



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**TESIS
DOCTORAL**

**ANÁLISIS DE UN PANEL GENÓMICO
PREDICTIVO DE RESPUESTA
EN ENFERMOS CON
ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS
TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA
BASADA EN PLATINO**

Helena Verdaguer i Mata

UAB
Universitat Autònoma de Barcelona



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina
Departamento de Medicina
2021

TESIS DOCTORAL

ANÁLISIS DE UN PANEL GENÓMICO PREDICTIVO DE RESPUESTA EN ENFERMOS CON ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO

Tesis Doctoral presentada para optar al grado de Doctor

HELENA VERDAGUER MATA

Programa de Doctorado en Medicina

Directores de la Tesis

**Dr. Josep Taberner Caturla
Dra. Teresa Macarulla Mercadé**

Tutor de la Tesis

Dr. Jordi Giralt López de Sagredo

A las personas que padecen cáncer de páncreas

AGRADECIMIENTOS

A Ricard por estar incondicionalmente a mi lado y apoyarme siempre en todos los pasos que he realizado a nivel personal y profesional.

A mis padres por transmitirme el amor al saber, al trabajo y apoyarme en mi camino.

A mi hermana por estar siempre allí, de igual a igual, sin exigencias y acompañándome.

A mis amigas de siempre, *les nenes*, que son familia.

A la Dra. Teresa Macarulla, por permitirme trabajar a su lado, aprender de ella, transmitirme el valor del trabajo y del conseguir las cosas peldaño a peldaño.

Al Dr. Josep Taberner, por darme la oportunidad de trabajar en el Hospital Vall d'Hebron y haberme podido empapar del trabajo que aquí se realiza.

Al equipo del Institut Català d'Oncologia de Bellvitge, por acompañarme en mi formación como residente, en especial al equipo de tumores gastrointestinales por transmitirme el amor hacia esta especialidad.

A Magda Guardiola, por ayudarme en este trabajo y estar allí cada vez que la he necesitado.

A Josep Maria Miquel i Cristina Molero, porque sin vosotros sería muy difícil seguir investigando.

A Ana Vivancos por toda la ayuda que ha ofrecido para realizar este proyecto y su interés en investigar y mejorar el tratamiento de nuestros pacientes.

A Rodrigo Dienstmann, por estar siempre a nuestro lado y brindarnos con su conocimiento y ayuda para los proyectos.

Al equipo de tumores gastrointestinales del Hospital Vall d'Hebron, por todos los momentos compartidos. En especial a María Alsina por la amistad que hemos construido.

A los pacientes y familiares que tratamos día a día, por darnos la confianza y ser el motor de nuestro trabajo.

ABREVIATURAS

5-FU: 5-Fluorouracilo	MRN: Meiotic Recombination 11 homologue A - Nijmegen breakage syndrome 1 (NBS1)-RAD50
ADN: Ácido Desoxirribonucleico	NCCN: National Comprehensive Cancer Network®
AH: Arteria Hepática	NGS: <i>Next Generation Sequencing</i>
AMS: Arteria Mesentérica Superior	NALIRINOX: Nanoliposomal Irinotecán, Oxaliplatino, 5-FU y Leucovorín
ARN: Ácido Ribonucleico	<i>NRG1</i> : Neuroregulina 1
<i>BRCA1</i> : Cáncer de mama 1	PAAF: Punción por Aspiración con Aguja Fina
<i>BRCA2</i> : Cáncer de mama 2	<i>PALB2</i> : <i>Partner and Localizer of BRCA2</i>
CA 19.9: Antígeno Carbohidrato 19.9	PanIN: Neoplasia pancreática intraepitelial
<i>CDKN2A</i> : Inhibidor Quinasa Dependiente de Ciclina 2A	PARP: Poli ADP Ribosa Polimerasa
CEA: Antígeno Carcinoembrionario	PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa
DDR: Reparación del Daño al ADN	PD-L1: Ligando 1 de muerte Programada
EMA: Agencia Europea de Medicamentos	<i>PDX1</i> : <i>Pancreatic and Duodenal homeobox 1</i>
EGFR: Factor de Crecimiento Epidérmico.	<i>PRSS1</i> : Serin-Proteasa 1
ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica	qPCR: PCR en tiempo real
<i>FANCM</i> : <i>FA complementation group M</i>	RMN: Resonancia Magnética Nuclear
FDA: Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos	<i>RNF43</i> : <i>Ring Finger Protein 43</i>
FOLFIRINOX: Oxaliplatino, Irinotecán, Leucovorín y Fluorouracilo	RPA1: Replication Protein A1
FOLFOX: Oxaliplatino, Irinotecán, Leucovorín y Fluorouracilo	SPARC: Secreted protein acidic and rich in cysteine
<i>FOXA2/3</i> : <i>Forkhead box A2</i>	<i>STK11</i> : Serina/Treonina quinasa 11
GEMOX: Gemcitabina y Oxaliplatino	TC: Tomografía Computarizada
HR: Hazard Ratio	<i>TGFβR2</i> : <i>Transforming Growth Factor Beta Receptor 2</i>
hENT1: transportador de nucleósidos de equilibrio humano 1	VMS: Vena Mesentérica Superior
IC: Intervalo de Confianza	<i>XRCC4</i> : <i>X-Ray Repair Cross Complementing 4</i>
<i>KDM6A</i> : Lisina Demetilasa 6A	<i>XRCC6</i> : <i>X-Ray Repair Cross Complementing 6</i>
LOH: Pérdida de Heterozigosidad	
LV: Leucovorin	
mFOLFOX: FOLFOX modificado	
<i>MNX1</i> : <i>Motor neuron and pancreas homeobox 1</i>	

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tablas

Tabla 1: Definición del tumor primario (T)	18
Tabla 2: Definición de las adenopatías regionales (N).	18
Tabla 3: Definición de las metástasis a distancia.	18
Tabla 4: Estadios pronósticos de la AJCC	19
Tabla 5: Clasificación de la resecabilidad según las guías de la NCCN	20
Tabla 6: Cálculo del poder estadístico	47
Tabla 7: Características basales de los pacientes	51
Tabla 8 Características de los tratamientos recibidos en los pacientes del estudio.	52
Tabla 9: Alteraciones en los genes DDR	52
Tabla 10: Características basales de los pacientes respondedores y no respondedores.	53
Tabla 11: Características de los tratamientos recibidos en pacientes respondedores y no respondedores	54
Tabla 12: Odds ratio. Asociación entre presentar alteraciones en DDR y respuesta a la quimioterapia basada en platinos	55
Tabla 13: Características de los pacientes con tumores mutados y no mutados	57

Figuras

Figura 1: Daños en el ADN mecanismos de reparación y proteínas implicadas	23
Figura 2: Distribución de las mutaciones entre pacientes respondedores y no respondedores	55
Figura 3: Supervivencia libre de progresión en pacientes con alteraciones en DDR y pacientes sin alteraciones en DDR.	58
Figura 4: Supervivencia libre de progresión en pacientes con alteración en BRCA1/2 o PALB2 y pacientes sin dichas alteraciones	58
Figura 5: Supervivencia global en pacientes con alteraciones en DDR y pacientes sin alteraciones	59
Figura 6: Supervivencia global en pacientes metastásicos con mutaciones en DDR y pacientes sin mutaciones	60

ÍNDICE

RESUMEN	10	4. OBJETIVOS	39
SUMMARY	11	4.1 OBJETIVO PRINCIPAL	41
1. INTRODUCCIÓN	13	4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	41
1.1. GENERALIDADES DEL CÁNCER DE PÁNCREAS	15	5. MÉTODOS	43
1.1.1. Incidencia y pronóstico del cáncer de páncreas	15	5.1 TIPO DE ESTUDIO	45
1.1.2. Etiología	15	5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	45
1.1.3. Diagnóstico del adenocarcinoma de páncreas	16	5.3 ANÁLISIS MOLECULAR APLICADO ..	45
1.1.4. Estadificación del adenocarcinoma de páncreas	17	5.4 VARIABLES CLÍNICAS RECOGIDAS ..	46
1.2. BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS	20	5.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	47
1.2.1. Generalidades	20	5.5.1 Cálculo del tamaño de la muestra	47
1.2.2. La vía de la reparación del ADN ..	22	5.5.2 Análisis estadístico	48
1.3. TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS	24	6. RESULTADOS	49
1.3.1. Tratamiento de la enfermedad metastásica	24	6.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES	51
1.3.2. Tratamiento sistémico del cáncer de páncreas con déficit en la recombinación homóloga	26	6.2 CARACTERÍSTICAS MOLECULARES DE LOS PACIENTES	52
1.3.3. Tratamiento del cáncer de páncreas con inhibidores del PARP	28	6.3 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PACIENTES RESPONDEDORES FRENTE A NO RESPONDEDORES ..	53
1.3.4. Tratamientos futuros dirigidos a pacientes con adenocarcinoma de páncreas y alteraciones en la vía de la reparación	30	6.3.1 Características basales	53
2. JUSTIFICACIÓN	31	6.3.2 Características moleculares ..	54
3. HIPÓTESIS	35	6.4 ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON TUMORES MUTADOS FRENTE A NO MUTADOS	56
3.1 HIPÓTESIS PRINCIPAL	37	6.4.1 Análisis de las variables de eficacia	57
3.2 HIPÓTESIS SECUNDARIAS	37	6.5 TRATAMIENTOS DIRIGIDOS A LA ALTERACIÓN EN GENES DDR	60
7. DISCUSIÓN	61	8. CONCLUSIONES	67
8. CONCLUSIONES	67	9. DIRECCIONES FUTURAS	71
9. DIRECCIONES FUTURAS	71	10. BIBLIOGRAFÍA	75
10. BIBLIOGRAFÍA	75		

RESUMEN

Antecedentes: El adenocarcinoma de páncreas es una neoplasia de mal pronóstico. Las alteraciones en los genes DDR se han descrito en alrededor de un 20% de los pacientes. En esta tesis investigamos el valor predictivo de estas alteraciones a la quimioterapia basada en platinos.

Métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo de pacientes con adenocarcinoma de páncreas que han recibido tratamiento basado en platinos. Se han clasificado los pacientes en respondedores y no respondedores. Se han considerado respondedores aquellos pacientes con respuesta parcial, completa o supervivencia libre de progresión mayor a 6 meses a la quimioterapia basada en platinos. Se han considerado no respondedores aquellos pacientes en progresión a la primera evaluación de respuesta de la primera línea basada en platinos. Se ha realizado un estudio de NGS incluyendo genes DDR a todos los pacientes.

Resultados: Se han incluido 78 pacientes, con una mediana de edad al diagnóstico de la enfermedad oncológica de 54 años. Hubo 44 pacientes (58,97%) diagnosticados en estadio metastásico. Hubo 25 pacientes no respondedores, de los cuales 4 (16%) presentaban alteraciones en genes DDR. De los 53 pacientes respondedores, 28 (53%) presentaban alteraciones en los genes de la reparación del ADN. Presentar una alteración en los genes de la reparación del ADN se asoció a ser respondedor, con una ODDS ratio de 5,8 (95% IC 1,6-26,2), siendo estadísticamente significativo ($p=0,003$). La supervivencia libre de progresión a la terapia basada en platino de los pacientes con alteraciones en los genes DDR fue de 10,27 meses comparada con 4,08 meses en los pacientes sin alteraciones (HR 0,52, 95% IC 0,31-0,81, $p=0,01$). La supervivencia global en los pacientes con alteraciones en los genes DDR fue de 31,9 meses y 20,3 meses en los pacientes sin alteraciones en DDR (HR 0,45, 95% IC 0,25-0,80, $p=0,006$).

Conclusiones: Existe una mayor proporción de pacientes con alteraciones en genes DDR en el grupo de pacientes respondedores a la quimioterapia basada en platino, siendo la asociación estadísticamente significativa. Los pacientes con alteraciones en los genes DDR tiene una mayor supervivencia al recibir quimioterapia basada en platinos que aquellos que no las presentan.

SUMMARY

Background: Pancreatic cancer is a poor prognosis cancer. DDR gene alterations are present in around 20% of the patients. In this thesis we investigate the predictive value of those alterations for response to platinum-based chemotherapy.

Methods: This is a retrospective study of patients with pancreatic adenocarcinoma who have received a platin-based treatment as a first line treatment. We have classified patients in responder and non-responders. Responder patients are those with a partial, complete response or progression free survival longer than 6 months to platinum-based chemotherapy. Non-responder patients are those who have progressed to first response evaluation.

Results: 78 patients have been included. Median age at diagnosis was 54 years. 44 patients (58.97%) were diagnosed at stage IV. There were 25 non-responder patients, 4 of them (16%) had alterations in DDR genes. From 53 responder patients, 28 (53%) had alterations in DDR genes. Having an alteration in DDR genes was associated with being responder, with an ODDS ratio of 5.8 (95% CI 1.6-26.2), $p=0.03$. Progression free survival to platinum-based chemotherapy of patients with DDR alterations was 10.27 months and 4.08 in patients without DDR alterations (HR 0.52, 95% CI 0.31-0.81, $p=0.01$). Overall survival in patients with DDR alterations treated with platinum-based chemotherapy was 31.9 months versus 20.3 months in patients without DDR alterations (HR 0.45, 95% CI 0.25-0.80, $p=0.006$).

Conclusions: There is a greater proportion of patients with alterations in DDR genes in the group of patients with responses to platinum-based chemotherapy, being this associations statistically significant. Patients with DDR alterations have a longer survival with platinum-based chemotherapy than those who do not have those alterations.

1 INTRODUCCIÓN

1. Introducción

1.1. Generalidades del cáncer de páncreas

1.1.1. Incidencia y pronóstico del cáncer de páncreas

El adenocarcinoma de páncreas representa un problema importante de salud. A pesar de ser un tumor poco frecuente, tiene una alta tasa de mortalidad. Representa un 3,2% de todos los casos nuevos de cáncer en 2.020 en Estados Unidos y un 7,8% de las muertes por cáncer, siendo la séptima causa de muerte relacionada con cáncer (1). En España se estima que en 2.021 se diagnosticarán 8.697 nuevos casos de cáncer de páncreas, lo que lo sitúa en la tercera causa de muerte por cáncer, suponiendo un 4,7% de las muertes por cáncer (2). La edad media al diagnóstico es a los 70 años, siendo las edades en que más frecuentemente se diagnostica entre los 65 y los 74. Dicha patología es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres (1).

Se trata de un tumor de mal pronóstico con una tasa de supervivencia global a los 5 años del 10% (3). En más de la mitad de los casos (52%) se presenta como una enfermedad metastásica, suponiendo una supervivencia a los 5 años de 2,9%. Sólo en un 10,8% de los casos se diagnostica en estadio localizado, con una supervivencia a los 5 años del 39,4% (1).

En los últimos años se han realizado esfuerzos para mejorar el pronóstico de este tumor. Esto incluye el desarrollo de mejores herramientas diagnósticas y terapéuticas, mejorando los tratamientos sistémicos, las técnicas quirúrgicas y los tratamientos locorregionales. Además, se ha hecho un esfuerzo para caracterizar molecularmente los tumores. Sin embargo, el cáncer de páncreas ha sido uno de los tumores con menos avances en supervivencia en la última década, por ello, se proyecta que el cáncer de páncreas será la segunda causa de muerte relacionada con cáncer después del cáncer de pulmón en 2.030 (4).

1.1.2. Etiología

Las causas del cáncer de páncreas son todavía poco conocidas. A diferencia de otras neoplasias como el cáncer de pulmón o el cáncer de cérvix, no hay un factor predominante al que pueda atribuirse la etiología de este tumor, considerándose de etiología multifactorial. Han sido identificados ciertos factores de riesgo, como la exposición al tabaco, la diabetes mellitus de larga evolución, factores dietéticos e historia familiar. La mayoría de factores de riesgo tiene una asociación modesta, con riesgos relativos de entre 1,2 y 1,8, siendo difícil la identificación de un grupo de riesgo que se pudiera beneficiar de un programa de cribado (5).

Predisposición genética

Entre un 5 y un 10% del cáncer de páncreas está causado por factores hereditarios (6). En un estudio retrospectivo de 175 familias con historia familiar de cáncer de páncreas, se observó que en un 28% de las familias existía una alteración genética (7). Otro estudio, un registro prospectivo que incluyó 5.179 individuos de 838 familias, mostró que, teniendo un familiar de primer grado con cáncer de páncreas, aumentaba el riesgo de sufrir esta enfermedad por 4 veces, mientras que tener 2 familiares afectados de primer grado lo aumentaba en 6,4 veces (8). Las alteraciones genéticas hereditarias más frecuentes en cáncer de páncreas son las mutaciones en *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* y *CDKN2A*. Menos frecuentemente también se encuentran mutaciones en los genes *APC*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *PRSS1* y *STK11*.

La forma más frecuente de cáncer de páncreas hereditario es el secundario a la mutación de *BRCA1* o *2*, este gen se encuentra mutado en un 4 al 7% de los pacientes con cáncer de páncreas (9). Mutaciones que inactivan los genes *BRCA1* y *BRCA2*, que forman parte de la vía de la recombinación homóloga en la reparación del ADN, están asociados a un incremento del riesgo de cáncer de mama, ovario y otros tipos de cáncer incluyendo próstata, melanoma, páncreas y gástrico (10, 11).

El riesgo relativo de padecer cáncer de páncreas en los pacientes que tiene mutación en *BRCA2* es del 3,5% mientras que en los que presentan mutación en *BRCA1* es del 2,8% (6, 12). *PALB2* es otro gen que participa en la recombinación homóloga, está presente en un 3-4% de las familias en las que existe agregación de casos de cáncer de páncreas (13). A pesar de que el riesgo relativo de cáncer de páncreas asociado a mutaciones de *PALB2* no está bien definido, existe evidencia creciente de que aumenta la susceptibilidad de esta enfermedad (14).

Existen otros síndromes de cáncer de páncreas hereditario, que, aunque menos frecuentes, presentan un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad. Entre ellos, el síndrome de Peutz-Jeghers, un síndrome autosómico dominante causado por la mutación germinal en el gen *STK11*. Está caracterizado por la presencia de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal e hiperpigmentación mucocutánea. En los pacientes portadores de dicha mutación germinal existe un riesgo 132 veces superior de desarrollar cáncer de páncreas que la población general (15).

La pancreatitis hereditaria es otra enfermedad autosómica dominante asociada a la mutación del gen *PRSS1*, con un riesgo del 40% de desarrollar cáncer de páncreas (16). Otro síndrome autosómico dominante hereditario causante de cáncer de páncreas es el síndrome de melanoma familiar con lunares atípicos múltiples, causado por la mutación en el gen *CDKN2A* y caracterizado por la presencia de naevus atípicos múltiples que progresan a melanoma. Los pacientes con este síndrome presentan un incremento del riesgo desarrollar cáncer de páncreas de entre 13 y 46 veces respecto a la población general, así como un aumento de la incidencia de otras neoplasias como la de mama, pulmón o endometrio (17).

Otros síndromes que pueden causar cáncer de páncreas hereditario son el síndrome de Lynch (causado por alteraciones en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* o *PMS2*) o el síndrome de Li-Fraumeni (causado por mutaciones en el gen *TP53*). El síndrome de Lynch representa un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de páncreas de 9 veces (18). El síndrome de Li-Fraumeni es un síndrome autosómico dominante caracterizado por el desarrollo de un amplio espectro de neoplasias en la infancia y edad adulta causadas por mutaciones germinales en el gen *TP53* (19). Se estima que la prevalencia de mutaciones germinales en *TP53* en la población general es del 0,005-0,01% (20). Existe un riesgo relativo 7 veces superior a desarrollar cáncer de páncreas en los individuos portadores de dicha mutación (21).

También ha sido estudiada la prevalencia de mutaciones germinales en pacientes con cáncer de páncreas sin asociación familiar documentada. En un estudio de hospital Johns Hopkins, en el que se evaluaron 854 pacientes con adenocarcinoma de páncreas esporádico, en 3,9% de ellos se encontraron mutaciones patogénicas germinales en los genes *BRCA1* y 2, *ATM*, *PALB2*, *MLH1*, *CDKN2A* y *TP53* (22). Otros estudios han documentado también la prevalencia de la mutación en *BRCA* en pacientes con cáncer de páncreas esporádico, detectándose en un pequeño porcentaje de los pacientes (23, 24).

Teniendo en cuenta lo arriba mencionado y las implicaciones terapéuticas (que serán revisadas más adelante), la NCCN recomienda realizar test de alteraciones germinales en todos los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de páncreas (25).

1.1.3. Diagnóstico del adenocarcinoma de páncreas

La mayoría de los adenocarcinomas de páncreas están localizados en la cabeza (60%-70%), el resto en el cuerpo (15%) y la cola de páncreas (15%) (26). Los tumores localizados en el cuerpo y la cola suelen diagnosticarse en un estadio más avanzado que aquellos localizados en la cabeza, que pueden presentar sintomatología en estadios más iniciales.

En los tumores localizados en la cabeza y el cuerpo pancreático los síntomas son generalmente debidos a la compresión de las estructuras vecinas: el colédoco, el plexo celíaco, el conducto de Wirsung y el duodeno. Muy frecuentemente el adenocarcinoma de páncreas se presenta en forma

de dolor abdominal y/o ictericia obstructiva. Otros síntomas son el desarrollo de diabetes mellitus o la pancreatitis secundaria a la obstrucción del conducto de Wirsung, por lo que el cáncer de páncreas debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la pancreatitis aguda y la diabetes mellitus de recién diagnóstico. Más raramente, los tumores de cabeza de páncreas se pueden presentar con clínica de obstrucción duodenal o hemorragia digestiva alta. Al diagnóstico, muchos de los pacientes con enfermedad avanzada tienen manifestaciones sistémicas de la enfermedad como astenia, anorexia y pérdida de peso. Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen los fenómenos tromboembólicos, paniculitis o alteraciones en la función hepática.

En el diagnóstico y estadificación del adenocarcinoma de páncreas deben realizarse las siguientes exploraciones complementarias:

- **Análisis de sangre incluyendo el marcador tumoral CA 19.9.** El CA19.9 es un carbohidrato producido por las células epiteliales exocrinas y es uno de los marcadores tumorales más ampliamente estudiados en pacientes con adenocarcinoma de páncreas. CA 19.9 es el único biomarcador que ha demostrado utilidad clínica y es útil para la monitorización y detección temprana de la recidiva en pacientes tratados de cáncer de páncreas. Tiene una sensibilidad del 79-81% y una especificidad del 82%-90% para diagnosticar un cáncer de páncreas en un paciente asintomático (27). Diferentes estudios han observado una mejoría de la supervivencia global en pacientes con niveles bajos de CA 19.9 después de la resección tumoral (28-30). En pacientes con adenocarcinoma de páncreas se han evaluado los cambios de CA 19.9 durante el tratamiento, encontrándose una asociación entre la respuesta a tratamiento y el descenso del marcador (31, 32). Sin embargo, el CA 19.9 tiene limitaciones importantes; no es un marcador específico de cáncer de páncreas, dado que se puede elevar por otras afecciones como la colestasis, pudiendo inducir a falsos positivos. Además, aproximadamente un 10% de los enfermos son negativos para el antígeno de Lewis a o b, por lo que no sintetizan CA 19.9, con lo que no se detecta incluso en la enfermedad avanzada. Por todo ello, no es recomendable usarlo como cribado universal para el cáncer de páncreas.
- **Estudios de imagen:** Las pruebas de imagen juegan un rol central en la decisión inicial en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas. Se debe realizar un Angio-TC multidetector con la realización de un TC helicoidal con cortes inferiores a 3 mm de espesor, y con reconstrucción multiplanar de las imágenes (33). Estas reconstrucciones son especialmente útiles para la evaluación inicial de la resecabilidad del tumor, particularmente en los pacientes sin enfermedad metastásica. La RMN ha demostrado ser igualmente sensible y específica para la estadificación del cáncer de páncreas y se puede usar indistintamente. La RMN también es comúnmente usada para la caracterización de las lesiones hepáticas dudosas. El papel del PET/TC no está definido, se puede considerar en el diagnóstico de metástasis extra-pancreáticas en pacientes de alto riesgo (enfermedad de resecabilidad borderline, elevación marcada de CA 19-9, tumores pancreáticos extensos o afectación ganglionar extensa) (25). El PET/TC tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 88% (34).
- **Ecoendoscopia:** es la técnica más utilizada en el diagnóstico de lesiones pancreáticas. Tiene una sensibilidad del 93-100% y un valor predictivo negativo del 100% en combinación con la PAAF. Puede detectar lesiones de pequeño tamaño y permite la obtención de material para el diagnóstico histológico.

1.1.4. Estadificación del adenocarcinoma de páncreas

La extensión del cáncer al momento del diagnóstico es un factor clave que definirá el pronóstico y es un elemento crítico para determinar el tratamiento apropiado. Además, la estadificación a menudo es un criterio claro de inclusión, exclusión o estratificación en ensayos clínicos. Una estadificación precisa es necesaria para evaluar los resultados de tratamientos y ensayos clínicos.

Estadificación basada en la clasificación americana de la American Joint Committee on Cancer (AJCC)

El sistema AJCC TNM clasifica los cánceres por el tamaño y extensión del tumor primario (T) (Tabla 1), la afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) (Tabla 2) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (Tabla 3) (35). Con la combinación de las tres variables se obtienen los estadios pronósticos (Tabla 4).

Categoría T	Criterios
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor \leq a 2 cm en su diámetro mayor
T1a	Tumor \leq a 0,5 cm en su diámetro mayor
T1b	Tumor $>0,5$ cm y <1 cm en su diámetro mayor
T1c	Tumor 1-2 cm en su diámetro mayor
T2	Tumor >2 cm y \leq 4 cm en su diámetro mayor
T3	Tumor $>$ 4 cm en su dimensión mayor
T4	El tumor engloba el tronco celíaco, la arteria mesentérica superior y /o la arteria hepática común sin tener en cuenta su tamaño

Tabla 1: Definición del tumor primario (T)

Categoría N	Criterios
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Hay Metástasis en entre uno y tres ganglios linfáticos regionales
N2	Hay metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales

Tabla 2: Definición de las adenopatías regionales (N)

Categoría M	Criterios
cM0	No metástasis a distancia
cM1	Metástasis a distancia
pM1	Metástasis a distancia confirmadas microscópicamente

Tabla 3: Definición de las metástasis a distancia

T	N	M	Estadio
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IIB
T1	N2	M0	III
T2	N0	M0	IB
T2	N1	M0	IIB
T2	N2	M0	III
T3	N0	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIB
T3	N2	M0	III
T4	Cualquier N	M0	III
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Tabla 4: Estadios pronósticos de la AJCC

Estadificación basada en la resecabilidad

En los tumores sin metástasis a distancia, la decisión en relación a la resecabilidad se debe hacer en comités multidisciplinares y se basa, fundamentalmente en la relación del tumor con los vasos. La clasificación radiológica y clínica de la resecabilidad del tumor ha ido evolucionando con el paso del tiempo y existen distintas clasificaciones aceptadas. La mayoría de ellas tienen en cuenta el factor anatómico, pero también existen clasificaciones en que se contempla factores biológicos como el marcador tumoral y el estado general del paciente (36).

Teniendo en cuenta lo anterior, el tumor puede ser clasificado en: resecable (el tumor que puede ser resecado sin tratamiento neoadyuvante), borderline resecable (el tumor requiere de tratamiento neoadyuvante antes de ser resecado), localmente avanzado (el tumor no puede ser resecado). La clasificación según las guías de la NCCN se describe en la tabla 5 (25):

Resecabilidad	Relación arterial	Relación Venosa
Resecable	Sin contacto arterial	No contacto con la VMS o contacto $\leq 180^\circ$ sin irregularidad del contorno venoso
Borderline resecable	<p><u>Tumores de la cabeza o del proceso uncinado:</u> Contacto con la AH común sin extensión a la bifurcación del tronco celíaco o la AH permitiendo una resección y una reconstrucción seguras. Contacto con la AMS $\leq 180^\circ$</p> <p><u>Tumores del cuerpo o cola:</u> Contacto con el tronco celíaco $\leq 180^\circ$ Contacto con el tronco celíaco $> 180^\circ$ con aorta y arteria gastroduodenales intactas.</p>	Contacto con la VMS o la vena porta $> 180^\circ$, contacto $\leq 180^\circ$ con irregularidad del contorno venoso o trombosis de la vena, pero con viabilidad próxima y distal para una resección y reconstrucción seguras. Contacto con la vena cava inferior.
Localmente Avanzado	<p><u>Tumores de cabeza o proceso uncinado:</u> Contacto con la AMS $> 180^\circ$ Contacto con el tronco celíaco $> 180^\circ$</p> <p><u>Tumores de cuerpo/cola:</u> Contacto con la AMS o el tronco celíaco $> 180^\circ$. Contacto con el tronco celíaco y afectación de la aorta.</p>	Imposibilidad de reconstrucción de la VMS o la vena porta

Tabla 5: Clasificación de la resecabilidad según las guías de la NCCN

1.2. Biología del cáncer de páncreas

1.2.1. Generalidades

El adenocarcinoma ductal de páncreas es una neoplasia epitelial invasiva que exhibe un patrón glandular con una reacción desmoplásica intensa (37). La mayoría de los adenocarcinomas de páncreas expresan citoqueratinas 7, 8, 13, 18 y 19, CEA y CA 19.9. Se han descrito numerosas variantes de cáncer de páncreas, incluyendo carcinoma adenoescamoso, carcinoma coloide, carcinoma medular o carcinoma indiferenciado, que difieren no sólo en la patogénesis sino también en el pronóstico respecto al adenocarcinoma ductal de páncreas.

Existen diferentes lesiones precursoras del adenocarcinoma de páncreas. La más frecuente es la PanIN, pero también existe la neoplasia papilar mucinosa intraductal o las neoplasias mucinosas císticas (38).

Las PanIN se sub-clasifican en PanIN-1, PanIN-2 y PanIN-3, dependiendo del grado de atipia que presenta (39). Las lesiones PanIN-1 presentan hiperplasia mucinosa de las células ductales y tienen displasia de bajo grado. Se consideran PanIN-2 aquellas lesiones con displasia de grado intermedio. Finalmente, las lesiones PanIN-3 son aquellas que presentan alto grado de displasia y que pueden progresar a adenocarcinoma. Existen alteraciones moleculares que se acumulan durante la progresión de lesiones precursoras no invasivas. Las mutaciones en *KRAS* son una de las alteraciones genéticas más tempranas, detectables en estadios tempranos de neoplasias intraepiteliales (40). Las alteraciones en *CDKN2A*, *TP53* y *SMAD4* aparecen más tardíamente en la progresión a displasia de alto grado (41).

Diferentes grupos han realizado trabajos de caracterización molecular del cáncer de páncreas. El primer estudio que incluyó secuenciación del exoma completo del cáncer de páncreas identificó mutaciones y alteraciones de número de copias que modificaban la función de varios oncogenes y genes supresores de tumores, incluyendo *KRAS*, *TP53*, *SMAD4* y *CDKN2A* (42). Posteriormente otros estudios de secuenciación del exoma completo han validado estos datos y han revelado también una serie de genes menos prevalentes (43-45). A día de hoy, los análisis de secuenciación genómica revelan que existen mutaciones en *KRAS* en aproximadamente un 90% de los pacientes. La segunda mutación más frecuente es en *TP53*, en aproximadamente un 70% de los pacientes, seguidas de alteraciones en *CDKN2A* y *SMAD4*, ambas presentes en aproximadamente el 30% de los pacientes. Como ha sido mencionado previamente, existe una larga cola de alteraciones menos frecuentes, pero que podrían ser diana potencial para nuevos tratamientos, entre ellas alteraciones en *RNF43*, *TGF β R2*, *BRAF* o alteraciones en genes de la vía de la reparación del ADN (46).

En un análisis genómico integrado de 456 adenocarcinomas ductales pancreáticos, se identificaron 32 genes mutados de manera recurrente, que se agrupan en 10 procesos celulares o vías de señalización importantes. Estos fueron: *KRAS*, interrupción de la maquinaria del punto de control G1/S (*TP53*, *CDKN2A* y *TP53BP2*), señalización de TGF- β , modificación de histonas, complejo SWI/SNF, vía *BRCA*, señalización WNT y genes de procesamiento de ARN. A nivel de ARN, el análisis de expresión génica ha identificado cuatro subtipos que se correlacionan con características histopatológicas: escamoso, pancreático progenitor, inmunogénico y exocrino-endocrino con diferenciación aberrante. Se ha descubierto que el subtipo escamoso es de mal pronóstico y presenta mayor cantidad de mutaciones en *TP53* y *KDM6A*. Los tumores pancreáticos progenitores expresan genes implicados en el desarrollo del páncreas, como *FOXA2/3*, *PDX1* y *MNX1*. Los tumores inmunogénicos presentan un aumento de redes inmunitarias, incluidas vías implicadas en la inmunosupresión adquirida. Por último, el subtipo de tumor endocrino-exocrino con diferenciación aberrante presenta un aumento de la expresión de genes que regulan las redes implicadas en la activación de *KRAS*, así como en la diferenciación exocrina y endocrina (43).

En un 17% de los adenocarcinomas de páncreas existe alteraciones en la vía de la reparación del ADN (43). Uno de los genes más estudiados de dicha vía es *BRCA*, que juega un papel crítico en el mantenimiento de la estabilidad genómica ya que está involucrado en la reparación del daño de doble cadena de ADN mediante la recombinación homóloga. Los tumores con mutaciones en el gen *BRCA*, tienen comprometida la vía de la reparación del ADN dañado, resultando ello en un aumento de la inestabilidad genómica. En pacientes afectados de adenocarcinoma de páncreas e historia familiar, la prevalencia de dicha mutación alcanza el 17% (47), mientras que en pacientes no seleccionados por historia familiar, la prevalencia ha sido reportada entre el 5 y el 7% (9, 48). El riesgo relativo de presentar cáncer de páncreas de los pacientes que tiene mutación en *BRCA2* es del 3,5% mientras que el de *BRCA1* es del 2,8% (6, 12). Adicionalmente al gen *BRCA*, existen otros genes que participan en la vía de la respuesta al daño del ADN, como *PALB2*, *ATM*, *ATR*, *CHK1* o *RAD51* (46). En el intento de crear subgrupos moleculares, el grupo de Waddel realizaron una caracterización molecular de 100 pacientes con adenocarcinoma de páncreas. En este estudio se clasificaron los pacientes con adenocarcinoma de páncreas en 4 subtipos teniendo en cuenta las variaciones estructurales y los mecanismos moleculares. Entre los 4 subgrupos, describieron el grupo inestable, compuesto por tumores con gran cantidad de variaciones estructurales. Esta inestabilidad genómica sugería un defecto en el mantenimiento del ADN, que potencialmente podría definir una sensibilidad a aquellos agentes que producen daño al ADN. En este subgrupo de pacientes se encontraron mutaciones en genes involucrados en el mantenimiento del ADN (*RPA1*, *REV 32*, *ATM*, *FANCM*, *XRCC4*, *XRCC6*) (44). Se recogieron datos de los pacientes y complementados con xenoinjertos derivados de estos pacientes. Ocho pacientes recibieron quimioterapia basada en platinos, 2 de los cuales tuvieron respuestas excepcionales y 2 respuestas parciales. Se recogió también información de xenoinjertos derivados de estos pacientes que también mostraron respuestas al tratamiento con platinos.

Existe un grupo de pacientes poco frecuente (7% de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas), en que no se detectan mutaciones en *KRAS*. En este subgrupo existe un enriquecimiento de mutaciones en línea germinal y en la vía de la reparación del ADN y otras alteraciones potencial-

mente tratables como mutaciones en *BRAF*, amplificaciones en *ERBB2* o fusiones en *NRG1* o *RET* (46, 49). En un trabajo en el que se estudiaron más de mil pacientes con adenocarcinoma de páncreas, hallaron un 12% de los pacientes sin mutación en *KRAS*. En este grupo de pacientes se encontraron más alteraciones potencialmente tratables, siendo la diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo con mutación en *KRAS*. Entre las alteraciones que se hallaron, había alteraciones en *BRAF*, *ALK*, *ROS1*, *NRG1* e inestabilidad de microsatélites (50).

Otras iniciativas enfocadas a la medicina de precisión han realizado registros de pacientes para conocer el porcentaje de pacientes que presentan alteraciones susceptibles de tratamiento y conocer la eficacia del tratamiento dirigido a dichas alteraciones. Una de ellas es «*Know Your Tumor*» (51), registro en que se identificaron alteraciones moleculares susceptibles de tratamiento en 282 (26 %) de 1.082 muestras de cáncer de páncreas. En este ensayo demostraron que los pacientes con alteraciones moleculares susceptibles de tratamiento que recibieron un tratamiento dirigido (n=46) tuvieron una mediana de supervivencia global significativamente más larga que aquellos pacientes que no recibieron tratamiento dirigido (n = 143); 2,58 años frente a 1,58 años respectivamente (HR 0,42; IC 95 %: 0,26-0,68, p = 0,004). Los 46 pacientes que recibieron un tratamiento dirigido también tuvieron una supervivencia global significativamente más larga que los 488 pacientes que no tenían una alteración molecular susceptible de tratamiento, con una supervivencia global de 2,58 años frente a 1,32 años respectivamente (HR 0,34; IC 95%: 0,22-0,53, p < 0,0001).

Por todo lo arriba mencionado, los estudios de secuenciación genómica van adquiriendo importancia en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas, ya que pueden influir en la selección de futuros tratamientos e impactar en la supervivencia de los pacientes.

1.2.2. La vía de la reparación del ADN

El daño en el ADN ocurre constantemente en las células como consecuencia de estresores exógenos y endógenos. Por este motivo, las células han desarrollado un sistema complejo y coordinado de reparación del daño del ADN que incluye numerosas vías de señalización interdependientes. La vía de la reparación del ADN es de crucial importancia para mantener la viabilidad celular y la prevención de la aparición de neoplasias; esta vía comprende roles de regulación de ciclo celular, remodelación de la cromatina, el metabolismo, la inmunogenicidad y la apoptosis (52). Las alteraciones en genes de la vía de la reparación del ADN tienen múltiples roles en la promoción de las células tumorales por el acúmulo de mutaciones, la generación de inestabilidad genómica y la evasión de la apoptosis.

Las vías de la reparación del ADN son dependientes del tipo de daño que se produce. Se pueden producir desapareamientos en la replicación, roturas de cadena única o roturas de cadena doble. Cada tipo de daño resulta en la activación de cascadas de reparación específicas. Cuando se modifican las bases, hay daños de cadena única de ADN (las formas más frecuentes de daño en el ADN), que son reparados por la vía de la reparación por escisión de base (53). Cuando se produce un daño de doble cadena de ADN, existen dos formas principales de reparación: la recombinación homóloga y la no homóloga (unión de extremos no homólogos). La reparación por recombinación homóloga es relativamente precisa y eficiente mientras que la no homóloga es menos precisa y potencialmente puede introducir reordenamientos de ADN. Otras vías de reparación son la reparación por escisión de nucleótidos, que se produce cuando se modifican los nucleótidos alterando la estructura de doble hélice del ADN o la vía de la reparación de los desapareamientos (*mismatch repair*) se activa con errores de replicación, incluyendo desapareamientos de bases, así como inserciones y deleciones de nucleótidos (Figura 1).

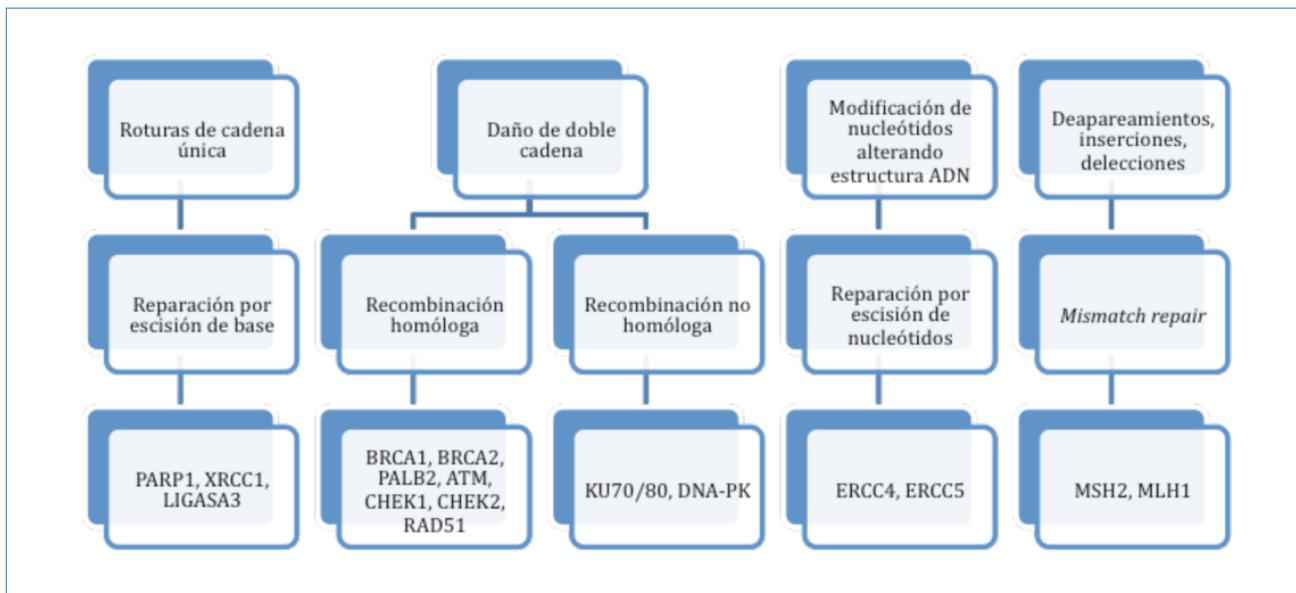


Figura 1: Daños en el ADN mecanismos de reparación y proteínas implicadas

La recombinación homóloga

La recombinación homóloga es esencial para la reparación precisa del daño de doble cadena. Implica varios genes, incluyendo *BRCA1* y *BRCA2*. Cuando existe un trastorno en la recombinación homóloga debido a la alteración de estos genes, se activan otros mecanismos de reparación como la recombinación no homóloga, resultando en la introducción de mutaciones en el ADN, especialmente deleciones (54). La recombinación homóloga se produce cuando se forma una rotura de doble cadena. Cuando ésta se produce, el complejo MRN detecta y une los extremos rotos. Este evento produce el reclutamiento de *ATM* y se inicia la reparación del daño de doble cadena. Posteriormente, *BRCA1* y *PALB2* recortan las cadenas de ADN, exponiendo las dos regiones de cadena única. Finalmente, *RAD51* se une al ADN permitiendo la invasión de la hélice homóloga. De esta forma, las polimerasas de ADN usan la secuencia homóloga para sintetizar el nuevo ADN (55).

Desde hace más de una década se ha desarrollado el concepto BRCAness, para aquellos tumores en los que existe un defecto de la recombinación homóloga en la ausencia de mutación germinal en *BRCA1* o *BRCA2* (56). Con ello se podrían expandir los tratamientos de los que se benefician los pacientes con mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* a otros tumores con defectos similares. Existen diferentes enfoques para identificar los tumores BRCAness, entre ellos, mediante la identificación de defectos en genes individuales que modulan la recombinación homóloga. Entre otros genes se incluyen *PALB2*, *ATM*, *ATR*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK1*, *CHEK2*, *RAD51* o *FANC*. Otras maneras de caracterizar los tumores con fenotipo BRCAness son el perfil mutacional: los tumores con déficit en la recombinación homóloga podrían tener una signatura mutacional característica definida por el uso de los mecanismos de reparación del ADN que tienden a acumular errores (57, 58). En los últimos años también se ha puesto el foco en los patrones de reordenamiento estructural de los cromosomas para identificar tumores con BRCAness, con la premisa que la pérdida de recombinación homóloga causa dichos patrones. Por este motivo se han desarrollado diferentes marcadores de inestabilidad genómica para definir tumores con déficit en la recombinación homóloga: la pérdida de heterocigosidad (LOH) (59), el desequilibrio telomérico alélico (60) y las transiciones a gran escala (61).

1.3 Tratamiento sistémico del cáncer de páncreas

1.3.1 Tratamiento de la enfermedad metastásica

Tratamiento de primera línea

A día de hoy, existen diferentes combinaciones de quimioterapia para el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico. Durante más de una década, la gemcitabina fue el tratamiento de elección para el adenocarcinoma de páncreas metastásico, en base a un estudio que comparó la gemcitabina frente al fluorouracilo, que demostró ser la gemcitabina más eficaz en el control de síntomas relacionados con la enfermedad y ofreciendo una mejoría en la supervivencia comparado con fluorouracilo (62).

Tras este estudio, publicado en 1.997, gemcitabina fue el tratamiento estándar de primera línea para el adenocarcinoma de páncreas metastásico durante más de una década. Durante este tiempo, distintas combinaciones con gemcitabina fueron testadas, sin demostrar beneficio. Se testaron combinaciones de gemcitabina con docetaxel, cisplatino, oxaliplatino, fluorouracilo e irinotecán, obteniendo mejor tasa de respuesta que con gemcitabina en monoterapia (63-67). Sin embargo, no hubo ensayos clínicos fase 3 que demostraran un beneficio en supervivencia para ninguna de estas combinaciones en comparación con la gemcitabina en monoterapia. Con el conocimiento de la biología molecular del cáncer de páncreas, se descubrieron diferentes dianas terapéuticas, con lo que se desarrollaron tratamientos dirigidos, como inhibidores de farnesyl-transferasa (dirigidos a *KRAS*), inhibidores de la angiogénesis o inhibidores de *HER2* (68). El único agente que, combinado con gemcitabina, demostró un incremento estadísticamente significativo en supervivencia fue erlotinib, un inhibidor de EGFR. En un estudio fase 3, internacional, doble ciego, los pacientes fueron randomizados 1:1 a recibir gemcitabina y erlotinib o gemcitabina y placebo. El objetivo primario fue supervivencia global. Un total de 569 pacientes fueron randomizados. Resultó ser un estudio positivo, con una supervivencia global en el brazo experimental de 6,2 meses y 5,9 meses en el brazo de gemcitabina en monoterapia, con una hazard ratio de 0,82 (95%IC, 0,69-0,99; $p=0,038$). La supervivencia al año también fue significativamente más larga con erlotinib y gemcitabina (23% vs 17%; $p=0,023$), así como la supervivencia libre de progresión (69). Tal y como se ha observado en otros estudios con fármacos dirigidos a EGFR, los pacientes con toxicidad cutánea tuvieron mejores resultados. Sin embargo, la alta frecuencia de mutaciones en *KRAS* en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas probablemente limita los beneficios de los inhibidores de EGFR. A pesar de ser un estudio positivo y hallarse una diferencia estadísticamente significativa en supervivencia, esta combinación no ha sido aceptada como estándar dado el modesto beneficio clínico (mejoría inferior al mes).

No fue hasta 2011, cuando se publicaron los resultados del estudio PRODIGE 4/ACCORD 11, que una combinación fue estadísticamente y clínicamente superior a la gemcitabina en monoterapia. En este estudio, 342 pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico, con edad de 75 años o inferior y ECOG 0 o 1 fueron randomizados a recibir FOLFIRINOX cada 2 semanas o gemcitabina semanal 7 de cada 8 semanas y luego 3 de cada 4 semanas. El objetivo primario fue supervivencia global. Los resultados fueron positivos con una mediana de supervivencia global de 11,1 meses en grupo de FOLFIRINOX y 6,8 meses en el grupo de gemcitabina, con una HR de 0,57 (95% IC 0,45 a 0,73, $p<0,001$). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 6,4 meses en el brazo de FOLFIRINOX y 3,3 en el grupo de gemcitabina, con una HR de 0,47 (95% IC 0,37 a 0,59; $p<0,001$). La tasa de respuesta objetiva fue de 31,6% en el brazo de FOLFIRINOX y 9,4% en el brazo de gemcitabina ($p<0,001$). En el brazo de FOLFIRINOX hubo un aumento significativo de los eventos adversos, con una tasa de neutropenia febril del 5,4% en el brazo experimental (70). Tras dicho estudio, FOLFIRINOX se estableció como tratamiento estándar en aquellos pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico, menores de 75 años y ECOG 0 o 1.

Posteriormente, el estudio MPACT, evaluó la combinación de gemcitabina y nab-paclitaxel comparándola con gemcitabina en monoterapia (71). Se randomizaron pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico a recibir la combinación de nab-paclitaxel y gemcitabina o gemcitabina en

monoterapia. El objetivo primario del estudio fue supervivencia global. Un total de 861 pacientes fueron asignados a recibir nab-paclitaxel y gemcitabina o gemcitabina. La mediana de supervivencia global fue de 8,5 meses en el grupo de nab-paclitaxel y gemcitabina comparado con 6,7 meses en el grupo de gemcitabina en monoterapia, con una HR de 0,72 (95% IC 0,62 a 0,83; $p < 0,001$). La tasa de supervivencia al año fue del 35% en el brazo de la combinación y el 22% en el brazo de la gemcitabina en monoterapia. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,5 meses en el grupo de gemcitabina y nab-paclitaxel y 3,7 meses en el grupo de gemcitabina, con una HR de 0,69 (95% CI 0,58 a 0,83; $p < 0,001$). La tasa de respuesta fue del 23% en el brazo de la combinación y del 7% en el brazo de la monoterapia ($p < 0,001$). Los eventos adversos más frecuentes fueron neutropenia, astenia y neuropatía. Tras este estudio la combinación de gemcitabina y nab-paclitaxel se estableció como nueva opción de tratamiento de primera línea en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico.

A día de hoy no ha habido ningún estudio prospectivo randomizado que compare los dos esquemas de tratamiento. Disponemos de series retrospectivas de vida real que comparan dichos tratamientos sin hallarse diferencias estadísticamente significativas (72-74).

Tratamiento de segunda línea

La mayoría de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico progresan tras unos meses de tratamiento de primera línea, por lo que, una proporción de estos van a necesitar un tratamiento de segunda línea. A pesar de la necesidad de encontrar tratamientos que mejoren la supervivencia en este punto de la enfermedad, se han realizado pocos estudios fase 3. Uno de los primeros en llevarse a cabo fue un estudio que comparó el mejor tratamiento de soporte frente a la combinación de oxaliplatino, ácido folínico y 5-FU y mejor tratamiento de soporte (75). En este estudio 46 pacientes que hubieran progresado al tratamiento de gemcitabina fueron randomizados a ser tratados con quimioterapia y mejor tratamiento de soporte frente a mejor tratamiento de soporte. Aunque el ensayo tubo que cerrar prematuramente dada la baja inclusión, el brazo de tratamiento con quimioterapia obtuvo una mediana de supervivencia a la segunda línea de 4,8 meses y 2,3 meses en el brazo de mejor tratamiento de soporte ($p = 0,008$), siendo el primer estudio que mostraba una mejoría de la supervivencia con el tratamiento con quimioterapia de segunda línea frente a tratamiento de soporte.

Posteriormente se realizó un estudio que comparaba el tratamiento con oxaliplatino, 5-FU y ácido folínico frente a 5-FU y ácido folínico (76). En este estudio fase 3, 168 pacientes que hubieran presentado progresión a una primera línea de tratamiento con gemcitabina se randomizaron a recibir ácido folínico y fluorouracilo (FF) o oxaliplatino y FF (OFF). Con una mediana de seguimiento de 54,1 meses, la mediana de supervivencia global del grupo de tratamiento con OFF fue de 5,9 meses y 3,3 en el grupo FF, con una HR de 0,66 (95% IC 0,48 a 0,91 $P = 0,01$). Las tasas de eventos adversos fueron similares entre los dos brazos de tratamiento, a excepción de la neurotoxicidad, que fue reportada en grados 1 a 2 en el 38,2% de los pacientes del grupo OFF y en el 7,1% de los pacientes del grupo tratado con FF ($p < 0,001$).

Por el contrario, el ensayo clínico PANCREOX no demostró beneficio con la incorporación del oxaliplatino al 5-FU y ácido folínico (77). En este estudio fase 3, pacientes con adenocarcinoma de páncreas que habían sido previamente tratados con gemcitabina y con un ECOG de 0 a 2 fueron elegibles para el estudio. Un total de 108 pacientes fueron randomizados a recibir mFOLFOX6 o 5-FU/LV hasta la progresión. El objetivo primario fue supervivencia libre de progresión. En este estudio no se observaron diferencias en supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fue inferior en los pacientes asignados a mFOLFOX (mediana de 6,1 meses y 9,9 meses en el grupo de 5-FU/LV, $p = 0,92$). En el grupo de oxaliplatino se observó un aumento de la toxicidad, con eventos adversos grado 3 y 4 que aparecieron en el 63% de los pacientes de este grupo, comparado con el 11% de los pacientes que recibieron 5-FU/LV. En este contexto, el tratamiento de segunda línea con oxaliplatino y 5-FU es controvertido.

Asimismo, otro estudio demostró el beneficio de la combinación de 5-FU con irinotecán nanoliposomal. Se trata de una nueva formulación de irinotecán, en la que la base libre de irinotecán es encapsulada en nanopartículas liposomales. De esta forma el liposoma mantiene el irinotecán en circulación (protegido de la conversión a su metabolito activo) más tiempo que el no encapsulado. Esto podría incrementar los niveles de irinotecán y su metabolito activo en las células tumorales comparado con el irinotecán no encapsulado (78). Este fármaco se testó inicialmente en un ensayo fase 2 de 40 pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico previamente tratados con gemcitabina, obteniendo una mediana de supervivencia global de 5,2 meses y una tasa de supervivencia al año del 25% (79). En el ensayo clínico fase 3, NAPOLI-1, se incluyeron pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico que hubieran sido previamente tratados con gemcitabina. Se randomizaron a recibir irinotecán nanoliposomal o 5-FU/LV. Posteriormente se añadió un tercer brazo de irinotecán nanoliposomal, 5-FU y LV. El objetivo primario fue supervivencia global. Se incluyeron 417 pacientes. La mediana de supervivencia global en los pacientes asignados al brazo de irinotecán nanoliposomal, 5-FU y LV fue de 6,1 meses y 4,2 meses en el brazo de 5-FU y LV, con una HR de 0,67 (95% IC 0,49-0,92; $p=0,012$). La mediana de supervivencia global no fue diferente entre el brazo de irinotecán nanoliposomal en monoterapia respecto al brazo de 5-FU y LV. Los eventos adversos grado 3 y 4 más frecuentes en el brazo de irinotecán nanoliposomal con 5-FU y LV fueron la neutropenia (27%), la diarrea (13%), vómitos (11%) y astenia (14%). Tras los resultados de este estudio esta combinación fue aprobada por la FDA y la EMA para pacientes con cáncer de páncreas metastásico que hubieran progresado a quimioterapia basada en gemcitabina.

1.3.2 Tratamiento sistémico del cáncer de páncreas con déficit en la recombinación homóloga

Tal y como se ha comentado en apartados previos, BRCA es un componente clave de la respuesta al daño al ADN. Cuando el daño al ADN está comprometido, la alta tasa de división celular y la acumulación rápida de errores lleva a la inestabilidad genómica (80). Por ello, los tumores con mutaciones en *BRCA* suelen ser sensibles a tratamientos que impiden la progresión de las horquillas de replicación y las colapsan, resultando en daños de doble cadena. Por ejemplo, los platinos causan enlaces covalentes entre las hebras de ADN, que habitualmente son reconocidas por los mecanismos de respuesta al daño de ADN y reparadas por la vía de la recombinación homóloga. En pacientes con déficit en la recombinación homóloga, resulta en un acúmulo de errores que finalmente son incompatibles con la viabilidad celular.

Diferentes series han estudiado el valor pronóstico de las alteraciones en los genes de la reparación del ADN, así como el valor predictivo de respuesta a tratamiento con inhibidores del PARP y a quimioterapia basada en platinos.

En un trabajo retrospectivo, se estudió un grupo de pacientes con cáncer de páncreas con mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* (81). Un total de 71 pacientes fueron incluidos, 21 con una mutación en *BRCA1*, 49 en *BRCA2* y 1 paciente con mutación en *BRCA1* y *BRCA2*. La mediana de edad al diagnóstico era de 60 años y el 82% de los pacientes tenían historia familiar de cáncer. En 21 pacientes (30%) se realizó cirugía del tumor primario, 16 pacientes (23%) se diagnosticaron en estadio III y 34 (48%) en estadio IV. En el subgrupo de pacientes diagnosticados en estadio IV, 22 recibieron quimioterapia basada en platinos. La mediana de supervivencia de los pacientes diagnosticados en estadio III tratados con quimioterapia basada en platino fue de 48 meses ($n=8$), comparada con los 10 meses de aquellos no expuestos al platino ($n=7$) ($p=0,205$). En pacientes con estadio IV, la mediana de supervivencia en pacientes tratados con platinos fue de 15 meses ($n=14$) comparado con 7 meses en aquellos no tratados con platino ($n=149$) ($p=0,276$). Cuando se combinaron los datos de los estadios III y IV, la mediana de supervivencia global fue de 22 meses para los pacientes expuestos a platino ($n=22$) comparado con 9 meses para los no expuestos ($n=21$) ($p<0,039$). En conclusión, los pacientes con mutaciones en *BRCA* tratados con quimioterapia basada en platinos tenían mejor supervivencia comparado con aquellos tratados con otros agentes.

En otro estudio retrospectivo se analizó la supervivencia y las características clínicas de pacientes con mutaciones en *BRCA* y cáncer de páncreas estadio I y II (82). Se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico caso control. Los casos eran pacientes con cáncer de páncreas resecao con mutación *BRCA1/2*. Los controles eran pacientes con cáncer de páncreas operado en el mismo periodo de tiempo que no tuvieran ni mutación en *BRCA* ni historia familiar de cáncer de mama, ovario o páncreas. Se incluyeron 25 pacientes con mutaciones en *BRCA1* (n=4) o *BRCA2* (n=21). La media de edad fue de 55,7 años (rango 34-78 años). Los pacientes con cáncer de páncreas con mutación en *BRCA* recibieron quimioterapia neoadyuvante o adyuvante basada en platinos más frecuentemente que los controles. No hubo diferencias significativas en la mediana de supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad entre los casos y controles. Hubo una tendencia a una supervivencia libre de enfermedad más prolongada en los pacientes con mutación en *BRCA* tratados con quimioterapia basada en platinos (n=10) comparado con los controles (n=7), (29,1 vs 12,4 meses, p=0,255). Este trabajo sugirió que el pronóstico de los pacientes resecaos con mutaciones en *BRCA* no difiere del de los no mutados y que el tratamiento peroperatorio basado en platino puede tener un papel en la supervivencia de los pacientes.

Otros datos, como los del ensayo clínico fase 2 en el que pacientes con mutaciones germinales en *BRCA1/2* o *PALB2* fueron tratados con cisplatino y gemcitabina con o sin veliparib, mostraron unas tasas de respuesta del 74% y 65% respectivamente, apoyando el uso de la quimioterapia basada en platinos en este grupo de pacientes (83).

Asimismo, tal y como se ha comentado previamente, existen otros tumores que pueden tener alteración en la recombinación homóloga, y por tanto ser sensibles a los tratamientos que producen daño al ADN. Algunos estudios retrospectivos han analizado este aspecto. Uno de ellos, en el marco del programa *Know Your Tumor* realizado en Estados Unidos (84), se evaluaron 820 pacientes que tuvieran resultados de test de secuenciación de ADN y seguimiento longitudinal de supervivencia (85). Los pacientes fueron categorizados según si tenían enfermedad resecao o avanzada y si habían recibido tratamiento de quimioterapia basada en platinos o eran vírgenes de tratamiento con platinos. Se categorizaron los pacientes en base al estudio genómico como pacientes con alteraciones en la recombinación homóloga o sin dichas alteraciones en base a la presencia o ausencia de mutaciones somáticas o germinales en los genes *BRCA1/2*, *PALB2*, *ATM*, *ATR*, *ATRX*, *BAP1*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHECK1/2*, *RAD50/51/51B* o *FANCA/C/D2/E/F/G/L*. Para evaluar el valor pronóstico de la presencia de mutaciones en la vía de la recombinación homóloga y evitar el factor de confusión del tratamiento con platinos, se evaluaron los resultados en pacientes que no hubieran recibido nunca quimioterapia basada en platinos. Este análisis incluyó 108 pacientes resecaos y 133 con cáncer de páncreas avanzado. No hubo diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global entre los pacientes con mutaciones en la vía de la reparación del ADN frente a pacientes sin dichas alteraciones, tanto en el grupo de resecaos como en el grupo con cáncer avanzado.

Adicionalmente, se evaluó el valor predictivo del tratamiento basado en platinos en los pacientes con mutaciones en la vía de la recombinación homóloga. Los tratamientos basados en platino incluyeron FOLFIRINOX y cisplatino con o sin gemcitabina. Entre los pacientes resecaos, 269 recibieron quimioterapia basada en platinos y tuvieron una mediana de supervivencia de 4,5 años para los pacientes con mutaciones en la vía de la reparación (n=49) y 2,9 años para los pacientes sin alteraciones (n=220) (HR 0,63 95% IC, 0,38 a 1,06, p=0,08251). Entre los pacientes con cáncer de páncreas avanzado y tratados con platinos, la mediana de supervivencia global fue de 2,4 años para los mutados (n=53) y 1,4 años para los no mutados (n=258), diferencia estadísticamente significativa, con una HR de 0,44 (95% CI 0,29 a 0,66, p=0,000072).

Existen más estudios que han evaluado el papel del déficit de recombinación homóloga y su relación con tratamientos dirigidos a la respuesta al daño del ADN en cáncer de páncreas. Observándose beneficio de la quimioterapia basada en platinos, sin llegarse a un consenso para definir cuales son los métodos para definir el déficit de recombinación homóloga y su asociación con el beneficio de la quimioterapia basada en platinos (86-88).

Dada la evidencia existente, a día de hoy, las guías clínicas de la NCCN y de la ESMO recomiendan a los pacientes con adenocarcinoma de páncreas con mutaciones germinales patogénicas en *BRCA1/2* o *PALB2* el tratamiento basado en platinos (25, 89).

1.3.3 Tratamiento del cáncer de páncreas con inhibidores del PARP

Los enzimas PARP mantienen la integridad genómica reparando los daños de cadena única de ADN mediante la escisión de bases. Los inhibidores de PARP actúan inhibiendo su función e impidiendo su liberación del ADN, por lo que impiden la progresión de la horquilla de replicación causando roturas de doble cadena. En condiciones normales, estas alteraciones serían reparadas por la recombinación homóloga. Sin embargo, en células con déficit en la recombinación homóloga, esto lleva a la acumulación de errores creando inestabilidad genómica y muerte celular (54, 90, 91).

Dado que los pacientes con mutaciones en *BRCA1/2* tienen alterada la reparación del ADN y por ello podrían ser más sensibles a tratamientos con fármacos que efectúan un daño al ADN, como los platinos y los inhibidores del PARP, diferentes estudios han evaluado su eficacia.

Los inhibidores del PARP fueron inicialmente testados en cáncer de páncreas en un ensayo clínico fase 2 en el que se testó olaparib en monoterapia en pacientes con mutación germinal en *BRCA*. En este estudio se incluyeron pacientes con mutación germinal en *BRCA* independientemente de la histología (92). Se incluyeron 23 enfermos con adenocarcinoma de páncreas avanzado y 17 de ellos (74%) tenían la mutación en *BRCA2*. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 líneas previas. El 65% habían recibido quimioterapia previa basada en platino. La tasa de respuesta objetiva en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas fue del 22% (95% IC, 8 a 44%) y el 35% de los pacientes tuvieron enfermedad estable que duró 8 semanas o más. La mediana de la duración de la respuesta fue de 204 días. En conclusión, este estudio mostró que olaparib era activo en pacientes con adenocarcinoma de páncreas y mutación en *BRCA1/2*.

Tras los resultados de este ensayo clínico fase 2, y, dado que en otros tipos tumorales el mantenimiento con olaparib había conseguido un beneficio clínico en pacientes con mutaciones en *BRCA*, se realizó un ensayo clínico fase 3 en pacientes con adenocarcinoma de páncreas (ensayo clínico POLO) (93). Este ensayo clínico fue diseñado para evaluar el mantenimiento con olaparib en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico que tuvieran mutación germinal en *BRCA1* o *BRCA2* y que no hubieran progresado durante al menos 16 semanas de tratamiento con quimioterapia basada en platinos. Los pacientes fueron randomizados a recibir olaparib o placebo, no estando el cruce de tratamiento permitido. El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión.

Un total de 3.315 pacientes fueron evaluados para la mutación germinal en *BRCA* y 247 (7,5%) la presentaban. Los países con mayores tasas de mutación en *BRCA* fueron Estados Unidos (9,5%), Francia (7,6%) e Israel (7,4%) (9). Se randomizaron un total de 154 pacientes con una ratio de 3:2 a recibir olaparib (300 mg dos veces al día) o placebo, 92 a olaparib y 62 a placebo. De los 93 pacientes con mutación en *BRCA* que no fueron elegibles, 43 fue por progresión o muerte, 22 porque no cumplían los criterios de elegibilidad para el estudio y 28 por decisión del paciente o el médico. Los pacientes randomizados tenían una mediana de edad de 57 años en los dos brazos. Las mutaciones fueron predominantemente en *BRCA2* (67% en olaparib y 74% en placebo). La mayoría de los pacientes recibieron primera línea de tratamiento con FOLFIRINOX (86% en el grupo de olaparib y 81% en el de placebo). La mediana de duración de la primera línea de tratamiento fue de 5 meses en el grupo de olaparib y 5,1 en el grupo de placebo.

El ensayo fue positivo, cumpliendo su objetivo primario, con una mejoría en la supervivencia libre de progresión en los pacientes que recibieron olaparib con respecto a los que recibieron placebo (7,4 meses vs 3,8 meses, HR 0,53 [95% IC 0,35-0,82, p=0,004]). En el análisis de supervivencia global, no se encontraron diferencias, siendo la supervivencia en el brazo de olaparib de 19 meses y 19,2 meses en el brazo de placebo (94). Cabe destacar que esta es la supervivencia global más

larga observada en un ensayo fase 3 en adenocarcinoma de páncreas metastásico, poniendo de relieve la larga supervivencia de los pacientes con mutaciones en *BRCA1/2* tratados con platinos. Los análisis pre-especificados de subgrupos no observaron diferencias entre los pacientes que habían obtenido respuesta parcial al tratamiento con platinos frente a los que habían presentado estabilización de la enfermedad. La tasa de respuesta entre los pacientes que tenían enfermedad medible fue del 23% en el brazo de olaparib, y del 12% en el brazo de placebo. Hubo 2 pacientes en el brazo de olaparib que obtuvieron respuesta completa. La duración media de la respuesta fue de 24,9 meses en el brazo de olaparib y de 7,3 meses en el brazo de placebo.

En cuanto a la tolerabilidad, olaparib fue un fármaco bien tolerado, con un perfil de toxicidad manejable, destacando como eventos adversos más frecuentes, la anemia, la astenia y los eventos adversos gastrointestinales, mayoritariamente de grados inferiores a 3.

En resumen, se trata de un estudio positivo que demuestra una mejoría en la supervivencia libre de progresión con el tratamiento de mantenimiento con olaparib en los pacientes con mutación germinal en *BRCA* y que no habían progresado a una quimioterapia de inducción basada en platino. Este fue el primer ensayo clínico fase 3 que demostró un beneficio de un tratamiento dirigido por biomarcador en el cáncer de páncreas.

Olaparib es el primer inhibidor del PARP que ha mostrado eficacia en cáncer de páncreas. Otros inhibidores del PARP están siendo investigados actualmente, junto con nuevas combinaciones. Además, el tratamiento con los inhibidores de PARP está siendo evaluado más allá de las mutaciones germinales en *BRCA* y pacientes con otras alteraciones en genes de la reparación del ADN están siendo incluidos en ensayos clínicos con fármacos de estas características.

Rucaparib, un inhibidor del PARP que ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario portadoras de la mutación germinal o somática en *BRCA1/2* (95, 96), ha sido también evaluado en pacientes con cáncer de páncreas. Se incluyeron un total de 19 pacientes con adenocarcinoma de páncreas y mutaciones somáticas (n=3) o germinales (n=16) en *BRCA1/2* en este ensayo fase 2 (97). Los pacientes podían haber recibido hasta dos líneas previas de quimioterapia y fueron tratados con 600 mg de rucaparib 2 veces al día. La tasa de respuesta fue del 16%, con respuestas clínicamente significativas y duraderas. Otro ensayo fase 2 evaluó el beneficio clínico del mantenimiento con rucaparib en pacientes con adenocarcinoma de páncreas que tuvieran alteración germinal o somática en *BRCA 1/2* o mutaciones en *PALB2*. Un total de 42 pacientes que habían respondido previamente a quimioterapia basada en platinos fueron incluidos (98). Entre los 19 pacientes evaluables para la respuesta objetiva, uno tuvo respuesta completa y 6 tuvieron respuesta parcial, obteniendo una tasa de respuesta del 37% y una supervivencia libre de progresión de 9,1 meses.

Veliparib, otro fármaco inhibidor de PARP, también ha sido estudiado en pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado. En un ensayo clínico fase 1 se combinó cisplatino y gemcitabina con veliparib en escalada de dosis (99). Se trataron 2 cohortes de pacientes, una con mutación germinal en *BRCA* y una sin mutación en *BRCA*. Fueron incluidos 9 pacientes con mutación germinal en *BRCA*, siete de los cuales obtuvieron respuesta parcial con una mediana de supervivencia global de 23,3 meses (95% CI 3,8-30,2). Posteriormente, tal y como se ha mencionado previamente, se realizó un ensayo fase 2 en el que se evaluó el papel de la combinación de cisplatino y gemcitabina con o sin veliparib en pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado y mutación en *BRCA 1/2* o *PALB2* (83). Este estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas al añadir veliparib. Sin embargo, las tasas de respuestas de los dos grupos (del 74% y 65%) fueron superiores a las obtenidas en otras combinaciones en pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado, apoyando el uso de platinos en pacientes con estas alteraciones. Finalmente, otro estudio fase I/II estudió la combinación de veliparib con el esquema de quimioterapia FOLFOX en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico. Se incluyeron 31 pacientes en la escalada de dosis y 33 pacientes en la fase 2 del estudio. La tasa de respuesta fue del 26% para toda la población del estudio. Se observó una mayor actividad en aquellos pacientes que no habían reci-

bido platinos y que tenían mutaciones patogénicas en los genes de la reparación del ADN, con una tasa de respuesta del 57% en dicho grupo (100).

Talazoparib, otro inhibidor de PARP1/2 también ha sido estudiado en pacientes con adenocarcinoma de páncreas con mutaciones germinales en *BRCA1* y *BRCA2* en un estudio fase 1 de escalada de dosis en el que se trataron 13 pacientes con cáncer de páncreas (101). De estos, 4 pacientes que tuvieron beneficio clínico, y 2 pacientes respuesta parcial.

1.3.4 Tratamientos futuros dirigidos a pacientes con adenocarcinoma de páncreas y alteraciones en la vía de la reparación

En la actualidad, no sólo están siendo investigados los diferentes inhibidores del PARP comentados, sino que también se están evaluando nuevas combinaciones. Tal y como se ha comentado previamente, en los tumores en los que hay una alteración en la maquinaria de reparación del ADN, existe una acumulación de mutaciones. Algunos estudios preclínicos han investigado la combinación entre los inhibidores del PARP y los inhibidores de los puntos de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors*), observándose un incremento de la expresión de PD-L1 en las líneas celulares y los animales tratados con inhibidores del PARP, así como un incremento de la eficacia al añadir inhibidores de PD1/PD-L1 (102, 103). Con este conocimiento se ha testado la combinación de inhibidores del PARP con inhibidores de PD1/PD-L1 en otros tipos de tumores con resultados prometedores (104, 105). Existen estudios en marcha que evalúan la combinación de inmunoterapia e inhibidores del PARP en que se incluyen pacientes con adenocarcinoma de páncreas con mutaciones en DDR que nos darán mayor información de la eficacia de esta combinación en estos pacientes (106).

2 **JUSTIFICACIÓN**

2. Justificación

El cáncer de páncreas es una de las neoplasias más agresivas, siendo la séptima causa de muerte relacionada con cáncer a pesar de ser un tumor poco frecuente. Se trata de uno de los tumores que ha tenido un menor avance en la mejoría de la supervivencia en la última década, manteniéndose alrededor del 10% a los 5 años. Dada la falta de métodos para su diagnóstico precoz y la falta de tratamientos que brinden supervivencias prolongadas, está previsto que, en 2.030 pase a ser la segunda causa de muerte por cáncer en Estados Unidos. Asimismo, en Europa, se prevé que, en los próximos años, las muertes por cáncer de páncreas sean superiores a las muertes por cáncer de mama.

A día de hoy, existe un amplio conocimiento de la biología del cáncer de páncreas, conociendo sus mutaciones más frecuentes. Los análisis de secuenciación genómica han demostrado que en más de un 90% de los pacientes existe una mutación en *KRAS*, siendo las mutaciones en *TP53*, *CDKN2A* y *SMAD4* las siguientes más frecuentes. Asimismo, existen otros genes menos frecuentes que podrían ser diana potencial de tratamientos dirigidos. Éste es el caso de los pacientes con mutaciones en la vía de la reparación del ADN, que representa un 20% de los pacientes. Entre dichos genes se encuentra *BRCA*, que está mutado en la línea germinal en un 5-7% de los pacientes con cáncer de páncreas. Actualmente, los pacientes con dicha mutación pueden ser tratados con tratamiento dirigido, siendo el primer biomarcador predictivo de respuesta en cáncer de páncreas. Además, en distintas series retrospectivas, se ha apuntado la mutación de *BRCA* como predictor de respuesta a quimioterapia basada en platino, confirmando a estos pacientes mejor supervivencia que la que obtendrían con otros esquemas sin platino.

Tal y como se ha comentado arriba, en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas, se han encontrado mutaciones en otros genes de la vía de la reparación del ADN (hasta en un 20% de los pacientes), que pueden suponer alteraciones en la recombinación homóloga, que probablemente conllevan una mejor respuesta a la quimioterapia basada en platino y a los inhibidores del PARP. De esta manera, si somos capaces de identificar estos pacientes, podremos ofrecer mejores esquemas de tratamiento y, podremos ser capaces de ampliar el espectro de pacientes a los que incluir en ensayos clínicos con tratamientos dirigidos a la vía de la reparación del ADN.

En esta tesis doctoral pretendemos, mediante el análisis genómico, identificar un grupo de pacientes con mayor probabilidad de presentar alteraciones en los genes DDR. Para ello se han incluido dos grupos de pacientes, uno con respuesta a la quimioterapia basada en platinos y uno de pacientes que no han obtenido beneficio con dichas combinaciones. Se ha analizado la prevalencia de las mutaciones en los genes de la reparación del ADN, para identificar si son más frecuentes en aquellos pacientes respondedores a la quimioterapia basada en platinos respecto a los que no han respondido. Asimismo, se ha realizado un análisis de las características de estos pacientes y su supervivencia.

Con este análisis pretendemos mejorar la selección de pacientes con adenocarcinoma de páncreas, para poder tratarlos de manera más dirigida a sus características y poder mejorar la investigación de nuevos tratamientos personalizados.

3 **HIPÓTESIS**

3. Hipótesis

3.1 Hipótesis principal

Los pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado que obtienen beneficio del tratamiento basado en platino podrían tener una mayor prevalencia de alteraciones en los genes de la reparación del ADN respecto a los pacientes no respondedores.

3.2 Hipótesis secundarias

1. Los pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado y alteraciones en los genes de la reparación del ADN pueden tener mejor supervivencia global si son tratados con quimioterapia basada en platinos respecto a los pacientes sin alteraciones.
2. Los pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado y alteraciones en los genes de la reparación del ADN pueden tener mejor supervivencia libre de progresión a la quimioterapia basada en platinos respecto a los que no tienen alteraciones en estos genes.
3. Los pacientes dentro de este grupo pueden tener un perfil clínico, familiar y molecular diferente a los no pertenecientes a este grupo.

4 OBJETIVOS

4. Objetivos

4.1 Objetivo principal

El objetivo principal de este trabajo es describir la presencia de mutaciones en genes de la reparación del ADN en pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado que obtienen beneficio de la quimioterapia basada en platinos respecto a los pacientes que no lo obtienen y evaluar si existe una asociación significativa.

4.2 Objetivos secundarios

1. Describir la supervivencia global de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado incluidos en el estudio comparando los pacientes con o sin mutaciones en los genes de la reparación del ADN y analizar si existen diferencias estadísticamente significativas.
2. Describir la supervivencia libre de progresión a la quimioterapia basada en platinos de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado comparando los pacientes con o sin mutaciones en los genes de la reparación del ADN y analizar si existen diferencias estadísticamente significativas.
3. Describir epidemiológicamente, clínicamente y molecularmente los pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado con o sin mutaciones en los genes de la reparación del ADN incluidos en el estudio.

5 MÉTODOS

5. Métodos

5.1 Tipo de estudio

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se han incluido pacientes con cáncer de páncreas avanzado que han recibido tratamiento basado en platinos con muestra disponible para el análisis de secuenciación. Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron un consentimiento informado previa inclusión. Este proyecto se presentó al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona.

5.2 Población de estudio

Se ha incluido un grupo de pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado que han recibido quimioterapia basada en platinos y se han definido como buenos respondedores o malos respondedores.

Se define como buen respondedor aquel paciente con respuesta parcial o completa a quimioterapia basada en platinos o supervivencia libre de progresión mayor de 6 meses. En los casos en los que la quimioterapia basada en platinos se dio con intención neoadyuvante, se consideró buen respondedor aquel paciente con respuesta parcial o completa. Se define como mal respondedor aquel paciente con progresión tras 2 o 3 meses (primera evaluación de respuesta) a primera línea con FOLFIRINOX o Irinotecán nanoliposomal, oxaliplatino, 5-FU/LV (NALIRINOX) (en el contexto de ensayo clínico). El motivo de dicha selección de pacientes es obtener dos grupos bien diferenciados en base a la respuesta obtenida a la quimioterapia basada en platinos para así aumentar la probabilidad de encontrar diferencias si éstas existen.

5.3 Análisis molecular aplicado

Se han analizado muestras provenientes de biopsias de tejidos tumorales de pacientes con adenocarcinoma de páncreas que habían sido incluidos en el estudio y firmado consentimiento informado que comprende la utilización de las muestras tumorales para llevar a cabo dichos análisis genómicos. Se ha priorizado el análisis de las muestras de metástasis por encima de las muestras de tumor primario. Esto se debe a que los tumores primarios pancreáticos tienen un alto contenido en estroma lo cual dificulta la interpretación de los resultados de secuenciación de las muestras. Las muestras de tejido obtenidas por biopsia fueron almacenadas como muestra fresca congelada o fijadas en formol e incluidas en parafina.

A partir de las muestras incluidas en parafina, se ha obtenido el ADN genómico utilizando el kit de extracción Maxwell® 16 FFPE Tissue LEV ADN Purification Kit (Promega) y siguiendo las instrucciones del fabricante. La concentración de ADN fue cuantificada por fluorimetría mediante el ensayo Qubit fluorometric (Thermofisher Scientific), el cual es altamente selectivo para ADN de doble cadena y preciso.

El análisis genómico se ha llevado a cabo mediante la plataforma de next-generation sequencing (NGS) utilizando la tecnología de Illumina.

Para la preparación de la genoteca, un mínimo de 500 ng purificados de ADN tumoral sin fragmentación fueron utilizados y procesados en un instrumento Covaris S2, fraccionando el ADN de doble cadena en fragmentos de 150-200 pares de bases. El ADN fragmentado ha sido reparado en el extremo utilizando el Kit SureSelect XT Library Prep Kit ILM (Agilent Technologies) siguiendo el manual del fabricante. La librería ligada a los adaptadores fue amplificada utilizando la ADN poli-

merasa KOD Hot Start DNA Polymerase (Novagen) y purificada con AMPure XP beads (BECKMAN Coulter). La librería genómica final fue procesada en un Bioanalyzer DNA 1000 Assay para evaluar la concentración y el tamaño correcto del pico. 750 ngs de la librería de ADN fueron precipitados en etanol frío al 100% con tampón acetato de sodio 3 M y glicógeno. El pellet fue re-suspendido en agua libre de nucleasas para obtener la concentración requerida de 221 ng/μl para el paso de hibridación.

La librería de ADN fue hibridada con la librería diana (panel 300 NGS300) durante 16 horas a 65°C en el termociclador Veriti Thermal Cycler (Applied Biosystems). Tras la hibridación, las moléculas fueron capturadas en streptavidin beads (Dynabeads MyOne Streptavidin T1 magnetic beads). Posteriormente, se llevó a cabo una segunda amplificación por PCR para añadir etiquetas de índice únicas a la librería de ADN enriquecida. La librería final fue evaluada mediante el Bioanalyzer High Sensitivity DNA assay, cuantificada por qPCR usando el kit KAPA SYBR FAST ABI Prism qPCR y secuenciada en Illumina MiSeq (añadir: average / coverage X run). Las lecturas de las secuencias fueron alineadas, recalibradas y se realizó el análisis bioinformático de los datos.

El panel de genes analizados incluía los siguientes genes de la reparación:

BARD1	PALB2
BRCA1	ATM
BRCA2	ATR
BRIP1	CHEK1
MRE11A	CHEK2
RAD50	MLH1
RAD51	MSH2
ATRX	MSH6
BLM	PMS2
FANCA	POLD1
FANCC	POLE
FANCD2	MYTH
FANCE	BAP1
FANCF	CDK12
FANCG	PPP2R1A
FANCL	PPP2R2A

5.4 Variables clínicas recogidas

Para realizar el estudio, se han obtenido los datos clínicos a traves de la historia clínica electrónica. Se han recogido las siguientes variables:

- Variables demográficas y epidemiológicas
 - Sexo
 - Edad
 - Antecedentes familiares oncológicos

- Variables oncológicas en relación a cáncer de páncreas
 - Fecha de diagnóstico de la enfermedad
 - Estadio al diagnóstico de la enfermedad: El estadio al diagnóstico de la enfermedad se ha establecido según las guías de la NCCN (25), diferenciando entre estadio localizado, de reseabilidad borderline, localmente avanzado o metastásico.
 - Tratamientos recibidos
 - Cirugía
 - Radioterapia
 - Tratamiento sistémico: líneas de quimioterapia recibidas, fármacos y respuesta
 - Quimioterapia basada en platinos: intención de tratamiento, línea, respuesta obtenida
 - Tratamiento dirigido alteración en la vía de la reparación
 - Supervivencia
- Variables de la muestra de tejido tumoral recogida
 - Primario / Metástasis
 - Quimioterapia previa a la recogida de la muestra

5.5 Análisis estadístico

5.5.1 Cálculo del tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra, se tuvo en cuenta los estudios existentes que sugieren que la proporción de pacientes con alteraciones en genes DDR alcanza el 15%. También que la respuesta a la quimioterapia basada en platinos en la primera línea en los ensayos fase 3 es de alrededor del 25%. Partiendo de la hipótesis que el grupo de pacientes con respuesta a la quimioterapia basada en platino está enriquecido en pacientes con alteraciones en genes DDR, se diseñó inicialmente un estudio de 40 pacientes, 20 por rama basado en el cálculo del poder estadístico de la tabla 6 (poder de identificar una asociación estadísticamente significativa para un biomarcador predictivo).

Posteriormente, tras un primer análisis en el que se observaron diferencias, pero sin llegar a la significación estadística, se decidió ampliar la muestra, enriqueciendo en pacientes respondedores para ampliar el estudio molecular en estos casos.

		% genes DDR mutados en pacientes no respondedores	
		5% (n=1)	10% (n=2)
% genes DDR mutados en pacientes respondedores	40% (n=8)	0,87	0,72
	50% (n=10)	0,96	0,89

Tabla 6: Cálculo del poder estadístico

5.5.2 Análisis estadístico

Todos los análisis descriptivos y correlativos se realizaron utilizando el software estadístico R versión 3.6.2.

La supervivencia global fue definida como el tiempo des del diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de muerte.

La supervivencia libre de progresión fue definida como el tiempo des del inicio de tratamiento con quimioterapia hasta la fecha de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa.

En los casos en los que los pacientes no hubieran presentado el evento muerte o progresión, se tiene en cuenta la última fecha de seguimiento para el cálculo de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

Para estimar la Odds Ratio de presentar una alteración en los genes de la reparación del ADN en función de la respuesta al tratamiento con platinos, se usó el test de Fisher.

Para el análisis de supervivencia se utilizó el estimador Kaplan-Meier y las curvas de supervivencia se compararon mediante log-rank test. Se ha aceptado un nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

6 **RESULTADOS**

6. Resultados

6.1 Características basales de los pacientes

Se incluyeron 78 pacientes en el estudio. La mediana de edad al diagnóstico fue de 54 años, con un rango entre 30 y 77 años. Del total de pacientes, 31 (39,7%) eran menores de 50 años. Hubo 32 (41%) pacientes mujeres y 46 (59%) hombres. En 24 pacientes (30,8%) se presentaban antecedentes familiares oncológicos relevantes, mientras que 54 pacientes (69,2%) no. En 21 pacientes (26,9%) se diagnosticó el tumor en estadio localizado resecable, en 9 (11,5%) en estadio de resecabilidad borderline, en 4 (5,1%) en estadio localmente avanzado y en 44 (56,4%) en estadios metastásicos. Entre los pacientes diagnosticados en estadio metastásico 84% de los pacientes presentaban metástasis hepáticas. Respecto al origen de la muestra, aunque se priorizó la muestra obtenida de la metástasis porque facilitaba el proceso de secuenciación y la interpretación de los resultados, en 27 pacientes se realizó el análisis de muestra que provenía del tumor primario mientras que en 44 de la metástasis (Tabla 7).

Variable		N (%)
Edad al diagnóstico, mediana (rango)		54 (30-77)
Género	Femenino	32 (41,03%)
	Masculino	46 (58,97%)
Estadio al diagnóstico	Localizado	21 (26,92%)
	Resecabilidad Borderline	9 (11,54%)
	Localmente Avanzado	4 (5,13%)
	Metastásico	44 (56,41%)
Metástasis hepáticas	Si	59 (75,64%)
	No	19 (24,36%)
Historia familiar	Si	24 (30,77%)
	No	54 (69,23%)

Tabla 7: Características basales de los pacientes

Respecto a la quimioterapia basada en platinos, 12 pacientes (15,4%) la recibieron en estadio neoadyuvante, 61 (78,2%) en primera línea de tratamiento y 5 (6,4%) en segunda línea de tratamiento. En referencia al tipo de quimioterapia recibida, la mayoría (64 pacientes, 82%) recibieron FOLFIRINOX o NALIRINOX (en el contexto de un ensayo clínico), 14 pacientes (18%) recibieron FOLFOX o GEMOX. Los pacientes que recibieron GEMOX lo hicieron en el contexto de enfermedad de resecabilidad borderline o localmente avanzada. Los pacientes que recibieron FOLFOX pertenecían al grupo de respondedores y recibieron el tratamiento en segunda línea y obtuvieron respuestas parciales significativas más allá de lo esperado en dicha línea de tratamiento, por lo que se consideraron candidatos a ser incluidos en el grupo de respondedores (Tabla 8).

Variable		N (%)
Cirugía del tumor primario	Si	31 (39,74%)
	No	47 (60,26%)
Quimioterapia basada en platinos	FOLFIRINOX/NALIRINOX	64 (82,05%)
	FOLFOX/GEMOX	14 (17,95%)
Quimioterapia basada en platinos	Neoadyuvante	12 (15,38%)
	Primera línea	61 (78,21%)
	Segunda línea	5 (6,41%)

Tabla 8: Características de los tratamientos recibidos en los pacientes del estudio

6.2 Características moleculares de los pacientes

En referencia a las alteraciones moleculares, en 32 pacientes (41%) se hallaron alteraciones patogénicas en genes DDR (41%). De estos, 20 pacientes (25,6%) tenían alteraciones en *BRCA 1*, *BRCA 2* o *PALB2* y 13 (25,64%) en otros genes DDR (Tabla 9). Entre los pacientes con mutaciones en *BRCA1/2* o *PALB2*, 15 de ellos presentaban una mutación germinal y, de estos, 13 presentaban antecedentes familiares (65%).

Del grupo global de pacientes, en 62 de ellos (79,5%) se encontró mutación en el gen *KRAS*, en 13 no se halló dicha mutación (16,7%) y en 3 (3,8%) no se pudo determinar.

Alteraciones	N (%)	
Alteraciones en BRCA1/2 o PALB2 (n=20)	BRCA1	BRCA1
	BRCA2	BRCA2
	PALB2	PALB2
Alteraciones en otros genes DDR (n=18)	ATM	ATM
	BARD1	BARD1
	BLM	BLM
	FANCD2	FANCD2
	MDC1	MDC1
	MLH1	MLH1
	MSH2	MSH2
	MUTYH	MUTYH
	NBN	NBN
	PMS2	PMS2
	RECQL4	RECQL4

Tabla 9: Alteraciones en los genes DDR

6.3 Análisis comparativo de los pacientes respondedores frente a no respondedores

6.3.1 Características basales

Hubo 25 pacientes (32,1%) que fueron no respondedores a quimioterapia basada en platinos, 8 de ellos (32%) fueron mujeres, mientras que 17 (68%) eran hombres. La edad mediana al diagnóstico fue de 52 años, con un rango de 34 a 77 años. Respecto al estadio al diagnóstico, 11 pacientes (44%) fueron diagnosticados en estadio localizado, 3 pacientes (12%) en estadio de resecabilidad bordelinde, 1 paciente (4%) en estadio localmente avanzado y 10 pacientes (40%) en estadio metastásico. Respecto al porcentaje de pacientes que presentaron metástasis hepáticas en el curso de la enfermedad, 19 (76%) las presentaron, mientras que 6 (24%) no. Hubo 3 pacientes (12%) que presentaban historia familiar positiva, mientras que 22 pacientes (88%) no la presentaban.

Entre los pacientes que fueron respondedores a la quimioterapia basada en platinos, la edad mediana al diagnóstico fue de 57 años, con un rango de 30 a 71 años. Dentro de este grupo de pacientes, 24 (45,3%) fueron mujeres mientras que 29 (54,7%) fueron hombres. Respecto al estadio al diagnóstico, 10 pacientes (18,9%) fueron diagnosticados en estadio localizado, 6 pacientes (11,3%) en estadio de resecabilidad borderline, 3 pacientes (5,6%) en estadio localmente avanzado y 34 (64,2%) fueron diagnosticados en estadio metastásico. Respecto a las metástasis hepáticas, 40 pacientes (75,5%) presentaron metástasis hepáticas durante el curso de la enfermedad, mientras que 13 pacientes (24,5%) no las presentaron (Tabla 10).

Variable		No respondedores	Respondedores
		N (%)	N (%)
Número de pacientes		25 (32,05%)	53 (67,96%)
Edad al diagnóstico, mediana (rango)		52(34-77)	57(30-71)
Género	Femenino	8 (32%)	24 (45,28%)
	Masculino	17 (68%)	29 (54,72%)
Estadio al diagnóstico	Localizado	11 (44%)	10 (18,87%)
	Resecabilidad Borderline	3 (12%)	6 (11,32%)
	Localmente Avanzado	1 (4%)	3 (5,66%)
	Metastásico	10 (40%)	34 (64,15%)
Metástasis hepáticas	Si	19 (76%)	40 (75,47%)
	No	6 (24%)	13 (24,53%)
Historia familiar	Si	3 (6,82%)	21 (39,62%)
	No	22 (50%)	32 (60,38%)

Tabla 10: Características basales de los pacientes respondedores y no respondedores

En cuanto a los tratamientos recibidos, entre los pacientes no respondedores, 21 pacientes no respondedores (84%) recibieron FOLFIRINOX o NALIRINOX como tratamiento de quimioterapia basada en platinos, mientras que 4 (16%) recibieron otros tipos de quimioterapia basada en platinos (FOLFOX O GEMOX). En 4 pacientes (16%) se administró el tratamiento basado en platinos como quimioterapia neoadyuvante, mientras que en 21 (84%) como quimioterapia de primera línea para estadio metastásico.

Entre los pacientes respondedores, 21 pacientes (39,6%) fueron operados del tumor primario, y 32 (60,4%) no. Respecto al esquema de tratamiento, 43 pacientes (81,1%) recibieron FOLFIRINOX o NALIRINOX como quimioterapia basada en platinos, mientras que 10 pacientes (18,9 %) recibieron otro tipo de tratamiento basado en platinos (FOLFOX o GEMOX). Hubo 8 de los pacientes (15%) que recibieron quimioterapia basada en platinos como tratamiento neoadyuvante, 40 pacientes (75,5%) lo recibieron como tratamiento de primera línea, mientras que 5 pacientes (9,4%) lo recibieron en segunda línea (Tabla 11).

Variable	No respondedores	Respondedores
	N (%)	N (%)
Cirugía del tumor primario		
Si	10 (40%)	21 (39,62%)
No	15 (60%)	32 (60,38%)
Quimioterapia basada en platinos		
FOLFIRINOX/NALIRINOX	21 (84%)	43 (81,13%)
FOLFOX/GEMOX	4(16%)	10 (18,87%)
Quimioterapia basada en platinos		
Neoadyuvante	4 (16%)	8 (15,09%)
Primera línea	21 (84%)	40 (75,47%)
Segunda línea	0	5 (9,43%)

Tabla 11: Características de los tratamientos recibidos en pacientes respondedores y no respondedores

6.3.2 Características moleculares

Entre los pacientes no respondedores, 1 paciente presentó mutación en *BRCA1/2* o *PALB2*, concretamente en *BRCA2*. Se detectaron alteraciones en otros genes DDR en 3 pacientes (concretamente *ATM*, *BLM* y *FANCD2*) y 21 pacientes (84%) no presentaban alteraciones en los genes de la reparación del ADN.

Entre los pacientes respondedores, 19 (35,9%) presentaban alteraciones en *BRCA1*, *BRCA2* o *PALB2*, y 10 pacientes (18,9%) presentaban alteraciones en otros genes de la reparación del ADN. En conjunto, teniendo en cuenta las alteraciones en los dos grupos, 28 pacientes (52,8%) respondedores a quimioterapia basada en platinos presentaron alteraciones en genes de la reparación del ADN (Figura 2).

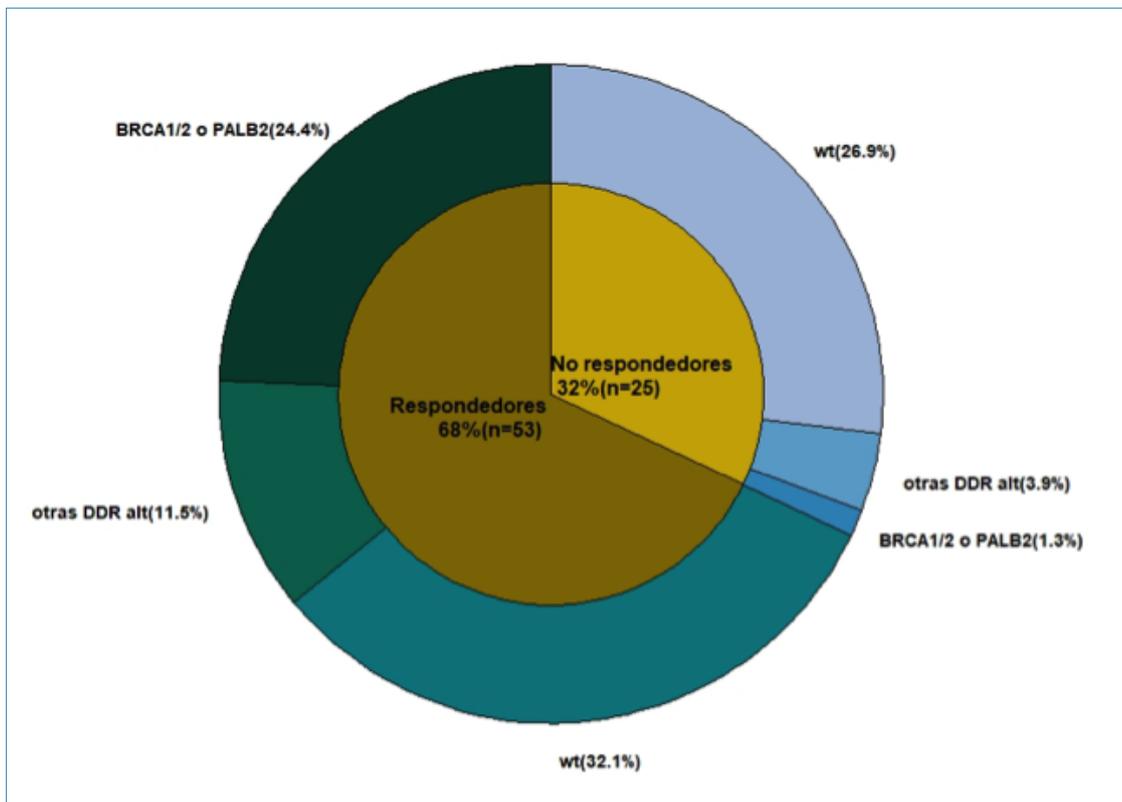


Figura 2: Distribución de las mutaciones entre pacientes respondedores y no respondedores

Presentar una alteración en los genes de la reparación del ADN se asoció a ser respondedor, con una Odds ratio de 5,8 (95% CI 1,6-26,2), siendo estadísticamente significativo ($p=0,003$). En el caso de las alteraciones en *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2*, el hecho de presentar dicha alteración se asoció a ser respondedor con una Odds ratio de 13,1 (95% IC 1,9-578,4), siendo estadísticamente significativo, $p=0,002$. En cuanto a la asociación de otros genes de la reparación del ADN (sin incluir *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2*), la asociación fue positiva, pero no estadísticamente significativa (ODDS ratio 2,5, IC (0,5-16,1), $p=0,324$). (Tabla 12)

Entre los pacientes no respondedores hubo 23 (92%) que fueron *KRAS* mutado, mientras que sólo 2 (8%) fueron *KRAS* no mutado.

ODDS RATIO (Fisher Test)					
	No respondedores N=25	Respondedores N=53	ODDS ratio	(95% CI)	p valor
Alteraciones en genes DDR	4 (16%)	28 (53%)	5,8	(1,6-26,2)	0,003
Alteraciones en BRCA1/2 o PALB2	1 (4%)	19 (36%)	13,1	(1,9-578,4)	0,002
Alteraciones en otros genes DDR	3 (12%)	9 (17%)	2,5	(0,5-16,1)	0,324

Tabla 12: Odds ratio. Asociación entre presentar alteraciones en DDR y respuesta a la quimioterapia basada en platinos

6.4 Análisis de los pacientes con tumores mutados frente a no mutados

Teniendo en cuenta el análisis comparativo entre los pacientes que presentaron alteraciones en los genes de la reparación del ADN frente a los pacientes que no las presentaban, a continuación, se describen las características (Tabla 13).

Hubo 32 pacientes (41%) que presentaron alteraciones en genes de DDR, mientras que 46 pacientes (59%) no las presentaron.

Entre los pacientes que no presentaban alteraciones en genes DDR, la edad mediana al diagnóstico fue de 56 años con un rango de 34 a 77. La proporción de pacientes menores de 50 años fue del 39,1%; 17 pacientes (37%) eran mujeres, mientras que 29 (63%) eran hombres. Respecto al estadio, 15 pacientes (32,6%) fueron diagnosticados en estadio localizado, 6 (13%) en estadio borderline resecable, 1 (2,2%) en estadio localmente avanzado y 24 (52,2%) en estadio metastásico. Respecto al porcentaje de pacientes con metástasis hepáticas, 35 pacientes (76,1%) las presentaron durante el curso de la enfermedad, mientras que 11 (23,9%) no las presentaron. Hubo 6 pacientes (13%) que presentaban historia familiar positiva mientras 40 (87%) no la presentaban.

Entre los pacientes que presentaban alteraciones en genes DDR, la edad mediana al diagnóstico fue de 53 años, con un rango de 30 a 71 años. Hubo 13 pacientes (40,6%) menores de 50 años. En este grupo de pacientes, 15 (46,9%) eran mujeres, mientras que 17 (53,1%) eran hombres. Respecto al estadio, 6 pacientes (18,7%) fueron diagnosticados en estadio localizado, 3 pacientes (9,4%) en estadio borderline resecable, 3 pacientes (9,4%) en estadio localmente avanzado y 20 pacientes (62,5%) en estadio metastásico. Durante el transcurso de la enfermedad, 24 pacientes (75%) presentaron metástasis hepáticas, mientras que 8 (25%) no las presentaron. Hubo 18 pacientes (56,2%) que presentaron historia familiar oncológica, mientras que 14 (43,7%) no la presentaron. Comparado con los pacientes sin mutaciones en los genes DD, que presentaron historia familiar oncológica en 6 pacientes (13,6%), esta diferencia fue estadísticamente significativa, con un valor p de 0,0001.

En cuanto a la mutación de *KRAS*, 42 pacientes sin mutaciones en genes DDR (91,3%) no mutado la presentaban, mientras que 4 (8,7%) no la presentaban. Respecto a los pacientes con mutaciones en genes DDR, 20 pacientes (62,5%) la presentaban, mientras que 9 (28,1%) no la presentaban. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con un p valor de 0,025. De los pacientes que no la presentaban en 5 había mutaciones en *BRCA1/2* o *PALB2*, mientras que en 4 había mutaciones en otros genes DDR. En 3 pacientes con mutaciones en genes DDR no se pudo determinar la mutación en *KRAS*.

Variable		Genes DDR no mutado	Genes DDR mutado
		N (%)	N (%)
Número de pacientes		46 (58,97 %)	32 (41,03%)
Edad al diagnóstico, mediana (rango)		56 (34-77)	53 (30-71)
Género			
	Femenino	17 (36,96 %)	15 (46,88%)
	Masculino	29 (63,04%)	17 (53,13%)
Estadio al diagnóstico			
	Localizado	15 (32,61%)	6 (18,75%)
	Resecabilidad Borderline	6 (13,04%)	3 (9,38%)
	Localmente Avanzado	1 (2,17%)	3 (9,38%)
	Metastásico	24 (52,17%)	20 (62,5%)
Metástasis hepáticas			
	Si	35 (76,09%)	24 (75%)
	No	11 (23,91%)	8 (25%)
Historia familiar			
	Si	6 (13,04%)	18 (56,25%)
	No	40 (86,95%)	14 (43,75%)
Mutación en KRAS			
	Si	42 (91,3%)	20 (62,5%)
	No	4 (8,7%)	9 (28,13%)
	Desconocido	0	3 (9,38%)

Tabla 13: Características de los pacientes con tumores mutados y no mutados

6.4.1 Análisis de las variables de eficacia

Se analizó la supervivencia libre de progresión al tratamiento con platinos entre los diferentes grupos (respecto a las mutaciones en los genes DDR). Para presentar una muestra homogénea en el análisis de supervivencia libre de progresión sólo se incluyeron los pacientes que habían recibido el tratamiento con platinos en estadio metastásico. La muestra fue de 66 pacientes.

Primeramente, se analizó el grupo de mutaciones patogénicas en genes DDR frente a los pacientes nativos, habiendo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión, con una mediana de 10,3 meses en los mutados y 4,1 meses en los no mutados, con una HR de 0,52 (95% IC 0,31-0,89, $p=0,01$) (Figura 3).

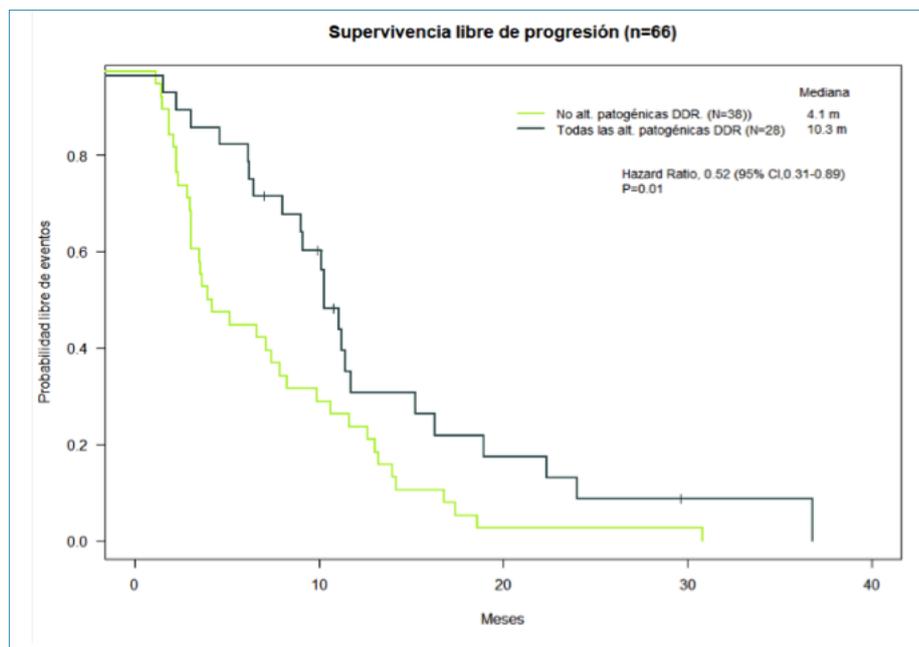


Figura 3: Supervivencia libre de progresión en pacientes con alteraciones en DDR y pacientes sin alteraciones en DDR.

Se analizó posteriormente el efecto de las mutaciones en *BRCA1/2* o *PALB2*, comparando la supervivencia libre de progresión en este grupo frente al resto de pacientes. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión entre los pacientes que presentaron mutaciones en *BRCA1/2* o *PALB2* frente a los que no la presentaban, siendo de 11,4 meses y 6,1 respectivamente, con una HR de 0,46 (95% IC 0,26-0,84; p=0,009) (Figura 4).

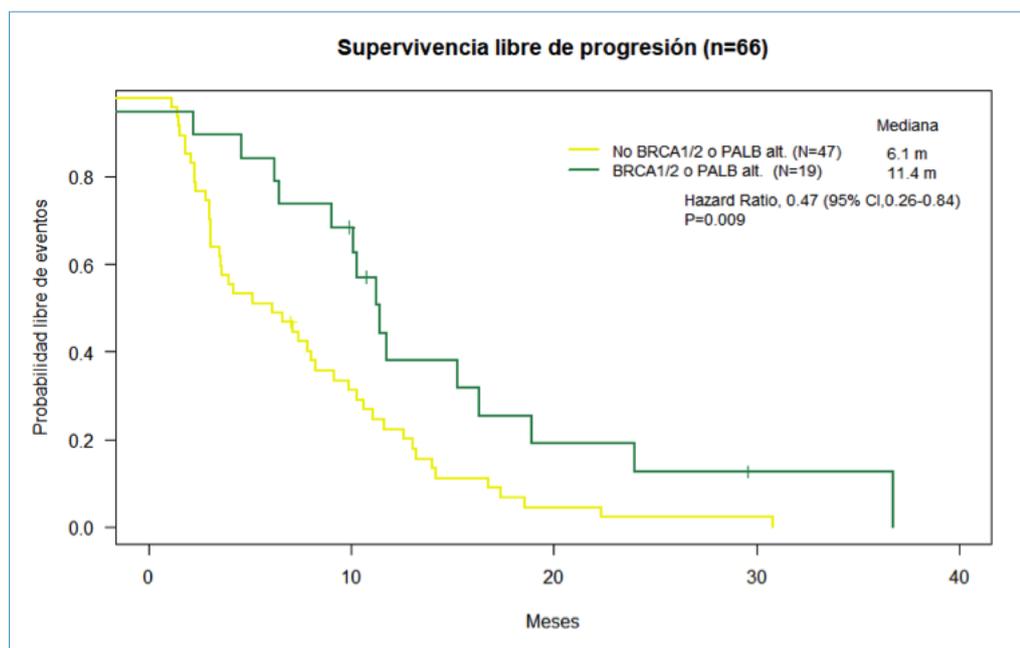


Figura 4: Supervivencia libre de progresión en pacientes con alteración en *BRCA1/2* o *PALB2* y pacientes sin dichas alteraciones

En cuanto a la comparación de los pacientes con mutaciones en genes DDR que no fueran *BRCA1/2* o *PALB2* respecto a los pacientes sin alteraciones en estos genes, se realizó este análisis en un total de 47 pacientes, siendo la diferencia no estadísticamente significativa. Los pacientes con tumores con mutaciones en estos genes presentaron una supervivencia libre de progresión

de 9,1 meses y 4,1 meses en los pacientes que no tenían mutaciones, con una HR de 0,77 (95% IC 0,35-1,65; $p=0,5$).

En el análisis de supervivencia global, se incluyeron todos los pacientes ($n=78$). La mediana de seguimiento fue de 42 meses.

Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaban mutaciones patogénicas en genes DDR frente los que no las presentaban, con una supervivencia global de 31,9 meses en aquellos que las presentaron y 20,3 meses en aquellos que no, con una HR de 0,45 (95% IC 0,25-0,80, $p=0,006$) (Figura 5).

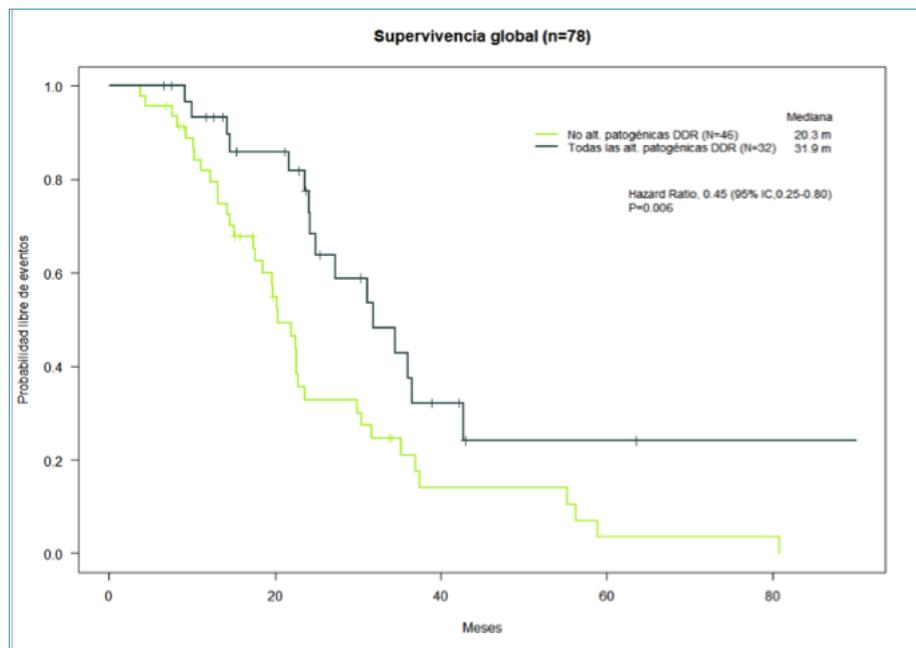


Figura 5: Supervivencia global en pacientes con alteraciones en DDR y pacientes sin alteraciones

No hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se analizó separadamente los pacientes con mutaciones en *BRCA1/2* o *PALB2*, siendo la supervivencia global de 27,3 meses para este grupo y 22,6 meses para el resto, con una HR de 0,59 (95% IC 0,29-1,18, $p=0,1$).

Se realizó también un análisis que incluyó solamente los pacientes que recibieron el tratamiento de quimioterapia basada en platinos en estadio metastásico. En este subgrupo de pacientes se mantuvieron las diferencias observadas en el análisis global de pacientes. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con alteraciones en genes DDR frente los pacientes sin dichas alteraciones, con una supervivencia global de 31,1 meses y 22 meses respectivamente, con una HR de 0,52 (95% IC 0,28-0,96, $p=0,03$) (Figura 6).

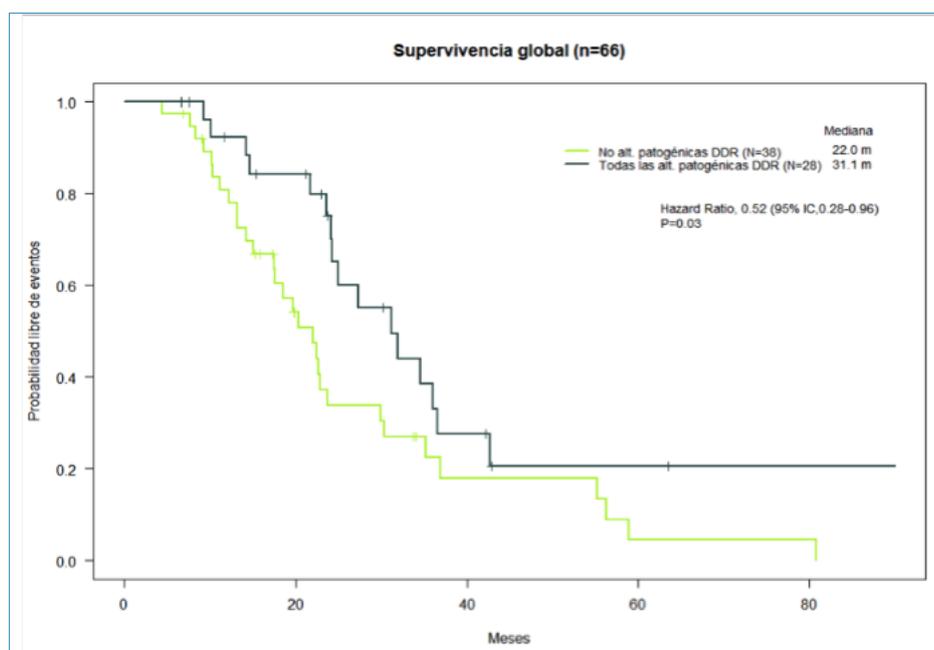


Figura 6: Supervivencia global en pacientes metastásicos con mutaciones en DDR y pacientes sin mutaciones

En el análisis separado del subgrupo de pacientes con mutaciones en *BRCA1/2* o *PALB2*, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La supervivencia global para los pacientes con dichas mutaciones fue de 27,3 meses y 22,6 meses para los que no tenían mutaciones, con una HR de 0,59 (95% IC 0,29-1,2; p=0,1).

6.5 Tratamientos dirigidos a la alteración en genes DDR

Entre los pacientes con alteraciones en los genes DDR (n=32), la mitad (16 pacientes) recibieron tratamiento con inhibidores del PARP, todos ellos presentaban alteración en *BRCA1/2* o *PALB2*. La gran mayoría (15 pacientes) lo hicieron con olaparib, mientras que un paciente recibió rucaparib. En 10 de los pacientes, el tratamiento fue administrado como mantenimiento tras quimioterapia basada en platinos, en 1 paciente fue administrada como segunda línea de tratamiento y en 5 como tercera línea. En 14 de los pacientes se administró el tratamiento con inhibidores del PARP en situación de sensibilidad a platino (no progresión o progresión más allá de los 6 meses de haber finalizado el tratamiento basado en platinos).

De las respuestas obtenidas al tratamiento con inhibidores del PARP, hubo 4 pacientes que presentaron progresión como mejor respuesta, 6 que presentaron enfermedad estable como mejor respuesta, 3 respuesta parcial y una respuesta completa. En 2 pacientes no se pudo determinar la respuesta. Globalmente, la tasa de control de enfermedad con inhibidores del PARP fue del 76,9% y la tasa global de respuesta del 30,8%.

7 DISCUSIÓN

7. Discusión

El adenocarcinoma de páncreas es una enfermedad de muy mal pronóstico con una supervivencia media de los pacientes en estadios con enfermedad metastásica inferior al año (1). Durante los últimos años el genoma del adenocarcinoma de páncreas ha sido estudiado por diferentes grupos. Existen varias publicaciones que describen los genes más frecuentemente alterados y también se ha intentado identificar subtipos moleculares con relevancia clínica (43-46). Dichos trabajos revelan que en aproximadamente el 90% de los pacientes existen mutaciones en el gen *KRAS*, y que estas son seguidas en frecuencia por mutaciones en los genes *TP53*, *CDKN2A* y *SMAD4*. Asimismo, existe una serie de genes, que, aunque están alterados poco frecuentemente, podrían ser una diana para tratamientos dirigidos (*BRAF*, *BRCA*, *RNF43*, *RET* o *NRG1*). Dichos genes están más frecuentemente alterados en pacientes sin mutaciones en el gen *KRAS* (49). Además, ha habido trabajos que han clasificado los tumores pancreáticos y han agrupado las alteraciones moleculares en vías de señalización. Uno de ellos clasifica las alteraciones moleculares en 10 procesos celulares, entre ellas la vía de la reparación del ADN, encontrándose alterada en un 17% de los casos (43). También existe otro grupo que, clasificando los tumores en función de las variaciones estructurales, describe un grupo genómicamente inestable, en el que existe un defecto en el mantenimiento del ADN, siendo estos tumores más sensibles al tratamiento con agentes que producen daño al ADN. En este grupo de pacientes se encontraron mutaciones en genes involucrados en el mantenimiento del ADN y se hallaron respuestas excepcionales al tratamiento con quimioterapia basada en platinos, tanto en pacientes como en modelos animales derivados de éstos.

En los últimos años, se ha investigado el papel de diferentes biomarcadores predictores de respuesta a la quimioterapia en el cáncer de páncreas. Ente ellos, se ha analizado el papel de hENT1, transportador de membrana de la gemcitabina, como biomarcador de respuesta a ésta, sin hallarse resultados concluyentes. Otro biomarcador que ha sido estudiado es la proteína SPARC, proteína del estroma tumoral, evaluándose el rol pronóstico y predictivo de respuesta a la quimioterapia con gemcitabina y nab-paclitaxel, que no ha podido ser confirmado.

Uno de los biomarcadores que en los últimos años ha adquirido más relevancia clínica es el gen *BRCA*. A día de hoy, conocemos, mediante series retrospectivas, el poder predictivo de respuesta a quimioterapia basada en platino del gen *BRCA* en pacientes con adenocarcinoma de páncreas. También, tras los resultados del estudio POLO, conocemos el papel del gen *BRCA* como biomarcador predictivo de respuesta al tratamiento con olaparib de mantenimiento en pacientes que no progresaron a quimioterapia de inducción basada en platino. Sin embargo, todavía no existe una evidencia clara respecto al resto de genes que intervienen en la recombinación homóloga.

Existen dos combinaciones de quimioterapia que han demostrado eficacia en primera línea de tratamiento comparado con gemcitabina para los pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico: FOLFIRINOX y gemcitabina más nab-paclitaxel. Hasta la fecha no existen estudios prospectivos que comparen ambos regímenes de tratamiento y los estudios retrospectivos, tampoco muestran diferencias significativas entre los dos tratamientos (72-74). Asimismo, en la segunda línea de tratamiento, tampoco hay estudios que apoyen claramente la quimioterapia basada en platinos, con estudios contradictorios (76, 77). En este sentido, la obtención nuevos biomarcadores que ayuden a predecir la respuesta a la quimioterapia basada en platinos, constituye un paso más a la personalización de los tratamientos, mejorando así la eficacia y disminuyendo los efectos adversos en aquellos pacientes que no se vayan a beneficiar de dichos tratamientos.

Con este trabajo, hemos pretendido investigar la incidencia de alteraciones en los genes de la reparación del ADN en un grupo de pacientes tratados con platino. Para ello se han definido dos grupos de pacientes, uno de respondedores a la quimioterapia basada en platinos y uno de no respondedores, con el objetivo de determinar si el grupo de respondedores está enriquecido en mutaciones en los genes DDR.

En referencia al grupo de pacientes seleccionados para la tesis, mediante la categorización de los pacientes en respondedores y no respondedores a la quimioterapia basada en platinos, se ha pretendido incluir dos grupos de pacientes muy diferenciados en cuanto a respuesta, para poder encontrar diferencias más significativas y no dar lugar a factores de confusión. Así pues, se han seleccionado como respondedores a la quimioterapia basada en platinos aquellos pacientes con una respuesta parcial o respuesta completa al tratamiento o aquellos pacientes con una estabilidad duradera (mayor de 6 meses). Como pacientes no respondedores, se escogieron aquellos en progresión a la primera valoración de respuesta durante el tratamiento de primera línea basada en platinos. Se han seleccionado principalmente pacientes en la primera línea de tratamiento, con el objetivo de obtener una muestra lo más homogénea posible y que el impacto del tratamiento en la respuesta tumoral y la supervivencia fuera mayor.

Si tenemos en cuenta la representación de pacientes escogidos globalmente, podemos observar que algunas de las características se asemejan a la de la población general descrita en las estadísticas globales de cáncer de páncreas, como el sexo, el porcentaje global de pacientes con antecedentes familiares o el porcentaje de pacientes con metástasis hepáticas (1, 107). Sin embargo, en nuestra muestra hubo una proporción mayor de pacientes más jóvenes de 50 años, sin hallarse diferencias entre los que tienen tumores con mutaciones versus los que no tienen mutaciones. Esto se debe, probablemente, al sesgo de selección que existe en realizar estudios moleculares en pacientes jóvenes y con buen estado general para hallar futuras opciones terapéuticas, así como el uso de quimioterapia basada en platino también es más frecuente en pacientes jóvenes y con buen estado general. También existe una proporción baja de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado, explicándose esto por la dificultad en la obtención de la muestra de tumor de dichos pacientes.

En relación a la hipótesis principal de este trabajo, ésta se ve confirmada, demostrándose una asociación estadísticamente significativa entre las alteraciones en genes DDR y la respuesta a los platinos, con una Odds ratio de 5,8 y, en el caso concreto de las alteraciones en *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2*, con una Odds ratio de 13,1. En el grupo con alteraciones en *BRCA1/2* y *PALB2*, podemos observar una asociación más significativa, aunque la asociación se mantiene estadísticamente significativa cuando incluimos el resto de genes DDR. En el grupo de pacientes con alteraciones en genes DDR que no son *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2*, esta asociación es positiva, con una Odds ratio de 2.5 pero no estadísticamente significativa. Esta agrupación de genes responde a la evidencia clínica que existe del valor predictivo de dichos genes para el tratamiento con platinos; mientras para el grupo de *BRCA* y *PALB2* está bien demostrado, todavía no existe la suficiente evidencia para el resto. Distintos grupos han realizado estudios en el que los genes DDR se separaban en diferentes subgrupos, siendo los grupos que contienen *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2* aquellos que tienen un mayor impacto biológico, produciendo mayor inestabilidad genómica y con mejores respuestas al tratamiento basado en platinos (85, 86, 108). El papel del resto de genes DDR, por lo tanto, requiere todavía de más estudios que confirmen su impacto.

Asimismo, el análisis de supervivencia, demuestra diferencias estadísticamente significativas entre la población con mutaciones en los genes DDR respecto a la población no mutada. Se ha analizado la supervivencia libre de progresión en la población metastásica, observando una diferencia de aproximadamente 6 meses entre la población con mutaciones en los genes DDR respecto a la población no mutada. De igual manera, el análisis de supervivencia global, demuestra diferencias de aproximadamente 11 meses, incluyéndose en este caso pacientes no metastásicos. Si comparamos la supervivencia global de nuestro grupo de pacientes con los datos publicados con la misma población, y, teniendo en cuenta sólo los pacientes con enfermedad metastásica, podemos observar que tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión fueron mayores en nuestro grupo, probablemente debido a la selección de pacientes candidatos a ser tratados con un triplete de quimioterapia en la primera línea, al tamaño de la muestra y al hecho de tratarse de un estudio de un solo centro.

En el presente trabajo, no puede evaluarse el papel pronóstico de las mutaciones en los genes DDR. Eso se debe a que todos los pacientes han recibido platino, hecho que impacta en la supervivencia.

Valorando el grupo de pacientes con alteraciones en los genes DDR, podemos observar que se mantiene la proporción de genes mutados respecto a otras series, observándose que el gen más frecuentemente mutado es *BRCA2*. En estos pacientes con alteraciones de *BRCA2*, la mayoría fueron alteraciones germinales y la mayoría de ellos con antecedentes familiares de tumores relacionados con la alteración germinal de *BRCA2*.

En nuestra serie existe una proporción mayor de pacientes sin mutación en *KRAS* que la descrita en general en pacientes con adenocarcinoma de páncreas. La diferencia entre los pacientes con mutaciones en DDR y sin mutaciones, en la proporción de *KRAS* no mutado es estadísticamente significativa, siendo mayor en los pacientes con alteraciones en genes DDR. Tal y cómo se ha observado en trabajos previos, los pacientes sin mutación en *KRAS* están enriquecidos en alteraciones potencialmente tratables como son la alteración en los genes de la vía de la reparación del ADN (49, 50). Es por este motivo, que en el grupo de pacientes sin mutación en el gen *KRAS*, es de especial interés profundizar en su estudio genómico para encontrar alteraciones potencialmente tratables.

Si nos fijamos en los pacientes que han recibido tratamiento dirigido con inhibidores del PARP, vemos que, en nuestra serie, la mitad de los pacientes con alteraciones en *BRCA1/2* o *PALB2* recibieron este tratamiento, la mayoría de ellos en mantenimiento tras quimioterapia basada en platinos, con un beneficio clínico significativo (tasa de respuesta del 30,8%), ligeramente superior a los datos del estudio POLO, en que la tasa de respuesta era del 23% (93).

En resumen, con este trabajo se pone de manifiesto la mayor incidencia de alteración en genes DDR en pacientes respondedores a quimioterapia basada en platinos. Esto puede ser útil para seleccionar a los pacientes a quienes realizar un panel de secuenciación genómica. Además, el impacto en supervivencia generado por la quimioterapia basada en platinos de los pacientes con alteraciones en los genes DDR, pone de manifiesto la necesidad de la obtención de dichos datos para la selección del tratamiento.

Como limitación principal del estudio, está su carácter retrospectivo, de un solo centro y no controlado, lo que hace que su interpretación tenga que ser cautelosa. Otras limitaciones son la heterogeneidad de la población, de los estadios en los que han recibido el tratamiento basado en platinos y de la combinación de quimioterapia recibida. Pese a estas limitaciones, el estudio es clínicamente muy importante y los resultados estadísticamente significativos, observando diferencias relevantes, con lo que apoya al uso de los genes DDR como herramienta clínica y, sobretudo para el diseño de futuros estudios prospectivos.

8 CONCLUSIONES

8. Conclusiones

1. En pacientes con cáncer de páncreas avanzado, existe una mayor proporción de pacientes con alteraciones en los genes DDR en el grupo de pacientes respondedores, siendo la asociación estadísticamente significativa. Esta asociación es mayor en el grupo de pacientes con mutaciones en *BRCA1/2* y *PALB2*.
2. Los pacientes con alteraciones en la vía de la reparación del ADN que reciben tratamiento basado en platinos presentan una mayor supervivencia libre de progresión a la quimioterapia basada en platinos respecto a los pacientes que no tienen mutaciones.
3. Los pacientes con alteraciones en la vía de la reparación del ADN que reciben tratamiento basado en platinos presentan una mayor supervivencia global respecto a los pacientes que no tienen mutaciones.
4. El grupo de pacientes con tumores con mutaciones en los genes DDR presentan una menor incidencia de mutaciones en *KRAS* con respecto a los pacientes que no tienen mutaciones.

DIRECCIONES FUTURAS^{**9**}

9. Direcciones futuras

Este trabajo confirma que los pacientes con adenocarcinoma de páncreas con mutaciones en DDR presentan mejor respuesta al tratamiento basado en platinos respecto a los que no tienen mutaciones, por lo que sería una herramienta útil previa a la selección del tratamiento a los pacientes con cáncer de páncreas, a fin de poder ofrecer el mejor tratamiento posible.

Nuestro trabajo indica que existe un impacto en la supervivencia de los pacientes con alteraciones en los genes DDR que son tratados con platinos, pero todavía es necesario profundizar más en las características genómicas de estos pacientes y realizar más estudios para confirmarlo.

Asimismo, hay que investigar el papel de estos genes en el desarrollo de nuevos fármacos, como, por ejemplo, el papel de los inhibidores del PARP en el conjunto de alteraciones de los genes DDR (más allá de *BRCA1/2*) y el papel de nuevas combinaciones en este grupo de pacientes. En este sentido, se está desarrollando un ensayo clínico fase 2 con un inhibidor del PARP e inhibidores de puntos de control inmunológico (*immune check point inhibitors*) como los anticuerpos dirigidos a PD1 y PD-L1. De esta manera se podrá valorar la actividad de esta combinación, que ya ha mostrado eficacia en otros tipos tumorales, en los pacientes con cáncer de páncreas y alteración en los genes DDR.

Por otro lado, un obstáculo que a menudo surge en el estudio molecular de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas es la falta de muestra. A menudo existe dificultad para obtener biopsias de los tumores de los pacientes, por lo que están en marcha a día de hoy diferentes proyectos que evalúan el papel de la biopsia líquida en este tumor. Poder usar esta herramienta en un futuro, ayudaría a minimizar los procedimientos invasivos a los pacientes y permitiría poder realizar una más fácil selección de los pacientes e incluso monitorización.

Además, hemos observado respuestas muy significativas en pacientes que no tienen alteraciones en los genes DDR y también sabemos que hay pacientes con alteraciones patogénicas en genes DDR que no responden al tratamiento basado en platino, tal y cómo ha sido reportado en el ensayo clínico POLO (93). Habría que realizar estudios más exhaustivos, como la secuenciación del exoma completo para poder determinar las causas de la resistencia primaria y secundaria de estos pacientes.

Finalmente, sabemos a día de hoy, que las alteraciones genómicas son sólo un método para detectar el déficit en la recombinación homóloga. El fenotipo de déficit de recombinación homóloga puede ser detectado con otros análisis basados en genómica como la pérdida de heterocigosidad, firmas genómicas asociadas con el déficit de recombinación homóloga o análisis de la funcionalidad en la reparación como puede ser la detección de RAD51. Es necesario desarrollar estos biomarcadores y determinar cuál de ellos ofrece una mejor selección de los pacientes.

10 **BIBLIOGRAFÍA**

10. Bibliografía

1. Society AC. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020 [Available from: <https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/pancreas.html>].
2. Las cifras del cáncer en España 2021 2021 [Available from: www.seom.org].
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020.
4. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer research*. 2014;74(11):2913-21.
5. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *International journal of epidemiology*. 2015;44(1):186-98.
6. Solomon S, Das S, Brand R, Whitcomb DC. Inherited pancreatic cancer syndromes. *Cancer Journal (Sudbury, Mass)*. 2012;18(6):485.
7. Catts ZA-K, Baig MK, Milewski B, Keywan C, Guarino M, Petrelli N. Statewide retrospective review of familial pancreatic cancer in Delaware, and frequency of genetic mutations in pancreatic cancer kindreds. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(5):1729-35.
8. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJA, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer research*. 2004;64(7):2634-8.
9. Golan T, Kindler HL, Park JO, Reni M, Macarulla T, Hammel P, et al. Geographic and Ethnic Heterogeneity of Germline BRCA1 or BRCA2 Mutation Prevalence Among Patients With Metastatic Pancreatic Cancer Screened for Entry Into the POLO Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(13):1442-54.
10. Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(18):1358-65.
11. Consortium BCL. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(15):1310-6.
12. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(18):1365-72.
13. Slater E, Langer P, Niemczyk E, Strauch K, Butler J, Habbe N, et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clinical genetics*. 2010;78(5):490-4.
14. Jones S, Hruban RH, Kamiyama M, Borges M, Zhang X, Parsons DW, et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science*. 2009;324(5924):217-.
15. Lim W, Olschwang S, Keller JJ, Westerman AM, Menko FH, Boardman LA, et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1788-94.
16. Benzel J, Fendrich V. Familial pancreatic cancer. *Oncology research and treatment*. 2018;41(10):611-8.
17. Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF, Brand R. Pancreatic cancer and the FAMMM syndrome. *Familial cancer*. 2008;7(1):103-12.
18. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, Wang F, Sparr J, Raymond VM, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *Jama*. 2009;302(16):1790-5.
19. Valdez JM, Nichols KE, Kesslerwan C. Li_Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *British Journal of Haematology*. 2017;176(4):539-52.
20. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1250-6.
21. Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, Pruntel R, van der Hout AH, Hogervorst FB, et al. TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *Journal of medical genetics*. 2010;47(6):421-8.
22. Shindo K, Yu J, Suenaga M, Fesharakizadeh S, Cho C, Macgregor-Das A, et al. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(30):3382.
23. Holter S, Borgida A, Dodd A, Grant R, Semotiuk K, Hedley D, et al. Germline BRCA mutations in a large clinic-based cohort of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(28):3124-9.
24. Goggins M, Schutte M, Lu J, Moskaluk CA, Weinstein CL, Petersen GM, et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer research*. 1996;56(23):5360-4.
25. Tempero MA. NCCN Guidelines Updates: Pancreatic Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019;17(5.5):603-5.
26. Luchini C, Capelli P, Scarpa A. Pancreatic ductal adenocarcinoma and its variants. *Surgical pathology clinics*. 2016;9(4):547-60.

27. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2012;3(2):105.
28. Glenn J, Steinberg WM, Kurtzman SH, Steinberg SM, Sindelar WF. Evaluation of the utility of a radioimmunoassay for serum CA 19-9 levels in patients before and after treatment of carcinoma of the pancreas. *Journal of Clinical Oncology*. 1988;6(3):462-8.
29. Berger AC, Garcia Jr M, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(36):5918.
30. Kinsella TJ, Seo Y, Willis J, Stellato TA, Siegel CT, Harpp D, et al. The impact of resection margin status and postoperative CA19-9 levels on survival and patterns of recurrence after postoperative high-dose radiotherapy with 5-FU-based concurrent chemotherapy for resectable pancreatic cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 2008;31(5):446-53.
31. Bauer TM, EL_Rayes BF, Li X, Hammad N, Philip PA, Shields AF, et al. Carbohydrate antigen 19_9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy: a pooled analysis of 6 prospective trials. *Cancer*. 2013;119(2):285-92.
32. Taberero J, Chiorean EG, Infante JR, Hingorani SR, Ganju V, Weekes C, et al. Prognostic factors of survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *The oncologist*. 2015;20(2):143.
33. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology*. 2014;270(1):248-60.
34. Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, Dean KI, Minn HR, Kajander SA, et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Annals of surgery*. 2009;250(6):957-63.
35. Surgeons ACo. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed 2017.
36. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018;18(1):2-11.
37. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2008;3:157-88.
38. Maitra A, Fukushima N, Takaori K, Hruban RH. Precursors to invasive pancreatic cancer. *Adv Anat Pathol*. 2005;12(2):81-91.
39. Hruban RH, Wilentz RE, Maitra A. Identification and analysis of precursors to invasive pancreatic cancer. *Methods Mol Med*. 2005;103:1-13.
40. Moskaluk CA, Hruban RH, Kern SE. p16 and K-ras gene mutations in the intraductal precursors of human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res*. 1997;57(11):2140-3.
41. Iacobuzio-Donahue CA. Genetic evolution of pancreatic cancer: lessons learnt from the pancreatic cancer genome sequencing project. *Gut*. 2012;61(7):1085-94.
42. Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P, et al. Core Signaling Pathways in Human Pancreatic Cancers Revealed by Global Genomic Analyses. *Science*. 2008;321(5897):1801-6.
43. Bailey P, Chang DK, Nones K, Johns AL, Patch A-M, Gingras M-C, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016;531(7592):47.
44. Waddell N, Pajic M, Patch A-M, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*. 2015;518(7540):495.
45. Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, Gingras MC, Muthuswamy LB, Johns AL, et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature*. 2012;491(7424):399-405.
46. Cancer Genome Atlas Research Network. Electronic address aadhe, Cancer Genome Atlas Research N. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell*. 2017;32(2):185-203 e13.
47. Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, Brune K, De Andrade M, Goggins M, et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2007;16(2):342-6.
48. Holter S, Borgida A, Dodd A, Grant R, Semotiuk K, Hedley D, et al. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3124-9.

49. Eyzaguirre DA, Verdaguer H, Buxò E, Garcia-Alvarez A, Sardo E, Hernando J, et al. 1549P Molecular alterations (MA) with potential therapeutic implications in KRAS wild-type (WT) pancreatic cancer patients. *Annals of Oncology*. 2020;31:S948.
50. Philip PA, Xiu J, Hall MJ, Hendifar AE, Lou E, Hwang JJ, et al. Enrichment of alterations in targetable molecular pathways in KRAS wild-type (WT) pancreatic cancer (PC). *American Society of Clinical Oncology*; 2020.
51. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, Lyons E, DeArbeloa P, Hendifar A, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *The Lancet Oncology*. 2020.
52. Roos WP, Thomas AD, Kaina B. DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology. *Nature Reviews Cancer*. 2016;16(1):20.
53. Caldecott KW. DNA single-strand break repair. *Experimental cell research*. 2014;1(329):2-8.
54. Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature*. 2012;481(7381):287-94.
55. Lord CJ, Ashworth A. BRCAness revisited. *Nature Reviews Cancer*. 2016;16(2):110.
56. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nature reviews cancer*. 2004;4(10):814-9.
57. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415.
58. Tutt A, Bertwistle D, Valentine J, Gabriel A, Swift S, Ross G, et al. Mutation in Brca2 stimulates error-prone homology-directed repair of DNA double-strand breaks occurring between repeated sequences. *The EMBO journal*. 2001;20(17):4704-16.
59. Abkevich V, Timms K, Hennessy B, Potter J, Carey M, Meyer LA, et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. *British journal of cancer*. 2012;107(10):1776-82.
60. Birkbak NJ, Wang ZC, Kim J-Y, Eklund AC, Li Q, Tian R, et al. Telomeric allelic imbalance indicates defective DNA repair and sensitivity to DNA-damaging agents. *Cancer discovery*. 2012;2(4):366-75.
61. Popova T, Manié E, Rieunier G, Caux-Moncoutier V, Tirapo C, Dubois T, et al. Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation. *Cancer research*. 2012;72(21):5454-62.
62. Burris H, Storniolo AM. Assessing clinical benefit in the treatment of pancreas cancer: gemcitabine compared to 5-fluorouracil. *European journal of cancer*. 1997;33:S18-S22.
63. Ryan DP, Kulke MH, Fuchs CS, Grossbard ML, Grossman SR, Morgan JA, et al. A phase II study of gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic pancreatic carcinoma. *Cancer*. 2002;94(1):97-103.
64. Philip PA, Zalupski MM, Vaitkevicius V, Arlauskas P, Chaplen R, Heilbrun LK, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2001;92(3):569-77.
65. Louvet C, André T, Lledo G, Hammel P, Bleiberg H, Bouleuc C, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin in advanced pancreatic adenocarcinoma: final results of a GERCOR multicenter phase II study. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(6):1512-8.
66. Louvet C, Andre T, Hammel P, Selle F, Landi B, Cattani S, et al. Phase II trial of bimonthly leucovorin, 5-fluorouracil and gemcitabine for advanced pancreatic adenocarcinoma (FOLFUGEM). *Annals of oncology*. 2001;12(5):675-9.
67. Rocha Lima CMS, Savarese D, Bruckner H, Dudek A, Eckardt J, Hainsworth J, et al. Irinotecan plus gemcitabine induces both radiographic and CA 19-9 tumor marker responses in patients with previously untreated advanced pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(5):1182-91.
68. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2004;363(9414):1049-57.
69. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(15):1960-6.
70. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(19):1817-25.
71. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(18):1691-703.
72. Cartwright TH, Parisi M, Espirito JL, Wilson TW, Pelletier C, Patel M, et al. Clinical outcomes with first-line chemotherapy in a large retrospective study of patients with metastatic pancreatic cancer treated in a US community oncology setting. *Drugs-real world outcomes*. 2018;5(3):149-59.

73. Kim S, Signorovitch JE, Yang H, Patterson-Lomba O, Xiang CQ, Ung B, et al. Comparative effectiveness of nab-paclitaxel plus gemcitabine vs FOLFIRINOX in metastatic pancreatic cancer: a retrospective nationwide chart review in the United States. *Advances in therapy*. 2018;35(10):1564-77.
74. Papneja N, Zaidi A, Chalchal H, Moser M, Tan K, Olson C, et al. Comparisons of outcomes of real-world patients with advanced pancreatic cancer treated with FOLFIRINOX versus gemcitabine and nab-paclitaxel: a population-based cohort study. *Pancreas*. 2019;48(7):920-6.
75. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *European journal of cancer*. 2011;47(11):1676-81.
76. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, et al. Second-Line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil Versus Folinic Acid and Fluorouracil Alone for Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-003 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(23):2423-9.
77. Gill S, Ko Y-J, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(32):3914-20.
78. Kalra AV, Kim J, Klinz SG, Paz N, Cain J, Drummond DC, et al. Preclinical activity of nanoliposomal irinotecan is governed by tumor deposition and intratumor prodrug conversion. *Cancer research*. 2014;74(23):7003-13.
79. Ko A, Tempero M, Shan Y, Su W, Lin Y, Dito E, et al. A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrofosate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *British journal of cancer*. 2013;109(4):920-5.
80. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*. 2011;144(5):646-74.
81. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1132-8.
82. Golan T, Sella T, O'Reilly EM, Katz MH, Epelbaum R, Kelsen DP, et al. Overall survival and clinical characteristics of BRCA mutation carriers with stage I/II pancreatic cancer. *British journal of cancer*. 2017;116(6):697-702.
83. O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, Capanu M, Park J, Golan T, et al. Randomized, multicenter, phase II trial of gemcitabine and cisplatin with or without veliparib in patients with pancreas adenocarcinoma and a germline BRCA/PALB2 mutation. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(13):1378-88.
84. Pishvaian MJ, Bender RJ, Halverson D, Rahib L, Hendifar AE, Mikhail S, et al. Molecular profiling of patients with pancreatic cancer: initial results from the know your tumor initiative. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(20):5018-27.
85. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, Rahib L, Lyons E, De Arbeloa P, et al. Outcomes in patients with pancreatic adenocarcinoma with genetic mutations in DNA damage response pathways: Results from the Know Your Tumor Program. *JCO Precision Oncology*. 2019;3:1-10.
86. Park W, Chen J, Chou JF, Varghese AM, Kenneth HY, Wong W, et al. Genomic Methods Identify Homologous Recombination Deficiency in Pancreas Adenocarcinoma and Optimize Treatment Selection. *Clinical Cancer Research*. 2020.
87. Sehdev A, Gbolahan O, Hancock BA, Stanley M, Shahda S, Wan J, et al. Germline and somatic DNA damage repair gene mutations and overall survival in metastatic pancreatic adenocarcinoma patients treated with FOLFIRINOX. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(24):6204-11.
88. Kondo T, Kanai M, Kou T, Sakuma T, Mochizuki H, Kamada M, et al. Association between homologous recombination repair gene mutations and response to oxaliplatin in pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2018;9(28):19817.
89. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26(suppl_5):v56-v68.
90. Lord CJ, Ashworth AJS. PARP Inhibitors: The First Synthetic Lethal Targeted Therapy. 2017;355(6330):1152.
91. Ceccaldi R, Rondinelli B, D'Andrea ADJTicb. Repair pathway choices and consequences at the double-strand break. 2016;26(1):52-64.
92. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(3):244.
93. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019.

94. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Overall survival from the phase 3 POLO trial: Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *American Society of Clinical Oncology*; 2021.
95. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, Oza AM, LoRusso P, Patel MR, et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(15):4095-106.
96. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *The lancet oncology*. 2017;18(1):75-87.
97. Shroff RT, Hendifar A, McWilliams RR, Geva R, Epelbaum R, Rolfe L, et al. Rucaparib monotherapy in patients with pancreatic cancer and a known deleterious BRCA mutation. *JCO precision oncology*. 2018;2:1-15.
98. Binder KAR, Mick R, O'Hara M, Teitelbaum U, Karasic T, Schneider C, et al., editors. A Phase II, single arm study of maintenance rucaparib in patients with platinum-sensitive advanced pancreatic cancer and a pathogenic germline or somatic mutation in BRCA1, BRCA2, PALB2. *CANCER RESEARCH*; 2019: AMER ASSOC CANCER RESEARCH 615 CHESTNUT ST, 17TH FLOOR, PHILADELPHIA, PA
99. O'Reilly EM, Lee JW, Lowery MA, Capanu M, Stadler ZK, Moore MJ, et al. Phase 1 trial evaluating cisplatin, gemcitabine, and veliparib in 2 patient cohorts: Germline BRCA mutation carriers and wild type BRCA pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer*. 2018;124(7):1374-82.
100. Pishvaian MJ, Wang H, He AR, Hwang JJ, Smaglo BG, Kim SS, et al. A Phase I/II study of veliparib (ABT-888) in combination with 5-fluorouracil and oxaliplatin in patients with metastatic pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(19):5092-101.
101. de Bono J, Ramanathan RK, Mina L, Chugh R, Glaspy J, Rafii S, et al. Phase I, dose-escalation, two-part trial of the PARP inhibitor talazoparib in patients with advanced germline BRCA1/2 mutations and selected sporadic cancers. *Cancer discovery*. 2017;7(6):620-9.
102. Jiao S, Xia W, Yamaguchi H, Wei Y, Chen M-K, Hsu J-M, et al. PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(14):3711-20.
103. Pantelidou C, Sonzogni O, Taveira MDO, Mehta AK, Kothari A, Wang D, et al. PARP Inhibitor Efficacy Depends on CD8+ T-cell Recruitment via Intratumoral STING Pathway Activation in BRCA-Deficient Models of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer discovery*. 2019.
104. Stewart RA, Pilié PG, Yap TA. Development of PARP and immune-checkpoint inhibitor combinations. *Cancer research*. 2018;78(24):6717-25.
105. Drew Y, Kaufman B, Banerjee S, Lortholary A, Hong S, Park Y, et al. 1190PD Phase II study of olaparib+ durvalumab (MEDIOLA): Updated results in germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC). *Annals of Oncology*. 2019;30(Supplement_5):mdz253. 016.
106. Fumet J-D, Limagne E, Thibaudin M, Truntzer C, Bertaut A, Rederstorff E, et al. Precision medicine phase II study evaluating the efficacy of a double immunotherapy by durvalumab and tremelimumab combined with olaparib in patients with solid cancers and carriers of homologous recombination repair genes mutation in response or stable after olaparib treatment. *BMC cancer*. 2020;20(1):1-10.
107. Schulte A, Pandeya N, Fawcett J, Fritschi L, Klein K, Risch HA, et al. Association between family cancer history and risk of pancreatic cancer. *Cancer epidemiology*. 2016;45:145-50.
108. Westphalen CB, André F, Ganesan S, Heinemann V, Rouleau E, Fine A, et al. Pan-cancer analysis of homologous recombination (HR)-associated alterations (alts) and genome-wide loss of heterozygosity (gLOH). *Annals of Oncology*. 2020;31:S275.

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE UN PANEL GENÓMICO PREDICTIVO
DE RESPUESTA EN ENFERMOS CON
ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS TRATADOS
CON QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO**



Universitat Autònoma de Barcelona