Related Thrombocytosis. *Am J Clin Oncol.* 2003. doi:10.1097/01.coc.0000017093.79897.de
295. Klinger MHF, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interf Cytokine Res.* 2002. doi:10.1089/10799900260286623
296. Buegry D, Wenz F, Groden C, Brockmann MA. Tumor-platelet interaction in solid tumors. *Int J Cancer.* 2012. doi:10.1002/ijc.27441
297. Goubran HA, Stakiw J, Radosevic M, Burnouf T. Platelets effects on tumor growth. *Semin Oncol.* 2014. doi:10.1053/j.seminoncol.2014.04.006
298. Bastida E, Almirall L, Ordinas A. Tumor-cell-induced platelet aggregation is a glycoprotein-dependent and lipoxygenase-associated process. *Int J Cancer.* 1987. doi:10.1002/ijc.2910390617
299. Gasic GJ, Gasic TB, Stewart CC. Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1968. doi:10.1073/pnas.61.1.46
300. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008. doi:10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x
301. Goel HL, Mercurio AM. VEGF targets the tumour cell. *Nat Rev Cancer.* 2013.

- doi:10.1038/nrc3627
302. Placke T, Kopp HG, Salih HR. The wolf in sheep's clothing: Platelet-derived "pseudo self" impairs cancer cell "missing self" recognition by NK cells. *Oncoimmunology*. 2012. doi:10.4161/onci.19367
 303. Aliustaoglu M, Bilici A, Ustaalioglu BBO, et al. The effect of peripheral blood values on prognosis of patients with locally advanced gastric cancer before treatment. *Med Oncol*. 2010. doi:10.1007/s12032-009-9335-4
 304. He W, Yin C, Guo G, et al. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. *Med Oncol*. 2013. doi:10.1007/s12032-012-0439-x
 305. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al. Comparison of the prognostic value of inflammation-based prognostic scores in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2012. doi:10.1038/bjc.2012.354
 306. Lee JM, Lee HS, Hyun JJ, et al. Prognostic value of inflammation-based markers in patients with pancreatic cancer administered gemcitabine and erlotinib. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8(7):555-562. doi:10.4251/wjgo.v8.i7.555
 307. House MG, Choti MA. Palliative therapy for pancreatic/biliary cancer. *Surg Clin North Am*. 2005. doi:10.1016/j.suc.2005.01.022
 308. Wang DS, Luo HY, Qiu MZ, et al. Comparison of the prognostic values of various inflammation based factors in patients with pancreatic cancer. *Med Oncol*. 2012;29(5):3092-3100. doi:10.1007/s12032-012-0226-8
 309. Rahma OE, Duffy A, Liewehr DJ, Steinberg SM, Greten TF. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: A comprehensive analysis of published clinical trials. *Ann Oncol*. 2013. doi:10.1093/annonc/mdt166
 310. Kasi A, Middinti A, Cao A, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine nab-paclitaxel for advanced pancreatic cancer: KU Cancer Center experience. *J Clin Oncol*. 2017. doi:10.1200/jco.2017.35.15_suppl.e15744
 311. Maeda O, Yokoyama Y, Yamaguchi J, et al. 233PReal-world experience with FOLFIRINOX and gemcitabine plus nab-paclitaxel in the treatment of pancreatic cancer in Japan. *Ann Oncol*. 2017. doi:10.1093/annonc/mdx660.040
 312. Shahda S, Timms KM, Ibrahim AA, et al. Homologous Recombination Deficiency in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Response to Chemotherapy. *JCO Precis Oncol*. 2018. doi:10.1200/po.17.00087
 313. Wang Y, Camateros P, Cheung WY. A Real-World Comparison of FOLFIRINOX, Gemcitabine Plus nab-Paclitaxel, and Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancers. *J Gastrointest Cancer*. 2019. doi:10.1007/s12029-017-0028-5
 314. Vienot A, Beinse G, Louvet C, et al. Overall Survival Prediction and Usefulness of

- Second-Line Chemotherapy in Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2017. doi:10.1093/jnci/djx037
315. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: Long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015. doi:10.1093/jnci/dju413
 316. Lowery MA, Yu KH, Adel NG, et al. Activity of front-line FOLFIRINOX (FFX) in stage III/IV pancreatic adenocarcinoma (PC) at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). *J Clin Oncol.* 2012. doi:10.1200/jco.2012.30.15_suppl.4057
 317. Stein SM, James ES, Deng Y, et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2016. doi:10.1038/bjc.2016.45
 318. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer Part A.* 1996. doi:10.1016/0959-8049(95)00664-8
 319. Ma C, Bandukwala S, Burman D, et al. Interconversion of three measures of performance status: An empirical analysis. *Eur J Cancer.* 2010. doi:10.1016/j.ejca.2010.06.126
 320. Chiorean EG, Cheung WY, Giordano G, Kim G, Al-Batran SE. Real-world comparative effectiveness of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: a systematic review. *Ther Adv Med Oncol.* 2019. doi:10.1177/1758835919850367
 321. Gresham GK, Wells GA, Gill S, Cameron C, Jonker DJ. Chemotherapy regimens for advanced pancreatic cancer: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer.* 2014. doi:10.1186/1471-2407-14-471
 322. Cartwright TH, Parisi M, Espirito JL, et al. Clinical Outcomes with First-Line Chemotherapy in a Large Retrospective Study of Patients with Metastatic Pancreatic Cancer Treated in a US Community Oncology Setting. *Drugs - Real World Outcomes.* 2018. doi:10.1007/s40801-018-0137-x
 323. Kim S, Signorovitch JE, Yang H, et al. Comparative Effectiveness of nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine vs FOLFIRINOX in Metastatic Pancreatic Cancer: A Retrospective Nationwide Chart Review in the United States. *Adv Ther.* 2018. doi:10.1007/s12325-018-0784-z
 324. Pacheco-Barcia V, France T, Zogopoulos G, et al. P-164Gemcitabine plus nab-paclitaxel versus modified FOLFIRINOX as first line chemotherapy in metastatic pancreatic cancer: A comparison of toxicity and survival. *Ann Oncol.* 2018. doi:10.1093/annonc/mdy151.163
 325. Muranaka T, Kuwatani M, Komatsu Y, et al. Comparison of efficacy and toxicity of

- FOLFIRINOX and gemcitabine with nab-paclitaxel in unresectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2017. doi:10.21037/jgo.2017.02.02
326. Katz MHG, Wang H, Fleming JB, et al. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(4):836-847. doi:10.1245/s10434-008-0295-2.Long-Term
327. Meyers MO, Meszoely IM, Hoffman JP, Watson JC, Ross E, Eisenberg BL. Is reporting of recurrence data important in pancreatic cancer? *Ann Surg Oncol.* 2004. doi:10.1245/ASO.2004.03.040
328. Liu, Hung, Hsueh, et al. Lung Metastases in Patients with Stage IV Pancreatic Cancer: Prevalence, Risk Factors, and Survival Impact. *J Clin Med.* 2019;8(9):1402. doi:10.3390/jcm8091402
329. Downs-Canner S, Zenati M, Boone BA, et al. The indolent nature of pulmonary metastases from ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol.* 2015. doi:10.1002/jso.23943
330. Arnaoutakis GJ, Rangachari D, Laheru DA, et al. Pulmonary Resection for Isolated Pancreatic Adenocarcinoma Metastasis: An Analysis of Outcomes and Survival. *J Gastrointest Surg.* 2011. doi:10.1007/s11605-011-1605-8
331. Halm U, Schumann T, Schiefke I, Witzigmann H, Mössner J, Keim V. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2000;82(5):1013-1016. doi:10.1007/s00477-014-0864-9
332. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, Pour PM. Relationship of Carbohydrate Antigen 19-9 and Lewis Antigens in Pancreatic Cancer. *Cancer Res.* 1987.
333. Stemmler J, Stieber P, Szymala AM, et al. Are serial CA 19-9 kinetics helpful in predicting survival in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin? *Onkologie.* 2003. doi:10.1159/000072980
334. Diaz CL, Cinar P, Hwang J, Ko AH, Tempero MA. CA 19-9 Response. *Am J Clin Oncol.* 2019;42(12):1. doi:10.1097/coc.0000000000000620
335. Fernández A, Salgado M, García A, et al. Prognostic factors for survival with nab-paclitaxel plus gemcitabine in metastatic pancreatic cancer in real-life practice: The ANICE-PaC study. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1-11. doi:10.1186/s12885-018-5101-3
336. Saad ED, Machado MC, Wajsbrodt D, et al. Pretreatment CA 19-9 level as a prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine. *Int J Gastrointest Cancer.* 2002. doi:10.1385/ijgc:32:1:35
337. Petrie HT, Klassen LW, Kay HD. Inhibition of human cytotoxic T lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral blood granulocytes. *J Immunol.* 1985.

338. Fusella F, Seclì L, Busso E, et al. The IKK/NF- κ B signaling pathway requires Morgana to drive breast cancer metastasis. *Nat Commun.* 2017. doi:10.1038/s41467-017-01829-1
339. Walz W, Cayabyab FS. Neutrophil Infiltration and Matrix Metalloproteinase-9 in Lacunar Infarction. *Neurochem Res.* 2017. doi:10.1007/s11064-017-2265-1
340. Tan KW, Chong SZ, Wong FHS, et al. Neutrophils contribute to inflammatory lymphangiogenesis by increasing VEGF-A bioavailability and secreting VEGF-D. *Blood.* 2013. doi:10.1182/blood-2012-11-466532
341. Michael M, Goldstein D, Clarke SJ, et al. Prognostic factors predictive of response and survival to a modified FOLFOX regimen: Importance of an increased neutrophil count. *Clin Colorectal Cancer.* 2006. doi:10.3816/CCC.2006.n.048
342. Cheng H, Long F, Jaiswar M, Yang L, Wang C, Zhou Z. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:1-7. doi:10.1038/srep11026
343. Xiao Y, Xie Z, Shao Z, et al. Prognostic value of postdiagnostic inflammation-based scores in short-term overall survival of advanced pancreatic ductal adenocarcinoma patients. doi:10.1097/MD.00000000000009247
344. Laviron M, Combadière C, Boissonnas A. Tracking monocytes and macrophages in tumors with live imaging. *Front Immunol.* 2019. doi:10.3389/fimmu.2019.01201
345. Huang C, Li Z, Li N, et al. Interleukin 35 Expression Correlates With Microvessel Density in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, Recruits Monocytes, and Promotes Growth and Angiogenesis of Xenograft Tumors in Mice. *Gastroenterology.* 2018. doi:10.1053/j.gastro.2017.09.039
346. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2011. doi:10.1038/nri3070
347. Peranzoni E, Zilio S, Marigo I, et al. Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity and subset definition. *Curr Opin Immunol.* 2010. doi:10.1016/j.coi.2010.01.021
348. Ogino S, Nowak JA, Hamada T, et al. Integrative analysis of exogenous, endogenous, tumour and immune factors for precision medicine. *Gut.* 2018. doi:10.1136/gutjnl-2017-315537
349. Ropponen KM, Eskelinen MJ, Lipponen PK, Alhava E, Kosma VM. Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. *J Pathol.* 1997. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199707)182:3<318::AID-PATH862>3.0.CO;2-6
350. Park HS, Lee HS, Park JS, et al. Prognostic scoring index for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res Treat.* 2016;48(4):1253-1263. doi:10.4143/crt.2015.400
351. Gargiulo P, Dietrich D, Herrmann R, et al. Predicting mortality and adverse events in patients with advanced pancreatic cancer treated with palliative gemcitabine-based

- chemotherapy in a multicentre phase III randomized clinical trial: the APC-SAKK risk scores. *Ther Adv Med Oncol*. 2019. doi:10.1177/1758835918818351
352. Jiang L, Luan Y, Miao X, et al. Platelet releasate promotes breast cancer growth and angiogenesis via VEGF-integrin cooperative signalling. *Br J Cancer*. 2017. doi:10.1038/bjc.2017.214
353. Menter DG, Kopetz S, Hawk E, et al. Platelet “first responders” in wound response, cancer, and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2017. doi:10.1007/s10555-017-9682-0
354. Imtiaz F, Shafique K, Mirza S, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012;5(1):2. doi:10.1186/1755-7682-5-2
355. Formica V, Morelli C, Ferroni P, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio helps select metastatic pancreatic cancer patients benefitting from oxaliplatin. *Cancer Biomarkers*. 2016;17(3):335-345. doi:10.3233/CBM-160645
356. Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol*. 2012. doi:10.1038/nri3175
357. Tassi E, Gavazzi F, Albarello L, et al. Carcinoembryonic Antigen-Specific but Not Antiviral CD4+ T Cell Immunity Is Impaired in Pancreatic Carcinoma Patients. *J Immunol*. 2008. doi:10.4049/jimmunol.181.9.6595
358. Feig C, Gopinathan A, Neesse A, Chan DS, Cook N, Tuveson DA. The pancreas cancer microenvironment. *Clin Cancer Res*. 2012. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-3114
359. Salazar-Onfray F, López MN, Mendoza-Naranjo A. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007. doi:10.1016/j.cytogfr.2007.01.015
360. Fearon KCH, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: Mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab*. 2012. doi:10.1016/j.cmet.2012.06.011
361. Szkandera J, Gerger A, Liegl-Atzwanger B, et al. The lymphocyte/monocyte ratio predicts poor clinical outcome and improves the predictive accuracy in patients with soft tissue sarcomas. *Int J Cancer*. 2014;135(2):362-370. doi:10.1002/ijc.28677
362. Schwartz LH, Litière S, De Vries E, et al. RECIST 1.1 - Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016. doi:10.1016/j.ejca.2016.03.081
363. Xiao Y, Xie Z, Shao Z, et al. Prognostic value of postdiagnostic inflammation-based scores in short-term overall survival of advanced pancreatic ductal adenocarcinoma patients. :1-5.
364. Stocken DD, Hassan AB, Altman DG, et al. Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2008. doi:10.1038/sj.bjc.6604568
365. Yi JH, Lee J, Park SH, et al. A prognostic model to predict clinical outcomes with first-line gemcitabine-based chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Oncology*. 2011.

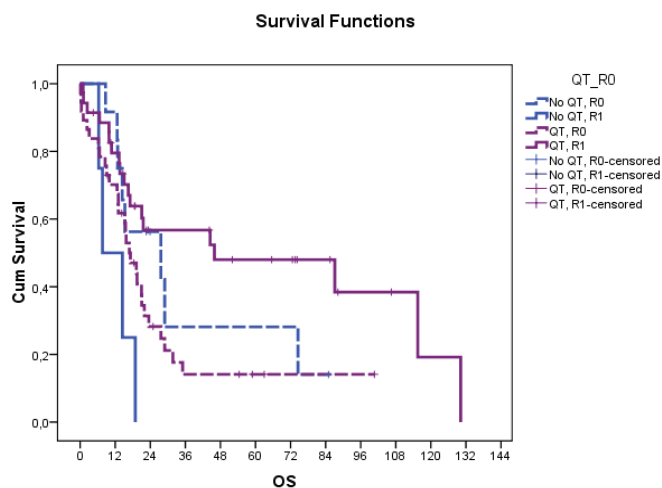
- doi:10.1159/000328449
366. Mazumdar M, Glassman JR. Prognostic Variables: Categorizing a Prognostic Variable: Review of Methods, Code for Easy Implementation and Applications to Decision-Making about Cancer Treatments. In: *Tutorials in Biostatistics, Statistical Methods in Clinical Studies.* ; 2005. doi:10.1002/0470023678.ch2a
 367. Ong SL, Sachdeva A, Garcea G, et al. Elevation of carbohydrate antigen 19.9 in benign hepatobiliary conditions and its correlation with serum bilirubin concentration. *Dig Dis Sci.* 2008. doi:10.1007/s10620-008-0289-8
 368. Xing H, Wang J, Wang Y, et al. Diagnostic value of CA 19-9 and carcinoembryonic antigen for pancreatic cancer: A meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/8704751
 369. Tanaka T, Ikeda M, Okusaka T, et al. Prognostic factors in Japanese patients with advanced pancreatic cancer treated with single-agent gemcitabine as first-line therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2008. doi:10.1093/jjco/hyn098
 370. Papadoniou N, Kosmas C, Gennatas K, et al. Prognostic factors in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic pancreatic adenocarcinoma: A retrospective analysis. *Anticancer Res.* 2008.
 371. Haas M, Heinemann V, Kullmann F, et al. Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: Results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013. doi:10.1007/s00432-012-1371-3
 372. Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heinemann V. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology.* 2006. doi:10.1159/000094888
 373. Hang J, Xue P, Yang H, et al. Pretreatment C-reactive protein to albumin ratio for predicting overall survival in advanced pancreatic cancer patients. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-9. doi:10.1038/s41598-017-03153-6
 374. Ferri MJ, Saez M, Figueras J, et al. Improved pancreatic adenocarcinoma diagnosis in jaundiced and non-jaundiced pancreatic adenocarcinoma patients through the combination of routine clinical markers associated to pancreatic adenocarcinoma Pathophysiology. *PLoS One.* 2016. doi:10.1371/journal.pone.0147214
 375. Yasue M, Sakamoto J, Teramukai S, et al. Prognostic values of Preoperative and postoperative CEA and CA19.9 levels in Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 1994. doi:10.1097/00006676-199411000-00011
 376. Hostetter RB, Augustus LB, Mankarious R, et al. Carcinoembryonic antigen as a selective enhancer of colorectal cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst.* 1990. doi:10.1093/jnci/82.5.380

377. Grierson P, Lim KH, Amin M. Immunotherapy in gastrointestinal cancers. *J Gastrointest Oncol.* 2017;8(3):474-484. doi:10.21037/jgo.2017.05.01
378. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34. doi:10.1056/NEJMoa1504030

9. ANEXOS.....

9.2. MATERIAL SUPLEMENTARIO

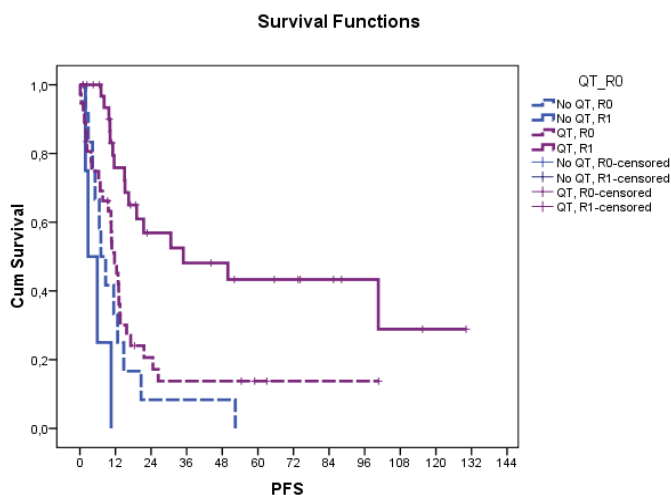
9.2.1 FIGURAS CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE



	Supervivencia Global		
	Mediana (meses)	Límite Inferior	Límite Superior
No QT, R0	27,6	,0	55,9
No QT, R1	7,6	,0	15,6
QT, R0	16,8	11,7	21,9
QT, R1	45,9	,0	111,7

	Tiempo (meses)	Supervivencia Global		
		Eventos acumulados	Función de Supervivencia	Intervalo de Confianza 95%
No QT, R0	6 meses	0	100%	
	12 meses	1	92%	54% - 99%
	24 meses	5	56%	24% - 79%
No QT, R1	6 meses	0	100%	
	12 meses	2	50%	6% - 84%
	24 meses	4		
QT, R0	6 meses	6	84%	67% - 92%
	12 meses	11	70%	53% - 82%
	24 meses	25	28%	14% - 44%
QT, R1	6 meses	3	91%	76% - 97%
	12 meses	7	80%	62% - 90%
	24 meses	14	57%	38% - 72%

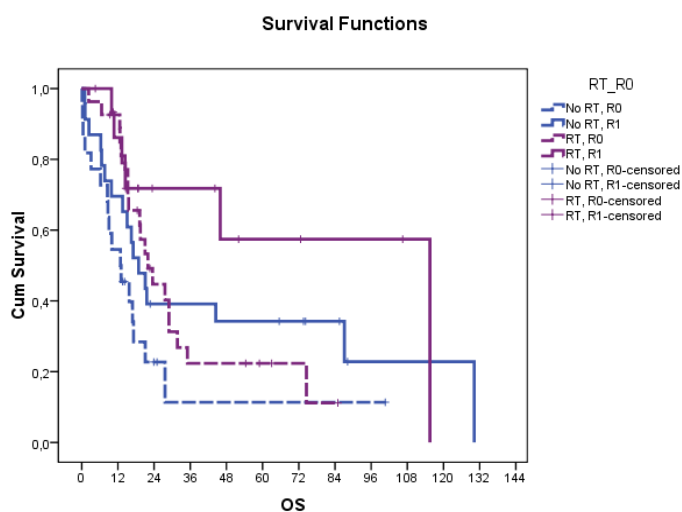
Figura Suplemento 1. La curva de Kaplan-Meier ilustra la supervivencia global (SG) de los pacientes con cáncer de páncreas resecable incluidos en el estudio según el estado de los márgenes en la pieza quirúrgica (margen libre: R0; margen afecto: R1) y si recibieron o no tratamiento con quimioterapia adyuvante (QT).



Supervivencia Libre de Enfermedad			
	Mediana (meses)	Límite Inferior	Límite Superior
No QT, R0	7,1	3,4	10,7
No QT, R1	2,8	,0	6,7
QT, R0	11,7	9,1	14,3
QT, R1	34,9	,0	75,3

	Tiempo (meses)	Supervivencia Libre de Progresión			
		Eventos acumulados	Función de Supervivencia	Intervalo de Confianza 95%	
No QT, R0	6 meses	4	67%	34%	86%
	12 meses	8	33%	10%	59%
	24 meses	11	8%	1%	31%
No QT, R1	6 meses	3	25%	1%	67%
	12 meses	4			
	24 meses	4			
QT, R0	6 meses	9	75%	57%	86%
	12 meses	18	48%	31%	64%
	24 meses	27	21%	9%	36%
QT, R1	6 meses	0	100%		
	12 meses	7	76%	56%	88%
	24 meses	12	57%	37%	73%

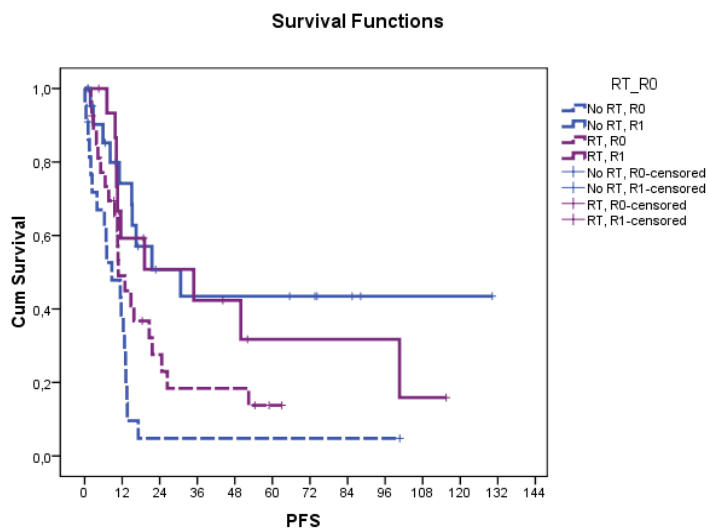
Figura Suplemento 2. La curva de Kaplan-Meier ilustra la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los pacientes con cáncer de páncreas resecable incluidos en el estudio según el estado de los márgenes en la pieza quirúrgica (margen libre: R0; margen afecto: R1) y si recibieron o no tratamiento quimioterápico adyuvante (QT).



Supervivencia global			
	Mediana (meses)	Límite Inferior	Límite superior
No RT, R0	12,8	5,6	20,1
No RT, R1	18,9	11,7	26,1
RT, R0	22,0	15,8	28,2
RT, R1	115,5		

	Tiempo	SG		
		Eventos acumulados	Función de Supervivencia	Intervalo de Confianza 95%
No RT, R0	6 meses	5	77%	54% - 90%
	12 meses	10	55%	32% - 72%
	24 meses	16	23%	7% - 43%
No RT, R1	6 meses	3	87%	65% - 96%
	12 meses	7	70%	47% - 84%
	24 meses	14	39%	20% - 58%
RT, R0	6 meses	1	96%	76% - 99%
	12 meses	2	93%	74% - 98%
	24 meses	14	45%	25% - 63%
RT, R1	6 meses	0	100%	
	12 meses	2	86%	55% - 96%
	24 meses	4	72%	41% - 88%

Figura Suplemento 3. La curva de Kaplan-Meier ilustra la supervivencia global (SG) de los pacientes con cáncer de páncreas resecable incluidos en el estudio según el estado de los márgenes en la pieza quirúrgica (margen libre: R0; margen afecto: R1) y si recibieron o no tratamiento con radioterapia (RT).



	SLE		
	Mediana	Límite Inferior	Límite Superior
No RT, R0	8,7	2,0	15,4
No RT, R1	30,7	5,6	55,7
RT, R0	10,8	7,0	14,5
RT, R1	34,9	,0	71,7

	Tiempo	SLE			
		Eventos acumulados	Función de Supervivencia	Intervalo de Confianza 95%	
No RT, R0	6 meses	7	67%	43%	83%
	12 meses	13	38%	18%	58%
	24 meses	20	5%	0%	20%
No RT, R1	6 meses	3	85%	61%	95%
	12 meses	5	74%	48%	88%
	24 meses	9	51%	26%	71%
RT, R0	6 meses	6	77%	56%	89%
	12 meses	13	49%	29%	67%
	24 meses	18	28%	12%	46%
RT, R1	6 meses	0	100%		
	12 meses	6	59%	31%	79%
	24 meses	7	51%	23%	73%

Figura Suplemento 4. La curva de Kaplan-Meier ilustra la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los pacientes con cáncer de páncreas resecable incluidos en el estudio según el estado de los márgenes en la pieza quirúrgica (margen libre: R0; margen afecto: R1) y si recibieron o no tratamiento con radioterapia (RT).

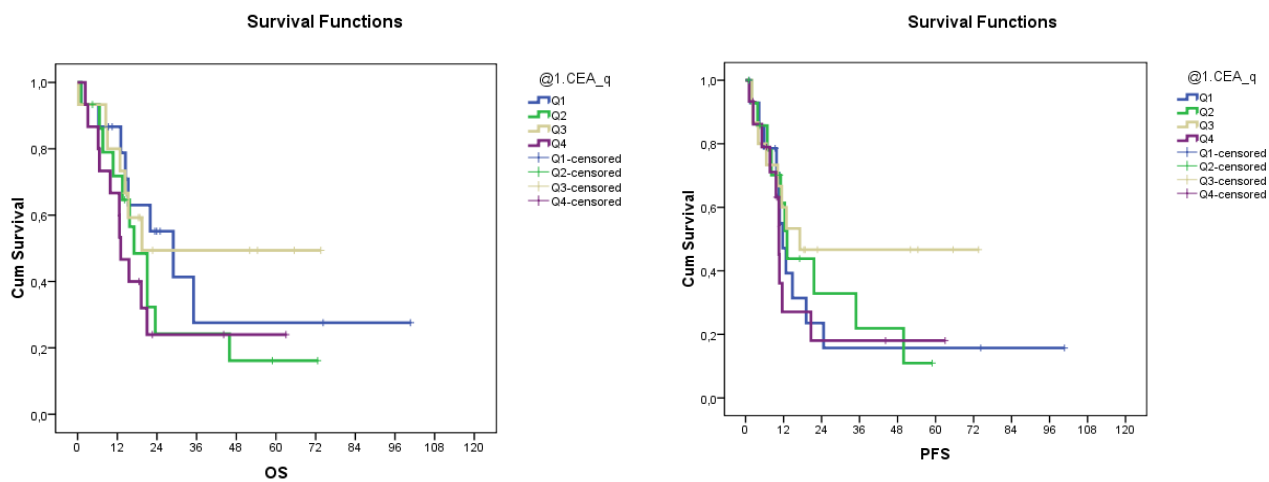


Figura Suplemento 5. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) del CEA por cuartiles.

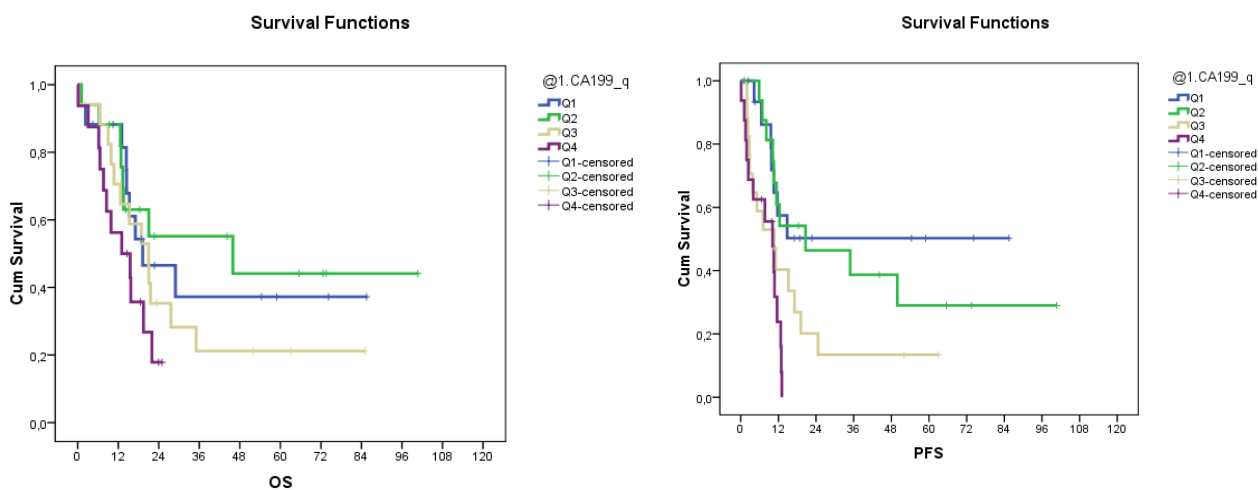


Figura Suplemento 6. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) del CA 19-9 por cuartiles.

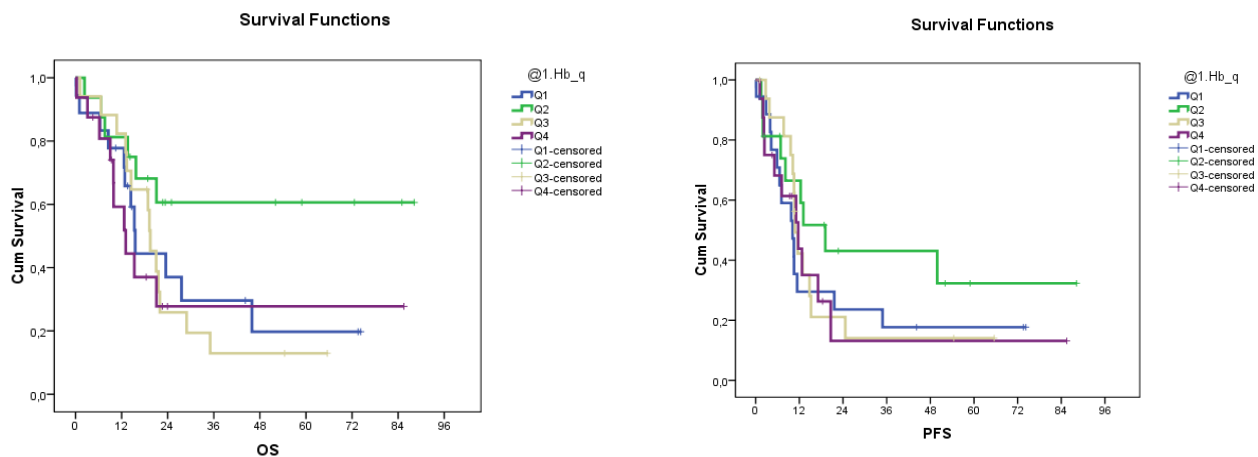


Figura Suplemento 7. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de la hemoglobina por cuartiles.

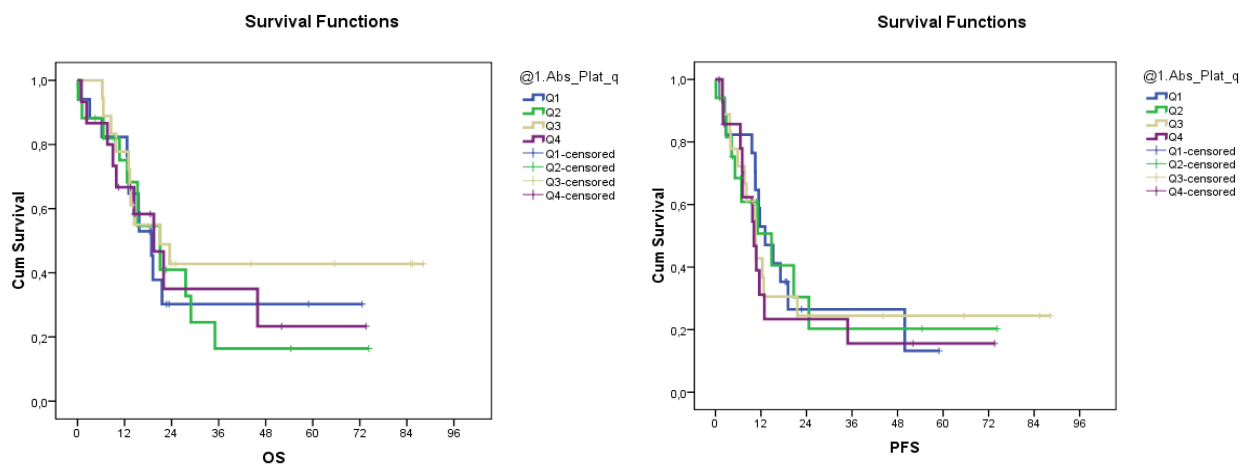


Figura Suplemento 8. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de las plaquetas por cuartiles.

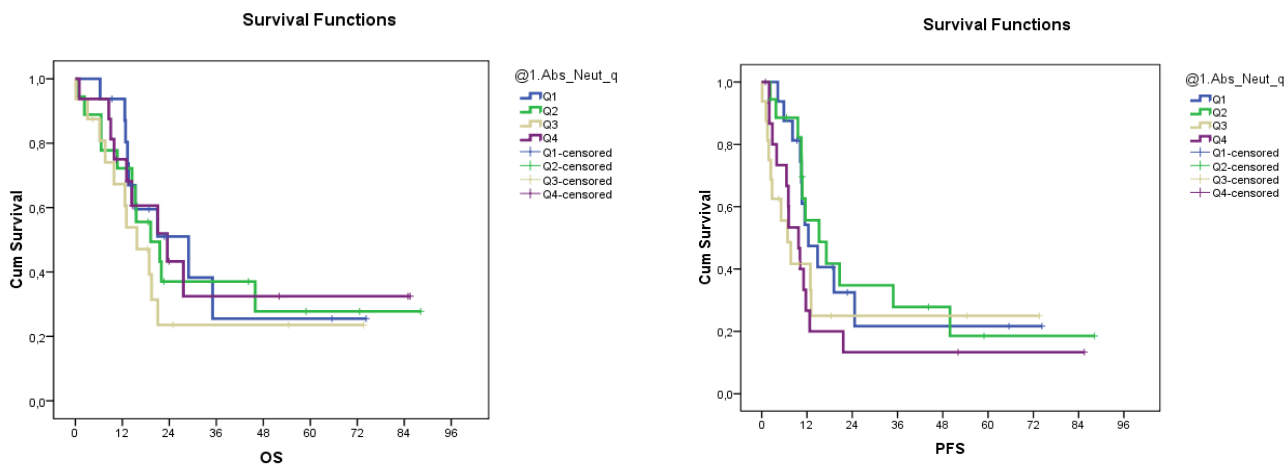


Figura Suplemento 9. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los neutrófilos por cuartiles.

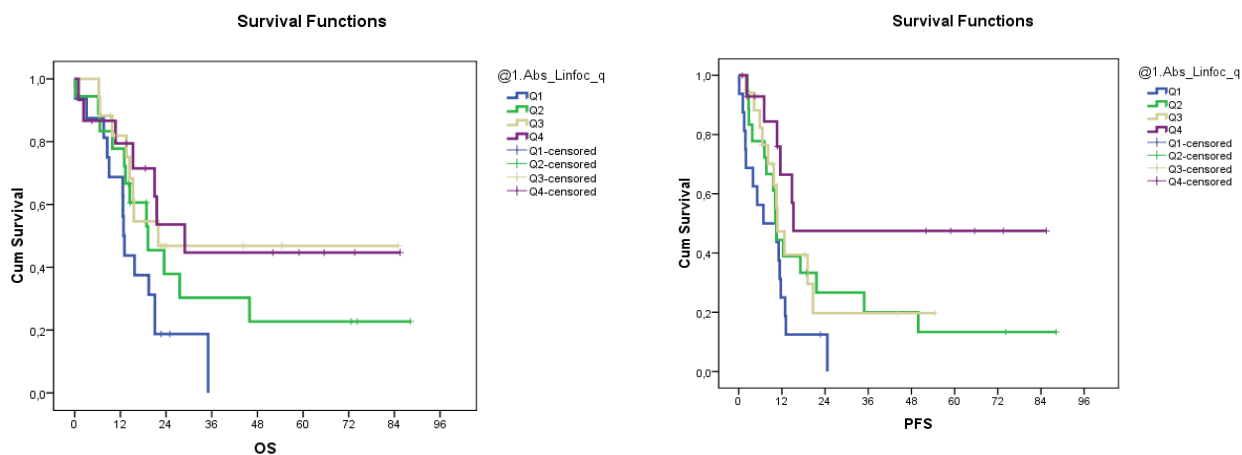


Figura Suplemento 10. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los linfocitos por cuartiles.

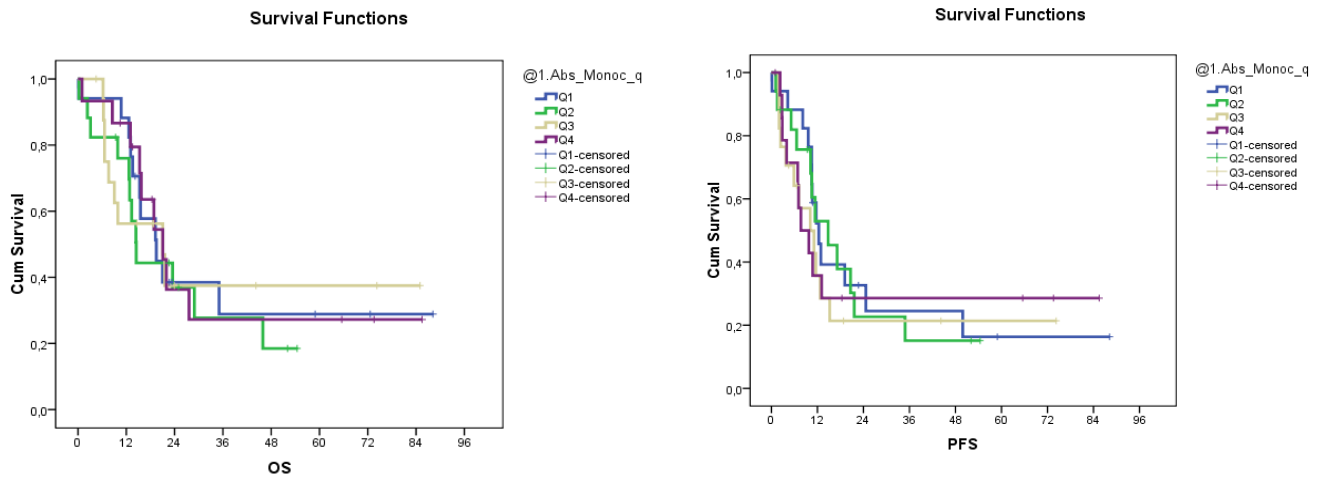


Figura Suplemento 11. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los monocitos por cuartiles.

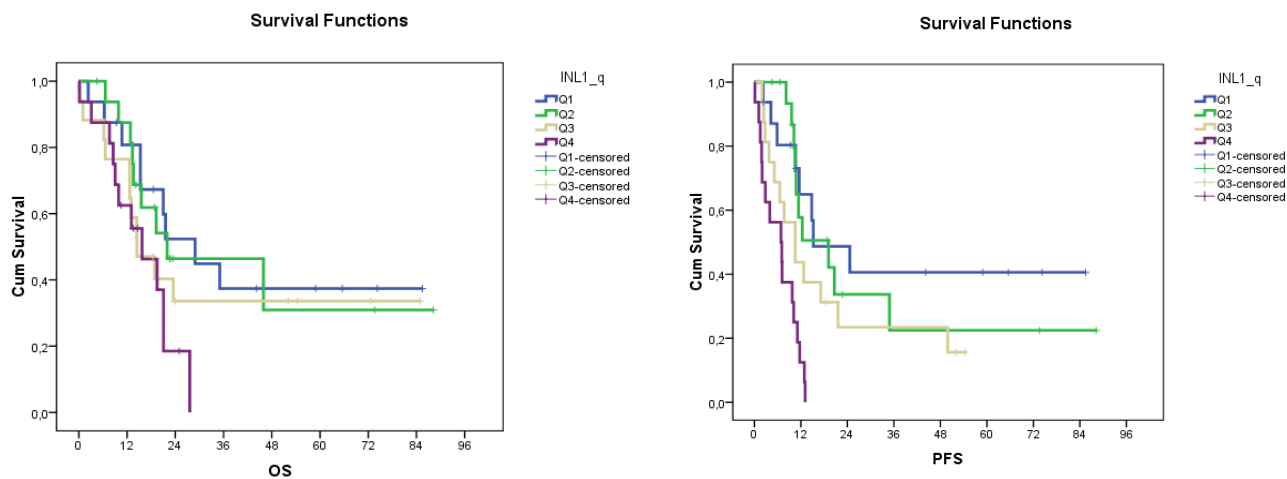


Figura Suplemento 12. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG -izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE-derecha) del Índice Neutrófilo-Linfocito (INL) por cuartiles.

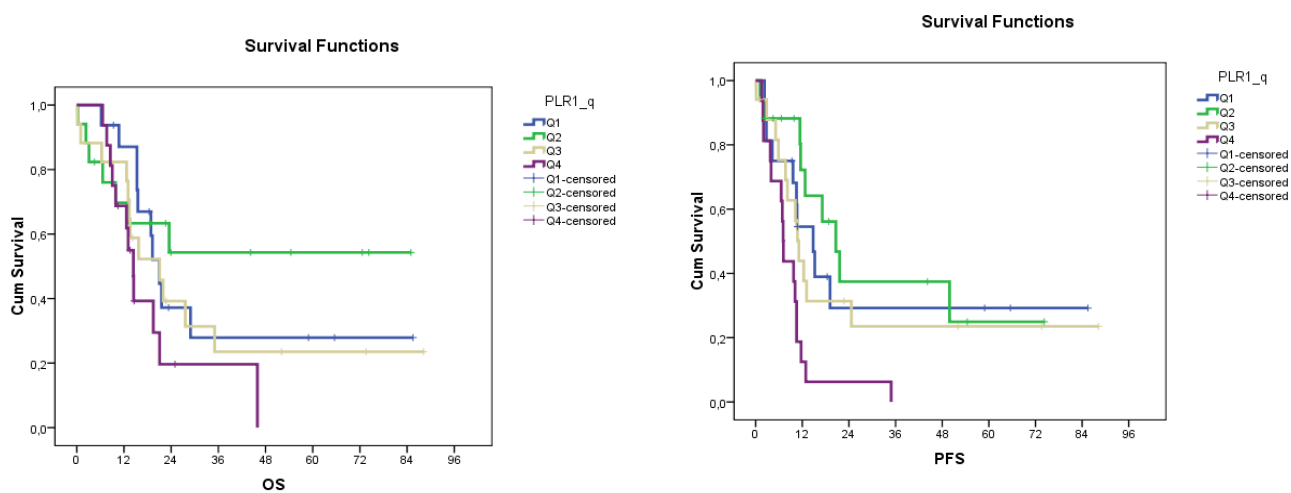


Figura Suplemento 13. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG-izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE-derecha) del IPL por cuartiles.

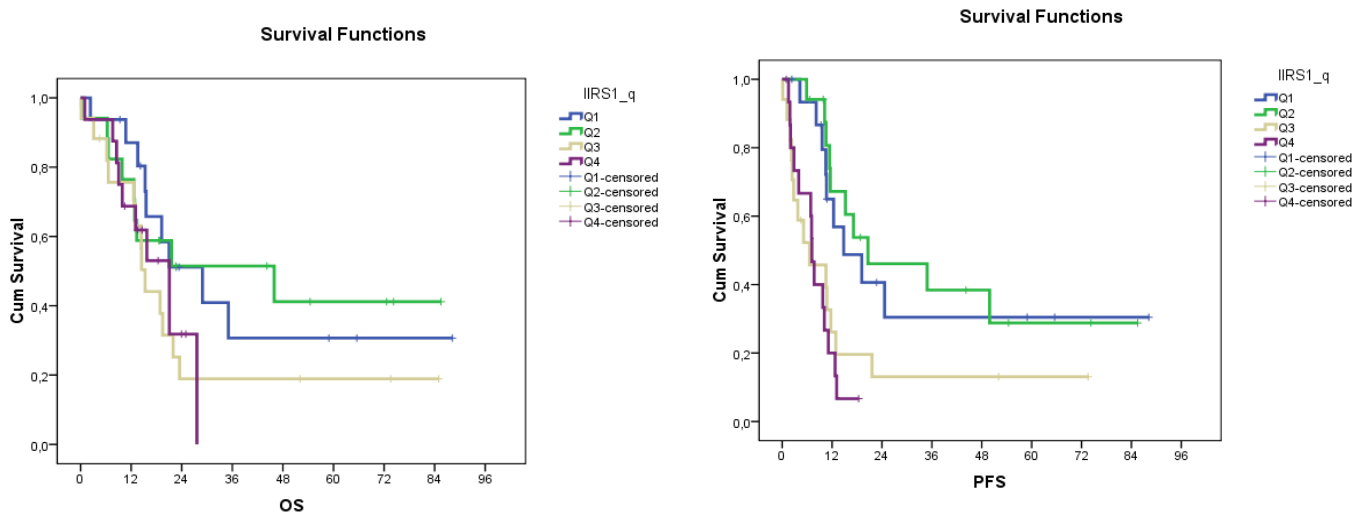
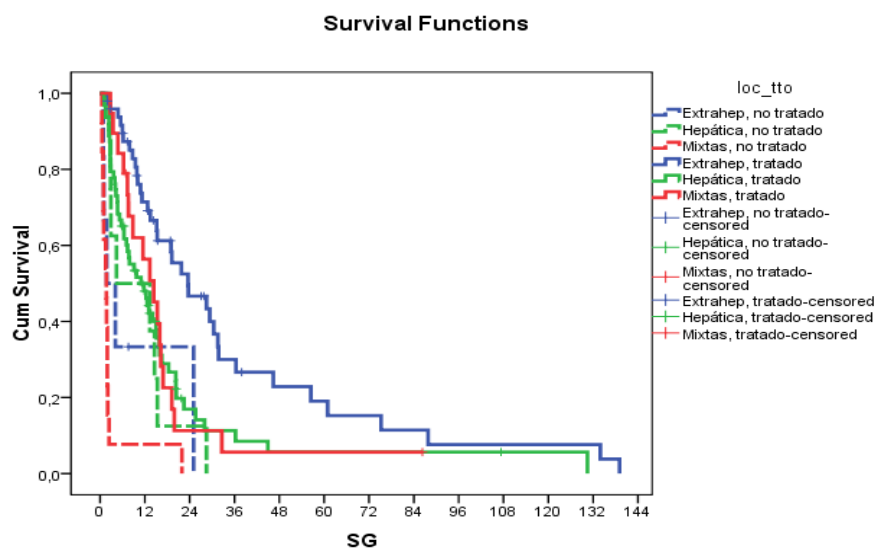


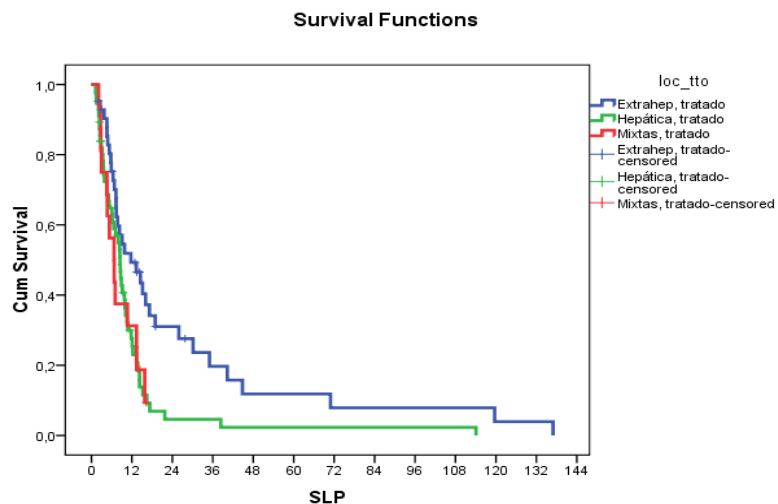
Figura Suplemento 14. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG-izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE-derecha) del IRIS por cuartiles.

9.2.2. FIGURAS CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO



	Tiempo	Eventos acumulados	Función de Supervivencia	Intervalo de Confianza 95%	
Extrahepáticas, no tratado	6 meses	4	33%	5%	68%
	12 meses	4	33%	5%	68%
	24 meses	4	33%	5%	68%
Hepáticas, no tratado	6 meses	4	50%	15%	77%
	12 meses	4	50%	15%	77%
	24 meses	7	13%	1%	42%
Mixtas, no tratado	6 meses	12	8%	0%	29%
	12 meses	12	8%	0%	29%
	24 meses	13	.	.	.
Extrahepáticas, tratado	6 meses	5	89%	77%	95%
	12 meses	13	71%	56%	82%
	24 meses	22	47%	31%	61%
Hepáticas, tratado	6 meses	22	65%	52%	75%
	12 meses	32	48%	35%	60%
	24 meses	46	17%	8%	29%
Mixtas, tratado	6 meses	3	84%	59%	95%
	12 meses	8	56%	31%	75%
	24 meses	16	11%	2%	30%

Figura Suplemento 15. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global (SG) en función de la localización de las metástasis al diagnóstico.



	Tiempo	Eventos acumulados	Función de Supervivencia	Intervalo de Confianza 95%	
Extrahepáticas, tratado	6 meses	11	77%	62%	86%
	12 meses	23	50%	35%	64%
	24 meses	30	32%	19%	47%
Hepáticas, tratado	6 meses	22	63%	50%	74%
	12 meses	41	27%	16%	40%
	24 meses	51	6%	2%	16%
Mixtas, tratado	6 meses	7	63%	38%	80%
	12 meses	12	35%	15%	56%
	24 meses	15			

Figura Suplemento 16. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (SLP) en función de la localización de las metástasis al diagnóstico.

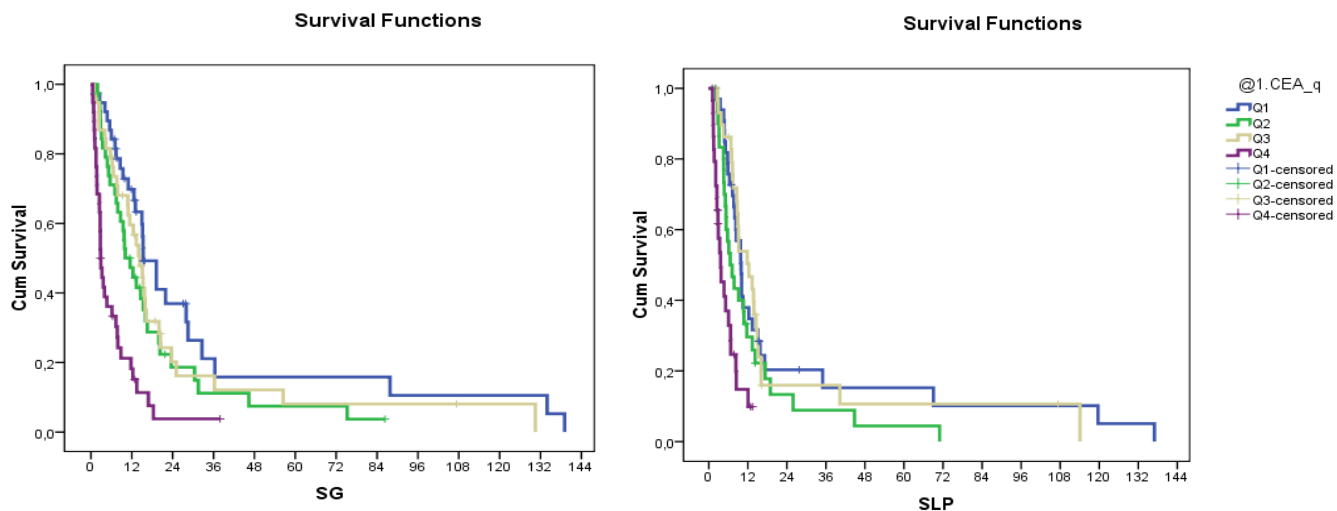


Figura Suplemento 17. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) del CEA por cuartiles.

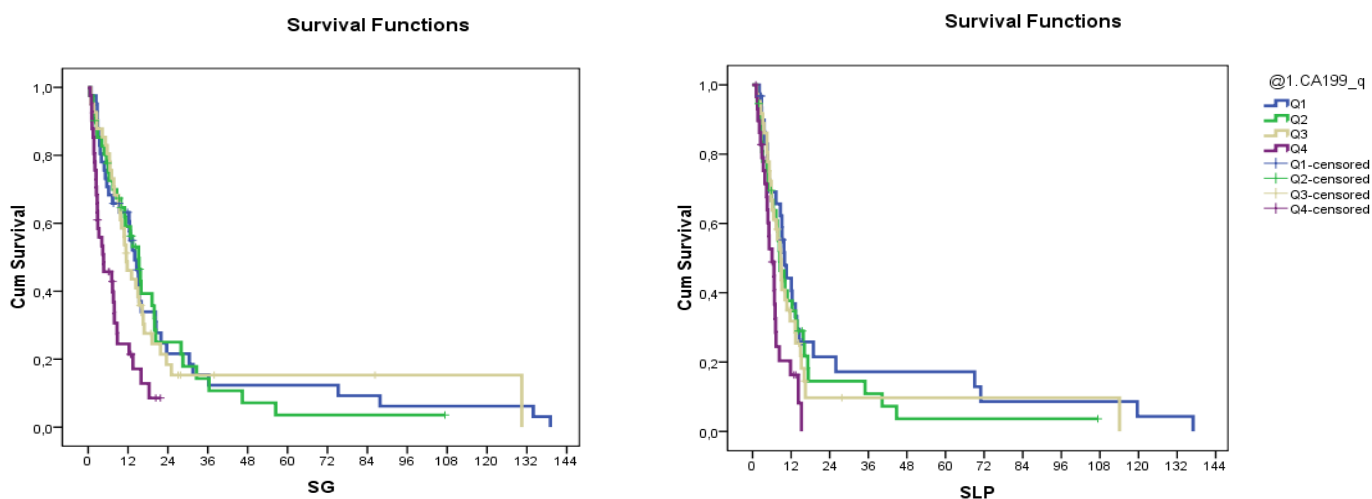


Figura Suplemento 18. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) del CA 19-9 por cuartiles.

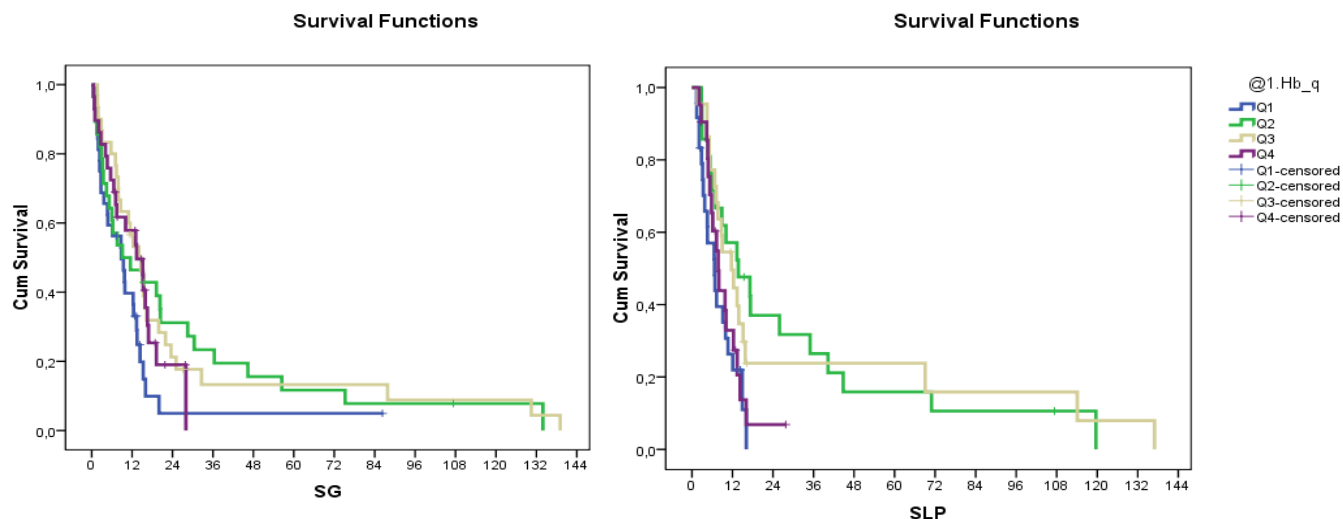


Figura Suplemento 19. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de la hemoglobina por cuartiles.

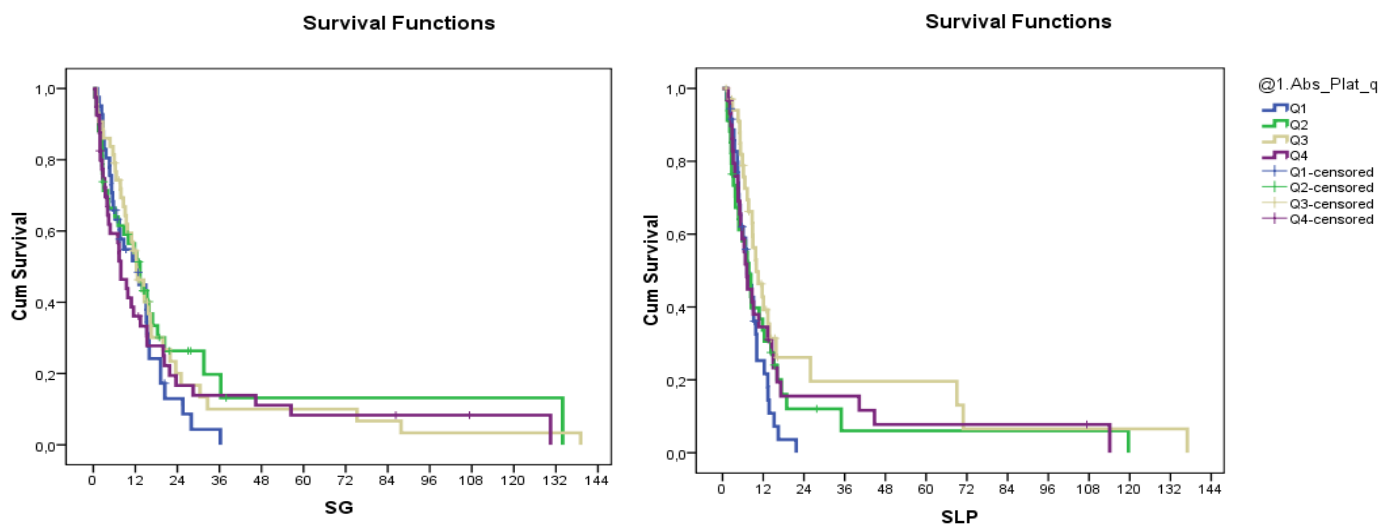


Figura Suplemento 20. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de las plaquetas por cuartiles.

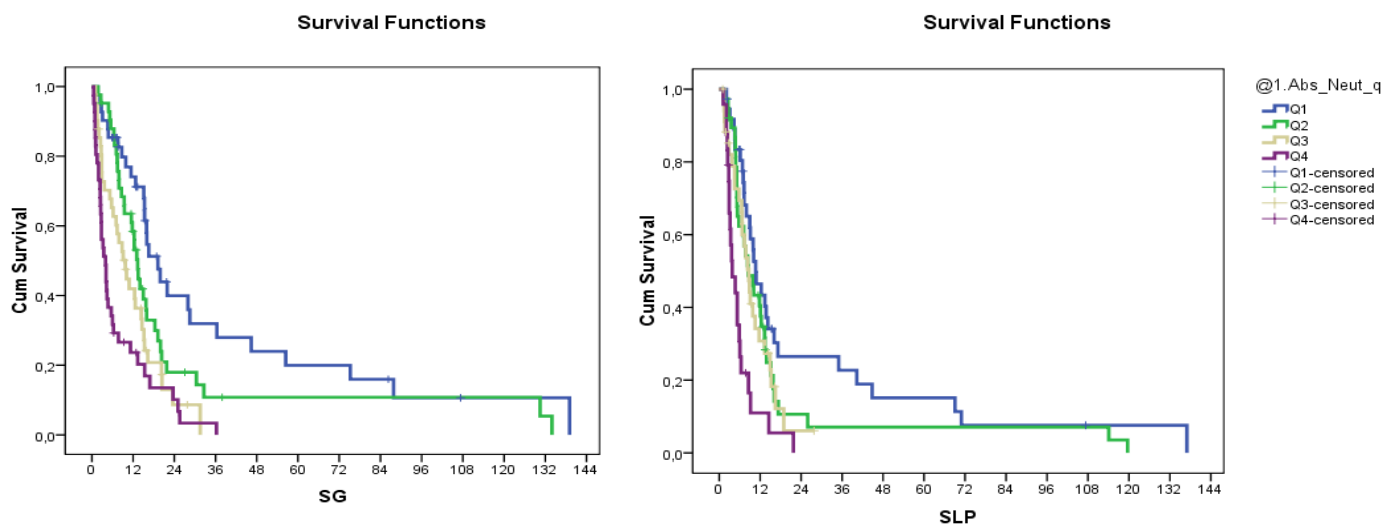


Figura Suplemento 21. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de los neutrófilos por cuartiles.

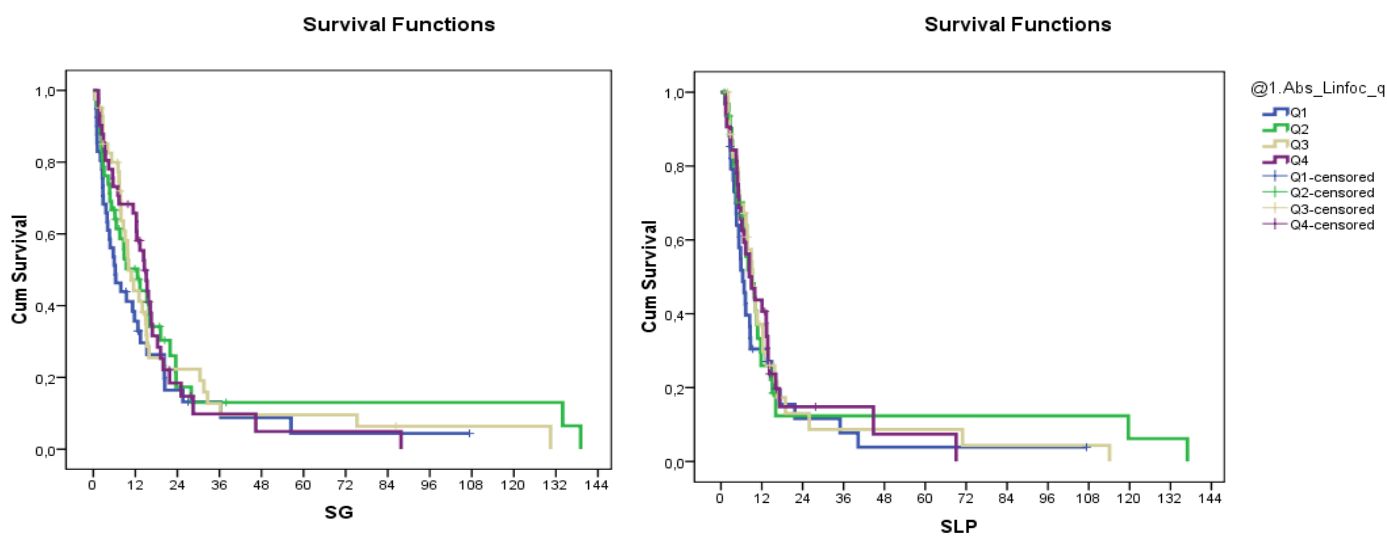


Figura Suplemento 22. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de los linfocitos por cuartiles.

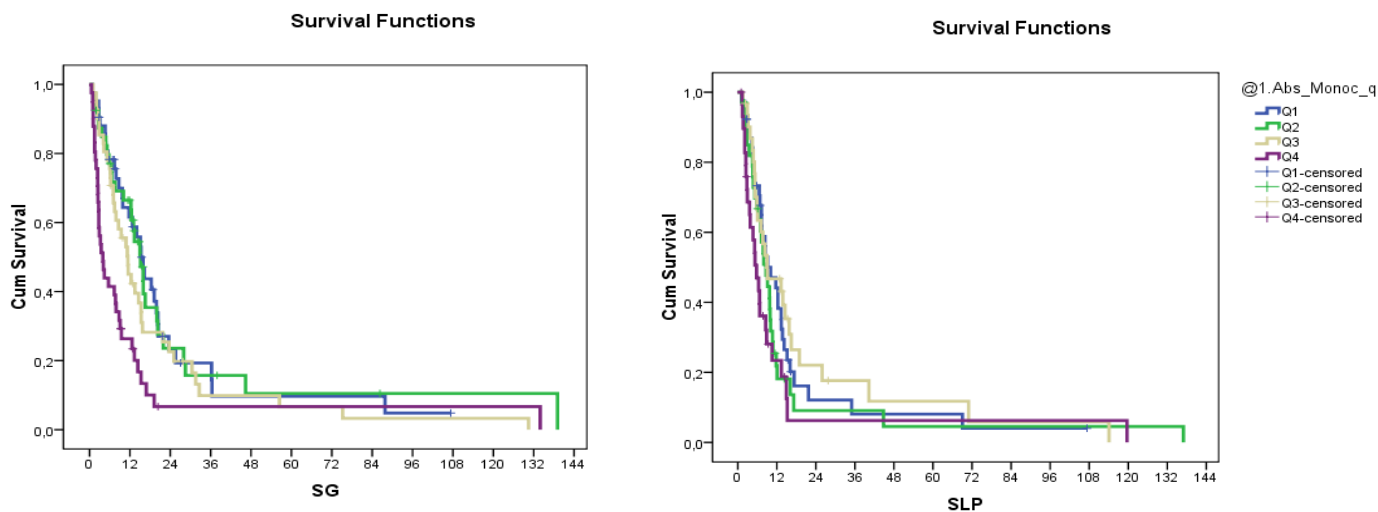


Figura Suplemento 23. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de los monocitos por cuartiles.

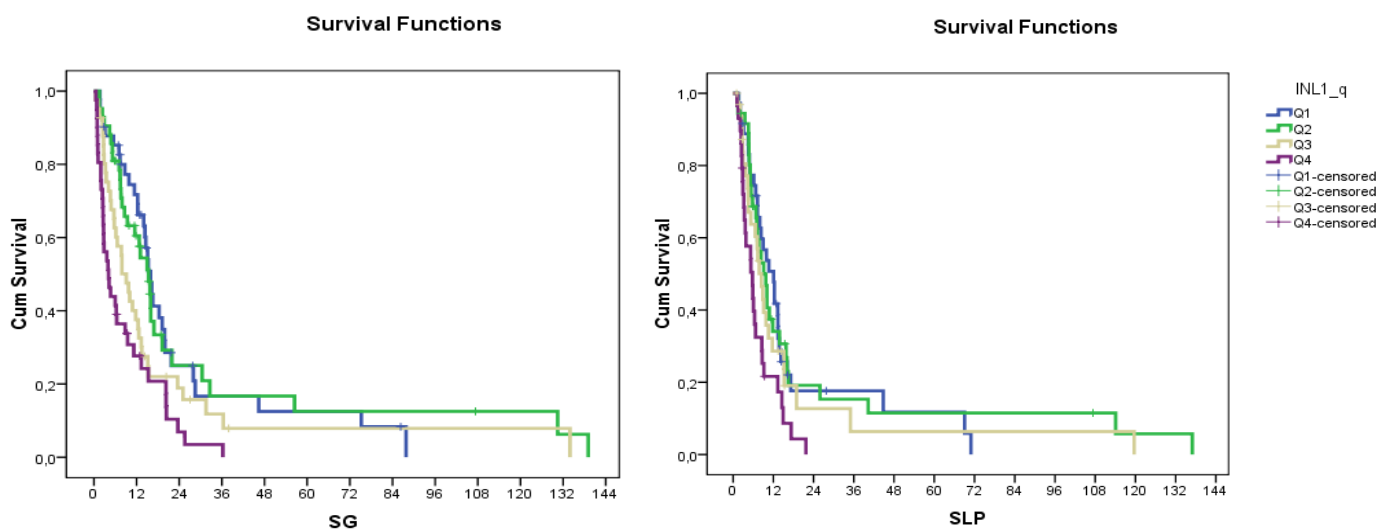


Figura Suplemento 24. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG -izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP-derecha) del Índice Neutrófilo-Linfocito (INL) por cuartiles.

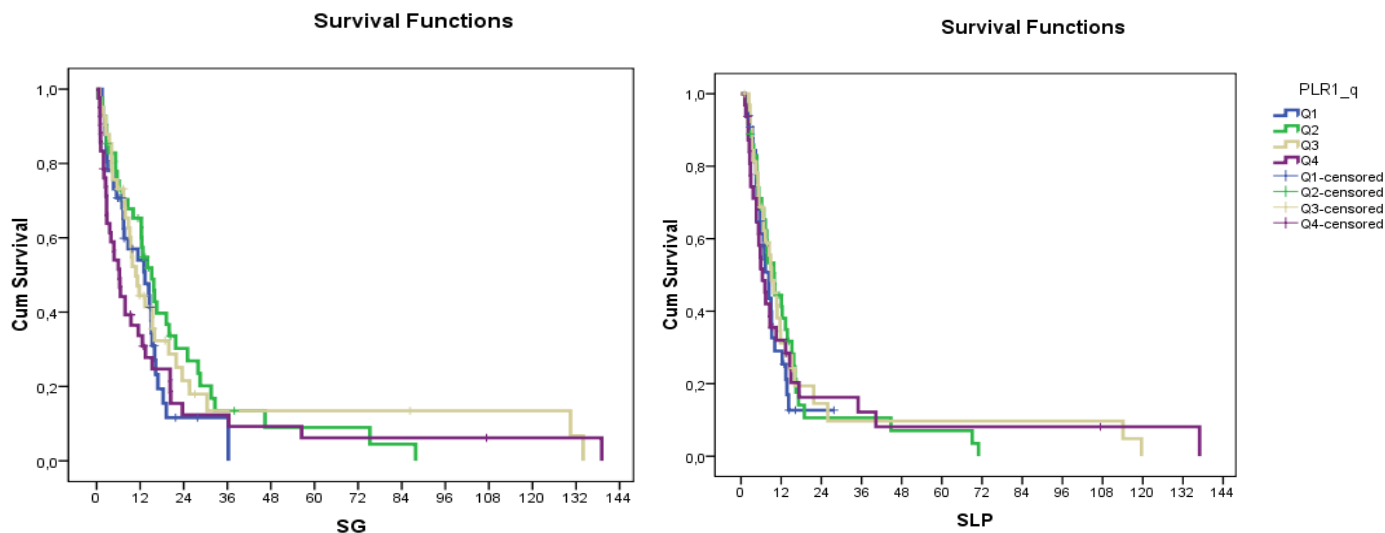


Figura Suplemento 25. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG-izquierda) y la supervivencia libre de progresión (SLP-derecha) del IPL por cuartiles.

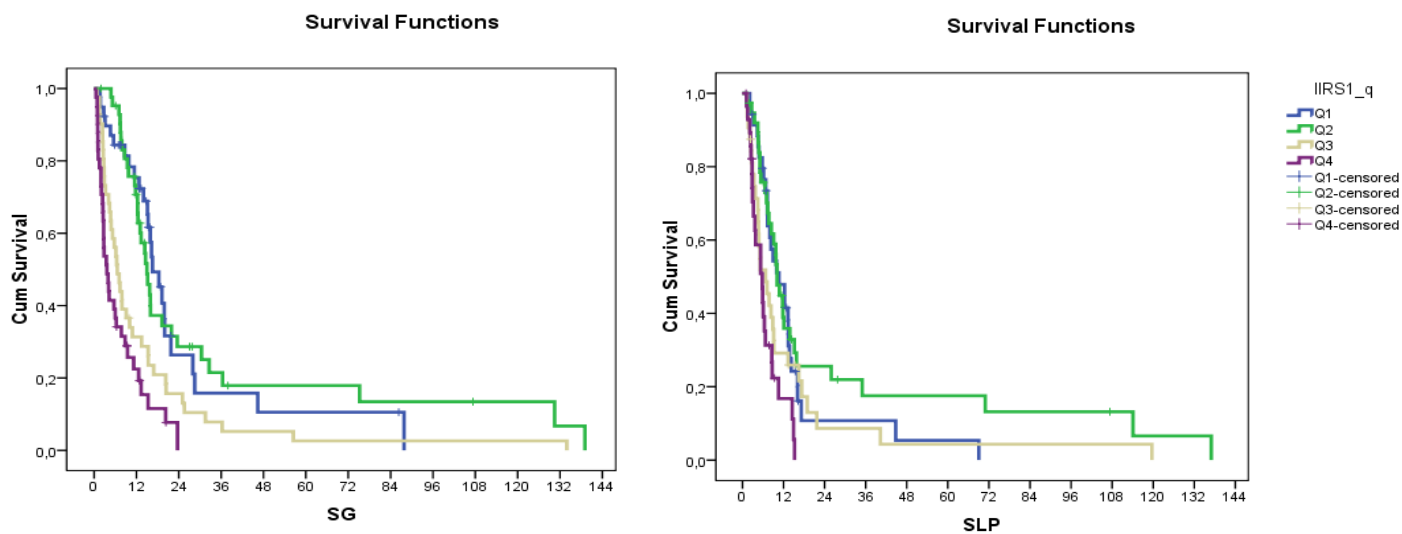


Figura Suplemento 26. Curvas de Kaplan Meier para valorar la relación con la supervivencia global (SG-izquierda) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE-derecha) del IRIS por cuartiles.

9.3 PARTICIPACIÓN CIENTÍFICA

9.3.1. PUBLICACIONES INDEXADAS

1. Predictors of unknown cancer in patients with ischemic stroke. S Quintas, J Rogado, P Gullon, **V Pacheco-Barcia**, J Dotor Garcia-Soto, G Reig-Rosselló, R Mondejar, R Colomer, J Vivancos. *J Neurooncol*. 2018 May; 137(3): 551-557.
2. Skeletal Muscle and Solitary Bone Metastases from Malignant Melanoma: Multimodality Imaging and Oncological Outcome. Gómez-León N*, **Pacheco-Barcia V***, Ballesteros A, Fraga J, Colomer R, Frieria A. *Melanoma Research*: December 2018 – Volume 28 – Issue 6 – p562-570. Doi: 10.1097/CMR.0000000000000466.
3. Immune-related adverse events (irAEs) predict the therapeutic efficacy of an anti-PD-1 antibody in cancer patients. Rogado J, Sánchez-Torres J, Romero-Laorden N, Ballesteros A, **Pacheco-Barcia V**, Ramos-Leví A, Lorenzo A, Gullón P, Donnay O, Adrados M, Costas P, Mondéjar R, Colomer R. *European Journal of Cancer*: March 2019 – Volume 109 – p21-27. Doi: 10.1016/j.ejca.2018.10.014.
4. **Relacionado con el proyecto de la Tesis Doctoral:** A Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) could be a predictive factor for mFOLFIRINOX in Metastatic Pancreatic Cancer. **Pacheco-Barcia V**, Mondéjar R, France T, Asselah J, Donnay O, Zogopoulos G, Bouganim N, Guo K, Rogado J, Martín E, Alcindor T, Colomer R. *Pancreas* 2019 May/Jun; 48(5):e45-e47.
5. Safety and Oncological Outcomes of Bevacizumab therapy in advanced colorectal cancer and self-expandable metal stents. **Pacheco-Barcia V**, Mondéjar R, Martínez-Sáez O, Longo F, Moreno JA, Rogado J, Donnay O, Santander C, Carrato A, Colomer R. *Clinical Colorectal Cancer Journal*. 2019 Jun 8. Pii: S1533-0028(19)30005-2. Doi: 10.1016/j.clcc.2019.05.009.
6. **Relacionado con el proyecto de la Tesis Doctoral:** A Systemic Inflammation Response Index (SIRI) correlates with survival and predicts oncological outcome for mFOLFIRINOX therapy in metastatic Pancreatic Cancer. **Pacheco-Barcia V**, Mondéjar R, France T, Asselah J, Donnay O, Zogopoulos G, Bouganim N, Guo K, Rogado J, Martín E, Alcindor T, Colomer R. *Pancreatology*. 2020 Mar;20(2):254-264. doi: 10.1016/j.pan.2019.12.010.

7. Effect of excess weight and immune-related adverse events on the efficacy of cancer immunotherapy with anti-PD-1 antibodies. Rogado J, Romero-Laorden N, Sanchez-Torres JM, Ramos-Levi AM, **Pacheco-Barcia V**, Ballesteros AI, Arranz R, Lorenzo A, Gullón P, Garrido A, Serra López-Matencio JM, Donnay O, Adrados M, Costas P, Aspa P, Alfranca A, Mondejar R, Colomer R. *Oncoimmunology*, 9:1, 1751548.

9.3.2. COMUNICACIONES PUBLICADAS

1. Safety of Self-Expandable Metal Stents (SEMS) or Emergency Surgery for Acute Malignant Colonic Obstruction in patients treated with Bevacizumab. **Pacheco-Barcia V**, Mondéjar R, Martínez-Sáez O, Longo F, Bermejo E, Moreno JA, Marín C, Correa A, Maqueda R, Rogado J, García de Paredes A, Rodríguez de Santaigo E, Pachón V, Ferreiro R, Rodríguez M, Carrato A, Donnay O, Martín E, Santander C, Colomer R.” Publication only ASCO Congress 2018. June 2018. Chicago, USA. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr e15505).

2. Safety of self-expandable metal stents (SEMS) or emergency surgery for acute colonic obstruction in metastatic colon cancer patients treated with bevacizumab. **Pacheco-Barcia V**, Mondéjar R, Martínez-Sáez O, Longo F, Bermejo E, Moreno JA, Marín C, Correa A, Maqueda R, Rogado J, García de Paredes A, Rodríguez de Santiago E, Pachón V, Ferreiro R, Rodríguez M, Carrato A, Donnay O, Martín E, Santander C, Colomer R. Presented as Poster Discussion at World Gastrointestinal Cancer Congress 2018. Barcelona, Spain. June 2018. Published in the *Annals of Oncology* Abstract Book, Volume 29, Issue suppl_5, 1 June 2018, mdy150.015.

3. **Relacionado con el proyecto de la Tesis Doctoral:** Gemcitabine plus Nab-Paclitaxel versus modified FOLFIRINOX as first line chemotherapy in metastatic pancreatic cancer: A comparison of Toxicity and Survival. **Pacheco-Barcia V**, France T, Zogopoulos G, Bouganim N, Donnay O, Alcindor T, Mondejar R, Guo K, Martín E, Colomer R, Asselah J. Poster presentation at World Gastrointestinal Cancer Congress 2018. Barcelona, Spain. June 2018. *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_5, 1 June 2018, mdy151.163.

4. The impact of primary tumor location in patients with resected colorectal liver metastasis. **Pacheco-Barcia V**, Donnay O, Mondéjar R, Serrano R, Martín E, Del Campo L, Rogado J, Vera B, Ballesteros A, Colomer R. Poster presentation at World Gastrointestinal Cancer Congress 2018. Barcelona, Spain. June 2018. *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_5, 1 June 2018, mdy151.280.

5. Safety and outcomes of self-expandable metal stents (SEMS) versus emergency surgery for acute colonic obstruction in metastatic colon cancer patients treated with Bevacizumab. **Pacheco-Barcia V**, Mondéjar R, Martínez-Sáez O, Longo F, Bermejo E, Moreno JA, Marín C, Correa A, Maqueda R, Rogado J, García de Paredes A, Rodríguez de Santiago E, Pachón V, Ferreiro R, Rodríguez M, Carrato A, Donnay O, Martín E, Santander C, Colomer R. Poster

presentation at ESMO 2018 Congress. Munich, Germany. October 2018. *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_8, 1 October 2018, mdy281.126.

6. Immune-related adverse events (irAEs) predict therapeutic efficacy of an anti-PD1 antibody in cancer patients. Rogado J, Romero N, Sánchez Torres J, Ballesteros A, **Pacheco-Barcia V**, Arranz R, Mondéjar R, Gullón P, Lorenzo A, Colomer R. Poster presentation at ESMO 2018 Congress. Munich, Germany. October 2018. *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_8, 1 October 2018, mdy281.126.

7. Association of efficacy of anti-PD1 immunotherapy in patients with advanced cancer with immune-related adverse events (irAEs). Rogado J, Romero-Laorden N, Sanchez Torres JM, **Pacheco-Barcia V**, Ballesteros A, Ramos-Levi A, Arranz R, Lorenzo A, Gullón P, Garrido A, Serra JM, Donnay O, Adrados M, Costas P, Aspa J, Alfranca A, Fenor de la Maza MD, Mondéjar R, Colomer R. Publication only ASCO Congress 2019. Chicago, USA. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstract e14064).

8. **Relacionado con el proyecto de la Tesis Doctoral:** A Systemic Inflammation Response Index (SIRI) correlates with survival and could be a Predictive Factor for mFOLFIRINOX in Metastatic Pancreatic Cancer (PC). **Pacheco-Barcia V**, Mondéjar R, France T, Asselah J, Donnay O, Zogopoulos G, Martin E, Alcindor T, Colomer R. (ESMO) 2019. *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue suppl_5, October 2019.

9. Oncological Outcome and Safety of Bevacizumab (BV) Therapy in Patients with Occlusive Colon Cancer and Self-Expandable Metal Stents (SEMS). **Pacheco-Barcia V**, Mondéjar R, Martínez-Sáez O, Longo F, Moreno Monteagudo JA, Rogado J, Donnay O, Santander C, Carrato A, Colomer R. ESMO 2019. *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue suppl_5, October 2019.

10. Excess weight and efficacy of anti-PD-1 antibodies in advanced cancer patients. Rogado J, Romero-Laorden N, Sanchez-Torres JM, Ramos-Levi A, **Pacheco-Barcia V**, Ballesteros Garcia A, Arranz R, Lorenzo A, Gullón P, A. Garrido, J.M. Serra, O. Donnay, M. Adrados, P. Costas, J. Aspa, A. Alfranca, R. Mondejar, R. Colomer Bosch. ESMO 2019. *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue suppl_5, October 2019.

11. **Relacionado con el proyecto de la Tesis Doctoral:** The Systemic Inflammation Response Index (SIRI) predicts oncological outcome and correlates with tumor burden in metastatic pancreatic cancer. **Pacheco-Barcia V**, France T, Asselah J, Mondéjar R, Romero-Laorden N,

Zogopoulos G, Serrano R, Donnay O, Rogado J, Del Campo L, Martinez E, Martin E, Arlanzón C, Guo K, Ochoa P, Alcindor T, Barrena G, Colomer R. ASCO Congres 2020. Journal of Clinical Oncology Volume 38, Issue_15_suppl.

12. Primary tumor location impacts oncological outcome of patients with resected colorectal liver metastases. **Pacheco-Barcia V**, Vera B, Garrido A, Donnay O, Mondéjar R, Serrano R, Martin E, Colomer R. Abstract book of the ESMO Virtual Congress 2020. Ann Oncol 2020 September 31 (Suppl 4).

13. **Relacionado con el proyecto de la Tesis Doctoral:** The Systemic Inflammation Response Index (SIRI) is a prognostic factor that correlates with tumor burden in advanced pancreatic cancer. **Pacheco-Barcia V**, France T, Asselah J, Mondéjar R, Romero-Laorden N, Zogopoulos G, Serrano R, Donnay O, Rogado J, Del Campo L, Martínez E, Arlanzón C, Ochoa P, Guo K, Alcindor T, Barrena G, Colomer R. Ann Oncol 2020 September 31 (Suppl 4). Abstract book of the ESMO Virtual Congress 2020.

9.3.3. COMUNICACIONES PRESENTADAS EN CONGRESOS NACIONALES

9.3.3.1 Comunicación Oral

1. Niveles elevados de Fibrinógeno como predictores del desarrollo de cáncer tras un infarto isquémico cerebral. Rogado J, **Pacheco-Barcia V**, Mondéjar R, Fenor de la Maza MD, Obispo B, Quintas S, Dotor J, Gullón P, Vivancos J, Colomer R. Presentado en el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica 2018. Septiembre 2018.

2. Toma de decisión compartida entre paciente y oncólogo médico sobre la conveniencia de tratamiento adyuvante. Hernández R, Jiménez-FonseCa P, Muñoz M, Ramchandani A, García S, Magem M, **Pacheco V**, Calderón C, Jara C, Carmona-Bayonas A. Presentado en el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica 2018. Septiembre 2018.

3. El optimismo y el apoyo social como factores que contribuyen a la espiritualidad en los pacientes con cáncer que inician quimioterapia. Prada P, Calderon C, Gómez D, Fernández Montes A, Antoñanzas Basa M, Manzano Fernández A, Asensio Martínez E, **Pacheco-Barcia V**, Castelo B, Hernando Polo S, Rogado J, Valero ARbizu M, García Carrasco M, Muñoz Sánchez M, Hernández R, Contreras D, Lorente Estellés D, Carmona-Bayonas A, Jiménez Fonseca P. Comunicación oral O-42 en cuidados continuos y trombosis.

4. Impacto de la pandemia COVID19 en la población +MIR de Oncología Médica (Proyecto +MIR onCOVID19). Jiménez Labaig P, Obispo B, **Pacheco-Barcia V**, Paez D, Quilez A, Quintanar T, Sánchez M, Sanchez D, Sesma A, Tarazona N, Fernández A, Elez E. Aceptado como Comunicación Oral en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2020 Virtual.

9.3.3.2 Póster Discutido

1. Índice de Inflamación y Respuesta Sistémica (IIRS): Factor pronóstico del Cáncer de Páncreas reseccable. **Pacheco-Barcia V**, Mondéjar R, Donnay O, Serrano R, Martin E, Colomer R. Seleccionado para el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2019. Octubre 2019.

2. Exceso de peso y eficacia al tratamiento anti-PD1 en cáncer avanzado. Rogado J, Romero-Laorden N, Sanchez Torres JM, **Pacheco-Barcia V**, Lorenzo A, Gullón P, Garrido A, Ballesteros AI, Mondéjar R, Colomer R. Seleccionado para el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2019. Octubre 2019.

3. **Relacionado con el proyecto de la Tesis Doctoral:** Índice de Inflamación y Respuesta Sistémica (IIRS): Factor Pronóstico del Cáncer de Páncreas Resecable. **Pacheco-Barcia V**, Mondejar R, Donnay O, Serrano R, Martin E, Colomer R. Congreso SEOM. Octubre 2019.

4. Calidad de vida, estado emocional y pacientes con un cáncer avanzado irresecable vs cáncer resecado. Antoñanzas Basa M, Manzano Fernández A, Asensio Martínez E, Fernández Montes A, Gómez D, Contreras D, Castelo B, Hernando Polo S, Rogado J, Valero Arbizu M, García Carrasco M, **Pacheco-Barcia V**, Cano Jiménez A, Vidal Cassinello N, Muñoz Sanchez MM, Castillo A, Carmona-Bayonas A, García García T, Calderón C, Jimenez Fonseca P. Poster destacado PD046 en el congreso virtual SEOM 2020 que se celebrará 19-23 de Octubre 2020.

5. Impacto en la calidad de vida y síntomas emocionales de la toxicidad de pacientes con cáncer de colon que reciben tratamiento adyuvante con oxaliplatino: análisis de clases latentes. Gómez D, Antoñanzas Basa M, Fernández Montes A, Manzano Fernández A, Asensio Martínez E, Rogado J, Valero Arbizu M, **Pacheco-Barcia V**, Castelo B, Hernando Polo S, García Carrasco M, Piera Molons N, Gómez Camacho MN, Cano Jiménez A, Cárdenas Quesada N, González Moya M, Vidal Cassinello N, García García T, Calderón C, Jiménez Fonseca P. Poster destacado PD-53 en el congreso virtual SEOM 2020 celebrado Octubre 2020.

9.3.3.3 Póster Presentado

1. Quimiorradioterapia concomitante con Cisplatino (CDDP) o Cetuximab para el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado. **Pacheco-Barcia V**, Rogado J, Vera B, Cruz-Conde A, Barbosa A, Zylberberg I, Bilbao N, Colomer R, Mondéjar R, Ballesteros A.” Poster (P.DIG-13). Presentado en el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2018. Madrid, Septiembre 2018.

2. Seguridad de las Prótesis Metálicas Autoexpandibles (PAMs) versus cirugía urgente para la obstrucción intestinal maligna en pacientes tratados con Bevacizumab (BV). **Pacheco-Barcia V**, Mondejar R, Martínez-Sáez O, Longo F, Moreno JA, Bermejo E, Donnay O, Rodríguez de Santiago E, Carrato A, Colomer R. (P.DIG-53) Presentado en el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2018. Madrid, Septiembre 2018.

3. **Relacionado con el proyecto de la Tesis Doctoral:** Gemcitabina más Nab-Paclitaxel versus FOLFIRINOX modificado como primera línea de quimioterapia en el cáncer de páncreas metastásico: una comparación de la toxicidad y supervivencia. **Pacheco-Barcia V**, France T, Donnay O, Asselah J, Zogopoulos G, Martín E, Guo K, Rogado J, Colomer R, Mondéjar R. (P.DIG-286) Presentado en el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2018. Madrid, Septiembre 2018.

4. **Relacionado con el proyecto de la Tesis Doctoral:** Un Índice de Respuesta Inflamatoria Sistémica (IIRS) se correlaciona con la supervivencia en cáncer de páncreas metastásico. **Pacheco-Barcia V**, Mondéjar R, France T, Donnay O, Zogopoulos G, Rogado J, Martín E, Bouganim N, Asselah J, Colomer R. (P.DIG-301) Presentado en el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2018. Madrid, Septiembre 2018.

5. Estudio retrospectivo y comparativo de la eficacia y tolerabilidad en la práctica clínica diaria de los tres inhibidores de la tirosina quinasa (ITKs) de EGFR aprobados como primera línea de tratamiento para carcinoma no microcítico de pulmón (CPNCP) con mutación activadora EGFR. Rogado J, **Pacheco-Barcia V**, Serra J, Fenor de la Maza MD, Toquero P, Ballesteros A, Mondéjar R, Donnay O, Colomer R, Sánchez-Torres J. Presentado en el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2018. Madrid, Septiembre 2018.

6. Influyen las líneas previas recibidas a Nivolumab, en el intervalo libre de progresión conseguido en pacientes con carcinoma no microcítico pulmonar (CPNCP)? Rogado J, Fenor de la Maza MD, **Pacheco-Barcia V**, Vera B, Toquero P, Mondéjar R, Ballesteros A, Donnay O, Colomer R, Sánchez-Torres J. Presentado en el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2018. Madrid, Septiembre 2018.

7. **Relacionado con el proyecto de la Tesis Doctoral:** Un Índice de Inflamación y Respuesta Sistémica (IIRS) tiene un Impacto en la Supervivencia y podría ser un Factor Predictivo de Respuesta al Tratamiento con mFOLFIRINOX en el Cáncer de Páncreas Metastásico. **Pacheco-Barcia V**, Mondéjar R, France T, Asselah J, Donnay O, Zogopoulos G, Martin E, Alcindor T, Colomer R. Seleccionado para el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2019. Octubre 2019.

8. Seguridad del Bevacizumab (BV) en Pacientes con Cáncer de Colon Obstructivo y Prótesis Metálica Auto-Expandible (PMA). **Pacheco-Barcia V**, Mondéjar R, Martínez-Sáez O, Longo F, Moreno Monteagudo JA, Rogado J, Donnay O, Santander C, Carrato A, Colomer R. Seleccionado para el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2019. Octubre 2019.

9. Impacto del tumor primario en la supervivencia de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon (MHCC) resecables. **Pacheco-Barcia V**, Vera B, Garrido A, Donnay O, Mondéjar R, Toquero P, Serrano R, di Martino M, Del Campo L, Romero-Laorden N, Martin E, Ballesteros A, Colomer R. Aceptado como Poster Digital (ePoster-130) en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2020 Virtual.

10. **Relacionado con el proyecto de la Tesis Doctoral:** Índice de Inflamación y Respuesta Sistémica (IIRS): Factor pronóstico asociado a la carga tumoral del cáncer de páncreas avanzado. **Pacheco-Barcia V**, France T, Asselah J, Mondéjar R, Donnay O, Zogopoulos G, Guo K, Martin E, Del Campo L, Bouganim N, Colomer R. Aceptado como Poster Digital (ePoster-130) en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2020 Virtual.

11. Relación pronóstica en la presencia de mutación en la vía RAS/MSI en carcinoma de colon con metástasis hepáticas subsidiarias de cirugía. Vera B, **Pacheco-Barcia V**, Garrido A, Mondéjar R, Donnay O, Mendez E, Toquero P, Martin E, Di Martino M, Serrano R, Ballesteros A, Costas P, Sanchez JM, Romero N, Hernández B, Lopez MP, Fox B, Colomer R. Aceptado

como Poster Digital en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2020 Virtual.

9.3.4. COMUNICACIONES PRESENTADAS EN CONGRESOS INTERNACIONALES

9.3.4.1 Comunicación oral

1. Melanoma Musculoskeletal Metastases: Imaging techniques and Oncological Outcome. **Pacheco-Barcia V**, Gómez-León N, Ballesteros A, Fraga J, Colomer R, Frieria A. Seleccionado para el Congreso Clinical and Experimental Dermatology 2019. Chicago, USA.

9.3.4.2 Póster Discutido

1. Safety of self-expandable metal stents (SEMS) or emergency surgery for acute colonic obstruction in metastatic colon cancer patients treated with bevacizumab. **Pacheco-Barcia V**, Mondéjar R, Martínez-Sáez O, Longo F, Bermejo E, Moreno JA, Marín C, Correa A, Maqueda R, Rogado J, García de Paredes A, Rodríguez de Santiago E, Pachón V, Ferreiro R, Rodríguez M, Carrato A, Donnay O, Martín E, Santander C, Colomer R. Presentado en el 20º Congreso Mundial de Cáncer Gastrointestinal (ESMO World Gastrointestinal Cancer Congress). Junio 2018.

9.3.4.3 Póster presentado

1. **Relacionado con el proyecto de la Tesis Doctoral:** Gemcitabine plus Nab-Paclitaxel versus modified FOLFIRINOX as first line chemotherapy in metastatic pancreatic cancer: A comparison of Toxicity and Survival. **Pacheco-Barcia V**, France T, Zogopoulos G, Bouganim N, Donnay O, Alcindor T, Mondejar R, Guo K, Martín E, Colomer R, Asselah J. Presentado en el 20º Congreso Mundial de Cáncer Gastrointestinal (ESMO World Gastrointestinal Cancer Congress). Junio 2018.

2. The impact of primary tumor location in patients with resected colorectal liver metastasis. **Pacheco-Barcia V**, Donnay O, Mondéjar R, Serrano R, Martín E, Del Campo L, Rogado J, Vera B, Ballesteros A, Colomer R. Presentado en el 20º Congreso Mundial de Cáncer Gastrointestinal (ESMO World Gastrointestinal Cancer Congress). Junio 2018.

3. Safety and outcomes of self-expandable metal stents (SEMS) versus emergency surgery for acute colonic obstruction in metastatic colon cancer patients treated with Bevacizumab. **Pacheco-Barcia V**, Mondéjar R, Martínez-Sáez O, Longo F, Bermejo E, Moreno JA, Marín C, Correa A, Maqueda R, Rogado J, García de Paredes A, Rodríguez de Santiago E, Pachón V, Ferreiro R, Rodríguez M, Carrato A, Donnay O, Martín E, Santander C, Colomer R. Presentado en el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO Congress) 2018. Octubre 2018.

4. Immune-related adverse events (irAEs) predict therapeutic efficacy of an anti-PD1 antibody in cancer patients. Rogado J, Romero N, Sánchez Torres J, Ballesteros A, **Pacheco-Barcia V**, Arranz R, Mondéjar R, Gullón P, Lorenzo A, Colomer R. Presentado en el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO Congress) 2018. Octubre 2018.

5. **Relacionado con el proyecto de la Tesis Doctoral:** A Systemic Inflammation Response Index (SIRI) correlates with survival and could be a Predictive Factor for mFOLFIRINOX in Metastatic Pancreatic Cancer (PC). **Pacheco-Barcia V**, Mondéjar R, France T, Asselah J, Donnay O, Zogopoulos G, Martin E, Alcindor T, Colomer R. (ESMO) 2019. Septiembre 2019.

6. Oncological Outcome and Safety of Bevacizumab (BV) Therapy in Patients with Occlusive Colon Cancer and Self-Expandable Metal Stents (SEMS). **Pacheco-Barcia V**, Mondéjar R, Martínez-Sáez O, Longo F, Moreno Monteagudo JA, Rogado J, Donnay O, Santander C, Carrato A, Colomer R. Seleccionado para el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) 2019. Septiembre 2019.

7. Excess weight and efficacy of anti-PD-1 antibodies in advanced cancer patients. Rogado J, Romero-Laorden N, Sanchez-Torres JM, Ramos-Levi A, **Pacheco-Barcia V**, Ballesteros Garcia A, Arranz R, Lorenzo A, Gullón P, A. Garrido, J.M. Serra, O. Donnay, M. Adrados, P. Costas, J. Aspa, A. Alfranca, R. Mondejar, R. Colomer Bosch. Seleccionado para el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) 2019. Septiembre 2019.

8. Primary tumor location impacts oncological outcome of patients with resected colorectal liver metastases. **Pacheco-Barcia V**, Vera B, Garrido A, Donnay O, Mondéjar R, Serrano R, Martin E, Colomer R. ESMO Virtual Congress 2020.

9. **Relacionado con el proyecto de la Tesis Doctoral:** The Systemic Inflammation Response Index (SIRI) is a prognostic factor that correlates with tumor burden in advanced pancreatic cancer. **Pacheco-Barcia V**, France T, Asselah J, Mondéjar R, Romero-Laorden N, Zogopoulos G, Serrano R, Donnay O, Rogado J, Del Campo L, Martínez E, Arlanzón C, Ochoa P, Guo K, Alcindor T, Barrena G, Colomer R. ESMO Virtual Congress 2020.

9.3.4. OTROS RECONOCIMIENTOS

1. **PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL. Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM 2018.** Madrid, Septiembre 2018. Toma de decisión compartida entre paciente y oncólogo médico sobre la conveniencia de tratamiento adyuvante. Hernández R, Jiménez-Fonseca P, Muñoz M, Ramchandani A, García S, Magem M, **Pacheco V**, Calderón C, Jara C, Carmona-Bayonas A. Septiembre 2018
2. **Relacionado con el proyecto de la Tesis Doctoral: PREMIO AL MEJOR PÓSTER DESTACADO. Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica SEOM 2019.** Pamplona, Octubre 2019. Índice de Inflamación y Respuesta Sistémica (IIRS): Factor Pronóstico del Cáncer de Páncreas Resecable. **Pacheco-Barcia V**, Mondejar R, Donnay O, Serrano R, Martín E, Colomer R. Octubre 2019.
3. **BECA AYUDAS CLÍNICO FORMACIÓN 2020 (AECC):** El 1 de Junio de 2020 se me ha concedido una beca de la Fundación de la AECC para la realización del Máster en Oncología Molecular impartido por el Centro de Estudios Biosanitarios (CEB) que inicia en Octubre 2020.
4. **PREMIO FSEOM-MERCK “SOMOS FUTURO” 2020.** Ganadora de 1 premio de la Fundación SEOM y Merck por la labor desempeñada durante mi formación como Médico Residente de Oncología Médica, reconociendo méritos formativos y profesionales. La evaluación se realizó de forma externa por el Instituto de Salud Carlos III. Septiembre 2020.