



FARMACOTERAPIA DEL CÁNCER DE INTESTINO DELGADO

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

PAULA MORENO BLANCO



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

FARMACOTERAPIA DEL CÁNCER DE INTESTINO DELGADO

ALUMNA: PAULA MORENO BLANCO

TUTOR: MIGUEL LÓPEZ LÁZARO

FACULTAD DE FARMACIA, SEVILLA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Sevilla, julio 2022

RESUMEN

Los adenocarcinomas de intestino delgado son tumores poco frecuentes del tracto gastrointestinal, de mal pronóstico, que, debido a la presentación de síntomas inespecíficos y la ausencia de métodos de detección efectivos, se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad. Surgen principalmente en el duodeno y la incidencia es mayor en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales, poliposis adenomatosa familiar y síndrome de Lynch. Aun representando la mayor parte del tracto digestivo en longitud y superficie, la incidencia de este tipo de cáncer es 50 veces menor que la del cáncer colorrectal.

La farmacoterapia del cáncer de intestino delgado es muy compleja y evoluciona constantemente, por lo que el objetivo del trabajo ha sido realizar una actualización de los fármacos utilizados en este tipo de cáncer y cómo se emplean. La extirpación quirúrgica es el tratamiento curativo de elección cuando la enfermedad es resecable. Buena parte de los pacientes pueden experimentar recaídas tras la cirugía, por lo que se recurre a quimioterapia adyuvante basada en fluoropirimidinas y platinos, como primera línea. En enfermedad metastásica, la quimioterapia sistémica basada en platinos y fluoropirimidinas, taxanos o irinotecán parecen ser las más efectivas. Los inhibidores de puntos de control inmunitarios han demostrado buenos resultados en pacientes con inestabilidad de microsatélites.

A pesar de que la farmacoterapia es el tratamiento de elección cuando el cáncer está en fase metastásica, este tipo de terapia no consigue detener la enfermedad en muchos pacientes, por lo que es importante ofrecerles la posibilidad de participar en ensayos clínicos. En algunos de ellos, el estudio del perfil genético del adenocarcinoma de intestino delgado puede conducir al desarrollo de terapias dirigidas e inmunoterapias más eficaces que las actuales.

Palabras clave: adenocarcinoma de intestino delgado, quimioterapia, terapia dirigida, inmunoterapia.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. Generalidades del cáncer.....	3
1.2. Generalidades del cáncer de intestino delgado.....	4
1.2.1. Etiología.....	5
1.2.2. Epidemiología.....	7
1.2.3. Pruebas diagnósticas.....	8
1.2.4. Estadios de la enfermedad.....	9
1.2.5. Tratamiento.....	10
2. OBJETIVOS.....	13
3. METODOLOGÍA.....	13
4. RESULTADOS.....	14
4.1. Quimioterapia.....	14
4.2. Terapias dirigidas.....	20
4.3. Inmunoterapias.....	22
4.4. Algoritmo para el tratamiento del adenocarcinoma de intestino delgado.....	24
4.5. Ensayos clínicos.....	26
5. DISCUSIÓN.....	29
6. CONCLUSIONES.....	31
7. ABREVIATURAS.....	31
8. BIBLIOGRAFÍA.....	33

1. INTRODUCCIÓN

1.1. GENERALIDADES DEL CÁNCER

Las células del cuerpo humano, en condiciones normales, se multiplican por división celular según los requerimientos del organismo, formando células nuevas sanas. Cuando estas se dañan o envejecen, mueren y son reemplazadas por otras. Pero puede ocurrir que las células que han sufrido daños se dividan sin recibir las señales que indiquen que deben hacerlo, evitando además las señales de apoptosis o muerte celular programada. Esto da lugar a la formación de tumores malignos cancerosos, que se pueden extender a otras zonas del organismo e incluso aparecer de nuevo tras haber sido extirpados; o bien, tumores benignos no cancerosos, que no se diseminan, y cuando se eliminan, no vuelven a aparecer.

Por otra parte, las células cancerosas se van a ir multiplicando e invadiendo áreas tanto cercanas a la zona del tumor (infiltración), como más lejanas (metástasis), impidiendo el funcionamiento normal de células y tejidos sanos. Además, van a evadir la acción del sistema inmune, impidiendo así la destrucción de estas células tumorales.

Otro de los mecanismos patológicos del cáncer se basa en hacer crecer vasos sanguíneos en las áreas cancerosas (angiogénesis), aumentando el flujo de nutrientes y oxígeno, permitiendo una rápida multiplicación.

El cáncer es una enfermedad genética producida por alteraciones en fragmentos de ADN encargados de controlar la formación y posterior multiplicación celular. Algunos factores de riesgo que predisponen a la aparición de alteraciones en genes y formación de células tumorales son sustancias químicas y ciertas radiaciones, que pueden provocar daños en el ADN (cambios somáticos); herencia de genes anormales de padres a hijos (si están en células germinativas) o fallos en la división celular.

Las alteraciones genéticas pueden aparecer en protooncogenes, es decir, genes no alterados encargados del funcionamiento normal de la célula en cuanto a multiplicación y supervivencia. Si se produce la mutación, se transforman en oncogenes cancerosos, responsables de la supervivencia de las células envejecidas o dañadas que deberían morir. También los genes supresores de tumores pueden estar alterados, por lo tanto, las células que contengan esta mutación van a multiplicarse de forma descontrolada. Por último, algunas células pueden tener dañados los genes de reparación del ADN, que se suelen

presentar junto a mutaciones en otros genes y alteraciones en cromosomas, que aparecen con fragmentos que faltan o que están repetidos.

El conocimiento de estos mecanismos celulares anormales, sirven como diana de ciertas terapias anticancerosas, que tienen como objetivo evitar el crecimiento y multiplicación de las células tumorales (National Cancer Institute, 2021c).

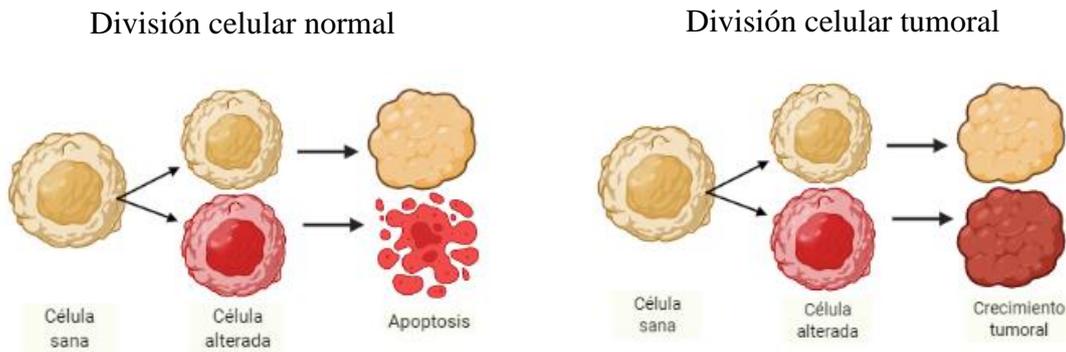


Figura 1. Diferencia entre la división celular normal y la división de células tumorales (Imágenes de creación propia en BioRender.com).

1.2. GENERALIDADES DEL CÁNCER DE INTESTINO DELGADO

El intestino delgado es un órgano del tracto digestivo que comienza en el píloro y llega hasta la válvula ileocecal, donde empieza el intestino grueso. Su longitud promedio es de 6-7 metros, se divide en tres partes: duodeno, yeyuno e íleon (AECC, 2021). A pesar de que el intestino delgado representa el 75% de la longitud y el 90% de la superficie del tracto digestivo, la incidencia de adenocarcinoma en este órgano es muy baja, 50 veces menor que el cáncer de colon. La presencia de tejido linfóide, que proporciona mayor inmunidad en la mucosa y el rápido tránsito de los agentes cancerígenos presentes en la dieta a través del intestino delgado, pueden estar relacionados con la baja incidencia de esta enfermedad (Overman, 2013).

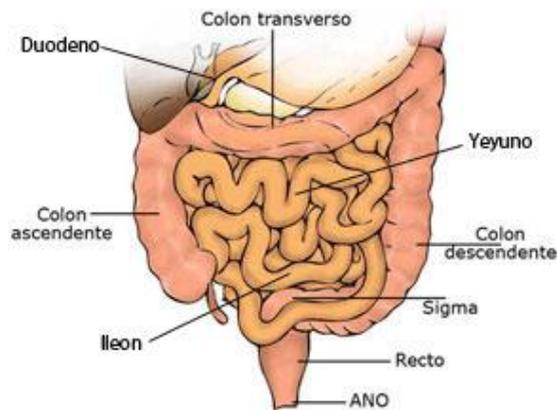


Figura 2. Anatomía del intestino (Figura tomada de AECC, 2021).

Los tipos de cáncer más comunes originados en el intestino delgado son los adenocarcinomas, tumores neuroendocrinos, tumores del estroma gastrointestinal y linfomas, siendo el primer tipo los de mayor incidencia y sobre el que se desarrollará el trabajo. Estos tipos de cáncer suelen iniciarse en duodeno, las manifestaciones clínicas no son específicas y su baja incidencia, menor del 3% respecto al resto de tumores digestivos, hace difícil su detección, por lo que es común que se diagnostique en etapas avanzadas de la enfermedad. La tasa de supervivencia general a los 5 años se encuentra entre el 20 y 50% (Zhang et al., 2017; NCCN, 2021).

La sintomatología de este tipo de cáncer aparece en una fase ya avanzada y los síntomas que presenta el paciente son inespecíficos. Entre ellos destacan, de mayor a menor frecuencia: dolor abdominal intermitente y cólico (44-90% de casos), que suele aparecer cuando el tumor se localiza en el íleon; pérdida de peso (24-44%), náuseas y vómitos (17-64%), cuando el tumor está en el duodeno; hemorragia digestiva, que puede presentarse como anemia crónica en el caso de que se pierda poca sangre (23-41%); obstrucción intestinal (22-26%) y perforación abdominal (6-9%) (AECC, 2021).

1.2.1. Etiología

Se han establecido una serie de factores relacionados con el estilo de vida que pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de intestino delgado, destacando el consumo de alcohol, de tabaco, la obesidad y ciertos factores dietéticos: la ingesta frecuente de carnes rojas y alimentos ricos en aminas aromáticas heterocíclicas como el tocino, carnes o pescados asados y ahumados (Bennett et al., 2015).

Además, la enfermedad inflamatoria intestinal, (la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa), y la enfermedad celíaca son patologías que parecen estar relacionadas con el aumento del riesgo de padecer este tipo de cáncer (NCCN, 2021).

Por otro lado, algunos síndromes genéticos familiares aumentan la probabilidad de desarrollar adenocarcinoma de intestino delgado:

- **Poliposis adenomatosa familiar:** Es una enfermedad autosómica dominante en la que aparece una mutación en el gen APC (poliposis coli adenomatosa) de células germinales, que va a dar lugar al desarrollo de gran cantidad de pólipos adenomatosos en el intestino grueso; la presencia de esta mutación predispone al paciente a desarrollar cáncer de intestino delgado. El riesgo de por vida de aparición de este cáncer, concretamente en duodeno, en personas con poliposis oscila entre el 3% y 5% (NCCN, 2021).

APC actúa de forma normal uniéndose a catenina B y esta se degrada por fosforilación, pero si APC no es funcional, la catenina B ingresa en el núcleo e induce la transcripción de genes que promueven la proliferación celular. La mutación en este gen, también se relaciona con mutaciones en receptores tirosín quinasa que intervienen en el crecimiento celular, ERBB2/HER2 (gen Homólogo Viral de la Leucemia Eritroblástica Aviar V-Erb-2/ receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2), así como una proteína que se encarga de la degradación de la ciclina E por ubiquitinación, la FBXW7 (F-box and WD repeat domain-containing 7), aunque no se conoce el mecanismo (Chen y Vaccaro, 2018).

- **Síndrome de Peutz-Jeghers:** Se trata de una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la presencia de una mutación en el gen STK11 (serina/treonina quinasa 11) que dará lugar a la aparición, principalmente en yeyuno e íleon, de pólipos adenomatosos y hamartomatosos. Esta patología puede aumentar el riesgo de por vida del cáncer entre un 1,7% y 13% (NCCN, 2021).
- **Síndrome de Lynch o cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC):** Es una condición genética hereditaria causada por mutaciones en genes de reparación de errores de emparejamiento de ADN (MMR), que ocurre en la línea germinal. Concretamente, la mutación se da en los genes MLH1, MSH2, MSH6 y SPM2. El riesgo de por vida es del 4% en pacientes con esta enfermedad (NCCN, 2021). Este síndrome se caracteriza por la presencia de inestabilidad de

microsatélites (MSI) y/o la pérdida de expresión de la proteína MMR (Sánchez et al., 2021). MSI está relacionado número de bases repetidas en el ADN en un microsatélite de células tumorales, que es diferente al número que se heredó, probablemente causado por errores en la corrección durante la replicación celular (National Cancer Institute, 2021b).

1.2.2. Epidemiología

Teniendo en cuenta los factores de riesgo que intervienen en la aparición del cáncer de intestino delgado, los hombres tienen mayor tendencia al desarrollo de la enfermedad, respecto a las mujeres. El rango de edad en el que se suele diagnosticar la enfermedad oscila entre los 65 y 74 años, además, las tasas de mortalidad aumentan con la edad, siendo 72 años la edad media en la que ocurren estas muertes.

En Estados Unidos, el cáncer de intestino delgado representa el 0,6% de los nuevos casos de cáncer, siendo el número de nuevos casos recogidos durante el año 2021, 11.390, de ellos, 2.100 muertes fueron estimadas, el 0,3 % de todas las muertes por cáncer.

La tasa de casos nuevos de este tipo de cáncer ajustada por edad entre 2014-2018 fue de 2,4 por 100.000 habitantes; la tasa de mortalidad fue 0,3 por 100.000 habitantes durante 2015-2019, ajustadas también por edad. Estos parámetros se han mantenido más o menos constantes a lo largo del tiempo.

Por otro lado, el riesgo de por vida de desarrollar cáncer es del 0,3% y la prevalencia del cáncer de intestino delgado en 2018 en Estados Unidos es de 73.460 personas.

La supervivencia relativa a 5 años varía según el estadio del cáncer, siendo mayor cuando el tumor está localizado (84,2%). En enfermedad metastásica, la supervivencia relativa a los 5 años se reduce en un 42,4% (National Cancer Institute, 2021a).

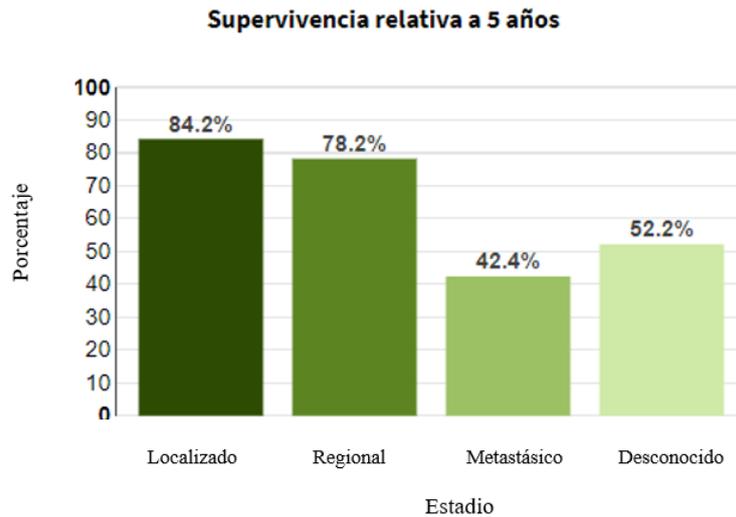


Figura 3. *Supervivencia relativa a 5 años en el cáncer de intestino delgado, según el estadio (Modificada de National Cancer Institute, 2021a).*

1.2.3. Pruebas diagnósticas

El diagnóstico del cáncer de intestino delgado incluye exámenes de imágenes, biopsia, conteo sanguíneo completo (CSC), evaluación de marcadores tumorales séricos como el antígeno carbohidrato 19-9 y el antígeno carcinoembrionario (CEA) y perfil químico. Según los antecedentes del paciente y el sitio en el que se encuentre localizado el tumor, pueden estar indicados estudios para enfermedad celíaca o la enfermedad inflamatoria intestinal.

Por otra parte, se recomienda realizar pruebas inmunohistoquímicas para evaluar la deficiencia en el sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR); o bien, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para detectar la inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H). El objetivo es identificar pacientes con riesgo de desarrollar cáncer de intestino asociado al síndrome de Lynch (NCCN, 2021).

Para la evaluación inicial y la estadificación del cáncer de intestino delgado por endoscopia e imagen, es recomendable hacer una esofagogastroduodenoscopia con ultrasonido endoscópico, que permite diferenciar lesiones duodenales de neoplasias pancreáticas, biliares o ampulares (NCCN, 2021). Con el empleo de esta técnica, se consigue examinar el revestimiento de estos órganos, pudiéndose incluso tomar muestras del tejido (MedlinePlus enciclopedia médica, 2022).

También pueden ser útiles la enteroscopia de doble balón en pacientes con estenosis de intestino delgado, permitiendo el avance a lo largo del intestino delgado; y la cápsula

endoscópica, esta última se emplea para examinar la mucosa del intestino delgado con más detalle, pero está contraindicado cuando haya estenosis u obstrucción (Pérez-Cuadrado y Esteban, 2008).

Con el objetivo de examinar la presencia de metástasis y la extensión del tumor, se puede recurrir a la tomografía computarizada (TAC o TC) de abdomen, pelvis y tórax con contrastes yodados, a excepción de la torácica, que no requiere contraste; Como alternativa si el tumor no se visualiza adecuadamente, estaría indicada la enteroclisia, que posibilita la detección de tumores con una sensibilidad del 85 al 95% y especificidad del 90 al 96%, así como la evaluación de la extensión del tumor y la metástasis (Zaanan et al., 2010). Si el contraste yodado está contraindicado, se podría realizar una resonancia magnética de abdomen o pelvis con gadolinio (NCCN, 2021).

1.2.4. Estadios de la enfermedad

La estadificación del cáncer de intestino delgado, al igual que cualquier tipo de cáncer, consiste en determinar el tamaño y la extensión del tumor, con el objetivo de conocer la gravedad y supervivencia, así como planificar el tratamiento más adecuado para cada paciente.

Según el sistema de estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y el International Union for Cancer Control, se indica con la letra T el tamaño y extensión del tumor primario; la N hace referencia a la extensión del cáncer que ha llegado a los ganglios o nódulos linfáticos, y la M indica si el cáncer se ha diseminado a otras zonas del organismo, produciendo metástasis.

Además, estas letras van seguidas de números para completar la información. Cuanto mayor sea la extensión del tumor primario, mayor será el número que acompaña a la T (National Cancer Institute, 2015).

- **TX:** no puede medirse el tumor primario.
- **T0:** no puede encontrarse el tumor primario.
- **Tis:** carcinoma in situ, es decir, que hay células anormales, pero no se han diseminado a tejido cercano.
- **T1:** el tumor invade la lámina propia o la submucosa; siendo el T1a el tumor que invade la lámina propia; T1b, si invade la submucosa.
- **T2:** invade la muscularis propia.

- **T3:** invade la muscularis hacia la subserosa o se extiende al tejido perimuscular no peritonizado, como el mesenterio (en caso de yeyuno o íleon), o retroperitoneo (en el caso del duodeno), con extensión de 2 cm.
- **T4:** atraviesa el peritoneo visceral o invade otras estructuras u otros órganos como asas del intestino delgado, mesenterio, retroperitoneo más de 2 cm, y/o la pared abdominal a través de la serosa. Para el duodeno, solo incluye invasión del páncreas (Zaanan et al., 2010; NCCN,2021).

En cuanto a la extensión a los ganglios linfáticos regionales, indicado con la letra N, cuanto mayor es el número de ganglios afectados, mayor número se le asigna a la N.

- **NX:** no se puede evaluar si ha llegado a los ganglios linfáticos.
- **N0:** no hay metástasis a los ganglios linfáticos.
- **N1:** hay metástasis en uno o dos ganglios linfáticos.
- **N2:** hay metástasis en tres o más ganglios linfáticos (Zaanan et al., 2010; NCCN, 2021).

Por último, para indicar si el tumor se ha diseminado hacia otros órganos del cuerpo:

- **M0:** No hay metástasis a distancia.
- **M1:** Sí existe metástasis hacia otros órganos (Zaanan et al., 2010; NCCN, 2021).

Además, una vez recopilada la información sobre el tamaño y diseminación del tumor, se determina el estadio del cáncer de intestino delgado que padece el paciente.

Estadio	Tumor	Nódulo	Metástasis
0	Tis	N0	M0
I	T1-T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1	M0
IIIB	T3-T4	N2	M0
IIIC	Todo T	N2	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 1. Estadificación del adenocarcinoma de intestino delgado según la clasificación TNM. Modificada de Locher et al., 2018.

1.2.5. Tratamiento

- **Enfermedad resecable localizada:**

El tratamiento curativo de elección para el adenocarcinoma de intestino delgado localizado, en estadios I-III, es decir, no metastásico, consiste en un tratamiento quirúrgico por resección del tumor y extirpación de los ganglios linfáticos regionales. El tipo de resección va a ser diferente según el lugar en el que se localice el tumor. La resección segmentaria (extirpación de una parte de un órgano) con linfadenectomía (extirpación de ganglios linfáticos) y anastomosis, es decir, conectar los segmentos sanos yeyuno-yeyunal o íleo-ileal, es la elección para yeyuno e íleon (Locher et al., 2018; NCCN, 2021).

En el duodeno, la técnica utilizada es la duodenopancreatectomía cefálica o procedimiento de whipple, en el cual se procede a extirpar la cabeza del páncreas, vesícula biliar, colédoco, duodeno y parte del yeyuno, con posterior unión de los órganos restantes (Changazi et al., 2020). Además, se realiza linfadenectomía regional. La resección duodenal segmentaria también es posible en tumores proximales y distales (Locher et al., 2018; NCCN, 2021).

En caso de que se infiltre en órganos adyacentes y sea posible la resección, se recomienda la extirpación en bloque (Ruiz-Tovar et al., 2009).

Es frecuente que tras la resección del tumor aparezcan recaídas, el 40% de los pacientes vuelven a padecer la enfermedad después haber sido intervenidos quirúrgicamente (Locher et al., 2018), por ello, se están llevando a cabo ensayos clínicos con el objetivo de evaluar la efectividad de la quimioterapia como adyuvante.

Es el caso del ensayo BALLAD, que actualmente se encuentra en fase III, en el que se investiga la efectividad de la terapia 5-fluorouracilo/leucovorina (5-FU/LV) o 5-fluorouracilo/leucovorina junto a oxaliplatino (terapia FOLFOX) tras la resección, para pacientes en estadios I-III. Los datos obtenidos de algunos estudios muestran un beneficio de este tipo de terapia, otros recogen datos no significativos e incluso, sin beneficios. También se evaluó la quimiorradioterapia adyuvante, pero no hubo mejora en la supervivencia respecto a los que recibieron quimioterapia (NCCN, 2021).

El tratamiento quirúrgico será la elección cuando la enfermedad sea resecable y las opciones de quimioterapia adyuvante serán distintas según el estadio del tumor:

- **Estadio I:** Solo cirugía y posterior observación (Locher et al., 2018).

- **Estadio II:** Solo cirugía. Posterior observación o 6 meses de tratamiento adyuvante con 5-FU/LV o capecitabina para estadio IIA. En estadio II generalmente y de forma opcional, se pueden administrar 6 meses de quimioterapia adyuvante con FOLFOX, CAPEOX (capecitabina y oxaliplatino), 5-fluorouracilo/leucovorina o capecitabina, en caso de tumores MMR o MSS y con características de alto riesgo, por ejemplo, en caso de que se encuentren en estadio T4, exista perforación en la zona del tumor, o si hay pocos ganglios linfáticos examinados (<5 para duodenal o <8 para tumor primario en yeyuno ileal) (NCCN, 2021).
- **Estadio III:** Cirugía. Opcional 6 meses de tratamiento adyuvante con FOLFOX, capecitabina más oxaliplatino (CAPEOX), 5-FU/LV o capecitabina. Tanto en estadio II como en el III, cuando el tumor está localizado en el duodeno, se puede emplear quimiorradicación junto a capecitabina o 5-fluorouracilo en infusión (NCCN, 2021).

- **Enfermedad no resecable o metastásica (estadio IV):**

La terapia neoadyuvante parece ser beneficiosa en aquellos pacientes que presentan cáncer de intestino delgado metastásico inoperable, pues se consigue mediante la quimioterapia neoadyuvante o la quimiorradioterapia convertir los tumores irresecables en resecables. La quimiorradioterapia puede considerarse en casos en los que, tras un ciclo de quimioterapia, los tumores sigan siendo inoperables. Si la enfermedad no se puede convertir en resecable, se puede recurrir a la quimioterapia paliativa o, si existe obstrucción en el intestino delgado, se pueden colocar stents. La diseminación de este tipo de cáncer ocurre de forma más frecuente en el hígado (metastesectomía) y en la cavidad peritoneal (carcinomatosis peritoneal) (NCCN, 2021).

La primera elección como terapia intensiva inicial en la enfermedad metastásica es la terapia FOLFOX, CAPEOX o FOLFOXIRI (esta última consiste en 5-fluorouracilo por infusión, leucovorina, oxaliplatino e irinotecán), además, se pueden combinar con bevacizumab. En el caso de pacientes que no son aptos para terapia intensiva, se podría usar la combinación de 5-fluorouracilo/leucovorina o capecitabina, con o sin bevacizumab (NCCN, 2021).

En cuanto a la segunda línea, para tumores que son dMMR o MSI-H, es recomendable la administración de inhibidores de puntos de control con inhibidores anti-PD-1 (proteína de muerte programada 1), que son pembrolizumab, nivolumab y dostarlimab. Nivolumab puede ir solo o combinado con un inhibidor anti-CTLA4 (antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos 4), el anticuerpo ipilimumab. En el caso de tumores pMMR/MSS, o aquellos que son refractarios a las terapias con inhibidores de puntos de control, pueden administrarse FOLFIRI (5-FU e irinotecán) o las quimioterapias basadas en taxanos, también como segunda elección (NCCN, 2021).

Como alternativa a otros tratamientos, puede usarse Larotectinib en cáncer metastásico con fusión del gen NTRK (gen receptor de tirosina quinasa neurotrófica) (NCCN, 2021). Por otro lado, la terapia anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos) no ha demostrado ser efectiva en este tipo de cáncer (Bhamidipati et al., 2021).

2. OBJETIVOS

El principal objetivo del trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la terapia farmacológica disponible actualmente en el adenocarcinoma de intestino delgado, así como los regímenes terapéuticos empleados.

- Conocer cuál es el tratamiento más adecuado según las características y estadio del tumor, además de comprender la posología, la forma de administración de los fármacos y regímenes utilizados.
- Recopilar información de ensayos clínicos sobre nuevos tratamientos que puedan ser empleados en esta enfermedad.

3. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de información en varias webs especializadas en el cáncer en general y en el cáncer de intestino delgado. Estas webs son: American Cancer Society, Instituto Nacional del Cáncer y Asociación Española Contra el Cáncer. Las estadísticas se recogieron de la web del Instituto Nacional del Cáncer. En cuanto a la información acerca de los medicamentos utilizados en la terapia anticancerosa, se obtuvo de la ficha técnica del Centro de Información de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Además, se consultó la guía actualizada de National Comprehensive Cancer Network y se revisaron los listados de referencias incluidos en ella.

Puesto que la actualización de estas guías no es total, también se llevaron a cabo revisiones de la bibliografía de los últimos 5 años en bases de datos como PubMed. Las palabras buscadas fueron (small bowel cancer) AND (therapy), que estuviesen incluidas en el título o en el “abstract”, obteniendo 18 resultados que fueron revisados. Del mismo modo, se realizó otra búsqueda de las palabras (small bowel adenocarcinoma) AND (therapy), la base de dato devolvió 46 artículos que fueron evaluados.

Para obtener información de nuevos fármacos sometidos a ensayos clínicos, se recurrió a la web del Instituto Nacional del Cáncer en su apartado de ensayos clínicos, buscando adenocarcinoma de intestino delgado.

4. RESULTADOS

4.1. QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia consiste en la administración de fármacos antineoplásicos, en monoterapia o combinados, con el objetivo de evitar el crecimiento y división de las células cancerosas, que tienen una velocidad de división más rápida que las células sanas, actuando preferentemente sobre las tumorales. Del mismo modo, actúan en células sanas de rápida división, tales como las células de la médula ósea, boca, tracto digestivo, órganos reproductores y folículos pilosos, produciendo las reacciones adversas comunes de la quimioterapia: caída del pelo, cansancio, anemia, náuseas y vómitos, estreñimiento, diarrea, cambios en el apetito y problemas de fertilidad, entre otros. Este tipo de tratamiento incluye fármacos citotóxicos (American Society of Clinical Oncology, 2018; American Cancer Society, 2019b).

El fármaco y la terapia más adecuada para el paciente, se seleccionará en función del tipo de cáncer y el estadio en el que se encuentre, la edad, su salud y los medicamentos, así como la presencia de patologías concomitantes o tratamientos quimioterápicos a los que se haya sometido con anterioridad. Este tipo de fármacos se administra en ciclos regulares, que consiste en una dosis determinada durante uno o varios días, seguido de unos días de descanso para que las células sanas se recuperen del daño producido por los antineoplásicos (American Cancer Society, 2019b).

A continuación, se describe brevemente la farmacología y los regímenes posológicos de los principales quimioterápicos utilizados en el cáncer de intestino delgado.

FLUOROPYRIMIDINAS

El 5-fluorouracilo y su profármaco oral, la capecitabina, son fluoropirimidinas, análogos del sustrato natural uracilo, es decir, un antimetabolito cuyo mecanismo de acción consiste en la conversión de 5-FU en fluorodesoxiuridina monofosfato, siendo este un inhibidor irreversible de la enzima timidilato sintetasa. Esta enzima interviene en la conversión de desoxiuridina monofosfato en desoxitimidina monofosfato, pirimidina necesaria para la síntesis de ADN. Cuando la timidilato sintetasa es inhibida, se forma un complejo inactivo entre 5-FU, la enzima y el folato (cofactor), provocando la acumulación de desoxiuridina y su incorporación al ADN, produciendo finalmente la muerte celular. La fluoropirimidina activa también puede incorporarse de forma incorrecta en el ADN y ARN de las células tumorales, con la consiguiente alteración de su funcionalidad. Las reacciones adversas más comunes en este tipo de fármacos incluyen cardiotoxicidad, diarrea, mielosupresión, ulceración de mucosas y una alteración dermatológica, el síndrome mano-pie (Wigle et al., 2019).

El fluorouracilo se administra por inyección intravenosa en bolo, perfusión o perfusión continua, y la dosis más utilizada varía entre los 200-600 mg/m² de superficie corporal, aunque en este tipo de cáncer puede llegar a usarse hasta 1200 mg/m² en algunos regímenes posológicos. Es común que el 5-FU se administre junto a leucovorina (ácido folínico), ya que va a aumentar la inhibición de la enzima timidilato sintetasa, y con ello, su efecto (CIMA, 2020). La dosis intravenosa administrada de la leucovorina variará según el régimen utilizado (CIMA, 2015).

En cuanto a la administración oral de capecitabina, cuando se combina con otros citotóxicos, la dosis habitual puede ser menor a 1250 mg/m² (CIMA, 2021).

Regímenes	Dosis	Ciclo
5-FU/ LV (adyuvante)	5-FU: 500 mg/m ² bolo IV (intravenoso) 1 h después de la leucovorina, 6 veces semanalmente. Leucovorina: 500 mg/m ² infusión IV continua 2 h, 6 veces semanalmente	Cada 8 semanas durante 4 ciclos. (6 meses de tratamiento)
5-FU/ LV bisemanal simplificada (adyuvante y metástasis)	Leucovorina: 400 mg/m ² IV el día 1 5-FU: bolo IV 400 mg/m ² y luego infusión continua 1200 mg/m ² /día durante 2 días (2400 mg/m ² durante 48h)	Cada 2 semanas

Capecitabina (adyuvante)	1000-1250 mg/m ² oral 2 veces/24 h, durante 14 días	Cada 3 semanas (6 meses de tratamiento)
Capecitabina (metástasis)	850-1250 mg/m ² oral 2 veces/24 h, durante 14 días	Cada 3 semanas
Capecitabina + radioterapia (adyuvante y metástasis)	825 mg/m ² oral 2 veces/24 h	Durante 5 semanas con radioterapia
5-FU + radioterapia (adyuvante y metástasis)	225 mg/m ² infusión durante 24 h	Durante 5 semanas con radioterapia
5-FU/ Leucovorina (metástasis)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leucovorina 500 mg/ m² IV durante 2 horas, días 1, 8, 15, 22, 29, 36; 5-FU: Bolo IV de 500 mg/ m² 1 hora después del inicio de leucovorina, días 1, 8, 15, 22, 29 y 36 2. Leucovorina 20 mg/ m² IV durante 2 horas el día 1; 5-FU 500 mg/ m² bolo IV 1 hora después del inicio de leucovorina 3. 5-FU 2600 mg/ m² infusión de 24 horas el día 1, leucovorina 500 mg/ m² durante 2 horas el día 1 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cada 2 semanas 2. Todas las semanas 3. Todas las semanas

Tabla 2. Regímenes posológicos recomendados por NCCN versión 2.2021 small bowel adenocarcinoma (NCCN, 2021).

PLATINOS

El oxaliplatino y el carboplatino son quimioterápicos derivados del platino, agentes alquilantes que inducen entrecruzamientos intracatenarios y enlaces cruzados entre las hebras de ADN, así como enlaces cruzados entre proteínas y ADN, causando la muerte de células tumorales; además, bloquean la síntesis de ARN mensajero al unirse a factores de transcripción e inhibir a la ARN polimerasa. El oxaliplatino se administra junto a 5-FU, ejerciendo así un efecto sinérgico inhibitorio sobre la timidilato sintetasa (Alcindor y Beauger, 2011).

Las reacciones adversas más comunes del oxaliplatino son: diarrea, náuseas, vómitos, mucositis, neuropatía periférica sensorial aguda, neutropenia y trombocitopenia, que se agravan y se hacen más frecuentes al administrar el fármaco junto a 5-FU (CIMA, 2019).

La perfusión se hace vía intravenosa y debe ser administrado antes del 5-FU. Las dosis intravenosas en dosis múltiples serán de 85 mg/ m² (cada dos semanas) o 130 mg/ m² (cada tres semanas) (CIMA, 2019).

En cuanto a las reacciones adversas más frecuentes del carboplatino, se encuentran los trastornos de la sangre, del sistema linfático y del inmunológico, neuropatía periférica, trastornos visuales, ototoxicidad, problemas cardiovasculares y respiratorios. La dosis recomendada por infusión intravenosa es de 400 mg/m² durante 15-60 minutos (CIMA, 2019).

Regímenes	Dosis	Ciclo
FOLFOX-6 (adyuvante y metástasis)	Leucovorina: Día 1: 400 mg/m ² intravenoso 5-FU: Día 1: 400 mg/m ² día 2: 1200 mg/m ² día 3: 1200 mg/m ² infusión continua Oxaliplatino: día 1: 85 mg/m ² intravenoso	Cada 2 semanas (6 meses de tratamiento)
FOLFOX-7 (metástasis)	Leucovorina: Día 1: 400 mg/m ² intravenoso 5-FU: 1200 mg/m ² infusión continua, 2 días Oxaliplatino: día 1: 85 mg/m ² intravenoso	Cada 2 semanas (6 meses de tratamiento)
CAPEOX (adyuvante y metástasis)	Oxaliplatino: Día 1: 130 mg/m ² Capecitabina 1000 mg/m ² IV, 2 veces/24h durante 14 días	Cada 3 semanas (6 meses de tratamiento)
Carboplatino + paclitaxel (metástasis)	Carboplatino: AUC 5 IV el día 1 Paclitaxel: 175 mg/ m ² IV el día 1	Cada 21 días

Tabla 3. Regímenes posológicos recomendados por NCCN versión 2.2021 small bowel adenocarcinoma (NCCN, 2021).

IRINOTECÁN

El irinotecán es un antineoplásico citotóxico derivado de la camptotecina, que se une junto a su metabolito activo SN-38 a la topoisomerasa I, evitando que la hebra de ADN que ha sido escindida para su desenrollamiento, se vuelvan a unir. Es decir, provoca un daño en el ADN que no puede ser reparado por algunas células cancerosas, causando su muerte (Kciuk et al., 2020).

Los efectos adversos más frecuentes son diarrea tardía (aparece pasadas las 24 horas después de la administración), neutropenia, anemia y trombocitopenia (CIMA, 2017).

Regímenes	Dosis	Ciclo
Irinotecán (metástasis)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 125 mg/ m² IV 30-90 minutos, día 1 y 8 2. 180 mg/ m² IV 30-90 minutos, día 1 3. 300-350 mg/ m² IV 30-90 minutos, día 1 	<ol style="list-style-type: none"> 1. cada 3 semanas 2. cada 2 semanas 3. cada 3 semanas
FOLFIRI (metástasis)	Irinotecán: 180 mg/ m ² IV 30-90 minutos, día 1 Leucovorina: infusión IV 400 mg/m ² día 1 5-FU: 400 mg/m ² bolo IV el día 1, 1200 mg/m ² día 2, 1200 mg/m ² día 3	Cada 2 semanas
FOLFOXIRI (metástasis)	Irinotecán 165 mg/ m ² IV día 1 Oxaliplatino 85 mg/ m ² IV día 1 Leucovorina 400 mg/m ² día 1 5-FU: 1200 mg/m ² /día, 2 días	Cada 2 semanas

Tabla 4. Regímenes posológicos recomendados por NCCN versión 2.2021 small bowel adenocarcinoma (NCCN, 2021).

TAXANOS

Los taxanos son quimioterápicos antimitóticos que promueven el ensamblaje de los microtúbulos formados por heterodímeros de tubulina α/β , pero, en etapas posteriores de la mitosis, van a estabilizar a los microtubos evitando que se despolimericen. Como consecuencia, se bloquea la mitosis y la división de las células cancerosas (Zhu y Chen, 2019).

El paclitaxel unido a nanopartículas de albúminas (nab-paclitaxel) consigue mejorar el potencial terapéutico y reducir la toxicidad del paclitaxel (Abu Samaan et al., 2019). Las reacciones adversas más frecuentes son la mielosupresión, trombocitopenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia y mialgia, hipersensibilidad, alopecia, entre otros (CIMA, 2020).

En cuanto al docetaxel, entre sus reacciones adversas más frecuentes destacan la neutropenia, reacciones gastrointestinales, hipersensibilidad, eritema, retención de líquidos, trastornos respiratorios (CIMA, 2020).

La quimioterapia basada en taxanos es considerada como segunda línea para el tratamiento de este tipo de cáncer. En un estudio retrospectivo de un solo centro se identificaron 20 pacientes tratados con taxanos, tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos. En el 30% de pacientes se observó respuesta, el 35 % mostró enfermedad estable y el 35% demostró progresión. La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 3,8 meses y supervivencia global fue de 10,7 meses (Aldrich et al., 2019).

Regímenes	Dosis	Ciclo
Nab-paclitaxel (metástasis)	20-260 mg/m ² IV	cada 21 días
Docetaxel (metástasis)	75-100 mg/m ² IV el día 1	cada 21 días
Paclitaxel (metástasis)	1. 135-250 mg/m ² IV el día 1 2. 80 mg/m ² IV 3. 80 mg/m ² IV los días 1, 8, 15	1. cada 21 días 2. semanal 3. cada 28 días

Tabla 5. Regímenes posológicos recomendados por NCCN versión 2.2021 small bowel adenocarcinoma (NCCN, 2021).

GEMCITABINA

La gemcitabina es un análogo de nucleósido de pirimidina, concretamente de la desoxicitidina, que va a inhibir competitivamente a la ADN polimerasa, evitando la síntesis de ADN. Además, se incorpora al él, conduciendo a la finalización de la cadena e impidiendo la reparación, dando lugar a la apoptosis de las células tumorales. Por otro lado, inhibe a la enzima ribonucleótido reductasa, por lo tanto, disminuye la síntesis de desoxirribonucleótidos que compiten con el fármaco para la síntesis de ADN (Mini et al., 2006).

La dosis habitual de gemcitabina oscila entre 1000 y 1250 mg/m² administrados en infusión intravenosa. Sus efectos adversos más frecuentes son, la presencia de leucocitos bajos, disnea, náuseas, vómitos, caída de cabello, sangre en orina, edema, problemas de hígado, síndrome pseudogripal, entre otros (CIMA, 2017).

Regímenes	Dosis	Ciclo
Gemcitabina + nabpaclitaxel (metástasis)	Gemcitabina: 1000 mg/m ² IV los días 1, 8, 15 Nabpaclitaxel: 125 mg/m ² IV los días 1, 8, 15	Cada 28 días
Gemcitabina + docetaxel (metástasis)	Gemcitabina: 1000 mg/m ² IV los días 1 y 8 Docetaxel: 75 mg/m ² IV el día 8	Cada 21 días
Gemcitabina + paclitaxel (metástasis)	Gemcitabina: 1000 mg/m ² IV los días 1, 8, 15 Paclitaxel: 110 mg/m ² los días 1, 8, 15	Cada 28 días
Gemcitabina + docetaxel + Capecitabina (metástasis)	Gemcitabina: 750 mg/m ² IV a razón de 10 mg/m ² /min, días 4 y 11 Docetaxel: 30 mg/m ² IV los días 4 y 11 Capecitabina: 750 mg/m ² dos veces al día durante 14 días	Cada 21 días, durante 2-6 ciclos

Tabla 6. Regímenes posológicos recomendados por NCCN versión 2.2021 small bowel adenocarcinoma (NCCN, 2021).

4.2. TERAPIAS DIRIGIDAS

El tratamiento basado en la terapia dirigida consiste en el uso de fármacos que actúan sobre dianas celulares específicas que promueven el crecimiento, la división y diseminación de las células tumorales. Estos blancos celulares pueden ser: proteínas que se producen en exceso en estas células, proteínas mutadas o que estén presentes en las células tumorales y no en las sanas, o bien, cambios genéticos en la célula cancerosa.

Existen varios tipos de terapia dirigida: los inhibidores de la angiogénesis inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos que nutren a las células cancerosas; los anticuerpos monoclonales, que pueden actuar como inmunoterapia activando al sistema inmune para que elimine las células cancerosas, o bien, pueden combinarse con toxinas, quimioterápicos o radiación, que actúan al unirse el anticuerpo a su receptor. También, los inhibidores de proteosomas interrumpen las funciones celulares provocando la apoptosis; e inhibidores de la transducción de señales de las células cancerosas (National Cancer Institute, 2018b; American Cancer Society, 2019c).

BEVACIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado cuya diana terapéutica es el factor de crecimiento endotelial vascular A VEGF-A, que no podrá unirse a su receptor. Al evitar esta unión, queda inhibido el crecimiento microvascular y la angiogénesis, impidiendo la proliferación de las células tumorales. La dosis de fármaco habitual oscila entre 5 mg y 15 mg/kg de peso corporal en ciclos de 14 o 21 días según el tipo de cáncer, administrados por perfusión intravenosa (Gerriets y Kasi, 2021).

Las reacciones adversas más graves son: perforaciones gastrointestinales, hemorragias, cáncer de pulmón no microcítico, tromboembolismo arterial. Los trastornos de sangre, hipersensibilidad, neuropatía sensorial periférica, trastornos metabólicos, entre otros efectos adversos, son los más frecuentes (CIMA, 2018).

Regímenes	Dosis	Ciclo
FOLFOX + bevacizumab (metástasis)	Bevacizumab 5 mg/kg IV, el día 1	Cada 2 semanas
FOLFOXIRI + bevacizumab (metástasis)	Bevacizumab 5 mg/kg IV, el día 1	Cada 2 semanas
CAPEOX + bevacizumab (metástasis)	Oxaliplatino 130 mg/m ² IV el día 1 Capecitabina 1000 mg/m ² dos veces al día durante 14 días Bevacizumab 7,5 mg/kg IV día 1	Cada 3 semanas

Tabla 7. Regímenes posológicos recomendados por NCCN versión 2.2021 small bowel adenocarcinoma (NCCN, 2021).

LAROTRECTINIB Y ENTRECTINIB

Larotrectinib es un fármaco de molécula pequeña que se administra como tratamiento en pacientes adultos y pediátricos con tumor localmente avanzado, metastásico o con posibilidad de que una resección provoque morbilidad. Deben ser positivos para la fusión del gen NTRK (receptor neurotrófico tirosín quinasa), detectada por métodos de secuenciación genética. Esta fusión se presenta en varios tipos de cánceres como el colorrectal, pulmón, tiroides, sarcoma, entre otros. Los genes NTRK tienden a intercambiar fragmentos con otros genes, codificando proteínas de fusión TRK (receptor de tropomiosina quinasa) A, B y C (National Cancer Institute, 2018a). En condiciones

fisiológicas, el ligando neurotrofina se une a su receptor TRK, activándose vías de señalización relacionadas con crecimiento y desarrollo celular. Larotrectinib va a inhibir selectivamente a estos receptores, evitando así la proliferación de las células tumorales (Federman y McDermott, 2019).

Se administra una dosis de 100 mg por vía oral, dos veces al día hasta que progrese la enfermedad o hasta que se produzca toxicidad inaceptable (CIMA, 2021). Parece un fármaco seguro, presenta pocos efectos secundarios al actuar sobre una diana muy concreta en las células cancerosas. Algunos de los efectos adversos que presenta son anemia e incremento de las concentraciones enzimáticas, que indica posible daño hepático (National Cancer Institute, 2020).

Del mismo modo, entrectinib es un potente inhibidor de TRKA, TRKB y TRKC indicado en monoterapia para pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos positivos en la fusión del gen NTRK, localmente avanzados, metastásicos, no aptos para resección quirúrgicas. La dosis recomendada en adultos es de 600 mg vía oral, una vez al día hasta que progrese la enfermedad o la toxicidad sea inaceptable. Entre sus reacciones adversas más frecuentes se encuentran infecciones pulmonares y urinarias, trastornos del sistema nervioso, de la sangre, del metabolismo, y de la visión (CIMA, 2021).

4.3. INMUNOTERAPIAS

El sistema inmunológico es capaz frenar el crecimiento células cancerosas y destruirlas, pero estas van a desarrollar estrategias encaminadas a evadir la respuesta inmune. La inmunoterapia es un tipo de terapia biológica que tiene como objetivo reforzar al sistema inmunitario y ayudarlo a detectar, destruir y frenar el crecimiento del tumor. Existen varios tipos de inmunoterapia: el uso de anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales, inmunoterapia basada en linfocitos T antitumorales, empleo de citoquinas, vacunas antitumorales, inmunomoduladores e inhibidores de puntos de control inmunitarios, siendo estos últimos los que se emplean en adenocarcinoma de intestino delgado (American Cancer Society, 2019b; National Cancer Institute, 2019).

- **Inhibidores de puntos de control inmunitario PD-1/PD-L1**

Los puntos de control inmunitario regulan negativamente la respuesta inmunitaria mediada por las células T antitumorales. Estas células reconocen al antígeno tumoral y producen citoquinas proinflamatorias, que estimulan la expresión del ligando PD-L1. Este

ligando se une a su receptor de muerte programada PD-1 expresado en el exterior de las células cancerosas, generando una señal inhibitoria en las células T antitumorales, evitando así que puedan actuar frente al cáncer. La terapia biológica basada en anticuerpos que bloqueen estos puntos de control consigue la activación del sistema inmune; Pembrolizumab, nivolumab y dostarlimab son anticuerpos monoclonales inmunoglobulina G4, con acción anti-PD-1, que bloquean la interacción entre el ligando y el receptor de muerte programada, consiguiendo así potenciar la respuesta inmunológica contra el tumor (Ribas y Wolchok, 2018).

Los tres fármacos se emplean en cáncer metastásico con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o con deficiencias del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR). Entre las reacciones adversas más graves de estos anticuerpos se encuentran las relacionadas con el sistema inmunitario (colitis, neumonitis, hepatitis, nefritis, endocrinopatías, erupciones) (CIMA 2021). En la tabla 8 se hace referencia a los regímenes posológicos empleados en el adenocarcinoma de intestino delgado dMMR/MSI-H.

Regímenes	Dosis	Ciclo
Pembrolizumab	1. 2 mg/kg IV 2. 200 mg IV 3. 400 mg IV	1. Cada 3 semanas 2. Cada 3 semanas 3. Cada 6 semanas
Nivolumab	1. 3 mg/kg IV 2. 240 mg IV 3. 480 mg IV	1. Cada 2 semanas 2. Cada 2 semanas 3. Cada 4 semanas
Dostarlimab	1. 500 mg IV 2. 4 dosis seguidas de 1000 mg IV	1. Cada 2 semanas 2. Cada 6 semanas

Tabla 8. Regímenes posológicos recomendados por NCCN versión 2.2021 small bowel adenocarcinoma (NCCN, 2021).

- **Inhibidores de puntos de control inmunitario CTLA-4**

La célula T antitumoral reconoce a la célula presentadora de antígeno en el ganglio linfático, y la proteína intracelular CTLA-4 se transloca a la membrana celular. Esta proteína se une a los mismos ligandos que el receptor CD28 (cúmulo de diferenciación 28), pero con mayor afinidad, secuestrando a los ligandos CD80/CD86 (cúmulo de diferenciación 80/86). Estos, a través de CD28 enviarían señales activadoras a las células T, por lo tanto, CTLA-4 actúa inhibiéndolas y evitando que los linfocitos T actúen contra

el tumor. Además, media las señales inhibitoras en la célula T, impidiendo su activación (Hargadon et al., 2018; Ribas y Wolchok, 2018). Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G1 humano, que además de bloquear las señales inhibitorias mediadas por CTLA-4, aumenta el número de células T efectoras que combaten contra el tumor (CIMA 2016).

Se administra junto a nivolumab como tratamiento de segunda línea para tumores dMMR/MSI-H avanzados. Las opciones de regímenes son: Nivolumab 3 mg/kg en infusión IV durante 30 minutos, e ipilimumab 1 mg/kg por infusión IV durante 30 minutos, cuatro dosis una vez cada 3 semanas. Después, cada 2 semanas nivolumab 3 mg/kg IV o nivolumab 240 mg IV (NCCN, 2021). Las reacciones adversas graves al administrarlo en combinación con nivolumab, están relacionadas con el sistema inmunitario, y, además, presentan efectos adversos cardiacos y pulmonares.

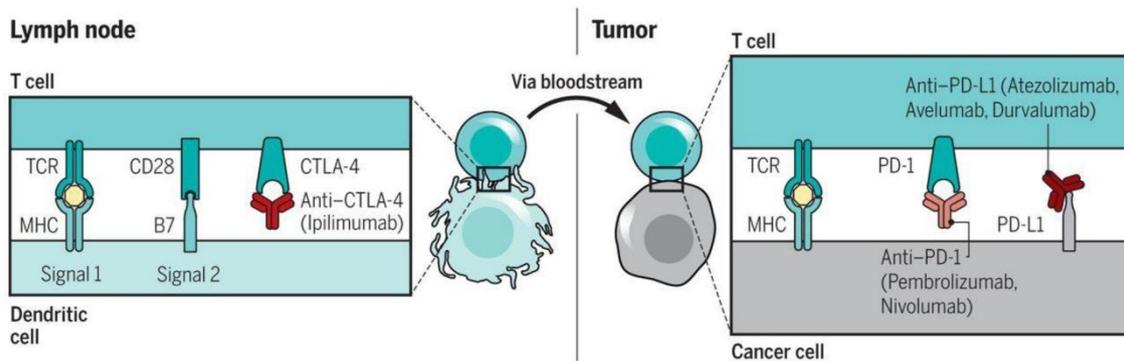


Figura 4. Bloqueo CTLA-4 y PD-1/L1 para inducir respuestas antitumorales. CTLA-4 es un regulador negativo de la activación de la célula T antitumoral en el ganglio linfático, tras reconocer a su antígeno tumoral presentado por la célula presentadora de antígenos. Este punto de control inmunológico de activación se puede bloquear con anticuerpos anti-CTLA-4. Tras la activación de las células T, circulan por el torrente sanguíneo para encontrar su antígeno afín en las células cancerosas. La activación del receptor de células T conduce a la expresión del receptor regulador negativo PD-1 y consiguiente producción de interferón-gamma, cuyo resultado es la expresión de PD-L1, desactivando la función antitumoral de las células T. Esta interacción puede ser bloqueada por anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 (Ribas y Wolchok, 2018).

4.4. ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA DE INTESTINO DELGADO

En caso de que el tumor esté localizado en el duodeno, yeyuno o íleon:

- a) Enfermedad resecable:** Como primera opción se procede a la extirpación quirúrgica y posterior observación. Considerar tratamiento quimioterápico adyuvante en estadios II y III.
- Estadio II: 5-FU/leucovorina o capecitabina
 - Estadio III: FOLFOX o CAPEOX o quimiorradiación + capecitabina o 5-FU en infusión (quimiorradiación solo en tumores duodenales).
- b) Enfermedad localmente irresecable:** derivación paliativa o colocación de stent en caso de obstrucción intestinal. Considerar regímenes quimioterápicos FOLFOX, o CAPEOX o 5-FU/Leucovorina o capecitabina o FOLFOXIRI. Posibilidad de quimiorradiación + capecitabina o 5-FU en infusión (quimiorradiación solo en tumores duodenales).

Si la enfermedad se ha diseminado hacia otros órganos:

- a) Enfermedad metastásica:**
- FOLFOX o CAPEOX o FOLFOXIRI con o sin bevacizumab primera línea en enfermedad avanzada, como terapia inicial intensiva en pacientes apropiados para ella.
 - En caso de no ser aptos para terapia intensiva, se emplea la combinación de 5-FU/LV o capecitabina, con o sin bevacizumab.

La terapia CAPEOX y FOLFOX fueron evaluadas en ensayos clínicos distintos, ambos en fase II, en pacientes con adenocarcinoma de intestino delgado avanzado. Obtuvieron como resultado una tasa de respuesta objetiva (ORR) cercana al 50% y una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de entre 5,9 y 17,3 meses, respectivamente. Otro ensayo clínico en el que se evaluó FOLFOXIRI también como primera línea, mostró una ORR de 37,5% y una SLP y SG de 8,9 y 13,4 meses. Además, en otro ensayo en fase II, se demostró que la administración de estos fármacos con bevacizumab dio resultados favorables sin mostrar toxicidad adicional (NCCN, 2021).

- FOLFIRI o taxanos (nab-paclitaxel) como segunda línea para enfermedad avanzada tras haber recibido terapia basada en platinos. Primera línea si están contraindicados los platinos.
- FOLFOX o irinotecán, con apoyo de taxanos como segunda línea, si no son apropiados para la terapia intensiva anterior.

Un estudio multicéntrico retrospectivo evaluó el régimen FOLFIRI como segunda línea, tras haber recibido terapia basada en platino. La ORR fue del 20% y la tasa de control de la enfermedad, del 52%. SLP y SG fueron de 3,2 y 10,5 meses.

Por otro lado, una revisión retrospectiva de un centro informó que el 30% de 20 pacientes que recibieron terapia con taxanos, mostraron respuesta a la enfermedad, el 35% enfermedad estable y el 35% progresión. La SLP y SG fueron de 3,8 y 10,7 meses (NCCN, 2021).

- Inhibidores de puntos de control inmunitarios: pembrolizumab o nivolumab (solo o con ipilimumab) o dostarlimab para tumores dMMR/MSI-H.

Pembrolizumab se evaluó en un estudio en fase II, en el que una de las cohortes incluyó cáncer no colorrectal dMMR. Obtuvieron una ORR del 71% y SLP del 67%. En una de las cohortes de otro ensayo en fase II, se evaluó la administración de nivolumab con o sin ipilimumab en pacientes dMMR con cáncer colorrectal. La ORR fue de 31,1% y se consiguió controlar la enfermedad durante 12 semanas en el 69% de casos. La SLP y la SF fueron del 50% y 73% (NCCN, 2021).

- Larotrectinib en tumores sólidos metastásicos con fusión NTRK sin alternativas satisfactorias

Un análisis combinado de tres estudios demostró que larotrectinib, administrado en pacientes con fusión NTRK tuvo como resultado una ORR del 80%, y que fue bien tolerado en la mayoría de los pacientes (NCCN, 2021).

4.5. ENSAYOS CLÍNICOS

En los ensayos clínicos se investigan experimentalmente nuevos tratamientos para el cáncer, permitiendo determinar la efectividad y seguridad de los mismos. La farmacoterapia existente no suele ser curativa para la mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica. Los ensayos clínicos suelen ofrecerse a aquellas personas cuyo cáncer progresa tras haber recibido terapias establecidas para su tipo de cáncer, con la esperanza de que los nuevos tratamientos (o las nuevas combinaciones de tratamientos existentes) consigan detener o curar la enfermedad. Son la clave para el avance científico, contribuyen al desarrollo de nuevos conocimientos sobre el cáncer y su detección, prevención, diagnóstico y tratamiento (American Cancer Society, 2020).

Algunos de los ensayos clínicos activos actualmente en los que se investiga acerca del tratamiento del adenocarcinoma de intestino delgado, están recogidos de la página web (ClinicalTrials.gov) y se detallan a continuación:

1. Ensayo clínico en fase II (ID: NCT04205968) en el que se evalúa la eficacia de ramucirumab, un anticuerpo monoclonal humano anti-VEGFR-2, con paclitaxel o el régimen FOLFIRI en cáncer avanzado de intestino delgado refractario. Sus objetivos principales consisten en determinar si se alcanza el umbral establecido para la supervivencia libre de progresión PFS al administrar esta terapia, y poder determinar el mejor régimen posológico. Participan 93 pacientes y se distribuyen al azar en dos grupos:
 - a) A un grupo se les administra ramucirumab intravenoso durante 30-60 minutos los días 1 y 15. Paclitaxel vía intravenosa los días 1, 8 y 15 durante 30 minutos. Los ciclos se repiten cada 28 días.
 - b) En el otro grupo, los pacientes reciben los días 1 y 15: irinotecán intravenoso durante 90 minutos, leucovorina intravenosa durante 2 horas, y fluorouracilo en bolo intravenoso. Además, los días 1-3, 15-17 reciben fluorouracilo por perfusión intravenosa durante 46-48 horas. Los ciclos se repiten cada 28 días.

A los pacientes se les hace un seguimiento cada 8 semanas una vez completado el tratamiento, hasta la progresión de la enfermedad. Cuando progresa, el seguimiento se realiza cada 6 meses durante 3 años, desde el registro.

2. Ensayo clínico en fase II (ID: NCT04111172) que investiga la eficacia, la seguridad y tolerabilidad, así como la respuesta de las células T tras la administración de la vacuna Adenovirus 5/F35-Guanilil Ciclasa Humana C-PADRE en adenocarcinomas del tracto digestivo. Esta vacuna estimula y entrena al sistema inmunitario para poder eliminar las células tumorales. El estudio incluye a sujetos con alto riesgo de cánceres del tracto digestivo, incluido el adenocarcinoma de intestino delgado después de la intervención quirúrgica y de haber sido tratados con la terapia estándar. Por asignación aleatoria, se distribuyen en tres grupos:
 - a) El primer día de las semanas 1,5 y 9 los pacientes reciben dosis bajas de la vacuna vía intramuscular.

- b) El primer día de las semanas 1,5 y 9 los pacientes reciben una dosis media de la vacuna vía intramuscular.
- c) El primer día de las semanas 1,5 y 9 los pacientes reciben dosis altas de la vacuna vía intramuscular.

La respuesta de las células T ante el antígeno guanilil ciclasa C se mide a las 13 semanas mediante un ensayo de punto inmunoabsorbente ligado a enzimas; así como la incidencia de los efectos adversos ligados a la vacuna.

3. Ensayo clínico en fase II (ID: NCT03000179) en el que participan 25 pacientes con adenocarcinoma de intestino delgado avanzado o metastásico. Se investiga la seguridad y eficacia de avelumab, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1, en monoterapia, administrado por infusión intravenosa tras recibir un pretratamiento con antagonistas H1 (antagonista de receptor histaminérgico 1) y paracetamol, una vez cada dos semanas. Este estudio tiene como objetivos identificar la actividad antitumoral del fármaco medida por la tasa de respuesta general en los pacientes, determinar el perfil de seguridad de avelumab, estudiar la supervivencia y duración de la respuesta del fármaco. Además, se evalúa la expresión tumoral PD-L1 y PD-1, el estado MSI, la infiltración linfocítica y la carga de mutaciones somáticas.
4. Ensayo clínico en fase II (ID: NCT00433550) en el que se evalúa la respuesta tumoral de la combinación de irinotecán, oxaliplatino y capecitabina como quimioterapia de primera línea en 33 pacientes con cáncer de intestino delgado recurrente o adenocarcinoma de intestino delgado. Otros de los objetivos del estudio consisten en evaluar la toxicidad de este régimen, obtener datos sobre la influencia de la enfermedad celiaca, la estabilidad de microsatélites o el sitio de origen del tumor en la respuesta. Se dividieron a los pacientes en tres grupos:
 - a) Los días 2-15, el grupo 1 recibe irinotecán vía intravenosa durante 90 minutos, oxaliplatino intravenoso durante 2 horas y capecitabina oral.
 - b) El grupo 2 recibe el tratamiento de la misma forma que el grupo 1, pero a dosis más bajas.
 - c) Las dosis de estos fármacos administradas en el grupo 3 son aún más bajas.

5. Ensayo clínico en fase III (BALLAD, ID: NCT02502370). Aún se está evaluando el beneficio y la supervivencia de la quimioterapia adyuvante administrada tras la resección quirúrgica en el tratamiento de adenocarcinoma de intestino delgado en estadios I-III. Los pacientes se asignan al brazo de observación o al de quimioterapia tras cirugía. A estos últimos, se les asigna aleatoriamente el brazo del tratamiento con fluoropirimidina sola o bien, con oxaliplatino.
- a) Un grupo comparador brazo A (grupo 1) en el que no se administra ningún quimioterápico.
 - b) Grupo experimental brazo B (grupo 1) que reciben terapia con 5-fluorouracilo y leucovorina.
 - c) Grupo comparador brazo C (grupo 2) que reciben 5-fluorouracilo y leucovorina.
 - d) Grupo experimental brazo D (grupo 2) donde se administra terapia FOLFOX.

Aquellos pacientes que junto a su oncólogo consideren que el beneficio de la quimioterapia es incierto, se incluirán en el brazo A, donde ningún fármaco es administrado. Si se cree que la quimioterapia adyuvante va a suponer un beneficio potencial, se realizará una aleatorización para incluirlos en un grupo donde se administre terapia con fluorouracilo o bien, el régimen FOLFOX. Por otro lado, aquellos pacientes que no den su consentimiento para ser aleatorizados, se les ofrecerá un registro para poder recopilar datos clinicopatológicos, demográficos y de supervivencia, pudiendo así obtener más información sobre este tipo de cáncer.

5. DISCUSIÓN

Las opciones de tratamiento sistémico, tanto adyuvante como paliativo, en el adenocarcinoma de intestino delgado, se extrapola de los estudios realizados sobre las estrategias utilizadas en el cáncer colorrectal, debido a la falta de datos del tratamiento de este tipo de cáncer (Gelsomino et al., 2022). Con el objetivo de mejorar el pronóstico del paciente, de recopilar más información sobre esta enfermedad y evaluar las posibilidades terapéuticas, en especial de las terapias dirigidas y la inmunoterapia, es importante la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos (Moati et al., 2022).

La toma de decisiones sobre el tratamiento más adecuado, que deben acordar paciente y oncólogo, va a depender de los tratamientos disponibles, la ubicación y estadio del tumor, valorándose las tasas de respuestas a esa terapia, es decir, el porcentaje de personas cuyo tumor ha disminuido de tamaño o desaparecido gracias a la administración de ese tratamiento. Por otro lado, debe considerarse la edad del paciente, la presencia de otras enfermedades y tratamientos, para evaluar el régimen que pueda ser mejor tolerado, comparando los posibles riesgos y beneficios (Chemocare, 2022).

En la práctica clínica, ante varias posibilidades terapéuticas, la selección del tratamiento es común que se haga en base a los datos de supervivencia de cada régimen. En cambio, la disminución de dosis o la suspensión del tratamiento, está normalmente condicionada por la aparición de efectos adversos. Además, se valoran los costes sanitarios asociados a cada tratamiento, así como la mejora de la calidad de vida del paciente. Es el caso de la capecitabina, administrada vía oral, frente al 5-FU intravenoso. El citostático oral presenta menor tasa de efectos adversos, lo que conlleva a una reducción del gasto sanitario asociado a la disminución de las estancias hospitalarias para recibir la quimioterapia, así como la menor demanda de fármacos para tratar las reacciones adversas. Por otro lado, la adición de bevacizumab a los regímenes FOLFIRI o FOLFOX durante ocho ciclos, incrementa el coste medio por paciente hasta 161.000 dólares en cáncer colorrectal avanzado, sin que suponga un importante aumento de la supervivencia. Aunque a menudo se les pide a los oncólogos que valoren si realmente los beneficios sobre la salud del paciente superan a los costes, la mayoría consideran que el precio del tratamiento no debe influir en la toma de decisiones, pues un aumento de dos meses de vida ya lo consideran suficiente (Jornet et al., 2011).

En etapas más avanzadas, se puede proceder a la evaluación de biomarcadores predictivos, buscando alteraciones específicas que permitan establecer una terapia más personalizada (Cordova-Delgado et al., 2021). Estos biomarcadores informan sobre la probabilidad de la respuesta del tumor al fármaco, facilitando la determinación del tratamiento y la posología más adecuada, además de predecir la toxicidad. Todo esto permite mejorar la calidad de vida del paciente y disminuir costes sanitarios (Molina Romero et al., 2019). La expresión inmunohistoquímica de VEGF-A puede servir como biomarcador molecular predictivo de la eficacia de la quimioterapia de primera línea que contiene bevacizumab, en pacientes con adenocarcinoma metastásico de duodeno y yeyuno (Amano et al., 2021). Actualmente, los únicos biomarcadores utilizados en

práctica clínica para dirigir el uso de fármacos anti-PD-1/PD-L1, son la expresión de PD-L1 y MSI/dMMR (inestabilidad de microsatélites/deficiencia reparación de errores del ADN) (Díaz-Carrasco et al., 2020).

6. CONCLUSIONES

- Son pocos los estudios existentes sobre la terapia farmacológica del adenocarcinoma de intestino delgado. Históricamente se ha recurrido al empleo del tratamiento establecido para el cáncer colorrectal. Por su proximidad anatómica al intestino grueso, suele tener un comportamiento clínico similar.
- En la enfermedad resecable, se procede a la extirpación quirúrgica. Los regímenes quimioterapéuticos recomendados para prevenir recaídas tras la resección se basan en fluoropirimidinas y platinos.
- En etapas más avanzadas se recurre a la quimioterapia sistémica basada en platinos y fluoropirimidinas, taxanos o irinotecán. Además, pueden emplearse anticuerpos monoclonales en terapias dirigidas e inmunoterapias.
- Se recomienda a los pacientes con adenocarcinoma de intestino delgado que no respondan a las terapias existentes, la inclusión en ensayos clínicos, con el objetivo de que los nuevos tratamientos eviten el avance del tumor y se consiga mejorar la supervivencia.

7. ABREVIATURAS

- 5-FU: 5-Fluorouracilo
- AECC: Asociación Española contra el cáncer
- AJCC: Joint Committee on Cancer
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- APC: Poliposis coli adenomatosa
- CAPEOX: Capecitabina y oxaliplatino
- CD28: Cúmulo de diferenciación 28

- CD80/CD86: Cúmulo de diferenciación 80/86
- CEA: Antígeno carcinoembrionario
- CIMA: Centro de información online de medicamentos de la AEMPS
- CSC: Conteo sanguíneo completo
- CTLA4: Antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos 4
- dMMR: Deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento
- EGFR: Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos
- ERBB2/HER2: Gen Homólogo Viral de la Leucemia Eritroblástica Aviar V-Erb-2/ receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2
- FBXW7: F-box and WD repeat domain-containing 7 (gen supresor de tumores)
- FOLFIRI: 5-Fluorouracilo e irinotecán
- FOLFOX: 5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino
- FOLFOXIRI: 5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino e irinotecán
- H1: Antagonista de receptor histaminérgico 1
- HNPCC: Cáncer colorrectal hereditario sin poliposis
- IV: Vía intravenosa
- LV: Leucovorina
- MLH1: mutL homolog 1
- MMR: Gen de reparación de errores de emparejamiento de ADN
- MSH2, MSH6: mutS homolog 2 y mutS homolog 6
- MSI-H: Inestabilidad de microsatélites alta
- MSS: Estabilidad de microsatélites
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network
- NTRK: Receptor de tirosina quinasa neurotrófica
- ORR: Tasa de respuesta objetiva

- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
- PD-1: Proteína de muerte programada 1
- PD-L1: Ligando de la proteína de muerte programada 1
- SG: Supervivencia global
- SLP: Supervivencia libre de progresión
- SPM2: Endonucleasa de reparación no coincidente
- STK11: Serina/treonina quinasa 11
- TAC: Tomografía computerizada
- TNM: Tumor-Nódulo-Metástasis
- TRK: Receptor de tropomiosina quinasa
- VEGF-A: Factor de crecimiento endotelial vascular A VEGF-A

8. BIBLIOGRAFÍA

- Abu Samaan TM, Samec M, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Paclitaxel's mechanistic and clinical effects on breast cancer. *Biomolecules*. 2019; 9(12): 789.
- AECC. Cáncer de intestino delgado. 2021 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en:
<https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-intestino-delgado>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea] [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Alcindor md T, Beauger N. Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. *Curr Oncol*. 2011; 18(1): 18-25.
- Aldrich JD, Raghav KPS, Varadhachary GR, Wolff RA, Overman MJ. Retrospective analysis of taxane-based therapy in small bowel adenocarcinoma. *The Oncologist*. 2019; 24(6): 384–6.
- Amano T, Iijima H, Shinzaki S, Tashiro T, Iwatani S, Tani M et al. Vascular endothelial growth factor-A is an Immunohistochemical biomarker for the

- efficacy of bevacizumab-containing chemotherapy for duodenal and jejunal adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2021; 21(1): 978.
- American Cancer Society. Cómo se usa la inmunoterapia para tratar el cáncer. 2019a [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/como-se-usa-la-inmunoterapia.html>
 - American Cancer Society. Cómo se usa la quimioterapia para tratar el cáncer. 2019b [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-la-quimioterapia-es-usada-para-tratar-el-cancer.html>
 - American Cancer Society. Cómo se usan las terapias dirigidas para tratar el cáncer. 2019c [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/terapia-dirigida/como-se-usa-la-terapia-dirigida.html>
 - American Cancer Society. Estudios clínicos. 2020 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/estudios-clinicos/lo-que-usted-necesita-saber.html>
 - American Society of Clinical Oncology. Qué es la quimioterapia. 2018 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atencion-del-cancer/como-se-trata-el-cancer/quimioterapia/qu%C3%A9-es-la-quimioterapia>
 - Bennett CM, Coleman HG, Veal PG, Cantwell MM, Lau CCL, Murray LJ. Lifestyle factors and small intestine adenocarcinoma risk: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2015; 39(3): 265–73.
 - Bhamidipati D, Colina A, Hwang H, Wang H, Katz M, Fournier K et al. Metastatic small bowel adenocarcinoma: role of metastasectomy and systemic chemotherapy. *ESMO Open*. 2021; 6 (3): 100132.
 - Changazi SH, Ahmed QA, Bhatti S, Siddique S, Abdul Raffay E, Farooka MW et al. Whipple procedure: a five-year clinical experience in tertiary care center. *Cureus*. 2020; 12(11): e11466.
 - Chemocare. ¿Cómo deciden los médicos qué fármacos de quimioterapia administrar? - Información de Quimioterapia [en línea]. 2022 [Consultado en abril

- 2022]. Disponible en: <https://chemocare.com/es/chemotherapy/what-is-chemotherapy/iquestcoacutemo-deciden-los.aspx>
- Chen EY, Vaccaro GM. Small bowel adenocarcinoma. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018; 31(5): 267-77.
 - Cordova-Delgado M, Pizarro G, Pinto MP, Herrera ME, Garrido M. Case report: molecular features and treatment options for small bowel adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2021; 11: 593561.
 - Díaz-Carrasco MS, González-Haba E, García-Soler JI, Espuny-Miró A. Predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors. *Farm Hosp.* 2020; 44(4): 141–8.
 - Federman N, McDermott R. Larotrectinib, a highly selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor for the treatment of TRK fusion cancer. *Expert Rev Clinical Pharmacol.* 2019; 12(10): 931–9.
 - Gelsomino F, Balsano R, de Lorenzo S, Garajová I. Small bowel adenocarcinoma: from molecular insights to clinical management. *Curr Oncol.* 2022; 29: 1223–36.
 - Gerriets V, Kasi A. Bevacizumab. StatPearls Publishing, 2021. [en línea] [consultado en marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482126/>
 - Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol.* 2018; 62: 29–39.
 - Jornet JEP, Carrera-Hueso FJ, Blesa JMG, Godoy MP. Aspectos farmacoeconómicos de los citostáticos orales. *Farm Hosp.* 2011; 35(2): 25–31.
 - Kciuk M, Marciniak B, Kontek R. Irinotecan—still an important player in cancer chemotherapy: A comprehensive overview. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(14): 1–21.
 - Locher C, Batumona B, Afchain P, Carrère N, Samalin E, Cellier C et al. Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Digest Liver Dis.* 2018; 50(1): 15–19.
 - MedlinePlus enciclopedia médica. Esofagogastroduodenoscopia – EGD. 2022 [en línea] [consultado en febrero 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003888.htm>
 - Mini E, Nobili S, Caciagli B, Landini I, Mazzei T. Cellular pharmacology of gemcitabine. *Ann Oncol.* 2006; 17(5): 7-12.

- Moati E, Overman MJ, Zaanan A. Therapeutic Strategies for Patients with Advanced Small Bowel Adenocarcinoma: Current Knowledge and Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(5): 1137.
- Molina Romero M, Laserna Mendieta EJ, Varo Sánchez GM, Alonso-Cerezo MC, Orera Clemente M. Oncología personalizada: principales biomarcadores en el pronóstico y tratamiento de tumores sólidos. *Rev Lab Clin*. 2019; 12(3): e1–e8.
- National Cancer Institute. Cáncer de intestino delgado (PDQ®)- Versión para profesionales de la salud. 2021a [en línea]. [Consultado en marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/intestino-delgado/pro>
- National Cancer Institute. Definición de fusión de gen NTRK. 2018a [en línea]. [Consultado en febrero 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/fusion-de-gen-ntrk>
- National Cancer Institute. Definición de MSI. 2021b [en línea]. [Consultado en febrero 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/msi>
- National Cancer Institute. Estadificación del cáncer. 2015 [en línea]. [Consultado en febrero 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>
- National Cancer Institute. Inmunoterapia para tratar el cáncer. 2019 [en línea]. [Consultado en febrero 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia#cmo-funciona-la-inmunoterapia-contra-el-cncernbsp>
- National Cancer Institute. ¿Qué es el cáncer? 2021c [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- National Cancer Institute. Sulfato de larotrectinib. 2020 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/larotrectinibulfate>
- National Cancer Institute. Terapias dirigidas contra el cáncer. 2018b [en línea]. [Consultado en febrero 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida/hoja-informativa-terapias-dirigidas#:~:text=de%20terapias%20dirigidas%3F-%C2%BFQu%C3%A9%20son%20las%20terapias%20dirigidas%20contra%20>

[el%20c%C3%A1ncer%3F,y%20la%20diseminaci%C3%B3n%20del%20c%C3%A1ncer.](#)

- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small bowel Adenocarcinoma. Version 2.2021. 2021. [Consultado febrero 2022]. Disponible en: <https://www.nccn.org/>
- Overman MJ. Rare but real: management of small bowel adenocarcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013; 189-93.
- Pérez-Cuadrado E, Esteban Delgado P. Enteroscopia de doble balón. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100(1): 57.
- Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018; 359(6382): 1350–5.
- Ruiz-Tovar J, Martínez-Molina E, Morales V, Sanjuanbenito A. Adenocarcinoma primario de intestino delgado. *Cir Esp*. 2009; 85(6): 354–9.
- Sánchez A, Bujanda L, Cuatrecasas M, Bofill A, Alvarez-Urturi C, Hernandez G et al. Identification of lynch syndrome carriers among patients with small bowel adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(24): 6378.
- Wigle TJ, Tsvetkova E v., Welch SA, Kim RB. DPYD and fluorouracil-based chemotherapy: Mini review and case report. *Pharmaceutics*. 2019; 11(5): 199
- Zaanan A, Afchain P, Carrere N, Aparicio T. Adénocarcinome de l'intestin grêle. *Gastroen Clin Biol*. 2010; 34:(6) 371–9.
- Zhang S, Zheng C, Chen Y, Xu Q, Ma J, Yuan W et al. Clinicopathologic features, surgical treatments, and outcomes of small bowel tumors: A retrospective study in China. *Int J Surg*. 2017; 43: 145–54.
- Zhu L, Chen L. Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy. *Cell Mol Biol Lett*. 2019; 24.