



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en farmacia



Estudio de la farmacogenómica del cáncer de páncreas.

Revisión exploratoria

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

Autor: Pablo Iborra Martínez

Modalidad: Revisión exploratoria

Tutora: Ani Gasparyan Hovhannisyan

ÍNDICE

RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 Origen molecular del cáncer de páncreas, señas genéticas de identidad del adenocarcinoma ductal	6
1.2 Tipos de cáncer de páncreas	11
1.3 Tipos de tratamiento	11
1.4 Farmacogenética	16
1.5. Farmacogenómica	17
2. OBJETIVO	19
3. METODOLOGÍA	20
4. RESULTADOS	22
4.1 Erlotinib	24
4.2 Olaparib	27
4.3 Masitinib	30
4.4 Trametinib	33
4.5 Rucaparib	36
4.6 Sunitinib	38
5. DISCUSIÓN	41
6. CONCLUSIÓN	43
7. BIBLIOGRAFÍA	44

RESUMEN

Antecedentes

La enfermedad del cáncer del páncreas es uno de los cánceres más letales que existen en la actualidad, ya que su tratamiento no es efectivo y el diagnóstico precoz que es clave para los pacientes no se produce. Por lo que las nuevas terapias personalizadas centradas en la genética de los pacientes puede que sean la clave para desarrollar soluciones frente a esta enfermedad

Objetivo

Realizar un estudio del origen molecular del cáncer de páncreas y de los fármacos que se están utilizando para su tratamiento en la terapia personalizada.

Métodos

Se consultó la base de datos MEDLINE. La ecuación de búsqueda se realizó mediante la utilización de descriptores previamente calculados (MESH).

Resultados

Se recuperaron un total de 126 artículos, que tras aplicar los criterios de exclusión e inclusión, se seleccionaron un total de 15 artículos para su revisión y análisis crítico.

Conclusión

Se demuestra la eficacia y seguridad de los tratamientos personalizados a los pacientes de cáncer de páncreas con vistas a seguir investigando en nuevos tratamientos y comprensión de esta enfermedad.

Palabras clave

Pancreatic neoplasms, pharmacogenetics, pharmacogenomics, erlotinib, olaparib, masitinib, trametinib, sunitinib, rucaparib.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que provoca una proliferación desmesurada e incontrolada de células defectuosas que asaltan tejidos cercanos, y que posteriormente se reproduce a otras zonas del cuerpo a través de sistemas linfáticos o sanguíneos. ⁽¹⁾

El cáncer de páncreas es una neoplasia que es formada en ese órgano, originándolo en las células exocrinas del páncreas, que son las encargadas de los jugos digestivos que participan en metabolismo de alimentos o en las células endocrinas del páncreas, encargadas de la elaboración de hormonas como pueden ser la insulina o el glucagón, las cuales ayudan a mantener un control de la concentración de azúcar sanguíneo y almacenamiento de energía. El 95% de estos tipos de cáncer se originan por las células exocrinas. El cáncer de páncreas más frecuente (90%) es el adenocarcinoma ductal pancreático, el cual se desarrolla la enfermedad en las células que se encargan de cubrir los conductos responsables del transporte de las enzimas digestivas hacia el exterior del órgano. ^{(2), (3)}

El diagnóstico precoz o en etapas iniciales es poco habitual, debido a la ausencia de biomarcadores tempranos ni de síntomas destacables en los estadios iniciales. Por lo que esto conlleva a que alrededor del 85% de los pacientes que se les diagnostica esta enfermedad, ya se encuentre en estado metastásico o localmente avanzado, y únicamente se sospeche de esta enfermedad en el momento que se presentan los síntomas. ^{(4), (5)}

Los síntomas más comunes de este cáncer es el dolor abdominal y en la espalda, pérdida de apetito, pérdida de peso, ictericia, heces de color claro, orina oscura, picazón en la piel, fatiga, coágulos sanguíneos o reciente diagnóstico de diabetes y descontrol de ésta. ⁽⁶⁾

Para definir de manera correcta en qué situación se encuentra el paciente y poder llevar una estrategia terapéutica en base a sus condiciones tumorales, se debe conocer todo lo posible sobre su tumor. Para ello, se debe diagnosticar con la mayor precisión posible y por eso existen las siguientes técnicas: examen físico, análisis de sangre, exploración por tomografía computarizada (TC o TAC), exploración por tomografía por emisión de positrones (TEP), resonancia magnética (RM), ecografía y biopsia. Sin embargo la biopsia es la técnica más

importante y definitiva. Es extracción de una pequeña porción de tejido para su posterior examen microscópico en el laboratorio. La biopsia es la única prueba capaz de realizar un diagnóstico definitivo, donde se estudian las células, tejidos y órganos para realizar el diagnóstico. Se puede realizar la biopsia mediante aspiración con aguja fina (BAAF), usando una fina aguja que penetra en el páncreas para succionar las células. Esta técnica se realiza con la técnica de USE o por vía subcutánea con la ayuda de TC. También se puede realizar una biopsia core o biopsia con aguja gruesa, la cual se obtiene una porción mayor del páncreas con fines de estudios moleculares o genéticos, aunque genera más riesgo que la biopsia por BAAF. Por último, es posible realizar biopsias mediante operaciones quirúrgica como es la laparotomía para ver los órganos y tejidos del abdomen y a partir de ahí extraer las pruebas que se consideren.⁽⁵⁾

Los factores de riesgo que hacen que se produzca un aumento de posibilidades de padecer la enfermedad son el tabaco, diabetes, pancreatitis, obesidad, edad, antecedentes familiares y síndromes genéticos como el síndrome de Von Hippel-Lindau, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, cáncer de mama y ovario hereditario o síndrome de melanoma familiar con lunares atípicos múltiples. De todos estos factores destaca el de la edad, donde en personas de 35 a 39 años tienen <2 muertes por 100 000 personas-año en Estados Unidos, contrastando con personas >80 años hasta >90 muertes por 100 000 personas-año. Según los datos estadísticos internacionales, en 2024 el 8% de la población mundial tenía más de 65 años, el cual es el grupo de edad que padece un porcentaje mayor de riesgo de cáncer de páncreas. Por todo esto, se estima que, en las próximas décadas, esta estimación estadística se duplique al 16,7% alrededor del mundo.

Las tasas de supervivencia del cáncer de páncreas actualmente son escasas, generalmente debido al diagnóstico de la enfermedad, ya que se produce una vez se encuentra en estadios avanzados en la mayoría de los casos llegando a un 9% de supervivencia a los 5 años de diagnóstico. Sin embargo, en pacientes cuyo diagnóstico se produce con anterioridad, diagnosticándolos en estadios tempranos y que se actúa mediante tratamiento quirúrgico, este porcentaje puede alcanzar entorno al 20% de supervivencia de los pacientes a los 5 años

de diagnóstico. Por otra parte, la tasa de supervivencia en estadio 1ª es >80% a los 5 años de diagnóstico. ⁽⁶⁾

Por todas estas referencias el cáncer de páncreas es un tumor maligno extremadamente agresivo, siendo uno de los más mortales que existen ocupando el séptimo puesto en el tipo de cáncer que más muertes ocasiona.

1.1 Origen molecular del cáncer de páncreas, señas genéticas de identidad del adenocarcinoma ductal

Conforme se ha ido investigando esta enfermedad, se ha ido conociendo cuales son los eventos mutacionales responsables que hacen que las células del cáncer de páncreas se reproduzcan de forma desmesurada y no controlada.

El más destacado es el conocido y estudiado protooncogén k-ras, localizado en el gen 12p1.2, se encuentra involucrado en la regulación de la división celular, como parte de la vía de señalización llamada vía RAS/MAPK, donde la proteína es la encargada de la transmisión de señales del exterior hacia el interior de la célula. Responsable de la codificación de la proteína activa en trifosfatasa de guanosina que a su vez es la encargada de la hidrólisis del trifosfato de guanosina, es decir, GTP a difosfato de guanosina, GDP. En condiciones naturales, las proteínas Ras se encuentran en equilibrio entre la forma activa que se encuentra unida a GTP y la forma inactiva que se encuentra unida al GDP, sin embargo, ante la existencia de mutaciones, Ras pierde la capacidad de hidrolizar GTP y por tanto siempre aparecerá en su forma activa. Como consecuencia del producto de estas mutaciones, se origina una proliferación celular descontrolada, produciendo un ciclo celular en estado de síntesis permanente que fomenta el desarrollo tumoral. Las mutaciones en KRAS se producen debido a la sustitución de un aminoácido en los codones G12, G13 y G61. Las sustituciones en los codones G12 y G13 producen como consecuencia un impedimento estérico que bloquea la formación de interacciones de Van der Waals entre KRAS y GAP23, sin embargo, en la sustitución del aminoácido en el codón Q61 se produce una alteración de la coordinación de una molécula de agua para realizar la hidrólisis de GTP. Las mutaciones en KRAS afectan al sitio catalítico de la GTPasa, provocando que estas 3 mutaciones promuevan la activación de KRAS al alterar la GTPasa. La prevalencia de estas sustituciones

es del 82% en el codón G12, en el codón Q61 del 14% y del G13 <1%. La mutación en el codón G61 es la que mejor pronóstico tiene, produciendo una disminución de la actividad MAPK. La expresión de G12D junto a la pérdida de un solo alelo de TP53, desencadena una desdiferenciación de células epiteliales normales y desarrollo PainIN. El PDAC es precedido por PainIN, que pueden tener 3 estadios dependiendo de la desorganización arquitectónica y anomalías nucleares del tejido. El oncogén KRAS promueve el inicio del desarrollo de PDAC y también se encuentra relacionado con su mantenimiento y desarrollo, aunque existen hipótesis donde KRAS puede ser prescindible en caso de activarse PL3K/AKT provocando un aumento de la fosforilación oxidativa. El tumor de páncreas es el que presenta mayor frecuencia en la mutación de este gen, siendo dominante en uno de sus alelos provocando que se encuentre presente en el 90% de las células cancerígenas del páncreas. El tumor de PDAC no solo depende de KRAS, sino también de los genes CDK2NA, TP53 y SMAD4.

Con una frecuencia menor, alrededor al 10%, se encuentra la activación de otros protooncogenes como MYB, AKT2, etc... las cuales producen efectos similares a las mutaciones K-ras promoviendo la proliferación celular y la progresión tumoral. El protooncogén AKT2 codifica una proteína quinasa serina/treonina que participa en la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR, que es importante para regular la proliferación celular, la supervivencia y el crecimiento tumoral. Las mutaciones o la amplificación de AKT2 pueden activar esta vía de señalización de manera aberrante, promoviendo así la proliferación celular tumoral y la resistencia a la apoptosis y a la terapia

Por otra parte, se encuentran la familia de los genes supresores de tumores (TSG), los cuales requieren de alteraciones genéticas para convertirse en no funcionales omitiendo sus proteínas antineoplásicas. Esta familia de genes restringe la proliferación celular en presencia de mutaciones, impidiendo a las células genéticamente defectuosas continuar con su línea somática en el punto de control G1-S del ciclo celular provocando la apoptosis. Por lo tanto, la inactivación funcional de los TSG es esencial para la tumorigénesis.

En la investigación de las células cancerosas pancreáticas se descubre con facilidad la inactivación de los genes supresores de tumores p16, p53 y DPC4;

ya que son los más comunes. Entre ellos se produce una inactivación secuencial tras la aparición del oncogén KRAS.

En el cromosoma 9p2.1 se encuentra el gen p16 o CDKN2A, cuya función es impedir la reproducción celular una vez se asocia con determinadas moléculas que son la ciclina D, cinasa dependiente de ciclina (CDK4) y proteína RB, deteniendo la progresión del ciclo celular desde la fase G1 a la fase S. CDKN2A codifica la proteína p16/INK4A, un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina responsable de bloquear la entrada a la fase S del ciclo celular. La pérdida de CDKN2A es crucial en la patogénesis de la enfermedad, ya que p16 induce la senescencia después de la introducción del oncogénico KRAS. Por esta razón, la inactivación de CDKN2A ocurre inmediatamente después de la aparición de mutaciones activadoras de KRAS y con una frecuencia similar para evitar la respuesta de senescencia. Alrededor del 95% de las células cancerosas pancreáticas contienen esta mutación, provocando que las células pancreáticas evadan los controles normales del ciclo celular y proliferen de manera descontrolada. El locus CDKN2A también codifica el supresor de tumores ARF/p14. La proteína ARF/p14 induce la detención del crecimiento o la apoptosis al inhibir la proteólisis de p53 dependiente de MDM2.

Además, p14 parece no sufrir mutaciones que inactivan p16. Estas discrepancias indican que la pérdida de p16 es más crítica en la patogénesis de la enfermedad y que la pérdida de p14 es un subproducto. Sin embargo, p14 puede obstaculizar el desarrollo de PDAC a través de p53 independiente mecanismos, ya que se ha demostrado que reprime el procesamiento del ARN ribosómico, la transactivación de NF- κ B y la hiperproliferación inducida por c-Myc. Además, p14 puede promover muerte celular al mejorar la apoptosis inducida por c-Myc, así como la degradación dependiente del proteosoma de las proteínas de unión C-terminal correpresoras transcripcionales antiapoptóticas 1 y 2 (CtBP1/2). Por lo tanto, p14 puede obstaculizar el desarrollo de PDAC a través de múltiples mecanismos en contextos específicos. Es el TSG que aparece más temprano y el más frecuente en PDAC.

En el cromosoma 17p3.1 se encuentra el gen p53 o TP53, se encarga de reparar el ADN dañado e induce la apoptosis en las células que tienen daño genético irreparable. La pérdida de la función de p53 permite que las células pancreáticas

con daño genético persistan y proliferen, aumentando así el riesgo de cáncer. Las sustituciones de aminoácidos alteran la capacidad de p53 para unirse al ADN, eliminando así su función como factor de transcripción. Como consecuencia, el p53 mutante es incapaz de inducir la expresión de genes que promueven la detención del ciclo celular o la en respuesta al estrés celular o al daño del ADN. La inactivación de p53 se observa típicamente en PanIN avanzados después de la pérdida de CDKN2A43. En esta etapa de la progresión de la enfermedad, se cree que la acumulación de daño en el ADN induce una presión selectiva que requiere la pérdida de la actividad de p53 para la supervivencia y proliferación continuas de las células tumorigénicas. La evidencia emergente sugiere que las mutaciones de TP53 en PDAC también pueden contribuir a la naturaleza altamente metastásica de la enfermedad. Por tanto, la mutación de p53 puede promover la metástasis en PDAC a través de mecanismos independientes de PDGFR. En conjunto, los estudios resaltan la complejidad de las alteraciones genéticas en PDAC, ya que p53 funciona como supresor de tumores y potenciador de metástasis. Alrededor del 75% de las células cancerosas pancreáticas contienen esta mutación.

En el cromosoma 18q2.1 se encuentra el gen DPC4 o SMAD4, responsable de la síntesis de la familia SMAD encargadas de la regulación de la actividad antiproliferativa del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Esta vía juega un papel importante en la regulación del crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis. Las alteraciones en la vía de señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) desempeñan funciones dependientes del contexto en la patogénesis del PDAC, ya que la vía puede inducir apoptosis en algunos contextos y/o promover la invasión y metástasis en otros. El efecto antiproliferativo de la señalización de TGF- β depende de la actividad del coactivador transcripcional SMAD4/DPC4. Las mutaciones de SMAD4 y las deleciones homocigotas conducen a un desarrollo tumoral acelerado en un modelo KRAS G12D GEM de PDAC. La reintroducción de SMAD4 en células tumorales derivadas de GEMM deficientes en SMAD4 produce apoptosis tras el tratamiento con TGF- β , lo que resalta sus propiedades supresoras de tumores. Aproximadamente el 90% de los casos de PDAC presentan pérdida de heterocigosidad (LOH) para el locus SMAD4. Además, se ha demostrado la inactivación bialélica de SMAD4.

Estas alteraciones genéticas suelen ocurrir en PanIN avanzados después de la pérdida de CDKN2A, lo que hace que la pérdida de SMAD4 sea uno de los pasos finales en el inicio del tumor. Curiosamente, la pérdida de SMAD4 predice un peor pronóstico del paciente en comparación con los tumores con expresión intacta de SMAD4 de tipo salvaje.

TGF- β es un inductor conocido del programa de transición epitelial a mesenquimatoso (EMT) del desarrollo. Tras la inducción de la EMT, el TGF- β también puede promover la activación de un programa apoptótico, que se conoce como "EMT letal". Recientemente se ha postulado que la función supresora de tumores de Smad4 en PDAC puede atribuirse a su participación en la inducción de EMT letal. En la señalización canónica de TGF- β , el ligando de TGF- β se une a su receptor (TGFBR), lo que resulta en la activación de Smad2/3, que posteriormente se une a Smad4. El complejo proteico resultante se traslada al núcleo e induce un programa transcripcional dependiente de Smad4 que promueve la EMT. Como consecuencia de este programa, se reprime la expresión del regulador maestro del linaje gastrointestinal Klf5. Klf5 puede cooperar con Sox4 para promover la progresión de PDAC. Sin embargo, la pérdida de la expresión de Klf5 altera drásticamente el papel de Sox4 al de inductor de apoptosis. Este mecanismo resalta el complejo papel de Smad4 en la supresión tumoral dependiente del contexto mediante la vía del TGF- β en la patogénesis del PDAC.

El adenocarcinoma pancreático posee características moleculares muy particulares que le adquieren señales de identidad propias. Más del 90% de los pacientes con esta patología coinciden en la mutación del K-ras y la inactivación del gen p16. Además de estos, junto la supresión del gen p53, es presentado por el 80% de los pacientes. Por último, junto con los anteriores se le atribuye la inactivación del DPC4, estableciéndose todas estas características en el 70% de los casos de adenocarcinoma pancreático. ^{(8),(9),(10),(11),(12)}

1.2 Tipos de cáncer de páncreas:

Para saber qué tipo de tratamiento utilizar, se debe clasificar la situación en la que se encuentra la enfermedad.

- **Cáncer de páncreas resecable:** donde se puede extirpar mediante cirugía ya que no se encuentran afectados los vasos sanguíneos importantes cercanos al tumor.
- **Cáncer de páncreas de resecabilidad limítrofe:** cuando es posible extirpar, pero ya ha invadido un vaso sanguíneo importante, o tejidos u órganos cercano y el riesgo en la cirugía de no eliminar todas las células cancerosas es alto.
- **Cáncer de páncreas localmente avanzado:** no es posible extirpar completamente el cáncer por cirugía debido a que ya ha invadido o se encuentra muy cerca de invadir los nódulos linfáticos o vasos sanguíneos cercanos
- **Cáncer de páncreas metastásico:** se ha reproducido a otros órganos y no es posible extirparlo por cirugía.
- **Cáncer de páncreas recidivante:** recurrente, es decir, regresó después de extirparlo al mismo páncreas o a otros órganos.

1.3 Tipos de tratamiento:

Para el tratamiento del cáncer de páncreas la opción más esperanzadora para los pacientes es la combinación de resección completa y quimioterapia sistémica con múltiples agentes.

1. Tratamiento quirúrgico:

Gracias al desarrollo de las técnicas médicas los resultados han mejorado considerablemente en el ámbito quirúrgico, aumentando los candidatos pacientes a esta técnica que incluyen técnicas quirúrgicas más agresivas para la resección y reconstrucción vascular. Algunos de los procedimientos quirúrgicos más utilizados son:

- **Procedimiento de Whipple:** se deja cierto segmento del páncreas suficiente para la producción de insulina y jugos digestivos, y se extirpa la cabeza del

páncreas, vesícula biliar, porción del estómago, porción del intestino delgado y conducto biliar.

- Pancreatectomía total: se produce la extirpación total del páncreas, parte del estómago, intestino delgado, conducto colédoco, vesícula biliar, bazo y ganglios linfáticos cercanos.
- Pancreatectomía distal: extirpación del cuerpo y cola del páncreas. ⁽¹³⁾

2. Tratamiento con radioterapia:

La radioterapia es otra forma de combatir el cáncer, mediante el empleo de rayos X de alta energía u otros tipos de radiación con el objetivo de destruir las células tumorales y por tanto evitar que crezcan. El tipo de radiación más usado para el tratamiento del cáncer de páncreas es la radioterapia de rayo externo, donde la radiación es enviada por una máquina desde una fuente externa hasta el interior del cuerpo donde se encuentra situado el tumor. En ocasiones, pacientes que no tienen opciones quirúrgicas, se utiliza radioterapia para paliar los síntomas del dolor, ya que se encuentran con la enfermedad en estado muy avanzado. ⁽¹⁴⁾

3. Tratamiento con quimioterapia:

La quimioterapia se utiliza para el tratamiento del cáncer de páncreas de forma neoadyuvante, adyuvante o en estado avanzado; con el objetivo de detener la formación de células cancerosas.

- Quimioterapia neoadyuvante: en cánceres localmente avanzados donde se pretende reducir el tamaño del tumor ya que es demasiado grande para operar y extirpar. En ocasiones se utiliza junto a la radioterapia.
- Quimioterapia adyuvante: usado para la eliminación de células cancerosas tras la cirugía que no se hayan podido extirpar o que se hayan reproducido evitando que la enfermedad se regenere.
- Quimioterapia para cáncer pancreático avanzado: cuando no es posible la cirugía ya que el cáncer se encuentra en estado muy avanzado o se ha propagado por otros órganos. ⁽¹⁵⁾

Los medicamentos más utilizados en quimioterapia adyuvante y neoadyuvante para el cáncer de páncreas son:

Fármaco	Tipo	Mecanismo de acción	Indicaciones
Capecitabina ⁽¹⁶⁾	Profármaco del 5-FU	Interfiere en la síntesis de RNA y DNA por inhibición de la timidilato sintasa.	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de mama y colorrectal • PDAC avanzado o metastásico combinado con gemcitabina.
Flourouracilo (5-FU) ⁽¹⁷⁾	Antimetabolito	Interfiere en la síntesis de RNA y DNA por inhibición de la timidilato sintasa.	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de páncreas avanzado en combinación con Gemcitabina o ác. Fólico.
Gemcitabina ⁽¹⁸⁾	Antimetabolito	Inhibe la ribonucleótido reductasa y la ADN polimerasa, provocando una acumulación de células en las fases G1 y S.	<ul style="list-style-type: none"> • PDAC avanzado o metastásico • Monoterapia o en combinación con 5-FU o Erlotinib.
Leucovorina ⁽¹⁹⁾	Derivado ácido fólico	Estabiliza la unión del ácido fluorodeoxiridílico a la timidilato sintasa y de ese modo mejora la inhibición de esta enzima.	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora la eficacia del 5-FU.

Agentes de platino: Cisplatino y Oxaliplatino (20), (21)	Agente alquilante	Se une con el ADN, ARN, u otras macromoléculas para formar enlaces intra- e intercatenarios, alternando su conformación, inhibiendo la ADN polimerasa, ARN polimerasa, la translocación del ARN, y otras enzimas clave.	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia o combinación para cáncer de páncreas avanzado, neoadyuvante y adyuvante.
Irinotecán (liposomal) (22), (23)	Agente alquilante	Actúan inhibiendo la topoisomerasa I.	<ul style="list-style-type: none"> • PDAC metastásico en combinación.
Taxanos: Paclitaxel, Docetaxel, nab- paclitaxel (24), (25)	Antimitótico	Inhíbe la formación del huso mitótico durante la división celular, bloqueando el proceso de mitosis.	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de 1ª línea en combinación con gemcitabina.
Folfirinox (26)	Antineoplásico	Combinación de 5-FU con irinotecán, leucovorina y oxaliplatino.	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de páncreas avanzado o metastásico.

La gemcitabina durante muchos años se ha utilizado como primera línea para el cáncer de páncreas metastásico. A menudo se usa sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, como el nab-paclitaxel, la capecitabina o el medicamento de terapia dirigida como el Erlotinib. Sin embargo, el folfirinox está siendo cada vez la opción más usada. El folfirinox, que es una combinación de 5-FU con irinotecán, leucovorina y oxaliplatino, ha tenido gran beneficio para pacientes con cáncer de páncreas metastásico o en estado avanzado, este tratamiento se utiliza para pacientes que se encuentran en buen estado de forma para poder tolerar este régimen, ya que provoca gran cantidad de efectos adversos como problemas digestivos, náuseas, vómitos, diarrea y neuropatía acumulativa. También es utilizado como tratamiento después de la cirugía para que el tumor no vuelva a reproducirse.

La estrategia quimioterapéutica para el cáncer de páncreas es compleja, por lo que se pueden usar diferentes combinaciones de estos fármacos, usarlos junto a radioterapia, junto a terapia dirigida, como tratamiento antes de la cirugía para facilitar su extirpación, como tratamiento adyuvante después del tratamiento quirúrgico para impedir que el cáncer vuelva a resurgir, etc...

Es importante tener en cuenta que el tratamiento quimioterápico del cáncer de páncreas es altamente individualizado y depende de varios factores, como el estadio y la extensión del cáncer, la salud general del paciente y sus preferencias personales. Por lo que teniendo en cuenta todos estos factores, se elegirá un tratamiento determinado que podrá ir variando debido a los cambios de la enfermedad y del propio paciente. ⁽²⁷⁾

Los tratamientos más frecuentes utilizados para las diferentes situaciones de la enfermedad son:

1. Cáncer de páncreas localmente avanzado e inoperable:

- La combinación de gemcitabina con nab-paclitaxel es una opción de tratamiento común para pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o inoperable.
- FOLFIRINOX.

2. Cáncer de páncreas metastásico:

- Para el cáncer de páncreas metastásico, las opciones de tratamiento quimioterápico comúnmente utilizadas incluyen la combinación de gemcitabina con nab-paclitaxel o la combinación de FOLFIRINOX.
- La gemcitabina sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos también puede ser considerada en pacientes con cáncer de páncreas metastásico, especialmente en aquellos con un estado general de salud más comprometido o una menor tolerancia a regímenes de tratamiento más intensivos.

3. Cáncer de páncreas resecable:

- En pacientes con cáncer de páncreas resecable, la quimioterapia neoadyuvante puede ser utilizada antes de la cirugía con el objetivo de reducir el tamaño del tumor y aumentar las posibilidades de una resección

completa. Los regímenes de quimioterapia neoadyuvante pueden incluir gemcitabina sola o combinada con otros agentes como nab-paclitaxel, radioterapia o 5-FU y oxaliplatino.

- Después de la cirugía, la quimioterapia adyuvante puede ser administrada para reducir el riesgo de recurrencia. Los regímenes comunes incluyen la combinación de gemcitabina con capecitabina o la combinación de 5-FU, leucovorina, irinotecán y oxaliplatino (FOLFIRINOX). ^{(28), (29)}

1.4 Farmacogenética

La farmacogenética se encarga del estudio de la incidencia de las variaciones genéticas interindividuales sobre la respuesta a fármacos, combinando la farmacología junto a la genética; con el objetivo de desarrollar medicamentos seguros y efectivos que pueden prescribirse basados en la composición genética de cada persona. Centrándose en la manera en que los genes afectan a la respuesta de una persona a los medicamentos. ^{(30),(31)} La primera observación escrita relacionada con la Farmacogenética fue en el año 510 a.C. cuando Pitágoras observó que la ingesta de habas producía en algunos individuos una reacción potencialmente fatal. El que primero propuso el término «farmacogenética» fue Friedrich Vogel en 1959, y en 1962 Kalow escribió la primera monografía sobre el tema. El campo de la Farmacogenética fue estimulado en los años 1970 con hechos como la descripción que Robert Smith hizo en 1977 de la deficiencia en el metabolismo de la debrisoquina, cuando personalmente experimentó una importante hipotensión ortostática tras tomar el medicamento. Actualmente se conoce que el defecto correspondiente es debido a la deficiencia de la enzima citocromo P450 2D6.

A partir de la década de 1990, los avances tecnológicos en el campo de la genómica y la secuenciación del ADN han permitido una comprensión más profunda de las bases genéticas de la variabilidad en la respuesta a los medicamentos. La secuenciación del genoma humano en 2003 marcó un hito importante en este sentido, al proporcionar una referencia completa del ADN humano y allanar el camino para la identificación de variantes genéticas asociadas con la farmacogenética

Más recientemente, han recibido mucha atención los polimorfismos genéticos comunes del metabolismo de fármacos clínicamente útiles y que involucran a un número considerable de pacientes. Un ejemplo en el orden farmacodinámico es el conocimiento reciente de los receptores farmacológicos, como el beta 2-adrenorreceptor, o los transportadores farmacológicos, como el MDR1, responsable del gen de resistencia a fármacos, que también están sujetos a variación genética. ⁽³²⁾

Un paso más allá en el futuro de la Farmacogenética será la identificación de variaciones controladas genéticamente relacionadas con la farmacocinética y farmacodinamia, el estudio de los mecanismos moleculares causantes de estas variaciones, la evaluación de su significación clínica mediante ensayos clínicos prospectivos, el desarrollo de métodos simples de análisis del ADN y ARN para identificar individuos que puedan ser susceptibles a respuestas anormales o infrecuentes, y su integración en la práctica clínica diaria ⁽³²⁾

1.5. Farmacogenómica

El objetivo de la farmacogenómica es la fabricación de fármacos a medida de cada paciente. En concreto, busca adaptar estos fármacos a sus condiciones genómicas. Esto significa un cambio de perspectiva en el paradigma clásico: el tratamiento clínico dejaría de centrarse en la enfermedad, para focalizarse en el paciente y su respuesta. Los estudios de la farmacogenómica buscan conocer de antemano cuál es el mejor medicamento y dosis idónea para un paciente determinado. Las vías que la farmacogenómica utiliza para personalizar el tratamiento farmacológico son: la creación de mejores medicamentos más específicos maximizando los efectos terapéuticos y disminuyendo el daño a células sanas, más seguros ya que el tratamiento no se basa en ensayo y error, y el aumento en la precisión al determinar la dosis. ⁽³³⁾

Gran cantidad de medicamentos están diseñados para realizar su función para un prototipo estándar de proceso LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción) o de procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos, es decir, no funciona de la misma forma para todos. Por lo que no se sabe con total seguridad que pacientes serán beneficiados y cuales no serán favorecidos,

o quiénes sufrirán efectos adversos mayores que otros (teniendo en cuenta que una de las principales causas de muertes y hospitalizaciones son los efectos adversos provocados por los medicamentos). Por ello, la farmacogenómica se encarga de estudiar estas variantes para permitir que los pacientes puedan recibir un tratamiento óptimo según sus características genéticas, ofreciendo el desarrollo de estrategias de medicina personalizada que permitan minimizar las reacciones adversas a tratamientos y los fallos terapéuticos. ⁽³¹⁾

El cáncer es una enfermedad poligénica y multifactorial que presenta elevadas tasas de mortalidad. Además, sus tratamientos implican grandes toxicidades y en muchos casos están asociados a resistencias, lo que empeora notablemente el pronóstico de vida del paciente. Debido a esto, el estudio de la asociación entre variantes génicas y el metabolismo de los fármacos es importante para evitar estos fallos terapéuticos y poder optimizar la terapia a cada paciente.

El análisis de biomarcadores permite no solo estimar el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer, sino también predecir el curso de la enfermedad y determinar el enfoque terapéutico más efectivo, minimizando así los riesgos de reacciones adversas.

Las bases genéticas de la variabilidad en la respuesta a fármacos se refieren a las diferencias en los genes que pueden influir en cómo un individuo responde a un medicamento específico. Estas diferencias genéticas pueden afectar tanto la farmacocinética como la farmacodinámica de un fármaco. ^{(34) (35)}

2. OBJETIVO

El principal objetivo de este trabajo consiste en revisar la literatura científica mediante una revisión exploratoria para investigar y conocer la eficacia y seguridad de los fármacos en la terapia dirigida en el cáncer de páncreas en base a las características genéticas individuales de los pacientes para poder realizar una terapia individualizada y personalizada en el futuro.



3. METODOLOGÍA

Los datos se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet, a la base de datos bibliográficas para realizar una revisión sistemática de la literatura del ámbito de las ciencias de la salud: MEDLINE (vía PubMed).

Diseño y obtención de los datos:

Para definir los términos de la búsqueda, se consultó a la búsqueda en el DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud) de los descriptores oportunos en función de los componentes de la investigación, con la finalidad de obtener el MESH (Medical Subjects Headings) encabezados de temas médicos. Considerándose adecuados: "Pancreatic neoplasms" para cáncer de páncreas, además de "erlotinib", "olaparib", "masitinib", "trametinib", "sunitinib", "rucaparib".

Ecuación y filtros en Medline:

("erlotinib") AND (pancreatic neoplasms[MeSH Terms, ((pancreatic cancer[MeSH Terms]) and ("erlotinib") AND ,("olaparib") AND (pancreatic neoplasms[MeSH Terms], ("masitinib") AND (pancreatic neoplasms[MeSH Terms], ("trametinib") AND (pancreatic neoplasms[MeSH Terms], ("sunitinib") AND (pancreatic neoplasms[MeSH Terms], ("rucaparib") AND (pancreatic neoplasms[MeSH Terms]).

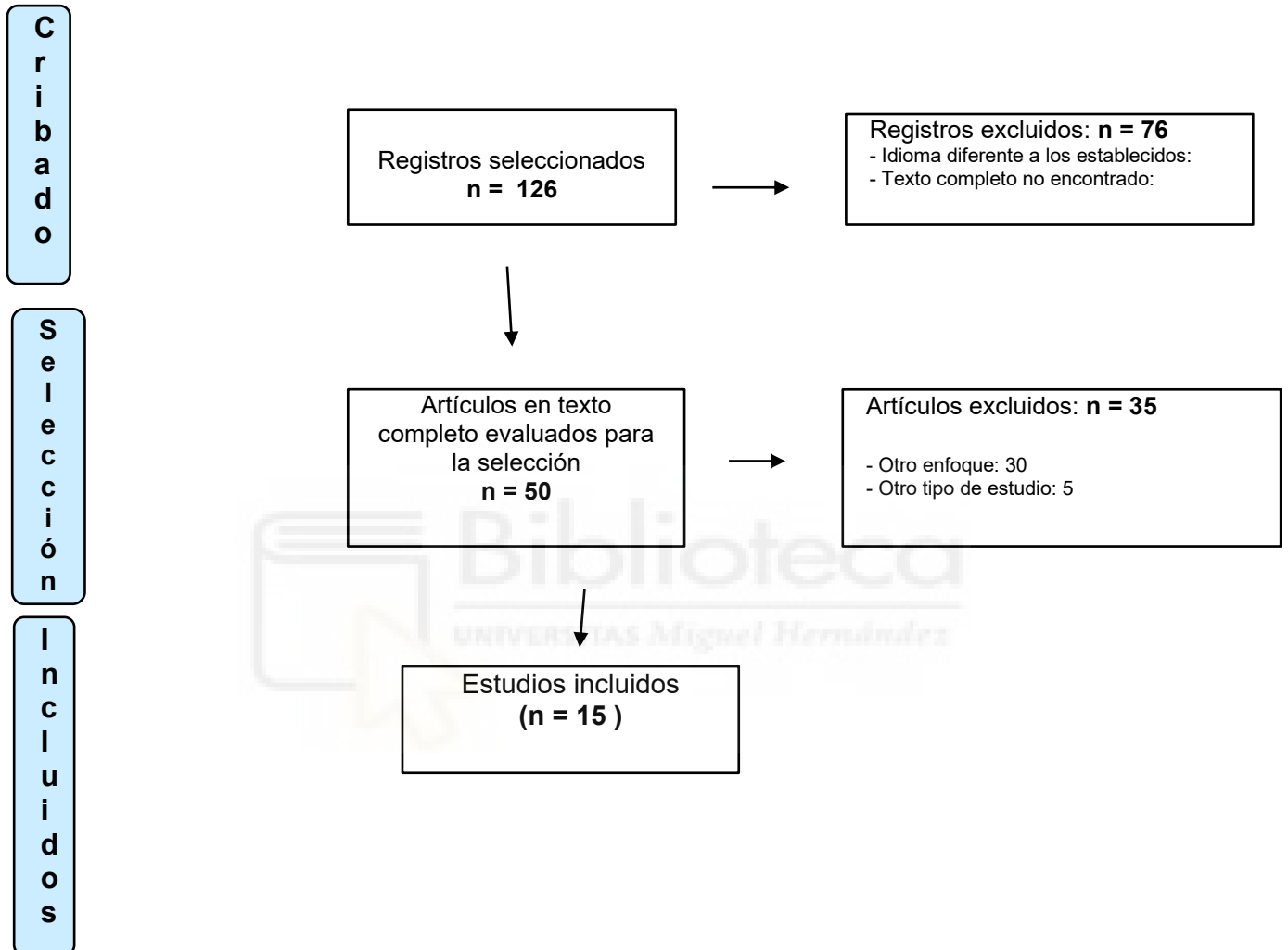
Selección de artículos:

En la actual revisión sistemática se seleccionaron los artículos de interés siguiendo una serie de criterios de inclusión y exclusión:

En cuanto a los *criterios de inclusión*, se tuvo en cuenta los artículos que son ensayos clínicos, que utilizan sujetos humanos con cáncer de páncreas, donde se hable de la genómica de su cáncer, sin restricciones de edad, pudiendo estar redactados en inglés o en español.

Por otra parte, en los *criterios de exclusión*, se descartaron artículos que tenían características que no eran de utilidad para este trabajo como artículos inaccesibles, estudios en animales o en otras patologías, reportes de casos o estudios observacionales y revisiones.

Los datos recopilados de los distintos ensayos clínicos se resumieron en una tabla, recogiendo las variables siguientes: apellido del primer autor, año, diseño, participantes, intervención, duración de la exposición, especies utilizadas y resultado.



4. RESULTADOS

A continuación, se exponen la situación de diferentes fármacos que se utilizan en la clínica y que se encuentran en fases de investigación, dirigidos al tratamiento del cáncer de páncreas.

4.1 ERLOTINIB

El Erlotinib forma parte del grupo farmacológico de agentes antineoplásicos de los inhibidores de la proteína quinasa. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico de la tirosina quinasa, del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR o también llamado HER 1).

Las mutaciones en EGFR pueden provocar la activación de rutas de señalización de proliferación y antiapoptosis. La gran efectividad del erlotinib para impedir y bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutación positiva del EGFR, se atribuye a la ajustada unión del erlotinib a la zona de unión del ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. Gracias al bloqueo de la cascada de señales por debajo del receptor, se interrumpe la proliferación celular y se impulsa a la muerte celular por la ruta intrínseca de apoptosis. ⁽³⁶⁾

4.2 OLAPARIB

El Olaparib pertenece al grupo farmacológico de agentes antineoplásicos, se comporta como inhibidor muy potente de las enzimas poli ADP-ribosa polimerasa humanas (PARP-1, PARP-2 y PARP-3). Además, inhibe el crecimiento de líneas celulares tumorales seleccionadas in vitro y el crecimiento de tumores in vivo en tratamiento de monoterapia o en combinación con quimioterapia o agentes hormonales. ⁽³⁷⁾

4.3 MASITINIB

El Masitinib es un inhibidor selectivo de la enzima tirosina quinasa del receptor c-Kit, involucrada en el crecimiento celular, la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) y la progresión tumoral. Además, modula la actividad inmunitaria ya que actúa sobre las células mastocíticas y los macrófagos, e inhibiendo el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), la tirosina quinasa específica de linfocitos (Lck), la quinasa de adhesión focal (FAK) y el receptor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3). ^{(38), (39)}

4.4 TRAMETINIB

Trametinib es un inhibidor alostérico de la quinasa regulada por señales extracelulares activadas por mitógenos (MEK1 y MEK2). MEK1 y MEK2 son componentes de la vía MAPK implicados en el crecimiento celular, diferenciación, inflamación y apoptosis. Las proteínas BRAF mutantes envían señales a través de MEK1 y MEK2, estimulando la célula crecimiento, por lo que las mutaciones en el gen BRAF pueden provocar una activación en exceso de esta vía, lo que provocará un crecimiento descontrolado de las células cancerosas. Trametinib inhibe el crecimiento de células mutantes BRAF V600, lo que implica el bloqueo de la actividad MEK, interrumpiendo la señalización anormal en las células cancerosas y puede inhibir su crecimiento y propagación.

(40), (41)

4.5 SUNITINIB

Sunitinib inhibe múltiples RTK que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Sunitinib se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), de los receptores VEGF (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosin-quinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). (42)

4.6 RUCAPARIB

Rucaparib es un inhibidor de las enzimas poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), como PARP-1, PARP-2 y PARP-3, que son fundamentales en la reparación del ADN. Los estudios *in vitro* han mostrado que la citotoxicidad que induce rucaparib implica la inhibición de la actividad enzimática de PARP y la captura de los complejos ADN-PARP, lo que provoca un mayor daño para el ADN, apoptosis y muerte celular. (43)

4.1 Erlotinib

Autor, año	Tipo de estudio	Características	Objetivo	Período	Intervención realizada	Resultados obtenidos
K Hoyer, 2021	Ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto de fase III CONKO-005 .	293 pacientes resecados, 64 años edad media.	Estudio de las mutaciones genéticas del CP y su relación con el tratamiento, además de la investigación de la adición de erlotinib a la gemcitabina en comparación con gemcitabina sola como terapia adyuvante.	54 meses	Tratamiento con gemcitabina junto con erlotinib.	Se justifican estudios confirmatorios y para desafiar la hipótesis de que el estado de SMAD4 podría guiar la adición del tratamiento con erlotinib en pacientes con PDAC en etapa temprana.

En el primer artículo se analizaron las mutaciones genéticas que poseen los pacientes, y se agrupan según sus características mutacionales.

Se demostró que el estado de la mutación *KRAS* se asocia con una mejora de la SG después del tratamiento con erlotinib en PDAC avanzado en series de pacientes más pequeñas. Además encontramos que las alteraciones de *SMAD4* se asocian significativamente con la SG y la SSE de manera dependiente del tratamiento. ⁽⁴⁴⁾

Autor, año	Tipo de estudio	Características	Objetivo	Período	Intervención realizada	Resultados obtenidos
Thorvardur R Halfdanarson, 2019	Ensayo clínico de fase II aleatorizado de 2 brazos.	92 pacientes con PDAC metastásico.	Conocer la supervivencia libre de progresión y la toxicidad de la combinación.	8 meses.	Inhibición combinada de EGFR utilizando erlotinib y panitumumab junto con gemcitabina más erlotinib como brazo de referencia.	La terapia dual dirigida al EGFR con erlotinib y panitumumab en combinación con gemcitabina fue superior a la gemcitabina y erlotinib, sin embargo se asoció a un aumento de las toxicidades.

En el segundo artículo seleccionado para este fármaco, se mostró que la terapia dual dirigida al EGFR con erlotinib y panitumumab en combinación con gemcitabina fue superior a la gemcitabina y erlotinib . Se observó una supervivencia global significativamente más larga en los pacientes que recibieron la terapia dual dirigida al EGFR. Sin embargo, la terapia dual dirigida al EGFR resultó en una mayor toxicidad. ⁽⁴⁵⁾

Autor, año	Tipo de estudio	Características	Objetivo	Período	Intervención realizada	Resultados obtenidos
Eric Assenat, 2021	Ensayo clínico fase II, multicéntrico..	63 pacientes con PDAC metastásico, 62 años de media.	Conocer la tasa de control de la enfermedad, supervivencia libre y toxicidad de la combinación de fármacos utilizados en 1ª línea de tratamiento.	24 meses.	Tratamiento de gemcitabina, trastuzumab y erlotinib .	Se confirma la eficacia del tratamiento en términos de tasa libre de enfermedad, de progresión y supervivencia generales.

En el tercer artículo elegido, la expresión de EGFR y HER2 se correlacionó con la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia general (SG) en el análisis multivariado. La expresión de HER2 se correlacionó con la respuesta tumoral. Esta combinación triplete es eficaz en términos de control de enfermedades, PFS y OS, y aceptable en términos de seguridad, sin embargo, aparecieron una elevada tasa de complicaciones tromboembólicas. Se debe discutir un estudio más amplio para investigar esta combinación en comparación con el régimen estándar.

Los resultados mostraron que la combinación de gemcitabina, trastuzumab y erlotinib es eficaz en términos de tasa de control de la enfermedad, libre de progresión y supervivencia generales. ⁽⁴⁶⁾

4.2 Olaparib

Autor, año	Tipo de estudio	Características	Objetivo	Período	Intervención realizada	Resultados obtenidos
Hedy L Kindler, 2022	Ensayo clínico POLO fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	154 pacientes con PDAC metastásico y una mutación germinal en BRCA.	Conocer la supervivencia general de la terapia de mantenimiento activo con olaparib	6 meses.	Terapia de mantenimiento activa con olaparib versus placebo tras 16 semanas con oxaliplatino.	No beneficio significativo en la SG, el HR favoreció al olaparib, también confirió beneficios clínicamente significativos, incluido un mayor tiempo sin quimioterapia y supervivencia a largo plazo.

La supervivencia general favoreció al olaparib pero no alcanzó significación estadística en la en comparación con el placebo. El olaparib de mantenimiento activo confirió beneficios clínicamente significativos a los pacientes, incluido un mayor tiempo sin quimioterapia y una respuesta duradera en un subconjunto de pacientes. ⁽⁴⁷⁾

Autor, año	Tipo de estudio	Características	Objetivo	Período	Intervención realizada	Resultados obtenidos
Milind Javle, 2021	2 ensayos clínicos no aleatorios de fase 2 paralelos.	48 pacientes con cáncer de páncreas con BCRAness.	Examinar la eficacia del olaparib en PDAC avanzado con BCRAness en supervivencia libre de progresión y supervivencia general.	24 meses.	Uso de olaparib en monoterapia.	Bien tolerado y actividad tumoral limitada pero ofrece posible futura oportunidad terapéutica.

Estos estudios combinan los resultados de 2 ensayos paralelos, una en los EE. UU. y otra en Israel, aumentando la solidez de los hallazgos.

Los hallazgos sugieren que el inhibidor de PARP olaparib puede tener valor terapéutico para pacientes con PDAC sensible al platino con DDR-GA específicos distintos de las variantes *de BRCA* de línea germinal. Se necesitarán futuros ensayos clínicos aleatorios para confirmar el beneficio de los inhibidores de PARP en esta población. Sin embargo en este ensayo, olaparib parece tener un beneficio limitado para los pacientes con BCRAness clínico sin DDR-GA en cuanto a la actividad antitumoral limitada en pacientes con PDAC avanzado sensible al platino. .

Olaparib en términos de seguridad fue bien tolerado. En supervivencia general , no hubo diferencias estadísticamente significativas. ⁽⁴⁸⁾

Autor, año	Tipo de estudio	Características	Objetivo	Período	Intervención realizada	Resultados obtenidos
S Joris, 2023	Estudio de fase II, abierto y de múltiples cohortes.	148 pacientes con una mutación BRCA1, BRCA2, CHEK2 o ATM.	Examinar la eficacia de olaparib en pacientes con una mutación del gen HR en su tumor y su progresión	24,5 meses.	Uso de olaparib en monoterapia.	Olaparib mostró eficacia en diferentes tipos de cáncer que albergan mutaciones en los genes BRCA1/2, pero no en ATM y CHEK2.

Se comprobaron en qué mutaciones genéticas de cáncer era más eficaz el olaparib, destacando sin duda alguna su acción sobre la mutación BRCA 1/2.

Olaparib mostró eficacia en diferentes tipos de cáncer que albergan mutaciones somáticas o de línea germinal en los genes BRCA1/2, pero no en ATM y CHEK2.

Los pacientes con cualquier tipo de cáncer que albergue mutaciones BRCA1/2 pueden beneficiarse al acceso a olaparib ya que responden a este fármaco produciendo respuestas duraderas en varios tipos de cáncer.

A nivel de seguridad no se observaron novedades a estudios anteriores. ⁽⁴⁹⁾

4.3 Masitinib

Autor, año	Tipo de estudio	Características	Objetivo	Período	Intervención realizada	Resultados obtenidos
Emmanuel mitry, 2010	Ensayo clínico, no aleatorizado, abierto, multicéntrico, controlado con placebo.	22 pacientes con CP avanzado.	Evaluar la eficacia y seguridad de masitinib combinado con gemcitabina en pacientes con CP avanzado.	6 meses	Tratamiento masitinib junto gemcitabina en pacientes con CP avanzado.	La eficacia y seguridad de masitinib combinado con gemcitabina son alentadoras, con una supervivencia extendida y una mediana de TTP que respaldan el inicio de un ensayo de fase 3.

En el primer artículo relacionado con el masitinib se evaluó la eficacia y seguridad de masitinib con gemcitabina en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico.

Como era de esperar, los pacientes con tumores localmente avanzados tuvieron un tiempo de progresión (TTP) mediana más larga que la de los pacientes con cáncer metastásico. Su mediana de supervivencia general (SG) no fue estadísticamente diferente, mientras que en TTP sí, esto sugiere que la adición de masitinib a gemcitabina actúa sobre la supervivencia general de pacientes con metástasis con mayor eficacia que sobre la progresión tumoral. Una hipótesis de la mejora del estado general y del dolor observada en algunos pacientes también podría estar relacionada con dicha inhibición de los mastocitos producida por el masitinib.

A nivel de seguridad las reacciones más frecuentes fueron las hematológicas en el grado 3, anemia (22,7%), linfopenia (22,7%), neutropenia (18,2%) y leucopenia (18,2%). Se informó que la muerte de un paciente debido a varias reacciones adversas (dos síncope, dolor abdominal intenso, hipotensión, anemia de grado 2, insuficiencia renal aguda y síndrome de dificultad respiratoria) y se sospechaba que estaba relacionado con el fármaco del estudio en el momento de su aparición. Sin embargo, masitinib había sido interrumpido durante 6 días antes de estos que ocurrieron estos sucesos. Dado que la vida media de eliminación de masitinib es de 17 h, probablemente se alcanzó el lavado completo de masitinib. Sin embargo, la mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 y 2.

Este estudio proporciona resultados prometedores de prueba de concepto con respecto a la mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad y la supervivencia en el cáncer de páncreas avanzado después del tratamiento combinado con gemcitabina y masitinib. Estos datos respaldan el inicio de un ensayo clínico confirmatorio de fase 3 para comparar la combinación de gemcitabina con masitinib con gemcitabina sola. ⁽⁵⁰⁾

Autor, año	Tipo de estudio	Características	Objetivo	Período	Intervención realizada	Resultados obtenidos
G De Planque, 2015	Ensayo clínico fase III, aleatorizados, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.	353 pacientes con PDAC inoperable y sin quimioterapia.	Comparar la eficacia y seguridad de masitinib combinado con gemcitabina en pacientes con PDAC avanzado.	26 meses	Tratamiento masitinib en combinación junto a gemcitabina, comparado con gemcitabina.	Justificación el inicio de un estudio confirmatorio que pueda respaldar el uso de masitinib más gemcitabina para el tratamiento de pacientes con PDAC con sobreexpresión de ACOX1 o dolor inicial (EVA > 20 mm).

En cuanto al segundo artículo relacionado con el masitinib, la toxicidad general aumentó para masitinib combinado con gemcitabina en comparación con gemcitabina como agente único. La calidad de vida de los pacientes al inicio del estudio fue similar entre los brazos de tratamiento. Por lo tanto, la combinación de masitinib más gemcitabina no aceleró la disminución de la calidad de vida con respecto a la gemcitabina como agente único.

La mediana de SG fue similar entre los brazos de tratamiento para la población general. Los análisis secundarios identificaron dos subgrupos que tenían una supervivencia significativamente pobre al recibir gemcitabina como agente único; uno definido por una sobreexpresión de acil-CoA oxidasa-1 (ACOX1) en sangre, y otro a través de un umbral de intensidad del dolor inicial. Dichos datos ilustran que los marcadores de expresión de ACOX1 en sangre y la intensidad del dolor inicial pueden tener valor pronóstico.

En conclusión, el beneficio de supervivencia observado en pacientes con PDAC con sobreexpresión de ACOX1 en sangre o que informan dolor inicial de EVA > 20 mm cuando se tratan con masitinib más gemcitabina, junto con una toxicidad manejable, sugiere una relación beneficio-riesgo positiva. Esto ha llevado al inicio de un estudio confirmatorio que puede respaldar el uso de masitinib más

gemcitabina como una nueva opción de tratamiento para estos dos subgrupos de pacientes con PDAC con PDAC con sobreexpresión de *ACOX1* o dolor inicial (EVA > 20 mm). ⁽⁵¹⁾

4.4 Trametinib

Autor, año	Tipo de estudio	Características	Objetivo	Período	Intervención realizada	Resultados obtenidos
Jeffrey Infante, 2014	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	160 pacientes con mutaciones <i>Kras</i> .	Determinar la supervivencia general (SG) en pacientes con CP tratados con trametinib y gemcitabina.	22 meses	Trametinib en combinación con gemcitabina para pacientes con PDAC metastásico no tratado.	La adición de trametinib a gemcitabina no mejoró la SG, la SSP, la TRO o la DOR en pacientes con CP metastásico no tratado previamente. Los resultados fueron independientes de las mutaciones de <i>KRAS</i> .

La adición de trametinib a gemcitabina no mejoró la SG, la SSP, la TRO o la DOR en pacientes con cáncer de páncreas metastásico no tratado previamente. Los resultados fueron independientes de las mutaciones de *KRAS*.

Se evaluaron el estado de *KRAS*, hubo una reducción del riesgo de muerte en la combinación de gemcitabina con trametinib en comparación con el placebo en el subgrupo *KRAS* natural, sin embargo, esta diferencia no fue significativa.

Los efectos adversos más comunes que fueron más frecuentes con gemcitabina más trametinib en comparación con gemcitabina más placebo incluyeron trombocitopenia, diarrea, estomatitis y erupción. La incapacidad de mejorar la supervivencia con la adición de trametinib puede explicarse parcialmente por las

diferencias de toxicidad observadas entre los dos brazos y la necesidad de modificaciones de dosis. Además, en este estudio, la gemcitabina y el trametinib se dosificaron simultáneamente, aunque la secuencia apropiada para la administración de estos agentes no está clara. Un estudio preclínico de selumetinib, otro inhibidor de MEK, más gemcitabina probó dos esquemas de tratamiento diferentes y se observó un efecto antagonista con el tratamiento concurrente, mientras que se observaron efectos antitumorales mejorados después de un esquema de dosificación escalonado. Además, puede haber diferencias en la sinergia cuando los inhibidores de MEK se combinan con gemcitabina en comparación con taxanos. ⁽⁵²⁾

Autor, año	Tipo de estudio	Características	Objetivo	Período	Intervención realizada	Resultados obtenidos
Xiao Fei Zhu, 2022	Ensayo clínico de fase 2, abierto, aleatorizado y controlado.	China, 198 pacientes con PDAC confirmado histológicamente caracterizado por KRAS mutante y tinción inmunohistoquímica, y recurrencia local documentada después de la cirugía seguida de quimioterapia positiva de PD-L1.	Evaluar la eficacia de la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) más pembrolizumab y trametinib.	10 meses	Radioterapia corporal estereotáctica más pembrolizumab y trametinib versus radioterapia corporal estereotáctica más gemcitabina.	La combinación de SBRT más pembrolizumab y trametinib podría ser una nueva opción de tratamiento.

En el artículo 2 del trametinib, se encuentra una mejor supervivencia general y supervivencia libre de progresión con SBRT más pembrolizumab y trametinib en comparación con SBRT más gemcitabina en pacientes con cáncer de páncreas localmente recurrente después de la resección quirúrgica. Por lo tanto, la mejora

de la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión junto con una toxicidad aceptable respaldan una mayor investigación de la SBRT más pembrolizumab y trametinib.

En particular, los pacientes no fueron muy selectivos con las terapias combinadas, lo que implica que más pacientes podrían tener beneficios de supervivencia con el tratamiento combinado.

El panorama genético del cáncer de páncreas tiene un papel vital en la resistencia inmune. La señalización descendente del *KRAS* mutante controla una red de inmunosupresión mediante la modulación de los niveles de MHC clase 1 de la superficie celular y la regulación de la expresión de PD-L1

Por lo tanto, las terapias dirigidas que bloquean la señalización de *KRAS* y la sinergia con la SBRT y la inmunoterapia podrían exhibir actividad potencial en el cáncer de páncreas recurrente. ⁽⁵³⁾

Autor, año	Tipo de estudio	Características	Objetivo	Período	Intervención realizada	Resultados obtenidos
Sanne C.F.A. Huijberts, 2020	Estudio de fase I.	34 pacientes con cáncer colorrectal (CCR) de tipo salvaje <i>KRAS</i> y <i>PIK3CA</i> avanzado, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y CP con mutación <i>KRAS</i> .	Evaluar el régimen de fase 2 recomendado de lapatinib y trametinib combinado	18 meses	Tratamiento con lapatinib y trametinib combinados.	Lapatinib y trametinib podrían combinarse en un esquema de dosificación intermitente en pacientes con toxicidad manejable. Se observaron signos preliminares de actividad antitumoral en el NSCLC

Los eventos adversos más frecuentes, fueron toxicidad cutánea (97%), diarrea (82%) y fatiga (59%). Los hallazgos muestran que trametinib y lapatinib se pueden combinar sin toxicidad inaceptable. El régimen de dosificación intermitente es preferible para propósitos futuros debido a una toxicidad mejor manejable. En la administración continua se demostró que la cantidad y gravedad de efectos adversos fue peor en comparación con la dosificación de la combinación de forma intermitente.

Demuestra una actividad antitumoral clínica preliminar moderada en pacientes con KRAS. Es necesario aclarar los mecanismos de resistencia y respuesta antes de considerar un ensayo de fase II. Si se puede establecer un perfil de biomarcador predictivo, se puede considerar un ensayo de fase II con una selección optimizada de pacientes basada en este perfil. ⁽⁵⁴⁾



4.5 Rucaparib

Autor, año	Tipo de estudio	Características	Objetivo	Período	Intervención realizada	Resultados obtenidos
Kim A Reiss, 2021	Estudio de fase II, abierto, 1 brazo	46 pacientes con cáncer de páncreas avanzado sensible al platino y una línea germinal patógena o una variante somática en <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> o <i>PALB2</i>	Hallar la eficacia del rucaparib en pacientes sensibles al platino.	25 meses	Mantenimiento con rucaparib tras platino	El rucaparib de mantenimiento es una terapia segura y eficaz para el CP avanzado sensible al platino con un PV en <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> o <i>PALB2</i> .

Los pacientes tenían cáncer de páncreas localmente avanzada o metastásica y debían haber recibido ≥ 16 semanas de quimioterapia basada en platino, ya que los cánceres que albergan variantes patogénicas (PV) en genes de recombinación homóloga (HR) son sensibles a terapias que generan roturas de ADN de doble cadena o que detiene las bifurcaciones de replicación; como los que poseen alteraciones patogénicas de la línea germinal *BRCA1* (g *BRCA1*), *BRCA2* (g *BRCA2*) y *PALB2* (g *PALB2*), que son profundamente sensibles a las quimioterapias con platino, y a la poli (adenosina difosfato-ribosa) polimerasa (el inhibidor de PARP).

El criterio de valoración principal fue la SSP, definida como el tiempo desde el inicio de rucaparib hasta la progresión o la muerte por cualquier causa. La SSP de 29 pacientes con *BRCA2* fue significativamente más prolongada que la de siete pacientes con *BRCA1*. No hubo diferencias significativas en la SG entre los pacientes con *BRCA2* versus *BRCA1*. Es importante destacar que rucaparib demostró actividad en pacientes distintos de aquellos con PV g *BRCA1* o g *BRCA2*.

Los efectos adversos asociados con rucaparib fueron similares a los observados en estudios anteriores, y los eventos más comunes estuvieron relacionados con mielosupresión, náuseas, elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas y fatiga. La mayoría de los AA fueron de grado 1 y 2. No hubo nuevas señales de seguridad excepto la consideración de la relación entre el rucaparib con la disfunción hepática debido a un paciente el cual no se encontró otra explicación que no fuera el fármaco.

Este estudio de fase II demostró la eficacia de PARPi rucaparib como terapia de mantenimiento para pacientes con PC avanzada y PV de línea germinal o somática en *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2*.⁽⁵⁵⁾

4.6 Sunitinib

Autor, año	Tipo de estudio	Características	Objetivo	Período	Intervención realizada	Resultados obtenidos
Eric Raymond, 2011	Ensayo de fase 3 multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo .	171 pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados y bien diferenciados, avanzados o metastásicos.	Conocer la supervivencia libre de progresión.	22 meses	Tratamiento con sunitinib versus placebo	Mejóro la supervivencia libre de progresión, la supervivencia general y la tasa de respuesta objetiva en comparación con el placebo.

Los hallazgos de la función tiroidea fueron consistentes con los informados previamente con el uso de sunitinib. La mayoría de los eventos adversos en ambos grupos fueron de grado 1 o 2 en cuanto a gravedad, siendo los eventos de grado 3 o 4 más comunes en pacientes que recibieron sunitinib. Los eventos adversos más comunes asociados con sunitinib fueron diarrea, náuseas, astenia, vómitos y fatiga.

El comité recomendó la interrupción del ensayo debido al mayor número de muertes y eventos adversos graves en el grupo de placebo y la diferencia en la supervivencia libre de progresión a favor de sunitinib. ⁽⁵⁶⁾

Autor, año	Tipo de estudio	Características	Objetivo	Período	Intervención realizada	Resultados obtenidos
Anna Pellat, 2018	Ensayo clínico fase II, abierto y no aleatorizado.	6 centros franceses, 37 pacientes.	Evaluación clínica del sunitinib y comprobación biomarcadores predictivos de la actividad de sunitinib.	18 meses	Tratamiento sunitinib.	Una expresión alta de p-AKT se correlacionó con una menor respuesta a sunitinib.

Los datos muestran que la inhibición diseñada racionalmente de la señalización de VEGFR y PDGFR con el uso de sunitinib, dio como resultado mejoras clínicamente significativas en la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia general entre pacientes con enfermedad neuroendocrina pancreática tumores. La progresión de la enfermedad o la muerte en los análisis de sensibilidad y los datos de supervivencia favorables en este ensayo proporcionan pruebas sólidas del beneficio clínicamente significativo de sunitinib.

Sunitinib mostró evidencia de actividad en pacientes con GEPNEN-G3 con perfil de toxicidad esperado. La expresión alta de p-AKT predijo una menor respuesta al sunitinib. Nuestro estudio permitió la identificación de un potencial biomarcador de resistencia/sensibilidad a sunitinib en GEPNEN-G3 agresivo (tumor neuroendocrino G3). Sunitinib mostró evidencia de una mejor actividad en pacientes con GEPNENG3 que expresaban p-AKT baja, por lo que la expresión de p-AKT mostró una asociación significativa con la respuesta objetiva. Este posible biomarcador podría ayudar a seleccionar pacientes con GEPNEN-G3.

Las toxicidades más frecuentes, fueron la astenia y la hipertensión. Además, se encontraron varias toxicidades de grados 3 y 4.

Estos tumores tienen mal pronóstico y pocas opciones terapéuticas. Teniendo en cuenta su rareza, se han realizado pocos ensayos clínicos. ⁽⁵⁷⁾

Autor, año	Tipo de estudio	Características	Objetivo	Período	Intervención realizada	Resultados obtenidos
Nicola Fazio, 2019	Ensayo clínico de fase IV, abierto, de un solo grupo.	106 pacientes con panNET bien diferenciados, irresecables/metastásicos, localmente avanzados.	Estudiar la efectividad del sunitinib y la relación con los biomarcadores.	21 meses	Tratamiento sunitinib.	No se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre los SNP de la vía VEGF investigados y la SLP o la SG.

Este ensayo expresa una creciente evidencia de que las mutaciones en la vía de señalización VEGFR pueden ayudar a predecir las respuestas clínicas en pacientes que reciben sunitinib, debido a las diferencias entre pacientes genotipados y no genotipados.

No se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre las mutaciones de la vía VEGF investigados y la supervivencia libre de progresión (SLP) o la supervivencia general (SG). Se observó una asociación significativa para *IL1B rs16944* y medida de efectividad del tratamiento (ORR), lo que es consistente con el papel de *IL1B* en la etiología y el desarrollo de panNET. Se observaron algunas asociaciones entre ORR y SNP en los genotipos *VEGFA*, *VEGFR1* y *VEGFR2*, aunque la mayoría de las correlaciones no fueron significativas después del ajuste por multiplicidad. Se necesitan más investigaciones en estudios prospectivos homogéneos para dilucidar el papel de estas mutaciones en el tratamiento de pacientes con panNET bien diferenciados, metastásicos o irresecables localmente avanzados.

(58)

5. DISCUSIÓN

Durante la actual revisión de los diferentes artículos se ha podido conocer y comprobar la importancia de la farmacogenómica en el cáncer de páncreas. con la descripción de las dianas moleculares a las que se están enderezando los fármacos actuales y futuros que son muy prometedores en la mejora del actual tratamiento existente para el cáncer de páncreas.

El tema más destacado es la relación con los biomarcadores y los tratamientos, sabiendo que dependiendo de las características genéticas del paciente podemos escoger el fármaco más efectivo y menos dañino. Existen relaciones directas entre las expresiones genéticas y diferentes mutaciones en como un fármaco le afecta, por lo que conociendo esta condición genética se abre la puerta al mundo del tratamiento individualizado.

Para confirmar estos hechos nos argumentamos en los artículos anteriormente expuestos. En cuanto al Erlotinib conocemos que la expresión de SMAD4 es probablemente un biomarcador ya que se asocia significativamente con el tratamiento, al igual con las mutaciones KRAS para este fármaco. Además, en otro artículo se relacionó con la expresión de EGFR Y HER de forma estadísticamente significativa.

En cuanto el Olaparib se detecta que tiene un beneficio más limitado para pacientes sin mutaciones BRCA y en pacientes con mutaciones en ATM y CHEK2. Particularmente se demuestra el valor terapéutico de este fármaco con PDAC sensible al platino con mutación en BCRA con DDR-GA.

En el fármaco Masitinib se ha comprobado la eficacia en pacientes con sobreexpresión de acil-CoA oxidasa-1 (ACOX1) y umbral de intensidad de dolor inicial (EVA>20) mejorando el pronóstico en comparación con pacientes que tengan estas características, consiguiendo un beneficio riesgo positivo obteniendo un valor pronóstico como biomarcadores.

El Trametinib demuestra tener una actividad antitumoral más eficaz en pacientes con mutaciones KRAS, además de un tratamiento dirigido que podría bloquear de manera más selectica KRAS con la actividad combinada con SRBT e inmunoterapia.

En los pacientes con GEPNEN-G3 se ha demostrado que el aumento de la expresión p-AKT provoca una disminución de la respuesta al Sunitinib, por lo que

se podría interpretar como un biomarcador inverso. Hay que añadir la asociación significativa concluida en el artículo donde se relaciona el polimorfismo rs 16944 del gen IL1B en la respuesta positiva al Sunitinib.

Por último, el Rucaparib responde de forma más eficaz en pacientes con BCRA y destacando la eficacia de BCRA2 sobre BCRA1 en el estudio realizado, sin embargo, sin relación estadísticamente significativa.

No cabe duda de la necesidad de seguir estudiando en profundidad la relación farmacogenómica, es decir, la relación entre la genética del paciente y su importancia en la elección del mejor tratamiento para el mismo. Si se consigue entender mejor dicha relación, se podrían desarrollar mejores tratamientos para la enfermedad que hoy parece incurable como es el cáncer de páncreas.

Esta revisión exploratoria posee ciertas limitaciones, algunos ensayos no son controlados, no disponen de doble ciego ni son aleatorizados o incluso se trabaja con pequeños grupos muestrales. Por lo que habría que realizar artículos de mejor calidad que evalúen mayor cantidad de parámetros y a largo plazo para conseguir estabilizar las conclusiones.

Finalmente, el número de ensayos propuestos en esta revisión no es muy grande debido a la escasa cantidad de ensayos de calidad publicados al respecto, ya que este tema es de gran interés desde hace pocos años en la comunidad científica y aún queda mucho por investigar.

6. CONCLUSIÓN

El Erlotinib demuestra eficacia como tratamiento en pacientes que sufren de mutaciones en KRAS y SMAD4. Además al combinarlo con el anticuerpo monoclonal Panitumumab mayor eficaz en el tratamiento sin embargo presenta mayor toxicidad en comparación con la combinación con la gemcitabina. La combinación de gemcitabina, trastuzumab y erlotinib presenta eficacia en la expresión de EGFR y HER2 pero aumento de complicaciones tromboembólicas. El Olaparib presenta una posible opción en la terapia ya que muestra signos de eficacia en pacientes con mutaciones BCRA con una seguridad del tratamiento aceptable.

El Masitinib muestra eficacia en pacientes con metástasis con resultados prometedores en combinación con gemcitabina destacando a los pacientes con sobreexpresión ACOX1 o dolor inicial EVA>20mm, pero la toxicidad aumenta comparado con la gemcitabina sola.

El Trametinib presenta elevada toxicidad por lo que se dosifica dependiendo de la misma y lo que provoca en el paciente para conseguir una toxicidad aceptable. Presenta eficacia antitumoral, destacando la combinación con inmunoterapia como pembrolizumab.

El Rucaparib presenta una toxicidad manejable y esperada, y eficacia en pacientes con mutaciones en BCRA 1 y 2 además de PALB2.

El Sunitinib muestra toxicidad destacando las alteraciones tiroideas, sin embargo gran eficacia en pacientes GEPNENG3 con baja presencia de pAKT y para cierta expresión de IL1B rs16944.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Cancer.gov. 2011 [citado el 14 de marzo de 2024]. Disponible en:
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cancer>
2. Cáncer de páncreas [Internet]. Mayoclinic.org. 2024 [citado el 14 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/pancreatic-cancer/symptoms-causes/syc-20355421>
3. Shui Y, Li M, Su J, Chen M, Gu X, Guo W. Prognostic and clinicopathological significance of systemic immune-inflammation index in pancreatic cancer: a meta-analysis of 2,365 patients. Aging (Albany NY) [Internet]. 2021 [citado el 14 de marzo de 2024];13(16):20585–97. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.18632/aging.203449>
4. Tipos de cáncer más mortales en el mundo hasta 2040 [Internet]. Statista. [citado el 19 de marzo de 2024]. Disponible en:
<https://es.statista.com/estadisticas/636256/mortalidad-por-cancer-muertes-a-nivel-mundial-por-tipo/>
5. Tratamiento del cáncer de páncreas [Internet]. Cancer.gov. 2024 [citado el 28 de marzo de 2024]. Disponible en:
<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pancreas/paciente/tratamiento-pancreas-pdq>
6. Cáncer [Internet]. Medlineplus.gov. [citado el 28 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001289.htm>

7. Estadificación del cáncer [Internet]. Cancer.gov. 2015 [citado el 28 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>
8. El Hassouni B, Li Petri G, Liu DSK, Cascioferro S, Parrino B, Hassan W, et al. Pharmacogenetics of treatments for pancreatic cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2019;15(6):437–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2019.1620731>
8. Grant TJ, Hua K, Singh A. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. En: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier; 2016. p. 241–75.
10. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;18(7):493–502. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-021-00457-x>
11. Lowery MA, O'Reilly EM. Genomics and pharmacogenomics of pancreatic adenocarcinoma. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2012;12(1):1–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/tpj.2011.52>
12. Tourkantonis IS, Peponi E, Syrigos KN, Saif MW. Pharmacogenetics in Pancreatic Cancer. 2014; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6092/1590-8577/2689>
13. Cirugía para el cáncer de páncreas [Internet]. Cancer.org. [citado el 4 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pancreas/tratamiento/cirugia.html>

14. Radioterapia para el cáncer de páncreas [Internet]. Cancer.org. [citado el 4 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pancreas/tratamiento/radioterapia.html>
15. Tratamiento según la extensión del cáncer de páncreas [Internet]. Cancer.org. [citado el 4 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pancreas/tratamiento/por-etapa.html>
17. de Medicamentos y Productos Sanitarios AE. :: CIMA :: FICHA TECNICA FLUOROURACILO ACCORD 50 mg/ml SOLUCION INYECTABLE O PARA PERFUSION EFG [Internet]. Aemps.es. [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/71868/FT_71868.html
18. GEMCITABINA EN VADEMECUM [Internet]. Iqb.es. [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/g031.htm>
19. Medciclopedia. LEUCOVORINA EN VADEMECUM [Internet]. Iqb.es. [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/1044.htm>
20. Medciclopedia. CISPLATINO EN VADEMECUM [Internet]. Iqb.es. [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c063.htm>
21. Medciclopedia. CISPLATINO EN VADEMECUM [Internet]. Iqb.es. [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c063.htm>

22. FDA aprueba irinotecan en liposoma para tratar el cáncer pancreático [Internet]. Cancer.gov. 2015 [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2015/irinotecan-liposoma-pancreas>
23. IRINOTECAN EN VADEMECUM [Internet]. Iqb.es. [citado el 4 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i027.htm>
24. Centelles JJ, Imperial S. Paclitaxel. Descubrimiento, propiedades y uso clínico. Offarm [Internet]. 2010 [citado el 7 de mayo de 2024];29(4):68–75. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-paclitaxel-descubrimiento-propiedades-uso-clinico-X0212047X10540737>
25. Paclitaxel unido a proteínas [Internet]. hmn.wiki. [citado el 7 de mayo de 2024]. Disponible en: https://hmn.wiki/es/Protein-bound_paclitaxel
26. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Cancer.gov. 2011 [citado el 7 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/regimen-folfinirox>

27. Chung V. Quimioterapia: clave en la batalla contra el cáncer de páncreas [Internet]. Let's Win Pancreatic Cancer. 2019 [citado el 4 de abril de 2024]. Disponible en: <https://letswinpc.org/tratamientos/quimioterapia-contra-cancer-de-pancreas/>
- 28 Tratamiento del cáncer de páncreas [Internet]. Cancer.gov. 2024 [citado el 8 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pancreas/paciente/tratamiento-pancreas-pdq>
- 29 Tratamiento según la extensión del cáncer de páncreas [Internet]. Cancer.org. [citado el 8 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pancreas/tratamiento/por-etapa.html>
- 30 ¿Qué es la farmacogenómica? [Internet]. Medlineplus.gov. [citado el 10 de abril de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/investigaciongenomica/farmacogenomica/>
- 31 Farmacogenómica [Internet]. Genome.gov. [citado el 10 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Farmacogenomica>
- 32 Daudén Tello E. Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2006 [citado el 12 de abril de 2024];97(10):623–9. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-farmacogenetica-i-concepto-historia-objetivos-articulo-13095244>
- 33 Ampligen. Farmacogenómica: qué es, características, futuro [Internet]. Ampligen. Ampligen Diagnósticos S.L; 2021 [citado el 12 de abril de 2024].

Disponible en: <https://www.ampligen.es/adn-genetica/farmacogenomica-informacion/>

- 34 Farmacogenética versus Farmacogenómica [Internet]. Eugenomic. 2017 [citado el 14 de abril de 2024]. Disponible en: <https://eugenomic.com/recursos/blog/farmacogenetica-versus-farmacogenomica/>
- 35 Arturo Prior-González O, Garza-González E, Fuentesde la Fuente HA, Rodríguez-Leal C, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. Farmacogenética y su importancia clínica: hacia una terapia personalizada segura y eficiente. Med Univ [Internet]. 2011 [citado el 14 de abril de 2024];13(50):41–9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-universitaria-304-articulo-farmacogenetica-su-importancia-clinica-hacia-X1665579611026775>
36. de Medicamentos y Productos Sanitarios AE. :: CIMA :: FICHA TECNICA TARCEVA 100 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. Aemps.es. [citado el 14 de abril de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/05311002/FT_05311002.html
37. de Medicamentos y Productos Sanitarios AE. :: CIMA :: FICHA TECNICA LYNPARZA 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. Aemps.es. [citado el 20 de mayo de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/114959004/FT_114959004.html
38. Masitinib in Combination With Gemcitabine for Treatment of Patients With Advanced/Metastatic Pancreatic Cancer [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 18 de abril de 2024]. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00789633>
39. Bernard A. Masitinib general overview [Internet]. AB Science. 2018 [citado el 18 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.ab-science.com/masitinib-general-overview/>

40. de Medicamentos y Productos Sanitarios AE. .:: CIMA :: FICHA TECNICA MEKINIST 2 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. Aemps.es. [citado el 21 de abril de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114931006/FT_114931006.html
41. Sulfoxide S.: T. DRUG NAME: Trametinib [Internet]. Bccancer.bc.ca. [citado el 21 de abril de 2024]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Trametinib_monograph.pdf
42. de Medicamentos y Productos Sanitarios AE. .:: CIMA :: FICHA TECNICA SUTENT 50 MG CAPSULAS DURAS [Internet]. Aemps.es. [citado el 21 de abril de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06347003/FT_06347003.html
43. de Medicamentos y Productos Sanitarios AE. .:: CIMA :: FICHA TECNICA RUBRACA 300 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. Aemps.es. [citado el 21 de abril de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171250003/FT_1171250003.html
44. Hoyer K, Hablesreiter R, Inoue Y, Yoshida K, Briest F, Christen F, et al. A genetically defined signature of responsiveness to erlotinib in early-stage pancreatic cancer patients: Results from the CONKO-005 trial. *EBioMedicine* [Internet]. 2021;66(103327):103327. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103327>
45. Halfdanarson TR, Foster NR, Kim GP, Meyers JP, Smyrk TC, McCullough AE, et al. A phase II randomized trial of panitumumab, erlotinib, and gemcitabine versus erlotinib and gemcitabine in patients with untreated, metastatic pancreatic adenocarcinoma: North Central Cancer Treatment Group trial N064B (Alliance). *Oncologist* [Internet]. 2019;24(5):589-e160. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0878>
46. Assenat E, Mineur L, Mollevi C, Lopez-Crapez E, Lombard-Bohas C, Samalin E, et al. Phase II study evaluating the association of gemcitabine, trastuzumab and erlotinib as first-line treatment in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma (GATE 1). *Int J Cancer* [Internet]. 2021;148(3):682–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.33225>

47. Kindler HL, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Overall survival results from the POLO trial: A phase III study of active maintenance olaparib versus placebo for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022;40(34):3929–39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.21.01604>
48. Javle M, Shacham-Shmueli E, Xiao L, Varadhachary G, Halpern N, Fogelman D, et al. Olaparib monotherapy for previously treated pancreatic cancer with DNA damage repair genetic alterations other than germline BRCA variants: Findings from 2 phase 2 nonrandomized clinical trials. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021;7(5):693. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0006>
49. Joris S, Denys H, Collignon J, Rassaert M, T’Kint de Roodenbeke D, Duhoux FP, et al. Efficacy of olaparib in advanced cancers with germline or somatic mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and ATM, a Belgian Precision tumor-agnostic phase II study. *ESMO Open* [Internet]. 2023;8(6):102041. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102041>
50. Mitry E, Hammel P, Deplanque G, Mornex F, Levy P, Seitz J-F, et al. Safety and activity of masitinib in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2010;66(2):395–403. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-010-1299-8>
51. Deplanque G, Demarchi M, Hebbar M, Flynn P, Melichar B, Atkins J, et al. A randomized, placebo-controlled phase III trial of masitinib plus gemcitabine in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2015;26(6):1194–200. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv133>
52. The Editors of The Lancet Oncology. Retraction and republication—Stereotactic body radiotherapy plus pembrolizumab and trametinib versus stereotactic body radiotherapy plus gemcitabine for locally recurrent pancreatic cancer after surgical resection: an open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022;23(3):330. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00064-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00064-x)
53. Infante JR, Somer BG, Park JO, Li C-P, Scheulen ME, Kasubhai SM, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of trametinib, an oral MEK inhibitor, in combination with gemcitabine for patients with untreated metastatic

- adenocarcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer* [Internet]. 2014;50(12):2072–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.04.024>
54. Huijberts SCFA, van Geel RMJM, van Brummelen EMJ, Opdam FL, Marchetti S, Steeghs N, et al. Phase I study of lapatinib plus trametinib in patients with KRAS-mutant colorectal, non-small cell lung, and pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2020;85(5):917–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-020-04066-4>
55. Reiss KA, Mick R, O’Hara MH, Teitelbaum U, Karasic TB, Schneider C, et al. Phase II study of maintenance rucaparib in patients with platinum-sensitive advanced pancreatic cancer and a pathogenic germline or somatic variant in BRCA1, BRCA2, or PALB2. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(22):2497–505. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.21.00003>
56. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;364(6):501–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1003825>
57. Pellat A, Dreyer C, Couffignal C, Walter T, Lombard-Bohas C, Niccoli P, et al. Clinical and biomarker evaluations of sunitinib in patients with grade 3 digestive neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2018;107(1):24–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000487237>
58. Fazio N, Martini J-F, Croitoru AE, Schenker M, Li S, Rosbrook B, et al. Pharmacogenomic analyses of sunitinib in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Future Oncol* [Internet]. 2019;15(17):1997–2007. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2217/fon-2018-0934>

