



# ¿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  
RESECABLE y buen estado funcional  
sin contraindicación para la cirugía  
es:

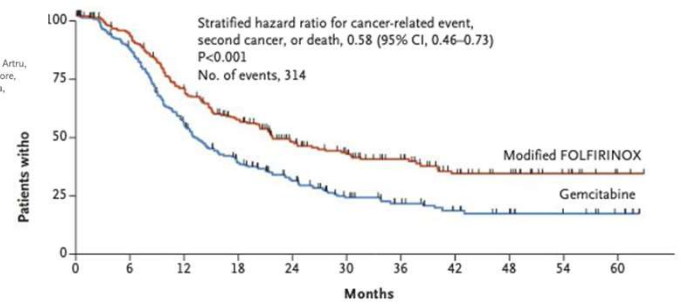
Cirugía de inicio →  
mFOLFIRINOX

2018

*The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE*  
ESTABLISHED IN 1812 DECEMBER 20, 2018 VOL. 379 NO. 25

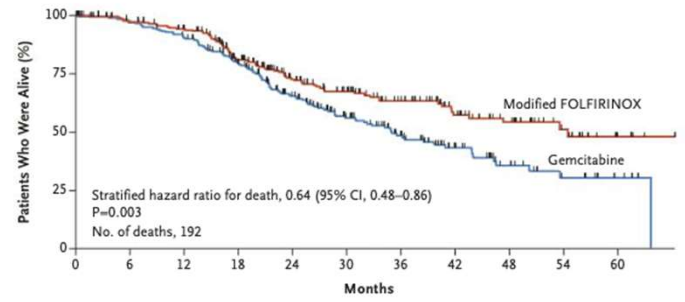
**FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy  
for Pancreatic Cancer**

T. Conroy, P. Hammel, M. Hebbar, M. Ben Abdelghani, A.C. Wei, J.-L. Raoul, L. Choné, E. Francois, P. Artru, J.J. Blagi, T. Lecomte, E. Assenat, R. Faroux, M. Ychou, J. Volet, A. Sauvanet, G. Breysacher, F. Di Fiore, C. Cripps, P. Kavan, P. Texereau, K. Bouhler-Leporrier, F. Khemissa-Akouz, J.-L. Legoux, B. Juzyna, S. Gourgu, C.J. O'Callaghan, C. Jouffroy-Zeller, P. Rat, D. Malka, F. Castan, and J.-B. Bachet, for the Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group\*



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Modified FOLFIRINOX	247	210	156	118	80	60	46	29	21	11	2
Gemcitabine	246	205	127	85	59	34	24	15	10	7	3

**B Overall Survival**



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Modified FOLFIRINOX	247	223	210	165	119	91	68	46	32	16	4
Gemcitabine	246	233	215	171	120	81	55	33	18	9	4

# Problemas para la estrategia adyuvante

XXXII 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).
ESPAC-4, APACT, PRODIGE-24	Ensayos fase III adyuvantes	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ <b>ESPAC-4:</b> 54 % de los pacientes recibieron <b>todos los ciclos planificados</b> de GemCap.</li><li>➤ <b>APACT</b> (nab-paclitaxel + gemcitabina): 66 % completan todos los ciclos.</li><li>➤ <b>PRODIGE-24</b> (mFOLFIRINOX): 66 % completan los 12 ciclos planificados</li></ul>

# 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, p &lt; 0,001).</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 <b>&gt;50 %</b> de los pacientes en muchos estudios.

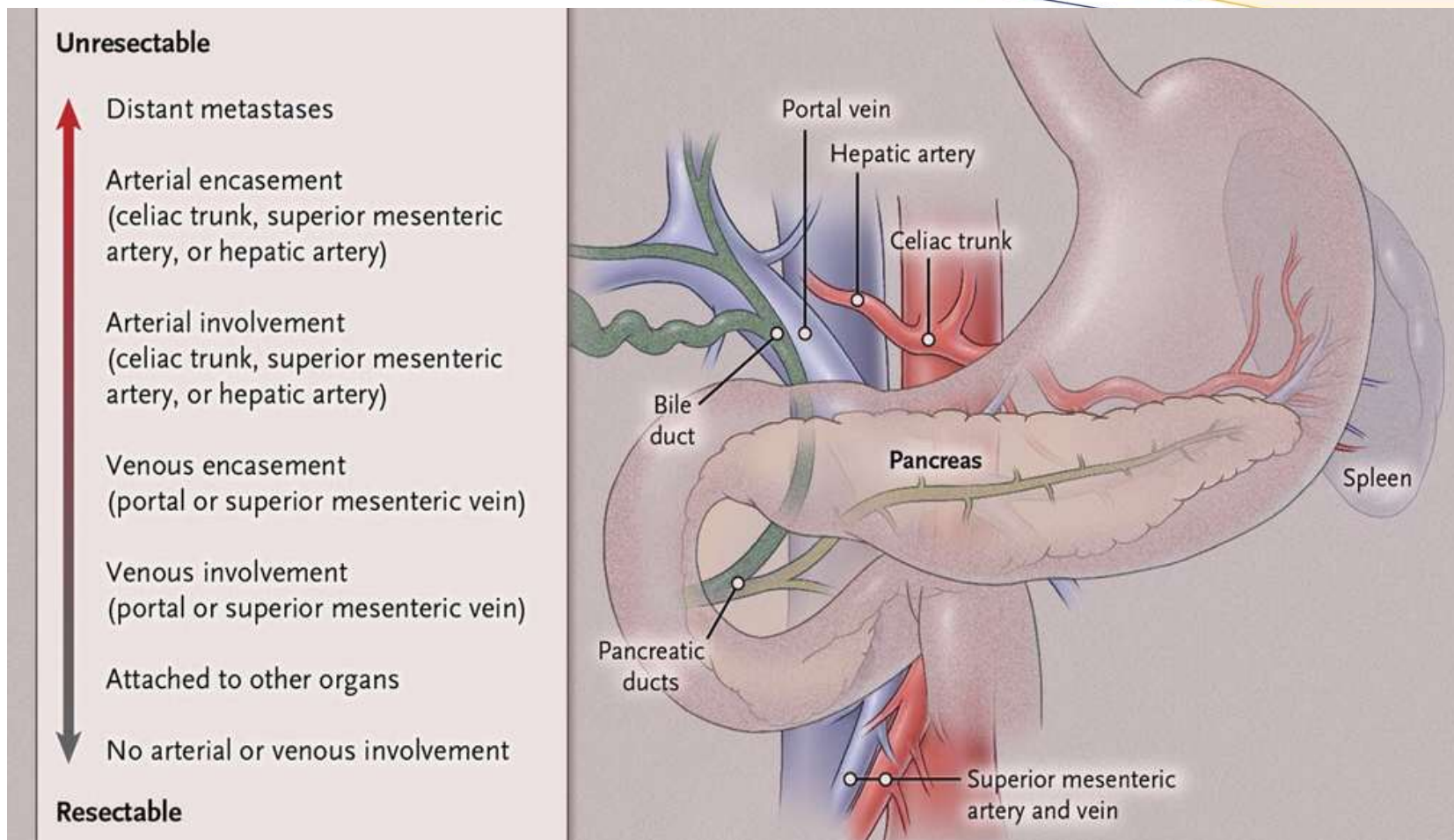




# ¿Qué es un cáncer de páncreas resecable?

¿Concepto exclusivamente radiológico?

Múltiples definiciones no completamente iguales.

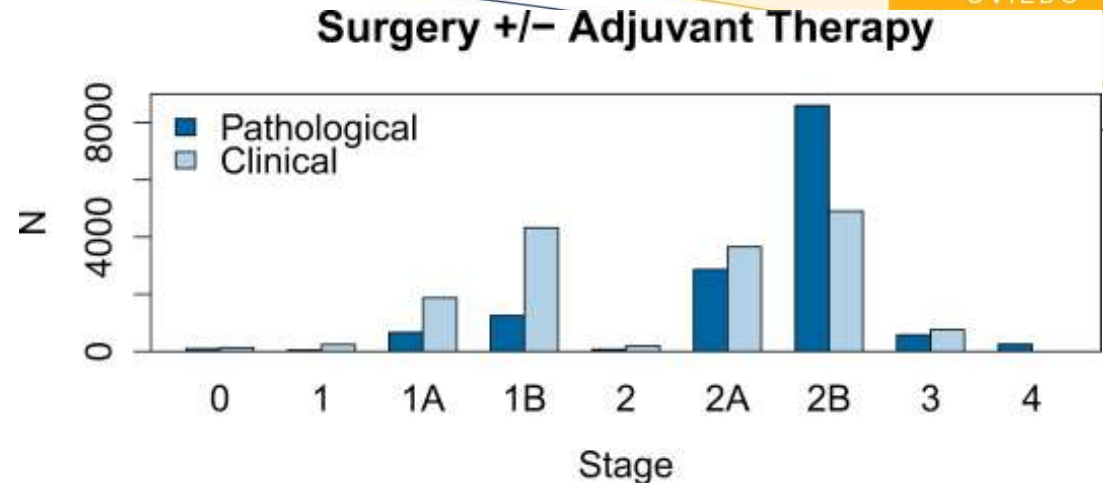


# ¿Qué es un cáncer de páncreas resecable?

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 progresa).



- ✓ **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?

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

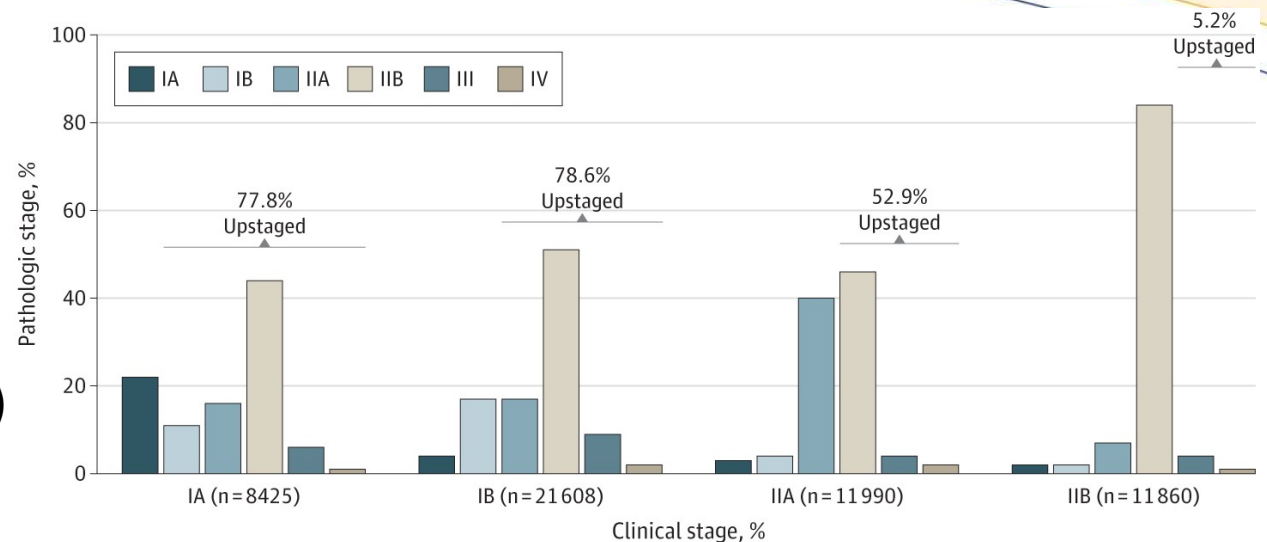
- >48.000 PDAC con estadio clínico AJCC I–II
- PDAC “temprano” (cT1–3N0–1 M0) en Registro Nacional EEUU

≈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+).



# ¿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 pancreatectomías/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.

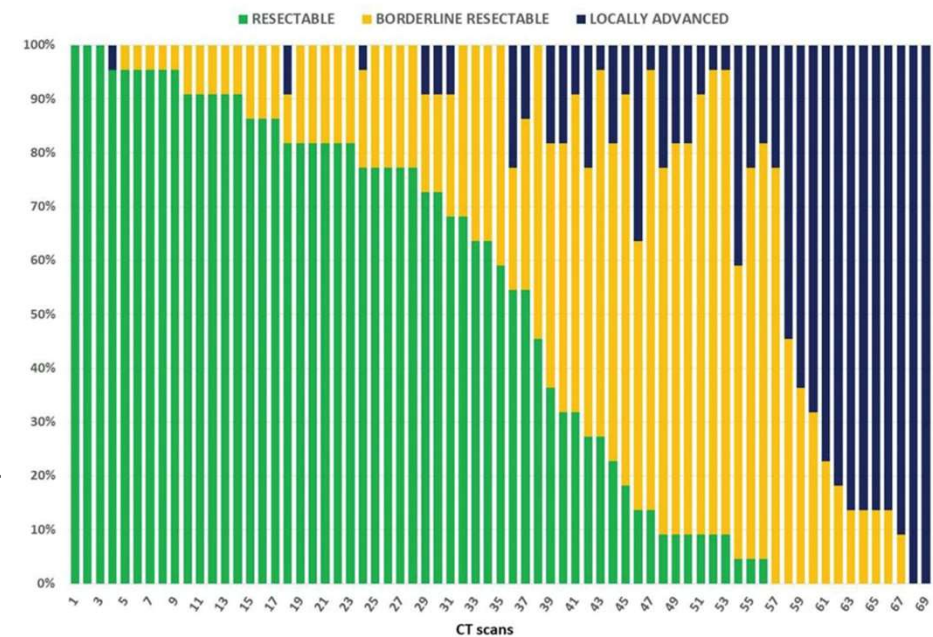


FIGURE 1. Agreement and disagreement among 22 reviewers about resectability status evaluation of 69 CT scans. On x-axis, CT scans are listed from higher to lower frequency of assignment to the resectable status. Frequency of assignment to different resectability status is shown on y-axis.

## 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 CHA 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.

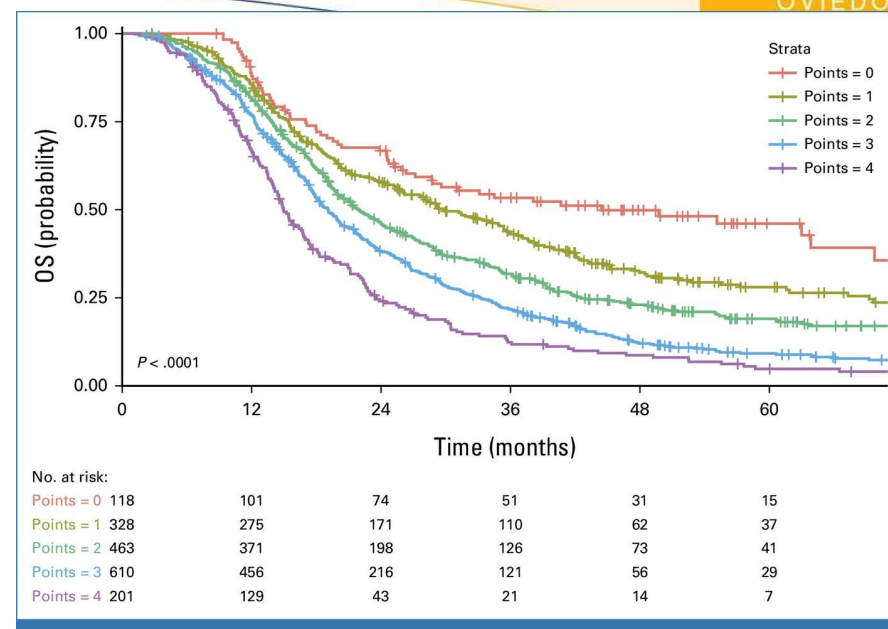
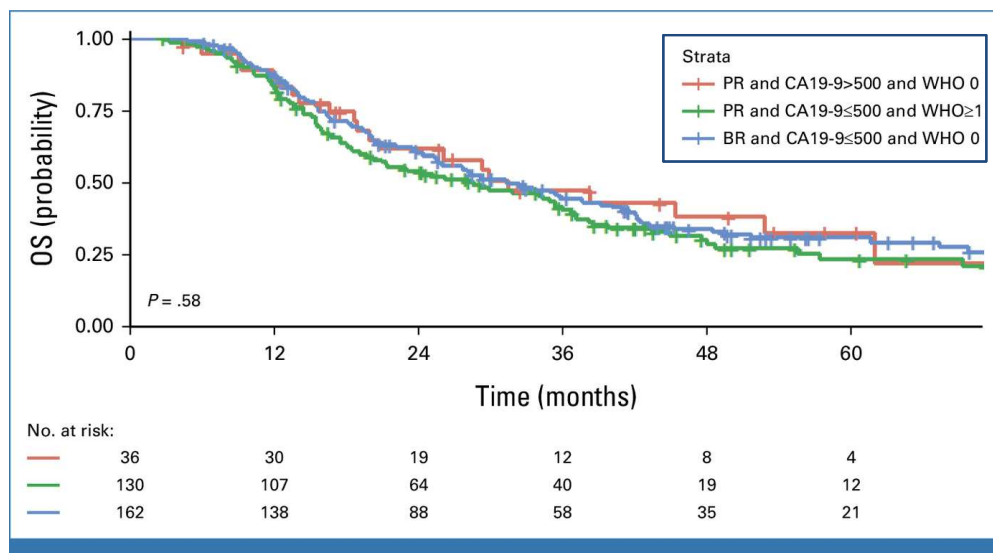
La “resecabilidad” ya no es solo un concepto anatómico:

- 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
		Si: BR-Tipo B	Si B-Tipo C
BR	BR-Tipo A	No: BR-Tipo A Si: BR-Tipo AB	No: BR-Tipo A Si: BR- Tipo AC
		No: LA-Tipo A Si: LA-Tipo AB	No: LA-Tipo A No: LA- Tipo AC
LA	LA-Tipo A	No: LA-Tipo A	No: LA-Tipo A
		Si: LA-Tipo AB	No: LA- Tipo AC
Definición biológica		- Ca19.9 >500UI/ml - N+ (biopsia o PET-TAC)	
Definición Condición		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),

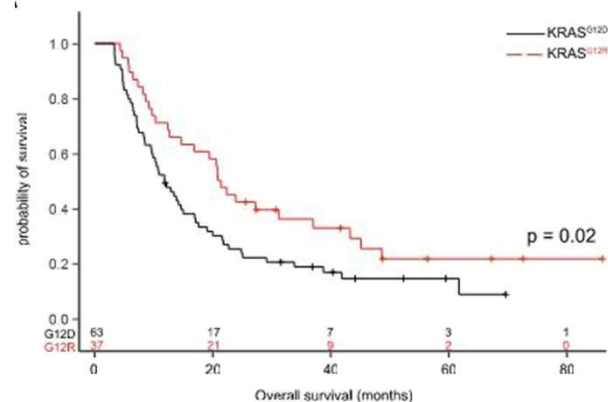
# ¿Habría que incluir algún condicional molecular?

## 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 oncogénica en tumores humanos con KRASG12R (comparado con KRAS G12D)

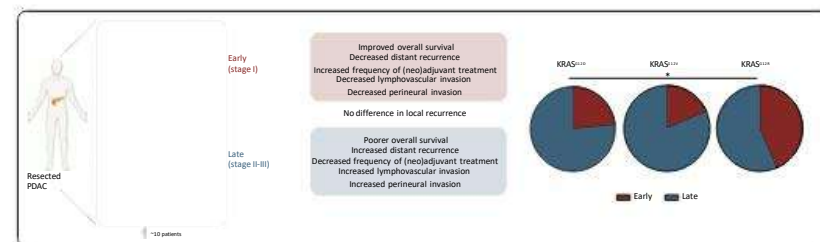
N 1360

estadios tempranos consecutivos

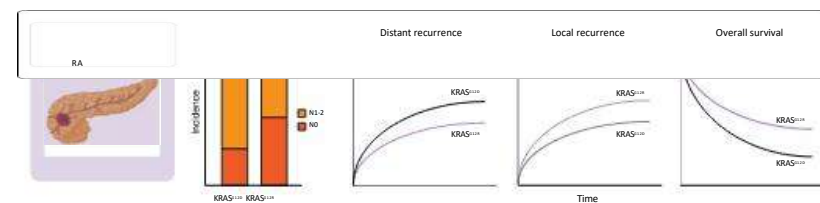


Overall survival for upfront resected KRAS<sup>G12D</sup> and KRAS<sup>G12R</sup> PDAC patients in the COMPASS cohort.

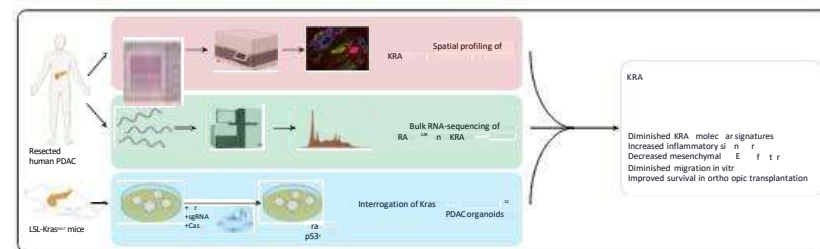
### Distinct clinical and genomic features of early-stage pancreatic adenocarcinoma



### KRAS<sup>G12R</sup> is associated with decreased nodal involvement and distinct outcomes



### Diminished oncogenic signaling typifies human and mouse KRAS<sup>G12R</sup> PDAC

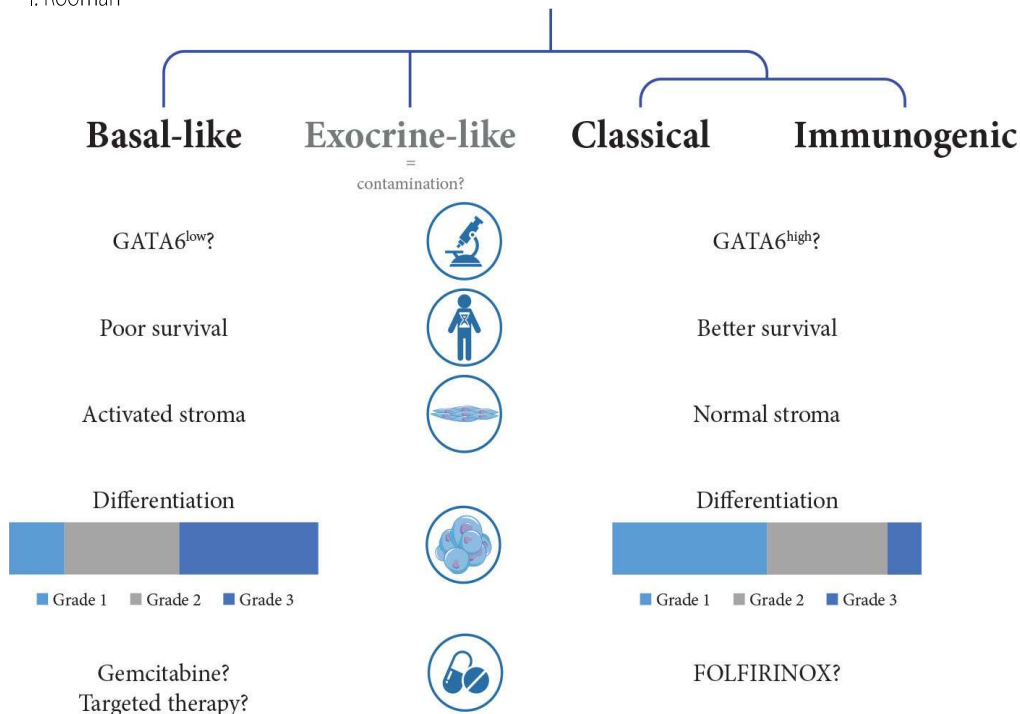


Cancer Cell. 2024. 42(9):1614-1629



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

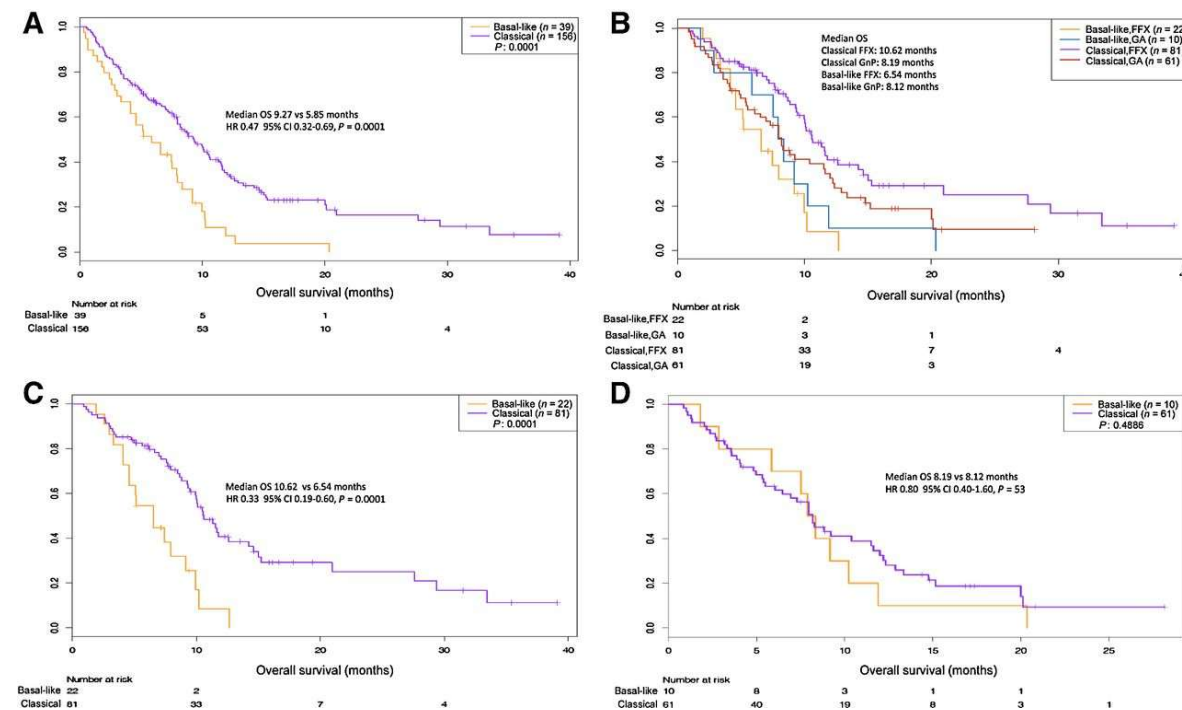
S. Martens<sup>1</sup>, P. Lefevre<sup>2</sup>, R. Nicolle<sup>3</sup>, A. V. Biankin<sup>4,5</sup>, F. Puleo<sup>6,7</sup>, J. L. Van Laethem<sup>7,8\*†</sup> & I. Rooman<sup>1\*†</sup>



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>, Ilina 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

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

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

#### Neo-adjuvant treatment received

N 90

GEMCAP

- 18 (90%) of 20 patients received 2 cycles of treatment; 2 (10%) did not receive any treatment
- % protocol GEM dose: Median = 94 [ IQR: 70 - 99 ]
- % protocol Capecitabine dose: Median = 90 [ IQR: 80 - 99 ]

FOLFIRINOX

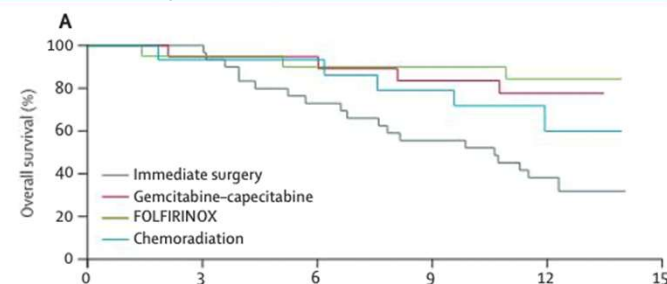
- 15 (75%) of 20 patients received 4 cycles of treatment; 1 (5%) did not receive any treatment
- % protocol Oxaliplatin dose: Median = 96 [ IQR: 75 - 99 ]
- % protocol Irinotecan dose: Median = 96 [ IQR: 77 - 100 ]
- % protocol 5-FU dose: Median = 98 [ IQR: 82 - 100 ]

CRT

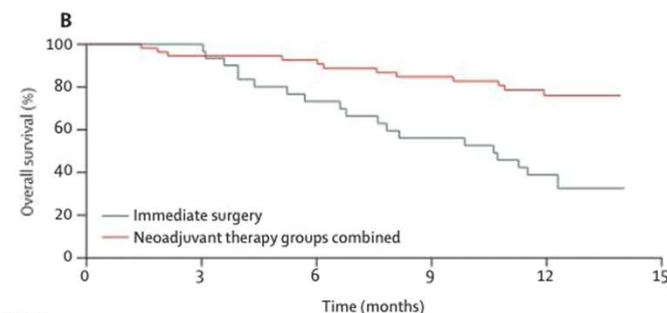
- 12 (75%) of 16 patients received 5<sup>1</sup>/<sub>2</sub> weeks of treatment; 2 (12%) did not receive any treatment
- % protocol Radiotherapy dose: Median = 100 [ IQR: 100 - 100 ]
- % protocol Capecitabine dose: Median = 84 [ IQR: 53 - 93 ]

Click to edit Author Name

Cirugía inicial: 33 pacientes.



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
Immediate surgery	31 (1)	30 (1)	21 (0)	16 (4)	7 (6)	0

# Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX) a 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%)

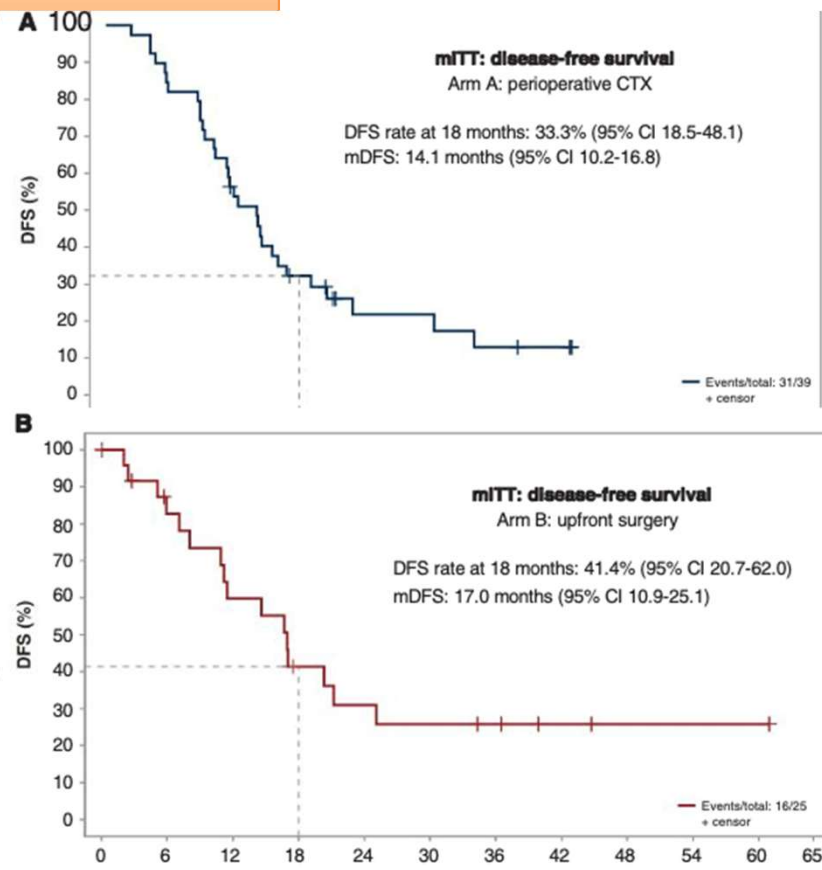
127 pacientes.

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.



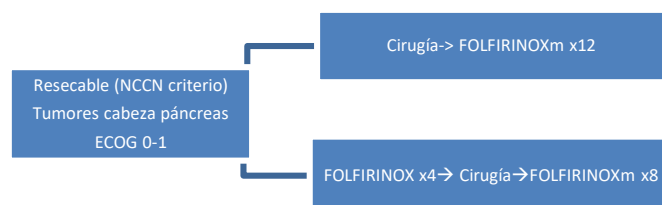
Estudio **NEGATIVO**  
(ninguna rama alcanza  
55% DFS)

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



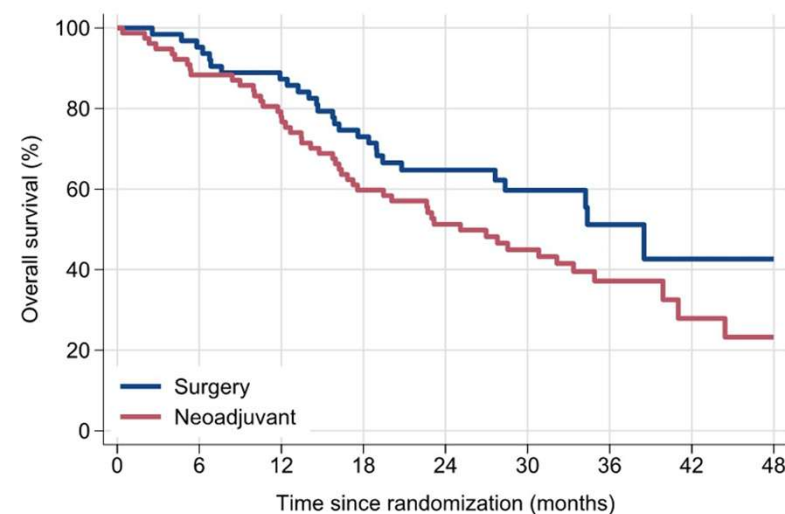
OP: SG (ITT)

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%



N at risk									
Surgery:	63	60	55	46	30	19	9	3	2
Neoadjuvant:	77	68	60	46	35	26	15	6	4

# 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

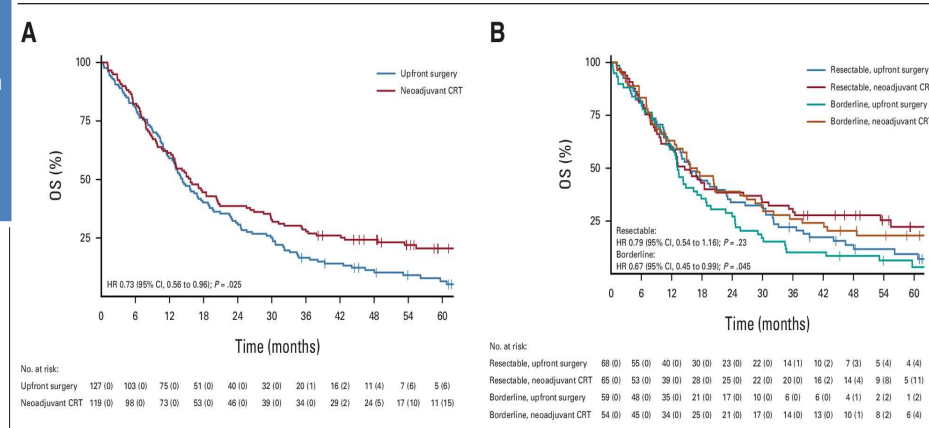
A. Cirugía inicio

B. CRT. Gem-RT→Qxa→Gem x4  
(Tres ciclos de gemcitabina combinado con 36 Gy de radioterapia en 15 fracciones durante el segundo ciclo)

- **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.



	Neoadjuvant Chemoradiotherapy	Upfront Surgery	Unstratified HR (95% CI)	Interaction P
All patients	93/119	117/127		
Age, years				
< 65	41/55	44/50	0.77 (0.50 to 1.18)	.92
≥ 65	52/64	73/77	0.75 (0.52 to 1.08)	
Sex				.30
Male	52/64	69/74	0.84 (0.59 to 1.21)	
Female	41/55	48/53	0.64 (0.42 to 0.98)	
WHO performance status				.21
0	52/69	46/49	0.63 (0.42 to 0.94)	
1 or 2	41/50	71/78	0.88 (0.59 to 1.29)	
Resectability				.56
Resectable	49/65	61/68	0.79 (0.54 to 1.16)	
Borderline resectable	44/54	56/59	0.67 (0.45 to 0.99)	
Tumor location				.88
Head	79/99	108/117	0.77 (0.57 to 1.03)	
Other	14/20	9/10	0.73 (0.31 to 1.69)	
Tumor size, mm				.15
< 30	42/51	49/56	0.94 (0.62 to 1.42)	
≥ 30	50/68	68/68	0.62 (0.43 to 0.90)	
CA 19-9, U/mL				1.00
< 500	56/76	60/65	0.89 (0.48 to 1.60)	
≥ 500	27/31	34/35	0.71 (0.43 to 1.18)	

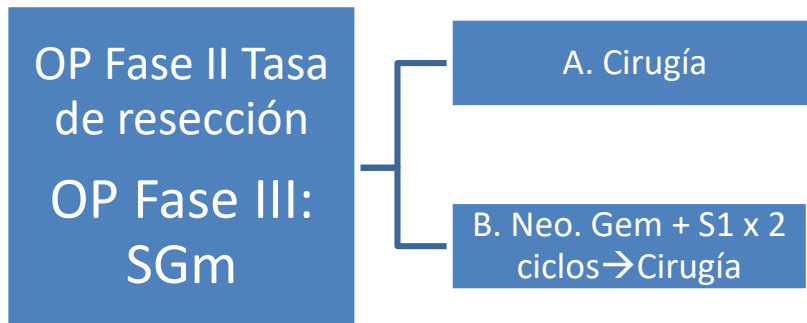
Estratificación por

- centro
  - resecable vs borderline
- OP: OS (ITT)

# 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



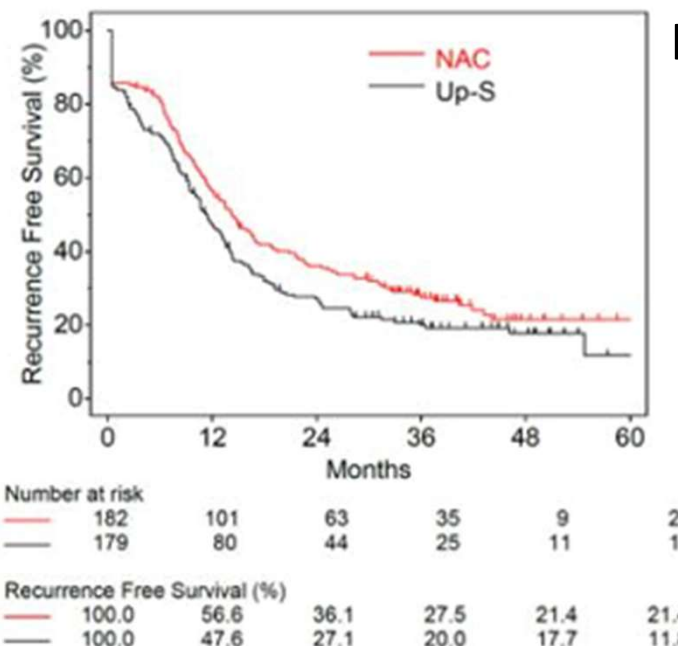
Todos los pacientes continuaban adyuvancia con S1

OP: SGm

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

mSL Recaída:

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



HR: 0,73

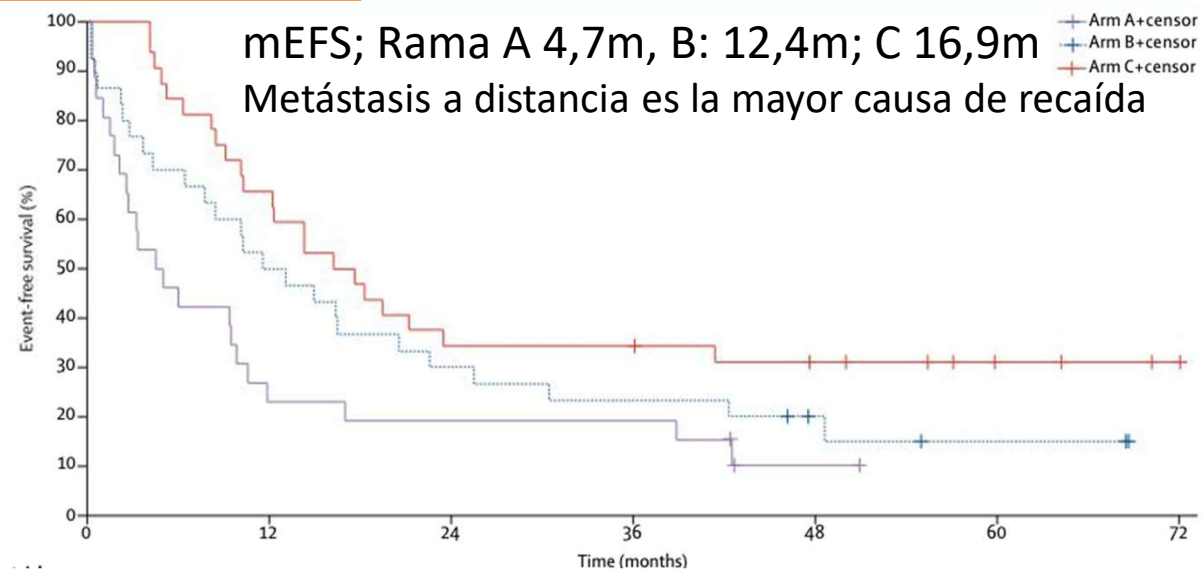
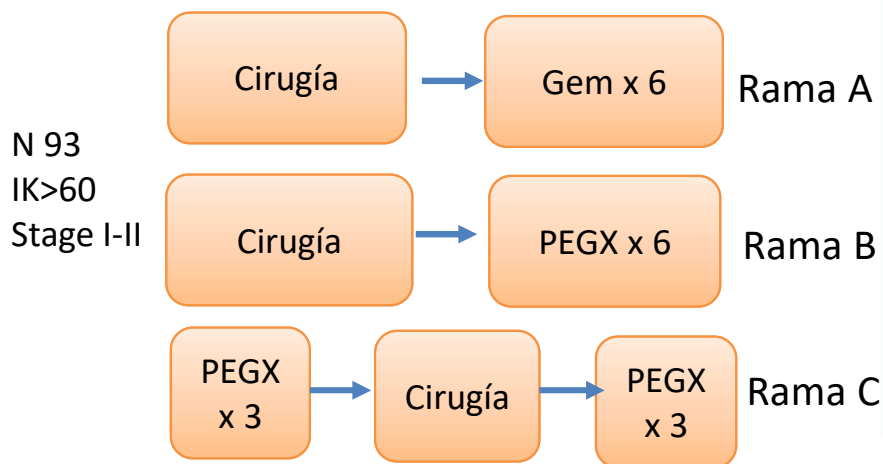
En las piezas AP:

- 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



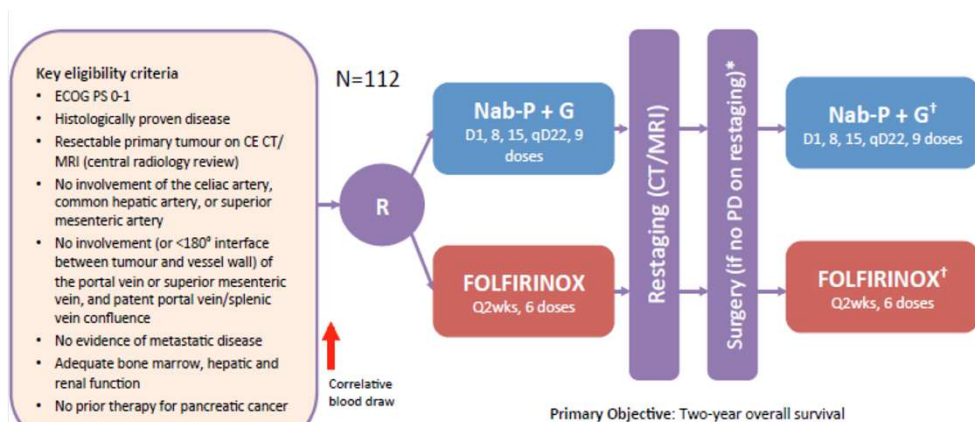
PEGX: cisplatino 30 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina 30 mg/m<sup>2</sup>, and gemcitabine 800 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 15 cada 4 semanas y capecitabina 1250/mg/m<sup>2</sup> en días 1-28)

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)

## 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)

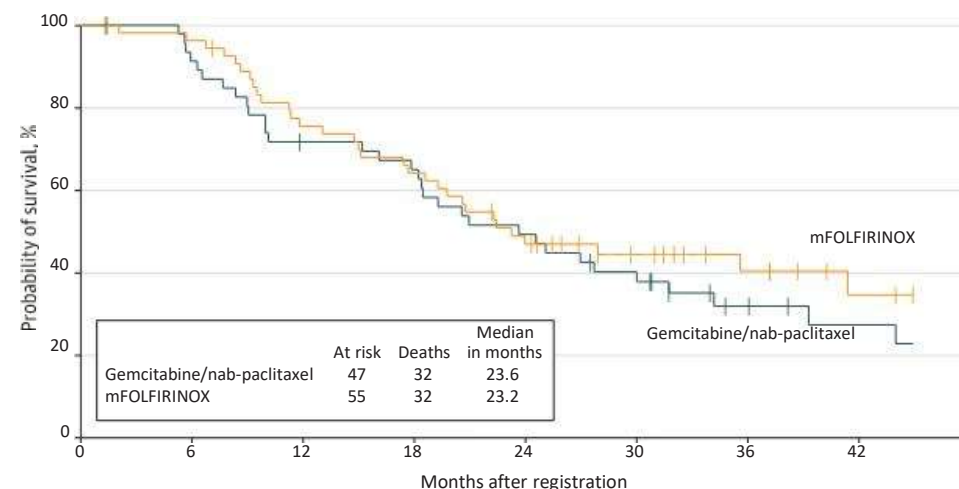


N 147 → 112 evaluables

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	47	42	32	29	22	16	9	6	
mFOLFIRINOX	55	52	40	34	24	16	10	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: 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

Resecables &  
Borderline.  
ECOG 0-1

FOLFIRINOX x 8 →  
Cirugía (sin  
adyuvancia)

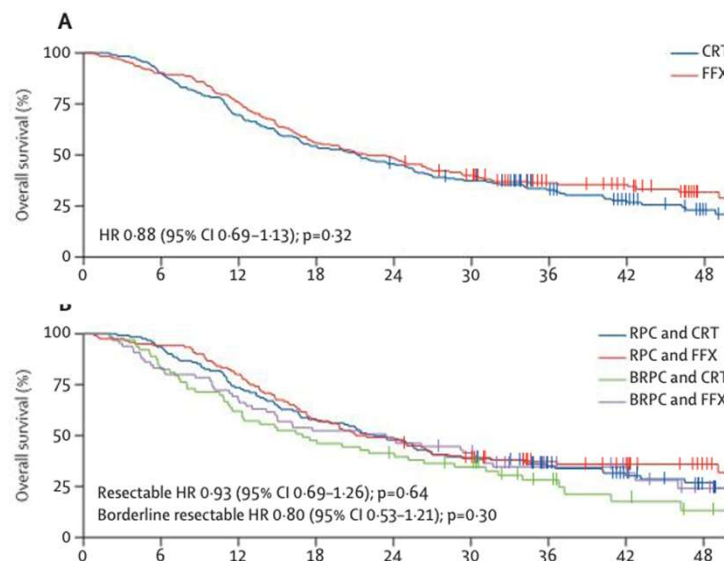
1:1

CRT. Gem-  
RT → Qxa → Gem x4

(Tres ciclos de gemcitabina  
combinado con 36 Gy de  
radioterapia en 15 fracciones  
durante el segundo ciclo

OP: OS en mITT

Estratificado: Resecables & Borderline



% pacientes resecaados:

- Resecable: 84%

- Borderline: 90%

% pacientes:

- R1: 40 vs 33%

- N+: 53% vs 43%

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

## 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

Reni et al. *Lancet*. 2025

Fase III. Italiano. 17 centros.

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

PAXG

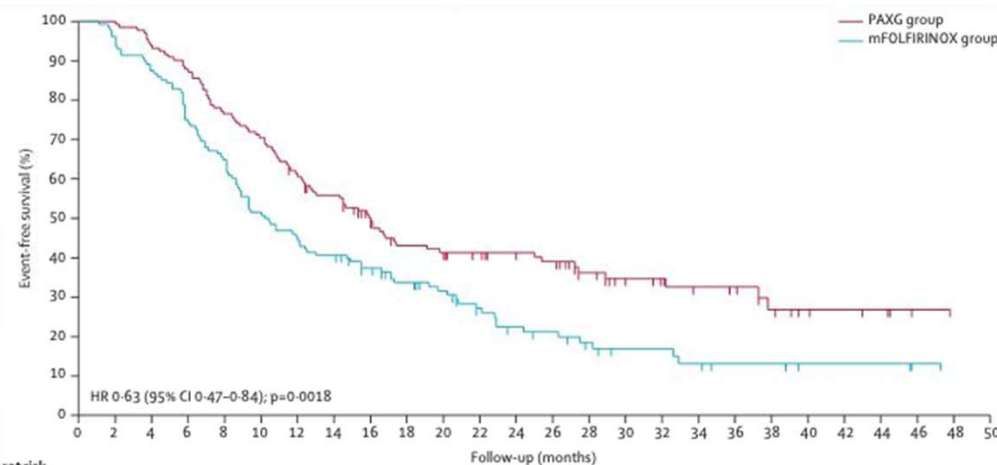
Cirugia →  
PAXG x2

PAXG x2 →  
Cirugia

FOLFIRINOXm

FOLFIRINOX  
m x2 →  
Cirugia

Cirugia →  
FOLFIRINOX  
x2



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

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 <b>resecable puro</b> // 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 <b>↑R0 y control locorregional</b> , 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 <b>R</b> (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 <b>R+BR</b> (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 <b>R+BR</b> (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

- 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?

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 quizá tiene sentido seguir operando primero.
- ✓ ¿Qué hacer en subgrupos especiales con posibilidad de alta respuesta (BRCA, PALB2...)?