



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA CON ANTICUEPOS  
MONOCLONALES EN CÁNCER DE PÁNCREAS”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: ARÍZAGA TOLEDO FABIÁN ALBERTO**

**DIRECTOR: DR. VILLA CLAVIJO CHRISTIAN DANIEL**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA CON ANTICUERPOS  
MONOCLONALES EN CÁNCER DE PÁNCREAS”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN  
DEL TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: ARÍZAGA TOLEDO FABIÁN ALBERTO**

**DIRECTOR: DR. VILLA CLAVIJO CHRISTIAN DANIEL**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Arízaga Toledo Fabián Alberto** portador de la cédula de ciudadanía N° **0106228463**. Declaro ser el autor de la obra: “**Eficacia de la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales en cáncer de páncreas**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **10 de agosto del 2023**

F:   
**Arízaga Toledo Fabián Alberto**  
C.I. **0106228463**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "EFICACIA DE LA INMUNITERAPIA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES EN CÁNCER DE PÁNCREAS" realizado por ARÍZAGA TOLEDO FABIÁN ALBERTO con documento de identidad No. 0106228463, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 10 de agosto de 2023



F: .....  
Dr. Christian Daniel Villa Clavijo  
DIRECTOR / TUTOR

## **DEDICATORIA**

Esta investigación está dedicada, en primer lugar, a Dios, quien con todo su amor y bendición me ha dado la fuerza, inteligencia y sabiduría para que este sueño se haga realidad. En segundo lugar, a mi familia: mi papá y mamá, quienes gracias a su sacrificio diario me han formado. A mi hermana, con quien he crecido y me ha apoyado en todo. De la misma manera, a mis abuelos Alberto y Julia, quienes siempre son un apoyo incondicional para mí. A todos mis tíos paternos, con quienes siempre puedo contar y me han dado su apoyo en todo momento. A mi abuela materna, que siempre me ha dado su cariño y soporte de su manera. Por último, pero no menos importante, quiero dedicar este trabajo a mis mascotas Lucas, Lola y Tita. Aunque los dos primeros ya no están físicamente conmigo, los llevo en mi corazón a los tres. También a mis amigos que he conocido en este camino.

## **AGRADECIMIENTO**

Quiero agradecer, en primer lugar, a Dios, quien en sus manos está mi vida. Sin Él, nada de esto habría sido posible. A mis papás, que me han ayudado en todo momento y han creído en mí cuando nadie más lo ha hecho. A mi hermana, quien siempre me ha brindado su apoyo. A mis abuelos, que me han ayudado no solo económicamente, sino que también han contribuido a mi formación como ser humano. A mis tíos, por estar siempre presentes en todo momento. A mis amigos Kevin, Alison, Karol, Evelyn, Dayana y Edwin, quienes me han ayudado a lo largo de esta travesía, brindándome su cariño y apoyo de manera incondicional. Quiero agradecer a mi mascota Lola, quien ha estado a mi lado durante casi toda mi formación universitaria, y también quiero mencionar a mi otro ángel de cuatro patas, Tita, quien se ha convertido en mi compañera de desvelos en las largas noches de estudio desde que Lola partió.

## **RESUMEN**

El cáncer de páncreas es una proliferación descontrolada de las células pancreáticas, suceso que puede provocar un tumor. Generalmente su diagnóstico es tardío, puesto que sus síntomas iniciales se los puede confundir con distintos diagnósticos patológicos a nivel gastrointestinal. Tiene un alto índice de mortalidad a nivel mundial y la supervivencia luego de ser diagnosticada es de aproximadamente 5 meses. Numerosos estudios han evidenciado resultados prometedores en el tratamiento de inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, por lo cual, el objetivo de esta revisión bibliográfica es describir la eficacia del tratamiento con células monoclonales y viabilidad como monoterapia para el cáncer de páncreas. En conclusión, la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales se puede utilizar como tratamiento coadyuvante en combinación con quimioterapéuticos, ya que se ha visto una buena respuesta en el cáncer de páncreas.

**PALABRAS CLAVE:** Eficacia, Cáncer, Páncreas, Tratamiento, Monoclonales.

**ABSTRACT**

Pancreatic cancer is an uncontrolled proliferation of pancreatic cells that can lead to a tumor. It is usually diagnosed late since its initial symptoms can be confused with different pathological diagnoses at the gastrointestinal level. It has a high mortality rate worldwide; survival after diagnosis is approximately five months. Several studies have shown promising results in treating immunotherapy with monoclonal antibodies; therefore, this literature review aims to describe the effectiveness of monoclonal cell treatment and its feasibility as monotherapy for pancreatic cancer. In conclusion, immunotherapy with monoclonal antibodies can be used as an adjuvant treatment in combination with chemotherapy since a favorable response has been seen in pancreatic cancer.

**KEYWORDS:** Efficacy, Cancer, Pancreas, Treatment, Monoclonal.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT .....	2
INTRODUCCIÓN .....	4
MÉTODOLOGÍA .....	5
DESARROLLO DEL TRABAJO.....	6
Definición.....	6
Epidemiología .....	6
Etiología .....	7
Manifestaciones Clínicas.....	8
Diagnóstico.....	8
Tratamiento con anticuerpos monoclonales .....	9
<input type="checkbox"/> Los inhibidores de los puntos de control:.....	9
<input type="checkbox"/> La vacunación: .....	9
<input type="checkbox"/> Trasferencia adoptativa de células T:.....	10
CONCLUSIONES .....	13
BIBLIOGRAFÍA.....	14
ANEXOS.....	18

## INTRODUCCIÓN

Por muchos años el cáncer ha sido una enfermedad que se ha llevado la vida de varias personas, según el estudio realizado por Pacheco (1), en el año 2018 se diagnosticaron un aproximado de 459.000 casos a nivel mundial, estas cifras únicamente se le atribuyen al cáncer de páncreas (1,2). Este tipo de cáncer se toma la vida de gran parte de la población norteamericana, australiana y europea pues son los lugares donde existe mayor incidencia, distintos autores relacionan la tasa de mortalidad con el diagnóstico tardío pues suelen encontrarse en estadios avanzados, por lo que los tratamientos administrados no son efectivos, ya que la esperanza de vida de estos pacientes es de cinco meses (1,3,4).

Se ha indagado nuevas alternativas terapéuticas, ya que las tradicionales como las técnicas quirúrgicas de resección, se dan bajo criterios que dependen del estadio que se encuentre la neoplasia, a pesar de eso, varios autores estiman que solo el 10% de los casos se diagnostica en etapas tempranas y el 60% en estadios avanzados (5–7). La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales se ha abierto paso, múltiples autores la catalogan como una esperanza de vida para estos pacientes, sin embargo, aún no se ha determinado con exactitud su eficacia (1,3,8).

Es por ello que se ha realizado una revisión bibliográfica del arte sobre la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales con el objetivo de detallar la enfermedad del cáncer de páncreas y, asimismo describir la efectividad de esta terapia según diversos estudios realizados.

## **MÉTODOLOGÍA**

La elaboración de la presente revisión bibliográfica se realizó mediante la búsqueda de artículos científicos de revistas indexadas de alto impacto de las cuales fueron adquiridas en las bases de datos: Web of science, Pudmed, Scopus y Scielo. Para la estrategia de búsqueda se empleó las palabras claves: cáncer, páncreas, terapia, anticuerpo y monoclonal. Se incluyó bibliografía publicada en el intervalo de los años 2019-2023 en los idiomas inglés y español, asimismo, se seleccionó ensayos clínicos en humanos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y revisiones bibliográficas, por otro lado, se descartó artículos incompletos, con una metodología muy sesgada, quedando con un total de 33 referencias bibliográficas, de los cuales se describió la efectividad del tratamiento con anticuerpos monoclonales de 13 ensayos clínicos.

## **DESARROLLO DEL TRABAJO**

### **Definición**

El cáncer pancreático es una neoplasia ocasionada por la proliferación celular anormal, creciendo de manera descontrolada, esta patología tiene un pronóstico desfavorable con una alta tasa de mortalidad pues alrededor del 85% de los pacientes se los diagnostican en etapas terminales (9,10).

La estratificación y estadios del cáncer pancreático según la "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) (9), evalúa el tumor primario y clasifica de la siguiente forma: Tx indica que no se puede valorar el tumor primario, T0 indica que no existe evidencia de tumor primario, Tis indica un carcinoma in situ, T1 indica que el tumor está limitado al páncreas y tamaño menor o igual 2cm, T2 indica que el tumor está limitado al páncreas y tiene un tamaño mayor a 2cm, T3 indica que existe una extensión directa con el duodeno, tejidos peri pancreaticos y conducto biliar, T4 indica que existe extensión directa al estómago, colon, bazo o grandes vasos sanguíneos adyacentes.

En cuanto a la estratificación se tiene que tener en cuenta lo mencionado anteriormente la AJCC estratifica el cáncer de páncreas de la siguiente manera: En el estadio 0 se tiene Tis, N0 y M0, En el estadio 1 se observa T1 o T2, N0, M0, en el estadio 2 se caracteriza por T3, N0, M0, en cuanto al estadio 3 se caracteriza por T1 o T2 o T3, N1, M0 y por ultimo el estadio 4 se divide en estadio 4 A en el cual se encuentra T4, cualquier N y M0, estadio 4 B se observa cualquier T,N y M1 (9).

### **Epidemiología**

Se estima que el carcinoma pancreático se presenta como la séptima causa de mortalidad a nivel global, atribuyéndose alrededor de 331.000 decesos al año (10–12). Es prevalente en el sexo masculino con una estadística de 5.5 por cada 100.000 habitantes, el 80% de casos son esporádicas mientras que el 20% se correlacionan con una mutación genética (12–14). En Estados Unidos se lo diagnostica en la población etaria de 71 años. Asimismo ha visto mayor prevalencia en el sexo masculino con una estadística de 5.5 contra 4 por cada 100.000 individuos (11,12). Varios estudios sugieren que el 80% de los pacientes ocurre por causas esporádicas y el 20% restante tiene una correlación de naturaleza genética. En el año 2018 se diagnosticaron un aproximado de 459.000 nuevos casos de cáncer de páncreas a nivel mundial. Las cifras de menor incidencia fueron en los continentes de África oriental, Asia central y

meridional, también en centro y Sudamérica (15). En Latinoamérica los datos son muy escasos. Sin embargo, Lima et al (16). Afirma que las tasas del caribe es de 5.3 en hombres y 3.8 mujeres por cada 100.000 habitantes. En Chile la incidencia es de 42.6 por cada 100.000 habitantes. En Brasil se estima que es de 16 por cada 100.000 habitantes. En Perú varios estudios afirman que las cifras son de 28 por cada 100.000 habitantes (17). La Sociedad de lucha contra el cáncer del Ecuador (SOLCA) afirma en su última actualización correspondiente al año 2012, que casos registrados en con pacientes con cáncer de páncreas en sus principales ciudades es de 725 nuevos casos, en cambio los registros de personas que han fallecido con esta patología a nivel de todo el territorio ecuatoriano son de 709 aproximadamente (8).

### **Etiología**

Se debe considerar los factores predisponentes como el tabaquismo, pancreatitis crónica, diabetes, obesidad y los antecedentes personales del paciente, pues el cáncer de páncreas se desarrolla por una serie de mutaciones de la mucosa, escalonando a lesiones precursoras específicas, posteriormente a una neoplasia maligna invasiva (9,12). Las tres lesiones precursoras más destacadas son: la neoplasia intraepitelial pancreática, las neoplasias mucinosas papilares intraductales y las neoplasias quísticas mucinosas (12,13). Las tumoraciones pancreáticas más frecuentes son de origen epitelial, el cual el adenocarcinoma es el mas común.

La Organización de la Salud, presenta una clasificación de los tumores pancreáticos según sus tipos histológicos (18):

- Tumores epiteliales malignos:
  - Adenocarcinoma ductal,
  - Carcinoma adenoescamoso
  - Carcinoma coloide o mucinoso no quístico
  - Carcinoma hepatoide,
  - Carcinoma medular
  - Carcinoma indiferenciado
  - Carcinoma de indiferenciado con células gigantes osteoclasto-like,
  - Carcinoma de células acinares
  - Cistoadenocarcinoma de células ciliares
  - Neoplasia mucinosa papilar intraductal con carcinoma invasivo asociado
  - Carcinoma mixto acinar neuroendocrino,

- Carcinoma mixto acinar neuroendocrino ductal
- Carcinoma mixto ductal neuroendocrino
- Neoplasia quística mucinosa con carcinoma invasivo asociado
- Pancreatoblastoma,
- Cistoadenocarcinoma seroso
- Neoplasia pseudopapilar sólida.
- Neoplasias neuroendocrinas:
  - Microadenoma neuroendocrino pancreático
  - Linfomas
  - Tumor neuroendocrino
  - Teratoma maduro
  - Carcinoma neuroendocrino
  - Tumor neuroendocrino productor de serotonina
    - Gastrinoma
    - Glucagón
    - Somatostatina
    - Insulinoma (18)

### **Manifestaciones Clínicas**

Los signos y síntomas del cáncer de páncreas son poco específicos, sin embargo los síntomas más frecuentes en los estadios tempranos son: la disminución del apetito, indigestión y cambios en los hábitos intestinales (11). La mayor parte de los tumores pancreáticos se presentan en la cabeza de dicho órgano por lo cual ocurre una obstrucción biliar provocando coluria, ictericia, fatiga y pérdida de peso, acompañado de insuficiencia pancreática exocrina, mientras que los pacientes que padecen cáncer en el cuerpo y la cola del páncreas tienen síntomas mucho más inespecíficos como dolor abdominal, dolor de espalda y caquexia (11,19). En ocasiones muy específicas la pancreatitis aguda podría ser una manifestación primaria del cáncer de páncreas, la cual ocurre alrededor del 3% de los pacientes con esta patología (11,20).

### **Diagnóstico**

Según la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) una vez que se tenga la sospecha clínica de cáncer de páncreas, alguna evidencia de dilatación pancreática o a su vez de ensanchamiento del conducto biliar, el protocolo dicta la realización de tomografía computarizada de abdomen (21). La tomografía se usa para evaluar la anatomía vascular, el

grado de contacto entre la neoplasia y los vasos sanguíneos cercanos, se clasifica como no involucradas, afiladas o encerrados, por otro lado, la resonancia magnética y la colangiopancreatografía ayudan a identificar si lesiones hepáticas indeterminadas representen metástasis, todo esto con el fin de evaluar el compromiso del tumor y estadificar la patología (11,13,19).

En la tomografía axial computarizada (TAC) con transmisión de positrones, el cual es un examen funcional que refleja el metabolismo de la glucosa en el tumor, con ello contribuye a diferenciar lesiones benignas de las malignas (11,19). La ecografía endoscópica es utilizada para la observación del tumor, además de la toma de biopsia para asegurar el diagnóstico histológico final, a su vez evalúa la diseminación del tumor a vasos sanguíneos y ganglios linfáticos regionales (11).

Una vez realizado los dos estudios imagenológicos mencionados anteriormente, se debe clasificar si la enfermedad es metastásica o no, en caso de que el tumor no se haya diseminado se debe considerar la realización de una colecangiopancreatografía endoscópica retrógrada con la colocación de un stent para la prueba de función hepática y marcadores tumorales; CA 19-9, y así confirmar el diagnóstico (21–23). En el caso de que se observe metástasis, se debe confirmar la misma con una biopsia extraída del sitio donde se encuentre (21,24,25).

### **Tratamiento con anticuerpos monoclonales**

La inmunoterapia se fundamenta en la manipulación del sistema inmune para reconocer y atacar antígenos específicos (26). En la actualidad, se conoce tres enfoques principales:

- **Los inhibidores de los puntos de control:** Esta terapia aprovecha los mecanismos del sistema inmune para combatir el cáncer. Estos mecanismos de supresión de las células T son relevantes, ya sea a través de interacciones con proteínas específicas o mediante la proteína de apoptosis (27). Los inhibidores del punto de control, como los anticuerpos anti-citotóxicos de células T activadas, permiten desactivar estos mecanismos de supresión y reactivar las funciones antitumorales de las células T efectoras. Estudios han demostrado la eficacia y seguridad de esta terapia, y se debe continuar su desarrollo y ampliación de información al respecto (28).
- **La vacunación:** Las vacunas tumorales son utilizadas para estimular el sistema inmunológico contra el cáncer. Diversos estudios, como el de Murillo (29), destacan su potencial terapéutico, especialmente en el cáncer pancreático, gracias a los avances en

biología molecular. Algunos autores recomienda combinar las vacunas con quimioterapia para aumentar su eficacia. Los resultados actuales sugieren efectos favorables en el control de la enfermedad, pero se requiere más investigación y desarrollo de protocolos a nivel mundial (27).

- **Trasferencia adoptativa de células T:** La terapia de transferencia adaptativa de células T se basa en recolectar y modificar células T para que reconozcan antígenos específicos. Se utilizan dos métodos: recolección de linfocitos infiltrantes de tumores e ingeniería de células T con receptor de antígeno quimérico (30).

El cáncer de páncreas es una patología que generalmente tiene un mal pronóstico, sin embargo, el presente trabajo ha investigado una alternativa terapéutica para esta patología. Es por ello que la inmunoterapia ha dado un paso adelante.

El estudio realizado por Bokorny B et al (31), demostró que la combinación de mirtixarfortida, pembrolizumab y quimioterapia es bien tolerada por pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático, mismo que es de tipo muy agresivo y de peor pronóstico; se evidenció una supervivencia global de 6.6 meses. Al igual que en la investigación de O'Hará et al (32) donde se administró el anticuerpo monoclonal APX005M, gemcitabina, nab paclitaxel y nivolumab (este último era opcional), En pacientes que padecen de adenocarcinoma pancreático metastásico, se observó la media de supervivencia global de 20.1 meses. Por otro lado, en el estudio realizado por Byrne K (28); et al, se aplicó una combinación de selicrelumab y un anticuerpo monoclonal agonista del CD40 a pacientes con adenocarcinoma pancreático ductal resecable, lo cual arrojó una supervivencia global de 23.4 meses.

Finalmente, un estudio de Reiss K, et al (33) en 91 personas que padecen carcinoma pancreático en fases finales, se les administró, niraparib con nivolumab e ipilimumab con niraparib, en el grupo que recibió niraparib/nivomumab, demostró una supervivencia global de 13.2 meses mientras que el grupo el grupo niraparib/ipilimumab tuvieron una supervivencia global de 17.3 meses. Todos estos estudios brindaron resultados favorecedores a la terapia monoclonal. De la misma forma Picozzi V et al (34), demostró que la terapia combinada con pamrevlumab, gemcitabina y nabpaclitaxel, es de gran eficacia y buena tolerabilidad, ya que luego del uso de esta terapia aumentaron las tasas de resección en los individuos que padecen adenocarcinoma pancreático ductal avanzado localmente, siendo la supervivencia global media de 19.3 meses. Asimismo, forma en el estudio realizado por Bendell J et al (35), en 36 pacientes con adenocarcinoma pancreático avanzado, se les administró la combinación de andecaliximab con

gemcitabina y nabpaclitaxel; para la cual resultó en una supervivencia media global de 7.6 meses.

Por el contrario, con lo anteriormente mencionado, también se analizaron estudios que no tuvieron un resultado positivo, entre ellos se encuentra la investigación de Melisi D et al (36). La cual se realizó en 32 pacientes, se les administró, galunisertib con durvalumab y inhibidor del receptor del factor de crecimiento transformador beta, a los individuos tuvieron una supervivencia libre de progresión media de 1.8 meses, sugiriendo el autor sugirió que se debió administrar en estadios más tempranos.

El estudio de Xie C et al (37); se administró durvalumab y tremilimumab, a 39 pacientes con adenocarcinoma pancreático ductal metastásico, la supervivencia global media fue de 3,3 meses, este resultado no fue el esperado, sin embargo, los autores refieren que para futuras investigaciones se debe definir de manera más precisa la dosis, con lo cual se esperaría tener un mejor resultado. En el estudio de Mahalingam D et al (38). Se administró la combinación de pelareorep/pembrolizumab, 5-fluorouracilo y quimioterapia, a 11 pacientes que presentaron adenocarcinoma pancreático avanzado, la supervivencia global media fue de 3.1 meses. En el estudio llevado a cabo por Overman M et al (39), en 77 pacientes se administró acalabrutinic y pembrolizumab, no se evidenció que la tasa global de respuesta y la supervivencia libre de progresión media fue de 1.5 meses.

El estudio realizado por Kundrada M et al (40), se llevó a cabo en 88 pacientes en estadios metastásico de adenocarcinoma pancreático ductal, se administró istiratumab en combinación con quimioterapia, mientras que al grupo control se le administro placebo en combinación con gemcitabina/nabpaclitaxel; la supervivencia libre media de progresión se presentó en 4.1 meses, en cambio en el grupo de control fue de 7.3 meses, de la misma manera se presentó una supervivencia global media, la cual fue de 8.9 meses en el grupo experimental en comparación con el grupo de control que fue de 11.7 meses. Asimismo, en el estudio de Tsujikawa T et al (41), participaron 93 pacientes con adenocarcinoma pancreático, estos se dividieron en dos grupos, en el grupo A se administró ciflofosfamida/GVAX y listeria mesitelina, en el grupo B se administró los mismos fármacos del grupo A con la diferencia que se agregó nivolumab, la supervivencia sin de progresión fue de 2.2 meses para los dos grupos, mientras que la mediana de supervivencia global fue de 5.9 meses en el grupo A, en el grupo B 6.1 meses. La supervivencia global de ambos grupos fue de 6 meses. En este estudio el autor afirma que no

se logró su objetivo, ya que el protocolo que se uso tuvo un resultado similar al de la terapia estandarizada.

En el estudio de Hu Z et al (42), realizado en 177 pacientes que presentaron adenocarcinoma pancreático metastásico, se les dividió en dos grupos, el grupo que recibió nabpaclitaxel, gemitabina y tarextumab presentó una supervivencia global media de 6,4 meses, en cambio para los pacientes que se les administro placebo fue de 7.9 meses; de la misma manera no se evidencio diferencia en la supervivencia global pues esta fue de aproximadamente 6 meses en ambos grupos.

## CONCLUSIONES

En 6 de los 13 estudios descritos fue prometedora, sin embargo, en el estudio de Kundrada M, et al (40) menciona que no hay diferencia alguna en cuanto a la efectividad pues al comparar con la terapia convencional no hay resultados relevantes ya que la supervivencia global de vida fue similar en ambos grupos. Por último, 7 estudios restantes describen resultados negativos para la terapia pues la supervivencia global de vida disminuyó, no obstante, no se puede descartar como tratamiento coadyuvante en combinación con quimioterapéuticos, pues el estudio de O'Hara M et al (17), describe un resultado alentador, en comparación a su uso como monoterapia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pacheco Mejías A. Cáncer de páncreas, un reto al sistema sanitario. Arch. méd. Camagüey. 2018;22(5):847-76.
2. Barquero-Solano A, Guevara-Saborío G, Montero-Rivera J, Vargas-Sandoval L, Daniel Velásquez-Alfaro L, José Mora-Román J, et al. Inmunoterapia activa con anticuerpos monoclonales como opción terapéutica para el tratamiento del cáncer de páncreas. Tecnol. Marcha.2022;35(3), Pág. 16–34.
3. Guzmán Sánchez DA, Tarupi W, Cueva P. Epidemiología del cáncer pancreático en Quito: 1986-2016. Rev. colomb. Cancerol. 2021;25(3):160-6.
4. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer. Sexto Informe Registro de Tumores Cuenca by Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca - Issuu [Internet]. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, editor. Vol. 6. Cuenca; 2015 [citado 15 de junio de 2023]. Disponible en: [https://issuu.com/solcacuenca/docs/sexta\\_inf\\_reg\\_solca\\_cuenca](https://issuu.com/solcacuenca/docs/sexta_inf_reg_solca_cuenca)
5. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18(7):493.
6. Bakasa W, Viriri S. Pancreatic Cancer Survival Prediction: A Survey of the State-of-the-Art. Comput Math Methods Med. 2021:1188414.
7. Zhao Z, Liu W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. Technology in Cancer Research & Treatment. 2020;19.
8. Sociedad de Lucha contra el Cáncer - SOLCA. Sociedad de Lucha contra el Cáncer - SOLCA [Internet]. 2019 [citado 15 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.solca.med.ec/>
9. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. Cancer Staging Systems | ACS [Internet]. 2022 [citado 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/cancer-staging-systems/>
10. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World J Gastroenterol. 2018;24(43):4846.
11. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. JAMA. 2021;326(9):851.
12. Coveler AL, Mizrahi J, Eastman B, Apisarnthanarax S “Jim”, Dalal S, McNearney T, et al. Pancreas Cancer-Associated Pain Management. Oncologist. 2021;26(6):e971.
13. Valón Costa O, Lubín García A, Romaguera Barroso D, Romero García LI. Caracterización clinicoepidemiológica de pacientes con cáncer de páncreas en un servicio de cirugía general. MEDISAN. 2022.;26(4).

14. Schizas D, Charalampakis N, Kole C, Economopoulou P, Koustas E, Gkotsis E, et al. Immunotherapy for pancreatic cancer: A 2020 update. *Cancer Treat Rev.*2020;86:102016.
15. Pacheco Mejías A. Cáncer de páncreas, un reto al sistema sanitario. *Revista Archivo Médico de Camagüey.* 2018;22(5):847-76.
16. Lima Pérez M, Galán Álvarez YH, Soriano García JL, Iglesias Ventura Y, Medina Pérez VM. Incidencia y mortalidad en Cuba por cáncer del sistema digestivo, 2015-2017. *Rev Cubana Oncol.*2021;19(2).
17. Attila Csendes J, Deycies Gaete L, Javier Toro P. Epidemiología de la pancreatitis aguda en Chile entre los años 2013 y 2018. *Rev Med Chil.* 2021;149(7):961-70.
18. Begiristain A, Gisasola E, Ruiz I, Jiménez R, Arteaga X, Arriaga Ma J, et al. Protocolo de actuación para el manejo del paciente con adenocarcinoma de páncreas. *Osakidetza-Servicio Vasco de Salud.* 2012.
19. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol [Internet].* 5 de mayo de 2018;24(19):2047.
20. Moore A, Donahue T. Pancreatic Cancer. *JAMA.* 2019;322(14):1426.
21. Benson III AB, Lurie RH, Cardin DB, Gabriela Chiorean E, Hutchinson Cancer Center Jared Christensen FA, Chung V, et al. NCCN Guidelines Version 1.2023 Pancreatic Adenocarcinoma Continue NCCN.
22. ESMO Interactive Guidelines. ESMO IntUpperGastrointestinalCancersPocket Guideline 2022eractive Guidelines [Internet]. 2022 [citado 15 de junio de 2023]. Disponible en: <https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/toc/index.php?subjectAreaId=14&pdfId=2>
23. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology.* 2022;163(2):386-402.e1.
24. Collisson EA, Bailey P, Chang DK, Biankin A V. Molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(4):207-20.
25. Ettrich TJ, Seufferlein T. Systemic Therapy for Metastatic Pancreatic Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2021;22(11).
26. Patel K, Siraj S, Smith C, Nair M, Vishwanatha JK, Basha R. Pancreatic Cancer: An Emphasis on Current Perspectives in Immunotherapy. *Crit Rev Oncog.* 2019;24(2):105.
27. Cheng X, Zhao G, Zhao Y. Combination Immunotherapy Approaches for Pancreatic Cancer Treatment. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Mar 7;2018:6240467.
28. Muñoz M, Barrios Z, Sesmero M, Hospital JM, San C, Madrid C. Efectividad y seguridad de inhibidores de puntos de control inmunitario en pacientes excluidos de ensayos clínicos. *Revista de la OFIL.* 2020;30(4):325-8.

29. Murillo-Moreno H. Vacunas basadas en neoantígenos y control del cáncer: perspectivas. *Rev colomb cancerol.* 2020;24(4):165–75.
30. Kumai T, Mizukoshi E, Hashiba T, Nakagawa H, Kitahara M, Miyashita T, et al. Effect of adoptive T-cell immunotherapy on immunological parameters and prognosis in patients with advanced pancreatic cancer. *Cytotherapy.* 2021;23(2):137–45.
31. Bockorny B, Macarulla T, Semenisty V, Borazanci E, Feliu J, Ponz-Sarvisé M, et al. Motixafortide and pembrolizumab combined to nanoliposomal irinotecan, fluorouracil, and folinic acid in metastatic pancreatic cancer: The COMBAT/ KEYNOTE-202 trial. *Clinical Cancer Research.* 2021;27(18):5020-7.
32. O'Hara MH, O'Reilly EM, Varadhachary G, Wolff RA, Wainberg ZA, Ko AH, et al. CD40 agonistic monoclonal antibody APX005M (sotigalimab) and chemotherapy, with or without nivolumab, for the treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):118-31.
33. Reiss KA, Mick R, Teitelbaum U, O'Hara M, Schneider C, Massa R, et al. Niraparib plus nivolumab or niraparib plus ipilimumab in patients with platinum-sensitive advanced pancreatic cancer: a randomised, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1009-20.
34. Picozzi V, Alseidi A, Winter J, Pishvaian M, Mody K, Glaspy J, et al. Gemcitabine/nab-paclitaxel with pamrevlumab: A novel drug combination and trial design for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *ESMO Open.* 2020;5(4):668.
35. Bendell J, Sharma S, Patel MR, Windsor KS, Wainberg ZA, Gordon M, et al. Safety and Efficacy of Andecaliximab (GS-5745) Plus Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Patients with Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Results from a Phase I Study. *Oncologist.* 2020;25(11):954-62.
36. Melisi D, Oh DY, Hollebecque A, Calvo E, Varghese A, Borazanci E, et al. Safety and activity of the TGFβ receptor I kinase inhibitor galunisertib plus the anti-PD-L1 antibody durvalumab in metastatic pancreatic cancer. *J Immunother Cancer.* 2021;9(3):e002068.
37. Xie C, Duffy AG, Brar G, Fioravanti S, Mabry-Hrones D, Walker M, et al. Immune Checkpoint Blockade in Combination with Stereotactic Body Radiotherapy in Patients with Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2020;26(10):2318-26.
38. Mahalingam D, Wilkinson GA, Eng KH, Fields P, Raber P, Moseley JL, et al. Pembrolizumab in combination with the oncolytic virus pelareorep and chemotherapy in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: A phase Ib study a C. *Clin Cancer Res.* 2020;26(1):71-81.
39. Overman M, Javle M, Davis RE, Vats P, Kumar-Sinha C, Xiao L, et al. Randomized phase II study of the Bruton tyrosine kinase inhibitor acalabrutinib, alone or with pembrolizumab in patients with advanced pancreatic cancer. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1):e000587.
40. Kundranda M, Gracian AC, Zafar SF, Meiri E, Bendell J, Algül H, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of istiratumab (MM-141) plus nab-paclitaxel and

gemcitabine versus nab-paclitaxel and gemcitabine in front-line metastatic pancreatic cancer (CARRIE). *Ann Oncol.* 2020;31(1):79-87.

41. Tsujikawa T, Crocenzi T, Durham JN, Sugar EA, Wu AA, Onners B, et al. Evaluation of Cyclophosphamide/GVAX Pancreas Followed by Listeria-Mesothelin (CRS-207) with or without Nivolumab in Patients with Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(14):3578-88.
42. Hu ZI, Bendell JC, Bullock A, LoConte NK, Hatoum H, Ritch P, et al. A randomized phase II trial of nab-paclitaxel and gemcitabine with tarextumab or placebo in patients with untreated metastatic pancreatic cancer. *Cancer Med.* 2019;8(11):5148-57.
43. Byrne KT, Betts CB, Mick R, Sivagnanam S, Bajor DL, Laheru DA, et al. Neoadjuvant selicrelumab, an agonist CD40 antibody, induces changes in the tumor microenvironment in patients with resectable pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27(16):4574-8

## ANEXOS

Autor	Titulo	Objetivo	Metodología	Resultados	Conclusión
Bocknorny B et al (31).	"Motixafortide and Pembrolizumab Combined to Nanoliposomal Irinotecan, Fluorouracil, and Folinic Acid in Metastatic Pancreatic Cancer: The COMBAT/KEYNOTE-202 Trial"	La eficacia y seguridad de la combinación de motixafortida, pembrolizumab y la quimioterapia en pacientes con cáncer de páncreas.	Se realizó un estudio multicéntrico. Se inscribieron 43 pacientes en total, con cáncer pancreático metastásico, se sometieron a quimioterapia con gemcitabina. Los pacientes recibieron una fase de motixafortida dos veces por semana, pembrolizumab cada 3 semanas, e irinotecan nanoliposomal, fluorouracilo y leucovorina cada 2 semanas.	La duración del beneficio clínico medio fue de 5.7 meses. En la población total de pacientes, la media de supervivencia libre de progresión fue de 3.8 meses, en cambio, la mediana de supervivencia general fue de 6.6 meses. La combinación triple de motixafortida, pembrolizumab y quimioterapia demostró ser segura y con una buena efectividad.	La combinación de motixafortida, pembrolizumab y quimioterapia mostró ser segura, bien tolerada y con gran eficacia

Byrne K; et al (43).	"Neoadjuvant Selicrelumab, an Agonist CD40 Antibody, Induces Changes in the Tumor Microenvironment in Patients with Resectable Pancreatic Cancer"	Los efectos biológicos y modulación del microambiente tumoral por medio de la activación del CD40 como oportunidad clínica para la inmunoterapia contra el cáncer.	Realizaron un ensayo clínico coadyuvante con un anticuerpo monoclonal agonista CD40, el cual fue selicrelumab, que fue administrado por vía intravenosa, con o sin quimioterapia, en 16 pacientes con adenocarcinoma pancreático resecable.	La supervivencia general fue de 23.4 meses. Utilizando una técnica de inmunohistoquímica, se encontró evidencia de que el tratamiento coadyuvante con selicrelumab produce diferencias significativas en la modulación del microambiente tumoral en comparación con las muestras de resección de pacientes con cáncer pancreático sin tratamiento.	Este tratamiento reduce la densidad del estroma tumoral, activa las células dendríticas, reeduca los macrófagos y aumenta la infiltración de células T con un estado de activación. Estos cambios en el microambiente tumoral se correlacionan con la observación de activación de expansión clonal de células T en la periferia.
Melisi D et al (36).	"Safety and activity of the TGFβ receptor I kinase inhibitor galunisertib plus the anti-PD-L1 antibody durvalumab"	El propósito de este estudio fue evaluar en pacientes con cáncer de páncreas metastásico, la seguridad, eficacia y farmacocinética de la combinación del inhibidor del receptor del factor de crecimiento transformador beta, galunisertib con	Se llevó a cabo un estudio, de dos partes, con una población de 32 pacientes, el cual fue realizado en Francia, Italia, España, Corea del Sur y Estados Unidos. En la primera parte, fue la fase de terminación de dosis, se administraron dosis crecientes de galunisertib vía oral durante los días 1 al 14,	La dosis recomendada de galunisertib, administrada en combinación de durvalumab 1500mg fue de 150 mg dos veces al día. No se observaron toxicidades que limitaran la dosis. De los 32 pacientes que recibieron galunisertib se registró una respuesta parcial de 1 paciente, 7 pacientes mostraron enfermedad estable,	No se observaron efectos secundarios inesperados con el uso de esta terapia combinada. La combinación de galunisertib y durvalumab mostró actividad clínica similar a otros estudios recientes en pacientes con características similares y diversas estrategias de combinación,

	in metastatic pancreatic cancer"	durvalumab, un anticuerpo monoclonal.	en combinación con una dosis fija de durvalumab intravenoso de 1500 mg el día 1 cada 4 semanas.	15 pacientes presentaron enfermedad progresiva objetiva y 9 no pudieron ser evaluados. La tasa de control de la enfermedad fue del 25%. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 1.8 meses.	incluyendo inhibidores de puntos de control inmunológico.
Picozzi V et al (34).	"Gemcitabine/nab-paclitaxel with pamrevlumab : a novel drug combination and trial design for the treatment of locally advanced pancreatic cancer"	Se buscó si la adición de pamrevlumab, un anticuerpo monoclonal al factor de crecimiento del tejido conectivo, a la quimioterapia coadyuvante sería segura y conduciría a una mejor resecabilidad.	En este ensayo, se aleatorizaron 37 pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático en una proporción 2 a 1 para recibir gemcitabina/nab-paclitaxel más pamrevlumab o gemcitabina/nab paclitaxel sin pamrevlumab. Se evaluaron las tasas de resección, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general.	Los pacientes elegibles para el estudio fueron asignados al azar en una proporción de dos a uno a dos grupos, denominados grupo A y grupo B respectivamente. Los pacientes del grupo a fueron tratados con pamrevlumab, administrados por vía intravenosa dosis de 35 mg/kg en los días 1 y 15 de cada ciclo de tratamiento, con una dosis adicional el día ocho del primer ciclo. Tanto los pacientes del grupo a como está el grupo B recibieron gemcitabina y nab paclitaxel.	El uso de la combinación de pamrevlumab, gemcitabina y nabpaclitaxel demostró tener potencial para mejorar la respuesta tumoral y aumentar las tasas de resección en pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático localmente avanzado.
Xie C et al (37).	"Immune checkpoint blockade in	El estudio evaluó la seguridad y la eficacia de la combinación de bloqueo	Participaron 39 pacientes, los cuales tuvieron que haber recibido al menos una línea	En la cohorte A1, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 1.7 meses,	La combinación de inhibidores de puntos de control inmunológico con radioterapia corporal

	combination with stereotactic body radiotherapy in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma	de puntos de control de durvalumab y tremilimumab, programas de dosis comunes para el tratamiento de tumores con radioterapia en pacientes con cáncer de páncreas metastásico.	de quimioterapia sistémica previa para la enfermedad metastásica. En la cohorte A1 y A2, se administró durvalumab cada 2 semanas junto con radioterapia. Por otro lado en la cohorte B1 y B2, se administró durvalumab junto con tremilimumab cada 4 semanas y se aplicó el mismo tipo de radioterapia.	mientras que la mediana de supervivencia global fue de 3.3 meses. En la cohorte 2, las medianas de supervivencia libre de progresión y la supervivencia general fue de 2.5 meses y 9 meses, respectivamente. En cuanto a la cohorte B1 y B2, la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 0.9 meses.	estereostática presenta un perfil de seguridad aceptable y muestra un beneficio de tratamiento modesto en el cáncer de páncreas metastásico.
Mahalingam D et al (38).	Pembrolizumab in combination with the oncolytic virus pelareorep and chemotherapy in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma	El estudio abarco los aspectos como seguridad, toxicidad asociados a la dosis, la respuesta de tumor, la evaluación de la replicación del reovirus, así como el análisis inmunológico en muestras de sangre periférica y biopsias en pacientes con cáncer de páncreas.	Es un estudio de fase 1b de diseño unibrazo, se inscribieron 11 pacientes con cáncer de páncreas metastásico que experimentaron progresión de la enfermedad tras recibir tratamiento de primera línea. Estos pacientes fueron tratados con una combinación de pelareorep, pembrolizumab y 5-fluorouracilo, gemcitabina o irinotecán, administrados de	Se logró el control de la enfermedad en tres de los 10 pacientes evaluables en términos de eficacia. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 2 meses. La mediana de la supervivencia general fue de 3.1 meses, con una supervivencia a 1 año. En general, el tratamiento fue bien tolerado.	La adición de pelareorep y pembrolizumab a la quimioterapia no presentó una toxicidad significativamente y mostró resultado prometedores en términos de eficacia.

	ma: a Phase 1b study"		forma continúa hasta que se observara progresión de la enfermedad o sugiere una toxicidad inaceptable.		
Overman M et al (39).	"Randomized phase II study of the Bruton tyrosine kinase inhibitor acalabrutinib, alone or with pembrolizumab in patients with advanced pancreatic cancer"	Investigar el efecto de la inhibición de la tirosincinasa de Bruton en pacientes con cáncer de páncreas avanzado, se utilizó acalabrutinib, un inhibidor covalente altamente selectivo y potente de la tirosincinasa de Bruton.	Se inscribieron 77 pacientes. Los pacientes elegibles fueron adultos con adenocarcinoma ductal de páncreas metastásico, quienes ya habían recibido al menos una terapia sistémica previa. Se administró acalabrutinib oral en una dosis de 100 mg dos veces al día, ya sea con o sin pembrolizumab intravenoso en una dosis de 200 mg en el día de cada ciclo de 3 semanas.	Un total de 77 pacientes fueron reclutados para el estudio, con 37 pacientes en el grupo de monoterapia y 40 en el grupo de terapia combinada. La edad promedio de los pacientes fue 64 años. La tasa de respuesta general y la tasa de control de la enfermedad fueron de 0% y 14.3% respectivamente en el grupo de monoterapia y del 7.9% y 21.1% respectivamente en el grupo de terapia combinada. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 1.4 meses en ambos grupos.	La combinación de acalabrutib y pembrolizumab fue bien tolerada, aunque se observó una actividad clínica limitada tanto con acalabrutib en monoterapia como en combinación con pembrolizumab. Se registraron reducciones en las células supresoras derivadas de mieloides en sangre periférica.

O'Hara M et al (32).	"CD40 agonistic monoclonal antibody APX005M (sotigalimab) and chemotherapy, with or without nivolumab, for the treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: an open-label, multicentre, phase 1b study"	Evaluar la seguridad de la combinación de APX0045M con gemcitabina más nab paclitaxel, con y sin nivolumab, en pacientes con carcinoma pancreático para instaurar una dosis recomendada.	Los pacientes que entraron al estudio son 30 y fueron adultos con edades de 18 años a más con adenocarcinoma pancreático metastásico no tratado. Todos los pacientes fueron tratados con 100 mg/m <sup>2</sup> de gemcitabina intravenosa y 1125 mg/m <sup>2</sup> de nab paclitaxel intravenoso. Los pacientes recibieron 0.1 mg/kg intravenoso APX005M en los cohortes B1 y C1; 0.3 mg/kg en las cohortes B2 y C2. En las cohortes C1 y C2, los pacientes también recibieron 240 mg/kg de nivolumab intravenoso.	A los pacientes se evaluaron. progresión fue del 67%. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 11.7 meses con una tasa de supervivencia libre de progresión de 6 meses del 78%. La mediana de supervivencia global fue de 20.1 meses, con una tasa de supervivencia global de 1 año del 70%. Se presentó dos muertes relacionadas con la quimioterapia debido a eventos adversos.	La APX005M y gemcitabina más nab paclitaxel, con o sin nivolumab, tienen una mejor tolerabilidad en el adenocarcinoma pancreático metastásico y muestran actividad clínica.
Reiss K et al (33).	"Niraparib plus nivolumab or niraparib plus ipilimumab in	Evaluar la seguridad y la eficacia antitumoral de la terapia de mantenimiento que combina la inhibición de inhibidores de la	Se utilizó la combinación de niraparib nivolumab o ipilimumab, en pacientes con cáncer de páncreas avanzado que no había	Se inscribieron 91 pacientes. Estos fueron asignados al azar para recibir niraparib más nivolumab con 46 pacientes o niraparib más ipilimumab con	El grupo de mantenimiento que recibió niraparib más ipilimumab con el criterio de valoración principal de supervivencia libre de progresión a los 6 meses, mientras

	patients with platinum-sensitive advanced pancreatic cancer: a randomised, phase 1b/2 trial"	polimerasa con el bloqueo de puntos de control inmunológico en pacientes con cáncer de páncreas avanzado que presentaron una respuesta estable a la quimioterapia.	experimentado progresión después de al menos 16 semanas de terapia a base de platino. El grupo de tratamiento recibió niraparib oral a una dosis de 200 mg al día, junto con nivolumab intravenoso a una dosis de 240 mg cada 2 semanas o ipilimumab a una dosis de 3 mg. Se analizó la supervivencia libre de progresión a los 6 meses. Se evaluó cada la supervivencia clínicamente significativa libre de progresión a los 6 meses.	45 pacientes. La mediana de seguimiento fue de 23 meses. Se observó que la tasa de supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue del 20.6% en el grupo de niraparib más nivolumab, mientras que fue del 59.6% en el grupo de niraparib más ipilimumab. Un total de 10 pacientes que representa el 22% de los 46 pacientes en el grupo de niraparib más nivolumab y 23 pacientes de los 45 en el grupo de niraparib más ipilimumab experimentando eventos adversos peor relacionados con el tratamiento.	que el grupo que recibió niraparib más nivolumab mostró una menor supervivencia libre de progresión.
Hu Z et al (42).	"A randomized phase II trial of nab-paclitaxel and gemcitabine with tarextumab or placebo in patients with	Determinar la efectividad de tarextumab en combinación de nab-paclitaxel y gemcitabina en pacientes con cáncer de páncreas metastásico.	Se asignaron aleatoriamente en una proporción de 1:1 a nab-paclitaxel, gemcitabina con tarextumab o placebo. Se evaluó la supervivencia general como criterio de valoración principal. Los puntos finales secundarios incluyendo la supervivencia libre de progresión, la	La mediana de la supervivencia general en el grupo que recibió tarextumab fue de 6.4 meses, mientras que en el grupo de placebo fue de 7.9 meses. No se observaron diferencias en la supervivencia general. La supervivencia libre de progresión en el grupo tratado con tarextumab fue	La inclusión de tarextumab junto con nab-paclitaxel y gemcitabina no demostró mejoría en la supervivencia general, la supervivencia libre de progresión o la tasa de respuesta objetiva en pacientes con adenocarcinoma pancreático metastásico en primera línea. De manera particular, se observó que la supervivencia libre

	untreated metastatic pancreatic cancer"		supervivencia general a los 12 meses y la tasa de respuesta general.	significativamente más corta, con una mediana de 3.7 meses, en comparación con el grupo de placebo, que tuvo una mediana de 5.5 meses.	de progresión fue estadísticamente peor en los pacientes tratados con tarextumab.
Bendell J, et al (35).	"Safety and Efficacy of Andecaliximab (GS-5745) Plus Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Patients with Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Results from a Phase I Study"	Es indagar la seguridad y eficacia de andecaliximab en combinación con quimioterapia en pacientes que presentan cáncer de páncreas avanzados.	Se administró una dosis de 800 mg de andecaliximab cada 2 semanas con combinación con gemcitabina y nab-paclitaxel. Los pacientes recibieron tratamiento hasta que se presentara toxicidad inaceptable, retiro del consentimiento, progresión de la enfermedad o fallecimiento.	La combinación de andecaliximab con gemcitabina y nab-paclitaxel mostró buena tolerabilidad. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7.8 meses, con una tasa de respuesta objetiva del 44.4% y una duración media de la respuesta de 7.6 meses. Se observó la máxima unión al objetivo de andecaliximab, que se definió como una ausencia detectable de la metaloproteinasa en el plasma.	La combinación de andecaliximab con gemcitabina y nab-paclitaxel muestra un perfil de seguridad positivo y actividad clínica en pacientes con adenocarcinoma pancreático avanzado.
Kundrada M, et al (40).	"Randomized, double-blind,	Evaluar si el istiratumab, puede mejorar la	Los criterios de valoración principales fueron la	Un total 88 pacientes entraron en el estudio de los cuales	En este estudio, se encontró que el istiratumab no demostró una

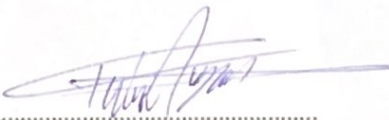
	<p>placebo-controlled phase II study of istiratumab (MM-141) plus nab-paclitaxel and gemcitabine versus nab-paclitaxel and gemcitabine in front-line metastatic pancreatic cancer (CARRIE)“</p>	<p>efectividad de la quimioterapia estándar en pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático metastásico.</p>	<p>supervivencia global. Los puntos finales secundarios incluyeron la supervivencia general, la tasa de respuesta objetiva y la incidencia de eventos adversos.</p>	<p>fueron asignados aleatoriamente en la segunda parte el brazo experimental fue de 43 y 45 en el brazo de control. Se encontró que la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3.6 meses en el brazo experimental, mientras que en el brazo de control fue de 7.3 meses. La mediana de supervivencia global y la tasa de respuesta objetiva para la población general fueron similares entre ambos brazos.</p>	<p>mejora en la eficacia de la quimioterapia estándar de atención en el grupo de pacientes evaluados.</p>
<p>Tsujikawa T et al (41).</p>	<p>“Evaluation of Cyclophosphamide/GVAX Pancreas Followed by Listeria-Mesothelin (CRS-207) with or without</p>	<p>Se ha llevado a cabo dos estudios en pacientes con cáncer de páncreas metastásico previamente tratado que evalúan la combinación de la vacuna de páncreas GVAX ( células tumorales alogénicas de páncreas que secretan GM-SCF) con ciclofosfamida y CRS-207 (cepa atenuada y viva de</p>	<p>Los pacientes del estudio presentaban adenocarcinoma pancreático que había recibido previamente tratamiento. Estos pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir tratamiento en el brazo A o el brazo B. El estudio realizó una comparación de la</p>	<p>Un total de 93 pacientes fueron tratados en el estudio, con 51 pacientes en el brazo A y 42 en el brazo B. La mediana de supervivencia general en los brazos A y B fue de 5.9 meses y 6.1 meses, respectivamente, con un riesgo relativo de 0.86. La supervivencia libre de progresión fue de 2.2 meses.</p>	<p>A pesar de que el estudio no logró cumplir su objetivo de mejorar la supervivencia general en el brazo A en comparación con el brazo B, la supervivencia general fue comparable a la terapia estándar.</p>

	Nivolumab in Patients with Pancreatic Cancer	listeria monocytogenes). Se comparó el tratamiento con ciclofosfamida y GVAX seguido de CRS-207 en dos grupos: el brazo A, que recibió también nivolumab y el brazo B que no recibió nivolumab.	supervivencia general. De la misma manera evaluó la supervivencia libre de progresión.		
--	--	---	--	--	--

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Fabián Alberto Arízaga Toldo** portador de la cédula de ciudadanía N° **0106228463**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**Eficacia de la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales en cáncer de páncreas**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **10 de agosto del 2023**



F: .....  
**Fabián Alberto Arízaga Toledo**  
C.I. **0106228463**