

Actualización en terapia sistémica del Cáncer pancreático:

Dra. Cinthia Gauna
Jefa de Dpto. de Oncología Clínica
Hospital Oncológico INCAN
16/4/26



Agenda

- Panorama general del Cancer de páncreas
- Biología tumoral
- Terapias sistémicas convencionales y nuevos enfoques
- Desafíos actuales y perspectivas futuras

Supervivencia global
(SO) a 5 años :10%-15%

Resección quirúrgica

Recaída temprana

Enfermedad
micrometastásica oculta

Heterogeneidad biológica

Number of new cases

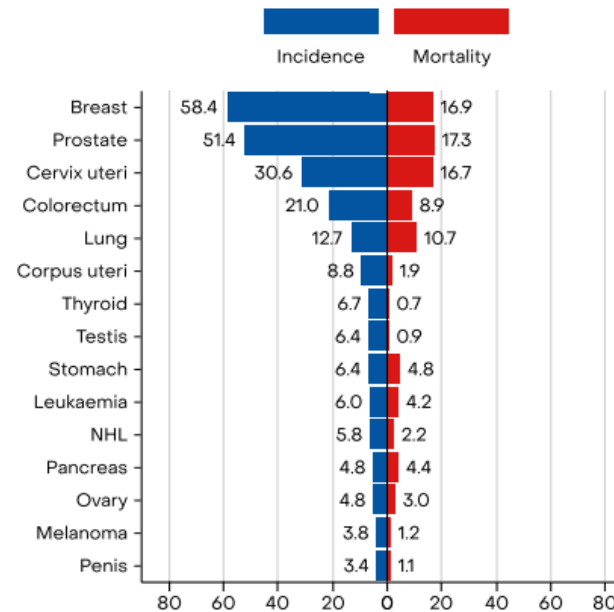
13 783

Number of deaths

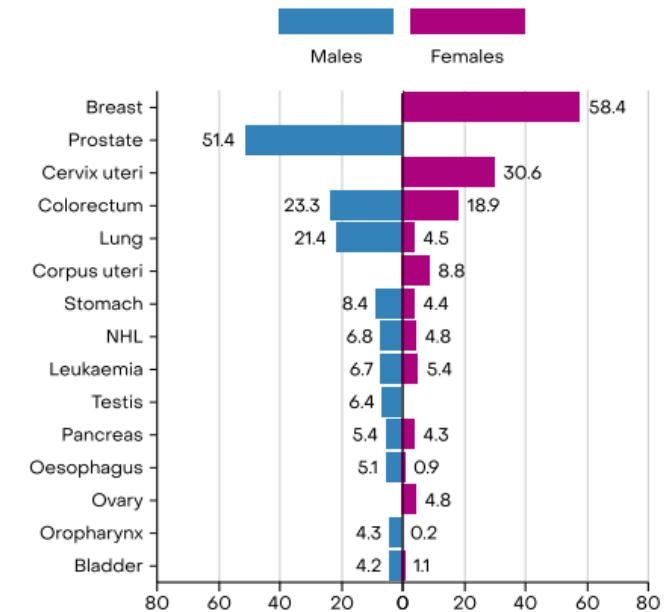
6 581

Number of prevalent cases
(5-year)

35 362



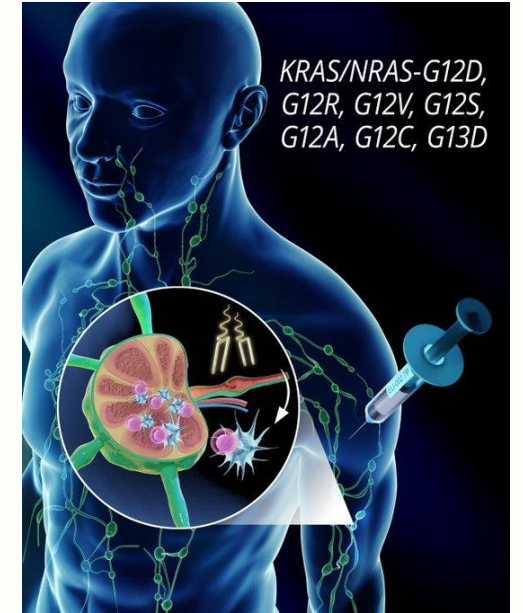
ASR (World) incidence and mortality rates, top 15 cancers**



ASR (World) incidence rates per sex, top 15 cancers**

Biología Molecular en Cáncer de Páncreas

- Activación mutacional de oncogenes ,predominantemente KRAS, mas del 90%
- Inactivación de genes supresores de tumores como TP 53 (apoptosis y reparación del ADN), Perdida de función de CDKN2A(control del ciclo celular), y SMAD4 (via de señalización TGF-B)
- Inestabilidad genómica con la Inactivación de genes del mantenimiento del genoma como hMLH1 y MSH2, BRCA2

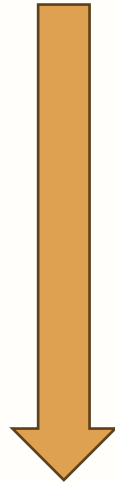


La comprensión de estas alteraciones guía el desarrollo de terapias dirigidas, aunque la heterogeneidad tumoral sigue siendo un desafío.

Secuenciación Genética

- ***Para todos los pacientes con Ca de Páncreas***

- Detección : 10-20%
- BRCA2, BRCA 1, ATM
- Variantes germinativas de dMMR : 1%



BIOPSIA



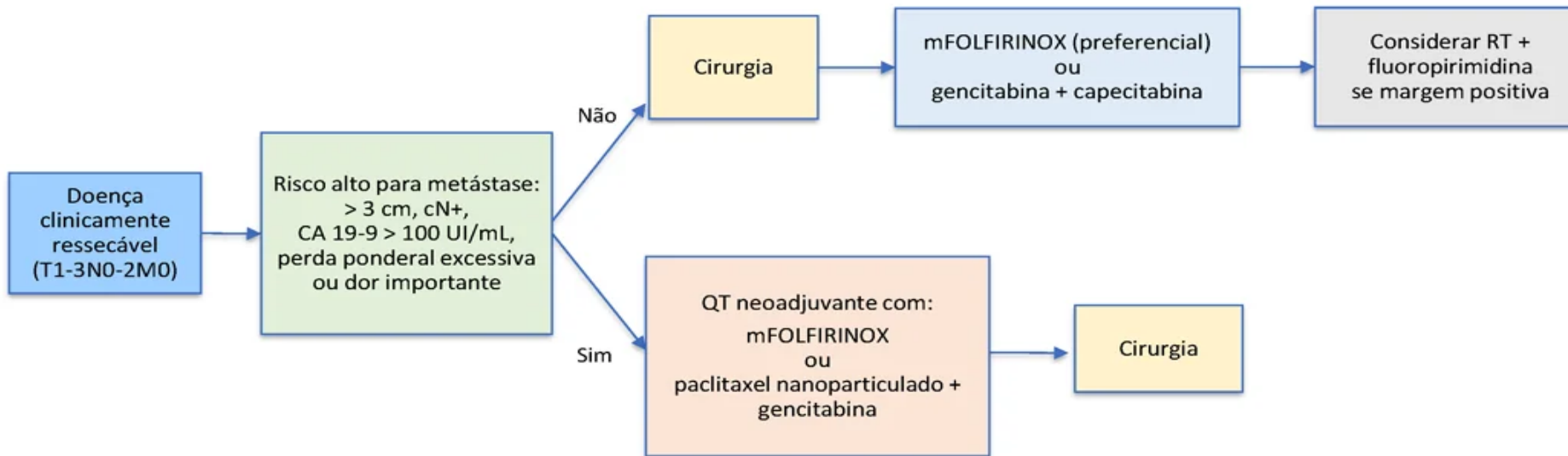
Quimioterapia

Cirugia

Mejor secuencia ?



Tratamiento: Enfermedad Clínicamente Resecable (T1-3 N0-2 M0)



cN+: linfonodo regional clinicamente positivo; RT: radioterapia; QT: quimioterapia.

- **ESPAC-1 (2004)**

- Es el primer estudio clave.

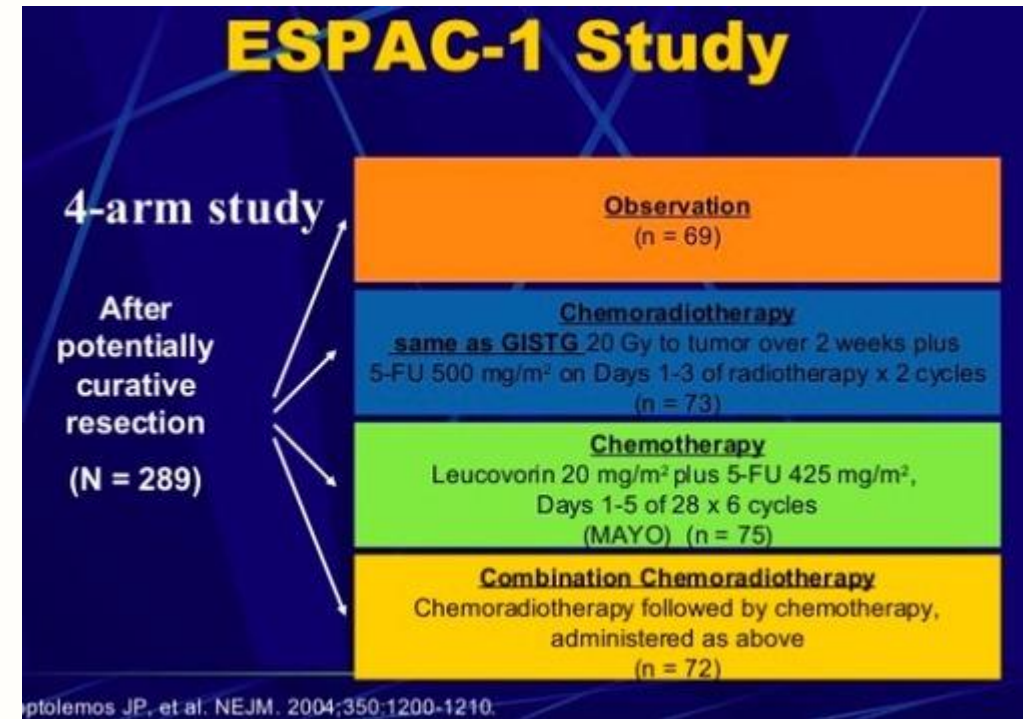
- Comparó:



- 5-FU/leucovorina vs observación (y brazo de RT).

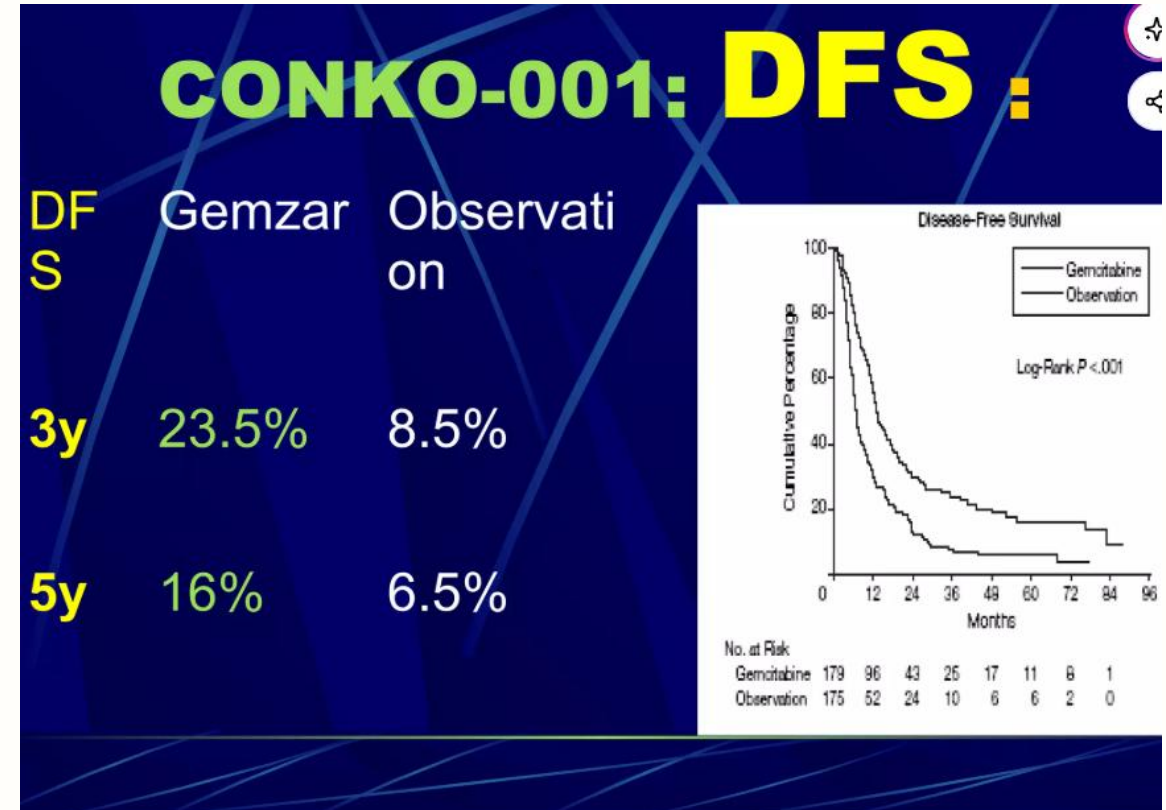
- 🗝️ Resultado:

- ↑ **OS**: 20.1 vs 15.5 meses

- 👉 Conclusión: establece que **la quimioterapia adyuvante mejora supervivencia**



- **CONKO-001 (2013)**
- Diseño: gemcitabina vs observación.
-  Resultados:
 - **DFS:** 13.4 vs 6.9 meses
 - **OS:** beneficio significativo a largo plazo
 - ↑ supervivencia a 5 años (20.7% vs 10.4%)
-  Conclusión: consolida **gemcitabina como estándar**.



PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: study design

- **PRODIGE 24 / CCTG PA.6 (2018)**

- Compara:

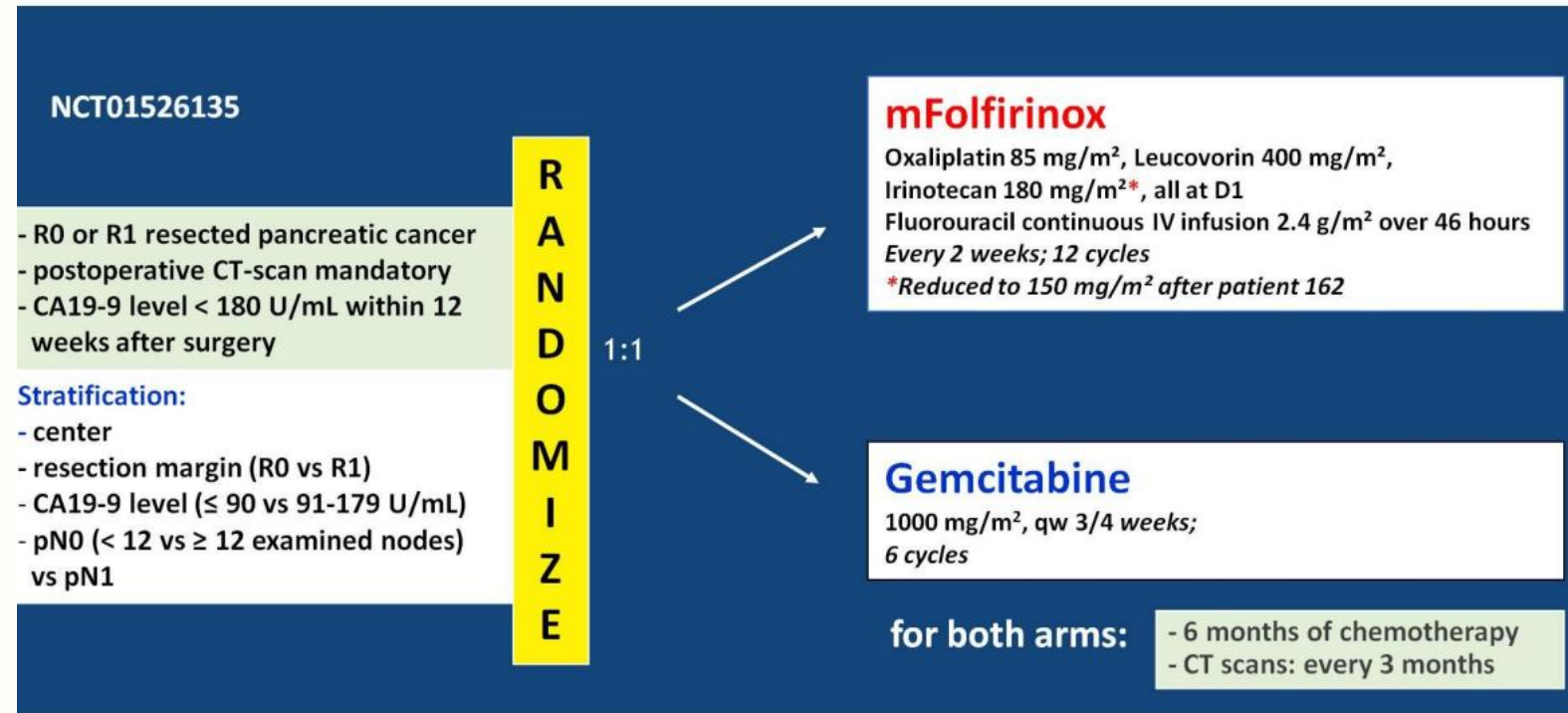
- mFOLFIRINOX vs gemcitabina

- 🗝️ Resultados:

- **OS**: 54.4 vs 35.0 meses
- **DFS**: 21 vs 12 meses

- 🖱️ Conclusión:

- **Mayor beneficio demostrado hasta ahora**
- Estándar actual en pacientes fit



PRESENTED AT: 2018 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO18
Slides are the property of the author,
permission required for reuse.

PRESENTED BY: Thierry Conroy

Medical College of Wisconsin. CONFIDENTIAL. Do not disseminate.

Adyuvancia en Ca de Páncreas

- **La cirugía sola NO es suficiente**
- La quimioterapia adyuvante:
 - ↓ recaída
 - ↑ supervivencia
- ✓ Jerarquía actual (según evidencia):
- **mFOLFIRINOX (PRODIGE 24)** → mejor opción (paciente fit)
- **Gemcitabina + capecitabina (ESPAC-4)** → alternativa
- **Gemcitabina sola (CONKO-001)** → si fragilidad

Neoadyuvancia en Ca de Páncreas

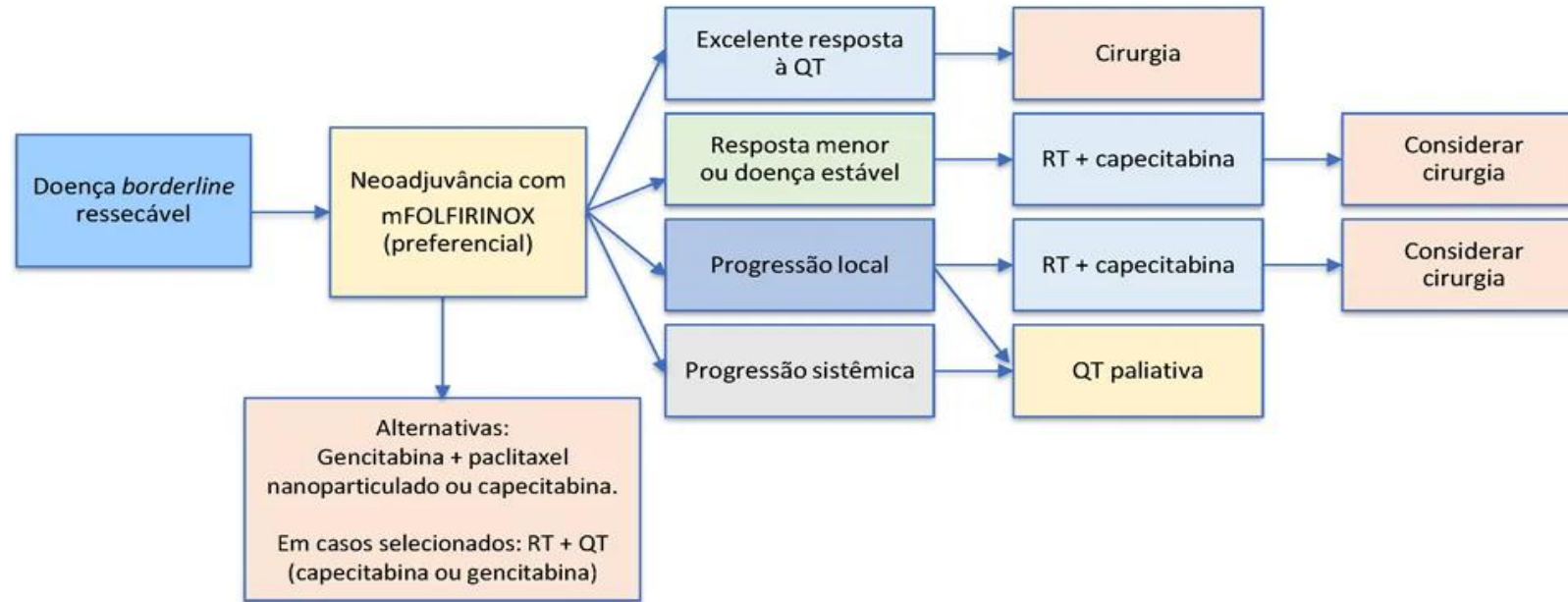
- El paradigma neoadyuvante/perioperatorio: tratar la enfermedad micrometastásica más temprano, evaluar la biología tumoral y evitar cirugías en casos de rápida progresión.

Entender que:....

- **(1) Resecable no es una entidad biológicamente uniforme ...**
- **(2) El valor neto de la terapia neoadyuvante probablemente depende de la selección del paciente, el régimen y la experiencia del centro.**

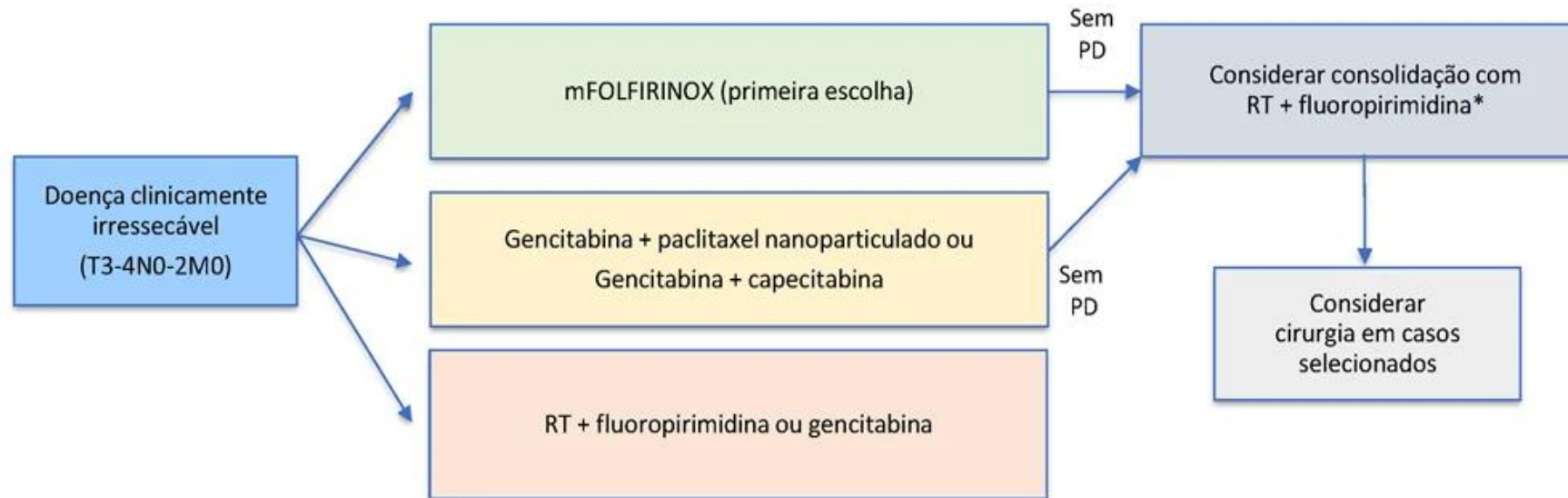
- En todas las vías, es esencial una **reevaluación temprana del tratamiento** (cinética CA19-9, imagen transversal y trayectoria funcional del paciente) y una gestión proactiva de la toxicidad.
- La falta de respuesta biológica o radiográfica debería provocar una reconsideración multidisciplinar del régimen, las opciones de ensayos clínicos o (en casos seleccionados) evitar cirugías no beneficiosas.
- la secuenciación óptima tras la falla neoadyuvante sigue sin resolverse
- La radioterapia también merece ser reevaluada. Aunque la quimiorradioterapia basada en gemcitabina se ha vuelto menos común en la era de la poliquimioterapia moderna en muchos centros, los datos aleatorizados (PREOPANC y PREOPANC-2) indican que los programas neoadyuvantes basados en quimiorradioterapia pueden ser beneficiosos o no inferiores en pacientes seleccionados y seguir siendo relevantes, especialmente cuando la tolerancia a la quimioterapia es limitada o cuando se prioriza el control local.

Enfermedad Borderline Resecable



RT: radioterapia; QT: quimioterapia.

Enfermedad Clínicamente irreseccable

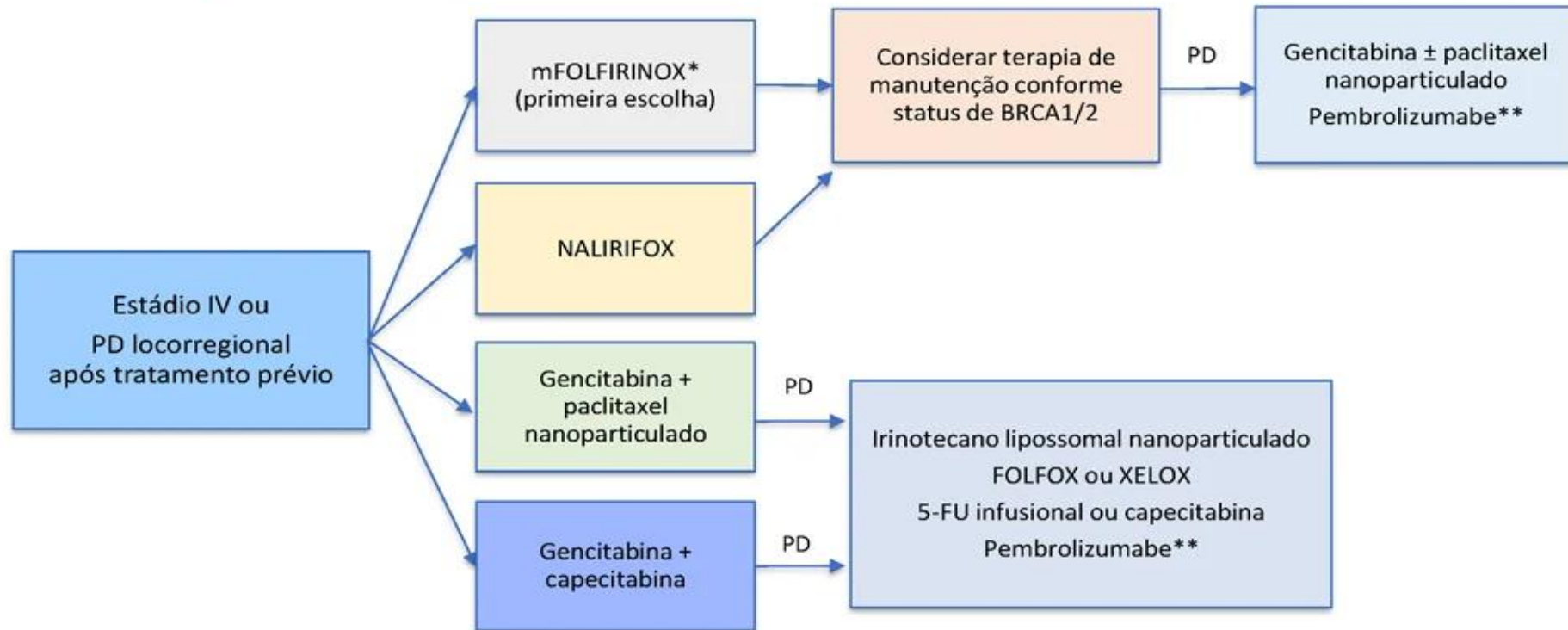


RT: radioterapia; PD: progressão de doença.

*A radioquimioterapia de consolidação após quimioterapia exclusiva pode ser considerada apenas nos pacientes com doença restrita ao pâncreas e não candidatos à cirurgia.

- ***La estratificación molecular probablemente remodelará futuros paradigmas perioperatorios.***
- FOLFIRINOX modificado contiene platino, por lo que el estado germinal BRCA1/2 o PALB2 puede que actualmente no dicte la elección entre regímenes, pero sigue siendo importante para su inclusión en estrategias perioperatorias de inhibidores de PARP y otros ensayos dirigidos a reparación del ADN.
- Los enfoques emergentes que podrían alterar significativamente el algoritmo óptimo incluyen terapias dirigidas a KRAS (por ejemplo, inhibidores de la vía alel-específica y pan-RAS), inmunoterapia basada en vacunas (incluyendo vacunas de neoantígenos dirigidas a KRAS y personalizadas).
- Se requieren ensayos prospectivos impulsados por biomarcadores e integración de estrategias adaptadas a la respuesta (incluyendo ctDNA cuando esté disponible) para operacionalizar la personalización preservando la intención curativa.

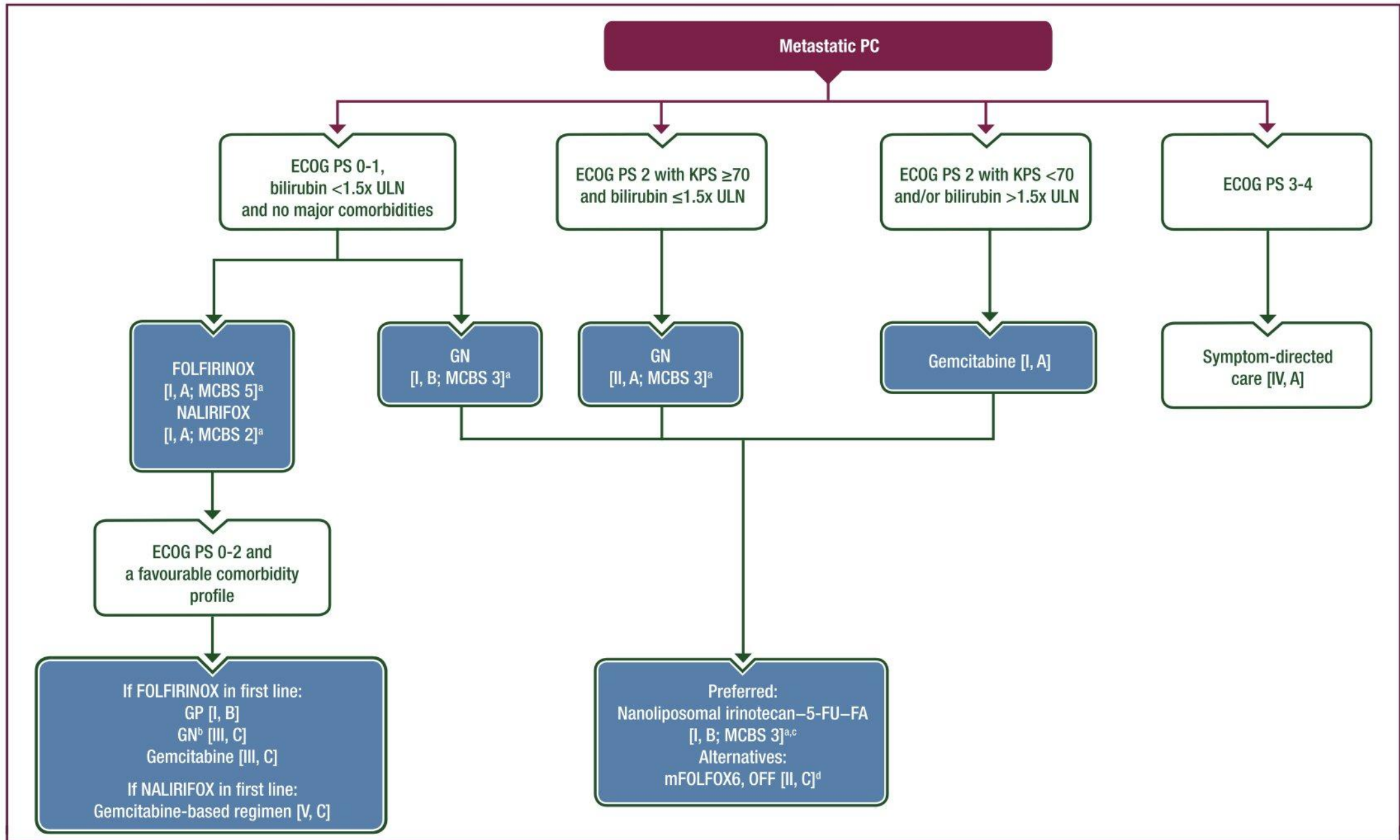
Manejo de Ca de Pâncreas estadio IV



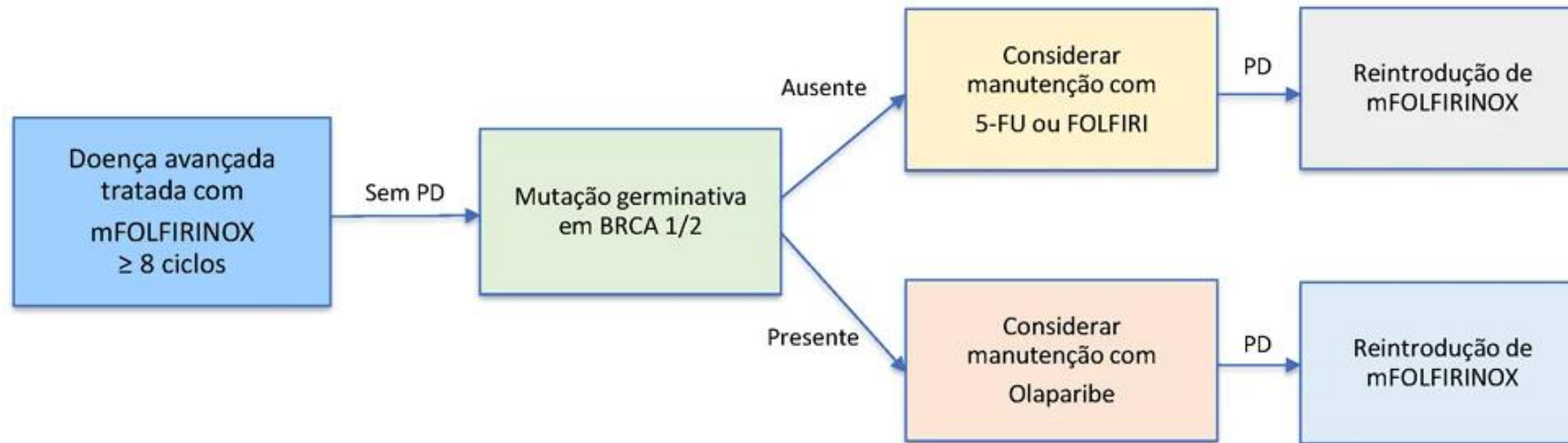
PD: progressão de doença.

*mFOLFIRINOX é o regime de escolha para pacientes jovens, com bom perfil de desempenho e com funções hepática, renal e hematológica preservadas.

**Apenas em pacientes com MSI-H (instabilidade de microssatélite de alta frequência), dMMR (deficiência de reparo de dano de DNA) ou alta carga mutacional tumoral (TMB ≥ 10 mutações/megabase).



Mantenimiento



PD: progressão de doença.

Terapias dirigidas e inmunoterapia



Terapias dirigidas (PARP) **Olaparib**

Impacto global limitado, pero avances claros en subgrupos con alteraciones como BRCA.

Inhibidores de PARP en uso y en investigación por su efecto sobre reparación del ADN.

Se debe reservar para el mantenimiento después de una mejor respuesta de primera línea con un agente basado en platino

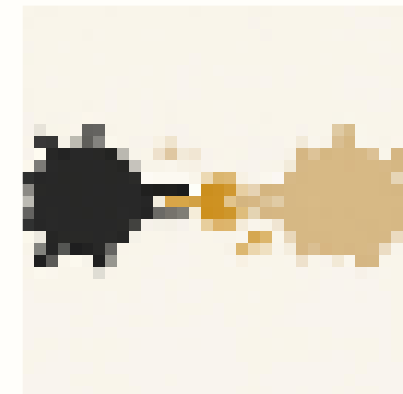
- inhibidor de fusión NTRK. **larotrectinib**,



Anticuerpos monoclonales

Anticuerpos en práctica o evaluación clínica. Buscan una acción más selectiva y combinaciones que mejoren resultados en poblaciones definidas.

- DESTINY 02: **Trastuzumab Deruxtecan**



Inmunoterapia (checkpoints)

Prioridad: biomarcadores predictivos para seleccionar pacientes.

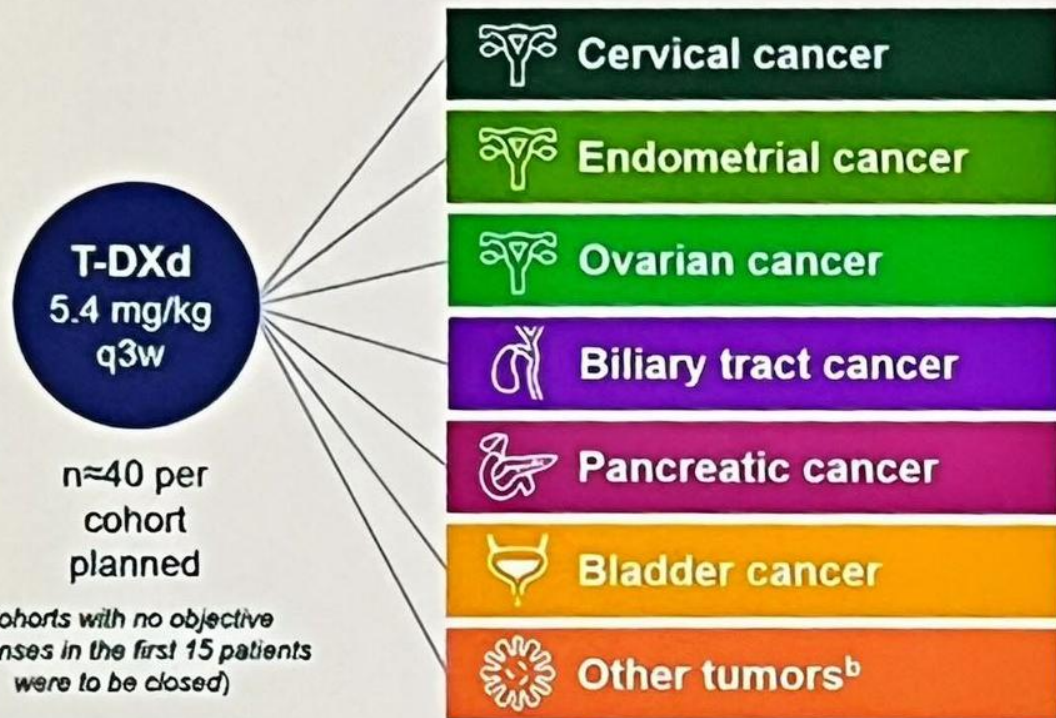
Para pacientes con TMB-H, MSI-H o dMMR : **pembrolizumab** 200 mg IV cada 3 semanas.

Para pacientes con fusiones NRG1, considere, si está disponible, **zenocutuzumab** 750 mg IV cada 2 semanas (solo aprobado por la FDA)

DESTINY-PanTumor02: A Phase 2 Study of T-DXd for HER2-Expressing Solid Tumors

An open-label, multicenter study (NCT04482309)

- Advanced solid tumors not eligible for curative therapy
- 2L+ patient population
- HER2 expression (IHC 3+ or 2+)
 - Local test or central test by HercepTest if local test not feasible (ASCO/CAP gastric cancer guidelines¹)^a
- Prior HER2-targeting therapy allowed
- ECOG/WHO PS 0–1



Primary endpoint

- Confirmed ORR (investigator)^c

Secondary endpoints

- DOR^c
- DCR^c
- PFS^c
- OS
- Safety

Data cut-off for analysis:

- Nov 16, 2022

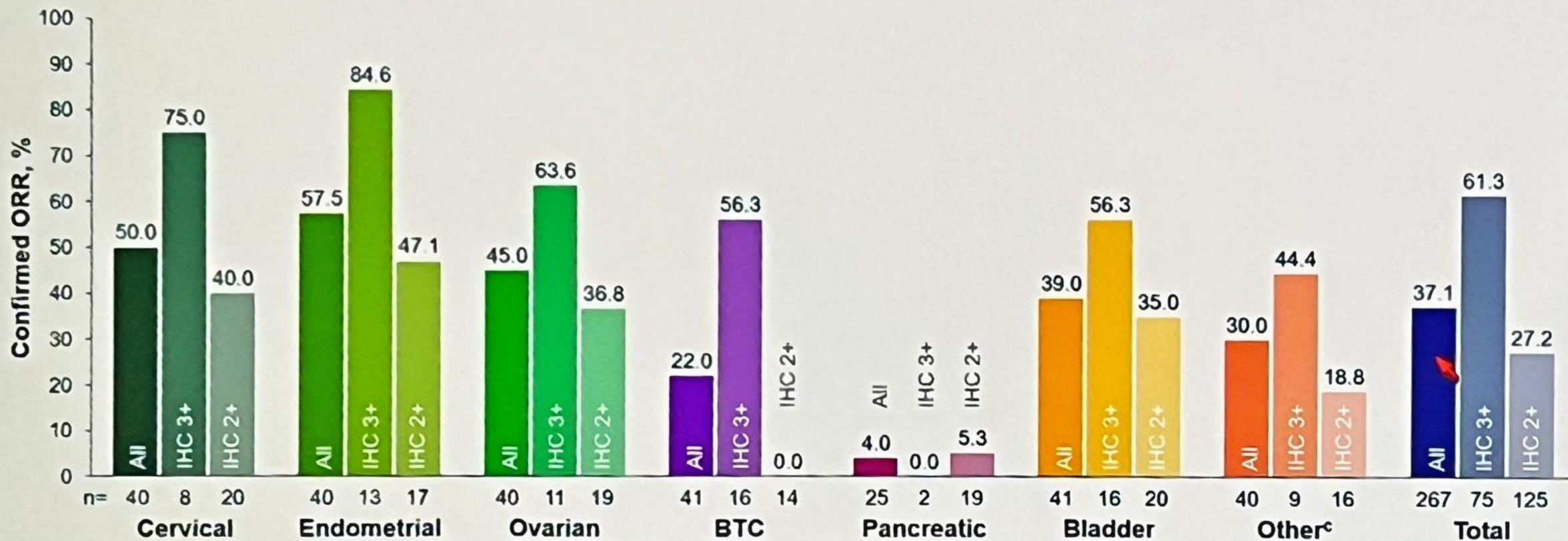
^aPatients were eligible for either test. All patients were centrally confirmed. ^bPatients with tumors that express HER2, excluding tumors in the tumor-specific cohorts, and breast cancer, non-small cell lung cancer, gastric cancer, and colorectal cancer.

^cInvestigator-assessed per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

2L, second-line; ASCO, American Society of Clinical Oncology; DCR, disease control rate; CAP, College of American Pathologists; DOR, duration of response; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PS, performance status; q3w, every 3 weeks; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; WHO, World Health Organization.

1. Hofmann M, et al. *Histopathology* 2008;52(7):797–805.

Objective Response Rate by HER2 status



All patients (N=99)

IHC 3+ (n=46)

IHC 2+ (n=34)

Median DOR, months (95% CI)

11.8 (9.8–NE)

22.1 (9.3–NE)

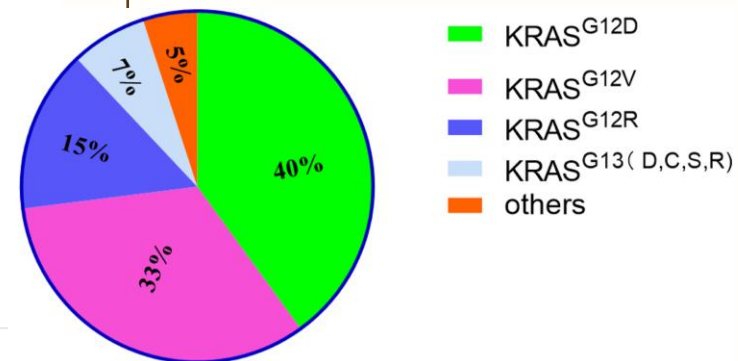
9.8 (4.2–12.6)

Analysis of ORR was performed in patients who received ≥1 dose of T-DXd, all patients (n=267; including 67 patients with IHC 1+ [n=25], IHC 0 [n=30], or unknown IHC status [n=12] by central testing) and patients with centrally confirmed HER2 IHC 3+ (n=75) or IHC 2+ (n=125) status. Analysis of DOR was performed in patients with objective response who received ≥1 dose of T-DXd, all patients (n=99; including 19 patients with IHC 1+ [n=6], IHC 0 [n=9], or unknown IHC status [n=4] by central testing) and patients with centrally confirmed HER2 IHC 3+ (n=46) or IHC 2+ (n=34) status. ^aResponses in extramammary Paget's disease, head and neck cancer, oropharyngeal neoplasm, and salivary gland cancer. BTC, biliary tract cancer; CI, confidence interval; DOR, duration of response; IHC, immunohistochemistry; NE, non-estimable; ORR, objective response rate.

Resultados de los inhibidores de KRAS G12C en el cáncer de páncreas metastásico: una revisión sistemática y un metaanálisis.

Autores: [Jawad Noor](#), [Muhammad Fareed Khalid](#), [Maheen Zahid](#), [Shiza Khan](#), [Sarmad Zaman Warraich](#), [Muhammad Kashif Amin](#), [Iqra Anwar](#), [Muhammad Umair Mushtaq](#), [Michael Vishal Jaglal](#) y [Moazzam Shahzad](#) | [INFORMACIÓN Y AFILIACIONES DE LOS AUTORES](#)

J Clin Oncol 43, e16206 (2025) • Volumen 43, Número 16 suppl • DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16 suppl.e16206

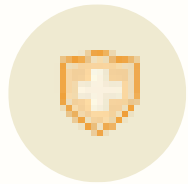


Un total de 59 pacientes de dos estudios (2022-2023) que informaron resultados de ***inhibidores de KRAS G12C en cáncer de páncreas*** se incluyeron en el análisis. La mediana de edad fue de 65 (21-89) años y la mayoría eran hombres (66%, n = 39). Ambos estudios fueron ensayos de fase I/II. El tiempo medio de seguimiento fue de 16,8 meses y todos los pacientes tenían cáncer de páncreas metastásico con mutación KRAS p.G12C. El 64% recibió Sotorasib (960 mg diarios) mientras que el resto recibió 36% Adagrasib (600 mg dos veces al día). Las tasas combinadas de respuesta general (RG) y respuesta completa (RC) fueron 25,1% y 0% . La duración media de la respuesta fue 5,5 .

Conclusión: Sotorasib y Adagrasib mostraron una actividad terapéutica favorable en pacientes con cáncer de páncreas con mutación KRAS p.G12C y efectos secundarios tolerables. Si bien los resultados son prometedores, los datos resaltan la necesidad de realizar más investigaciones para optimizar los resultados clínicos.

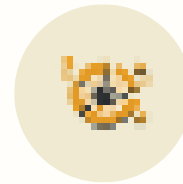
Desafíos actuales y perspectivas futuras

Resistencia y efectos secundarios



Fortalezas

Protocolos de soporte avanzados y estrategias dirigidas a mecanismos moleculares han mejorado la tolerancia y efectividad del tratamiento.



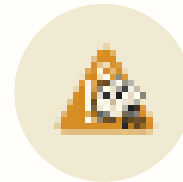
Debilidades

Persisten desafíos por la heterogeneidad tumoral y limitaciones en la predicción de resistencia y toxicidad.



Oportunidades

Desarrollo de biomarcadores y terapias personalizadas para anticipar y superar resistencia, así como optimizar el manejo de efectos secundarios.



Amenazas

Aparición de nuevas formas de resistencia, toxicidades impredecibles y barreras de acceso a tratamientos innovadores.

Personalización de la terapia



Diagnóstico Molecular

Identificación de perfiles genómicos y moleculares para entender la enfermedad a nivel individual.



Selección de Fármacos

Elección de tratamientos específicos que sean más efectivos y menos tóxicos según el perfil del paciente.



Adaptación

Ajuste dinámico de la terapia en función de los datos clínicos y moleculares obtenidos durante el proceso.



Monitorización

Seguimiento continuo de la respuesta al tratamiento mediante biomarcadores y tecnologías avanzadas.

Conclusiones

- La resección quirúrgica, a pesar de ser el único tratamiento con potencial curativo, resulta en una tasa de supervivencia a 5 años del 8-12% si no se ofrece tratamiento adicional
- La quimioterapia citotóxica continúa siendo el pilar principal.
- La inmunoterapia y terapias dirigidas tienen rol limitado y muy selectivo
- Testeo molecular es obligatorio. Biomarcadores: bajo porcentaje, alto impacto
- Estrategia secuencial y multidisciplinaria