

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Farmacia



**AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA
DUCTAL PANCREÁTICO**

Autor: Javier Gil del Pozo

Villaviciosa de Odón, (7 de junio de 2025)

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. OBJETIVOS	6
4. METODOLOGÍA.....	7
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
5.1 DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD.....	8
A) BIOMARCADORES ACTUALES Y FUTUROS	8
B) INTELIGENCIA ARTIFICIAL.....	13
5.2 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD.....	14
A) TRATAMIENTO EN LA ACTUALIDAD	14
B) TRATAMIENTOS EN ENSAYOS CLÍNICOS EN FASE IV	15
C) TRATAMIENTOS EN ENSAYOS CLÍNICOS EN FASE III	16
D) TRATAMIENTOS EN FASE II	17
E) TRATAMIENTO EN FASE I Y ANTERIORES	18
5.3 ASOCIACIONES DE PACIENTES DE PDAC	20
6. CONCLUSIONES	21
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

1. RESUMEN

El Adenocarcinoma Ductal Pancreático (PDAC) se trata de un tipo de cáncer de páncreas que afecta, principalmente, a las células epiteliales de los conductos pancreáticos repercutiendo, de esta manera, en la digestión de los alimentos. A lo largo de estas últimas décadas ha aumentado su prevalencia, rondando el medio millón de afectados en todo el mundo. Actualmente, este tipo de cáncer no presenta un pronóstico muy favorable debido a su diagnóstico tardío cuando los síntomas son evidentes y, además, el paciente suele presentar metástasis del cáncer.

El presente estudio se trata de una revisión sistemática de la más actualizada literatura científica sobre los avances del diagnóstico y del tratamiento en este tipo de cáncer. En cuanto al diagnóstico, se exponen los métodos de diagnóstico actuales, y los biomarcadores actuales y en estudio que presentan potencial para diagnosticar este tipo de cáncer como CA 19_9, los microARN, las células tumorales circulantes, la mutación KRAS, la proteína C reactiva o la especie *Fusobacterium*. En cuanto al tratamiento, se exponen los tratamientos actuales y los ensayos clínicos que se encuentran en investigación y que abarcan desde el uso de probióticos como *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* hasta el uso de moléculas novedosas como dravalumab o daraxonrasib en solitario o junto a tratamientos habituales de la patología. Por último, se expone la repercusión que presentan las asociaciones de pacientes en la sociedad actual, promoviendo la adaptación de los tratamientos a los pacientes, el acceso equitativo de la población a los nuevos tratamientos y la defensa de estos pacientes en políticas sanitarias.

En un periodo futuro de medio y largo alcance se espera que estos avances científicos estén aplicados a la práctica clínica mejorando así el pronóstico de este tipo de cáncer.

Palabras Clave: PDAC, Cáncer de Páncreas, Fisiopatología, Diagnóstico, Biomarcador, Tratamiento, Ensayos clínicos, Asociaciones de Pacientes.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas, conocido popularmente por su mal pronóstico y por su diagnóstico tardío, es uno de los principales temores de este siglo. En estos últimos 20 años, se ha duplicado el número de pacientes con este tipo de cáncer, pasando de tener unos 196.000 diagnosticados en la década de los noventa, a 441.000 en el año 2017 a nivel mundial. En España, en el año 2023, según el Instituto Nacional de Estadística (INE) fallecieron unas 8000 personas a causa del cáncer de páncreas. Además, según estos estudios, casi el 50% de los afectados presentan metástasis y solo un 10% se encuentra localizado. Las cifras son alarmantes, pero, ¿realmente se sabe por qué se tiene esta tendencia? (Klein, 2021).

El páncreas es un órgano bastante complejo que presenta funciones tanto endocrinas, para regular la homeostasis, como exocrinas, para facilitar la digestión de los alimentos. Es por ello, que el cáncer de páncreas puede tener varios orígenes. Para poder entender este tipo de patología, es primordial entender la fisiología de este órgano (Klein, 2021).

El páncreas se trata de un órgano de unos 15 centímetros de longitud y unos 100 gramos de peso que se encuentra en la parte superior del abdomen. Este órgano puede dividirse en 4 secciones: cabeza, cuello, cuerpo y cola. Por un lado, la cabeza del páncreas se encuentra de manera adyacente al duodeno (en forma de C), seguido del cuello, que sirve de unión entre la cabeza y el cuerpo pancreático. En la parte posterior al cuello, se localizan la arteria y vena mesentéricas y la vena porta hepática. Por otro lado, en la parte posterior al cuerpo pancreático, se ubica la arteria mesentérica superior, la arteria aorta y los vasos renales izquierdos. Finalmente, se halla la cola pancreática que se encuentra de manera adyacente al bazo, tal y como aparece en la **figura 1** (Atkinson et al., 2020).

Este órgano se clasifica como una glándula mixta, ya que tiene actividad exocrina y endocrina:

- Por un lado, a nivel exocrino, es el encargado de producir y secretar las enzimas digestivas necesarias para realizar una buena digestión. Este proceso se realiza gracias a las llamadas 'células acinares', que se agrupan en forma de agregados celulares recordando a los racimos de las uvas. Constituyen el 85% de las células del páncreas y son las responsables de sintetizar enzimas implicadas en la digestión de glúcidos (amilasa), lípidos (lipasa) y proteínas (tripsina). Estas células vierten las enzimas en una serie de conductos consecutivos (conductos intercalados, intralobulillares,

interlobulillares), hasta llegar al conducto pancreático principal, o también llamado conducto de Wirsung. Este vierte los jugos pancreáticos al intestino delgado gracias a la ampolla de Vater. Además, a nivel de esta ampolla, el conducto de Wirsung se conecta con el colédoco (conducto proveniente de la vesícula biliar y del hígado que transporta bilis al intestino delgado). Por otro lado, también en el páncreas existe el conducto de Santorini que funciona como un conducto accesorio. Por último, gracias al esfínter de Oddi, el páncreas es capaz de regular tanto el jugo pancreático como el flujo biliar al duodeno, como se puede observar en la **figura 1** (Atkinson et al., 2020).

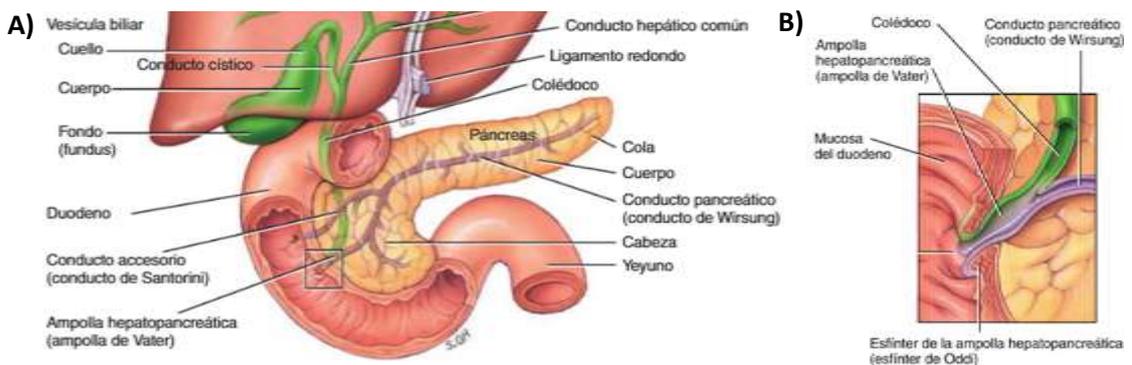


Figura 1. Glándulas anejas. A) Vista anatómica general. B) Detalle de la ampolla de Vater (Tortora, 2018).

- Por otro lado, a nivel endocrino, el páncreas es encargado de producir una serie de hormonas que son cruciales para mantener la homeostasis glucídica del organismo. Esta función es posible gracias a los islotes de Langerhans. Estos se encuentran rodeadas por las células acinares y están compuestas principalmente por las células β productoras de insulina, aunque también se encuentran otros tipos de células (α , PP y ϵ) productoras de hormonas como el glucagón, la somatostatina, la grelina o el polipéptido pancreático (Atkinson et al., 2020).

Este órgano se encuentra muy innervado tanto por fibras simpáticas como parasimpáticas que, dependiendo de las circunstancias, estimulan o inhiben la producción y secreción de ciertas enzimas pancreáticas u hormonas (Atkinson et al., 2020). Dado que se trata de un órgano con muchas y muy diferentes funciones, cualquier alteración que se produzca en su funcionamiento repercute en nuestro organismo a distintos niveles.

El cáncer de páncreas, como se ha mencionado anteriormente, puede tener diferentes orígenes, dependiendo de qué parte del páncreas se encuentre afectado. El más común es el adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), un tipo de cáncer que afecta a la parte exocrina

del páncreas, concretamente a las células epiteliales de los conductos pancreáticos, siendo bastante letal por su diagnóstico tardío (Halbrook et al., 2023).

Este tipo de cáncer surge, principalmente, de lesiones no invasivas precancerosas que, si se detectan de manera temprana y se tratan cuanto antes, pueden llegar a curarse. Por lo general, la mayoría de PDAC se originan por la producción de una neoplasia intraepitelial pancreática microscópica (PanIN) de un tamaño menor a 5mm. Por otro lado, menos de un 10% de los PDAC se produce por neoplasias mucinosas papilares intraductales (IPMN) y la menos común surge de una neoplasia quística mucinosa (MCN), siendo, esta última, patológica y clínicamente distintas al resto, ya que no involucra al sistema ductal. Otros tipos de cáncer que también afectan a la función exocrina del páncreas serían el carcinoma adenoescamoso, el de células acinares y el carcinoma indiferenciado (Wood et al., 2022) (de Jesus et al., 2024).

Por otro lado, hay otros tipos de neoplasias, mucho menos comunes, que afectan a su función endocrina. Estos se caracterizan por la secreción excesiva de la hormona que producen, repercutiendo en la homeostasis del organismo. Algunos ejemplos serían:

- Insulinomas. Se forma en las células β del páncreas. Produce hipoglucemias derivadas de una alta secreción de insulina (Giannis et al., 2020).
- Glucagonomas. Se produce en las células α del páncreas. Puede producir diarrea, diabetes mellitus insulino dependiente y eritema migratorio necrótico por la alta secreción de glucagón (Sandru et al., 2020).
- Gastrinomas. Provoca alta secreción de gastrina y, con ello, el aumento de secreción de ácido clorhídrico en el estómago, produciendo úlceras (Norton et al., 2018).

Como se puede apreciar, el páncreas se trata de un órgano regulador con gran cantidad de funciones que, en el momento en el que se deteriora, repercute enormemente en la homeostasis del cuerpo humano.

Este tipo de cáncer presenta una serie de factores de riesgo que aumenta las posibilidades de aparición de esta enfermedad. En primer lugar, el tabaco provoca daños en el ADN de las células pancreáticas y una inflamación crónica, lo que aumenta las posibilidades del PDAC. En segundo lugar, consumir grandes cantidades de alcohol diarias incrementa el riesgo de PDAC 1,6 veces si se compara con los no bebedores de alcohol. Además, la presencia de otras

enfermedades como la diabetes, pancreatitis u obesidad, así como la herencia de ciertos genes mutados (gen PRSS1, responsable de la pancreatitis aguda) aumenta las probabilidades de aparición del cáncer de páncreas (Wood et al., 2022).

Metabólicamente, el cáncer de páncreas se caracteriza por la presencia del efecto Warburg y por la reprogramación del metabolismo de glúcidos, lípidos y aminoácidos.

Por un lado, el efecto Warburg o glucólisis anaeróbico es una forma metabólica alterada que presenta gran cantidad de células tumorales en este tipo de cáncer. A rasgos generales, este tipo de células se caracteriza por aumentar su consumo de glucosa con el objetivo de transformarla en lactato y, de esta manera, conseguir energía incluso en condiciones aerobias, aumentando así la producción de energía en comparación con las células sanas. Además, este efecto proporciona otras ventajas a las células tumorales: la disminución del pH del ambiente tumoral (debido a esa producción de lactato) y la creación de un ambiente con muy baja inmunidad, lo cual beneficia la supervivencia de las células cancerosas. En condiciones normales, la glucosa es degradada a piruvato en el citoplasma celular y se envía a la mitocondria para que se produzca la glucólisis aerobia con el mismo objetivo que el efecto Warburg, el de conseguir energía en forma de ATP (Qin et al., 2020).

Por otro lado, en cuanto al metabolismo de los aminoácidos, destaca el aumento del metabolismo de la glutamina que proporciona nitrógeno y carbono a las células cancerosas y, en cuanto al metabolismo de los lípidos, para producir nuevas membranas y moléculas de señalización se suele producir la síntesis de novo de los triglicéridos a partir del citrato mitocondrial, a diferencia del metabolismo de una persona sana donde los lípidos se obtienen principalmente de la ingesta. En cuanto al metabolismo de los glúcidos como se ha comentado, se observa un aumento de captación y consumo de glucosa (Qin et al., 2020).

En los estados más avanzados de este cáncer, se produce la llamada caquexia. No es exclusiva de este tipo de cáncer y se caracteriza por pérdida de peso no voluntaria en el paciente, sarcopenia, pérdida de apetito y saciedad temprana. Afecta al 50% de todos los pacientes que presentan cáncer y se asocia con un peor pronóstico (Pouliá et al., 2020).

Como se ha comentado anteriormente, el diagnóstico de este cáncer se produce de forma tardía debido a que no se suelen desarrollar síntomas hasta etapas avanzadas de la enfermedad. Para su diagnóstico, en general, se utiliza la historia clínica del paciente, examen

físico completo, análisis de laboratorio (hemograma, pruebas de función hepática o presencia del antígeno CA 19-9 en sangre), biopsia e imágenes diagnósticas de abdomen (tomografía, resonancia magnética o ecografía (Wood et al., 2022).

En cuanto al tratamiento de este tipo de cáncer, dependerá del estadio que presente el paciente y del tipo de célula que se encuentre afectada, aunque, por lo general, se suele realizar una combinación de resección completa y quimioterapia con diferentes fármacos. Por un lado, se produce una pancreatemia, intervención quirúrgica donde se extirpan estructuras cancerígenas o cercanas al páncreas para eliminar la zona cancerosa. Este procedimiento actualmente se realiza por laparoscopia y es mínimamente invasivo. Por otro lado, se utiliza la quimioterapia como tratamiento neoadyuvante (antes de la cirugía) o adyuvante (después de la cirugía). Como tratamiento destaca el uso del esquema quimioterapéutico FOLFIRINOX, formado por ácido folínico, 5-fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino, y, por otro lado, el uso de los fármacos gemcitabina y capecitabina, todos ellos comercializados tanto en EEUU como en Europa (Kolbeinsson et al., 2023).

Además, para mejorar la calidad de vida del paciente, las investigaciones científicas actuales presentan otros objetivos como empoderar al paciente, cooperar con él en el proceso e investigar juntos. De esta manera se aumenta tanto la implicación del paciente por mejorar su estado de salud como la credibilidad de la investigación y la transparencia de los procesos llevados a cabo por los laboratorios (Resell et al., 2024).

Actualmente, aunque existen investigaciones en proceso, este cáncer sigue presentando un mal pronóstico, con una tasa de supervivencia del 10% a los 5 años en pacientes con PDAC. Además, debido a su tardío diagnóstico, los tratamientos utilizados para tratar esta enfermedad (quimioterapia y radioterapia) suelen estar enfocados en mejorar la calidad de vida del paciente y no en paliar la enfermedad. En un futuro, con las tecnologías emergentes como terapia celular CAR T, inmunoterapia o la creación de nuevos fármacos, se espera una mejora en el pronóstico de esta enfermedad (De Santis et al., 2024) (Farhangnia et al., 2024).

3. OBJETIVOS

En estas últimas décadas se han producido una gran cantidad de avances científico-tecnológicos en numerosas enfermedades mortales que, hasta el momento, parecían no tener cura. Ante esta situación, teniendo en cuenta el interés que existe sobre el cáncer de páncreas,

se ha establecido como objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado evaluar, investigar y determinar cuál es el estado actual del adenocarcinoma ductal pancreático.

Como objetivos secundarios se establecerían:

1. Revisar las técnicas diagnósticas actuales del PDAC e investigar las pruebas diagnósticas que están emergiendo para el uso en la práctica clínica en un futuro.
2. Indagar sobre las terapias farmacológicas actuales en el tratamiento del PDAC e investigar enfoques terapéuticos novedosos en estudio para abordar dicha patología.
3. Analizar el papel de las asociaciones en los ensayos clínicos de pacientes con PDAC.
4. Relacionar el PDAC con el consumo de recursos en España y con los Objetivos de desarrollo sostenible (ODS).

4. METODOLOGÍA

Para la ejecución de este Trabajo Fin de Grado se ha realizado una revisión sistemática de una gran cantidad de artículos científicos dedicados al cáncer de páncreas y al PDAC. Para poder realizarlo, se han consultado las bases de datos Pubmed, Clinical trials, Elsevier y NCBI; utilizando en las búsquedas avanzadas los operados booleanos "AND", "OR" Y "NOT".

Como criterios de inclusión se han utilizado aquellos artículos científicos publicados entre 2015 y 2025. Estos incluían artículos científicos y ensayos clínicos sobre el tema cuya lengua de escritura fuera el castellano o el inglés. Por otro lado, como criterios de exclusión, se han establecido aquellos artículos científicos que estén publicados antes del 2015 y que se presenten idiomas diferentes al inglés o al castellano.

Las keywords o palabras clave utilizadas en las búsquedas fueron: "Pancreas cancer", "PDAC", "Diagnosis", "Biomarkers", "Treatment", "Pathophysiology", "Patient and public involvement".

Tras una búsqueda detallada, se han seleccionado 74 artículos y ensayos clínicos para realizar este trabajo, todo ellos publicados en los últimos 10 años en revistas indexadas.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

A) BIOMARCADORES ACTUALES Y FUTUROS

Actualmente, el diagnóstico del PDAC se suele realizar de forma tardía, cuando los síntomas de la enfermedad son muy evidentes, el cáncer está en un estadio bastante avanzado y, por lo general, presenta un mal pronóstico de cura. En general, los pacientes suelen acudir a la consulta con síntomas como pérdida de peso, fatiga y dolor abdominal (Wood et al., 2022).

Ante esta situación, y después de evaluar su historia clínica y realizar un examen físico al paciente, los médicos suelen realizar pruebas diagnósticas de distinta naturaleza: hemogramas completos, un panel de electrolitos y pruebas de funcionalidad (con el objetivo de ver si el paciente presenta un proceso biliar obstructivo que justifique la sintomatología) (Wood et al., 2022). Tras esto, si se sospecha que la afección se produjera en el páncreas, se realizaría al paciente una tomografía computarizada (TC) abdominal de corte fino, la cual presenta una sensibilidad de hasta del 96% de detección de cáncer de páncreas. Esta prueba proporciona, de manera detallada, cuál es la relación que presenta el tumor con la vasculatura circundante, ayudando de esta manera a clasificar en qué estadio se encuentra el paciente. La resonancia magnética también se puede utilizar como prueba diagnóstica, pero presenta menor sensibilidad que la TC, por lo que solo se utiliza en pacientes que presenten contraindicaciones al TC, o que presenten alergias al contraste. Otras pruebas complementarias son la ecografía abdominal y la ecoendoscopia (tiene como ventaja que no utiliza radiación ionizante ni agentes de contraste) (Wood et al., 2022) (J. Yang et al., 2021).

Como se puede apreciar, el diagnóstico precoz de esta patología no es nada fácil, por lo que existen múltiples investigaciones para encontrar nuevos biomarcadores que permitan un diagnóstico temprano en las etapas iniciales de la enfermedad (**tabla 1**). De esta manera, se podría obtener técnicas diagnósticas sensibles y específicas que detectarían este tipo de cáncer lo más rápido posible y que mejorarían el pronóstico y supervivencia de la enfermedad.

El único biomarcador que se utiliza actualmente en clínica (aprobado por la FDA) es el antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9), también conocido como el tetrasacárido Sialil-Lewis A. Esta molécula es una proteína que se suele encontrar en la sangre y que puede ser producida por las células cancerosas, por lo que se utiliza para el diagnóstico de PDAC. Este, presenta una

sensibilidad y una especificidad bastante reducida en las etapas tempranas de la enfermedad, similar a lo que ocurre en afecciones como la pancreatitis o el cáncer de colon (Halbrook et al., 2023) (Reese et al., 2024). Ante esta situación las directrices internacionales no recomiendan su uso como único método de diagnóstico, principalmente porque este antígeno no es producido por el 22% de los individuos no caucásicos y por el 6% de los caucásicos, por lo que se utiliza, sobre todo, para ver cómo avanza el cáncer en personas que si produzcan dicho biomarcador. Además, se ha demostrado que la concentración en sangre de CA 19-9 aumenta a medida que avanza el estadio del PDAC, siendo muy útil para complementar con otras pruebas diagnósticas de imagen como resonancias magnéticas o TC, que ayudarían a diagnosticar el posible cáncer de páncreas (Reese et al., 2024) (Kane et al., 2022).

El antígeno carcinoembrionario (CEA) también se ha comprobado que podría tener valor diagnóstico y pronóstico de este tipo de cáncer, ya que más del 60% de pacientes presentan valores altos de este antígeno. Desafortunadamente, presenta menor sensibilidad en solitario que CA 19-9, por lo que podría ser de utilidad si se usara junto a este para mejorar la especificidad del diagnóstico de este tipo de neoplasia (Khomiak et al., 2020). Estos biomarcadores presentan gran relevancia en el entorno oncológico, ya que estudios preliminares atribuyen a ambos un potencial de diagnóstico del carcinoma hepatocelular, sin embargo, se requiere más investigación (Verma & Vinocha, 2023). No obstante, estos no son los únicos, se han estado evaluando otros antígenos de carbohidratos para el diagnóstico precoz de este tipo de cáncer (CA 50 o CA 242), pero, por el momento, no se ha observado ningún potencial diagnóstico en ninguno de ellos (Sturm et al., 2022).

Por otro lado, se están investigando a día de hoy otros posibles biomarcadores para poder mejorar el diagnóstico del PDAC y, por ende, mejorar el pronóstico de la enfermedad.

En primer lugar, los microARN, los cuales parece que están teniendo buenos resultados como biomarcadores de la enfermedad. Estos son moléculas de ARN no codificante que regulan la expresión de los genes al unirse a la región 3'UTR del ARNm y pueden inducir la degradación del ARNm, inhibiendo así el proceso de la traducción y repercutiendo en la fabricación de proteínas. En estudios recientes se han podido observar diferencias al comparar la expresión génica en el páncreas de pacientes con PDAC respecto a pacientes con pancreatitis crónica o personas que no padecen la enfermedad. Un ejemplo de ello es que los miARN miR-99 y miR-100 se encuentran sobreexpresados tanto en el PDAC como en la pancreatitis, pero no el

tejido pancreático sano. Además, se ha demostrado que los microARN miR-21 y miR-155 solo se sobreexpresaron en el cáncer de páncreas (Giannis et al., 2021). En línea con esto, es importante mencionar que existen varios tipos de microARN que se pueden detectar en fluidos corporales (orina, calostro, líquido pancreático y saliva). Se ha podido demostrar que pacientes en estadio I de la enfermedad presentan en orina cantidades mayores de miR-143, miR-223 y miR-30e que la población sana. Además, este tipo de pacientes también tienen cantidades mayores de miR-143, miR-223 y miR-204 en comparación con pacientes en estadios superiores de la enfermedad (Debernardi et al., 2015). Además, este tipo de biomarcador se encuentra en una etapa prometedora ya que se ha visto como podría ser capaz de diagnosticar cáncer de mama, de próstata o de colon (Sempere et al., 2021).

En segundo lugar, recientemente se está investigando la relación que hay entre las metilaciones en el ADN y el PDAC. Es sabido que diversas metilaciones en el ADN pueden promover la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores de tumores. Estudios recientes han podido comprobar (utilizando como método la Reacción en Cadena de la Polimerasa) que diversas metilaciones producidas en los genes CD1d molecule (CD1D) y NDRG family member 4 (NDRG4) por la enzima ADN metiltransferasa (DNMT) podrían discriminar con una especificidad del 90% y una sensibilidad del 70% entre el cáncer de páncreas, la pancreatitis crónica y el páncreas sano. En un futuro, este tipo de biomarcador podría considerarse como un método de diagnóstico de esta enfermedad, al igual que podría ocurrir en cánceres como el cáncer de mama o el cáncer de pulmón (Giannis et al., 2021) (Kisiel et al., 2015) (B. Yang et al., 2021).

Por otro lado, las células tumorales circulantes (CTC) podrían tener un valor diagnóstico y pronóstico en este tipo de cáncer. Este tipo de células se originan en la lesión primaria de la enfermedad, siendo indetectables en las pruebas de imagen, pero pudiendo ser identificadas por citologías. Desafortunadamente, los niveles de estas en las primeras etapas son muy bajos, por lo que se espera que, en un futuro, aumente la sensibilidad de las técnicas de detección (inmunogenicidad o enriquecimiento basado en propiedades biofísicas) y pueda cobrar gran valor como marcador predictivo y diagnóstico de la enfermedad (Sturm et al., 2022) (Giannis et al., 2021) (Nikanjam et al., 2022). También se encuentra en investigación su uso en el cáncer de pulmón caracterizando el tipo de tumor que presenta el paciente (Ren et al., 2024).

Actualmente, también se ha observado como el ADN libre de las células (cf-ADN) que se encuentran en el suero o plasma sanguíneo, podría tener su aplicación en el diagnóstico precoz de tumores. Su origen está aún en debate, pero la evidencia más actual sugiere que este ADN se libera durante la apoptosis, necrosis o metabolismo celular normal. Es cierto que este tipo de ADN también se encuentra en personas sanas, pero diversos estudios han demostrado que la concentración de este tipo de ADN circulante es mayor que en personas sana, por lo que, podría ser utilizado en un futuro como posible biomarcador. (Khomiak et al., 2020). Además, según estudios recientes, el ADN libre de las células podría tener también utilidad diagnóstica en el cáncer de pulmón (Ren et al., 2024).

Asimismo, el estudio de ciertas mutaciones en el ADN del paciente está dando buenos resultados. Un ejemplo de ello sería la mutación del gen KRAS proto-oncogene, GTPase (KRAS) el cual parece tener un valor predictivo en el diagnóstico de este tipo de cáncer, presentándose en el 85% de pacientes con PDAC. Por ello, la detección de mutaciones específicas de este tipo de tumor supone un gran avance en el diagnóstico del cáncer (Khomiak et al., 2020). Este enfoque diagnóstico es de gran interés, ya que se ha visto que los pacientes que tienen mutaciones en el gen KRAS presentan peor pronóstico de la enfermedad (en todos los estadios) en comparación con los que no lo tengan mutado (Giannis et al., 2021). Este tipo de mutación también se ha visto que podría tener utilidad en otro tipo de cánceres, como en el cáncer colorrectal o el de pulmón microcítico (Zhu et al., 2021) (Veluswamy et al., 2021).

En los últimos años han aumentado las investigaciones metabolómicas de los ambientes tumorales, las cuales tienen como objetivo detectar qué cambios se producen en el metabolismo de los pacientes y cuáles de ellos podrían estar directamente relacionados con el PDAC. En un estudio finalizado en 2019 se compararon los perfiles metabólicos de los pacientes diagnosticados con PDAC frente a pacientes sanos y se concluyó que gran cantidad de pacientes desarrollaba hiperglucemia, seguida de preaquexia y una disminución del peso corporal y lípidos séricos (Sah et al., 2019) (Sturm et al., 2022). Además, este tipo de estudios también permiten correlacionar los cambios metabólicos con el pronóstico y la supervivencia del paciente. Un ejemplo de ello es un estudio realizado a un centenar de personas con PDAC, donde se observó cómo niveles sanguíneos más altos de glucosa, ascorbato y taurina y niveles menores de aminoácidos, como la fenilalanina, se correlacionaban con una supervivencia a largo plazo del paciente (Battini et al., 2017) (Khomiak et al., 2020). Este novedoso tipo de

biomarcador se está investigando también tanto en el cáncer de próstata como en el cáncer de pulmón (Ren et al., 2024) (Kelly et al., 2016).

Además, a día de hoy se encuentran en auge diversas investigaciones que tienen como objetivo la obtención de biomarcadores inmunitarios y del microbioma para poder identificar este tipo de cáncer cuanto antes y, así, mejorar el pronóstico de la enfermedad (Taherian et al., 2022) (Khomiak et al., 2020).

Por un lado, se ha observado a nivel inmunitario que niveles elevados de proteína C reactiva y del índice neutrófilos a linfocitos antes del inicio de tratamiento podrían ser considerados como factores pronósticos negativos a la supervivencia del paciente (Schlick et al., 2019).

Por otro lado, recientemente se ha observado que el microbioma tanto intestinal como tumoral pueden proporcionar datos pronósticos de la enfermedad. En el PDAC se ha demostrado como los tumores que presentaban el género bacteriano *Fusobacterium* tenían un peor pronóstico (Mitsuhashi et al., 2015). Además, también se ha observado que las personas que han sobrevivido a este tipo de cáncer, a largo plazo, presentaban un microbioma intestinal más diverso frente a las que no pudieron sobrevivir (Khomiak et al., 2020). Ambos tipos de biomarcadores se encuentran en investigación en otros tipos de cánceres como en el cáncer colorrectal y el cáncer de pulmón (Liu et al., 2023) (Chen et al., 2024).

	Ejemplos	Lugar detección	Referencias
Proteicos	CA 19-9, CEA	Sangre, plasma, tejido tumoral pancreático	(Halbrook et al., 2023) (Reese et al., 2024) (Kane et al., 2022) (Khomiak et al., 2020) (Sturm et al., 2022)
Genéticos	MicroARN (miR-99, miR-100, miR-21, miR-155, miR-143, miR-223, miR-30e, miR-204); Metilaciones (gen CD1D y NDRG4); cfDNA; Mutaciones (KRAS)	Sangre, orina, calostro, jugo pancreático	(Giannis et al., 2021) (Debernardi et al., 2015) (Kisiel et al., 2015) (Khomiak et al., 2020)
Celulares	CTC	Sangre	(Giannis et al., 2021) (Sturm et al., 2022)
Metabólicos	Hiperglucemia, precaquexia, disminución	Sangre (principalmente)	(Sah et al., 2019) (Sturm et al., 2022) (Battini et al., 2017)

	peso corporal, lípidos séricos		(Khomiak et al., 2020)
Inmunitarios	Proteína C reactiva, índice Neutrófilos-Linfocitos	Sangre, Suero, Plasma	(Schlick et al., 2019)
Microbioma	<i>Fusobacterium</i> , Microbioma intestinal diverso	Tejido canceroso e intestino grueso	(Mitsuhashi et al., 2015) (Khomiak et al., 2020)

Tabla 1. Tabla resumen de los principales biomarcadores del PDAC. Figura de elaboración Propia.

B) INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Como bien es sabido, la Inteligencia Artificial (IA) se encuentra a la orden del día, ya que se ha podido comprobar que presenta gran cantidad de funciones útiles en muchos sectores. Ante esta situación, esta herramienta está siendo probada para el diagnóstico de enfermedades, como el PDAC, y para predecir también el riesgo de sufrir esta enfermedad.

Por el momento, en Estados Unidos se han llevado a cabo, a partir de gran cantidad de registros médicos electrónicos y controles, una serie de modelos informáticos llamados PrismNN y PrismLR, que fueron capaces de predecir pacientes con alto riesgo de sufrir esta enfermedad hasta 18 meses antes del diagnóstico (Murray et al., 2025).

Por otro lado, se ha probado también la utilización de ultrasonido endoscópico, una prueba diagnóstica asistida por la inteligencia artificial que permite obtener una muestra del tejido y es capaz de diagnosticar el PDAC y distinguirlo de otras patologías pancreáticas con gran precisión (Prasoppokakorn et al., 2021).

El uso de la IA para el diagnóstico no es únicamente novedoso para el PDAC, sino que también se está implementando en otro tipo de cánceres como el colorrectal, donde se utiliza tanto para la detección de adenomas no detectados como la detección de pólipos colorrectales, siendo útil también en colonoscopias (Mitsala et al., 2021).

En un futuro no muy lejano, se prevé que la IA esté totalmente integrada en las prácticas clínicas de diagnóstico de enfermedades, ya que como se puede observar, presenta gran potencial (Murray et al., 2025).

5.2 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

A) TRATAMIENTO EN LA ACTUALIDAD

Actualmente, el PDAC se trata de una enfermedad compleja, ya que se diagnostica de forma tardía (cuando los síntomas son evidentes), lo que indica que el paciente se encuentra en un estadio avanzado y con una esperanza de vida corta. Según la fase en la que se encuentre el paciente y las características de su patología, se implementaran diferentes técnicas y tratamientos (**tabla 2**). Dado el mal pronóstico del PDAC, muchos de los tratamientos tienen como objetivo aumentar la calidad y esperanza de vida del paciente (Wood et al., 2022).

Por un lado, si el tumor que presenta el paciente es resecable (puede extirparse con cirugía), el procedimiento que se suele realizar es la pancreatectomía. Se trata de una cirugía mayor donde se extirpa la parte del páncreas que presenta células cancerosas. En varios casos, también se realiza una resección venosa en las zonas con afectación vascular (vena porta y mesentérica). Gran cantidad de este tipo de cirugías se realizan gracias a la laparoscopia que permite realizar una intervención mínimamente invasiva (Kolbeinsson et al., 2023).

En cuanto al tratamiento farmacológico, con el objetivo de erradicar posibles metástasis ocultas, se utiliza el esquema FOLFORINOX de manera neoadyuvante, aunque se está investigando el uso de radioterapia para el mismo fin. FOLFIRINOX consiste en la agrupación de cuatro fármacos que presentan un efecto sinérgico entre ellos para disminuir la capacidad de división de las células tumorales. Está compuesto por: 5-fluorouracilo (inhibidor de la enzima timidilato sintetasa, necesaria para la síntesis de ADN y ARN); leucovorina (potenciador de la acción del 5-fluorouracilo); irinotecán (inhibidor de la enzima topoisomerasa I, crucial para la replicación y transcripción del ADN) y oxaliplatino (agente alquilante, encargado de formar enlaces entre las cadenas de ADN para interrumpir la síntesis de ADN). Tras la intervención quirúrgica, si el paciente presenta un buen estado funcional, la quimioterapia adyuvante que se suele aplicar es FOLFIRINOX, mientras que, si presenta un peor estado funcional, se utiliza gemcitabina o capecitabina. La gemcitabina es un antimetabolito que es capaz de inhibir la enzima ribonucleótida reductasa, enzima necesaria para la síntesis de ADN. La capecitabina, en cambio, al metabolizarse se transforma en 5-fluorouracilo presentando la misma función que este. La elección de la intervención quirúrgica, así como de los tratamientos, será decidido por un equipo multidisciplinar en función de la fisiopatología del paciente (Park et al., 2021).

Sin embargo, si el tumor es irresecable (no puede extirparse con cirugía) y presenta metástasis, se suelen utilizar tratamientos adyuvantes con el objetivo de aumentar la supervivencia del paciente. En primera línea se encuentran FOLFIRINOX, gemcitabina y paclitaxel (agente quimioterápico estabilizador de microtúbulos que impide la despolimerización de estos y la división celular) unido a albúmina. El ensayo del grupo cooperativo PRODIGE demostró que FOLFIRINOX aumenta la supervivencia del paciente metastásico 4,3 meses más que la gemcitabina. Por otro lado, el estudio Metastatic Pancreatic Cancer Trial (MPACT) demostró que la gemcitabina y el paclitaxel unido a albúmina aumentan la supervivencia del paciente hasta 1,8 meses más que la gemcitabina sola (Park et al., 2021). Además, el esquema terapéutico FOLFIRINOX se encuentra siendo investigado como tratamiento neoadyuvante para otro tipo de cánceres como el cáncer gástrico y el cáncer gastroesofágico localmente avanzado, donde según este estudio en fase II se demuestra que podría mejorar el pronóstico de la enfermedad (Wo et al., 2021). Por otro lado, la gemcitabina está siendo investigada junto con el quimioterápico cisplatino como tratamiento del cáncer de vejiga aunque, por el momento, no presenta mejores resultados que los tratamientos habituales de la enfermedad (Pfister et al., 2022). El paclitaxel, en cambio, está siendo utilizado como tratamiento de primera línea junto al quimioterápico cisplatino en el cáncer de ovario, mientras que la capecitabina es usada también en el cáncer de mama (Kurnit et al., 2021) (Masuda et al., 2017).

En la actualidad, impulsados por el pronóstico y la supervivencia actual del PDAC, se encuentra en activo gran cantidad de ensayos clínicos con el objetivo de hallar nuevos tratamientos para esta enfermedad y mejorar la seguridad y la eficacia de los tratamientos ya usados en clínica.

B) TRATAMIENTOS EN ENSAYOS CLÍNICOS EN FASE IV

Por un lado, en el ensayo clínico aleatorizado y ciego, liderado por el Instituto de Investigación Theodor Bilharz, terminado en 2024, se evaluó cómo el uso de simbióticos (combinación de probióticos y prebióticos), podía alterar el ambiente inmunosupresor causado por el cáncer y ver qué impacto tenía en el paciente. Se dividió a los participantes con PDAC en 3 grupos (uno con simbióticos, otro con probióticos únicamente y el último un grupo control) y se administraron las cepas bacterianas en varias tomas antes y después de la intervención quirúrgica. Los probióticos utilizados fueron *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus* y los prebióticos estaban compuestos por inulina (Maher et al., 2024). Los resultados se

observaron gracias a diferentes muestras de sangre tomadas antes y después de la cirugía, y se demostró que en los pacientes que se les había administrado los simbióticos, la concentración de linfocitos TCD8 y la expresión de interferón gamma (IFN γ) aumentó, mientras que las concentraciones de varias citoquinas inflamatorias como interleucina 6 (IL6) o interleucina 10 (IL10) disminuyeron. Además, en estos pacientes, disminuyó la cantidad de complicaciones postoperatorias tales como la distensión abdominal o la diarrea. Gracias a estos resultados se concluyó que el uso de probióticos y prebióticos podría aumentar la respuesta inmunitaria y disminuir tanto la inflamación crónica que suele presentar esta patología como las complicaciones producidas tras la pancreatectomía (Maher et al., 2024). El uso de prebióticos y probióticos no es la primera vez que se investiga para un cáncer, ya que se han observado resultados prometedores como tratamiento para el cáncer de colon, donde se ha demostrado que este enfoque terapéutico es capaz de disminuir la inflamación de la zona cancerosa (Zheng et al., 2020).

Por otro lado, en el ensayo clínico liderado por la Universidad de Duke se está evaluando la seguridad y la viabilidad que podría tener usar quimioterapia neoadyuvante en una única dosis a través de la arteria hepática en pacientes con PDAC resecable. De esta manera se podría alcanzar en la zona tumoral una mayor concentración de la quimioterapia utilizada: oxaliplatino y floxuridina (agente quimioterápico que inhibe la enzima timidilato sintasa). Actualmente, este estudio para tratar el PDAC se encuentra en reclutamiento de candidatos y se prevé que finalice en el 2028 (Duke University, 2025). Además, la infusión arterial hepática de floxuridina se encuentra en fase clínica para el colangiocarcinoma intrahepático irresecable, donde ha demostrado ser tolerable para estos pacientes (Cercek et al., 2020).

C) TRATAMIENTOS EN ENSAYOS CLÍNICOS EN FASE III

En primer lugar, en el estudio liderado por Revolution Medicines, Inc. se está evaluando la eficacia y la seguridad del compuesto daraxonrasib, también llamado RMC-6236, un inhibidor multiselectivo de la mutación del gen KRAS producida en gran cantidad de PDAC en pacientes con metástasis que han sido tratados previamente (Revolution Medicines, Inc., 2025). Dicho compuesto, al inhibir esta mutación, fue capaz de producir regresiones de PDAC de manera rápida y profunda en ratones inmunocompetentes, aumentando sus linfocitos T y sus macrófagos. Además, también se observó que si se administraba de manera complementaria con inmunoterapia se producían regresiones del tumor duraderas (Orlen et al., 2025). Es por

ello, que en este ensayo se compara el daraxonrasib con el resto de los tratamientos estándar comúnmente utilizados en el PDAC, como el irinotecán o el 5-fluorouracilo. Dicho compuesto se encuentra además en investigación para ver si podría tener más usos en otros tipos de cáncer con KRAS mutado. Actualmente, el ensayo se encuentra en fase de reclutamiento y se estima que este estudio finalizará en 2027 (Revolution Medicines, Inc., 2025).

Por otro lado, se está llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego liderado por Arcus Biosciences, Inc. donde se está investigando si el uso del compuesto quemliclustat (inhibidor de CD73), junto con los antitumorales nab-paclitaxel y gemcitabina, presenta resultados positivos en la supervivencia del paciente frente al uso de placebo, nab-paclitaxel o gemcitabina (Arcus Biosciences, Inc., 2025). El quemliclustat, o también llamado AB680, es responsable de producir adenosina, compuesto que se ha demostrado que es un potente inmunosupresor del microambiente tumoral, lo que facilita la evasión de las células tumorales por parte del sistema inmune. Al inhibir esta enzima, se espera mejores resultados de pronóstico y de supervivencia en estos pacientes (Piovesan et al., 2022). Este estudio se está llevando a cabo en pacientes con metástasis, se encuentra en fase de reclutamiento y se prevé que finalizará en el 2030 (Arcus Biosciences, Inc., 2025). Además, el compuesto quemliclustat se encuentra en investigación en el cáncer de pulmón no microcítico avanzando para ver si podría tener utilidad en él (Gilead Sciences, 2025).

Se destaca también el ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, liderado por GC Cell Corporation, que evalúa la eficacia y seguridad de immuncell-LC combinado con gemcitabina como terapia adyuvante tras la pancreatectomía, frente al uso de la gemcitabina en solitario (GC Cell Corporation, 2021). Immuncell-LC se trata de una terapia celular que utiliza linfocitos extraídos del propio paciente para reprogramarlos *in vitro* con diferentes citoquinas y usarlos en el propio paciente como tratamiento del PDAC. De esta manera, se producirán células asesinas inducidas por citoquinas (CIK) que serán capaces de atacar a las células tumorales. Este estudio se encuentra en fase de reclutamiento y se estima que finalizará en 2027 (GC Cell Corporation, 2021). Esta técnica también se ha valorado en otros cánceres (colorrectal o el carcinoma hepatocelular) (Sharma & Schmidt-Wolf, 2021) (Ying Li et al., 2024).

D) TRATAMIENTOS EN FASE II

Por un lado, se encuentra el ensayo aleatorizado y multicéntrico liderado por Eli Lilly and Company que evalúa la eficacia y la seguridad de implementar abemaciclib, solo y junto con

otros medicamentos en pacientes con metástasis, y lo compara con el resto de tratamientos habituales para esta patología (Chiorean et al., 2023). El abemaciclib es un inhibidor de las ciclinas dependiente de quinasa 4 y 6 (CDK4, CDK6) que son quinasas que regulan el ciclo de vida celular. Al inhibir estas enzimas, se detiene el ciclo celular en la fase G1 y se acelera la apoptosis y, en consecuencia, disminuye el crecimiento tumoral (Dhir et al., 2019). Este estudio actualmente se encuentra finalizado desde 2018 y no obtuvo mejores resultados en comparación con el uso de la terapia convencional (Chiorean et al., 2023). En la actualidad, el abemaciclib se utiliza junto con otros fármacos quimioterápicos para el cáncer de mama en estadio temprano y metastásico (Goetz et al., 2017) (Sledge et al., 2017).

Por otro lado, se encuentra en fase de reclutamiento el ensayo clínico liderado por University Health Network donde se evalúa el uso de dos fármacos antes de la cirugía para pacientes con PDAC resecable (University Health Network, Toronto, 2024). Los fármacos estudiados son durvalumab (anticuerpo monoclonal que bloquea PD-L1, impidiendo así que las células tumorales disminuyan la respuesta inmune de los linfocitos T) y oleclumab (inhibidor de CD73 que bloquea la producción de adenosina) (Bendell et al., 2023). Se estima que finalice en el 2026 (University Health Network, Toronto, 2024). Esta combinación de fármacos también está siendo estudiada en otros cánceres, destacando el cáncer de pulmón no microcítico, donde se observó mayor supervivencia que utilizando solo uno de estos fármacos (Herbst et al., 2022)

E) TRATAMIENTO EN FASE I Y ANTERIORES

En fase I se ubica el ensayo clínico unicéntrico liderado por el Hospital de China Occidental donde se evalúa el uso de HRS-4642 combinado con nimotuzumab para pacientes con PDAC recurrente o metastásico (Cao, 2025). HRS-4642 se trata de un inhibidor de la mutación KRAS que, frecuentemente, se produce en este tipo de cánceres, mientras que nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), por lo que producirá apoptosis en las células tumorales que presenten este tipo de receptor y disminuirá la angiogénesis del tumor (Zhou et al., 2024) (Crombet Ramos et al., 2020). Este ensayo se encuentra en fase de reclutamiento y se prevé que termine en 2027 (Cao, 2025). Además, el fármaco nimotuzumab presenta utilidad en varios cánceres como en el cáncer de cabeza o el cáncer de cuello (Crombet Ramos et al., 2020).

Por último, investigadores del Hospital 12 de Octubre y de la Universidad Francisco de Vitoria han descubierto una nueva técnica para mejorar la sensibilidad de la quimioterapia en estos

pacientes. Mediante la inhibición de la proteína elongasa de ácidos grasos ELOVL6 (ELOVL6), que se encuentra regulada por el oncogén c-MYC, se podría alterar la composición de los ácidos grasos de la membrana plasmática y, en consecuencia, se alterarían tanto la permeabilidad, como la rigidez de la membrana, mejorando así la capacidad de penetración de la quimioterapia. Por el momento, se ha investigado en animales, pero a futuro podría ser una técnica prometedora para tratar la enfermedad en humanos (García García et al., 2025).

En general, la mayoría de los ensayos clínicos que se están realizando actualmente se basan en la inclusión de una nueva molécula o un nuevo fármaco a la terapia tradicional del PDAC y observar si aumenta la seguridad, la eficacia y la supervivencia del paciente frente a las terapias convencionales.

Fase	Terapia	Tipo PDAC	Estado	Entidad	Referencias
IV	Simbióticos, Probióticos.	Tumor resecable	Terminado 2024	Instituto de Investigación Theodor Bilharz	(Maher et al., 2024)
	Floxuridina y oxaliplatino	Tumor resecable	En reclutamiento	Universidad de Duke	(Duke University, 2025)
III	Daraxonrasib	Metástasis	En reclutamiento	Revolution Medicines	(Revolution Medicines, Inc., 2025) (Orlen et al., 2025)
	Quemliclustat	Metástasis	En reclutamiento	Arcus Biosciences	(Arcus Biosciences, Inc., 2025) (Piovesan et al., 2022)
	Immuncell-LC	Tumor resecable	En reclutamiento	GC Cell Corporation	(GC Cell Corporation, 2021) (Sharma & Schmidt-Wolf, 2021) (Ying Li et al., 2024)
II	Abemaciclib	Metástasis	Terminado en 2018	Eli Lilly and Company	(Eli Lilly and Company, 2019) (Dhir et al., 2019)
	Durvalumab, oleclumab	Tumor resecable	En reclutamiento	University Health Network	(Bendell et al., 2023) (University Health Network, Toronto, 2024)
I	HRS-4642, nimotuzumab	PDAC recurrente y metástasis	En reclutamiento	Hospital de China Occidental	(Cao, 2025) (Zhou et al., 2024) (Crombet Ramos et al., 2020)

Fase preclínica	ELOVL6	PDAC	En fase preclínicas	Hospital 12 de Octubre y Universidad Francisco de Vitoria	(García García et al., 2025)
-----------------	--------	------	---------------------	---	------------------------------

Tabla 2. Tabla resumen de varios ensayos clínicos del PDAC en diferentes fases. Figura de elaboración Propia.

5.3 ASOCIACIONES DE PACIENTES DE PDAC

Tradicionalmente, las Asociaciones de Pacientes de una enfermedad surgieron para proporcionar información tanto a sus pacientes como a sus familiares sobre dicha enfermedad, así como para dar apoyo emocional. Con el paso del tiempo han adquirido mayor cantidad de funciones, como defender sus derechos en la política sanitaria o empoderar al paciente, ayudándolo así en diferentes aspectos.

En los últimos años, esta tendencia se ha mantenido y, además, se ha observado como las asociaciones de pacientes están comenzando a cooperar con los laboratorios científicos en sus nuevas investigaciones, ya que son estas asociaciones las que conocen de primera mano las necesidades de los pacientes en el día a día y a futuro. De esta manera, los laboratorios sabrán cuales son las necesidades de estos pacientes y se podrán crear nuevos tratamientos lo más especializados y adaptados posibles a sus pacientes. Es por ello, que el trabajo conjunto de ambas entidades es muy importante e interesante, ya que va a proporcionar gran cantidad de beneficios sobre todo para el paciente. Además, la implicación de las asociaciones de pacientes en las investigaciones de nuevos tratamientos proporcionará mayor calidad humana a los laboratorios científicos, incrementando así la transparencia de sus procesos y mejorando la confianza de la población en ellos (Resell et al., 2024). En otro tipo de cáncer, el cáncer de esófago, se ha demostrado como la cohesión entre ambas entidades ha repercutido favorablemente en la investigación de nuevos tratamientos proporcionando varios beneficios para el paciente (Schandl et al., 2022).

Gracias a la labor de estas asociaciones de pacientes se aborda el tercer Objetivo de Desarrollo sostenible (ODS) llamado “Salud y Bienestar”, permitiendo una mejora en la salud y en los tratamientos de los pacientes, así como un aumento de calidad de vida de los mismos.

La investigación de nuevos diagnósticos y tratamientos del adenocarcinoma ductal pancreático se trata de un proceso complejo, que ofrecerá resultados sobre todo a medio y

largo plazo. Por ello, los laboratorios farmacéuticos y las diferentes industrias, aparte de estar abordando el tercer Objetivo de Desarrollo Sostenible al igual que las Asociaciones de Pacientes, se centran en los ODS 8, 9 y 12, es decir, “trabajo decente y crecimiento económico”, “industria, innovación e infraestructura” y “producción y consumo responsables”. Por un lado, los laboratorios proporcionarán puestos de empleo a los científicos involucrados por esta causa, suponiendo así un crecimiento económico en el país donde ejerza sus funciones, cumpliendo el ODS 8. Por otro lado, serán capaces de innovar en los diagnósticos y los tratamientos de esta enfermedad, abordando así el tercer y el noveno ODS. Finalmente, todos estos procesos y etapas que se produzcan para hallar un nuevo tratamiento cumplirán con el ODS 12, dado que, únicamente, se consumirán los recursos necesarios para ello, aprovechando y reutilizando los materiales que se puedan para otro tipo de investigaciones y produciendo los tratamientos necesarios para ese tipo de pacientes (Firth et al., 2023). Cabe destacar que en el cáncer de cabeza y cuello se está apostando también por involucrar a las asociaciones de pacientes para que se puedan realizar tratamientos de la manera más sostenible posible y en armonía con los ODS (Lawton et al., 2023).

Una vez producido el nuevo tratamiento o fármaco, las asociaciones de pacientes también intervienen de cierta manera en la regulación de sus precios ya que, generalmente, suelen ser caros e inaccesibles para gran parte de la población. Por ello, estas asociaciones intervienen también en el ODS 10, “reducción de las desigualdades”, para lograr así que el tratamiento llegué al máximo número de personas posibles independientemente de su poder adquisitivo (Tefferi et al., 2015). Además, en el cáncer de esófago aparte de reducir desigualdades de los pacientes, se incrementó la difusión de los resultados de la investigación creando repositorios sobre la supervivencia de estos pacientes, con el objetivo ser estudiadas y poder servir como experiencia para nuevos pacientes de esta enfermedad (Schandl et al., 2022).

6. CONCLUSIONES

Mediante la realización de esta revisión sistemática se puede concluir que se trata de una enfermedad que, actualmente, presenta un pronóstico poco esperanzador con una incidencia al alza. Como conclusiones a los objetivos se exponen las siguientes:

1. El diagnóstico del PDAC es tardío y repercute gravemente en el pronóstico de esta enfermedad. La clínica actual utiliza varios métodos diagnósticos mientras que en

investigación se encuentran varios biomarcadores de diferente naturaleza: proteicos (CA 19_9), genéticos (miR-100), celulares (CTC9), metabolómicos (hiperglucemia), inmunitarios (proteína C reactiva) o de tipo microbioma (*Fusobacterium*). Todos ellos presentan gran potencial de diagnóstico y se espera que se puedan utilizar a futuro.

2. Los tratamientos utilizados generalmente se centran en mejorar la supervivencia. Destaca el esquema FOLFORINOX y los fármacos gemcitabina, capecitabina y paclitaxel como tratamientos habituales. En fase clínicas y preclínicas se encuentran novedosos tratamientos prometedores que abarcan desde el uso de probióticos y nuevas moléculas en solitario, hasta el uso de estos nuevos fármacos junto con los procedimientos quimioterapéuticos habituales.
3. Las Asociaciones de Pacientes son responsables de mejorar la calidad de vida de estos pacientes al defenderlos en políticas sanitarias, informarlos sobre su patología o al ejercer presión en la regulación de precios de los nuevos tratamientos.
4. La producción de estos nuevos tratamientos se está realizando de la manera más eficiente posible, extrayendo el mayor potencial posible de los recursos y en armonía con varios Objetivos de Desarrollo Sostenible, cumpliendo los ODS 3, 8, 9, 10 y 12.

En resumen, teniendo en cuenta los avances, desafíos y recursos actuales, se espera que el pronóstico de esta enfermedad mejore a medio y largo plazo repercutiendo así en millones de personas afectadas en todo el mundo.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arcus Biosciences, Inc. (2025). A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter, Phase 3 Trial of Quemliclustat and Chemotherapy Versus Placebo and Chemotherapy in Patients With Treatment-Naive Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Clinical trial registration No. NCT06608927). *clinicaltrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06608927>
2. Atkinson, M. A., Campbell-Thompson, M., Kusmartseva, I., & Kaestner, K. H. (2020). Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia*, 63(10), 1966-1973. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05203-7>
3. Battini, S., Faitot, F., Imperiale, A., Cicek, A. E., Heimbürger, C., Averous, G., Bachellier, P., & Namer, I. J. (2017). Metabolomics approaches in pancreatic adenocarcinoma: Tumor metabolism profiling predicts clinical outcome of patients. *BMC Medicine*, 15, 56. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0810-z>
4. Bendell, J., LoRusso, P., Overman, M., Noonan, A. M., Kim, D.-W., Strickler, J. H., Kim, S.-W., Clarke, S., George, T. J., Grimison, P. S., Barve, M., Amin, M., Desai, J., Wise-Draper, T., Eck, S., Jiang, Y., Khan, A. A., Wu, Y., Martin, P., ... Patel, S. P. (2023). First-in-human study of oleclumab, a potent, selective anti-CD73 monoclonal antibody, alone or in combination with durvalumab in patients with advanced solid tumors. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*, 72(7), 2443-2458. <https://doi.org/10.1007/s00262-023-03430-6>
5. Cao, D. (2025). An Exploratory Clinical Study of HRS-4642 Combined with Nimotuzumab in the Treatment of Recurrent or Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Clinical trial registration No. NCT06773130). *clinicaltrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06773130>
6. Cercek, A., Boerner, T., Tan, B. R., Chou, J. F., Gönen, M., Boucher, T. M., Hauser, H. F., Do, R. K. G., Lowery, M. A., Harding, J. J., Varghese, A. M., Reidy-Lagunes, D., Saltz, L., Schultz, N., Kingham, T. P., D'Angelica, M. I., DeMatteo, R. P., Drebin, J. A., Allen, P. J., ... Jarnagin, W. R. (2020). Assessment of Hepatic Arterial Infusion of Floxuridine in Combination With Systemic Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncology*, 6(1), 60-67. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3718>
7. Chen, H., Ma, Y., Xu, J., Wang, W., Lu, H., Quan, C., Yang, F., Lu, Y., Wu, H., & Qiu, M. (2024). Circulating microbiome DNA as biomarkers for early diagnosis and recurrence of lung cancer. *Cell Reports. Medicine*, 5(4), 101499. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101499>
8. Chiorean, E. G., Picozzi, V., Li, C., Peeters, M., Maurel, J., Singh, J., Golan, T., Blanc, J., Chapman, S. C., Hussain, A. M., Johnston, E. L., & Hochster, H. S. (2023). Efficacy and safety of abemaciclib alone and with PI3K/mTOR inhibitor LY3023414 or galunisertib versus chemotherapy in previously treated metastatic pancreatic adenocarcinoma: A randomized controlled trial. *Cancer Medicine*, 12(20), 20353-20364. <https://doi.org/10.1002/cam4.6621>
9. Crombet Ramos, T., Mestre Fernández, B., Mazorra Herrera, Z., & Iznaga Escobar, N. E. (2020). Nimotuzumab for Patients With Inoperable Cancer of the Head and Neck. *Frontiers in Oncology*, 10, 817. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00817>
10. de Jesus, V. H. F., Donadio, M. D. S., de Brito, Â. B. C., & Gentilli, A. C. (2024). A narrative review on rare types of pancreatic cancer: Should they be treated as pancreatic ductal adenocarcinomas? *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 16, 17588359241265213. <https://doi.org/10.1177/17588359241265213>
11. De Santis, M. C., Bockorny, B., Hirsch, E., Cappello, P., & Martini, M. (2024). Exploiting pancreatic cancer metabolism: Challenges and opportunities. *Trends in Molecular Medicine*, 30(6), 592-604. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.03.008>
12. Debernardi, S., Massat, N. J., Radon, T. P., Sangaralingam, A., Banissi, A., Ennis, D. P., Dowe, T., Chelala, C., Pereira, S. P., Kocher, H. M., Young, B. D., Bond-Smith, G., Hutchins, R., & Crnogorac-Jurcovic, T. (2015). Noninvasive urinary miRNA biomarkers for early detection of pancreatic adenocarcinoma. *American Journal of Cancer Research*, 5(11), 3455-3466.

13. Dhir, T., Schultz, C. W., Jain, A., Brown, S. Z., Haber, A., Goetz, A., Xi, C., Su, G. H., Xu, L., Posey, J., Jiang, W., Yeo, C. J., Golan, T., Pishvaian, M. J., & Brody, J. R. (2019). Abemaciclib is effective against pancreatic cancer cells and synergizes with HuR and YAP1 inhibition. *Molecular cancer research : MCR*, 17(10), 2029-2041. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0589>
14. Duke University. (2025). A Window-of-Opportunity Trial Using Neoadjuvant Hepatic Artery Chemotherapy for Patients With Localized Pancreas Cancer (Clinical trial registration No. NCT05634720). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05634720>
15. Eli Lilly and Company. (2019). An Adaptive, Open-Label, Randomized Phase 2 Study of Abemaciclib as a Monotherapy and in Combination With Other Agents Versus Choice of Standard of Care (Gemcitabine or Capecitabine) in Patients With Previously Treated Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Clinical trial registration No. NCT02981342). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02981342>
16. Farhangnia, P., Khorramdelazad, H., Nickho, H., & Delbandi, A.-A. (2024). Current and future immunotherapeutic approaches in pancreatic cancer treatment. *Journal of Hematology & Oncology*, 17(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01561-6>
17. Firth, I., Hitch, J., Henderson, N., & Cookson, G. (2023). Moving towards a more environmentally sustainable pharmaceutical industry: Recommendations for industry and the transition to green HTA. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 23(6), 591-595. <https://doi.org/10.1080/14737167.2023.2214730>
18. García García, A., Ferrer Aporta, M., Vallejo Palma, G., Giráldez Trujillo, A., Castillo-González, R., Calzón Lozano, D., Mora Perdiguero, A., Muñoz Velasco, R., Colina Castro, M., de Simone Benito, E., Torres-Ruiz, R., Rodríguez-Perales, S., Dehairs, J., Swinnen, J. V., Garcia-Cañaveras, J. C., Lahoz, A., Montalvo Quirós, S., del Pozo-Rojas, C., Luque Rioja, C., ... Sánchez-Arévalo Lobo, V. J. (2025). Targeting ELOVL6 to disrupt c-MYC driven lipid metabolism in pancreatic cancer enhances chemosensitivity. *Nature Communications*, 16, 1694. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56894-8>
19. GC Cell Corporation. (2021). An Open-label, Randomized, Multi-center, Parallel, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjuvant Immuncell-LC Therapy Combined With Gemcitabine Versus Adjuvant Gemcitabine Single Therapy After Resection in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Clinical trial registration No. NCT04969731). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04969731>
20. Giannis, D., Moris, D., & Barbas, A. S. (2021). Diagnostic, Predictive and Prognostic Molecular Biomarkers in Pancreatic Cancer: An Overview for Clinicians. *Cancers*, 13(5), 1071. <https://doi.org/10.3390/cancers13051071>
21. Giannis, D., Moris, D., Karachaliou, G. S., Tsilimigras, D., Karaolani, G., Papalampros, A., & Felekouras, E. (2020). Insulinomas: From diagnosis to treatment. A review of the literature. *Journal of B.U.ON.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 25(3), 1302-1314.
22. Gilead Sciences. (2025). A Phase II, Open-label, Platform Study, to Evaluate Immunotherapy-based Combinations in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Clinical trial registration No. NCT05676931). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05676931>
23. Goetz, M. P., Toi, M., Campone, M., Sohn, J., Paluch-Shimon, S., Huober, J., Park, I. H., Trédan, O., Chen, S.-C., Manso, L., Freedman, O. C., Garnica Jaliffe, G., Forrester, T., Frenzel, M., Barriga, S., Smith, I. C., Bourayou, N., & Di Leo, A. (2017). MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(32), 3638-3646. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>
24. Halbrook, C. J., Lyssiotis, C. A., Pasca di Magliano, M., & Maitra, A. (2023). Pancreatic Cancer: Advances and Challenges. *Cell*, 186(8), 1729-1754. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.014>
25. Herbst, R. S., Majem, M., Barlesi, F., Carcereny, E., Chu, Q., Monnet, I., Sanchez-Hernandez, A., Dakhil, S., Camidge, D. R., Winzer, L., Soo-Hoo, Y., Cooper, Z. A., Kumar, R., Bothos, J., Aggarwal, C., & Martinez-Marti, A. (2022). COAST: An Open-Label, Phase II, Multidrug Platform Study of Durvalumab Alone or in Combination With Oleclumab or Monalizumab in Patients With Unresectable, Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of*

- the American Society of Clinical Oncology, 40(29), 3383-3393. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00227>
26. Kane, L. E., Mellotte, G. S., Mylod, E., O'Brien, R. M., O'Connell, F., Buckley, C. E., Arlow, J., Nguyen, K., Mockler, D., Meade, A. D., Ryan, B. M., & Maher, S. G. (2022). Diagnostic Accuracy of Blood-based Biomarkers for Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Research Communications*, 2(10), 1229-1243. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-22-0190>
 27. Kelly, R. S., Vander Heiden, M. G., Giovannucci, E., & Mucci, L. A. (2016). Metabolomic Biomarkers of Prostate Cancer: Prediction, Diagnosis, Progression, Prognosis, and Recurrence. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 25(6), 887-906. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-1223>
 28. Khomiak, A., Brunner, M., Kordes, M., Lindblad, S., Miksch, R. C., Öhlund, D., & Regel, I. (2020). Recent Discoveries of Diagnostic, Prognostic and Predictive Biomarkers for Pancreatic Cancer. *Cancers*, 12(11), 3234. <https://doi.org/10.3390/cancers12113234>
 29. Kisiel, J. B., Raimondo, M., Taylor, W. R., Yab, T. C., Mahoney, D. W., Sun, Z., Middha, S., Baheti, S., Zou, H., Smyrk, T. C., Boardman, L. A., Petersen, G. M., & Ahlquist, D. A. (2015). New DNA Methylation Markers for Pancreatic Cancer: Discovery, Tissue Validation, and Pilot Testing in Pancreatic Juice. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 21(19), 4473-4481. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2469>
 30. Klein, A. P. (2021). Pancreatic cancer epidemiology: Understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 18(7), 493-502. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00457-x>
 31. Kolbeinsson, H. M., Chandana, S., Wright, G. P., & Chung, M. (2023). Pancreatic Cancer: A Review of Current Treatment and Novel Therapies. *Journal of Investigative Surgery: The Official Journal of the Academy of Surgical Research*, 36(1), 2129884. <https://doi.org/10.1080/08941939.2022.2129884>
 32. Kurnit, K. C., Fleming, G. F., & Lengyel, E. (2021). Updates and New Options in Advanced Epithelial Ovarian Cancer Treatment. *Obstetrics and Gynecology*, 137(1), 108-121. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004173>
 33. Lawton, M., Crane, J., Killen, V., & Patterson, J. M. (2023). Strategies for expanding patient and public involvement into under-served head and neck cancer communities. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 31(3), 180-184. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000899>
 34. Liu, Y., Lau, H. C.-H., Cheng, W. Y., & Yu, J. (2023). Gut Microbiome in Colorectal Cancer: Clinical Diagnosis and Treatment. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 21(1), 84-96. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2022.07.002>
 35. Maher, S., Elmeligy, H. A., Aboushousha, T., Helal, N. S., Ossama, Y., Rady, M., Hassan, A. M. A., & Kamel, M. (2024). Synergistic immunomodulatory effect of synbiotics pre- and postoperative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: A randomized controlled study. *Cancer Immunology, Immunotherapy : CII*, 73(6), 109. <https://doi.org/10.1007/s00262-024-03686-6>
 36. Masuda, N., Lee, S.-J., Ohtani, S., Im, Y.-H., Lee, E.-S., Yokota, I., Kuroi, K., Im, S.-A., Park, B.-W., Kim, S.-B., Yanagita, Y., Ohno, S., Takao, S., Aogi, K., Iwata, H., Jeong, J., Kim, A., Park, K.-H., Sasano, H., ... Toi, M. (2017). Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 376(22), 2147-2159. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>
 37. Mitsala, A., Tsalikidis, C., Pitiakoudis, M., Simopoulos, C., & Tsaroucha, A. K. (2021). Artificial Intelligence in Colorectal Cancer Screening, Diagnosis and Treatment. A New Era. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 28(3), 1581-1607. <https://doi.org/10.3390/curroncol28030149>
 38. Mitsuhashi, K., Noshio, K., Sukawa, Y., Matsunaga, Y., Ito, M., Kurihara, H., Kanno, S., Igarashi, H., Naito, T., Adachi, Y., Tachibana, M., Tanuma, T., Maguchi, H., Shinohara, T., Hasegawa, T., Imamura, M., Kimura, Y., Hirata, K., Maruyama, R., ... Shinomura, Y. (2015). Association of

- Fusobacterium species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. *Oncotarget*, 6(9), 7209-7220.
39. Murray, K., Oldfield, L., Stefanova, I., Gentiluomo, M., Aretini, P., O'Sullivan, R., Greenhalf, W., Paiella, S., Aoki, M. N., Pastore, A., Birch-Ford, J., Rao, B. H., Uysal-Onganer, P., Walsh, C. M., Hanna, G. B., Narang, J., Sharma, P., Campa, D., Rizzato, C., ... Costello, E. (2025). Biomarkers, omics and artificial intelligence for early detection of pancreatic cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 111, 76-88. <https://doi.org/10.1016/j.semcan.2025.02.009>
 40. Nikanjam, M., Kato, S., & Kurzrock, R. (2022). Liquid biopsy: Current technology and clinical applications. *Journal of Hematology & Oncology*, 15, 131. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01351-y>
 41. Norton, J. A., Foster, D. S., Ito, T., & Jensen, R. T. (2018). Gastrinomas: Medical or Surgical Treatment. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 47(3), 577-601. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.04.009>
 42. Orlen, M. I., Vostrejs, W. P., Sor, R., McDevitt, J. C., Kemp, S. B., Kim, I.-K., Kramer, A. B., Tovbis Shifrin, N., Markosyan, N., Clendenin, C., Singh, M., Quintana, E., Menard, M., Vonderheide, R. H., & Stanger, B. Z. (2025). T-cell dependency of tumor regressions and complete responses with RAS(ON) multi-selective inhibition in preclinical models of PDAC. *Cancer Discovery*. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-24-1475>
 43. Park, W., Chawla, A., & O'Reilly, E. M. (2021). Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA*, 326(9), 851-862. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13027>
 44. Pfister, C., Gravis, G., Fléchon, A., Chevreau, C., Mahammedi, H., Laguerre, B., Guillot, A., Joly, F., Soulié, M., Allory, Y., Harter, V., Culine, S., & VESPER Trial Investigators. (2022). Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(18), 2013-2022. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02051>
 45. Piovesan, D., Tan, J. B. L., Becker, A., Banuelos, J., Narasappa, N., DiRenzo, D., Zhang, K., Chen, A., Ginn, E., Udyavar, A. R., Yin, F., Paprcka, S. L., Purandare, B., Park, T. W., Kimura, N., Kalisiak, J., Young, S. W., Powers, J. P., Schindler, U., ... Walters, M. J. (2022). Targeting CD73 with AB680 (Quemliclustat), a Novel and Potent Small-Molecule CD73 Inhibitor, Restores Immune Functionality and Facilitates Antitumor Immunity. *Molecular Cancer Therapeutics*, 21(6), 948-959. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0802>
 46. Poulia, K. A., Sarantis, P., Antoniadou, D., Koustas, E., Papadimitropoulou, A., Papavassiliou, A. G., & Karamouzis, M. V. (2020). Pancreatic Cancer and Cachexia—Metabolic Mechanisms and Novel Insights. *Nutrients*, 12(6), 1543. <https://doi.org/10.3390/nu12061543>
 47. Prasoppokakorn, T., Tiyyarattanachai, T., Chaiteerakij, R., Decharatanachart, P., Mekaroonkamol, P., Ridditid, W., Kongkam, P., & Rerknimitr, R. (2021). Application of artificial intelligence for diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma by EUS: A systematic review and meta-analysis. *Endoscopic Ultrasound*, 11(1), 17-26. <https://doi.org/10.4103/EUS-D-20-00219>
 48. Qin, C., Yang, G., Yang, J., Ren, B., Wang, H., Chen, G., Zhao, F., You, L., Wang, W., & Zhao, Y. (2020). Metabolism of pancreatic cancer: Paving the way to better anticancer strategies. *Molecular Cancer*, 19, 50. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01169-7>
 49. Reese, K.-L., Pantel, K., & Smit, D. J. (2024). Multibiomarker panels in liquid biopsy for early detection of pancreatic cancer – a comprehensive review. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR*, 43, 250. <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03166-w>
 50. Ren, F., Fei, Q., Qiu, K., Zhang, Y., Zhang, H., & Sun, L. (2024). Liquid biopsy techniques and lung cancer: Diagnosis, monitoring and evaluation. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, 43(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03026-7>
 51. Resell, M., Stranden, M., Qvigstad, G., Chen, D., & Zhao, C.-M. (2024). Gaps between needs of patient and public involvement and interests of researchers on pancreatic cancer. *Patient Education and Counseling*, 120, 108125. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2023.108125>

52. Revolution Medicines, Inc. (2025). RASolute 302: A Phase 3 Multicenter, Open-label, Randomized Study of Daraxonrasib (RMC-6236) Versus Investigator's Choice of Standard of Care Therapy in Patients With Previously Treated Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) (Clinical trial registration No. NCT06625320). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06625320](https://clinicaltrials.gov/clinicaltrials.gov/study/NCT06625320)
53. Sah, R. P., Sharma, A., Nagpal, S., Patlolla, S. H., Sharma, A., Kandlakunta, H., Anani, V., Angom, R. S., Kamboj, A., Ahmed, N., Mohapatra, S., Vivekanandhan, S., Philbrick, K. A., Weston, A., Takahashi, N., Kirkland, J., Javeed, N., Matveyenko, A., Levy, M. J., ... Chari, S. T. (2019). Phases of Metabolic and Soft Tissue Changes in Months Preceding a Diagnosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 156(6), 1742-1752. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.039>
54. Sandru, F., Carsote, M., Albu, S. E., Valea, A., Petca, A., & Dumitrascu, M. C. (2020). Glucagonoma: From skin lesions to the neuroendocrine component (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(4), 3389-3393. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8966>
55. Schandl, A., Mälberg, K., Haglund, L., Arnberg, L., & Lagergren, P. (2022). Patient and public involvement in oesophageal cancer survivorship research. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 61(3), 371-377. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2021.2016950>
56. Schlick, K., Magnes, T., Huemer, F., Ratzinger, L., Weiss, L., Pichler, M., Melchardt, T., Greil, R., & Egle, A. (2019). C-Reactive Protein and Neutrophil/Lymphocytes Ratio: Prognostic Indicator for Doubling Overall Survival Prediction in Pancreatic Cancer Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 8(11), 1791. <https://doi.org/10.3390/jcm8111791>
57. Sempere, L. F., Azmi, A. S., & Moore, A. (2021). microRNA-based diagnostic and therapeutic applications in cancer medicine. *Wiley Interdisciplinary Reviews. RNA*, 12(6), e1662. <https://doi.org/10.1002/wrna.1662>
58. Sharma, A., & Schmidt-Wolf, I. G. H. (2021). 30 years of CIK cell therapy: Recapitulating the key breakthroughs and future perspective. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR*, 40, 388. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02184-2>
59. Sledge, G. W., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., Burdaeva, O., Okera, M., Masuda, N., Kaufman, P. A., Koh, H., Grischke, E.-M., Frenzel, M., Lin, Y., Barriga, S., Smith, I. C., Bourayou, N., & Llombart-Cussac, A. (2017). MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(25), 2875-2884. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585>
60. Sturm, N., Ettrich, T. J., & Perkhofer, L. (2022). The Impact of Biomarkers in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma on Diagnosis, Surveillance and Therapy. *Cancers*, 14(1), 217. <https://doi.org/10.3390/cancers14010217>
61. Taherian, M., Wang, H., & Wang, H. (2022). Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Molecular Pathology and Predictive Biomarkers. *Cells*, 11(19), 3068. <https://doi.org/10.3390/cells11193068>
62. Tefferi, A., Kantarjian, H., Rajkumar, S. V., Baker, L. H., Abkowitz, J. L., Adamson, J. W., Advani, R. H., Allison, J., Antman, K. H., Bast, R. C., Bennett, J. M., Benz, E. J., Berliner, N., Bertino, J., Bhatia, R., Bhatia, S., Bhojwani, D., Blanke, C. D., Bloomfield, C. D., ... LeMaistre, C. A. (2015). In Support of a Patient-Driven Initiative and Petition to Lower the High Price of Cancer Drugs. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(8), 996-1000. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.06.001>
63. Tortora, G. J., author. (2018). *Principios de Anatomía y Fisiología* (edsmp.978.6.07.854612.1). Medica Panamericana: Eureka. <http://www.medicapanamericana.com/VisorEbookV2/Ebook/9786078546121>
64. University Health Network, Toronto. (2024). Durvalumab and Oleclumab in Resectable PDAC: A Window of Opportunity Study (DORA Trial) (Clinical trial registration No. NCT06060405). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06060405](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06060405)
65. Veluswamy, R., Mack, P. C., Houldsworth, J., Elkhoully, E., & Hirsch, F. R. (2021). KRAS G12C-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Biology, Developmental Therapeutics, and Molecular Testing. *The*

Journal of Molecular Diagnostics: JMD, 23(5), 507-520.
<https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2021.02.002>

66. Verma, N., & Vinocha, A. (2023). Role of CA 19.9 and CEA in predicting diagnosis in hepatocellular carcinoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 19(5), 1356-1358.
https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_1280_21
67. Wo, J. Y., Clark, J. W., Eyer, C. E., Mino-Kenudson, M., Klemptner, S. J., Allen, J. N., Keane, F. K., Parikh, A. R., Roeland, E., Drapek, L. C., Ryan, D. P., Corcoran, R. B., Van Seventer, E., Fetter, I. J., Shahzade, H. A., Khandekar, M. J., Lanuti, M., Morse, C. R., Heist, R. S., ... Hong, T. S. (2021). Results and Molecular Correlates from a Pilot Study of Neoadjuvant Induction FOLFIRINOX Followed by Chemoradiation and Surgery for Gastroesophageal Adenocarcinomas. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 27(23), 6343-6353.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0331>
68. Wood, L. D., Canto, M. I., Jaffee, E. M., & Simeone, D. M. (2022). Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology*, 163(2), 386-402.e1.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.03.056>
69. Yang, B., Wang, J.-Q., Tan, Y., Yuan, R., Chen, Z.-S., & Zou, C. (2021). RNA methylation and cancer treatment. *Pharmacological Research*, 174, 105937. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105937>
70. Yang, J., Xu, R., Wang, C., Qiu, J., Ren, B., & You, L. (2021). Early screening and diagnosis strategies of pancreatic cancer: A comprehensive review. *Cancer Communications*, 41(12), 1257-1274.
<https://doi.org/10.1002/cac2.12204>
71. Ying Li, C. M., Li, R., Drew, P., Price, T., Smith, E., Maddern, G. J., Tomita, Y., & Fenix, K. (2024). Clinical application of cytokine-induced killer (CIK) cell therapy in colorectal cancer: Current strategies and future challenges. *Cancer Treatment Reviews*, 122, 102665.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102665>
72. Zheng, D.-W., Li, R.-Q., An, J.-X., Xie, T.-Q., Han, Z.-Y., Xu, R., Fang, Y., & Zhang, X.-Z. (2020). Prebiotics-Encapsulated Probiotic Spores Regulate Gut Microbiota and Suppress Colon Cancer. *Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla.)*, 32(45), e2004529.
<https://doi.org/10.1002/adma.202004529>
73. Zhou, C., Li, C., Luo, L., Li, X., Jia, K., He, N., Mao, S., Wang, W., Shao, C., Liu, X., Huang, K., Yu, Y., Cai, X., Chen, Y., Dai, Z., Li, W., Yu, J., Li, J., Shen, F., ... Ren, S. (2024). Anti-tumor efficacy of HRS-4642 and its potential combination with proteasome inhibition in KRAS G12D-mutant cancer. *Cancer Cell*, 42(7), 1286-1300.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.06.001>
74. Zhu, G., Pei, L., Xia, H., Tang, Q., & Bi, F. (2021). Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Molecular Cancer*, 20(1), 143.
<https://doi.org/10.1186/s12943-021-01441-4>