



# ¿Deben todos los pacientes con cáncer de páncreas resecable recibir tratamiento neoadyuvante?

Rafael Alvarez Gallego

[ralvarezgallego@hmhospitales.com](mailto:ralvarezgallego@hmhospitales.com)

Centro Integral Oncológico Clara Campal.

Hospital HM Sanchinarro. Madrid



# Disclosure information

- Employment: Hospital HM Sanchinarro & Universidad Camilo Jose Cela.
- Consultant or Advisory Role: Servier, Astra Zeneca
- Stock Ownership: None
- Research Funding: Servier, Astra Zeneca.
- Speaking: Servier, Astra Zeneca
- Grant support: None
- Other: None



En 2025, el estándar clínico de tratamiento en pacientes con adenocarcinoma de páncreas RESEABLE y buen estado funcional sin contraindicación para la cirugía es:

Cirugía de inicio →  
mFOLFIRINOX

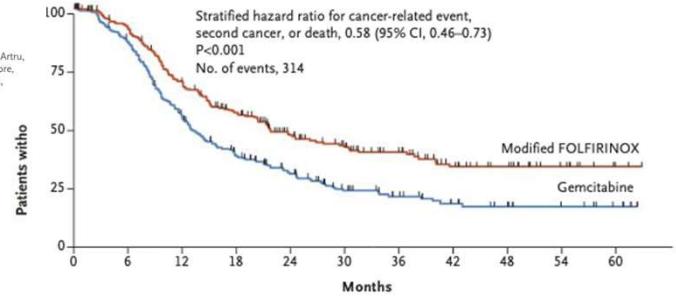
**The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812 DECEMBER 20, 2018 VOL. 379 NO. 25

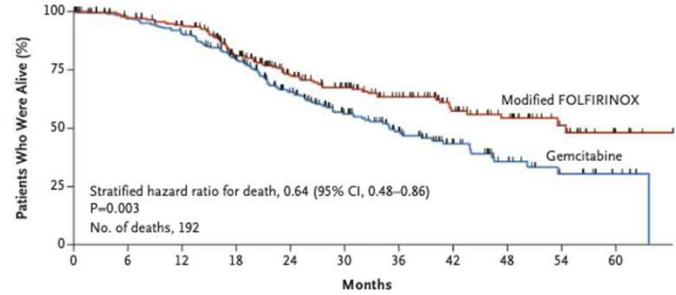
**FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer**

T. Connolly, P. Hammel, M. Hebbar, M. Ben Abdellah, A.C. Wei, J.-L. Rapu, L. Charné, E. François, P. Artru, J.-J. Bagat, T. Leconte, E. Aszkenasy, R. Farouk, M. Ychou, J. Vulet, A. Sauvanet, G. Breynecker, F. Di Fiore, C. Cripps, P. Kavan, P. Texereau, K. Bouvier-Leporier, F. Khemissa-Akouz, J.-L. Legouez, B. Juzyna, S. Gourgou, C.J. O'Callaghan, C. Jouffroy-Zeller, P. Rat, D. Malika, F. Castan, and J.-B. Bachet, for the Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group\*

**2018**



**B Overall Survival**





# Problemas para la estrategia adyuvante

**XXXIII** SIMPOSIO  
INTERNACIONAL  
INTERNATIONAL  
SYMPOSIUM  
11 - 12 DE DICIEMBRE DE 2025  
OVIEDO

## A. El tratamiento adyuvante **NO** es para **todos** los pacientes

Estudio	N	Resumen adyuvancia
DePeralta DK, HPB 2020	299 pacientes con PDAC resecado (Moffitt)	<b>Inicio de adyuvancia:</b> 242/299 (81 %). <b>Completan el curso previsto de adyuvancia:</b> 195/299 (65 %). Motivos de suspensión precoz (n = 47): toxicidad 29 (62 %), recaída 9 (19 %), decisión paciente 4 (9 %), comorbilidad no oncológica 3 (6 %), muerte 1 (2 %).
Altman AM, Ann Surg Oncol 2019 (SEER-Medicare)	2.440 pacientes ≥65 años con resección upfront	<b>Sin adyuvancia:</b> 65 %. <b>Adyuvancia incompleta:</b> 28 %. <b>Adyuvancia completa:</b> 7 %. Mediana de SG según adyuvancia: 14 meses (sin), 17 meses (incompleta), 22 meses (completa).
ESPACE-4, APACT, PRODIGE-24	Ensayos fase III adyuvantes	➤ <b>ESPACE-4:</b> 54 % de los pacientes recibieron <b>todos los ciclos planificados</b> de GemCap. ➤ <b>APACT</b> (nab-paclitaxel + gemcitabina): 66 % completan todos los ciclos. ➤ <b>PRODIGE-24</b> (mFOLFIRINOX): 66 % completan los 12 ciclos planificados



# Problemas para la estrategia adyuvante (cont)

## B. Recidiva precoz y bordes afectos

Estudio	N	Resumen
<b>Rompen IF, Surgery 2025</b>	472 pacientes con PDAC no metastásico resecado (centro de alto volumen, 2012–2022)	<ul style="list-style-type: none"><li><b>Resección R1:</b> 154/472 (33 %). De ellos, R1 &lt;1 mm: 50 (32 % de R1); R1 directo: 104 (68 % de R1).</li><li>Mediana de <b>tiempo a la recidiva</b> según márgenes: R0 39,3 meses; R1 &lt;1 mm 16,0 meses; R1 directo 13,4 meses.</li><li>El estado del margen es factor pronóstico independiente en multivariante.</li></ul>
<b>Nappo G, Curr Oncol 2023</b>	351 pacientes con PDAC sometidos a cirugía upfront (Humanitas, 2010–2017)	<ul style="list-style-type: none"><li><b>Tasa global de recidiva:</b> 270/351 (76,9 %).</li><li><b>Tasa de recidiva precoz (ER)</b> según punto de corte: 6 meses: 29,0 %; 8 meses: 37,6 %; 12 meses: 47,6 %.</li><li>Factores predictivos independientes de ER: CA 19-9 preop. &gt; 70,5 U/L (OR 3,10), <b>omisión de adyuvancia</b> (OR 0,18 para tratamiento vs no tratamiento, <math>p &lt; 0,001</math>).</li></ul>
<b>Borges FC, Cancer Med 2024</b>	Revisión y meta-análisis de factores de Recurrencia temprana tras resección de PDAC	La <b>recidiva en los primeros 12 meses</b> afecta a >50 % de los pacientes en muchos estudios.

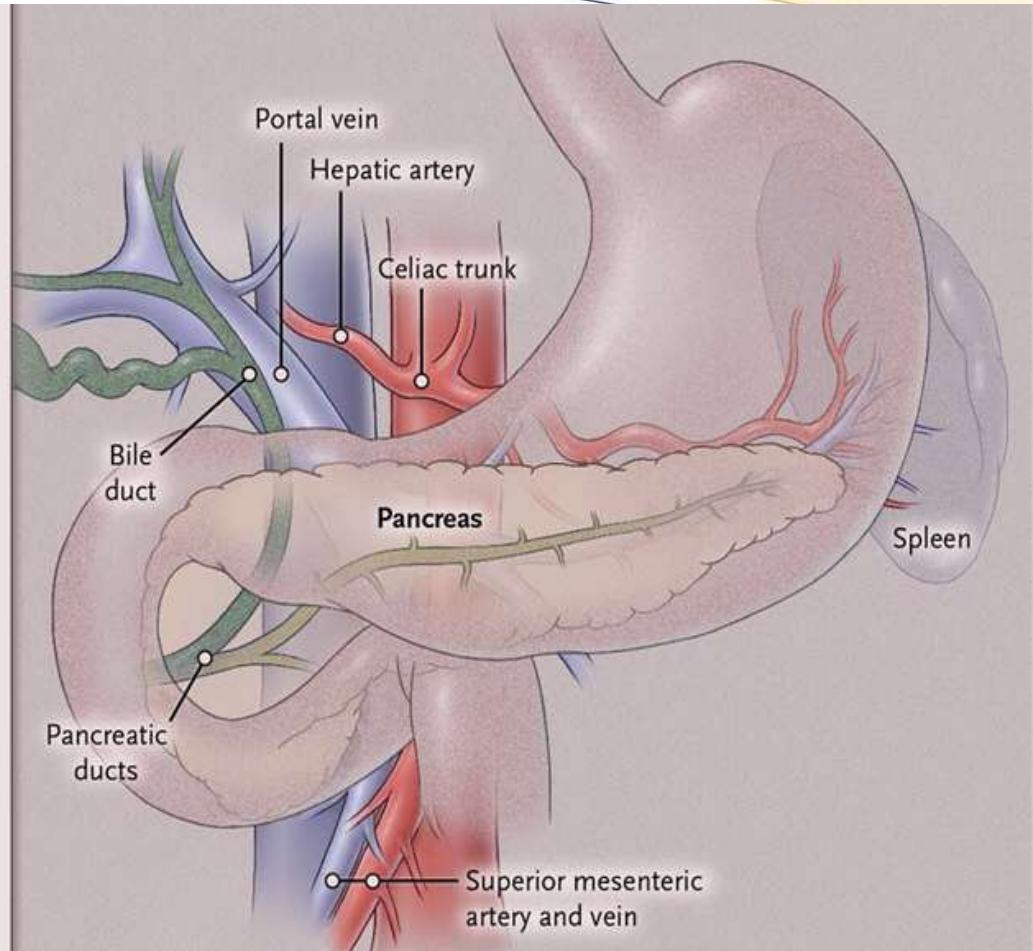
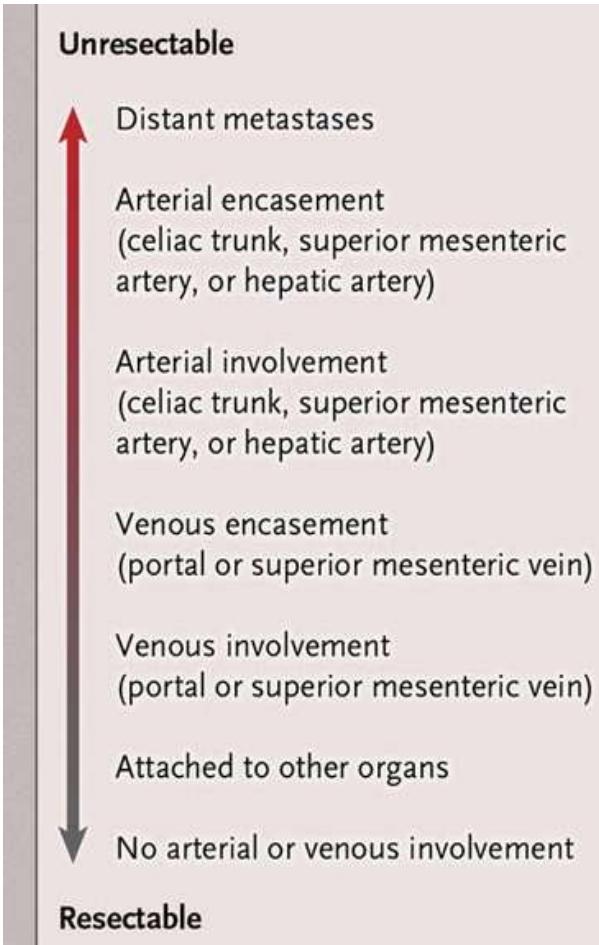


# ¿Qué es un cáncer de páncreas resecable?

XXXIII SIMPOSIO  
INTERNACIONAL  
INTERNATIONAL SYMPOSIUM  
11 - 12 DE DICIEMBRE DE 2014  
OVIEDO

¿Concepto  
exclusivamente  
radiológico?

Múltiples  
definiciones no  
completamente  
iguales.



Adaptado de Ryan et al. *N Engl J Med.* 2014

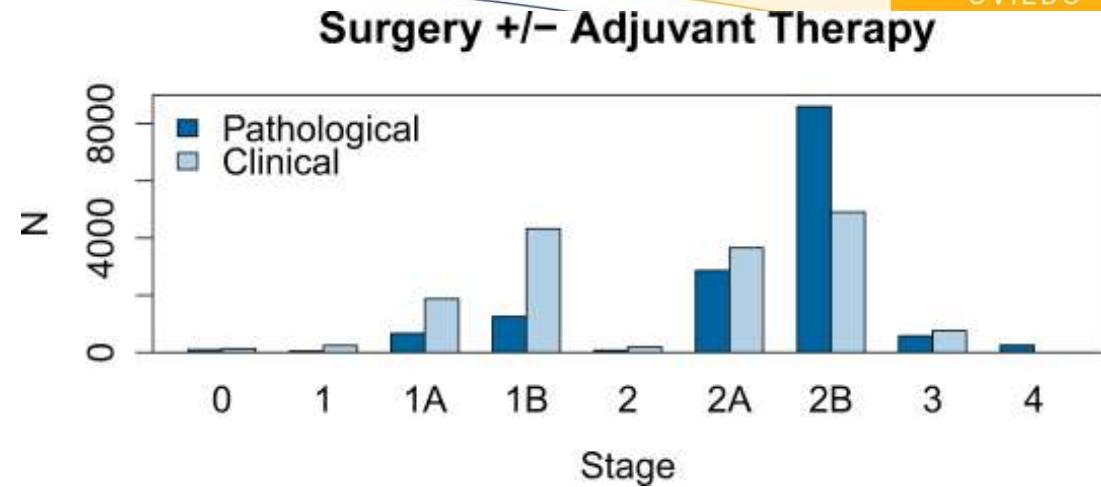


# ¿Qué es un cáncer de páncreas resecable?

Correlation of clinical and pathological staging and response to neoadjuvant therapy in resected pancreatic cancer

- N 18.394
- (16.087 cirugía upfront; 2.307 NAT + cirugía)
- Comparación estadio clínico vs patológico en National Cancer Data Base (2003–2011).
- **Retrospectivo**

- El estadio clínico refleja **mal** el estadio real
- Tras NAT, el cambio de estadio funciona como “test biológico” (quién responde vs quién progresó).



- ✓ En grupo cirugía inicial Concordancia global baja entre estadio clínico y patológico:  $\kappa = 0,2865$  ( $p < 0,001$ ).
- ✓ En el grupo con NAT: 21,9 % *downstaging*, 47,9 % sin cambio, 30,3 % *upstaging*.



# ¿Qué es un cáncer de páncreas resecable?

XXXIII SIMPOSIO  
INTERNACIONAL  
INTERNATIONAL SYMPOSIUM  
11 - 12 DE DICIEMBRE DE 2025  
OVIEDO

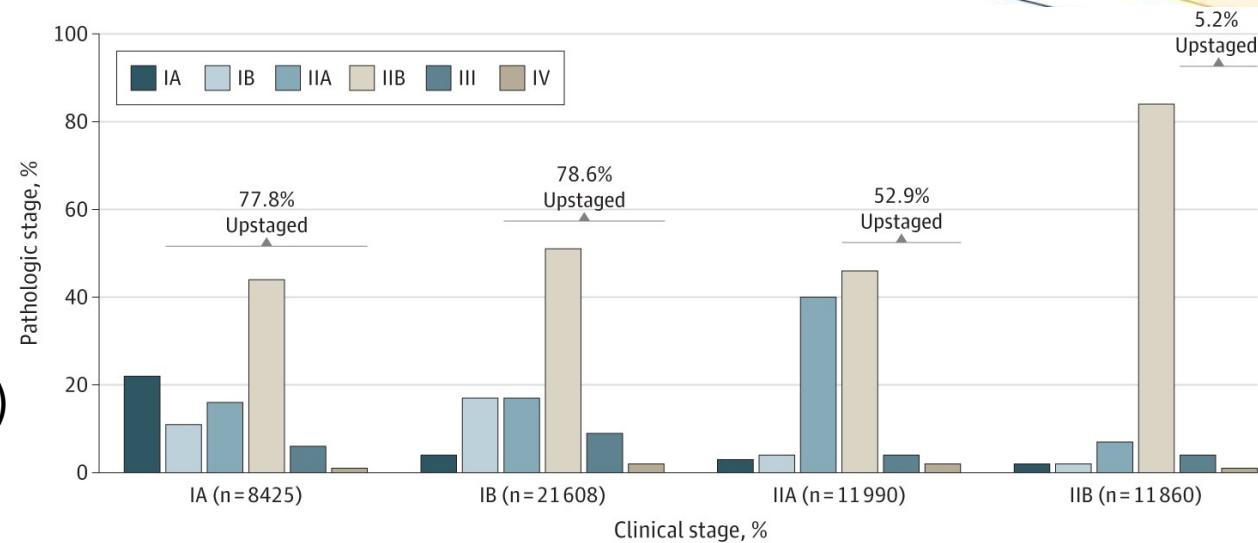
## Accuracy of Clinical Staging in Early-Stage Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

- >48.000 PDAC con estadio clínico AJCC I-II
- PDAC “temprano” (cT1–3N0–1 M0) en Registro Nacional EEUU

≈80 % mal estadificados clínicamente.

>78 % de los estadios I son *upstaged* tras cirugía;  
≈29 % de estadios II también *upstaged*.

Solo ≈20 % mantienen el mismo estadio clínico–patológico.



La estadificación por imagen **infravalora** sistemáticamente la extensión real (sobre todo N+).

Perotta et al. JAMA. 2024;332(13):1108-1110



# ¿Qué es un cáncer de páncreas resecable?

## Resectability of Pancreatic Cancer Is in the Eye of the Observer: A Multicenter, Blinded, Prospective Assessment of Interobserver Agreement on NCCN Resectability Status Criteria

- 67 TAC de pacientes (con Adenocarcinoma confirmado)
- 22 observadores de 11 hospitales (cirujanos y radiólogos)
- Centros de alto (>60 pancreatectomias/año) y bajo volumen

La evaluación del contacto vascular  $\leq 180^\circ$  presentó la concordancia más baja para todos los casos (rango  $k$ : 0,196-0,362).

La concordancia más alta se registró para la invasión venosa  $>180^\circ$  (rango  $k$ : 0,619-0,756).

Ni la especialidad de los revisores ni el volumen del hospital influyeron en la concordancia.

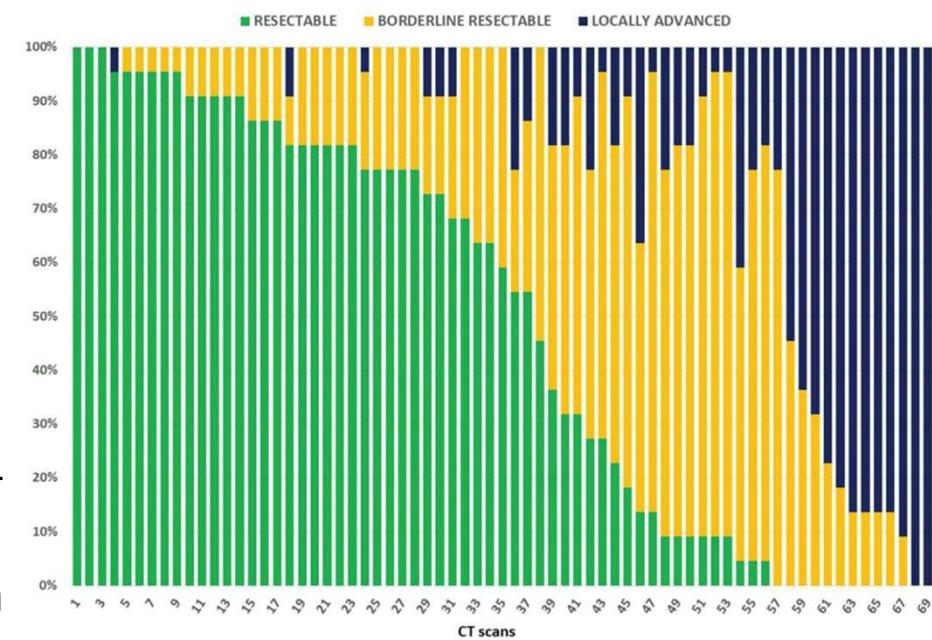


FIGURE 1. Agreement and disagreement among 22 reviewers about resectability status evaluation of 69 CT scans. On x-axis, CT scans are listed from higher to lower frequency of assignment to the resectable status. Frequency of assignment to different resectability status is shown on y-axis.

## International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017

**Objetivo del consenso:** Unificar la definición de BR-PDAC ante múltiples criterios no concordantes (NCCN, MDACC, JPS, Alliance).

### Modelo “ABC” de BR-PDAC

- ✓ **A – Anatómico:** alto riesgo de resección R1/R2 con estrategia “surgery first”.
  - BR-PV: afectación SMV/PV  $\geq 180^\circ$  o estenosis/oclusión sin sobrepasar el borde inferior del duodeno.
  - BR-A: contacto tumoral  $< 180^\circ$  con SMA y/o tronco celíaco sin estenosis/deformidad; contacto con CCA sin alcanzar PHA/CA.
- ✓ **B – Biológico:** enfermedad anatómicamente resecable pero con datos sospechosos de diseminación: CA 19-9  $> 500$  U/ml o adenopatías regionales positivas por biopsia/PET-CT.
- ✓ **C – Condicional (paciente):** anatomía resecable pero ECOG  $\geq 2$  u otras comorbilidades que aumentan el riesgo quirúrgico.

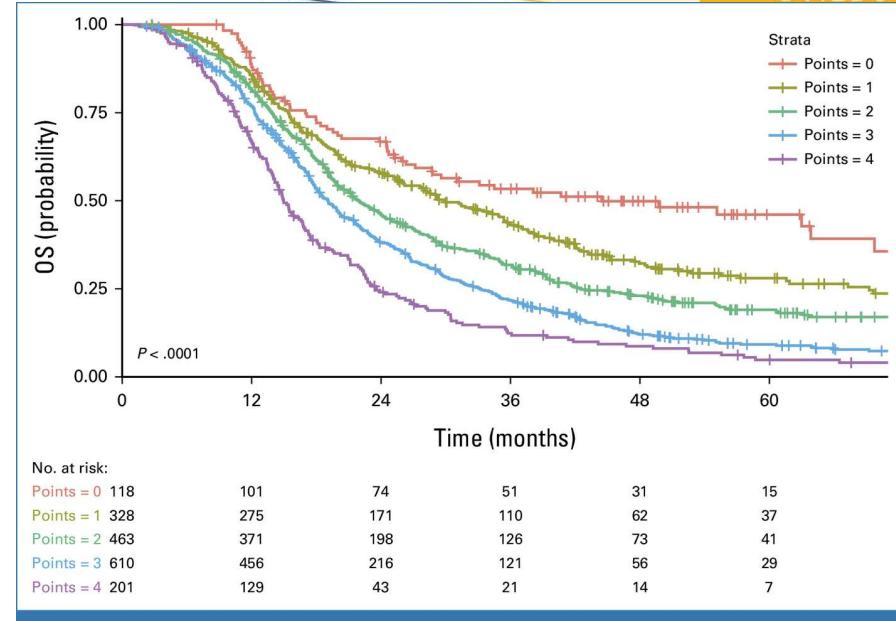
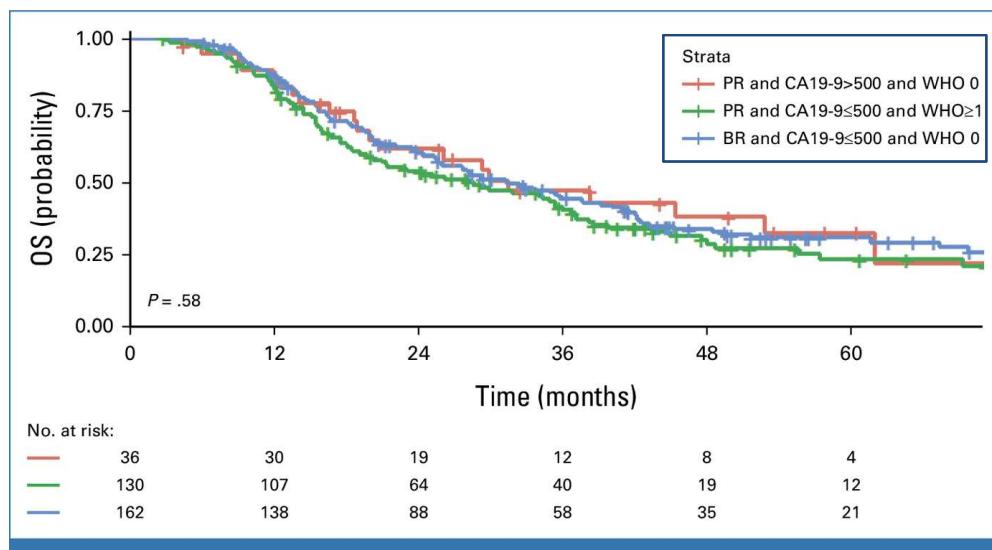
La “resectabilidad” ya no es solo un concepto anatómico:

- Incluye comportamiento biológico (CA 19-9, ganglios) y estado del paciente (PS).
- La intención es identificar a los pacientes que se benefician más de neoadyuvancia frente a cirugía inmediata.

		Anatómica	Biológica	Condición
R	R-Tipo A		No: R-Tipo A	No: R-Tipo A
BR	BR-Tipo A		Si: BR-Tipo B	Si B-Tipo C
LA	LA-Tipo A		No: BR-Tipo A	No: BR-Tipo A
		Definición biológica	Si: BR-Tipo AB	Si: BR-Tipo AC
		Definición Condición	- Ca19.9 $> 500$ UI/ml	No: LA-Tipo A
			- N+ (biopsia o PET-TAC)	No: LA-Tipo AC
				Disminución ECOG 2 o superior

## Improved Clinical Staging System for Localized Pancreatic Cancer Using the ABC Factors: A TAPS Consortium Study

N 1835 pacientes. Retrospectivo  
Todos neoadyuvancia con mFOLFIRINOX  
EEUU + centros holandeses.



### Asignación puntos:

- BR, CA19.9>500 o ECOG >1: 1 punto cada uno
- LA: 2 puntos

### SGm:

- 0 puntos 49,7 m (IC del 95 %, 29,6 a 73,9),
- 1 punto 29,9 meses (IC del 95 %, 26,2 a 35,9),
- 2 puntos 22,0 meses (IC del 95 %, 20,1 a 24,5),
- 3 puntos 19,1 meses (IC del 95 %, 17,9 a 20,5)
- 4 puntos 14,9 meses (IC del 95 %, 14,0 a 16,9),

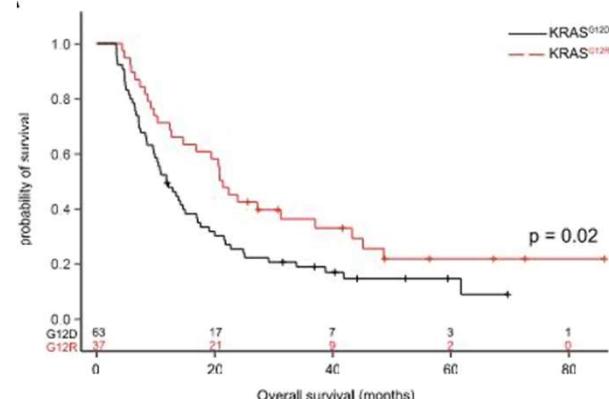


# ¿Habrá que incluir algún condicional molecular?

## Distinct clinical outcomes and biological features of specific KRAS mutants in human pancreatic cancer

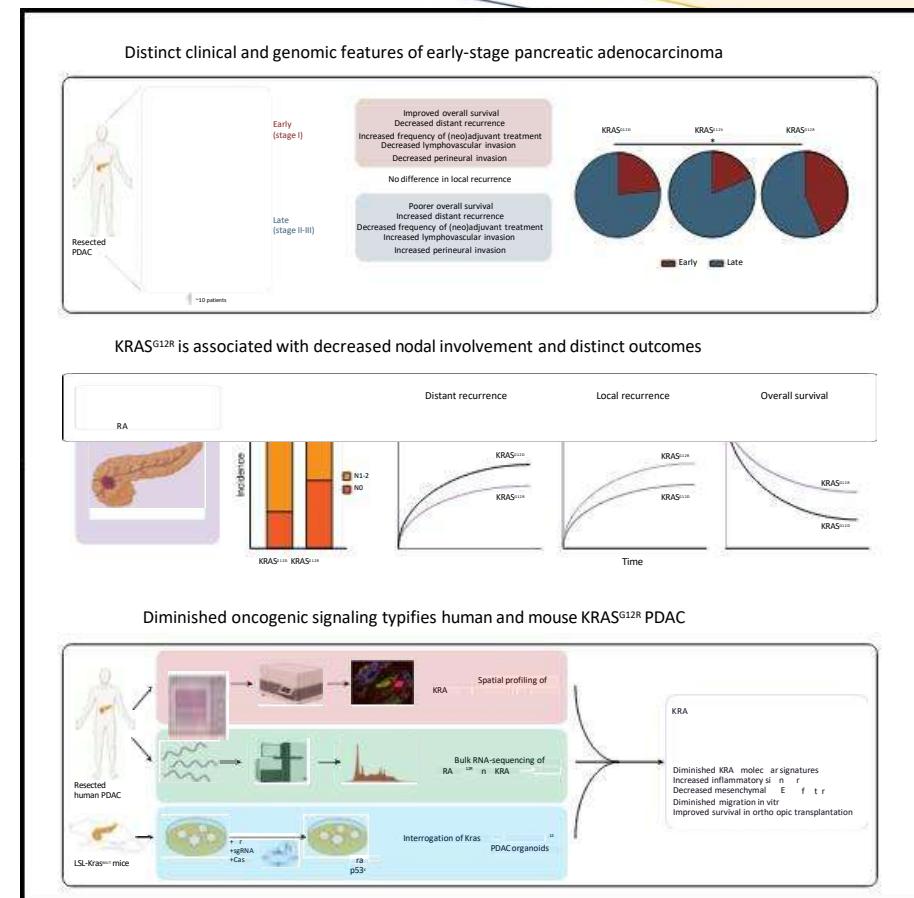
- ✓ El cáncer de páncreas en estadio temprano (estadio I) presenta un enriquecimiento de mutaciones de KRASG12R.
- ✓ Los pacientes con KRASG12R presentan una reducción de la enfermedad ganglionar y de la recurrencia a distancia, así como una mejor supervivencia general (SG).
- ✓ El estudio revela una disminución de la señalización onco-génica en tumores humanos con KRASG12R (comparado con KRAS G12D)

N 1360  
estadios tempranos consecutivos



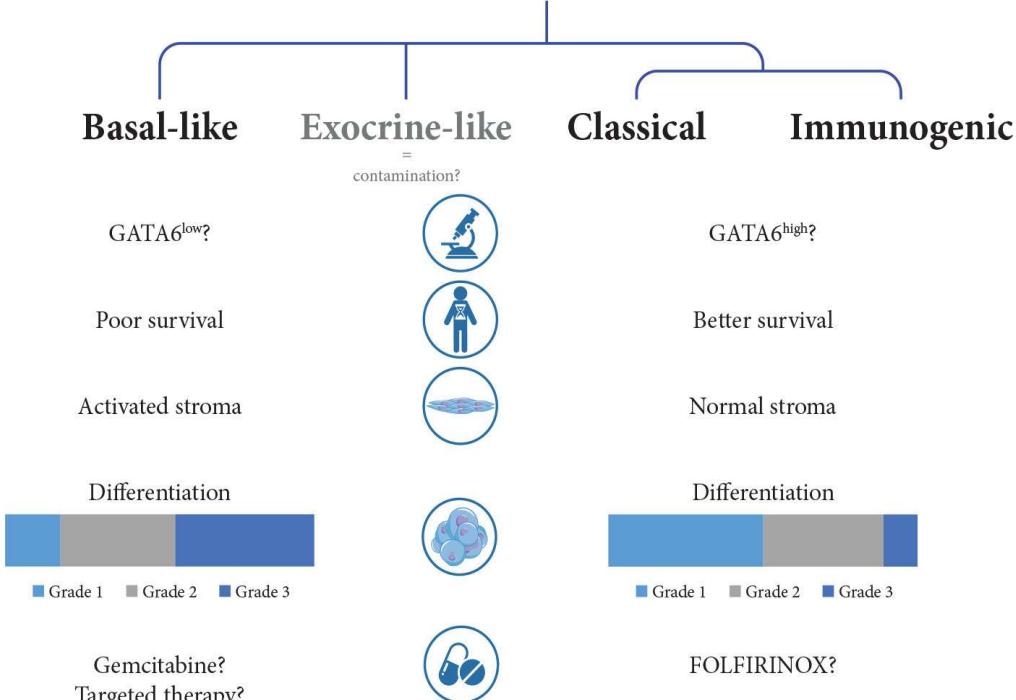
Overall survival for upfront resected KRAS<sup>G12D</sup> and KRAS<sup>G12R</sup> PDAC patients in the COMPASS cohort.

Cancer Cell. 2024. 42(9):1614-1629



# Different shades of pancreatic ductal adenocarcinoma, different paths towards precision therapeutic applications

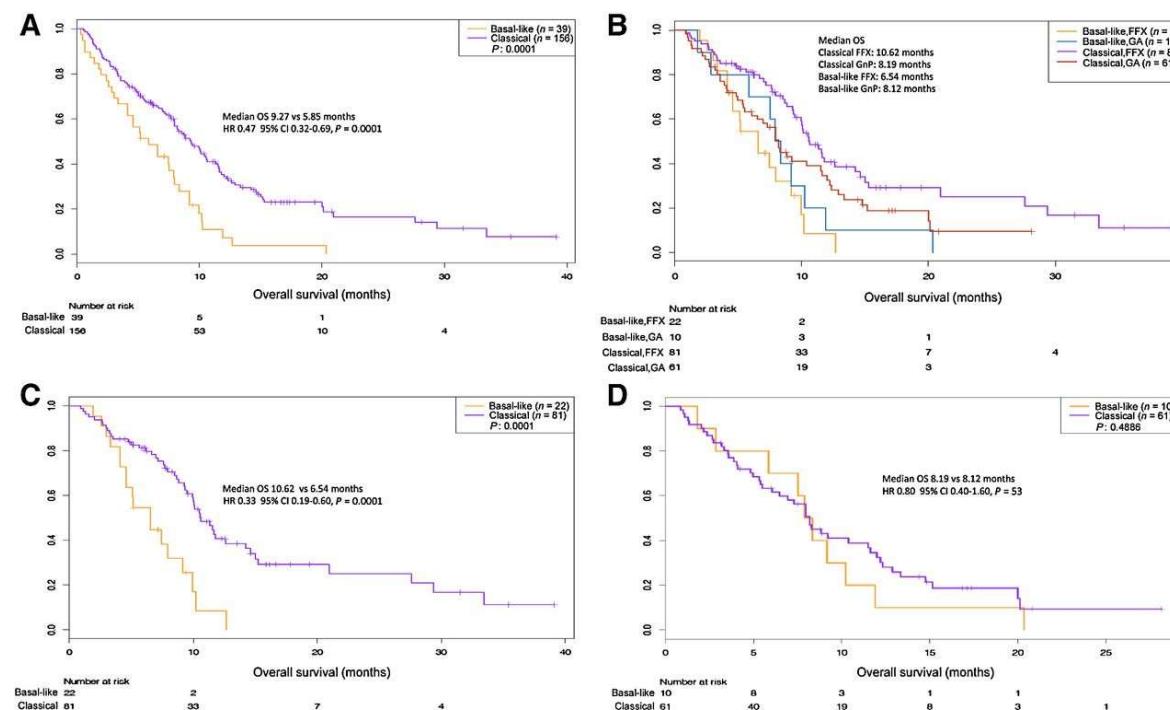
S. Martens<sup>1</sup>, P. Lefevre<sup>2</sup>, R. Nicolle<sup>3</sup>, A. V. Biankin<sup>4,5</sup>, F. Puleo<sup>6,7</sup>, J. L. Van Laethem<sup>7,8\*†</sup> & I. Rooman<sup>1\*†</sup>



Martens et al. *Annals of Oncology*. 2019

## GATA6 Expression Distinguishes Classical and Basal-like Subtypes in Advanced Pancreatic Cancer

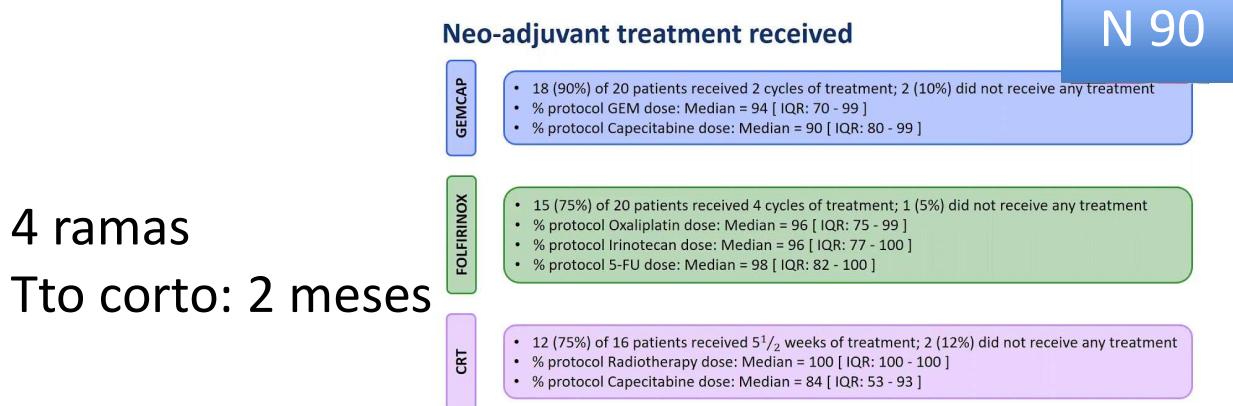
Grainne M. O'Kane<sup>1,2</sup>, Barbara T. Grünwald<sup>1,8</sup>, Gun-Ho Jang<sup>1</sup>, Mehdi Masoomian<sup>3</sup>, Sarah Picardo<sup>2</sup>, Robert C. Grant<sup>1,2</sup>, Robert E. Denroche<sup>1</sup>, Amy Zhang<sup>1</sup>, Yifan Wang<sup>4,5</sup>, Bernard Lam<sup>1</sup>, Paul M. Krzyzanowski<sup>1</sup>, Illinca M. Lungu<sup>1</sup>, John M.S. Bartlett<sup>1</sup>, Melanie Peralta<sup>2,8</sup>, Foram Vyas<sup>2,8</sup>, Rama Khokha<sup>3</sup>, James Biagi<sup>6</sup>, Dianne Chadwick<sup>7</sup>, Stephanie Ramotar<sup>2</sup>, Shawn Hutchinson<sup>2</sup>, Anna Dodd<sup>2</sup>, Julie M. Wilson<sup>1</sup>, Faiyaz Notta<sup>1,8</sup>, George Zogopoulos<sup>4,5</sup>, Steven Gallinger<sup>1,2,9,10</sup>, Jennifer J. Knox<sup>2</sup>, and Sandra E. Fischer<sup>3</sup>



Grainne M. O'Kane et al. *Clin Cancer Res* 2020;26:4901-4910

Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial

- UK & Alemania
- Borderline (NCCN Radiológico). Revisión central
- OP: tasa reclutamiento y tasa de resección

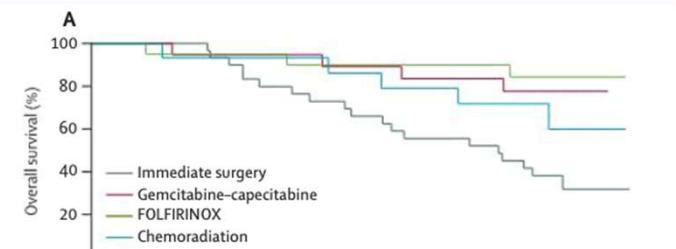


4 ramas

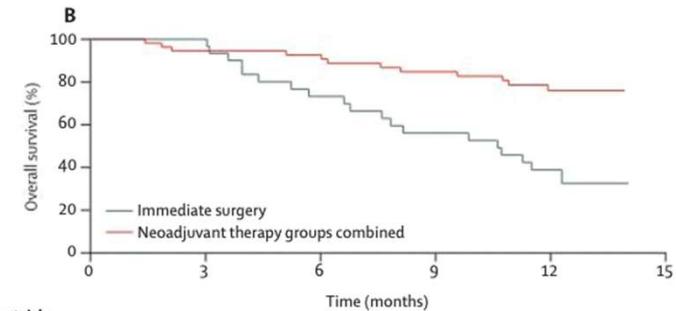
Tto corto: 2 meses

Cirugía inicial: 33 pacientes.

- ❖ Tasa reclutamiento 25,9 pac/año en 16 centros
- ❖ Tasa resección 68% cirugía inicio & 58% neo (p=0.33)



	Numbers at risk (number censored)					
Surgery	31 (1)	30 (1)	21 (0)	16 (4)	7 (6)	0
Gemcitabine-capecitabine	19 (0)	18 (1)	17 (0)	15 (9)	5 (5)	0
FOLFIRINOX	20 (0)	19 (1)	17 (1)	16 (2)	13 (13)	0
Chemoradiation	16 (1)	14 (1)	13 (0)	11 (4)	5 (5)	0



	Numbers at risk (number censored)					
Neoadjuvant therapy groups combined						
55 (1)	51 (3)	47 (1)	42 (15)	23 (23)	0	0
31 (1)	30 (1)	21 (0)	16 (4)	7 (6)	0	0

Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX) da randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group

Fase II

OP. Tasa SLP a 18m  
(al menos una rama debe llegar al 55%)

127 pacientes.

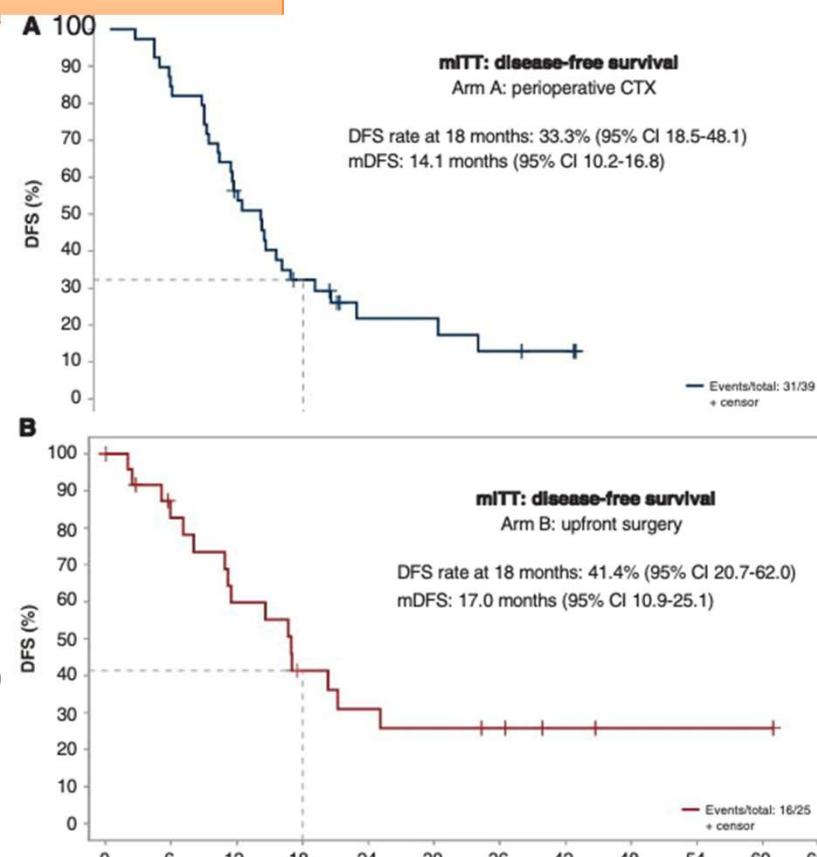
Gem + NabP

A. Perioperatorio. 2 ciclos neo y 4 ady

B. Adyuvante

Solo **resecables**. 22 centros alemanes. 2015-2019

Reclutamiento largo que requirió bajar potencia estadística del 90 al 80% para bajar n.



Estudio **NEGATIVO**  
(ninguna rama alcanza 55% DFS)

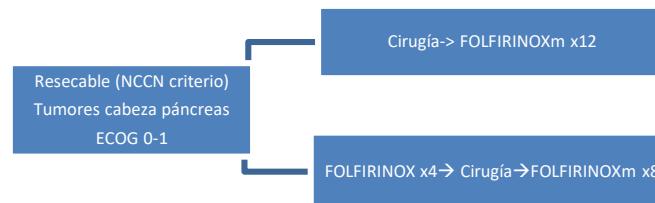
SG (objetivo 2º):

- A: 25,5m
- B: 16,7m



## Short-course neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer- A multicenter randomized phase-2 trial (**NORPACT-1**)

12 centros nórdicos. 2017-2021  
Fase II. N 140 pacientes



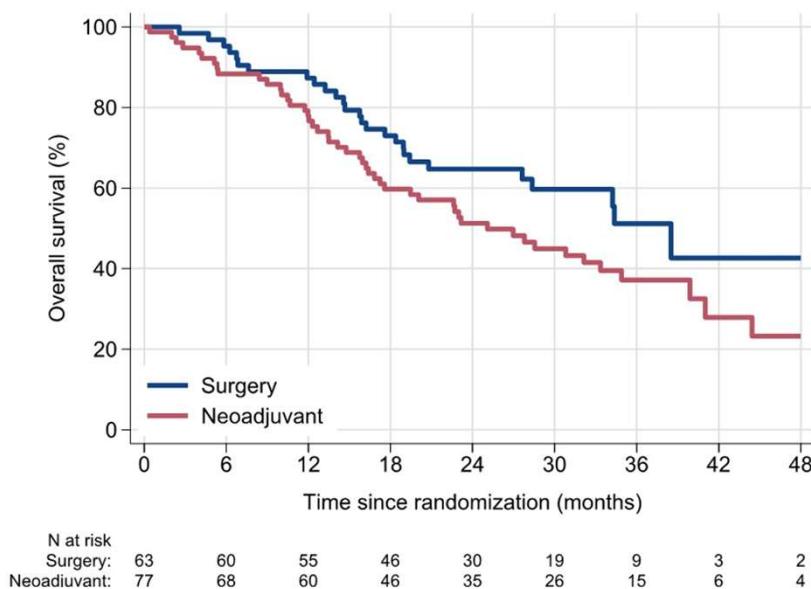
OP: SG (ITT)

OP: SGm HR 1.45 (95% CI, 0,94-2,46), p=0.096

- Cirugía: 38,5m
- FOLFIRINOX 25,1m

% pacientes

- R0: 39% (Qxa) vs 56%
- N0: 14% (Qxa) vs 29%

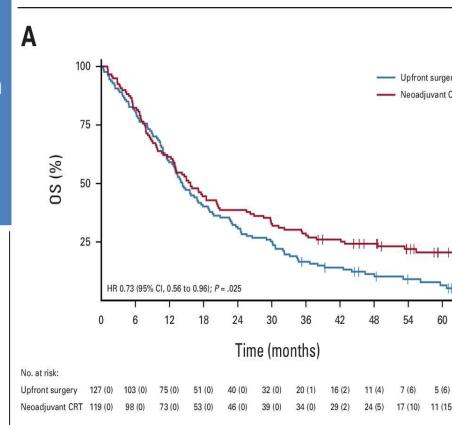
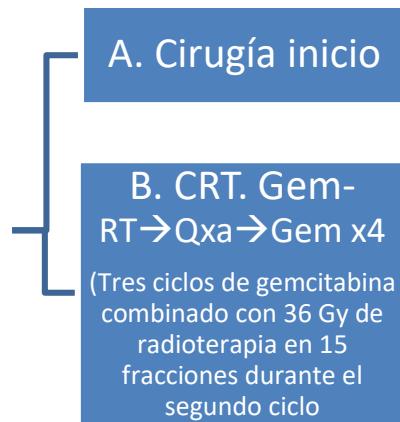




## Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial

Fase III. Estudio Holandés. 16 centros

Resecables &  
Borderline  
246  
pacientes



No. at risk:

Upfront surgery	127 (0)	103 (0)	75 (0)	51 (0)	40 (0)	32 (0)	20 (1)	16 (2)	11 (4)	7 (6)	5 (6)
Neoadjuvant CRT	119 (0)	98 (0)	73 (0)	53 (0)	46 (0)	39 (0)	34 (0)	29 (2)	24 (5)	17 (10)	11 (15)

Estratificación por

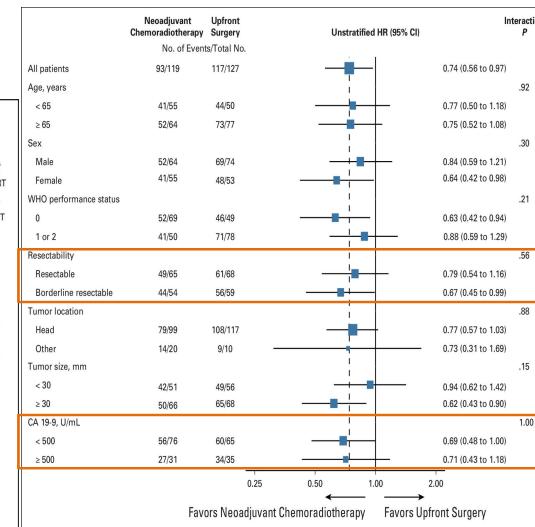
- centro
- resecable vs borderline

OP: OS (ITT)

- **Resecables 55%**
- Laparoscopia previa a QT+RT (15% no comienzan por M1)
- 25% de pacientes no comienzan rama B por diferentes motivos
- CA19.9 > 500U/ml: 33%
- Cirugía R1: A: 57%; B: 28%
- N+: A 82%; B 35%

SGm: A: 14.3m vs 15.7 (HR 0.73; 95% CI, 0.56 to 0.96; P = .025)

Tasa 5ySG: 14% beneficio neto.

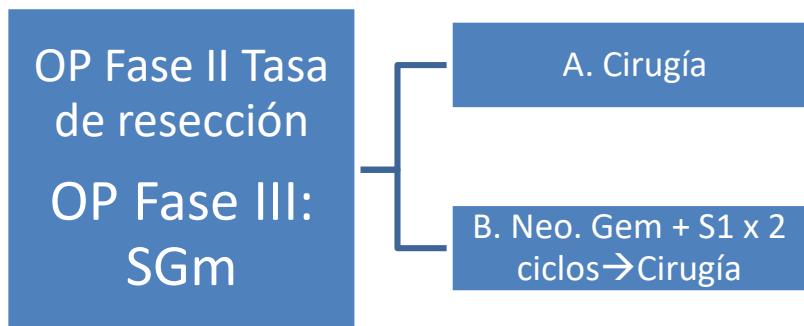


Versteijne et al. J Clin Oncol. 2022

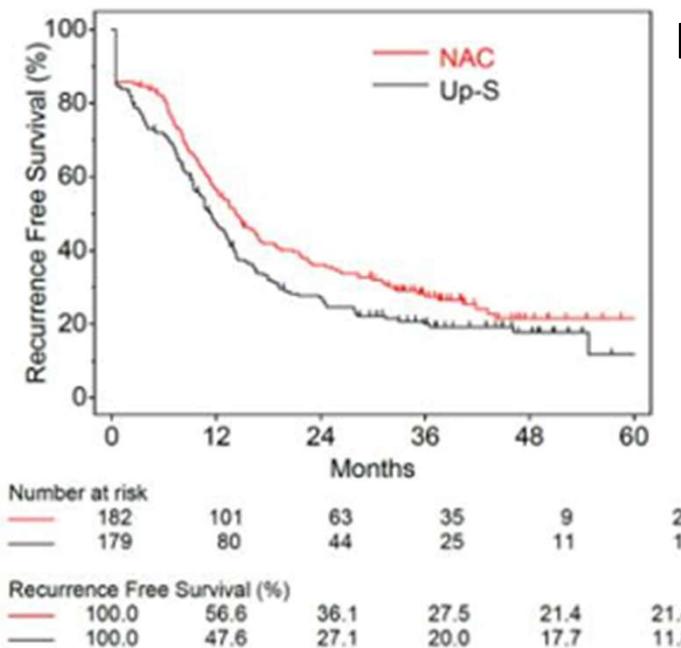


## Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer: Results of the randomized phase II/III Prep-02/JSAP05 trial

N 364. reclutamiento 2013-2016  
**Resecables**



Todos los pacientes continuaban adyuvancia con S1



OP: SGm

- A. 26.6m
- B. **37m**

mSL Recaída:

- A. 11,3m
- B. 14.3m

HR: 0,73

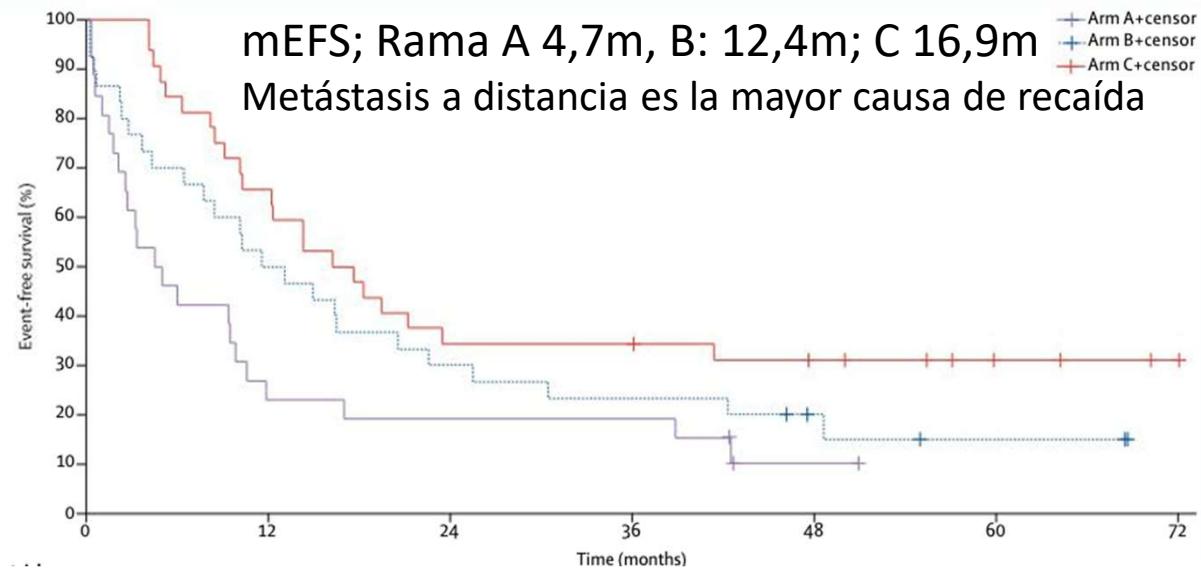
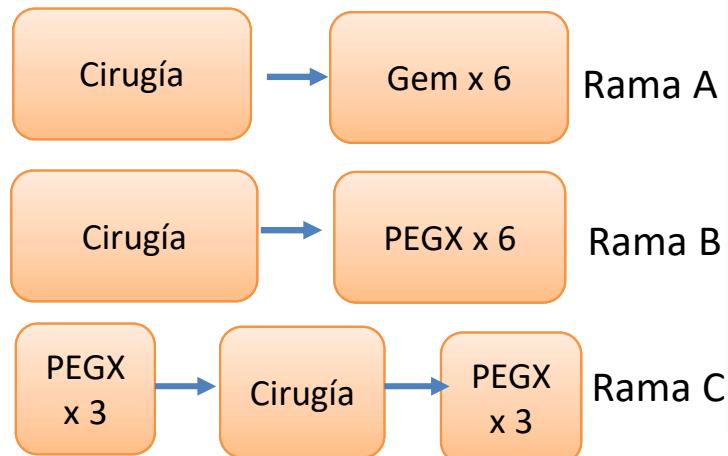
En las piezas AP:

- pN1 menor en B (59,2% vs 81,4%)
- Más respuesta patológica en rama B

## Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2–3 trial

### Fase II. 10 centros italianos

N 93  
IK>60  
Stage I-II



PEGX: cisplatino 30 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina 30 mg/m<sup>2</sup>, and gemcitabine 800 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 15 cada 4 semanas y capecitabina 1250/mg/m<sup>2</sup> en días 1-28)

No prosiguen fase III porque aparecen los datos de mFOLFIRINOX adyuvante

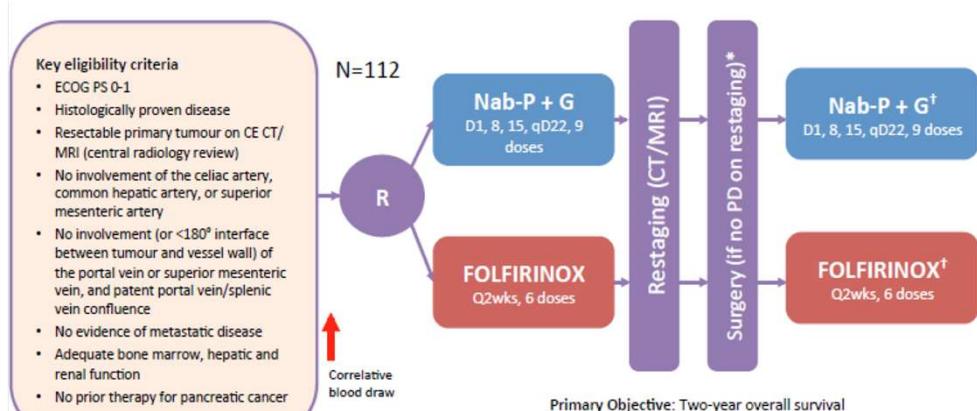
**OP: Tasa EFS al año** (S. libre de progresión, recaída, nuevo tumor, metástasis o muerte)

Reni, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018



## Efficacy of Perioperative Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial

- Objetivo Primario: tasa de SG 2 años
- Diseño: pick-the-winner
- Perioperatorio (12 semanas neo y 12 ady)

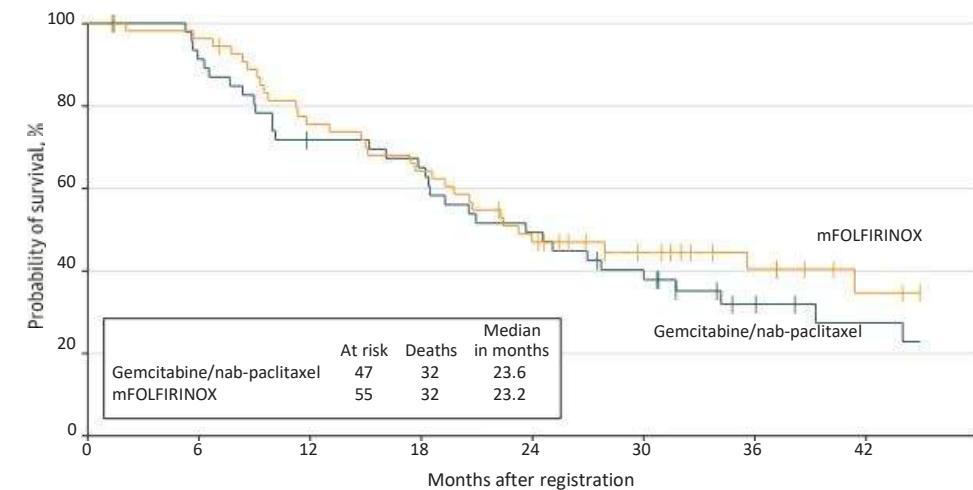


N 147 → 112 evaluable

FOLFIRINOX (rama 1) vs Gem-NabP (rama 2)

- OP: SG a dos años fue del 47 % vs 48 %
- SGm fue de 23,2 meses vs 23,6 meses

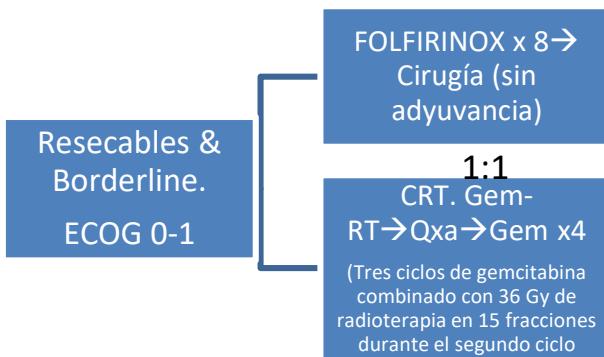
La estimación de SG a 2 años de ninguno de los grupos fue significativamente superior al umbral a priori del 40 %. SLPm tras la resección fue de 10,9 vs 14,2 meses



	No. at risk	Gemcitabine/nab-paclitaxel	mFOLFIRINOX
Gemcitabine/nab-paclitaxel	47	42	32
mFOLFIRINOX	55	52	40
		29	34
		22	24
		16	16
		9	10
		6	6

Neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial

Fase III. N 375  
2018-2021. 18 centros Holandeses



OP: OS en mITT



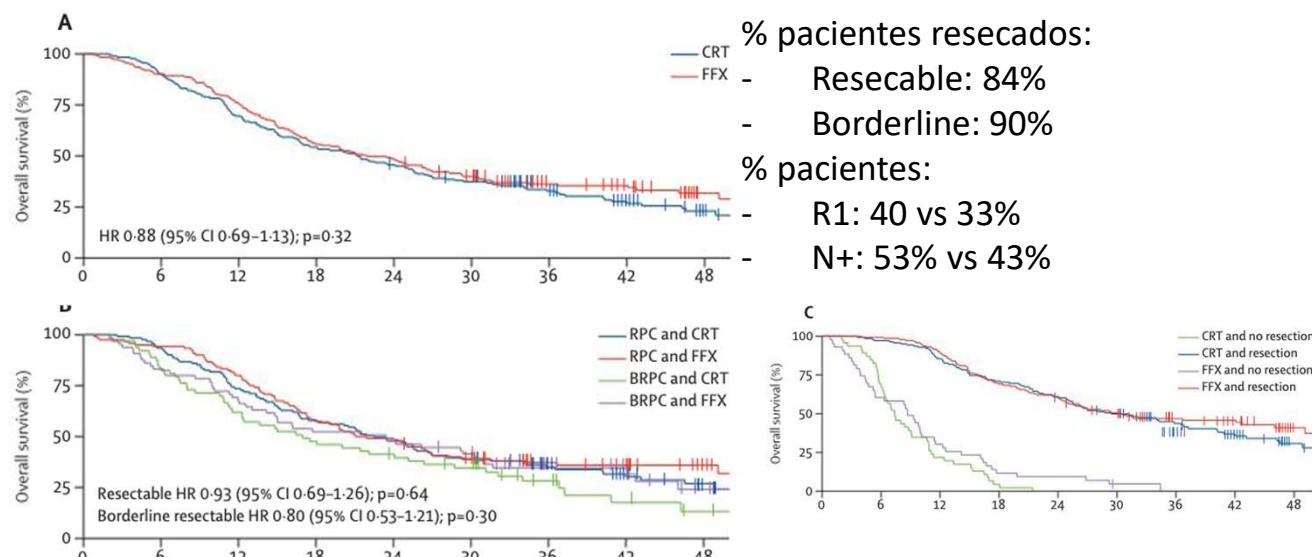
Estratificado: Resecables & Borderline

OP: SGm:

- FOLFIRINOX: 21,9m
- CRT: 21,3 m

% pacientes:

- Resecable: 66% → OP SGm: 21,5m vs 22,5m
- Borderline: 35% → OP SGm: 23,4m vs 17m



Janssen et al. *Lancet Oncol.* 2025; 26: 1346-56

Preoperative mFOLFIRINOX versus PAXG for stage I–III resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PACT-21 CASSANDRA): results of the first randomisation analysis of a randomised, open-label, 2×2 factorial phase 3 trial

Fase III. Italiano. 17 centros.

N 261  
Resecable o borderline  
(según criterio local)  
<76 años

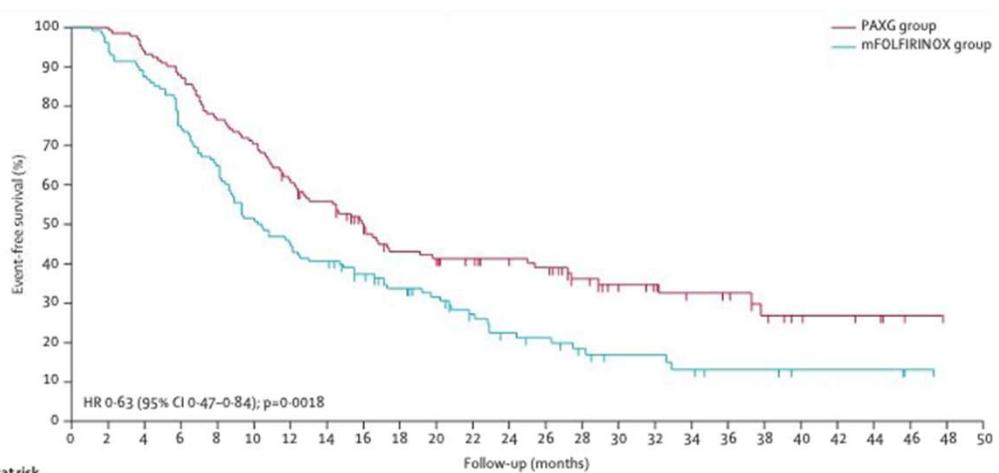
FOLFIRINOXm

Cirugía →  
PAXG x2

PAXG x2 →  
Cirugía

FOLFIRINOX  
m x2 →  
Cirugía

Cirugía →  
FOLFIRINOX  
x2



Resecables 49%;  
Borderline 51%  
11% BRCA en PAXG 4% en FOLFIRINOXm

Reni et al. *Lancet*. 2025

## OP. EFS

Recaída radiológica, dos ascensos consecutivos CA19.9 >20%, recurrencia radiológica, irresecabilidad, metástasis intraoperatorias o muerte

EFSm:

- 16m PAXG
- 10.2m FOLFIRINOXm

### Resecables inicio

- 19.1m PAXG
- 10.4m FOLFIRINOXm

Mejor tasa de PAXG en:

- Control enfermedad
- Reducción CA19.9
- P estadiaje precoz
- pN0
- M1 intraoperatoria
- M1 Precoces postqxa

Ensayo	Fase / años	Población/ Mayoritariamente R	Brazo experimental (NEO)/ Brazo control Cirugía	Conclusión global	Mensaje en resecable puro
<b>PACT-15</b> (2018, Reni et al., Lancet Gastroenterol Hepatol)	Fase II; 2010–2015	PDAC estadio I–II resecable puro// Si	PEXG perioperatorio: 3 ciclos pre + 3 post // Si	SLE a 1 año: 23 % GEM, 50 % PEXG adyuvante, <b>66 % PEXG perioperatorio</b> → perioperatorio superior a cirugía + GEM.	<b>Pro:</b> apoya QT intensiva perioperatoria en resecable, aunque con un esquema (PEXG) hoy desplazado por FOLFIRINOX/PAXG.
<b>PREOPANC-1</b> (2020, Versteijne et al., JCO)	Fase III; 2013–2017	R + BR (criterios DPCG);// NO	GEM + RT 36 Gy/15 fr NEO → cirugía → GEM adyuvante// Si	NEO GEM-RT ↑R0 y control locoregional, mejora discreta de SG vs cirugía + GEM; beneficio más claro en BR.	<b>Neutro–ligeramente pro:</b> refuerza NEO en BR; en resecable puro la ganancia en SG es modesta.
<b>NORPACT-1</b> (2024, Labori et al., Lancet Gastroenterol Hepatol)	Fase II; ~2017–2021	<b>Resecable puro</b> (NCCN) //SS	FOLFIRINOX (4 ciclos) NEO → cirugía → QT adyuvante//Si	Ensayo negativo: NEO-FOLFIRINOX <b>no mejora SG</b> vs cirugía + QT moderna; ↑R0/ypN0, pero más pérdidas y toxicidad.	<b>Contra:</b> en R anatómico estricto, FOLFIRINOX corto neo no aporta beneficio de SG y puede penalizar si se pierden pacientes antes de la cirugía
<b>Prep-02 / JSAP05</b> (2025 Unno / Motoi., Ann Surg)	Fase II/III; 2013–2016	PDAC R (criterios japoneses; BR venoso limitado permitido)	GEM + S-1 (2 ciclos) NEO → cirugía → S-1 adyuvante//Si	Ensayo positivo: NEO GS <b>mejora claramente la SG</b> (≈37 vs 27 meses) sin empeorar resecabilidad.	<b>Pro:</b> fuerte argumento a favor de NEO QT en resecable (en contexto japonés con S-1).
<b>PREOPANC-2</b> (2025, Janssen et al., Lancet Oncol)	Fase III; 2018–2021	PDAC R+BR (DPCG); //No	FOLFIRINOX (8 ciclos) NEO → cirugía (sin adyuvancia)//NO	FOLFIRINOX <b>no superior</b> a GEM-RT: SG 21,9 vs 21,3 meses; PFS y R0 similares, más toxicidad con FOLFIRINOX.	<b>Neutro:</b> consolida el paradigma NEO en R/BR, pero no justifica siempre FOLFIRINOX frente a GEM-RT
<b>CASSANDRA / PACT-21</b> (2025 Reni et al. Lancet)	Fase III (2×2 factorial); 2020–2024	Estadio I–III R+BR (NCCN 2017), alto riesgo biológico; //No	PAXG NEO → cirugía ± tto postoperatorio//No	PAXG <b>superior a mFOLFIRINOX</b> en EFS, control de enfermedad, respuesta CA19-9 y downstaging, con toxicidad similar.	<b>Pro en R/BR de alto riesgo</b> , pero compara esquemas NEO entre sí; no responde a la pregunta “NEO vs cirugía upfront” en resecable “ideal”.



# Dificultades metodológicas en ensayos neoadyuvantes de PDAC resecable

**XXXIII** SIMPOSIO  
INTERNACIONAL  
INTERNATIONAL SYMPOSIUM  
11 - 12 DE DICIEMBRE DE 2025  
OVIEDO

- Definición y evaluación de resecabilidad: Alta variabilidad radiológica e interpretativa; necesidad de revisión central.
- Reclutamiento complejo: Pocos pacientes resecables, gran heterogeneidad anatómica/biológica y fuerte inercia a “operar primero”. Ictericia, desnutrición y comorbilidad limitan la tolerancia a QT intensiva antes de la cirugía.
- Elección del endpoint “correcto”:
  - La SG es el gold standard, pero exige muestras grandes y años de seguimiento, por lo que muchos ensayos no están dimensionados para demostrar diferencias realistas.
  - Endpoints intermedios como DFS/EFS son más rápidos, pero su validez como sustitutos de SG en PDAC es discutible y no está plenamente validada.
  - Endpoints quirúrgicos (R0, resección, pCR, downstaging) captan bien el efecto local, pero no integran el riesgo sistémico, y pueden sobrevalorar estrategias que seleccionan mejor a quién llega a cirugía.
- Definir desde cuándo se mide (aleatorización vs cirugía), qué hacer con los no resecados y cómo tratar la muerte preoperatoria introduce sesgos y heterogeneidad entre estudios.
- Variabilidad quirúrgica y patológica: Diferencias en técnica, volumen de centro y protocolo de márgenes condicionan R0 y resultados oncológicos.



# Guías Clínicas

ASCO (2019)	SEOM (2020)	ESMO (2023)	NCCN (2024)
<p>Cirugía up-front + adyuvancia (~6 m). mFOLFIRINOX preferido; GemCap o gemcitabina si no candidato. NAT solo en ensayo.</p> <p><b>**Alto riesgo:**</b> CA19-9 elevado, pérdida de peso, dolor significativo, sospecha de ganglios positivos.</p>	<p>Cirugía + adyuvancia (~6 m). mFOLFIRINOX o GemCap si fit; gemcitabina si frágil.</p> <p><b>**Alto riesgo:**</b> borderline resecable, contacto vascular, CA19-9 elevado.</p>	<p>Cirugía up-front + adyuvancia estándar. mFOLFIRINOX preferido.</p> <p><b>**Alto riesgo:**</b> borderline biológico (CA19-9 alto), borderline anatómico limitado.</p>	<p>Cirugía o NAT según riesgo biológico. Adyuvancia obligada.</p> <p><b>**Alto riesgo:**</b> CA19-9 &gt; 500, pérdida ponderal marcada, tumor grande, adenopatías sospechosas.</p>



# ¿Deben todos los pacientes con cáncer de páncreas resecable recibir tratamiento neoadyuvante?

**XXXIII** SIMPOSIO  
INTERNACIONAL  
INTERNATIONAL SYMPOSIUM  
11 - 12 DE DICIEMBRE DE 2025  
OVIEDO

No, no todos los pacientes con PDAC resecable deben recibir neoadyuvancia de forma sistemática. El estándar actual es cirugía más FOLFIRINOXm.

- ✓ Sí: cada vez hay más razones para ofrecer neoadyuvancia intensiva a los resecables de alto riesgo biológico/anatómico. Criterios ABC
- ✓ Es importante destacar que la definición de enfermedad resecable NO debe ser exclusivamente radiológica.
- ✓ El futuro vendrá marcado por los resultados finales de PREOPANC-3, ALLIANCE A021806 y la consolidación de CASSANDRA, y por la integración de variables biológicas (CA 19-9, ctDNA, KRAS) en algoritmos anatómico-biológicos que nos permitan decidir qué paciente necesita realmente tratar primero y operar después... y en quién quizás tiene sentido seguir operando primero.
- ✓ ¿Qué hacer en subgrupos especiales con posibilidad de alta respuesta (BRCA, PALB2...)?