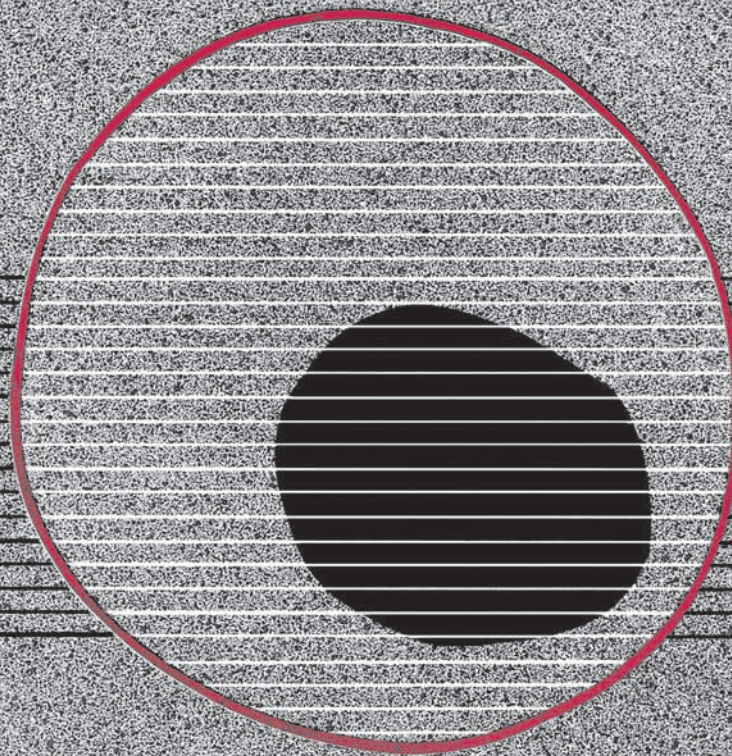


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO

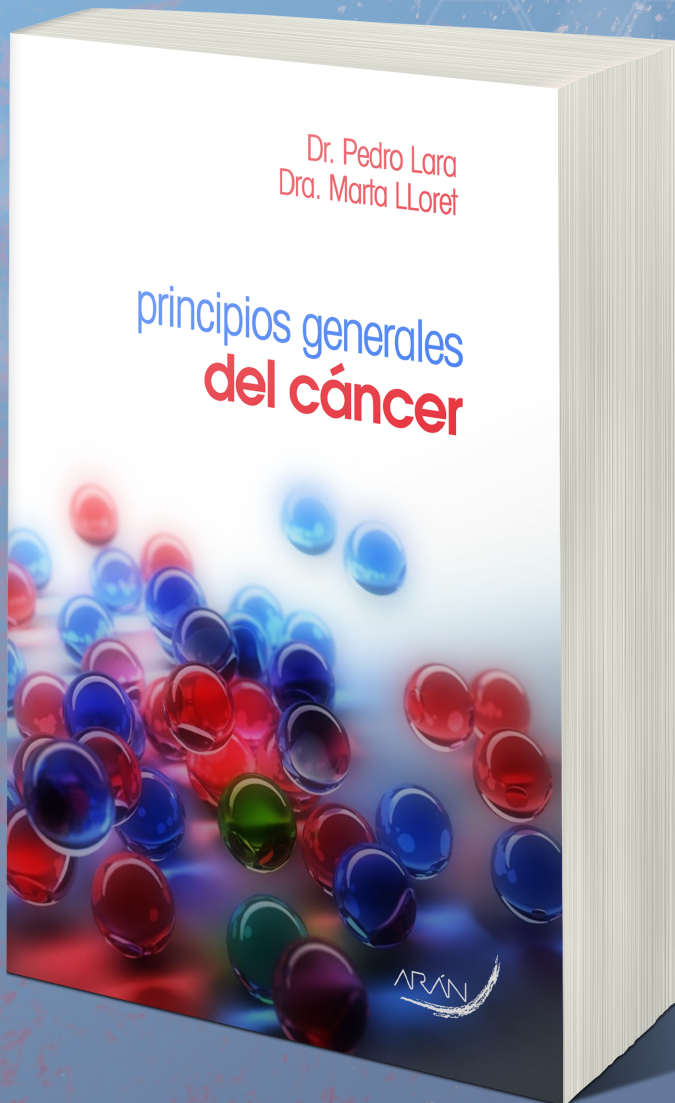
VOL. 26, NUM. 2, 2012



principios generales del cáncer

NOVEDAD
EDITORIAL.

Dr. Pedro Lara
Dra. Marta Lloret



■ EDICIÓN: 2012
■ ENCUADERNACIÓN: rústica cosida
■ FORMATO: 170 x 240 mm

- Escrito por un amplio grupo de profesionales: profesores, clínicos e investigadores.
- Su objetivo es reunir de una manera sencilla y completa, los principios básicos del cáncer: biología, carcinogénesis y prevención, epidemiología, diagnóstico y estadiaje, y el tratamiento incluyendo las medidas de soporte.
- Estudio más detallado de los cánceres que, por su incidencia y/o mortalidad, merecen una atención especial.
- Libro de gran originalidad por su accesibilidad a cualquier profesional interesado en este campo.

ARAN ediciones s.l.

www.grupoaran.com

Castelló, 128 - 1º. 28006 Madrid. Tel. 91 782 00 35. Fax 91 561 57 87
e-mail: pedidos@grupoaran.com

revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klasterky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2012. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- | | |
|---|-------|
| <input type="checkbox"/> MIR y Estudiantes*: | 50 € |
| <input type="checkbox"/> Médicos Especialistas: | 76 € |
| <input type="checkbox"/> Organismos y Empresas: | 121 € |
| <input type="checkbox"/> Extranjeros (zona Euro): | 296 € |
| <input type="checkbox"/> Resto de países: | 402 € |

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2012

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en

CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º _____ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA _____
DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____
TITULAR DE LA CUENTA _____
CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma) _____ de _____ de 20 _____

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

Castelló, 128 - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 26

NÚM. 2

Epidemiología, historia natural y estadificación M. J. Bermejo Pérez, C. García González, A. M. Galeote Miguel, I. Alés Díaz, G. Durán Ogalla, M. Benavides Orgaz	53
Marcadores tumorales útiles en el cáncer de páncreas S. Rafael, S. Vezanzones, M. Vidaurreta, V. de la Orden, M. Espantaleón, M. Maestro de las Casas	62
Alteraciones moleculares en cáncer de páncreas: traslación a la clínica J. Earl, L. Richart, V. J. Sánchez-Arévalo Lobo	69
Tratamiento de la enfermedad locorregional. Contribución del componente radioterápico en cáncer de páncreas F. A. Calvo, C. Solé, C. Ferrer, J. L. García Sabrido	79
Tratamiento de la enfermedad avanzada. Primera línea J. Gallego Plazas, E. Asensio Martínez, A. Soto Gutiérrez	92
Líneas de investigación clínica y tratamientos en segunda línea de la enfermedad avanzada J. L. Manzano, L. Layos, S. Cros, L. Capdevila, A. Abad	101

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 26

No. 2

Epidemiology, natural history and staging M. J. Bermejo Pérez, C. García González, A. M. Galeote Miguel, I. Alés Díaz, G. Durán Ogalla, M. Benavides Orgaz	53
Tumor markers useful in pancreatic cancer S. Rafael, S. Vezanzones, M. Vidaurreta, V. de la Orden, M. Espantaleón, M. Maestro de las Casas	62
Molecular alterations in pancreatic cancer: clinical translation J. Earl, L. Richart, V. J. Sánchez-Arévalo Lobo	69
Treatment of locoregional disease. Contribution of the component in pancreatic cancer radiotherapy F. A. Calvo, C. Solé, C. Ferrer, J. L. García Sabrido	79
Treatment of advanced disease. First line J. Gallego Plazas, E. Asensio Martínez, A. Soto Gutiérrez	92
New lines in clinical investigation and second-lines in the treatment of advanced pancreatic cancer J. L. Manzano, L. Layos, S. Cros, L. Capdevila, A. Abad	101

Epidemiología, historia natural y estadificación

M. J. BERMEJO PÉREZ, C. GARCÍA GONZÁLEZ, A. M. GALEOTE MIGUEL, I. ALÉS DÍAZ,
G. DURÁN OGALLA, M. BENAVIDES ORGAZ

Sección de Oncología Médica. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

RESUMEN

A nivel mundial, el cáncer de páncreas es la octava causa de muerte relacionada con cáncer en hombres y la novena en mujeres. A pesar de las mejoras en el manejo médico-quirúrgico de esta enfermedad, la tasa de supervivencia a 5 años es de aproximadamente el 5%. Los resultados mejoran en aquellos casos con enfermedad localizada porque la resección quirúrgica, hasta el momento, es la única opción curativa. Sin embargo, entre el 85-90% de los pacientes presentan una enfermedad irresecable al diagnóstico. Una mayor comprensión sobre la etiopatogenia del cáncer de páncreas podría tener importantes implicaciones en la evaluación del riesgo de padecer la enfermedad, el diagnóstico precoz y el manejo de la misma. En este artículo se revisa la epidemiología, la historia natural y la estadificación del cáncer exocrino de páncreas.

PALABRAS CLAVES: Cáncer de páncreas exocrino. Epidemiología. Factores de riesgo. Biología molecular. Signos y síntomas. Estadificación.

ABSTRACT

Worldwide, pancreatic cancer is the eighth leading cause of cancer deaths in men and the ninth in women. Despite advances in medical and surgical management of pancreatic cancer, only about 5% of patients will live 5 years after diagnosis. Survival is better for those with malignant disease localised to the pancreas, because surgical resection at present offers the only chance of cure. However, 80–85% of patients have unresectable disease by the time the diagnosis is made. Improvement of our knowledge about the etiopathogeny of pancreatic cancer may have important clinical implications in pancreatic cancer risk assessment, early diagnosis, and management of this type of neoplasm. This article reviews the epidemiology, natural history and staging of exocrine pancreatic cancer.

KEY WORDS: *Exocrine pancreatic cancer. Epidemiology. Risk factors. Molecular biology. Signs and symptoms. Neoplasm staging.*

INTRODUCCIÓN

El páncreas es un órgano glandular (produce hormonas) situado retroperitonealmente, a nivel de la segunda y tercera vértebras lumbares. Su cabeza, a la derecha, está adherida a la porción media del duodeno; su cuerpo y su cola se extienden transversalmente por la pared posterior del abdomen hacia el bazo.

Está constituido por una *porción endocrina*, que segrega hormonas esenciales para el control del metabolismo hidrocarbonado (insulina, glucagón, somatosta-

tina) y de una *parte exocrina*, que segrega diariamente unos 1.200 ml de jugo digestivo esencial para la digestión de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas de la alimentación.

Los tumores endocrinos pancreáticos (ej: tumores de los islotes) no suponen más del 5% de las neoplasias del páncreas, con una incidencia inferior a 1 por 100.000 habitantes/año. Más del 95% de las neoplasias pancreáticas surgen de elementos exocrinos del páncreas (conductos, acinos o de sus células primitivas) y se incluyen dentro del término “cáncer de páncreas exocrino” (1).

En este capítulo, siempre que no se indique lo contrario, es al que haremos referencia bajo el término de carcinoma de páncreas.

EPIDEMIOLOGÍA

INCIDENCIA Y MORTALIDAD

Aunque la incidencia de cáncer de páncreas se ha mantenido relativamente estable en las últimas décadas, la utilización de técnicas de imagen más sofisticadas, tales como la tomografía computerizada (TC) helicoidal y la ecografía endoscópica han mostrado un incremento en el diagnóstico de lesiones pancreáticas que finalmente resultaron ser neoplasias (1).

A nivel mundial, el cáncer de páncreas ocupa el puesto décimo tercero en cuanto a incidencia de cáncer, sin embargo es la octava causa de muerte relacionada con cáncer en hombres (138.100 muertes anuales) y la novena en mujeres (127.900 muertes anuales) (2).

En general, el cáncer de páncreas afecta principalmente a individuos que habitan en la parte occidental e industrializada del mundo; la incidencia más alta de casos suele darse en los Maoríes de Nueva Zelanda, Hawaianos nativos y población negra americana, mientras que los habitantes de la India o de Nigeria aportan los datos de incidencia más baja de la enfermedad (3,4), probablemente secundario a un infradiagnóstico.

En Estados Unidos la cifra estimada de nuevos casos en el 2012 está en torno a 43.920 (22.090 en hombres y 21.830 en mujeres) y constituye la cuarta causa de muerte relacionada con cáncer (ambos sexos) superado solo por el cáncer de pulmón, colon y mama, con una mortalidad de 37.390 casos (18.850 en hombres y 18.540 en mujeres) (5).

En Europa se ha estimado una incidencia de 96.000 casos nuevos de cáncer de páncreas en el 2008 (48.800 en varones y 47.200 en mujeres) con una mortalidad de 95.200 personas en el mismo año (48.300 hombres y 46.900 mujeres) (6).

Los datos de incidencia de cáncer de páncreas previstos en España para el 2015 son de 4.579 nuevos casos, 2.566 en varones y 2.013 en mujeres. Los datos de mortalidad por esta enfermedad en España durante el año 2008, se detallan en la tabla I (7).

TABLA I

MORTALIDAD POR CÁNCER DE PÁNCREAS EN ESPAÑA EN EL AÑO 2008 (7)

	Hombres	Mujeres
Número de casos	2.770	2.446
Edad media de defunción (años)	68,72	71,83
Tasa cruda/100.000 hab.	12,13	10,60
Tasa ajustada a la población europea/100.000 hab.	10,12	6,34
Tasa ajustada a la población mundial/100.000 hab.	6,73	4,08

La mayoría de los casos de cáncer de páncreas se presentan por encima de los 60 años, siendo excepcional su aparición antes de los 40 años. Su incidencia en varones ha sido históricamente el doble que en mujeres, aunque recientemente existe una tendencia a la convergencia por un incremento en el cáncer diagnosticado en mujeres (ratio hombre-mujer= 1,3:1) (8).

El pronóstico global del cáncer de páncreas es desalentador. La tasa de supervivencia al año del diagnóstico es de aproximadamente el 23% y solo del 5% a los 5 años, habiendo sido escasamente mejorada en los últimos 25 años (ratio de supervivencia a los 5 años del 2% entre 1975 y 1977) (9).

Varios son los factores que contribuyen a este hecho: la ausencia de síntomas en estadios precoces, la tendencia a la afectación locorregional de forma precoz, la alta frecuencia de metástasis subclínicas en el momento del diagnóstico, la localización del páncreas en una encrucijada de estructuras que dificulta su resección, la heterogeneidad molecular del tumor y la ausencia de tratamientos eficaces no quirúrgicos (10).

FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo, sociodemográficos, ambientales y otros relacionados con el propio sujeto, se detallan a continuación:

—*Factores sociodemográficos*, tales como edad avanzada (la mayoría de los casos se diagnostican entre los 60-80 años), bajo nivel socioeconómico y determinadas razas (afroamericanos o judíos Ashkenazi) han sido asociados con un aumento de riesgo en el desarrollo de esta enfermedad (11).

—*Consumo de tabaco*. Es el factor de riesgo no hereditario que, de forma aislada, se ha asociado más consistentemente con el cáncer de páncreas (incremento de riesgo entre un 1,5-5,5) (12). Se estima que entre un 20 y un 30% de los carcinomas de páncreas pueden estar relacionados con el consumo tabáquico (11). La asociación más fuerte se ha observado con el consumo de tabaco en los diez años previos (13). El riesgo se incrementa con el mayor consumo de cigarrillos y puede ser particularmente elevado en fumadores importantes con una delección homocigota del gen GSTT1 (14). El riesgo disminuye cuando se abandona el hábito tabáquico.

—*Obesidad e inactividad física*. Un metaanálisis reciente concluye que el incremento en el índice de masa corporal (IMC) es un factor de riesgo independiente para el cáncer de páncreas. Cada incremento en el IMC de 5 kg/m² fue asociado a un aumento en el riesgo de padecer cáncer de páncreas en hombres (RR: 1,06; IC 95%: 0,99-1,13) y en mujeres (RR: 1,12; IC95%: 1,15-1,19). Comparado con el peso normal (IMC: entre 18,5 y < 25), el RR fue de 1,13 (IC 95%: 1,03-1,23) para el sobrepeso (IMC entre 25 y < 30) y de 1,19 (IC 95%: 1,05-1,35) para la obesidad clase I (IMC entre 30 y < 35) (15). Otro estudio mostró una relación inversa entre actividad física y cáncer de páncreas para aquellos sujetos con un IMC \geq 25 kg/m² (RR 0,45; IC del 95%: 0,29-0,70) (16). También se ha relacionado el

sobrepeso con el diagnóstico más temprano del cáncer de páncreas (17) y que en los sujetos con un IMC elevado a los que se diagnostica la enfermedad, la supervivencia es menor (18).

—*Dieta*: los estudios que evalúan la relación entre dieta y cáncer de páncreas no son concluyentes. Aunque algunos trabajos han relacionado determinados patrones dietéticos (elevado consumo de grasa y/o carne roja, especialmente ahumada o procesada) con el desarrollo del cáncer de páncreas, otros estudios no han conseguido mostrar dicha relación (19,20).

—*Enfermedades infecciosas*: estudios recientes han encontrado una asociación entre el riesgo de padecer cáncer de páncreas y la colonización por *H. pylori*, la exposición a N-nitrosaminas y los grupos sanguíneos AB0 (21). De la misma manera, el virus de la hepatitis B también se ha asociado a un incremento en el riesgo de padecer la enfermedad (22).

—*Enfermedades pancreáticas*: numerosos estudios epidemiológicos describen una asociación entre diabetes mellitus (DM) y cáncer de páncreas (23,24). Algunos mecanismos biológicos, tales como el metabolismo anormal o las características inmunológicas y hormonales ligadas a la DM se han utilizado para vincular ambas patologías. Además, la resistencia a la insulina y la consecuente hiperinsulinemia podrían estimular al factor de crecimiento insulina-like 1 (IGF-1) que a su vez podría aumentar la proliferación celular y promover el desarrollo del cáncer (25). Un metanálisis reciente que incluyó 35 estudios de cohorte (predominantemente pacientes diagnosticados de DM tipo 2) muestra que el riesgo relativo de cáncer pancreático en pacientes diabéticos fue de 1,94 (95% CI 1,66-2,27) comparado con los no diabéticos (24).

La pancreatitis crónica no hereditaria también ha sido identificada como un factor de riesgo para padecer la enfermedad (26). Una posible explicación es que, durante la pancreatitis, se liberan mediadores inflamatorios como NF-KB, IL-8, COX-2 y TNF-alfa (altamente expresados en el cáncer de páncreas), los cuales juegan un papel importante en el crecimiento, proliferación y apoptosis celular (27). El estudio más reciente mostró que el riesgo de padecer cáncer de páncreas se incrementaba 7,2 veces en pacientes con antecedentes de pancreatitis (28).

A pesar de los datos comentados previamente, parecen necesarios nuevos estudios prospectivos que evalúen cuidadosamente estas dos entidades como posibles factores de riesgo del cáncer de páncreas ajustando en los análisis multivariantes por todas las posibles variables contundentes (29,30).

—*Cirugía previa del tracto digestivo alto* (gastrectomía parcial o colecistectomía). Se ha descrito un incremento de entre 2 a 5 veces el riesgo de padecer cáncer de páncreas 15 a 20 años después de una gastrectomía parcial. El aumento de carcinógenos formados en el ambiente hipoclorhídrico del estómago intervenido podría ser una explicación (31).

Aunque algunos estudios muestran datos discordantes al respecto (32), también se ha observado un incremento en la incidencia de cáncer de páncreas en

aquellos sujetos sometidos a una colecistectomía (33). El mecanismo de acción no está claro pero se ha sugerido que la colecistectomía incrementa los niveles sanguíneos de colecistoquinina-pancreocimina, una hormona gastrointestinal con efectos tróficos en el páncreas (33).

—*Exposición ocupacional a carcinógenos*. Un metanálisis con 20 estudios poblacionales publicados entre 1969 y 1998 mostró que la exposición laboral a hidrocarburos clorados, compuestos de cromo y níquel, hidrocarburos policíclicos aromáticos, insecticidas y polvo de sílice, aumentaban el riesgo de padecer cáncer de páncreas. La proporción de cáncer de páncreas ascendía a un 29% cuando se consideraba de forma aislada la subpoblación expuesta a disolventes basados en hidrocarburos clorados (34). Los niveles séricos elevados de compuestos organoclorados (especialmente diclorodifeniltricloroetano y diclorodifenildicloroetileno) también se han relacionado con un aumento en la probabilidad de padecer este tipo de neoplasia. Se cree que dichas sustancias podrían desarrollar mutaciones en el oncogen K-ras (presente en más del 90% de los carcinomas de páncreas) ya que los niveles séricos de compuestos organoclorados son mayores en los pacientes con mutaciones de k-ras que en los pacientes con K-ras “wild type” (35).

—*Predisposición genética*. La predisposición genética juega un papel fundamental en el desarrollo del cáncer de páncreas.

Se estima que entre un 10 a un 20% de los cánceres pancreáticos son hereditarios o existe una historia familiar de tumores pancreáticos (36).

Los trabajos desarrollados en familias con esta predisposición en las que se habían dado múltiples casos de la enfermedad han identificado uniformemente una transmisión autosómica dominante (37). Un estudio prospectivo muestra un riesgo de desarrollar la enfermedad multiplicado por 4,6, 6,4 y 32 para aquellos individuos con 1, 2 ó ≥ 3 familiares de primer grado afectos, respectivamente (38). Por otra parte, se estima que la predisposición genética heredada de forma recesiva o los cambios genéticos de baja penetrancia pueden presentarse aparentemente como casos esporádicos (39).

Aproximadamente el 20% de los casos de cáncer de páncreas con agregación familiar acontecen en el seno de síndromes hereditarios conocidos (debido a mutaciones de una línea germinal) (40). Los síndromes hereditarios y las alteraciones genéticas asociadas al desarrollo de cáncer de páncreas familiar se detallan en la tabla II.

1. *Síndrome de Peutz-Jeghers*. El mayor factor de riesgo conocido para cáncer de páncreas está asociado con el síndrome de Peutz-Jeghers (incrementa el riesgo de padecer la enfermedad más de 100 veces y con una presentación más precoz). Las mutaciones en línea germinal del gen STK11/LKB1 son las responsables de este síndrome de herencia autosómica dominante (41).

2. *Pancreatitis hereditaria*. Está producida por mutaciones germinales del gen PRSS1 (tripsinógeno catiónico). Los sujetos portadores de esta mutación

TABLA II

SÍNDROMES HEREDITARIOS Y ALTERACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS AL CÁNCER DE PÁNCREAS FAMILIAR

Síndrome	Alteración genética (locus cromosomal)
1. Síndrome de Peutz-Jeghers	STK 11/LKB1 (19p13)
2. Pancreatitis hereditaria	PRSS1 (7q35)
3. Cáncer colorectal hereditario no polipósico (variedad Lynch II)	hMSH2, hMLH1, otros
4. Cáncer de mama/ovario hereditario	BRCA 1, BRCA 2 (13q12q13)
5. Síndrome de melanoma familiar atípico con molas múltiples	p16/CDKN2A (9p21)
6. Ataxia telangiectasia	ATM (11q 22-23)

desarrollan pancreatitis severa a una edad muy joven (incluso niños y adolescentes) y el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas es 50 veces mayor que en la población general (36).

3. *Cáncer colorrectal hereditario no polipósico* (variedad Lynch II). Se origina por la presencia de mutaciones en los genes reparadores del ADN. La incidencia de cáncer de páncreas está aumentada, aunque no tanto como la de otros tumores extracolónicos presentes es este síndrome (36).

4. *Cáncer de mama-ovario hereditario*. Los pacientes portadores de mutaciones en el gen BRCA2 presentan entre 3,5 a 10 veces más riesgo de desarrollar cáncer de páncreas que la población general. Un 17% de pacientes con cáncer de páncreas y una elevada agregación familiar (al menos 3 miembros afectados), presentan mutaciones en el gen BRCA2. Esta alteración genética es la mutación germinal más común en pacientes con cáncer de páncreas hereditario (36). Es menos clara la asociación entre mutaciones en el gen BRCA 1 y el desarrollo de cáncer de páncreas aunque algunos estudios muestran dicha asociación (42).

5. *Síndrome de melanoma familiar atípico con molas múltiples*. Es un trastorno hereditario autosómico dominante. Los portadores de mutaciones germinales en p16 presentan entre 12 y 20 veces más riesgo de padecer cáncer de páncreas que la población general, así como un aumento de riesgo de melanomas (36).

6. *Ataxia telangiectasia*. Consiste en un raro síndrome autosómico recesivo caracterizado por ataxia cerebelosa, telangiectasias oculocutáneas e inmunodeficiencias de tipo humoral y celular. El gen ATM es el responsable del síndrome y también está asociado con un incremento en el riesgo de leucemias, linfomas así como cáncer de mama, ovario, vías biliares, estómago y, ocasionalmente, páncreas (36).

HISTORIA NATURAL

ETIOPATOGENIA

El cáncer de páncreas se caracteriza por la heterogeneidad genética que presenta. Se conocen determi-

nados cambios moleculares, tales como alteraciones teloméricas y signos de inestabilidad cromosómica, que juegan un papel esencial en la génesis del cáncer de páncreas. Las mutaciones en los genes K-ras, CDKN2A, TP53 y SMAD4 que se comentarán a continuación, son las que con más frecuencia causan dichas alteraciones.

La activación del oncogén K-ras está presente en aproximadamente el 95% de todos los cánceres pancreáticos a través de mutaciones puntuales localizadas en el codón 12 (36). K-ras codifica la síntesis de una proteína que participa en la respuesta a señales mitogénicas extracelulares, como factores de crecimiento, que inducen la proliferación celular a través de la vía MAP quinasas (43). La presencia de K-ras mutado se asocia a un pronóstico desfavorable después de la cirugía y a una mayor resistencia a los tratamientos (44).

El gen supresor CDKN2A se localiza en la región cromosómica 9p21 y codifica para la síntesis de las proteínas p16 y p14. El complejo p16/Rb1 –proteína del retinoblastoma– es fundamental para el control del ciclo celular. La proteína Rb1 regula la entrada de las células en la fase S de la división celular, mientras que p16 inactiva Rb1 a través de la inhibición de las quinasas dependiente de ciclinas CDK4 y 6 (40). El gen CDKN2A se encuentra inactivado en más del 90% de los carcinomas de páncreas a través de la combinación de mecanismos diferentes: deleciones homocigóticas, pérdidas de heterocigosidad, mutaciones puntuales intragénicas con pérdida del segundo alelo y metilación del promotor (45). Las mutaciones de p16, al igual que ocurre con K-ras, se asocian con mayor agresividad y peor supervivencia (46).

El gen TP53 localizado en la región cromosómica 17p13 codifica para la proteína p53. Dicha proteína tiene un papel fundamental en la modulación de la respuesta celular a las agresiones ya que activa la transcripción de determinados genes que controlan el ciclo de división celular y la apoptosis. En aproximadamente el 75% de los cánceres pancreáticos el gen TP53 está inactivado (36,43).

El gen SMAD4, inicialmente denominado DPC4 (*deleted in pancreatic cancer 4*), es un gen supresor de tumores que se ubica en el brazo largo del cromosoma 18 (18q21). Codifica para una proteína implicada en la transducción de señales a través del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y regula la expresión génica con carácter antiproliferativo. La inactivación de este gen que se ha relacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar metástasis a distancia tras la cirugía (47), se encuentra en alrededor de 55% de los pacientes con carcinoma pancreático (36,43).

Existen otras mutaciones genéticas asociadas al cáncer de páncreas pero con menor frecuencia (< 20%), tanto en oncogenes (BRAF, MYB, AKT2 y EGFR) como en genes supresores de tumores (BRCA 2, MAP2K4, STK11, TGFBR1, TGFBR2, ACVR1B, ACVR2A, FBXW7 y EP300) (47,48).

Los cánceres de páncreas acumulan numerosas alte-

raciones genéticas durante su desarrollo. Entre las más frecuentes, la mutación K-ras probablemente ocurre al principio. Siguen los cambios en la expresión del gen CDKN2A. La inactivación de los genes TP 53 y SMAD4/DPC4 aparecen en etapas más tardías de la carcinogénesis pancreática (49).

Los investigadores se han centrado en comprender la biología del cáncer pancreático a través del estudio de los genes involucrados y también de su expresión. Los primeros estudios lograron poner en evidencia ciertas lesiones precursoras bien definidas que se presentaban a nivel intraductal. Dichas lesiones se denominaron genéricamente PanIN (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia) y se clasificaron en PanIN 1A, PanIN 1B, PanIN 2 y PanIN 3 (50).

Las lesiones PanIN 1 corresponden a hiperplasias ductales no papilares (1A) o papilares (1B). La presencia de atipia define las lesiones PanIN 2, que pueden ser planas o papilares, y las lesiones tipo PanIN 3, que se caracterizan por la presencia de carcinoma *in situ* (43).

El proceso de tumorigénesis del cáncer de páncreas descrito hasta ahora podría durar en torno a 10 años. Posteriormente, alguna célula procedente de la PanIN pasará al torrente sanguíneo y se iniciará el proceso de infiltración tumoral (al menos 5 años). Por último, las células de esos subclones con capacidad metastásica empezarán a crecer y a desarrollar lesiones en órganos a distancia (aproximadamente 2 años) (51).

También es necesario comentar que en los tumores pancreáticos se hallan sobreexpresados un gran número de receptores para factores de crecimiento que intervienen en la regulación de la proliferación celular. Entre ellos destacan la familia de receptores para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor para el factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR), diversos miembros de la familia de receptores para factores de crecimiento fibroblástico (FGFR), receptores para el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) y para el factor de crecimiento insulina-like (IGFR) (43).

Estos hallazgos reflejan la complejidad molecular de este tumor, lo que podría explicar su agresividad y la resistencia inherente a terapias convencionales.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Casi todos los cánceres de páncreas son adenocarcinomas (90% de los casos), los cuales tienen un origen en el epitelio ductal, por lo que los síntomas son predominantemente derivados del efecto masa y no de la alteración de la función del órgano.

Los síntomas clásicos del cáncer de páncreas son el dolor, la pérdida de peso y la ictericia.

—El dolor aparece entre el 80-85% de los pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica (52). Normalmente se manifiesta como un dolor sordo en el hemiabdomen superior que se irradia a los costados o a la espalda. Es secundario a la compresión mecánica o invasión tumoral de estructuras como el plexo celíaco (36). Suele ser intermitente y exacerbarse con la ingesta o mediante el decúbito.

—La pérdida injustificada de peso puede ser causada o exacerbada por la anorexia, la saciedad precoz o la esteatorrea.

—La obstrucción de la vía biliar provoca ictericia con un incremento desproporcionado de la bilirrubina conjugada y de la fosfatasa alcalina en sangre. Normalmente es acompañada de coluria (orinas oscuras), acolia (heces pálidas) y prurito. La ictericia dolorosa está presente en aproximadamente el 50% de los pacientes con enfermedad irresecable mientras que la ictericia no dolorosa está presente en aproximadamente el 50% de los casos con lesiones potencialmente resecables (52).

La presentación inicial varía dependiendo del tamaño y de la localización del tumor. Tumores localizados en el cuerpo y la cola del páncreas normalmente generan dolor y pérdida de peso, mientras que los de cabeza de páncreas típicamente presentan ictericia, pérdida de peso y esteatorrea (1).

La obstrucción del conducto pancreático podría ocasionar cuadros de pancreatitis aguda, por lo tanto, el diagnóstico de cáncer de páncreas habría que tenerlo en cuenta en aquellos pacientes de edad avanzada con pancreatitis sin aparentes factores de riesgo desencadenantes (53). Otra manifestación inicial puede ser la intolerancia a la glucosa o la diabetes mellitus, ya que está presente en el 70% de los pacientes con cáncer de páncreas (36). Cuando el debut diabético se produce en edades avanzadas o si detectamos la enfermedad asociada a otros síntomas como dolor, anorexia o pérdida de peso, la posibilidad de que la causa inicial sea un cáncer de páncreas es mayor (54). Una historia de recientes pero inexplicables eventos tromboembólicos también podría ser la forma inicial de presentación dado el estado de hipercoagulabilidad que presentan algunos pacientes con enfermedad avanzada (55).

Por otra parte, se han descrito varios síndromes paraneoplásicos asociados con el cáncer de páncreas, entre los que se encuentran el síndrome de Trousseau (trombosis venosas recurrentes en localizaciones atípicas), la dermatomiositis y polimiositis, el síndrome de paniculitis-artritis-eosinofilia (asociado con la liberación de lipasa por parte del tumor) y el de Cushing (56).

Desafortunadamente, la sintomatología precoz inespecífica a menudo pasa desapercibida, de tal modo que la gran mayoría de los cánceres de páncreas son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad (57).

El cáncer de páncreas tiende a la diseminación locoregional, extendiéndose con frecuencia al intestino, estómago, retroperitoneo, vena porta así como ganglios locales y paraaórticos. Las localizaciones más frecuentes de metástasis a distancia incluyen el hígado (45%), pulmón (30%) y, menos frecuentemente, huesos (3%).

En cuanto a la *exploración física*, los hallazgos más frecuentes son la ictericia (50%) y la caquexia (44%). La palpación de una vesícula biliar distendida, de consistencia dura, en un paciente icterico (signo de Courvoisier), como signo de obstrucción maligna de la vía biliar, tiene entre un 83-90% de especificidad y entre un 26-55% de sensibilidad. Pese a que el signo de Courvoisier aumenta la probabilidad de proceso maligno, su ausencia no lo descarta (57). Los pacientes pueden pre-

sentar hepatomegalia y/o ascitis en el contexto de la enfermedad avanzada. Otros hallazgos menos frecuentes y también relacionados con una enfermedad metastásica son el nódulo de Virchow (adenopatía supraclavicular izquierda) o metástasis pélvicas rodeando la zona perirrectal (vaina de Blumer). Raramente, áreas subcutáneas de necrosis grasa nodular (paniculitis pancreática) son evidentes a la exploración física (1,40).

Los *estudios de laboratorio* pueden revelar hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, elevación de la fosfatasa alcalina y gammaglutamiltransferasa, además de hipertransaminemia leve (40).

Los marcadores tumorales pueden ser útiles ante la sospecha diagnóstica. En el cáncer de páncreas podemos encontrar elevados el CEA, CA 19-9, CA 50, CA 242, CAM 17-1 y DUPAN 2 (36). De todos ellos, el CA 19-9 es el que más se utiliza en la clínica, sin embargo la especificidad del mismo también es limitada. El CA 19-9 puede estar elevado en otros procesos tumorales diferentes al páncreas (tumores de la vía biliar –vesícula biliar/colangiocarcinoma-, hepatocarcinoma, menos frecuente en el cáncer gástrico, ovario o colorrectal y más raro en el cáncer de pulmón, mama y endometrio) así como en varias patologías pancreatobiliares de etiología benigna (colangitis aguda, cirrosis y otras enfermedades colestásicas, incluida la coledocistitis) (1).

Un estudio mostró que las concentraciones séricas de CA 19-9 superiores a 37 U/ml representan el mejor punto de corte para discriminar entre un cáncer pancreático de una patología benigna (sensibilidad y especificidad de 77 y 87%, respectivamente) (58).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Existen una gran variedad de estudios diagnósticos para confirmar la sospecha de cáncer de páncreas y determinar el estadio de la enfermedad. El diagnóstico de cáncer de páncreas clásicamente se ha hecho tras la sospecha clínica y el hallazgo de una masa intrapancreática a través de una prueba de imagen. Los diagnósticos diferenciales de un cáncer de páncreas exocrino primario incluyen la pancreatitis crónica, tumores pancreáticos endocrinos, pancreatitis autoinmunes, linfomas y otras entidades menos frecuentes (1).

Las pruebas de imagen tienen como objetivo fundamental localizar la lesión y hacer una orientación diagnóstica; por otro lado, determinar correctamente la estadificación local y a distancia.

La ecografía abdominal y la tomografía axial computarizada convencional (TC) son las pruebas de imagen iniciales que habitualmente se utilizan en la práctica clínica. Sin embargo, la TC helicoidal de doble fase (si fuera posible el acceso a la misma) es la mejor opción para el diagnóstico y estadificación del tumor, pudiendo seleccionar a los pacientes con enfermedad resecable y, por lo tanto, candidatos a cirugía con intención curativa (59).

La exactitud de las pruebas de imagen para el diagnóstico y para determinar la resecabilidad del cáncer de páncreas se detalla en la tabla III (60).

TABLA III

EXACTITUD DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN PARA EL DIAGNÓSTICO Y PARA DETERMINAR LA RESECABILIDAD DEL CÁNCER DE PÁNCREAS (60)

<i>Prueba de imagen</i>	<i>Sensibilidad (%)</i>	<i>Especificidad (%)</i>
<i>1. Exactitud diagnóstica</i>		
TC helicoidal de doble fase	91	85
TC convencional	86	79
Resonancia magnética	84	82
Ecografía abdominal	76	75
<i>2. Exactitud para determinar la resecabilidad del tumor</i>		
TC helicoidal de doble fase	81	82
TC convencional	82	76
Resonancia magnética	82	78
Ecografía transabdominal	83	63

En caso de que la TC no sea concluyente o negativa y persista una alta sospecha clínica, la siguiente prueba diagnóstica a realizar debería ser una ecoendoscopia (61). Una biopsia obtenida mediante punción-aspiración con aguja fina por ecoendoscopia puede obtener tejido suficiente para confirmar el diagnóstico histológico. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se utiliza cuando los métodos de imágenes utilizados previamente no son concluyentes y persiste una alta sospecha clínica o cuando la delimitación del árbol biliar resulta crucial. También puede servir para la colocación de un stent en la vía biliar con el fin de reestablecer la permeabilidad de la misma en caso de obstrucción (57).

ESTADIFICACIÓN

El sistema de estadificación del cáncer de páncreas es la clasificación T (tumor), N (ganglios linfáticos regionales) y M (metástasis a distancia) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) cuya última versión es del año 2010 (7ª edición) (62) (Tabla IV).

En la práctica habitual, a la hora de tomar decisiones clínicas, el cáncer de páncreas se clasifica en resecable, localmente avanzado y metastático. La estadificación correcta es muy importante para poder identificar a los candidatos a cirugía con intención curativa.

Una revisión sistemática que incluye 111 trabajos publicados entre 1966 y 2009 con un total de 4.394 pacientes, analiza los efectos de diferentes estrategias con respecto al impacto de las mismas sobre la supervivencia (63). Los resultados muestran que los tumores localizados e intervenidos quirúrgicamente (10-20% de los casos) presentan una mediana de supervivencia global entre 20 y 23 meses. Los pacientes con enfermedad localmente avanzada (20-30% de los casos) alcanzan una mediana de supervivencia

TABLA IV

CLASIFICACIÓN TNM Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO (62)

Clasificación TNM	
<i>Tumor primario (T)</i>	
Tx	Tumor primario no puede ser valorado
T0	Tumor primario no evidenciado
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> *
T1	Tumor máximo de 2 cm delimitado al páncreas
T2	Tumor de más de 2 cm delimitado al páncreas
T3	Tumor que se extiende más allá del páncreas, sin invadir tronco celíaco o art. mesentérica sup.
T4	Tumor que invade el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior (tumor primario irreseccable)
<i>Ganglios linfáticos regionales (N)</i>	
Nx	Los ganglios regionales no pueden ser valorados
N0	No afectación neoplásica de ganglios regionales
N1	Metástasis en ganglios regionales
<i>Metástasis a distancia (M)</i>	
Mx	Las metástasis a distancia no pueden ser valoradas
M0	No existen metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia
<i>Estadificación</i>	
0	Tis, N0, M0
IA	T1, N0, M0
IB	T2, N0, M0
IIA	T3, N0, M0
IIB	T1-3, N1, M0
III	T4, N0-1, M0
IV	Tis-4, N0-1, M1

*Aquí se incluyen lesiones clasificadas como PanIn (*non-invasive precursors to pancreatic cancer*) III.

global similar a la comentada previamente (20,5 meses), cuando se consigue reseca la enfermedad tras un tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, si se desestima la cirugía, la mediana de supervivencia se reduce a 6-11 meses. Los casos con enfermedad metastásica (50-60% de los casos) viven entre 5-9 meses (Tabla V).

TABLA V

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS Y MEDIANA DE SUPERVIVENCIA POR SUBGRUPOS SEGÚN ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EMPLEADA (63)

Clasificación clínica (porcentaje de casos)	Estrategia terapéutica	Mediana de supervivencia (meses)
Resecables (10-20%)	Tratamiento neoadyuvante + cirugía	20,1-23,6
	Cirugía + tratamiento adyuvante	23,3
Localmente avanzados (20-30%)	Tratamiento neoadyuvante + cirugía	20,5
	No quirúrgico	6-11
Metastásico (50-60%)	Tratamiento paliativo	5-9

Algunos investigadores han examinado factores anatomopatológicos de tumores resecaos con el fin de establecer variables pronósticas asociadas a un decremento en la supervivencia. Enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos regionales, histología pobremente diferenciada y un tamaño grande del tumor primario se han asociado a una supervivencia menor. Por otra parte, la invasión perineural y linfocascular, los niveles elevados de CA 19-9 también están asociados a un peor pronóstico. Otro factor desfavorable en pacientes sometidos a una pancreatoduodenectomía es la resección incompleta del tumor (cirugía R1-R2) (62).

CORRESPONDENCIA:

M. J. Bermejo Pérez
Sección de Oncología Médica
Hospital Regional Universitario Carlos Haya
Málaga
e-mail: cheberpe@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Fernández del Castillo C. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of exocrine pancreatic cancer. Official reprint from UpToDate; 2012-[actualizada el 25 de enero de 2012, acceso 1 de marzo de 2012]. Disponible en: www.uptodate.com.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
- Boyle P, Hsieh CC, Maisonneuve P, et al. Epidemiology of pancreas cancer (1988). *Int J Pancreatol* 1989; 5:327.
- Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB (Oxford)* 2008; 10:58.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:10.
- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765-81.
- Centro Nacional de Epidemiología. Web del Centro Nacional de Epidemiología, Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer: <http://cne.isciii.es/>.
- Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. National Cancer Institute, Bethesda, MD 2000.
- Ries L, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975_2004. Based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER Web site, 2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2007. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_22_pancreas.pdf.
- Díaz Rubio E, García Conde J. *Oncología Clínica Básica*. 1ª ed. Madrid: ARAN Ediciones S.A.; 2000.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:197.
- Brand R, Mahr C. Risk factors for pancreatic adenocarcinoma: are we ready for screening and surveillance?. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:122-7.
- Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, et al. Pancreatic cancer. *Curr Prob Cancer* 2002;26:176.
- Duell EJ, Holly EA, Bracci PM, et al. A population-based,

- case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:297.
15. Jiao L, Berrington de González A, Hartge P, Pfeiffer RM, Park Y, Freedman DM, et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. *Cancer Causes Control* 2010;21:1305-14.
 16. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286:921.
 17. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009; 301:2553.
 18. McWilliams RR, Matsumoto ME, Burch PA, Kim GP, Halfdanarson TR, de Andrade M, et al. Obesity adversely affects survival in pancreatic cancer patients. *Cancer* 2010;116:5054-62.
 19. Nöthlings U, Wilkens LR, Murphy SP, et al. Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1458.
 20. Michaud DS, Skinner HG, Wu K, et al. Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:518.
 21. Risch HA. Pancreatic cancer: Helicobacter pylori colonization, N-nitrosamine exposures, and ABO blood group. *Mol Carcinog* 2012;51:109-18.
 22. Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, Wolff RA, Bondy ML, Davila M, Abbruzzese JL. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4557-62.
 23. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129:504-11.
 24. Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011;47:1928.
 25. Ulanet DB, Ludwig DL, Kahn CR, Hanahan D. Insulin receptor functionally enhances multistage tumor progression and conveys intrinsic resistance to IGF-1R targeted therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:10791-8.
 26. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1433.
 27. Farrow B, Sugiyama Y, Chen A, Uffort E, Nealon W, Mark Evers B. Inflammatory mechanisms contributing to pancreatic cancer development. *Ann Surg* 2004;239:763-9.
 28. Bracci PM, Wang F, Hassan MM, Gupta S, Li D, Holly EA. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. *Cancer Causes Control* 2009;20:1723-1731.
 29. Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-8.
 30. Pezzilli R, Casadei R, Morselli-Labate AM. Is Type 2 Diabetes a Risk Factor for Pancreatic Cancer? *JOP* 2009;10:705-6.
 31. Offerhaus GJ, Tersmette AC, Tersmette KW, et al. Gastric, pancreatic, and colorectal carcinogenesis following remote peptic ulcer surgery. Review of the literature with the emphasis on risk assessment and underlying mechanism. *Mod Pathol* 1988; 1:352.
 32. Ye W, Lagergren J, Nyrén O, Ekblom A. Risk of pancreatic cancer after cholecystectomy: a cohort study in Sweden. *Gut* 2001;49:678-81.
 33. Chow WH, Johansen C, Gridley G, et al. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. *Br J Cancer* 1999;79:640.
 34. Ojajarvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A, et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2000;57:316.
 35. Hoppin JA, Tolbert PE, Holly EA, Brock JW, Korrick SA, Altshul LM, et al. Pancreatic cancer and serum organochlorine levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:199-205.
 36. Royal RE, Wolff RA, Crane Ch H. Cancer of the pancreas. En: *Cancer, Principles & Practice of Oncology: Vivent T Devita, Theodore S Lawrence, Steven A Rosenberg* (9th edition). Philadelphia. Lippincott William & Wilkins; 2011.
 37. Brand RE, Lynch HT. Hereditary pancreatic adenocarcinoma: A clinical perspective. En: Whitcomb DC, Cohn JA, Ulrich CD, editores. *The Clinics of North America: Inherited diseases of the pancreas*, Vol. 84. Pennsylvania: W.B Saunders Co; 2000. p. 665-75.
 38. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004;64:2634-8.
 39. Navarro S, Vaquero E, Maurel J, Bombí JA, De Juan C, Feliu J, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento del cáncer de páncreas (parte I). *Med Clin* 2010;134:643-55.
 40. Cámara Vicario JC, Hurtado Nuño A. Epidemiología e historia natural del cáncer de páncreas exócrino. *Rev Cáncer* 2008;22:135-9.
 41. Giardello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-53.
 42. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358.
 43. Soto JL, Barberá VM, Carrato A. Biología molecular del cáncer de páncreas exocrino. *Rev Cáncer* 2005;19:12-26.
 44. Brunner T, Cengel K, Hahn S, et al. Pancreatic cancer cell radiation survival and phenyltransferase inhibition: the role of K-ras. *Cancer Res* 2005;65: 83433-41.
 45. Schutte M, Hruban RH, Geradts J, Maynard R, Hilgers W, Rabindran SK, et al. Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1997;57:3126-30.
 46. Ohtsubo K, Watanabe H, Yamaguchi Y, Hu YX, Motoo Y, Okai T, et al. Abnormalities of tumor suppressor gene p16 in pancreatic carcinoma: immunohistochemical and genetic findings compared with clinicopathological parameters. *J Gastroenterol* 2003;38:663-71.
 47. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011;378:607-20.
 48. Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008;321:1801-6.
 49. Oliveira-Cunha M, Siriwardena AK, Byers R. Molecular diagnosis in pancreatic cancer. *Diagnostic Histopathology* 2008; 14(5):214-22.
 50. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Compton C, Garrett ES, Goodman SN, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001;25:579-86.
 51. Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010;467:1114-7.
 52. Kalser MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 1985; 56:397.
 53. Mujica VR, Barkin JS, Go VL. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study group participants. *Pancreas* 2000;21:329.
 54. Saruc M, Pour PM. Diabetes and its relationship to pancreatic carcinoma. *Pancreas* 2003;26:381.
 55. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol* 2004;5:655.
 56. Albert SR, Goldberg R. *Manual of Clinical Oncology*. Fifth Edition. Chapter 9: Gastrointestinal Tract Cancers. Edited by Dennis A. Casciato. Lippincott Williams and Wilkins.
 57. Gallego-Plazas J, Carrato Mena A. Cáncer de páncreas exocrino. En: Cortés-Funes H, Colomer Bosch R, editores. *Tratado de Oncología*. Tomo I. 1ª ed. Barcelona: P. Permanyer; 2009. p. 823-46.
 58. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, et al. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobi-

- liary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1941.
59. Diehl SJ, Lehmann KJ, Sadick M, Lachmann R, Georgi M. Pancreatic cancer: value of dual-phase helical CT in assessing resectability. *Radiology* 1998;206:373-8.
 60. Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Laméris JS, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:438-45.
 61. Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, Bennett MK, Baudouin CJ, Charnley RM. Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *Br J Surg* 1999;86:189-93.
 62. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, editors. New York: Springer. Vol 2010, p. 241.
 63. Gillen S, Schuster T, Meyer zum Büschenfelde Ch, Friess H, Kleeff J. Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Response and Resection Percentages. *PLoS Medicine* 2010;7:1-15.

Marcadores tumorales útiles en el cáncer de páncreas

S. RAFAEL, S. VEGANZONES, M. VIDAURRETA, V. DE LA ORDEN, M. ESPANTALEÓN, M. MAESTRO

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Desde hace años la investigación oncológica se ha orientado hacia la detección de marcadores que puedan caracterizar y diferenciar las células tumorales de las células normales. Los parámetros biológicos disponibles en el laboratorio para el diagnóstico y seguimiento del paciente con cáncer de páncreas se agrupan en marcadores tumorales de secreción y marcadores tumorales tisulares. Los de secreción tienen su principal aplicación en el seguimiento de la evolución de estos pacientes y los tisulares permiten caracterizar biológicamente los tumores.

El marcador de secreción más utilizado en cáncer de páncreas en la actualidad es el CA 19.9. Sus determinaciones seriadas son útiles para detectar recidivas tumorales y en la monitorización del tratamiento.

Los marcadores tisulares se expresan a nivel celular y son genes relacionados con la regulación del ciclo celular: oncogenes, genes supresores y genes reparadores. No son útiles en el diagnóstico, pero sí como factores pronóstico. Los avances en biología molecular están permitiendo conocer mejor los eventos genéticos que ocurren durante la tumorigénesis pancreática, como las alteraciones en el oncogén K-ras, en los genes supresores p16, p53 y DPC4 o la activación del enzima telomerasa.

PALABRAS CLAVE: Marcador tumoral. Cáncer de páncreas.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de este artículo es revisar aquellos parámetros biológicos disponibles en el laboratorio y de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con cáncer de páncreas y que pueden aportar información sobre la biología de este tumor.

Desde hace años la investigación oncológica se ha

SUMMARY

The oncology research has been focused on the detection of markers that can be used to characterise tumor cells and differentiate from normal ones. The biological parameters available in the laboratory for the diagnosis and follow-up of the pancreatic cancer patients can be classified as secretion markers or tissue markers. The secretion ones have their main application in the patient's follow-up and the tissue ones allow the biological characterisation of the tumor.

Nowadays, the main secretion marker in pancreatic cancer is CA 19.9. Serial determinations are useful for the detection of tumor recurrences and treatment evaluation.

The tissue markers are genes implicated in the cellular cycle control such as: oncogenes, suppressor genes and repair genes. They aren't useful for the diagnosis but they are good prognosis factors. The genes related to pancreatic cancer that have been identified and studied are: K-ras oncogene, p16, p53 and DPC4 suppressor genes and telomerase activity.

KEY WORDS: Tumor markers. Pancreatic cancer.

centrado en la detección de marcadores que puedan caracterizar y diferenciar las células tumorales de las células normales. La célula neoplásica se caracteriza por unos cambios morfológicos que, la mayoría de las veces, van acompañados de un cambio de la función celular. Este cambio podría asociarse a la detección de sustancias específicas secretadas por la célula tumoral y la determinación de los niveles circulantes de estas sus-

tancias podría ser empleada para el diagnóstico del tumor. Esta definición corresponde al concepto de marcador clásico, que incluye todos aquellos marcadores que reflejan los cambios fenotípicos que se producen en la célula tumoral. Esta definición debe ampliarse y se deben introducir parámetros de la biología tumoral que evidencien los cambios genéticos implícitos de la célula tumoral. Por ello, estudiamos dos grandes grupos de marcadores tumorales: los marcadores tumorales de secreción cuya principal aplicación está en el seguimiento y, algunas veces, en el pronóstico de los tumores; y los marcadores tumorales tisulares, que permiten caracterizar biológicamente a los mismos.

MARCADORES TUMORALES DE SECRECIÓN

Los marcadores tumorales clásicos son macromoléculas, generalmente proteínas que circulan en la sangre y/u otros fluidos orgánicos. Estas sustancias son secretadas por las células neoplásicas, reflejan su crecimiento o actividad y permiten conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno. De esta definición se desprende que, cualquier determinación bioquímica que refleje alteraciones metabólicas relacionadas con la actividad replicativa del tumor, puede ser considerada como marcador tumoral. No existen los marcadores tumorales en sentido estricto, es decir, marcadores con una especificidad cercana al 100% (no demostrables en afecciones benignas o en personas sanas) y una sensibilidad del 100% (siempre presentes en los estadios más precoces del crecimiento tumoral).

Estos marcadores tienen su principal aplicación en el seguimiento de la evolución de un tumor, en el diagnóstico precoz de recidivas y, en algunas ocasiones, son útiles como factores pronóstico de la enfermedad.

En el cáncer de páncreas se ha descrito una larga lista de marcadores que incluye el antígeno carcinoembrionario (CEA), CA 19.9, CA 50, CA 125, DU-PAN-2, TFA y el PSTI/TATI.

Estos marcadores tumorales séricos presentan baja sensibilidad en estadios precoces del cáncer de páncreas y por ello no se deben utilizar con fines diagnósticos.

De estos marcadores el más utilizado en la actualidad es el CA 19.9. Sus determinaciones seriadas son útiles para detectar recidivas tumorales en pacientes con cáncer de páncreas sin evidencia de enfermedad después de tratamiento radical, y en la monitorización del tratamiento.

CA 19.9

El anticuerpo monoclonal 1116-NS-19-9, obtenido después de inmunizar ratones con líneas celulares de adenocarcinoma colorrectal humano, define el antígeno tumoral CA 19.9 (1). Este anticuerpo se une a la sialosil-fucosil-lactotetraosa, que corresponde al antígeno siálico del grupo sanguíneo Lewis a (2). Las personas con genotipo Lewis a-b-, que representan entre el 4-7% de la población general, no pueden sintetizar el antígeno CA 19.9 (3).

El antígeno CA 19.9 se sintetiza en las células ductales pancreáticas, células ductales biliares y en el epitelio colónico, gástrico y endometrial (4). Está presente también en el jugo pancreático normal y en la secreción biliar de pacientes con patología benigna (5).

La expresión del antígeno se encuentra incrementada en carcinomas gastrointestinales, como el gástrico (42-62%), el colorrectal (19-41%) y el biliar (67-73%), en la pancreatitis aguda y crónica (9-21%), en enfermedades benignas hepáticas (15%) en enfermedades gastrointestinales benignas y cirrosis. Los niveles no aumentan en las personas fumadoras (6).

En el cáncer de páncreas, utilizando como punto de corte 37 U/ml, la sensibilidad de la técnica es del 81% y la especificidad del 90%, el valor predictivo positivo del 72.3% y el valor predictivo negativo del 95.8%. Si se aumenta el umbral a 1000 U/ml, la especificidad en este carcinoma es del 99% (7). Si se utiliza como determinación en el diagnóstico precoz, el valor predictivo disminuye (8).

El CA 19.9 se asocia con el tamaño tumoral en el carcinoma pancreático, la sensibilidad aumenta en tumores mayores de 3 cm (9). También se relaciona con irresecabilidad quirúrgica, el 96% de los pacientes que presentan niveles superiores a 1000 U/ml tienen tumores irresecables; por ello puede utilizarse como un criterio más en la irresecabilidad del tumor (10). Sin embargo, no se asocia con la localización del tumor, la sensibilidad es similar para los tumores de cabeza, cuerpo o cola del páncreas (10).

El CA 19.9 es útil en la monitorización de la evolución de los pacientes intervenidos de cáncer de páncreas con intención curativa (11). En el caso de que los niveles séricos preoperatorios sean elevados, se recomienda la determinación de este marcador cada 3 meses durante 2 años.

MARCADORES TUMORALES TISULARES

El cáncer de páncreas es un tumor muy agresivo, resistente al tratamiento adyuvante y con un pronóstico adverso. Es necesario profundizar en el conocimiento de los patrones moleculares y celulares de la tumorigénesis pancreática. Esto nos permitirá aproximarnos al diagnóstico precoz del tumor y al desarrollo de nuevos protocolos terapéuticos.

Los marcadores tumorales tisulares se expresan a nivel celular y no son útiles ni en el diagnóstico ni en el seguimiento de la enfermedad, pero sí como factores pronóstico.

Las células malignas se caracterizan por la acumulación de alteraciones en genes implicados en el control del ciclo celular. Los protooncogenes activan la proliferación celular, mientras que los genes supresores lo inhiben. Cuando se alteran, los protooncogenes pueden convertirse en oncogenes capaces de dirigir una multiplicación desenfrenada. Las mutaciones pueden hacer que el protooncogén produzca un exceso de proteína estimuladora de crecimiento, o una forma hiperactiva de esta. Los genes supresores, por el contrario, contribuyen al cáncer cuando

las mutaciones los anulan funcionalmente. La falta de proteína supresora funcional priva a la célula del freno que impide el crecimiento no regulado.

En una célula para que se produzca la pérdida del control de crecimiento tienen que perderse o inactivarse los dos alelos del gen supresor (genes recesivos), mientras que la mutación de una sola copia del oncogén es suficiente para producir el este efecto.

Todavía no se han identificado los cambios moleculares que determinan la agresividad tumoral en cáncer de páncreas. La biología del tumor se relaciona con la alteración de oncogenes y genes supresores, así como una sobreexpresión de factores de crecimiento y sus receptores. Esto origina alteraciones en las vías de transducción de señales implicadas en el control del crecimiento y la diferenciación celular. Estas alteraciones confieren a las células tumorales pancreáticas una gran ventaja selectiva, que se manifiesta en un gran potencial invasor y metastatizador y las hace resistentes a las terapias convencionales.

Entre estos marcadores estudiados se incluyen los oncogenes K-ras y familia erbB; los genes supresores p16, p53 y DPC4, la actividad telomerasa y las proteínas asociadas a tumor.

ONCOGENES

Oncogén K-ras

K-ras es uno de los tres miembros de la familia de genes Ras, que codifica una proteína de 21 kDa (p21) con actividad GTPasa. Se localiza en el brazo corto del cromosoma 12 (12p12.1). Codifica para una proteína de la membrana celular, es esencial en las vías de señalización intracelular para incrementar la proliferación celular (15).

K-ras es el gen mutado con mayor frecuencia en los tumores de páncreas, entre 85 y el 90% de los tumores pancreáticos son portadores de mutaciones puntuales en K-ras (16). Con frecuencia estas mutaciones se han detectado en tumores en etapas tempranas de la carcinogénesis. En un principio se propuso la detección de estas mutaciones en el jugo pancreático o duodenal para el diagnóstico precoz del cáncer de páncreas (17), aunque posteriormente se comprobó también pueden observarse en patología pancreática benigna, incluida la pancreatitis crónica (18).

Las mutaciones en el oncogén k-ras se localizan con mayor frecuencia en el codon 12, aunque también se han detectado mutaciones en los codones 13 y 61. La proteína mutada presenta disminución de la actividad GTPasa y resistencia a la inhibición de las proteínas activadoras GTPasa (GAPs). De esta forma, la proteína p21 está permanentemente activa, transmitiendo las señales de crecimiento al núcleo celular (19).

Posteriormente, Kawesha y cols. relacionaron las mutaciones de K-ras en el adenocarcinoma de páncreas con el pronóstico de la enfermedad, observaron que mutaciones específicas del oncogén pueden asociarse con un peor pronóstico (20).

Algunos autores han relacionado las alteraciones de K-ras en el cáncer de páncreas con el tamaño tumoral, ploidía, proliferación celular y grado de diferenciación celular (21,22).

Receptores tirosín kinasa

La familia de receptores tirosín kinasa erbB incluye erbB1, erbB2 (HER2/neu), erbB3 y erbB4. Cuando se une el ligando a estos receptores, su activación implica la transfosforilación de los residuos de tirosina por la actividad tirosín kinasa intrínseca. La generación de la cascada de señales subsiguiente regula la proliferación y diferenciación celular (23).

La alteración de los oncogenes que codifican los receptores tirosín kinasa y sus ligandos ocurre en etapas iniciales de la carcinogénesis pancreática (24).

El protooncogén c-erbB-1 codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que, en el tejido pancreático normal, se detecta en los islotes de Langerhans. La sobreexpresión de erbB1 y su ligando se observa en el 95% de los carcinomas de páncreas y se relaciona con un pronóstico adverso (25).

El protooncogén c-erbB-2 (HER2/neu) está localizado en el cromosoma 17q23 y codifica una proteína transmembrana de 185 kD (p185) (26). La amplificación de este oncogén se observa en el 20% de los adenocarcinomas de páncreas. La alteración de erbB2/neu se asocia con tumores de páncreas bien diferenciados y con lesiones intraductales no invasivas, sugiriendo que la implicación de este oncogén se produce en etapas iniciales de la tumorogénesis (24). Lei y cols. relacionaron la sobreexpresión de p185 con un peor pronóstico en pacientes con tumores de páncreas (27).

GENES SUPRESORES

Gen supresor p16

El gen p16, localizado en el cromosoma 9p21, ha sido identificado como un inhibidor ciclín-kinasa dependiente y puede frenar el ciclo tumoral (28). Está formado por 3 exones y codifica una proteína de 16 kDa que inhibe el complejo ciclín-kinasa D1-CDK4/6 responsable de la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb); de esta forma se frena el ciclo celular en la fase G1, en las células con Rb funcional (29,30).

La proteína p16INK4a inhibe elementos clave de la progresión del ciclo celular en el punto de regulación de G1. La inactivación de p16 es un suceso temprano en la carcinogénesis pancreática, y los niveles bajos de expresión de p16 se asocian con tumores mayores, riesgo de metástasis temprana y peor pronóstico (31).

p16 es el gen supresor de tumores que se encuentra inactivado con mas frecuencia los tumores de páncreas, se observa en hasta un 95% de los pacientes (32,33). Se han descrito distintos mecanismos en la inactivación del gen de p16; deleciones en homocigosis, mutaciones

intragénicas y silenciamiento epigenético por metilación del promotor, estas alteraciones aparecen en el 40, 45 y 15% de los adenocarcinomas ductales de páncreas, respectivamente (34,35).

Gen supresor p53

El gen p53 se localiza en el cromosoma 17p13, y sintetiza una fosfoproteína de un peso molecular de 53 kD, implicada en el control del ciclo celular, en la reparación del ADN, apoptosis, diferenciación celular, fase de senescencia celular y angiogénesis (36).

Cuando se produce daño en el ADN aumentan los niveles de p53, que conllevan un incremento de la expresión de las proteínas p21 y Gadd45, encargadas de evitar la división de la célula hasta que el daño en el ADN haya sido reparado. Si el daño en el ADN es excesivo, el incremento de los niveles de p53 determina la inducción del gen bax y la represión paralela del gen bcl-2, con el resultado final de la entrada de la célula en apoptosis (37).

Las mutaciones en este gen se observan frecuentemente en los carcinomas pancreáticos (40-70%) y se han detectado también en lesiones precursoras (PanIN-3) (38-40). Las mutaciones en este gen se asocian con alteraciones de K-ras, sugiriendo un papel cooperativo entre ambas alteraciones en la tumorigénesis (41).

Los estudios publicados previamente no detectaron efecto de las mutaciones de p53 en el pronóstico de pacientes con tumores de páncreas (42).

Gen supresor DPC4

El gen DPC4 (deleted in pancreatic cancer locus 4 (SMAD4)) se localiza en el cromosoma 18q21.1, está formado por 11 exones y codifica la proteína Smad4 implicada en la vía de señales de la familia del TGF β , que promueve la diferenciación y el crecimiento celular (43).

El gen DPC4 está inactivado en el 55% de los adenocarcinomas de páncreas y es un evento tardío en la carcinogénesis (44,45). La pérdida de función de SMAD4 favorece la proliferación celular descontrolada (46) y es mucho más frecuente en tumores pancreáticos que en tumores con otras localizaciones (47). Se ha descrito la presencia de mutaciones y la falta de expresión de DPC4 como marcadores de peor pronóstico en pacientes con cáncer de páncreas (48,42) y también se han asociado con la aparición de metástasis a distancia (49).

ACTIVIDAD TELOMERASA

Los telómeros son segmentos especializados de ADN altamente repetitivo que se encuentran en los extremos de los cromosomas. Están constituidos por repeticiones en tándem de una secuencia rica en guanina de seis nucleótidos (TTAGGG) con una longitud de 2-20 kb. Los telómeros protegen el final del cromosoma frente a la degradación y favorecen la unión de las enzi-

mas reparadoras a los extremos del ADN. Antes de la división celular, la célula duplica su ADN, incluida la secuencia de bases que constituyen el telómero. La edad mitótica de las células es directamente proporcional a la extensión de sus telómeros. Cada vez que el ADN se duplica, la extensión del telómero se acorta de 40 a 200 pares de bases hasta llegar a una longitud mínima crítica que se relaciona con el final del ciclo celular y la senescencia o envejecimiento natural (50).

La enzima telomerasa es capaz de restaurar la secuencia del telómero y, por tanto, prolongar la vida de la célula, manteniendo su capacidad de multiplicación. La telomerasa es una ribonucleoproteína (compuesta por RNA y proteínas) que se encuentra constituida por tres subunidades: hTR, TP 1 y hTERT (51).

La telomerasa es muy activa en células fetales, que mantienen un alto nivel de proliferación, pero muy poco en células de tejidos adultos. Se ha observado que las células tumorales expresan niveles elevados de telomerasa; por lo que su activación puede favorecer un crecimiento celular anormal y su inhibición podría suponer una nueva terapéutica contra el cáncer. Aunque por sí sola no causa transformación de células normales en cancerosas, la actividad de la telomerasa aumenta el número de divisiones celulares existiendo una mayor probabilidad de producirse una acumulación de alteraciones genéticas (52).

Se ha detectado actividad telomerasa en el 95-100% de los carcinomas de páncreas y en ninguno de los tumores pancreáticos benignos analizados. Esto sugiere que la telomerasa puede participar en el origen de estos tumores (53).

PROTEINASAS ASOCIADAS A TUMOR

Existen diferentes tipos de proteinasas asociadas a tumor. Se ha descrito asociación de sus inhibidores y sus receptores con la invasión tumoral y la metástasis. Metaloproteasas de la matriz (MMP), inhibidores de las metaloproteasas (TIMP) y activadores del plasminógeno (PA) pueden participar en la degradación de los componentes de la matriz extracelular y contribuir a la invasión tumoral.

Metaloproteasas de la matriz

La familia de las MMP son enzimas endopeptidasas zinc-dependientes que presentan actividad proteolítica para la mayoría de los componentes de la matriz extracelular. Su actividad está regulada por los TIMP.

Bramhall y cols. observaron sobreexpresión de las MMP-2 y MMP-3 e inhibición del TIMP-1 en el fenotipo más agresivo del carcinoma pancreático (54).

Activador de la urokinasa del plasminógeno

La activación de la plasmina a partir del plasminógeno es un paso crucial en la degradación de la matriz

extracelular. La activación del plasminógeno se inicia por el activador de la urokinasa del plasminógeno (uPA) y el activador tisular del plasminógeno (tPA). La plasmina degrada la fibrina y distintos componentes de la matriz extracelular y, además, activa ciertas procoplasminasas como la MMP1 y la MMP3. El uPA y la plasmina también activan diversos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento hepatocitario, TGF β y el factor de crecimiento de fibroblastos. El resultado es una mayor proliferación celular y la proteólisis de la matriz extracelular, que facilita la invasión y la metastatización de las células tumorales (55). Cantero y cols. observaron expresión de uPA en el 78% de los carcinomas de páncreas y su asociación con un peor pronóstico de estos pacientes (56).

OTROS MARCADORES: CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES

Las células tumorales circulantes (CTCs) son células que derivan del tumor primario y se diseminan por el sistema sanguíneo y linfático para generar metástasis a distancia (57). La detección de estas células puede realizarse a partir de una muestra de sangre periférica mediante el enriquecimiento de la muestra por método inmunomagnético y posteriormente revelado con anticuerpos asociados a fluorescencia (58). Las CTCs han sido identificadas en diferentes tumores sólidos: mama, colon, próstata y páncreas (59-62).

El valor pronóstico y predictivo de las CTCs en cáncer de páncreas ha sido analizado por diferentes grupos. Khan y cols. presentaron unos resultados preliminares sugiriendo el valor pronóstico y predictivo de las CTCs en cáncer pancreático neuroendocrino (63). De Albuquerque y cols. mostraron el valor pronóstico de la presencia de CTCs en adenocarcinoma pancreático. La detección de CTCs confiere un peor pronóstico a los pacientes con adenocarcinoma pancreático (61). Posteriormente este mismo grupo de trabajo en una publicación reciente concluye que el análisis de CTCs representa una herramienta complementaria para la predicción del seguimiento en pacientes con cáncer de páncreas (64). Por el momento no se ha descrito un punto de corte válido para este tipo de tumores.

CONCLUSIONES

Los parámetros biológicos disponibles en el laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con cáncer de páncreas se agrupan en marcadores de secreción y marcadores tisulares. Los de secreción tienen su principal aplicación en el seguimiento de la evolución de estos pacientes y los tisulares permiten caracterizar biológicamente los tumores.

El marcador de secreción que nos aporta más información en la actualidad en cáncer de páncreas es el CA19.9. Sus determinaciones seriadas son útiles para detectar recidivas tumorales y en la monitorización del tratamiento.

Los marcadores tumorales tisulares se expresan a nivel celular. No son útiles ni en el diagnóstico ni en el seguimiento de la enfermedad, pero sí como factores pronóstico. El carcinoma pancreático continúa siendo una enfermedad con elevada mortalidad. Los avances más recientes en biología molecular están permitiendo conocer los eventos genéticos que ocurren durante la tumorigénesis pancreática como, las alteraciones en el oncogén K-ras, que aparece en aproximadamente el 90% de los casos, o en los genes supresores p16, p53 y DPC4, que aparecen en aproximadamente el 95, 60 y 50% de los cánceres primarios, respectivamente; la activación de la enzima telomerasa se ha detectado en el 95% de los tumores de páncreas y está ausente en las patologías benignas. La secuencia de las alteraciones genéticas está bien establecida, la mutación del oncogén K-ras y de erbB-2/neu son eventos iniciales, la alteración del gen supresor p16 se asocia a la progresión del tumor y la mutación de p53 y DPC4 ocurren relativamente tarde en la transformación tumoral. La caracterización de estos cambios moleculares asociados a la iniciación y progresión tumoral es esencial para identificar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas, que permitan en un futuro incrementar la supervivencia de estos pacientes.

CORRESPONDENCIA:

M^a Luisa Maestro de las Casas
Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Clínico San Carlos
C/ Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Koprowski H, Herlyn N, Steplewski Z, Sears HF. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science* 1981; 212:53-5.
2. Atkinson BF, Ernst CS, Herlyn M, Steplewski Z, Sears HF, Koprowski H. Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay. *Cancer Res* 1982;42:4820-3.
3. Schmiegel WH, Kriker C, Eberl W, Arndt R, Classen M, Greten H, et al. Monoclonal antibody defines CA 19.9 in pancreatic juices and sera. *Gut* 1985;26:456-60.
4. Andriulli A, Gindro T, Piantino P, Farini R, Cavallini G, Piazza L, et al. Prospective evaluation of the diagnostic efficacy of CA 19.9 assay as a marker for gastrointestinal cancers. *Digestion* 1986;33:26-33.
5. Brody JR, Witkiewicz AK, Yeo CJ. The past, present, and future of biomarkers: a need for molecular beacons for the clinical management of pancreatic cancer. *Adv Surg*. 2011;45:301-21.
6. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19.9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990;85:350-5
7. Frebourg T, Bercoff E, Manchon N, Senant J, Basuyau JP, Breton P, et al. The evaluation of CA 19.9 antigen level on the early detection of pancreatic cancer. *Cancer* 1988; 62:2287-90
8. Sakahara H, Endo K, Nakajima K, Nakashima T, Koizumi M, Ohta H, et al. Serum CA 19.9 concentrations and computed tomography findings in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1986;57:1324-6.

9. Bedi MM, Gandhi MD, Jacob G, Lekha V, Venugopal A, Ramesh H. CA 19-9 to differentiate benign and malignant masses in chronic pancreatitis: is there any benefit? *Indian J Gastroenterol* 2009;28(1):24-7.
10. Wang TH, Lin JW, Chen DS, Sheu JC, Sung JL. Noninvasive diagnosis of advanced pancreatic cancer by real-time ultrasonography, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19.9. *Pancreas* 1986;1:219-23
11. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer, a randomised trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13
12. Berger AC, Garcia M Jr, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemotherapy: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5918-22.
13. Egawa S, Takeda K, Fukuyama S, Motoi F, Sunamura M, Matsuno S. Clinicopathological aspects of small pancreatic cancer. *Pancreas* 2004;28(3):235-40.
14. Safi F, Roscher R, Bittner R, Schenkluhn B, Dopfer HP, Beger HG. High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis. Serological and immunohistochemical findings. *Pancreas* 1987;2(4):398-403.
15. Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989;49:4682-9.
16. Hong SM, Park JY, Hruban RH, Goggins M. Molecular signatures of pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(6):716-27.
17. Uehara H, Nakaizumi A, Tatsuta M, Baba M, Takenaka A, Uedo N, et al. Diagnosis of pancreatic cancer by detecting telomerase activity in pancreatic juice: comparison with K-ras mutations. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2513-8.
18. Caldas C, Hahn SA, Hruban RH, Redston MS, Yeo CJ, Kern SE. Detection of K-ras mutations in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia. *Cancer Res* 1994;54:3568-73.
19. Hingorani SR, Tuveson DA. Ras redux: rethinking how and where Ras acts. *Curr Opin Genet Dev* 2003;13(1):6-13.
20. Kawesha A, Ghaneh P, Andren-Sandberg A, Ograed D, Skar R, Dawiskiba S, et al. K-ras oncogene subtype mutations are associated with survival but not expression of p53, p16 (INK4A), p21 (WAF-1), cyclin D1, erbB-2 and erbB-3 in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2000;89:469-74
21. Motojima K, Urano T, Nagata Y, Shiku H, Tsunoda T, Kane-matsu T. Mutations in the Kirsten-ras oncogene are common but lack correlation with prognosis and tumor stage in human pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1784-8.
22. Schaeffer BK, Glasner S, Kuhlmann E, Myles JL, Longnecker DS. Mutated c-K-ras in small pancreatic adenocarcinomas. *Pancreas* 1994;9:161-5.
23. Roskoski RJ. The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;319:1-11.
24. Cowgill SM, Muscarella P. The genetics of pancreatic cancer. *Am J Surg* 2003;186:279-86.
25. Uegaki K, Nio Y, Inoue Y, Minari Y, Sato Y, Song NM, et al. Clinicopathological significance of epidermal growth factor and its receptor in human pancreatic cancer 1997;17:3841-7.
26. Douall WC, Qian X, Peterson NC, Miller MJ, Samanta A, Greene MI. The neu-oncogene: signal transduction pathways, transformation mechanisms and involving therapies. *Oncogene* 1994;9:2109-23.
27. Lei SZ, Appert H, Nakata B, Domenico D, Kim H, Howard H. Overexpression of her2/neu oncogene in pancreatic cancer correlates with shortened survival. *Int J Pancreatol* 1995;17:15-21
28. Liggett WH, Sidransky D. Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:1197-206.
29. Serrano M, Hannon GJ, Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature* 1993;366:704-7.
30. Rozenblum E, Schutte M, Goggins M, Hahn SA, Panzer S, Zahurak M, et al. Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 1997;57:1731-4.
31. Sasaki S, Yamamoto H, Kaneto H, Ozeki I, Adachi Y, Takagi H, et al. Differential roles of alterations of p53, p16, and SMAD4 expression in the progression of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Oncol Rep* 2003;10: 21-5.
32. Schute M, Hruban RH, Geradts J, Maynard R, Hilgers W, Rabindran SK, et al. Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1997;57:3126-30.
33. Yonezawa S, Higashi M, Yamada N, Goto M. Precursor lesions of pancreatic cancer. *Gut Liver* 2008; 2:137-54.
34. Sanz-Casla MT, Maestro ML, del Barco V, Zanna I, Moreno J, Vidaurreta M, et al. Loss of heterozygosity and methylation of p16 in renal cell carcinoma. *Urol Res* 2003;31:159-62.
35. Koorstra JB, Hustinx SR, Offerhaus GJ, Maitra A. Pancreatic carcinogenesis. *Pancreatol* 2008;8:110-25.
36. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994;54:4855-78.
37. Muñoz A. Cáncer. Genes y nuevas terapias. Madrid: Ed. Hélice, 1997.
38. Scarpa A, Capelli P, Mukai K, Zamboni G, Oda T, Iacono C, et al. Pancreatic adenocarcinomas frequently show p53 gene mutations. *Am J Pathol* 1993;142:1534-43.
39. Casey G, Yamanaka Y, Friess H, Kobrin MS, Lopez ME, Buchler M, et al. p53 mutations are common in pancreatic cancer and are absent in chronic pancreatitis. *Cancer Lett* 1993;69:151-60.
40. Hruban RH, Maitra A, Goggins M. Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1(4):306-16
41. Pellegata NS, Sessa F, Renault B, Bonato M, Leone BE, Solcia E, et al. K-ras and p53 gene mutations in pancreatic cancer: ductal and nonductal tumors progress through different genetic lesions. *Cancer Res* 1994;54:1556-60.
42. Blackford A, Serrano OK, Wolfgang CL, Parmigiani G, Jones S, Zhang X, et al. SMAD4 gene mutations are associated with poor prognosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(14):4674-9.
43. de Winter JP, Roelen BAJ, ten Dijke P, van den Eijnden-van Raaij AJM. DPC4 (SMAD4) mediates transforming growth factor-β1 (TGF-β1) induced growth inhibition and transcriptional response in breast tumour cells. *Oncogene* 1997;14:1891-9.
44. Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, Moskaluk CA, da Costa LT, Rozenblum E, et al. DPC4, a candidate tumor-suppressor gene at 18q21.1. *Science* 1996; 271:350-3
45. Wilentz RE, Iacobuzio-Donahue CA, Argani P, McCarthy DM, Parsons JL, Yeo CJ, et al. Loss of expression of Dpc4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. *Cancer Res* 2000;60(7):2002-6.
46. Siegel PM, Massagué J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3(11):807-21.
47. Schutte M, Hruban RH, Hedrick L, Cho KR, Nadasdy GM, Weinstein CL, et al. DPC4 gene in various tumor types. *Cancer Res* 1996;56(11):2527-30.
48. Tascilar M, Skinner HG, Rosty C, Sohn T, Wilentz RE, Offerhaus GJ, et al. The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7(12):4115-21.
49. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, Luo M, Abe H, Henderson CM, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1806-13.
50. de Lange T. Activation of telomerase in a human tumor. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:2882-5.
51. Kanaya T, Kyo S, Takakura M, Ito H, Namiki M, Inone M. hTERT is a critical determinant of telomerase activity in renal-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1998;78:539-43
52. Hiyama K, Ishioka S, Shirota Y, Inai K, Hiyama E, Murakami I, et al. Alterations in telomeric repeat length in lung cancer are associated with loss of heterozygosity in p53 and Rb. *Oncogene* 1995;10:937-44.
53. Hiyama E, Kodama T, Shinbara K, Iwao T, Itoh M, Hiyama K, et al. Telomerase activity is detected in pancreatic cancer but

- not in benign tumors. *Cancer Res* 1997;57:326-31.
54. Bramhall SR, Neoptolemos JP, Stamp GWH, Lemoine NR. Imbalance of expresión of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of the matrix metalloproteinases (TIMPs) in human pancreatic carcinoma. *J Pathol* 1997;182:347-55.
 55. Lim YT, Sugiura Y, Laug WE, Sun B, Garcia A, DeClerk YA. Independent regulation of matrix metalloproteinase and plasminogen activators in human fibrosarcoma cells. *J Cell Phys* 1996;167:333-40.
 56. Cantero D, Friess H, Deflorin J, Zimmermann A, Brundler MA, Riesle E, et al. Enhanced expresión of urokinase plasminogen activator and its receptor in pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 1997;75:388-95.
 57. Fidler IJ. The patogénesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hipótesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003;3(6):453-8.
 58. Sastre J, Maestro ML, Puente J, Veganzones S, Alfonso R, Rafael S, et al. Circulating tumor cells in colorectal cancer: correlation with clinical and pathological variables. *Annals of Oncology* 2008;19:935-8.
 59. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:781-91.
 60. Cohen SJ, Alpaugh RK, Gross S, O'Hara SM, Smirnov DA, Terstappen LW, et al. Isolation and characterization of circulating tumor cells in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:125-32.
 61. de Albuquerque A, Kubisch I, Ernst D, Breier G, Kaul S, Feris N. Prognostic significance of multimarker circulating tumor cells analysis in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(Supl.):e1465.
 62. Maestro ML, Sastre J, Rafael S, Veganzones S, Vidaurreta M, Martín M, et al. Circulating tumor cells in solid tumor in metastatic and localized stages. *Anticancer Research* 2009;29:4839-44.
 63. Khan MS, Tsigani T, Rashid M, Rabouhans JS, Yu D, Luong TV, et al. Circulating tumor cells and EpCAM expresión in neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17(2):337-45.
 64. de Albuquerque A, Kubisch I, Breier G, Stamminger G, Farsis N, Eichler A, et al. Multimarker gene analysis of circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: a feasibility study. *Oncology* 2012;82(1):3-10.

Alteraciones moleculares en cáncer de páncreas: traslación a la clínica

J. EARL¹*, L. RICHART^{2*}, V. J. SÁNCHEZ-ARÉVALO LOBO²

¹Laboratorio de Oncología Médica. Hospital Ramón y Cajal. ²Grupo de Carcinogénesis Epitelial. Programa de Patología Molecular. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid

RESUMEN

El carcinoma pancreático ductal es el más común de los cánceres exocrinos y el que menos se ha beneficiado clínicamente de los avances en investigación durante las últimas décadas. Se ha establecido un consenso en cuanto a la clasificación histológica de las lesiones preneoplásicas ductales (PanIN) y las alteraciones moleculares a las que están asociadas. Las mutaciones en *K-RAS* (presentes en el 90% de los APD) junto con la inactivación de *p16^{INK4A}*, *SMAD4* y *TP53* son las alteraciones más comunes en este tipo de tumor; además cambios epigenéticos, como la metilación del AND han sido asociados con la progresión de este tumor. Finalmente los estudios de secuenciación masiva nos han dado una visión más global de las alteraciones genéticas presentes en el APD y de sus posibles consecuencias biológicas. Sin embargo, todo este conocimiento no se ha trasladado a la clínica. Mejores estrategias preventivas y diagnósticas son esenciales para aumentar las tasas de supervivencia. En este sentido, el desarrollo de nuevas técnicas como las que permiten el seguimiento de células tumorales circulantes, o la identificación de nuevos biomarcadores dibujan un escenario prometedor. Actualmente el reto principal es la identificación de tratamientos efectivos. A pesar de todos estos años de investigación, la gemcitabina es todavía la primera línea de tratamiento, con un éxito limitado. El desarrollo de nuevas combinaciones terapéuticas más eficaces y la mejora de su accesibilidad al tumor, junto con el desarrollo de ensayos preclínicos predictivos, nos permiten mirar al futuro de forma esperanzadora.

PALABRAS CLAVE: Alteraciones moleculares. Adenocarcinoma pancreático ductal. Terapia. Marcadores moleculares. Factores de riesgo.

ABSTRACT

Pancreas ductal adenocarcinoma (PDAC) is the most common cancer of the exocrine pancreas and probably the tumor that has benefited from less clinical progress in the last three decades. A consensus has been reached regarding the histologic classification of the ductal preneoplastic lesions (PanIN) and the molecular alterations associated with them. Mutations in K-RAS (90% of PDAC) and inactivation of p16^{INK4A}, SMAD4 and TP53 are very common; are providing a broad picture of the genetic architecture of PDAC and its putative biological consequences. However, all this knowledge has not been translated into clinical progress yet. Effective preventive and early diagnostic strategies are essential to improve the survival rates. In this sense, new techniques that allow following circulating tumor cells, together with new biomarkers, are promising. The main challenge is, indeed, to identify new effective drugs. Despite many years of research, Gemcitabine is still the first-line treatment of PDAC, with limited success. New drug combinations as well as new concepts to improve drug delivery into the tumor, as well as the development of preclinical predictive assays, are being explored and provide optimistic prospects for better therapies.

KEY WORDS: Molecular alterations. Pancreas ductal adenocarcinoma. Therapy. Molecular markers. Risk factors.

*J. Earl y L. Richart han hecho contribuciones equivalentes a esta revisión y comparten primera autoría.

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma pancreático ductal (APD) representa el 90% de los cánceres pancreáticos exocrinos. Existen otras neoplasias pancreáticas como los tumores intraductales papilares mucinosos, los tumores indiferenciados, carcinomas de células acinares, cistadenomas y tumores del páncreas endocrino, pero son más infrecuentes y por ello no profundizaremos en ellas en esta revisión.

El APD es una de las enfermedades con peor pronóstico dentro de los tumores sólidos y son pocos los avances logrados en los últimos 50 años de investigación clínica. Se sitúa entre el 4º-5º lugar en número de muertes por cáncer en el mundo occidental. Actualmente no existen métodos de diagnóstico suficientemente sensibles y específicos para detectar los tumores pancreáticos en un estadio temprano susceptible de tratamiento. Esto, sumado a la resistencia a los tratamientos convencionales, hace que los pacientes con APD tengan una esperanza media de vida inferior a 6 meses y que la esperanza de vida de más de un año sea menos del 10% (1). El único tratamiento efectivo es la cirugía radical del tumor, pero solo es posible en un 15-20% de casos. Por otra parte, incluso los pacientes en los que se diagnostica un tumor de 2 cm de diámetro tienen una supervivencia a los 2 años del 20%, lo que significa que tumores muy pequeños ya han progresado a nivel local o han metastatizado (1).

En base a criterios morfológicos se asume que el origen del APD es la célula ductal y que esta progresaría hacia formas más agresivas denominadas neoplasias intraepiteliales pancreáticas (PanIN, de tipo 1 a 3 según el grado de hiperplasia mucinosa y displasia) (2). Según un modelo lineal los PanINs serían los precursores del APD, pasando progresivamente a través de estadios de mayor atipia con acumulación clonal de cambios genéticos. Los PanIN-1A y 1B se caracterizan por una hiperplasia mucinosa sin displasia; los PanIN-2 presentan displasia variable y el PanIN-3 corresponde a un carcinoma *in situ*. El hallazgo de PanIN-3 en ausencia de APD es excepcional, lo que sugiere que una vez se desarrolla esta lesión, la progresión es muy rápida (2). Sin embargo cada vez son más los trabajos que rebaten en parte esta hipótesis y apuntan también a las células acinares como células origen del APD, esto es debido principalmente a la enorme plasticidad de estas células, capaces de transdiferenciarse en otros tipos celulares y a los procesos de metaplasia acino-ductal como consecuencia de una pancreatitis crónica (3,4).

De esta patología se desconocen cuestiones fundamentales que son necesarias para la prevención y el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas, como son su origen celular y las causas de su comportamiento tan agresivo, cuestiones que abordaremos a lo largo de esta revisión.

ALTERACIONES GENÉTICAS DEL APD

El análisis del APD muestra un compendio de alteraciones genéticas que han sido ligadas a los distintos

estadios histopatológicos. Hay que destacar que la presencia de una importante reacción desmoplásica -hasta un 90% del volumen tumoral puede ser estroma- hace particularmente difícil la tarea de identificar las alteraciones genéticas asociadas a este cáncer (5).

Algunos de los principales genes implicados en el APD son K-RAS, p16^{INK4A}, TP53 y SMAD4; menos conocido es el papel de otros como c-MYC y los que participan en las vías de SHH, NOTCH y WNT (6). Finalmente, y no por ello menos importante, son múltiples las alteraciones epigenéticas detectadas en tumores pancreáticos que llevan al silenciamiento de genes supresores y a la activación de oncogenes.

K-RAS

Mutaciones activantes en K-RAS están presentes en un 80-90% de APD. Se trata en general de mutaciones en el codón 12 (de GGT a GAT o GTT), que conllevan la sustitución del aminoácido glicina a aspártico, valina o arginina. Se piensa que estas mutaciones son la primera alteración genética que ocurre en el APD y pueden detectarse en PanIN-1B, PanIN-2 y PanIN-3, siendo menos prevalentes en PanIN-1A. K-RAS activado ejerce sus efectos a través de múltiples moléculas efectoras: RAF, MAPK y PI3K, lo que conlleva múltiples efectos celulares entre los que se incluyen estimulación de la proliferación, supervivencia e invasión celulares (6).

Se ha considerado la posibilidad de usar K-RAS mutante como marcador de APD, ya que las mutaciones se limitan básicamente a un codón, son fácilmente detectadas mediante varios ensayos moleculares y están presentes en una gran proporción de los casos de APD. No obstante, no son específicas del cáncer pancreático invasivo, ocurriendo en pacientes con pancreatitis crónica u otras neoplasias y en fumadores (7,8).

p16^{INK4A} y p19^{ARF}

La pérdida de función del locus *CDKN2A* ocurre en un 80-100% de los casos y puede ser consecuencia de mutaciones y pérdida del alelo silvestre (40%), deleciones homocigóticas (40%) o hipermetilación del promotor (20%) (5). Este locus codifica dos supresores tumorales (p16^{INK4} y p19^{ARF}) a través de distintos exones iniciales y marcos de lectura, y su pérdida se observa generalmente en lesiones moderadamente avanzadas con cierta displasia. Debido a esta yuxtaposición física y la frecuente deleción homocigótica del locus (40% de los tumores), muchos tumores pancreáticos pierden ambos supresores, lo que conlleva la inactivación de las vías de retinoblastoma (Rb) y p53. No obstante, en cáncer pancreático p16^{INK4} parece ser el gen supresor más importante del locus, ya que se han detectado mutaciones esporádicas y germinales en este pero no en p19^{ARF} (9). Se ha observado que, en fibroblastos humanos, niveles elevados de K-RAS inducen p19^{ARF}, quien a su vez estabiliza p53 e induce senescencia prematura, por lo que la inactivación del locus podría constituir una vía

de escape a la senescencia inducida por dicho oncogén (10).

TP53

El gen *TP53* presenta mutaciones puntuales en el dominio de unión a DNA en aproximadamente un 50-70% de casos, aunque es posible que la tasa real sea mayor como consecuencia de las dificultades analíticas descritas anteriormente (ej. detección de deleciones homocigóticas) (6). Generalmente estas mutaciones aparecen en las lesiones PanIN-3 con displasia (11). La pérdida de la función de p53 constituye una doble amenaza, ya que resulta en la pérdida de los controles del ciclo celular y en la desregulación de la muerte celular programada, permitiendo así la supervivencia y proliferación de células con alteraciones cromosómicas. De hecho, las células de APD se caracterizan por presentar aneuploidía y reordenamientos cromosómicos complejos (5). La inducción de senescencia por K-RAS está mediada por p19^{ARF}, quien estabiliza a p53 (12). Por lo tanto, deleciones en el supresor tumoral p19^{ARF} pueden llevar a una reducción en los niveles de p53, favoreciéndose así nuevas alteraciones genéticas. También es importante destacar que mutaciones en p53 y la depleción de p19^{ARF} pueden coexistir en un mismo tumor, lo que indica que ambas proteínas tienen además funciones no solapantes (13).

SMAD4

SMAD4 codifica un regulador transcripcional que constituye un elemento central en la vía de señalización de TGF- β (Transforming Growth Factor- β). Está sometido a deleciones homocigóticas (50%) y a mutaciones inactivantes (10-20%) en los casos de APD (6). La inactivación de *SMAD4* es un evento tardío detectado solo en lesiones PanIN-3 y tumores invasivos, por lo que se considera un gen de progresión en el adenocarcinoma pancreático (14). Su pérdida afectaría, más que al crecimiento de las células cancerosas, a la interacción del tumor con su microambiente, ya que la restauración de *SMAD4* en líneas de cáncer pancreático tiene un impacto mínimo en su crecimiento in vitro, pero afecta a su capacidad de formar tumores al ser xenotrasplantadas en ratones inmunocomprometidos (hay menor angiogénesis y remodelamiento de la matriz extracelular) (15). Las mutaciones en *SMAD4* parecen estar asociadas a metástasis en órganos distales y no a metástasis peritoneales (2).

NF- κ B

La activación de la vía de NF- κ B ocurre en respuesta a variedad de estímulos (citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento) y se observa a menudo en diversos tipos de tumores, en los que contribuye a la supervivencia, invasión celular y a la angiogénesis. La

mayoría de tumores pancreáticos primarios y líneas celulares, pero no las muestras de páncreas normal, presentan activación constitutiva de NF- κ B. Esta activación puede ser mediada en parte por K-RAS, (16) aunque otro mecanismo plausible es el aumento de expresión de componentes de la maquinaria de degradación de I κ B (17). La vía de NF- κ B podría contribuir a la quimioresistencia del APD, posiblemente a través de su capacidad de up-regular BCL-2 y BCL-XL, así como otras proteínas anti-apoptóticas.

c-MYC

Las células tumorales comparten similitudes con las células embrionarias y algunos factores de transcripción embrionarios son reactivados durante la transformación tumoral como por ejemplo, MYC, NOTCH, SHH y β -Catenina. Tanto la activación de K-RAS como la pérdida de *SMAD4* tienen como consecuencia un aumento en los niveles de c-MYC (18). Sin embargo, la contribución de dicho oncogén al desarrollo y/o progresión del APD es todavía desconocida. c-MYC se encuentra sobre-expresado tanto en PanIN-2 como en PanIN-3 y en general se detectan amplificaciones y/o sobre expresiones en el 35 y 45% de los casos de APD. Sus niveles no aumentan con el tamaño tumoral o su localización en órganos distales, lo que apunta a un papel en las fases iniciales de esta enfermedad y descarta una correlación entre los aumentos de expresión y el tamaño tumoral o la metástasis (18,19). Gracias al desarrollo de técnicas de secuenciación masiva (RNA seq, ChIP seq, etc.) hemos empezado a entender las similitudes entre las células embrionarias y las tumorales. Ambas comparten mecanismos de auto-replicación y des-diferenciación, y cada vez parece más claro que la conexión entre estos dos tipos celulares es c-MYC (20).

NOTCH

Las señales de transducción mediadas por Notch1-4 están relacionadas con procesos de identidad celular y proliferación que ocurren durante el desarrollo embrionario. A nivel patológico, la activación de Notch favorece la transformación celular y el desarrollo tumoral. Notch y sus ligandos se expresan a niveles prácticamente indetectables en el páncreas adulto normal. Sin embargo, en lesiones PanINs y carcinomas pancreáticos hay un aumento en su expresión que correlaciona con el aumento en la expresión de algunos de sus genes diana, como HES-1 (21). En modelos murinos, la activación ectópica de Notch en células progenitoras pancreáticas no va acompañada de la aparición de tumores; no obstante, existen múltiples trabajos que demuestran la interacción de Notch y K-Ras en desarrollo y tumorigénesis (22). Existen también algunas evidencias que sugieren que la vía de Notch puede también jugar un papel de supresor tumoral en determinados contextos.

SHH

La vía de señalización de Hedgehog regula el crecimiento y la diferenciación de muchos órganos durante el desarrollo embrionario. La activación de dicha vía sucede con la unión del ligando (Shh, Ihh o Dhh) a su receptor Patched1 (Ptc1), quien a su vez reprime la proteína de membrana Smoothened (Smo), y esto resulta en la activación de los factores de transcripción Gli (6).

Un evento crucial para la formación del páncreas es la represión de la vía Hedgehog mediada por señales del mesodermo adyacente, lo que resulta en la expresión del factor de transcripción pancreático Pdx-1. Así, el ligando Shh no se detecta en el páncreas adulto normal pero su expresión se reactiva en los PanINs, experimentando un incremento gradual a medida que la enfermedad avanza hacia lesiones de mayor grado y carcinomas, en los que su señalización parece ser necesaria para el mantenimiento del tumor (23). Shh solo es expresado por las células cancerosas, que señalizan al compartimento estromal para activar la intensa reacción desmoplástica típica del APD (6). Cabe también destacar que Smo y Ptc1 están sobre-expresados en tumores humanos y en modelos murinos que recapitulan la enfermedad.

ESTUDIOS DE SECUENCIACIÓN MASIVA EN CÁNCER DE PÁNCREAS

Recientemente, Jones y cols. realizaron un análisis genético en profundidad usando técnicas de secuenciación masiva, en combinación con análisis de número de copia génica y de transcriptómica, en 24 tumores de páncreas lo que nos ha permitido tener una visión más completa y global de lo que ocurre en este tipo de tumores. De este estudio se extrajo una media de 63 alteraciones genéticas por tumor, la mayoría de las cuales fueron mutaciones puntuales. Desglosando por apartados estas alteraciones podemos decir que: 1) El 25% de las mutaciones somáticas que fueron detectadas eran sinónimas, es decir no implicaban cambio en la secuencia aminoacídica, el 62,4% sí implicaban cambio en la estructura aminoacídica de la proteína y las predicciones bioinformáticas indican que el 17% podrían contribuir al proceso de transformación, afectándose principalmente los dominios de unión a sus diferentes sustratos (otras proteínas o el AND). 2) El 5% presentaban pequeñas inserciones o deleciones, el tamaño medio de las deleciones era de 335.000 pb. Adicionalmente se detectaron pérdidas de heterocigosidad, incluso llegando a producirse pérdidas de un brazo cromosómico o un cromosoma completo. El número de deleciones descritas fue siempre más variable que el número de mutaciones somáticas, además es importante tener en cuenta que cada deleción homocigótica afecta al gen diana y a los que se encuentran en su proximidad tanto en 5' como en 3'. De media una deleción homocigótica parece afectar a unos 10 genes. 3) Un 3,3% eran alteraciones que afectaban a las secuencias de splicing o a las regiones no traducidas (UTR).

Todas estas alteraciones afectan a un grupo de 12 rutas de señalización celular, implicadas en la regulación de la transición G1/S y en las rutas de TGF- β , JNK, Wnt/Nothc, Hedgehog, apoptosis, respuesta al daño al DNA, señalización de integrinas, invasión, señalización dependiente de GTPasa y por supuesto la ruta de K-Ras (24).

ALTERACIONES EPIGENÉTICAS EN EL APD

El ADN se metila en las citosinas presentes en los dinucleótidos CpG, que se concentran a su vez en las llamadas islas CpG (presentes en el 60% de promotores humanos) y en regiones altamente repetitivas de centrómeros y retrotransposones. Esta modificación tiene como resultado el silenciamiento de genes y regiones genómicas no codificantes (5).

El patrón de metilación del ADN se ve alterado en los procesos tumorales; en concreto, se observa una hipometilación global acompañada de la hipermetilación de promotores específicos. Dichos cambios se detectan ya en neoplasias benignas y en tumores en estadios tempranos, por lo que cada vez resulta más evidente que la desregulación epigenética precede a los fenómenos clásicos de transformación (mutaciones en supresores tumorales, proto-oncogenes e inestabilidad genómica) (25). La alteración de la maquinaria epigenética conlleva la expresión aberrante de genes y en ocasiones supone el segundo "hit" para el desarrollo del tumor tal y como postula la hipótesis de dos "hits" (ej. silenciamiento del alelo restante de un gen supresor tumoral previamente mutado) (26).

La hipometilación del ADN ocurre en elementos repetitivos, retrotransposones e intrones, y resulta en inestabilidad genómica. También es responsable de la activación de algunos proto-oncogenes y de la pérdida del "imprinting". En relación a este punto, Sato y cols. analizaron el estado de metilación en líneas celulares y carcinomas primarios de un conjunto de genes sobre-expresados en tumores pancreáticos. Los autores concluyen que genes como claudina 4, lipocalina 2, 14-3-3 sigma, trefoil factor 2, S100A4 o mesotelina están a menudo hipometilados en los casos de ADP (27).

Por otro lado, la hipermetilación en islas CpG conduce a la inactivación de genes supresores tumorales y puede suceder de modo independiente o adicional a mutaciones intragénicas. A este respecto, se han llevado a cabo múltiples estudios de genes candidatos sujetos a metilación en tumores pancreáticos incluyendo *APC*, *TSLC1/IGSF4*, *SOCS-1*, *ciclina D2*, *RASSF1A*, *WFOX*, *RUNX3*, *CDH13*, *DUSP6* y *HHIP* (28-37). La implantación de técnicas que permiten la exploración del genoma completo ha permitido identificar un número mayor de genes hipermetilados. No obstante, la mayoría de estos trabajos no se acompañan de un análisis exhaustivo de los patrones de expresión génica, lo que puede conducir a una interpretación errónea de los resultados (38-40). Con el objeto de sortear esta limitación, Tan y cols. analizaron un vasto panel de sitios CpG comparando muestras de ADP con muestras de tejido normal. Los

potenciales marcadores de metilación fueron correlacionados con los patrones de expresión génica. En la tabla I se incluye una selección de los genes identificados en dicho estudio cuyos promotores están sujetos a hipermetilación y cuya expresión es menor en tumores pancreáticos (41).

Aunque distintas líneas de investigación sugieren que la hipermetilación aberrante del ADN se mantiene gracias a la actividad DNA metiltransferasa, aun no podemos explicar el mecanismo por el que esto ocurre en loci específicos durante la carcinogénesis. Lo más probable es que la metilación tenga lugar primero en regiones CpG discretas independientemente de la expresión génica, y que luego difunda a las islas CpG de promotores, presumiblemente debido a una pérdida del balance entre los factores que promueven y aquellos que protegen frente a la propagación de la metilación (42). También se ha sugerido que la metilación del ADN puede ser un fenómeno secundario que ocurre como consecuencia de otros sucesos, como la pérdida de factores de transcripción que alteran la actividad de los promotores afectados. Finalmente, trabajos recientes sugieren que el sistema del ARN de interferencia también puede promover el silenciamiento de genes diana induciendo la metilación de sus promotores (43).

En la última década la investigación se ha dirigido a

la confección de extensos mapas acerca de los fenómenos de metilación aberrante que ocurren en las células tumorales, especialmente en las islas CpG de los promotores de supresores tumorales. Estos datos constituyen potenciales biomarcadores para la detección de células cancerosas por distintos motivos. En primer lugar, la identificación de promotores hipermetilados se realiza ya hoy en día mediante tecnologías basadas en la PCR de un modo coste-efectivo. La alta sensibilidad de dichas técnicas hace factible la detección de células cancerosas en fluidos corporales y, de hecho, ya han sido empleadas para el diagnóstico de ADP a partir de jugo pancreático con resultados prometedores (30,44). En segundo lugar, un determinado tipo tumoral puede ser caracterizado a partir de un número relativamente pequeño de promotores hipermetilados. Esto hace posible la aplicación de tecnologías de alto rendimiento (45).

FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS

Aproximadamente el 5-10% de pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas tiene una base genética, lo que denominamos Cáncer de Páncreas Familiar (CPF).

TABLA I

GENES CUYOS PROMOTORES ESTÁN SUJETOS A HIPERMETILACIÓN Y CUYA EXPRESIÓN ES MENOR EN TUMORES PANCREÁTICOS

<i>Gen</i>	<i>Descripción</i>	<i>Estudio</i>
<i>ALOX12</i>	Arachidonate 12-lipoxygenase	(Tan 2009)
<i>PTCH2</i>	Patched 2	(Tan 2009)
<i>DES</i>	Desmin	(Tan C 2009)
<i>FRZB</i>	Frizzled-related protein	(Tan 2009)
<i>EPHA5</i>	Ephrin receptor EphA5 isoform b	(Tan 2009)
<i>HHIP</i>	Hedgehog-interacting protein	(Tan 2009) (Martin 2005)
<i>ERG</i>	v-ets erythroblastosis virus E26 Oncogene homolog	(Tan 2009)
<i>KIT</i>	v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline Sarcoma viral oncogene homolog precursor	(Tan 2009)
<i>SLIT2</i>	Slit homolog 2	(Tan 2009)
<i>CDH13</i>	Cadherin 13 preproprotein	(Tan 2009) (Sakai 2004)
<i>ESR1</i>	Estrogen receptor 1	(Tan 2009)
<i>EYA4</i>	Eyes absent 4 isoform a	(Tan 2009)
<i>FZD9</i>	Frizzled 9	(Tan 2009)
<i>NPY</i>	Neuropeptide Y	(Tan 2009)
<i>SMO</i>	Smoothed	(Tan 2009)
<i>FGFR1</i>	Fibroblast growth factor receptor 1 isoform 1	(Tan 2009)
<i>PENK</i>	proenkephalin	(Ueki 2001) (Tan 2009)
<i>SFRP1</i>	secreted frizzled-related protein 1	(Tan 2009)
<i>MOS</i>	v-mos Moloney murine sarcoma viral oncogene homolog	(Tan 2009)
<i>GAS1</i>	growth arrest-specific 1	(Tan 2009)
<i>CCND2</i>	cyclin D2	(Matsubayashi 2003) (Tan 2009)
<i>FGF3</i>	fibroblast growth factor 3 precursor	(Tan 2009)
<i>GAS7</i>	Growth arrest-specific 7	(Tan 2009)
<i>RET</i>	ret proto-oncogene isoform c	(Tan 2009)
<i>TIMP3</i>	tissue inhibitor of metalloproteinase 3 precursor	(Ueki 2000) (Tan 2009)

Dentro de este grupo englobamos familias que tienen dos o más miembros de primer grado afectados tanto de ADP como de CPF. El patrón de herencia es el autosómico dominante asociado a una penetrancia variable. Mutaciones germinales en los genes *BRCA2* (46), *PALB2* (47) y *ATM* (48) han sido encontradas en un porcentaje pequeño de familias con ADP y las mutaciones heredables en el gen *INK4A* caracterizan las familias con agregación ADP y melanoma maligno. Sin embargo, en la mayoría de casos de CPF la causa genética es todavía desconocida.

Mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS) se han identificado asociaciones entre la secuencia de polimorfismos de nucleótido simple (SNP) y un determinado fenotipo. Existen variantes de SNP estadísticamente más frecuentes en un grupo y asociadas con un fenotipo específico, por ejemplo la afectación o no por una enfermedad o la respuesta a un determinado quimioterápico (49). SNP en los genes que codifican para el grupo sanguíneo *ABO* (50), la telomerasa (*TERT*), el receptor huérfano nuclear *NR5A2* (51) y regiones 13q22.1 y 15q14 (sin genes conocidos) han sido asociados con el riesgo al padecer ADP (51,52). Una consideración a tener en cuenta en este tipo de estudios es la mayor probabilidad de encontrar asociaciones solo en las variantes más comunes en la población (> 1%) de tal manera que su efecto predictivo individual al riesgo de padecer la enfermedad sería pequeño (49).

DETECCIÓN PRECOZ Y MARCADORES DE CÁNCER DE PÁNCREAS

La mayoría de los pacientes con ADP se diagnostican con enfermedad avanzada; la cirugía es el único tratamiento que ofrece posibilidad de curación, aunque las tasas de resección quirúrgica son inferiores al 10-15% (1). Pocos factores de riesgo han sido identificados en cáncer de páncreas más allá de la edad, aunque el consumo de tabaco y una historia familiar de CP están asociados {Rebours, 2008 #45}. El CPF nos ofrece la oportunidad de detectar el ADP de forma precoz en pacientes de alto riesgo. Para ello, se realizan revisiones periódicas mediante resonancia magnética, que se considera tiene valor diagnóstico, especialmente en pacientes mayores de 65 años (53).

La presencia de Células Tumorales Circulantes (CTC) en sangre periférica está asociada con un mal pronóstico en pacientes con tumores sólidos. En el caso del ADP, se han detectado por CellSearch® CTC en 11 de 26 pacientes, no hallándose en individuos sanos o con pancreatitis no asociada a cáncer (54). CellSearch® se basa en la detección del antígeno de membrana EpCAM. Otra técnica para detectar estas células se llama ISET, en ella las células son separadas por su tamaño e identificadas posteriormente con un anticuerpo específico (55). En un estudio comparativo se encontraron CTCs en un 40% de los pacientes con ADP usando CellSearch® y en un 93% por medio de ISET. Esta discrepancia podría deberse a que las CTC en este tumor

expresen bajos niveles de EpCAM. De hecho parece claro que el fenotipo de las células epiteliales circulantes analizadas en un modelo del ratón es muy heterogéneo, con una expresión de marcadores epiteliales y mesenquimales muy variable (56). A pesar de esto la detección de CTC en ADP podría ser una herramienta sumamente útil en el diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad, sobre todo por no ser invasiva.

Los microARN tienen un papel importante en el desarrollo del ADP y se expresan diferencialmente en las fases iniciales de la enfermedad (57,58). El uso de microARN como biomarcadores en el diagnóstico y pronóstico del ADP es una opción muy atractiva, ya que circulan en la sangre periférica en asociación con lípidos o complejos lípido-proteína que los estabilizan. Su uso como biomarcadores en plasma y suero ha sido aplicado en diferentes tipos de tumores, incluidos los del páncreas. De hecho, el mi-ARN-18a es detectable en plasma y presenta un valor diagnóstico en pacientes con ADP (59).

El biomarcador sérico más ampliamente utilizado para el diagnóstico del ADP es el antígeno carbohidrato-19 (CA-19-9). Este tiene una sensibilidad media del 79% y una especificidad media del 82%. Es importante destacar que sus niveles pueden aumentar en otros procesos no malignos, como la colangitis, la pancreatitis aguda y crónica, y en otros cánceres gastrointestinales (60). Mediante estudios de meta-análisis se demostró la aplicabilidad de nuevos biomarcadores con valor pronóstico en pacientes con ADP, como por ejemplo BAX, Bcl-2, survivin, Ki-67, COX-2, E-cadherin y S100 (61). Recientemente el marcador Prolyl 4-Hydroxylated Human alpha-Fibrinogen ha sido comercializado como alternativa al CA-19-9 para la detección de CP (62). Sin embargo, estos marcadores tienen una aplicabilidad limitada por su insuficiente sensibilidad y especificidad. Las técnicas de proteómica están proporcionando nuevas oportunidades para la identificación de mejores marcadores de forma agnóstica.

TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PÁNCREAS (Tabla II)

El estadiaje del ADP está dividido en 4 fases: 1) Estadio I, es un tumor local y resecable en el páncreas de menos (IA) o más (IB) de 2 cm. 2) El estadio II es localmente avanzado y potencialmente resecable, el tumor se ha diseminado a los tejidos y órganos más cercanos (IIA) o a los ganglios linfáticos locales (IIB). 3) Estadio III, el tumor es avanzado y no resecable, lo que significa que la enfermedad ha alcanzado a los vasos sanguíneos principales, finalmente 4) el estadio IV es metastásico y no resecable (1).

El tratamiento dependerá del estadio tumoral y consiste en cirugía, radioterapia (RT), quimioterapia (QT), quicio-radioterapia (QRT) y terapia dirigida. La enfermedad del estadio I y II es tratada principalmente mediante cirugía con o sin RT y QT; en estadio III y IV la cirugía paliativa con QRT y QT con un solo agente o en combinación son las principales opciones terapéuticas.

TABLA II

LISTADO DE TRATAMIENTOS PARA EL CÁNCER DE PÁNCREAS

<i>Fármaco</i>	<i>Modo de acción</i>	<i>Modo de resistencia</i>
<i>Gemcitabina</i>	Inhibidor de síntesis de ADN	Disminución en activación y transporte del fármaco o aumento en metabolismo o concentración de moléculas competitivas
<i>Erlotinib</i>	Inhibidor de EGFR	Tumores sin una mutación en k-ras tienen una respuesta mejor
<i>FOLFIRINOX:</i> <i>5-Fluorouracil</i>	Inhibidor de la enzima Thymidylate Synthase (TS) y síntesis de ADN	Aumento de proteínas en la vía y disminución en la afinidad vinculante del fármaco
<i>Irinotecan</i>	Inhibidor de la replicación de ADN	Aumenta el flujo y disminución en la afinidad vinculante del fármaco
<i>Oxaliplatin</i>	Inhibidor de síntesis de ADN	Aumento en MMR vía o disminución en la concentración celular del fármaco
Leucovorin	Aumentar la eficacia del tratamiento	
<i>Nab-paclitaxel</i> (<i>Abraxane®</i>)	Disminuye el contenido estromal	Sobre-expresión del gen de resistencia a múltiples fármacos (MDR1)
<i>Mitomicina-C*</i>	Inhibidor del ciclo celular	Expresión del gen de la multiresistencia (MDR-1) o por la expresión menor de la enzima DT-diaforasa
<i>Iniparib*</i>	Inhibidor de PARP	

* Solo en pacientes seleccionados con mutaciones en PALB2 o BRCA2 (81).

Respecto a los quimioterápicos usados en la actualidad, el inhibidor de la síntesis de ADN, gemcitabina (GEM) es el tratamiento de referencia a pesar de los numerosos ensayos clínicos con nuevos fármacos administrados en combinación con GEM, como por ejemplo, bevacizumab y cetuximab, docetaxel y irinotecan (63). El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) está sobre-expresado en aproximadamente 90% de tumores de PC y sus inhibidores erlotinib (inhibidor de la proteína tirosina quinasa (PTK) de EGFR) y cetuximab (EGFR anticuerpo) han sido probado en ensayos clínicos, aunque solo la combinación de GEM y erlotinib está aprobada como un tratamiento efectivo en CP metastásico. Sin embargo, esta combinación representa un mínimo avance en el tratamiento de la enfermedad. La terapéutica combinada FOLFIRINOX (oxaliplatin, irinotecan, leucovorin, y 5 fluorouracil) ha demostrado resultados prometedores en un ensayo clínico de fase III (ACCORD 11). Pacientes tratados con FOLFIRINOX tuvieron una supervivencia media de 11,1 meses, comparados con los 6,8 meses de los pacientes tratados exclusivamente con gemcitabina. Un motivo de preocupación es la elevada toxicidad derivada de esta combinación, ya que el 46% de estos pacientes tuvo neutropenia de grado 3-4 (64). Recientemente un ensayo clínico fase I/II ha demostrado una mediana de supervivencia global de 12,2 meses y una supervivencia a 1 año de 48% en pacientes con CP avanzado tratados con GEM en combinación con nab-paclitaxel (65).

Tratamientos basados en derivados del cisplatino como por ejemplo el oxaliplatino han demostrado un valor clínico (66). La combinación del inhibidor de angiogénesis acizumab con GEM no demostró un valor clínico superior aunque sabiendo que los tumores sue-

len ser hipovascularizados estos fármacos no tendrían eficacia (63). La telomerasa se encuentra sobre expresada en el 90% de ADP avanzados por lo que se ha desarrollado una vacuna, GV1001 para inducir una respuesta inmunológica contra esta proteína. Un ensayo clínico (TeloVac) prospectivo de fase III, multicéntrico y aleatorizado que comparó la combinación de gemcitabina y capecitabina con la simultánea administración de esta vacuna dio resultados preliminares prometedores en 1.110 pacientes con CP localmente avanzado y metastásico. También numerosos inhibidores de moléculas pequeñas y anticuerpos monoclonales están siendo investigados en el laboratorio (1).

La individualización del tratamiento contra el cáncer podría contribuir a mejorar el pronóstico de los pacientes. Aunque los resultados de sendos ensayos clínicos apoyan este concepto, su implantación en la clínica sigue siendo complicada. Hoy en día, el campo de la medicina personalizada está orientado a encontrar el fármaco adecuado para un paciente concreto a través de biomarcadores de su acción. Esta aplicación presenta varios retos. En primer lugar, se trata de una aproximación lenta considerando la agresividad de estos tumores, el tiempo de espera hasta la obtención del resultado es largo y, en segundo lugar, los biomarcadores empleados tienden a predecir la resistencia más que la susceptibilidad, por último se trata de un proceso costoso, lo que limita actualmente su utilidad rutinaria en la clínica. Además, la frecuencia de estos marcadores en la población es baja, por lo que no representan una solución para la mayoría de los pacientes. Por estos motivos, Hidalgo y cols. proponen establecer injertos del tumor del paciente en ratones inmunosuprimidos como modelo para evaluar la eficacia de un grupo de fármacos

sobre el tumor (67) y establecer subtipos tumorales que estén caracterizados por patrones de sensibilidad específica a diferentes agentes terapéuticos. En su estudio, a pacientes con tumores de estadio avanzado les fueron administrados unos tratamientos en base a la actividad que mostraban estos en los injertos. Los resultados de este trabajo han sido alentadores, incluyendo un paciente con ADP avanzado que respondió positivamente a mitomicina C, un agente genotóxico (68). Es interesante destacar el hecho que los tratamientos seleccionados no eran obvios y no habrían sido los elegidos en una estrategia terapéutica convencional. Además, dicha aproximación posibilita la obtención de una gran cantidad de material por el hecho de expandir el tumor en ratones, lo que permite realizar estudios biológicos y farmacológicos. En el caso del paciente con ADP, se secuenció el exoma completo del tumor y se descubrió la inactivación bialélica de PALB2, un gen implicado en la reparación del ADN. Este descubrimiento fue la base para la selección de la mitomicina como estrategia terapéutica (68).

Un elemento esencial para progresar en el desarrollo de nuevas terapias contra el ADP lo constituyen los modelos genéticos de este tumor. Son múltiples los modelos murinos disponibles que recapitulan la enfermedad humana en base a los cambios genéticos que ocurren en el ADP humano, KrasG12D, Tp53, p16, Smad4, Brca2 y Tgfb (69). La activación de KrasG12D específicamente en el páncreas resulta en el desarrollo de lesiones precoces, PanIN, que normalmente no progresan a tumores invasivos y metastásicos sin la inactivación simultánea de Tp53, p16 y Smad4 o la inducción de inflamación mediante cerulina. Los tumores de los modelos de KrasG12D con inactivación de Tp53, p16 o Tgfb tienen un estroma denso y desmoplasia característica de la enfermedad humana y en algunos casos los ratones presentan los síntomas típicos de los pacientes como por ejemplo la distensión abdominal, pérdida de peso e ictericia, de ahí su valor para la evaluación de nuevas terapias. Los modelos de KrasG12D y la inactivación de Smad4 desarrollan neoplasias papilares mucinosas intraductales (IPMN) y tumores quísticos.

El ADP es uno de los tumores malignos de más difícil tratamiento, después de décadas de investigación todos nuestros esfuerzos no se han reflejado en un aumento claramente significativo de la supervivencia, por lo que es necesario seguir avanzando en el desarrollo de nuevos fármacos y en la comprensión de los mecanismos asociados a la resistencia a los mismos.

RESISTENCIAS EN EL APD

MECANISMOS DEPENDIENTES DEL MICROAMBIENTE

El fracaso del tratamiento del cáncer pancreático podría atribuirse a una distribución ineficiente del fármaco a las células tumorales, probablemente debida a la pobre vascularización del tumor y al elevado componente estromal (70). Hasta un 90% del tumor puede ser estroma, el cual contiene la matriz extracelular, fibro-

blastos activados, miofibroblastos, células inflamatorias, vasos sanguíneos y linfáticos. La producción del estroma se induce por las vías de señalización celular como TGF- β , HGF, FGF, IGF y EGF (71). Las células pancreáticas estrelladas (CPS) son reguladoras importantes de la desmoplasia en ADP y están activadas por factores de crecimiento como TGF- β , VEGF y EGFR. El pronóstico de los pacientes se correlaciona con la actividad y composición del estroma y por lo tanto tumores con una expresión alta de componentes del estroma como por ejemplo SPARC y TGF- β se asocia con una supervivencia menor (72). De hecho, se ha observado usando un modelo murino que el tratamiento con un inhibidor de la vía Hedgehog (IPI-926) mejora la distribución de los fármacos, ya que disminuye el contenido estromal del tumor, aumentando así la vasculatura tumoral y permitiéndose un mejor acceso del quimioterápico (73). El fármaco nab-paclitaxel en combinación con GEM reduce el estroma y parece que su distribución tisular resulta facilitada por la expresión de una glicoproteína de la matriz extracelular, SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) que se encuentra sobre expresada en el estroma de CP y tiene un papel en migración, proliferación, angiogénesis y remodelamiento tumoral. Recientemente, ha sido demostrada la regresión de tumores en ratones transgénicos tratados con la combinación de nab-paclitaxel y GEM, el nab-paclitaxel potencia la actividad y estabiliza la GEM en el tumor debido a la disminución de su enzima degradante, la Cytidine Deaminase (74).

En un modelo murino de PDA se ha demostrado que debido a la reacción desmoplásica, los tumores tienen una presión de líquido intersticial alta, lo que induce un colapso vascular y la inhibición de la perfusión, afectándose así la difusión del fármaco. Tras la ablación del ácido hialurónico (HA) por la administración sistémica de un agente enzimático la presión se estabiliza y la vasculatura del tumor se vuelve a expandir, lo que causa una profunda remodelación del microambiente del estroma evitando la resistencia a las terapias convencionales (75).

MECANISMOS DEPENDIENTES DE LAS CÉLULAS TUMORALES

Se han identificado células madre cancerosas (CSC: cancer stem cells) en muchos tipos tumorales, incluido el ADP (76). Esta sub-población de células indiferenciadas tiene la capacidad de auto-renovarse y de dividirse simétrica y asimétricamente, por lo que puede recapitular el tumor primario. Se cree que estas células son las responsables de la resistencia de los tumores a las terapias ya que pueden eliminar agentes citotóxicos, tienen una elevada capacidad de reparación del ADN, baja inmunogenicidad y potencial anti-apoptótico (77).

La transición epitelio-mesénquima (TEM) es un proceso en el que una célula epitelial dependiente de anclaje experimenta un cambio fenotípico y adquiere propiedades invasivas y migratorias típicas de una célula mesenquimal (78). Se piensa que la TEM contribuye a la quimio-resistencia en el cáncer pancreático, lo que es

una característica de las células madre tumorales (79). En el ADP se encuentran alterados muchos genes y vías, juegan un papel importante en la TEM, como TGF- β , SMAD4, hedgehog y NF- κ B y la expresión de vimentina (marcador mesenquimal) que en tumores se asocia a una baja supervivencia (80).

Han sido múltiples los avances realizados en la biología de este tumor y actualmente disponemos de un amplio mapa de alteraciones genéticas que nos ayuda a entender esta enfermedad. Gracias a este estudio básico son numerosas las nuevas dianas moleculares susceptibles de ser atacadas y ha destacado el papel que juega el estroma en ADP. Sin embargo todo este conocimiento tiene poco impacto en la esperanza de vida de la mayoría de los pacientes. El desarrollo de una medicina personalizada, tratando cada tumor de una forma individualizada supone un reto esperanzador que afrontar. Sin embargo queda un largo camino que recorrer hasta su implantación en la clínica, por lo que el diagnóstico precoz y el desarrollo de técnicas de diagnóstico y seguimiento eficaces y no invasivas debe ser una prioridad.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer especialmente al Dr Francisco X. Real por sus consejos, discusión científica y correcciones que han sido fundamentales para la realización de esta revisión. También queremos agradecer a los Drs. Carmen Guillén Ponce, Enrique Grande y Alfredo Carrato sus consejos en el apartado clínico.

CORRESPONDENCIA:

Víctor Javier Sánchez-Arévalo Lobo
Grupo de Carcinogénesis Epitelial
Programa de Patología Molecular
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
C/ Melchor Fernández Almagro, 3
28029 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362(17):1605-17.
- Real FX. A "catastrophic hypothesis" for pancreas cancer progression. *Gastroenterology.* 2003; 124(7):1958-64.
- Guerra C, et al. Chronic pancreatitis is essential for induction of pancreatic ductal adenocarcinoma by K-Ras oncogenes in adult mice. *Cancer Cell.* 2007; 11(3):291-302.
- Hernández-Muñoz I, Skoudy A, Real FX, Navarro P. Pancreatic ductal adenocarcinoma: cellular origin, signaling pathways and stroma contribution. *Pancreatology.* 2008; 8(4-5):462-9.
- Bardeesy N, DePinho RA. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nature Reviews Cancer.* 2002; 2(12):897-909.
- Hazel AF, Kimmelman AC, Stanger BZ, Bardeesy N, DePinho RA. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma.

- Genes & Development. 2006; 20(10):1218-49.
- Rebours V, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(1):111-9.
- Klein AP. Genetic susceptibility to pancreatic cancer. *Mol Carcinog.* 2012; 51(1):14-24.
- Aveyard JS, Knowles MA. Measurement of relative copy number of CDKN2A/ARF and CDKN2B in bladder cancer by real-time quantitative PCR and multiplex ligation-dependent probe amplification. *J Mol Diagn.* 2004; 6(4):356-65.
- Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, Beach D, Lowe SW. Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell.* 1997; 88(5):593-602.
- Boschman CR, Stryker S, Reddy JK, Rao MS. Expression of p53 protein in precursor lesions and adenocarcinoma of human pancreas. *Am J Pathol.* 1994; 145(6):1291-5.
- Pomerantz J, et al. The Ink4a tumor suppressor gene product, p19Arf, interacts with MDM2 and neutralizes MDM2's inhibition of p53. *Cell.* 1998; 92(6):713-73.
- Heinmoller E, et al. Molecular analysis of microdissected tumors and preneoplastic intraductal lesions in pancreatic carcinoma. *Am J Pathol.* 2000; 157(1):83-92.
- Tascilar M, et al. The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2001; 7(12):4115-21.
- Schwarte-Waldhoff I, et al. Smad4/DPC4-mediated tumor suppression through suppression of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97(17):9624-9.
- Sclabas GM, Fujioka S, Schmidt C, Evans DB, Chiao PJ. NF-kappaB in pancreatic cancer. (Translated from eng) *Int J Gastrointest Cancer.* 2003; 33(1):15-26 (in eng).
- Dong QG, et al. The function of multiple IkappaB : NF-kappaB complexes in the resistance of cancer cells to Taxol-induced apoptosis. *Oncogene.* 2002; 21(42):6510-9.
- Skoudy A, Hernández-Muñoz I, Navarro P. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Transcription Factors: Role of c-Myc. *J Gastrointest Cancer.* 2011 Jun;42(2):76-84.
- Schleger C, Verbeke C, Hildenbrand R, Zentgraf H, Bleyl U. c-MYC activation in primary and metastatic ductal adenocarcinoma of the pancreas: incidence, mechanisms, and clinical significance. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2002; 15(4):462-9.
- Rothenberg ME, Clarke MF, Diehn M. The Myc connection: ES cells and cancer. *Cell.* 2010; 143(2):184-6.
- Miyamoto Y, et al. Notch mediates TGF alpha-induced changes in epithelial differentiation during pancreatic tumorigenesis. *Cancer Cell.* 2003; 3(6):565-76.
- Sundaram MV. The love-hate relationship between Ras and Notch. (*Genes Dev.* 2005; 19(16):1825-39.
- Berman DM, et al. Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. *Nature.* 2003; 425(6960):846-851.
- Jones Sn, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science (New York, NY).* 2008; 321(5897):1801-6.
- Feinberg AP. Cancer epigenetics is no Mickey Mouse. *Cancer Cell.* 2005; 8(4):267-8.
- Rodriguez-Paredes M, Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med.* 2011. 17(3):330-9.
- Sato N, et al. Frequent hypomethylation of multiple genes overexpressed in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2003; 63(14):4158-66.
- Dammann R, et al. Frequent RASSF1A promoter hypermethylation and K-ras mutations in pancreatic carcinoma. *Oncogene.* 2003; 22(24):3806-12.
- Esteller M, et al. Analysis of adenomatous polyposis coli promoter hypermethylation in human cancer. *Cancer Res.* 2000; 60(16):4366-71.
- Fukushima N, et al. Aberrant methylation of suppressor of cytokine signalling-1 (SOCS-1) gene in pancreatic ductal neoplasms. *Br J Cancer.* 2003; 89(2):338-43.
- Jansen M, et al. Aberrant methylation of the 5' CpG island of

- TSLC1 is common in pancreatic ductal adenocarcinoma and is first manifest in high-grade PanINs. *Cancer Biol Ther.* 2002; 1(3):293-6.
32. Kuroki T, et al. The tumor suppressor gene WWOX at FRA16D is involved in pancreatic carcinogenesis. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(7):2459-65.
 33. Martin ST, et al. Aberrant methylation of the Human Hedgehog interacting protein (HHIP) gene in pancreatic neoplasms. *Cancer Biol Ther.* 2005; 4(7):728-33.
 34. Matsubayashi H, et al. Methylation of cyclin D2 is observed frequently in pancreatic cancer but is also an age-related phenomenon in gastrointestinal tissues. *Clin Cancer Res.* 2003; 9(4):1446-52.
 35. Sakai M, et al. Frequent promoter methylation and gene silencing of CDH13 in pancreatic cancer. *Cancer Sci.* 2004; 95(7):588-591.
 36. Wada M, et al. Frequent loss of RUNX3 gene expression in human bile duct and pancreatic cancer cell lines. *Oncogene.* 2004; 23(13):2401-7.
 37. Xu S, Furukawa T, Kanai N, Sunamura M, Horii A. Abrogation of DUSP6 by hypermethylation in human pancreatic cancer. *J Hum Genet.* 2005; 50(4):159-67.
 38. Omura N, et al. Genome-wide profiling of methylated promoters in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Biol Ther.* 2008; 7(7):1146-56.
 39. Ueki T, et al. Identification and characterization of differentially methylated CpG islands in pancreatic carcinoma. *Cancer Res.* 2001; 61(23):8540-6.
 40. Ueki T, et al. Hypermethylation of multiple genes in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2000; 60(7):1835-9.
 41. Tan AC, et al. Characterizing DNA methylation patterns in pancreatic cancer genome. *Mol Oncol.* 2009; 3(5-6):425-38.
 42. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med.* 2008; 358(11):1148-59.
 43. Sato N, Goggins M. The role of epigenetic alterations in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006; 13(4):286-95.
 44. Matsubayashi H, et al. DNA methylation alterations in the pancreatic juice of patients with suspected pancreatic disease. *Cancer Res.* 2006; 66(2):1208-17.
 45. Corn PG. Genome-wide profiling of methylated promoters in pancreatic adenocarcinoma: defining the pancreatic cancer [corrected] epigenome. *Cancer Biol Ther.* 2008; 7(7):1157-9.
 46. Couch FJ, et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16(2):342-6.
 47. Jones S, et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science.* 2009; 324(5924):217.
 48. Roberts NJ, et al. ATM Mutations in Patients with Hereditary Pancreatic Cancer. *Cancer Discovery.* 2012; 2:41-6.
 49. Donnelly P. Progress and challenges in genome-wide association studies in humans. *Nature.* 2008; 456(7223):728-31.
 50. Amundadottir L, et al. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet.* 2009; 41(9):986-90.
 51. Petersen GM, et al. A genome-wide association study identifies pancreatic cancer susceptibility loci on chromosomes 13q22.1, 1q32.1 and 5p15.33. *Nat Genet.* 2010; 42(3):224-8.
 52. Wu C, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with susceptibility to pancreatic cancer in Chinese populations. *Nat Genet.* 2012; 44(1):62-6.
 53. Ludwig E, et al. Feasibility and yield of screening in relatives from familial pancreatic cancer families. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(5):946-54.
 54. Kurihara T, et al. Detection of circulating tumor cells in patients with pancreatic cancer: a preliminary result. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008; 15(2):189-95.
 55. Khoja L, et al. A pilot study to explore circulating tumour cells in pancreatic cancer as a novel biomarker. *Br J Cancer.* 2012; 106(3):508-16.
 56. Rhim AD, et al. EMT and Dissemination Precede Pancreatic Tumor Formation. *Cell.* 2012; 148(1-2):349-61.
 57. Habbe N, et al. MicroRNA miR-155 is a biomarker of early pancreatic neoplasia. *Cancer Biol Ther.* 2009; 8(4):340-6.
 58. Yu J, Li A, Hong SM, Hruban RH, Goggins M. MicroRNA Alterations of Pancreatic Intraepithelial Neoplasias. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(4):981-92. Epub 2011 Nov 23.
 59. Morimura R, et al. Novel diagnostic value of circulating miR-18a in plasma of patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2011; 105(11):1733-40.
 60. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007; 33(3):266-70.
 61. Jamieson NB, Carter CR, McKay CJ, Oien KA. Tissue biomarkers for prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(10):3316-31.
 62. Ono M, et al. Prolyl 4-hydroxylation of alpha-fibrinogen: a novel protein modification revealed by plasma proteomics. *J Biol Chem.* 2009; 284(42):29041-9.
 63. Heinemann V, Haas M, Boeck S. Systemic treatment of advanced pancreatic cancer. *Cancer Treat Rev.* 2012; Jan 4. [Epub ahead of print]
 64. Conroy T, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364(19):1817-25.
 65. Von Hoff DD, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29(34):4548-54.
 66. Colucci G, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(10):1645-51.
 67. Hidalgo M, et al. A pilot clinical study of treatment guided by personalized tumorgrafts in patients with advanced cancer. *Mol Cancer Ther.* 2011; 10(8):1311-6.
 68. Villarroel MC, et al. Personalizing cancer treatment in the age of global genomic analyses: PALB2 gene mutations and the response to DNA damaging agents in pancreatic cancer. (Translated from eng) *Mol Cancer Ther.* 2011; 10(1):3-8 (in eng).
 69. Ijichi H. Genetically-engineered mouse models for pancreatic cancer: Advances and current limitations. *World J Clin Oncol.* 2011; 2(5):195-202.
 70. Chu GC, Kimmelman AC, Hezel AF, DePinho RA. Stromal biology of pancreatic cancer. *J Cell Biochem.* 2007; 101(4):887-907.
 71. Neesse A, et al. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer. *Gut.* 2011; 60(6):861-8.
 72. Mantoni TS, et al. Stromal SPARC expression and patient survival after chemoradiation for non-resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Biol Ther.* 2008; 7(11):1806-15.
 73. Olive KP, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science.* 2009; 324(5933):1457-61.
 74. Frese KK, et al. nab-Paclitaxel Potentiates Gemcitabine Activity by Reducing Cytidine Deaminase Levels in a Mouse Model of Pancreatic Cancer. *Cancer Discov.* 2012; 2(3):260-9.
 75. Provenzano PP, et al. Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 2012; 21(3):418-29.
 76. Hermann PC, et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell.* 2007; 1(3):313-23.
 77. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer.* 2008; 8(10):755-68.
 78. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest.* 2009; 119(6):1420-8.
 79. Arumugam T, et al. Epithelial to mesenchymal transition contributes to drug resistance in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2009; 69(14):5820-8.
 80. Handra-Luca A, et al. Tumour epithelial vimentin expression and outcome of pancreatic ductal adenocarcinomas. *Br J Cancer.* 2011; 104(8):1296-302.
 81. Kang SP, Saif MW. Pharmacogenomics and pancreatic cancer treatment. Optimizing current therapy and individualizing future therapy. *JOP.* 2008; 9(3):251-266.

Tratamiento de la enfermedad locorregional. Contribución del componente radioterápico en cáncer de páncreas

F. A. CALVO¹, C. SOLÉ², C. FERRER³, J. L. GARCÍA-SABRIDO⁴

¹Departamento de Oncología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid. ²Instituto Madrileño de Oncología. Madrid. ³Instituto Oncológico. Complejo Hospitalario de Castellón. ⁴Servicio de Cirugía General III. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

El adenocarcinoma del páncreas exocrino es un modelo de enfermedad con interés singular y oportunidades terapéuticas específicas radioterápicas. En comparación con otros tipos comunes de cáncer de órganos sólidos tiene una alta morbilidad y mortalidad en el contexto de tratamiento intensivo multimodal. La resección radical es factible sólo en el 15-20% de los pacientes, y sólo el 3-4% de todos los pacientes con esta enfermedad a largo plazo logran el control definitivo del cáncer. Diversas estrategias neoadyuvantes y adyuvantes, con componente radioterápico o quicio-radioterápico se han empleado en los últimos años para mejorar los resultados, con un éxito limitado. La contribución de la radioterapia es controvertida y es un área que merece un impulso de innovación e investigación clínica en ensayos multicéntricos en las distintas etapas de la enfermedad. La combinación con agentes sistémicos activos y los recientes avances técnicos de la radioterapia precisa deben formar parte estratégica de su diseño. Se revisa la literatura especializada publicada sobre el uso de radioterapia y quimiorradioterapia como componentes de optimización terapéutica en diversas etapas de adenocarcinoma de páncreas. Se destacan las áreas de desarrollo que los estudios futuros deben incorporar en este tipo de cáncer.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de páncreas. Radioterapia. Control locorregional. Radioterapia intraoperatoria. Quimiorradioterapia neoadyuvante. Quimio-radioterapia adyuvante.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es una neoplasia agresiva y de diagnóstico tardío, lo que le confiere un pronóstico extremadamente adverso. Alrededor de 33.730 personas desa-

SUMMARY

Adenocarcinoma of the exocrine pancreas is a disease model of particular interest and opportunities for radiotherapy. In comparison has a high morbidity and mortality in the context of intensive multimodal therapy. Radical resection is feasible in only 15-20% of patients, and only 3-4% of all patients presenting with this condition achieve long-term control and cure. Various strategies in the form of neoadjuvant and adjuvant treatment have been employed over the years to improve outcome, with limited success. The contribution of radiotherapy, remains controversial and is an area of active innovation that merits further research in well-conducted multicenter trials at various stages of the disease in combination with systemic agents and exploiting recent advances in the delivery of super-precise radiotherapy. An update of the published literature on the use components of radiotherapy or chemoradiation as an integrated modality in the interdisciplinary approach of various stages of pancreatic adenocarcinoma is reported. A highlight of areas that future trials in this field should target to move forward the efficient treatment in this malignancy are suggested.

KEY WORDS: Pancreas carcinoma. Radiotherapy. Locoregional control. Intraoperative radiotherapy. Neoadjuvant chemoradiation. Adjuvant chemoradiation.

rollan adenocarcinoma de páncreas cada año en los Estados Unidos y casi todos fallecen de la enfermedad (1). La cirugía ofrece la única posibilidad consistente de control a largo plazo. Sin embargo, sólo un 15 a 20 por ciento son potencialmente resecables al momento del diagnóstico.

*Con la supervisión científica del Grupo de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica (GICOR).

Aproximadamente 40% se presentan con enfermedad metastásica y en otro 30 a 40% los tumores son localmente avanzados, considerados irresecables. Típicamente estos pacientes tienen tumor que invade estructuras adyacentes, particularmente el tronco celíaco o vasos tales como el eje mesentérico superior. En aquellos pacientes con cirugía R0 la supervivencia a 5 años es de 20%, si bien en el grupo sin compromiso ganglionar esta puede ser del orden del 30%, disminuye a un 10% cuando existe afectación de ganglios. La agresividad de este tumor se evidencia en los pacientes operados y con un estadio T1N0M0, en que la supervivencia a 5 años es del 36% (2). La radioterapia (RT), la quimioterapia (QT), o una combinación de RT y QT han sido utilizadas generalmente después de la cirugía en un esfuerzo para mejorar los resultados en los pacientes sometidos a resección potencialmente curativa (R0). Los beneficios de la terapia adyuvante se han hecho más evidentes en los últimos años, sin embargo la elección óptima de la modalidad de tratamiento sigue siendo intensamente controvertida. No hay consenso respecto al criterio adyuvante óptimo de los pacientes después de una resección curativa (R0), siendo el enfoque diferente en Europa o en los Estados Unidos. Después de la resección quirúrgica R0 se recomienda tratamiento adyuvante con radioterapia y 5-fluoruracilo (5-FU) concomitante (recomendación grado C) o gemcitabina sola (grado B). Después de una resección R1 suele indicarse tratamiento adyuvante con radioterapia y 5-FU concomitante (grado A). La evolución en los últimos 25 años en el soporte de los pacientes operados, el reconocer la magnitud del impacto de la experiencia del equipo quirúrgico medida por el número de pacientes tratados por año mejorando los resultados del tratamiento quirúrgico (grado B) (3), el desarrollo tecnológico y de imágenes que han mejorado los tratamientos de radioterapia y la modificación del concepto de cirugía R0 (la importancia que

actualmente se da al margen retroperitoneal afectado) (4), hace que sea difícil la valoración de la eficacia de los diferentes tratamientos y la comparación entre los diferentes estudios. El fundamento del tratamiento con radioterapia adyuvante se apoya en que el patrón de progresión después de la resección quirúrgica, más de la mitad de los pacientes desarrollan una recidiva local. Los otros lugares frecuentes de recidiva son la cavidad peritoneal y el hígado (5). La supervivencia mediana es de 8 a 12 meses en pacientes con enfermedad localmente avanzada e inferior en aquellos con enfermedad metastásica al diagnóstico. La zona anatómica comprometida limita la dosis de radioterapia por toxicidad, de aquí que se haya explorado la asociación con quimioterapia en busca de la radiosensibilización del tumor (6).

CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE

RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Múltiples publicaciones de estudios prospectivos aleatorizados han evaluado el efecto de la radioterapia postoperatoria en el cáncer de páncreas. Sin embargo, debido al pequeño tamaño muestral y/o el pobre diseño del estudio los resultados no han sido uniformes ni concluyentes. El primer ensayo que muestra un beneficio a favor del tratamiento adyuvante fue realizado por Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) y se publicó en 1985. En este ensayo, Kalsner y Ellenberg (7) compararon observación *versus* radioterapia externa (EBRT) en split-course (40 Gy) concurrente con 5-fluorouracilo en bolus (5-FU 500 mg/m²/día, los tres primeros y últimos tres días de RT) y seguido de 2 años de 5-FU (5-FU 500 mg/m²/día durante tres días al mes). Un total de 43 pacientes fueron analizados, 22 en el brazo de observación y 21 recibieron

TABLA I
ESTUDIOS RANDOMIZADOS FASE III DE TERAPIA ADYUVANTE EN CÁNCER DE PÁNCREAS

Estudio (año)	Reclutamiento	Inclusión	N	Régimen	Mediana SvG	p
GITSG (1985)	1974-1982	R0	21	RTQT (5-FU)	21	< 0,01
			22	Cx	11	
NPCT (1993)			31	QT(5-FY/D(MMC)	23	< 0,01
			30	Cx	11	
EORTC-40891 (1999)	1987-1995	R0	110	RTQT (5-FU)	17	0,099
			108	Cx	13	
Seattle (2003)	1995-2002		27	RTQT (5-FU/CDDP/IFNa)	> 32	< 0,01
			16	RTQT (5-FU)	19	
ESPAC-1 (2004)	1994-2000	R0 o R1	147	QT (5-FU)	20	< 0,01
			142	Cx	16	
ESPAC-1 (2004)	1994-2000		145	RTQT (5-FU)	16	No disponible
			144	Cx	18	
CONKO-1 (2007)	1998-2004	R0 o R1	179	QT (GZB)	22	0,06
			175	Cx	20	
RTOG-9704 (2008)	1998-2002	R0 o R1	221	RTQT (GZB)	21	0,033
			230	RTQT (5-FU)	17	
EORTC-40013 (2009)	2004-2007		45	RTQT (GZB)	24	NS
			45	QT (GZB)	24	

TABLA II

ESTUDIOS RANDOMIZADOS FASE III DE QUIMIORADIOTERAPIA EN CÁNCER DE PÁNCREAS LOCALMENTE AVANZADO

Estudio (año)	N	Tratamiento	Mediana de SvG meses	p
Mayo Moertel (1969)	32	35-40 Gy	6,3	< 0,01
	32	35-40 Gy + 5-FU	10,4	
GITSG (1981)	83	40 Gy Split + 5-FU	9,6	< 0,01
	86	60 Gy Split + 5-FU	9,2	
	25	60 Gy Split	5,2	
GITSG (1988)	24	54 Gy + SMF Secuencial	10,5	< 0,02
	24	SMF	8,0	
GITSG (1985)	73	60 Gy Split + 5-FU	8,4	NS
	72	60 Gy Split + Adriamicina	7,5	
ECOG Klaasen (1985)	47	40 Gy + 5-FU	8,3	NS
	44	5-FU	8,2	
GERCOR Phase II Huguet (2005)	56	55 Gy + 5-FU+FOLFUGEM, GEMOX	15,0	< 0,01
	72	FOLFUGEM, GEMOX	11,7	
FFCD-SFRO Chauffert (2006)	59	60 Gy + 5-FU/CDDP	9,1	0,03
	60	GZB	14,0	
ECOG Loehrer (2011)	34	50,4 Gy + GZB	11,0	0,04
	35	GZB	9,2	

tratamiento adyuvante. A pesar de las limitaciones del estudio (Dosis de RT baja, *split-course*, bajo número de pacientes y el hecho de que el 25% de los pacientes del brazo de RT iniciaron el tratamiento más de 10 semanas después de la resección), se observó una mejoría en la mediana de supervivencia de 11 frente a 20 meses, y la supervivencia a los 2 y 5 años pasó del 14 al 43% y del 5 al 18% en favor del grupo de radioquimioterapia adyuvante (nivel II). Este estudio se suspendió prematuramente porque el grupo de radioterapia adyuvante ofrecía mejores resultados. Tras la finalización del estudio, otros 32 pacientes fueron tratados como en el brazo de modalidad combinada y en una publicación posterior, que incluía estos y los 43 pacientes originales se confirmó el beneficio de supervivencia inicial (8).

El ensayo EORTC 40891 compara observación frente a radioterapia en *split course* 40 Gy concurrente con 5-FU en infusión (25 mg/kg/día). La supervivencia a los 2 años entre el grupo que recibió tratamiento adyuvante y para el grupo control fue de 51 *versus* 41%, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estos resultados fueron actualizados con una mediana de seguimiento de 11 años sin mostrar un beneficio en la rama adyuvante. Cuando sólo se valoran exclusivamente los pacientes con cáncer de la cabeza de páncreas, la supervivencia a 2 años fue del 37% frente a 23%, a favor del grupo que recibió adyuvancia (nivel II) (9). Este estudio ha sido insistentemente criticado debido a que no se estratificó la inclusión de pacientes con márgenes positivos después de la resección, se incluyó pacientes con ampulomas, la falta de quimioterapia de mantenimiento, la utilización de radioterapia en forma de *split-course* (que potencialmente permite para la repoblación del tumor entre las dos partes del tratamiento) con una dosis total que no era óptima y la falta de control de calidad del tratamiento de RT, además de la forma no adecuada de dosificar el 5-FU. Por otra parte, el 20% de los pacien-

tes randomizados a recibir tratamiento no fueron tratados. Pese a todas estas críticas, los resultados de este estudio están en la línea de lo observado en el estudio GITSG (10).

En el ensayo RTOG 9704, se incluyeron 538 pacientes con cáncer de páncreas reseccionado de los que 442 fueron analizados. Todos recibieron un tratamiento más cercano a los estándares actuales: radioquimioterapia concomitante con 5-FU en infusión continua (5-FU IC), RT 50,4 Gy a 1,8 Gy/Fx/día con 5-FU 25 mg/día durante el tratamiento de radioterapia. Se randomizaron a recibir pre y post quimioradioterapia 5-FU o gemcitabina. Al analizar los pacientes con tumores de cabeza del páncreas, la supervivencia a tres años mejora en el grupo que recibió gemcitabina comparado con el grupo que recibieron 5-FU (31 *versus* 22%). Cuando el análisis incluye tumores del cuerpo y la cola del páncreas, no se observa una mejoría significativa en la supervivencia. Más del 85% de los pacientes completaron el tratamiento en ambos brazos (nivel I) (11). Un estudio de gran impacto, al menos en Europa, ESPAC-1 fue un complejo esfuerzo multicéntrico, prospectivo, randomizado (1994-2000), Neoptolemos y cols. intentaron responder preguntas relacionadas a la utilidad de la quimioterapia adyuvante exclusiva (5-FU/leucovorin), quimioradioterapia adyuvante (40 Gy en *split-course* con 5-FU) *versus* observación. El estudio incluyó 541 pacientes (incluyó pacientes con márgenes positivos). En el análisis actualizado el diseño de comparación que se utilizó fue un factorial de 2 x 2. Los autores concluyeron que la quimioterapia adyuvante beneficia la supervivencia y que la quimiorradioterapia adyuvante tenía un efecto adverso. La supervivencia a 5 años fue del 20% en los dos brazos de quimioterapia, y 10% en las dos ramas de RT. Entre las críticas más comunes de este estudio están la falta de asignación aleatoria (no todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente ya que los investigadores podían escoger el brazo del ensayo que querían para sus pacientes), ausencia de garantía de cali-

TABLA III
ESTUDIOS SELECCIONADOS DE RADIOQUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

Institución	N	Dosis total (Gy)	Quimioterapia	Mediana de supervivencia (meses)	Tasa de recidiva local (%)	Tasa de resecabilidad (%)
Hoffman, et al. (1998) multicéntrico	53	50,4 Gy	5-FU/MMC	9,7 todos; 15,7 buena respuesta	26% todos; 13% buena respuesta	45%
Snady, et al. (2000) Mount Sinai	159	54 +14 Gy	5-FU/Cis/ Streptozotocina	14 todos; 23,6 buena respuesta	No disponible	29%
Breslin, et al. (2001) MDACC	132	45 ó 50,4 Gy o 10 x 3 Gy +/- IORT	5-FU, Tax o Gem	21 todos	6%	No disponible
Sasson, et al. (2003) FCCC	116	50,4 Gy	5-FU/MMC o Gem	18 todos	No disponible	No disponible
White, et al. (2005) Duke	193	45 + 5,4 Gy	5-FU o Gem	23 todos	No disponible	36%
Evans, et al. (2008) MDACC	86	10 x 3 Gy	Gem (7 x 400 mg)	23 todos; 34 buena respuesta	11%	74%
Golcher, et al. (2008) Eriangen	79	50,4 + 5,4 Gy	5-FU o Gem	21 mala respuesta; 54 buena respuesta	No disponible	20%
Gillen, et al. (2010) metaanálisis	4934	> 60%: 40-60 Gy	50%: 5-FU; 40%: Gem	23	No disponible	74% inicialmente resecables; 33% inicialmente irresecables
Stessin, et al. (2008) SEER	3885	No disponible	No disponible	23	No disponible	No disponible

dad, el hecho de que sólo 90 pacientes recibieron la dosis RT prescrita y el administrarse en *split course*. La interpretación de los resultados es complicada debido a la complejidad de la estructura del estudio. El diseño de 2 x 2 sólo es válido si no hay ninguna interacción entre los dos brazos de tratamiento y dado que el 5-FU es un agente con radiosensibilidad conocida, hay una interacción entre los dos brazos de tratamiento que pueden invalidar las conclusiones (nivel II) (12,13). El grupo de pacientes que recibió radioterapia con quimioterapia concomitante no recibió quimioterapia adyuvante, por lo que los resultados no pueden compararse directamente con los resultados del ensayo del GITSG. Aunque no existen grandes ensayos randomizados contemporáneos que confirmen los datos GITSG, cabe señalar que en otros cánceres gastrointestinales en que la recidiva local es un problema común (por ejemplo, cáncer gástrico y cáncer de recto), se ha demostrado un beneficio de la supervivencia en ensayos randomizados para la rama que recibe una combinación de quimioradioterapia adyuvante (14,15). Gran parte de la información disponible para el uso de radioterapia o radioquimioterapia en cáncer de páncreas ha sido originada por publicación de series retrospectivas desde centros especializados. La mayor de estas series es del Johns Hopkins (1993 y 2005), que incluyó 616 pacientes los que tras pancreatoduodenectomía se sometían a observación o a recibir radioquimioterapia con 5-FU (16). Los pacientes fueron excluidos si tenían T4 o M1, si fallecían dentro de

los 60 días de la cirugía, si habían recibido terapia neoadyuvante, o quimioterapia postoperatoria o RT exclusiva. Radioquimioterapia con 5-FU adyuvante fue administrada a 271 pacientes. El esquema de RT fue habitualmente 50 Gy a 1,8 Gy/fx/día concomitante con 5-FU, posteriormente la mayoría recibió 5-FU en monoterapia durante un periodo de dos a seis meses. Los restantes 345 pacientes no recibieron terapia postoperatoria. En esta serie, los márgenes de resección fueron positivos en el 45%, mientras el 80% tenía afectación de los ganglios linfáticos. La mediana de seguimiento fue de 17,8 meses. En comparación con los que no recibieron tratamiento adyuvante, los que fueron tratados con quimioradioterapia adyuvante tuvieron un aumento significativo de la supervivencia (mediana de 21,2 frente a 14,4 meses, la supervivencia a dos años 44 frente al 32%; la supervivencia a cinco años 20 frente a 15%). Otro centro importante, Clínica Mayo comunicó una serie de 472 pacientes consecutivos tratados durante un periodo de 30 años. Estos habían sido sometidos a resección completa (R0) por cáncer de páncreas, 274 recibieron RT adyuvante (dosis media 50,4 Gy) y el 98% de ellos recibió 5-FU concomitante. Tanto la mediana (25 frente a 19 meses) como la supervivencia a un año (50 frente a 39%) fueron significativamente superiores entre aquellos que recibieron radioquimioterapia adyuvante (17). Estos resultados apoyan el uso de quimioradioterapia adyuvante en los pacientes con cáncer de páncreas tras una cirugía R0. Si bien estos resultados no

son producto de estudios randomizados, el hecho que se hayan originado en centros de alta especialización donde tanto la cirugía como el tratamiento adyuvante han sido realizados bajo un criterio común de manejo, hacen plantear que son válidos y realzan la importancia de la especialización en el abordaje de pacientes complejos. Este enfoque del tratamiento adyuvante en cáncer de páncreas favorece la utilización de tratamiento combinado con quimiorradioterapia basándose en los siguientes puntos: el alto riesgo de fracaso local, la alta tasa de márgenes positivos retroperitoneales y el impacto que este hallazgo tiene en la supervivencia. El beneficio en la supervivencia observado en el uso de radioquimioterapia adyuvante del ensayo del GITSG, la tendencia hacia una mejora de la supervivencia observada con quimiorradioterapia en el ensayo de la EORTC y en los defectos de diseño del ensayo ESPAC-1, así como la dificultad de extraer conclusiones hacen que la opción radioquimioterapia adyuvante en pacientes con alto riesgo de recidiva local sea real, si bien se requiere de un estudio prospectivo randomizado, difícil de realizar a falta de datos convincentes y existencia de opiniones extremas. Fuera de un ensayo clínico, las guías del NCCN sugieren el uso radioquimioterapia concomitante con 5-FU más gemcitabina o quimioterapia sola (5-FU o gemcitabina). Los resultados del ensayo RTOG 9704 junto con los resultados del ensayo CONKO-001 (18) Y ESPAC-3 (19) apoyan el uso de gemcitabina adyuvante a radioquimioterapia, especialmente en los pacientes con tumores de cabeza del páncreas. Según el último estudio mencionado no habría un beneficio en sobrevida ni en control tumoral al comparar gemcitabina con 5-FU, sino que la indicación estaría supeditada a una menor tasa de efectos adversos serios (7,5 vs. 14%, $p < 0,001$). La ventaja de este enfoque no está comprobada para tumores del cuerpo y la cola del páncreas, aunque se tiende a tratar a estos pacientes de manera similar.

RADIOTERAPIA PREOPERATORIA EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS POTENCIALMENTE RESECABLE

La baja tasa de resecabilidad y los pobres resultados obtenidos después de pancreatoduodenectomía han conducido a explorar tratamientos preoperatorios en un intento de identificar aquellos pacientes que no se beneficiarán de la cirugía (los que desarrollan precozmente enfermedad metastásica durante el tratamiento preoperatorio), de mejorar la resecabilidad y eventualmente mejorar los resultados a largo plazo. Los resultados iniciales de la radioterapia preoperatoria (RT) con o sin 5-FU concomitante, mostraron que este enfoque no compromete la morbilidad y mortalidad perioperatoria, pero no se observó una mejora evidente ni en resecabilidad, ni en supervivencia global (20-24). Un estudio del MDACC incluyó 160 pacientes que fueron clasificados como potencialmente resecables por contacto del tumor con las arterias viscerales u oclusión de un segmento corto de la vena mesentérica superior, hallazgos sugestivos pero no diagnósticos de enfermedad metastásica o un performance status marginal (22). De estos, 125 pacientes completaron tratamiento neoadyuvante (qui-

mioterapia de inducción en 82; quimiorradioterapia en 117) y fueron reevaluados. Ochenta y dos se consideraron tumores potencialmente operables, de los cuales 79 fueron operados; 66 fueron resecados, 62 con márgenes microscópicamente negativos (38% de la cohorte inicial). Con un seguimiento mediano de 27 meses, la supervivencia mediana para las cohortes de no resecables y resecables fueron 13 y 40 meses, respectivamente.

Entre los 66 pacientes que completaron todo el tratamiento, la supervivencia a cinco años fue del 36%, y 27 pacientes permanecen libres de progresión de la enfermedad en el último seguimiento.

Estudios posteriores se han centrado en mejorar el régimen de tratamiento mediante el aumento de la dosis de RT, añadiendo RT intraoperatoria (IORT), y optimizando el régimen de quimioterapia. Estos nuevos enfoques parecen ser tolerables, con bajas tasas de toxicidad pero su eficacia sigue siendo incierta (25-31). Una serie con 53 pacientes con cáncer pancreático potencialmente resecable recibieron RT preoperatoria (50,4 Gy), concomitante con 5-FU en infusión (1.000 mg/m²/día los días 2 a 5 y 29 a 32) más mitomicina (10 mg/m² el día 2), seguida a continuación de cirugía (26). La resección completa fue posible en sólo 24 de los 41 pacientes que fueron tratados. La supervivencia media para todo el grupo y para los 24 pacientes resecados fue de 10 y 16 meses, respectivamente.

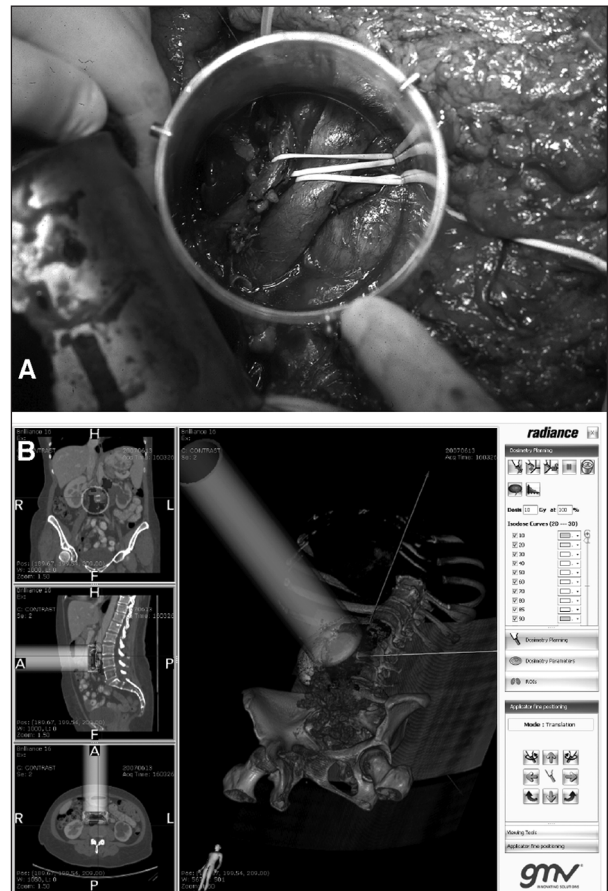


Fig. 1. Radioterapia intraoperatoria postpancreatectomía. A. Campo quirúrgico. B. Planificación dosimétrica virtual (radiance).

Entre las razones valoradas para interpretar estos resultados decepcionantes predominó que muchos pacientes sometidos a resección tenían enfermedad avanzada: citología peritoneal positiva, márgenes quirúrgicos cercanos, ganglios positivos y necesidad de resección de la vena mesentérica superior. Un enfoque diferente fue diseñando por los investigadores del MD Anderson con la combinación de radioquimioterapia preoperatoria seguida de resección más IORT (27). La RT externa preoperatoria se administró a 39 pacientes, convencional (50,4 Gy en fracciones de 1,8 Gy) o con fraccionamiento rápido (30 Gy en fracciones de 3,0 Gy) simultáneamente con la quimioterapia, seguido de IORT en el acto quirúrgico. El control local se alcanzó en el 79%, un 19% de los pacientes seguían vivos a los cuatro años, y la mediana de supervivencia fue de 19 meses. Sin embargo, este régimen se asoció con efectos tóxicos gastrointestinales que requirieron hospitalización en un tercio de los pacientes. Estos mismos investigadores modificaron el régimen de tratamiento para disminuir la toxicidad gastrointestinal, y otros 35 pacientes fueron estudiados (29). La RT preoperatoria fue de 30 Gy a 3 Gy/frac/día concomitante con 5-FU en infusión (300 mg/m²/día, cinco días por semana) seguido por la resección más IORT (10 a 15 Gy). De los 27 pacientes que se sometieron a cirugía, 20 fueron resecaos por completo, recurrencia locoregional se observó en sólo 2 de los 20 con resección completa. La mediana de supervivencia para los 20 pacientes resecaos fue de 25 meses, 23% seguían vivos a tres años. Un estudio francés con 61 pacientes, evaluó el agregado de cisplatino y 5-FU a la RT preoperatoria, reportando una respuesta patológica intensa en nueve pacientes (tres de ellos completa) (30). La mediana de supervivencia para 40 pacientes resecaos con éxito fue de 11,7 meses. Sin embargo, en un segundo estudio francés, con un régimen similar al previo en 41 pacientes con enfermedad potencialmente resecaable, los resultados observados fueron menos favorables (supervivencia media de 9,4 meses) (31). En otro estudio, 86 pacientes con enfermedad potencialmente resecaable recibieron siete dosis semanales de gemcitabina (400 mg/m²) más RT concomitante (30 Gy en diez fracciones durante dos semanas) (32). La hospitalización fue requerida por casi la mitad de los pacientes durante el tratamiento preoperatorio. En el postoperatorio, se vio un 9% de complicaciones mayores. La mediana de supervivencia para todos los pacientes fue de 22,7 meses, aunque entre los que se sometieron a pancreatoduodenectomía alcanzó 34 meses y 7,1 meses para los no resecaos. La supervivencia a 5 años entre los pacientes que se resecan fue de 36%. Se ha evaluado la gemcitabina preoperatoria con la RT concomitante, modificando el campo RT para minimizar la toxicidad relacionada con el tratamiento (33).

En un estudio multi-institucional, 20 pacientes con cáncer pancreático potencialmente resecaable recibieron dos ciclos de 21 días de gemcitabina 1.000 mg/m² en los días 1 y 8, administrando uno antes y otro ciclo después de administrar radioquimioterapia (RT 36 Gy

en 15 fracciones durante 19 días coincidiendo con gemcitabina 1.000 mg/m² en los días 1,8, y 15). Los campos de RT se ajustaban al GTV (*gross tumor volume*) con 1 cm. de margen y no se indicó irradiación ganglionar electiva (34). Diecinueve pacientes completaron el tratamiento sin interrupción, y hubo uno con toxicidad gastrointestinal RTOG grado 3. Diecisiete pacientes fueron sometidos a resección, en 16 esta fue completa, y hubo una respuesta patológica completa. Con una mediana de seguimiento de 18 meses, la supervivencia mediana fue de 26 meses y la supervivencia a 2 años del 61%, respectivamente. Estos resultados sugieren que en algunos casos donde la resecaabilidad es borderline por afectación vascular, la radioquimioterapia preoperatoria es factible y puede contribuir a una resección completa y a una supervivencia a largo plazo, sin que influya negativamente en la morbilidad o la mortalidad perioperatoria.

Un metaanálisis y revisión sistemática recientemente publicados concluyeron que en pacientes inicialmente resecaables, la terapia preoperatoria no mejora la sobrevida ni la resecaabilidad al compararla con resección y terapia adyuvante (35,36). Sin embargo, si este abordaje es superior a la cirugía de inicio seguida de tratamiento adyuvante no está definido aunque el hecho que este enfoque se explore en pacientes con potencial resección parecería contestar la pregunta. Ningún estudio randomizado ha demostrado que mejore la resecaabilidad o la supervivencia en comparación con los pacientes tratados con cirugía solamente. Es debatible si este enfoque ofrece beneficios en comparación con el tratamiento adyuvante, salvo los ejemplos citados de pequeños estudios no randomizados de centros expertos. Pacientes con tumores resecaables al diagnóstico pueden ser candidatos a quimioradioterapia preoperatoria en estudio clínico prospectivo o experiencia institucional experta.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PÁNCREAS LOCALMENTE AVANZADO IRRESECAABLE

El tratamiento óptimo para el cáncer de páncreas localmente avanzado irresecaable es polémico. Las opciones terapéuticas incluyen radioterapia sola, quimioterapia sola, y radioquimioterapia preoperatoria combinada con o sin cirugía (37).

RADIOTERAPIA EXTERNA EXCLUSIVA

Los tumores localmente avanzados pueden ser definidos con precisión en un volumen aceptable de radioterapia externa con garantía anatómica. Sin embargo, en muchos casos, la RT externa sola no ofrece paliación óptima o control tumoral duradero; las progresiones locales son frecuentes (72%) (38). Estos resultados tan desesperanzadores han impulsado esfuerzos para mejorar los resultados mediante la administración concomitante de fármacos radiosensibilizantes, incluyendo 5-fluoracilo (5-FU), Gemcitabina, y más recientemente Paclitaxel.

RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE DEFINITIVA

Tal como se ha visto en una variedad de tumores del tracto gastrointestinal, la adición de quimioterapia concomitante a la RT externa mejora los resultados, comparados con RT sola en pacientes con tumores localmente avanzados. Desde el punto de vista de la paliación de los síntomas, el dolor relacionado con el cáncer suele disminuir en un 35 a 65% de los pacientes, y la caquexia y los síntomas obstructivos también pueden mejorar. Sin embargo, el beneficio de la supervivencia de la quimioradioterapia comparado con la RT sola es modesto, y el control local continúa siendo un reto terapéutico.

RADIOQUIMIOTERAPIA CON 5-FU VERSUS RADIOTERAPIA EXCLUSIVA

Múltiples estudios han explorado la combinación de 5-FU y RT externa en otros tumores del tracto gastrointestinal. Mientras la mayoría han comparado quimioradioterapia respecto a RT sola, el brazo control en pocos estudios ha sido cuidados paliativos o quimioterapia sola. Dos estudios randomizados compararon directamente RT externa con/sin quimioterapia 5-FU, comunicando resultados contradictorios: el ensayo del Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) randomizó 106 pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado para recibir RT externa sola (60 Gy) *versus* RT externa (tanto 40 ó 60 Gy) concomitante a 5-FU en bolus (39,40). El reclutamiento del brazo de RT sola fue suspendido cuando un análisis interino demostró claramente la superioridad en mediana del tiempo hasta la progresión y en supervivencia global en los dos grupos de tratamiento combinado.

La supervivencia a 1 año fue del 11% para RT sola, que se comparada desfavorablemente con 38 y 36% para 40 Gy y 60 Gy más 5-FU, respectivamente. Después de un reclutamiento adicional de 88 pacientes en los brazos de tratamiento combinado, hubo una tendencia hacia una superior supervivencia con 60 Gy más 5-FU, pero la diferencia en el tiempo hasta la progresión y la supervivencia global no fue estadísticamente significativa cuando se comparó con el brazo de 40 Gy más 5-FU. Basados en la amplia experiencia de otros tumores gastrointestinales (tales como el de recto), el 5-FU en infusión continua más que en bolus ha llegado a ser la forma más comúnmente utilizada de radiosensibilización. 5-FU en infusión continua fue usado en un ensayo del ECOG que randomizó 114 pacientes a radioterapia sola (59,4 Gy) o radioterapia con 5-FU concomitante (1000 mg/m² día, los días 2 a 5 y 28 a 31) más mitomicina (10 mg/m² el día 2) (41). En contraste con el ensayo GITSG, la adición de quimioterapia a la radioterapia aumentó la toxicidad sin proporcionar ningún beneficio en términos de tasa de respuestas (9 *versus* 6%), mediana de supervivencia libre de enfermedad (5 *versus* 5,1 meses) o supervivencia global (7,1 *versus* 8,4 meses, respectivamente). El método de administración del 5-FU (dosis altas intermitentes, a diferencia de la infusión continua a dosis bajas tales como 200 mg/m² durante la

radioterapia externa) así como la inclusión de mitomicina C puede haber contribuido a los resultados relativamente modestos en el brazo experimental.

Un análisis conjunto de estos dos ensayos concluye que la supervivencia con quimioradioterapia fue significativamente mejor en relación a la radioterapia sola (HR 0,69, 95% CI 0,51 a 0,94) (42).

El beneficio de la quimioradioterapia comparada con la radioterapia sola fue posteriormente avalada por análisis de agrupamiento de datos en series retrospectivas (Medicare/SEER) de 1.700 pacientes con enfermedad localmente avanzada (43). Este tipo de revisión tiene el valor de mostrar la práctica diaria en la comunidad y no la de centros altamente especializados, por lo que sus resultados se observan con interés. El 44 por ciento de los pacientes recibieron alguna forma de tratamiento, y la duración de la media de supervivencia ajustada para los pacientes con quimioradioterapia, radioterapia sola, quimioterapia sola, y no tratamiento fueron 47, 29, 27, y 15 semanas, respectivamente.

Aunque no derivados de un ensayo randomizado, estos datos avalan el criterio que la quimioradioterapia proporciona beneficio sobre otra modalidad de tratamiento aislada; y además que el tratamiento es mejor que cuidados paliativos y soporte exclusivamente. Los autores realizan un análisis estadístico sofisticado usando escalas para categorizar y el impacto del sesgo de selección. Sin embargo, la posibilidad de que pacientes considerados buenos candidatos para quimioradioterapia puedan sobrevivir más tiempo debido a otros factores no mensurables, solo puede ser excluida en un ensayo randomizado.

RADIOQUIMIOTERAPIA VERSUS SOPORTE PALIATIVO

El modesto beneficio descrito con tratamiento activo, también cuestiona si la quimioterapia y radioterapia externa combinadas son mejores que el cuidado paliativo y de soporte exclusivo. Con el objetivo de aclarar este punto, investigadores japoneses condujeron un pequeño estudio en el cual 31 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado irreseccable fueron randomizados a radioterapia externa (50,4 Gy en 28 fracciones) con 5-FU concomitante *versus* soporte (44). A pesar del pequeño número de pacientes, el tratamiento fue asociado con una mejor supervivencia mediana estadísticamente significativa (13,2 *versus* 6,4 meses), supervivencia a un año (53 *versus* 0%), Karnofsky *score* promedio mensual (77,1 *versus* 65,5), y el número de días en el hospital por mes de supervivencia (12,3 *versus* 19,0 días). El brazo de tratamiento de este ensayo refleja el método más frecuentemente usado de administración concomitante de 5-FU.

RADIOQUIMIOTERAPIA CON CAPECITABINA COMO ALTERNATIVA AL 5-FU EN INFUSIÓN CONTINUA

La experiencia de otros tumores del tracto gastrointestinal tales como el cáncer de recto, establece que el 5-FU

en infusión continua más que en bolus es el método usado más comúnmente para la radiosensibilización.

Datos acumulados apoyan el uso de capecitabina oral para reemplazar a la infusión continua de 5-FU como radio-sensibilizador en pacientes con cáncer de páncreas (45-47).

Sin embargo, no existen aún ensayos randomizados comparando este esquema con el estándar 5-FU en esta patología, si bien lo observado en otras localizaciones del cáncer gastrointestinal son muy alentadores.

RADIOQUIMIOTERAPIA CON GEMCITABINA

La observación que la Gemcitabina tiene potentes efectos radiopotenciadores, conjuntamente con su demostración de beneficio clínico en cáncer de páncreas metastásico, sustenta la base para la investigación de su uso en pacientes con cáncer localmente avanzado (18,19). Diversos esquemas de dosis de tratamiento con gemcitabina han sido estudiados, limitando la comparación de los resultados entre los estudios publicados. En las comunicaciones iniciales, la combinación de Gemcitabina con radioterapia externa fue inesperadamente tóxica a dosis relativamente bajas (48). Esto fue atribuido, al menos en parte, a los volúmenes de radioterapia relativamente grandes. En base a estos resultados, CALGB conduce un estudio fase 2 con dosis bajas dos veces por semana de Gemcitabina (40 mg/m² dos veces por semana) más radioterapia concomitante (50,4 Gy) en 43 pacientes con cáncer no metastásico localmente irreseccable (49). El tratamiento fue tóxico: toxicidad hematológica grado 3 ó 4 en el 60%, toxicidad gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 42%, y una muerte atribuida a sepsis, relacionada con el tratamiento. Aunque la mediana de supervivencia global fueron unos decepcionantes 8,2 meses, dos pacientes están vivos a 35 y 41 meses post tratamiento.

En un metaanálisis recientemente publicado se mostró un pequeño beneficio en supervivencia a 12 meses (RR 1.54, 95% CI 1.05–2.26, p = 0,03) en los pacientes que recibieron Gemcitabina, aumentando también la toxicidad hematológica de este grupo (50).

RADIOQUIMIOTERAPIA VERSUS QUIMIOTERAPIA CON 5-FU

Tres ensayos comparando quimiorradioterapia con quimioterapia 5-FU conducidos en los 80s llegan a conclusiones opuestas. En el estudio inicial del ECOG, la quimiorradioterapia con 5-FU tuvo eficacia similar al 5-FU exclusivo, en pacientes con enfermedad localmente avanzada (51). Este estudio fue criticado por usar dosis subóptimas de radioterapia (40 Gy) aunque estas mismas dosis fueran las usadas por GITSG. De igual manera, un pequeño ensayo (15 pacientes por brazo) con quimiorradioterapia con 5-FU (RT 46 Gy) seguida de 5-FU más metil-CCNU *versus* 5-FU más Metil-CCNU sola, falló en demostrar beneficio en la supervivencia con la adición de quimiorradioterapia a la quimioterapia (52). El bene-

ficio en la supervivencia para el tratamiento combinado comparado con la quimioterapia sola 5-FU fue demostrado en un estudio del GITSG, 43 pacientes con enfermedad localmente avanzada fueron randomizados entre radioterapia externa con bolus de 5-FU seguido de quimioterapia con SMF (Estrepto-zotocina, Mitomicina y 5-FU) *versus* SMF sola (53). El beneficio de supervivencia (mediana 42 *versus* 32 semanas) fue modesto, pero estadísticamente significativo. El régimen de SMF ha desaparecido en la actualidad del arsenal terapéutico considerado en la práctica clínica de la enfermedad avanzada.

RADIOQUIMIOTERAPIA VERSUS QUIMIOTERAPIA CON GEMCITABINA

La quimiorradioterapia seguida de Gemcitabina comparada con Gemcitabina sola en el ensayo francés FFCD-SFRO no ha identificado beneficio en la supervivencia (54). El brazo de quimiorradioterapia consistió en radioterapia externa (60 Gy en 30 fracciones) más 5-FU concomitante (300 mg/m² en 24 horas cinco días por semana) y cisplatino (20 mg/m² los días uno a cinco durante las semanas 1 y 5) seguida de Gemcitabina (1000 mg/m² semanal, por tres de cada cuatro semanas) hasta la progresión. El grupo de quimioterapia sola recibió Gemcitabina (1.000 mg/m² semanal, por 7 de las primeras ocho semanas, entonces por tres de cada cuatro semanas), también hasta la progresión. El ensayo fue suspendido a causa del pobre reclutamiento con solo 109 del total de 176 pacientes planeados. Con mediana de seguimiento de 31 meses, el grupo que recibió Gemcitabina sola tuvo una supervivencia a un año significativamente mejor (53 *versus* 32%) y una supervivencia mediana (13 *versus* 8,6 meses), así como también significativamente menos toxicidad relacionada con el tratamiento (particularmente hematológica) que el grupo tratado con RT/QT. La interpretación de estos resultados está limitada por la relativamente alta dosis de radioterapia (60 Gy comparada con la más frecuentemente evaluada y comunicada 54 Gy en el contexto de la enfermedad localmente avanzada) y la probable contribución del cisplatino en la toxicidad. Así, este ensayo debería ser interpretado en el sentido de establecer la radioterapia con 60 Gy y quimioterapia concomitante con 5-FU y cisplatino parece ser inferior a Gemcitabina sola; pero esto no demuestra que la Gemcitabina sola es superior a todos los tipos de quimiorradioterapia con 5-FU o Gemcitabina concomitantes. Un estudio randomizado del ECOG (ECOG 4201) que usó Gemcitabina con o sin radioterapia externa (50,4 Gy in 28 fracciones) en pacientes con enfermedad localizada irreseccable fue prematuramente terminado por inadecuado reclutamiento (55).

El análisis de los 74 pacientes reclutados mostró una mejoría de la supervivencia mediana estadísticamente significativa con quimiorradioterapia (11 *versus* 9,2 meses) pero también una significativa mayor tasa de toxicidad grado 4 (41 *versus* 6%).

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN SEGUIDO DE RADIOQUIMIOTERAPIA

Una estrategia innovadora, para limitar el uso de la quimiorradioterapia a aquellos pacientes que se podrían beneficiar significativamente de su uso, incluye tratamiento inicial con quimioterapia basada en Gemcitabina seguida de quimiorradioterapia en aquellos sin evidencia de progresión de la enfermedad. No existen ensayos randomizados para comparar este enfoque terapéutico con quimiorradioterapia o quimioterapia sola, pero datos de al menos dos series retrospectivas sugieren que el período inicial de quimioterapia puede permitir la selección de aquellos pacientes que derivarían en beneficio con la quimiorradioterapia. Esta estrategia fue evaluada retrospectivamente de 181 pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable pero no metastásica, los cuales han sido tratados con quimioterapia sola con Gemcitabina como parte de los ensayos fase 2 y 3 conducidos por el GERCOR (56). En cada protocolo, la quimioterapia fue inicialmente administrada por tres meses, y la decisión de continuar esta o administrar quimiorradioterapia (55 Gy radioterapia externa con 5-FU concomitante en infusión continua) fue decidida a discreción de los investigadores. Entre los 128 pacientes que no progresaron después de los tres meses de quimioterapia y que mantuvieron un adecuado performance status, 72 recibieron quimiorradioterapia mientras que 56 continuaron con quimioterapia. Cuando los dos grupos fueron comparados, la quimiorradioterapia fue asociada con un significativo aumento en la supervivencia media libre de enfermedad (10,8 *versus* 7,4 meses con quimioterapia sola) y una supervivencia global (15 *versus* 11,7 meses). Estos datos sugieren que quimiorradioterapia podría mejorar la supervivencia relativa comparado con quimioterapia sola después de un período inicial de control de la enfermedad con quimioterapia. Otra interpretación es que esta quimioterapia inicial permite la selección de los pacientes que no tienen enfermedad metastásica subclínica, limitando la radioterapia a aquellos pacientes que se pueden beneficiar de una mejoría en el control local.

En el M. D. Anderson se han descrito resultados en un análisis de 323 pacientes consecutivos con enfermedad localmente avanzada tratados en el MDACC, 76 de los cuales recibieron una mediana de 2,5 meses de quimioterapia con Gemcitabina previos a la quimiorradioterapia (57). La mediana de supervivencia global fue significativamente superior en aquellos que recibieron un período inicial de quimioterapia previos a la quimiorradioterapia (11,9 *versus* 8,5 meses), así como supervivencia libre de enfermedad (6,4 *versus* 4,2 meses) y la mediana de supervivencia libre de progresión local y a distancia. Valorados en conjunto, estos datos avalan el uso de un período inicial de quimioterapia previo a la quimiorradioterapia en pacientes con enfermedad localmente avanzada. Es necesario un estudio prospectivo de esta estrategia de tratamiento para validar el beneficio identificado de este enfoque terapéutico que está en marcha en este momento en Europa (GECOR LAP-07). Una reciente revisión sistemática recomienda el esque-

ma de quimioterapia de inducción seguido de radioquimioterapia de consolidación como tratamiento definitivo en este grupo de pacientes (58).

RADIOQUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS IRRESECABLE

El compromiso (más de la mitad de afectación circunferencial) de los vasos mesentéricos, tronco celíaco o vena porta u oclusión de la vena mesentérica superior o de la vena porta representan una clara situación de no resecabilidad. En tal caso, la cirugía después de una respuesta suficiente a una quimioterapia y/o quimiorradioterapia iniciales, es incierta. El interés en aplicar los principios de neoadyuvancia tales como terapia de inducción provienen de su pronóstico adverso (supervivencia mediana de 10 a 12 meses) y de la potencial mejoría en supervivencia a largo plazo si la enfermedad es resecada. Mientras que es razonable evaluar en pacientes la resecabilidad después de quimiorradioterapia, la frecuencia de culminar una resección completa es baja (59-65). Además, la supervivencia a largo plazo es inusual en estas circunstancias, debido al desarrollo frecuente de enfermedad metastásica (66). La terapia de inducción, como opción estratégica optimizada, no es todavía asumida como el manejo estándar para el tratamiento de pacientes con enfermedad localmente avanzado, categóricamente clasificados como no resecables (35,36). Cuando sea posible, a estos pacientes se les debe ofrecer tratamiento en el contexto de un ensayo clínico o atención experta institucional.

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT)

La radioterapia intraoperatoria (IORT) permite administrar dosis altas de radioterapia directamente en áreas de afectación por el tumor sin la morbilidad asociada de la irradiación de los tejidos normales adyacentes, en particular el tracto intestinal que incluye colon, delgado, duodeno y estómago. Existen numerosas publicaciones de centros hospitalarios expertos y grupos cooperativos han explorado la IORT, por lo general en contexto de combinación con quimiorradioterapia (67,68).

En conjunto los datos disponibles sugieren que mientras las tasas de control local pueden ser elevadas con IORT, probablemente superiores a las descritas con radioterapia externa sola. En los 862 pacientes tratados con componente IORT sin resección quirúrgica (registrados en publicaciones del periodos 1981-2005 y procedentes de 23 instituciones internacionales) se han descrito supervivencias medias en el rango de 8 a 16 meses (mediana 12 meses), con un efecto de paliación de dolor abdominal que acompaña a la progresión local del cáncer de páncreas del 50 al 100% (mediana 80%) post-IORT (69). Sin embargo, el dato más intrigante que se ha comunicado en relación a la IORT en pacientes no resecados es la evidencia de supervivencia largo plazo definitivamente controlados de su enfermedad. En la experiencia de Massachussets General Hospital (68)

entre 150 pacientes tratados en el periodo 1978-2001, con una supervivencia media de 13 meses para el conjunto de la cohorte, se identificaron 8 pacientes vivos mas de 5 años, que correspondían al 17% de pacientes tratados con aplicadores de diámetro inferior a 6 cm. El hallazgo de pacientes supervivientes a largo plazo después de IORT ha sido confirmado recientemente en un estudio multi-institucional japonés (70) que analizó 144 pacientes tratados en 34 hospitales en el periodo 2000-2006, en el que se identifican un 3% de pacientes vivos a 4 años, aunque exclusivamente en el contexto de tratamiento adicional con quimioterapia sistémica. Estos efectos favorables evolutivos son contrarrestados por el rápido desarrollo de enfermedad metastásica confirmados en la mayoría de los estudios, y no permite definir si la IORT contribuye a tasas de supervivencia significativamente superiores respecto a tratamientos no intensificados. Una revisión sistemática de la IORT en el tratamiento del cáncer de páncreas incluyó 14 publicaciones entre 1995 y 2007 (la mayoría series de casos, no ensayos randomizados) incluyendo pacientes tanto con enfermedad localizada resecable o localmente avanzada (71). Los autores concluyen que el uso de la IORT puede estar asociado a una ligera (estadísticamente no significativa) mejoría en la supervivencia mediana de los pacientes con enfermedad localizada y potencialmente resecable, el beneficio potencialmente observado en enfermedad localmente avanzada es mas difícil de establecer. No se reconoce como valor añadido de interés clínico ni la evidencia de supervivientes a largo plazo, ni las tasas de control de dolor abdominal inicialmente severo, ni la descripción en mas del 70% de las publicaciones de grupos expertos de cifras de supervivencia media superiores a 10 meses (mediana 12 meses, ocasionales 14 a 16 meses). Una publicación de la experiencia Europea-ISIORT (270 pacientes, periodo de análisis 1985-2006, 5 instituciones) ha comunicado que la radioterapia preoperatoria incrementa el efecto de la IORT en control local y sobrevida global (30 meses *versus* 20 meses) con una supervivencia global a 5 años del 18%. Reconoce como factores adversos para control local los estadios patológicos T3-4, residuo quirúrgico R2 y presencia de ganglios metastásicos (72). Los estudios publicados con IORT no mencionan aspectos de la calidad de vida registrados prospectivamente. Este dato es habitualmente carencial en los estudios clínicos comunicados con componente radioterápico, quirúrgico o su combinación.

RADIOTERAPIA ESTEROTÁXICA HIPOFRACCIONADA (SBRT)

La SBRT es capaz de administrar con precisión altas dosis de radiación a volúmenes tumorales de pequeñas dimensiones su uso clínico está habitualmente en un contexto de hipofraccionamiento. El equipo robótico denominado Cyber Knife es un ejemplo de tecnología SBRT que usa rastreo de marcadores fiduciales en tiempo real para integrar los movimientos del tumor en un tratamiento. La SBRT ha sido explorada en un limitado

número de estudios clínicos como un tratamiento alternativo a la radioterapia externa fraccionada con quimioterapia concomitante en el manejo de la enfermedad localmente avanzada. Sin embargo, el posible beneficio de la SBRT permanece incierto, ya que la supervivencia mediana inicialmente descrita no parece superior a la obtenida con otras formas de tratamiento, mientras que la toxicidad es cuestionable (73,74). Un ensayo de un solo hospital incluye 22 pacientes con enfermedad localmente avanzada no resecable, y fueron tratados con SBRT (45 Gy divididos en tres dosis de 15 Gy en cinco a diez días). La toxicidad aguda fue importante, con deterioro del performance status, nausea, e incremento del dolor a los 14 días. Cuatro pacientes desarrollaron mucositis gástrica severa o ulceración, y un paciente evolucionó con una perforación gástrica no fatal. Seis pacientes desarrollaron progresión local del tumor y la supervivencia mediana fue de 6 meses. Una experiencia mas extensa ha comunicado 77 pacientes (81% localmente avanzados, incluyendo ocho tumores recurrentes, 19% enfermedad metastásica) tratados con Cyber Knife (fracción única de 25 Gy) (75). Algunos pacientes recibieron radioterapia previa o quimioterapia. La supervivencia global a 6 y 12 meses fueron 56 y 21%. La tasa de toxicidad tardía a los 12 meses (principalmente ulceración del trato gastrointestinal) fue 25%. La supervivencia mediana reportada en estos estudios (6 a 7 meses) no se comparan favorablemente con las supervivencias medianas observadas en los ensayos fase 3 modernos de quimioterapia sola o quimiorradioterapia con fraccionamiento convencional en pacientes con enfermedad localmente avanzada (10 meses o superiores) (76). La SBRT en las condiciones de uso actual parece asociada a toxicidad local relevante. Es importante replantear los presuntos beneficios de escalación de dosis en esta patología antes de implementar nuevos estudios de SBRT. La SBRT como tecnología de intensificación hipofraccionada radioterápica merece un contexto de evaluación prospectiva controlada (metodología de ensayo clínico) para ser recomendada en la actualidad. Sin escalada de dosis puede ser un tratamiento paliativo eficiente.

CONCLUSIÓN

El enfoque dominante entre los especialistas en los EEUU del tratamiento adyuvante en cáncer de páncreas favorece la utilización de tratamiento combinado con quimiorradioterapia basándose en los siguientes criterios:

- El alto riesgo de fracaso local, la alta tasa de márgenes positivos retroperitoneales y el impacto que este evento tiene en la supervivencia.

- El beneficio en la supervivencia observado con el uso de radioquimioterapia adyuvante del ensayo del GITSG.

- La tendencia hacia una mejoría marginal de la supervivencia observada en el ensayo de la EORTC y en los defectos metodológicos del ensayo ESPAC-1.

Al margen de la práctica clínica comprometida por un ensayo clínico, las guías del NCCN sugieren el uso de radioquimioterapia concomitante con 5-FU más gemcitabina o quimioterapia sola (5-FU o gemcitabina). Los resultados del ensayo RTOG 9704 junto con los resultados del ensayo CONKO-001 y ESPAC-3 apoyan el uso de gemcitabina adyuvante a radioquimioterapia, especialmente en los pacientes con tumores de cabeza del páncreas. La ventaja de este enfoque no está comprobada para tumores del cuerpo y la cola del páncreas, aunque se admite una tendencia a tratar a estos pacientes de manera similar. Aproximadamente el 40% de pacientes con cáncer de páncreas presentan enfermedad localmente avanzada, no reseccable y sin metástasis a distancia aparentes. El abordaje óptimo de estos pacientes es controvertido. Las opciones terapéuticas incluyen radioterapia sola, quimiorradioterapia y quimioterapia sola. Parece aceptable sugerir la recomendación de una combinación de radioterapia externa más quimioterapia concomitante en infusión continua de 5-FU (200 mg/m² día). Como alternativa más extendida y actualizada está el uso de Gemcitabina ya sea como radiopotenciador además de inducción o adyuvante. Es recomendable establecer una actitud activa considerando el reestadiaje y la reevaluación de la reseccabilidad después de quimiorradioterapia. La frecuencia de una resección completa y supervivencia a largo plazo es baja para aquellos pacientes que inicialmente fueron clasificados como tumores irreseccables, pero no es excepcional el efecto de subestadificación. Un intento inicial para lograr *downstaging* con quimioterapia, quimiorradioterapia, o una combinación de ellas, seguida de un reestadiaje y exploración quirúrgica en los que exhiben respuesta radiológica, clínica y/o bioquímica, es un abordaje atractivo para aquellos pacientes que inicialmente fueron catalogados como potencialmente reseccables. En ausencia de ensayos randomizados que demuestren beneficio categórico, la intensificación radioterápica basada en tecnología avanzada como la IORT, SBRT, IMRT (radioterapia de intensidad modulada) no puede ser considerada un tratamiento estándar, pero son alternativas eficientes tanto para paliación como para desarrollo terapéutico. Estos desarrollos tecnológicos optimizan el uso clínico-dosimétrico del componente radioterápico en el tratamiento multimodal que debido a la alta tasa de progresión/recidiva local debe considerarse como parte del arsenal terapéutico. La intensificación radioterápica en cáncer de páncreas debe considerarse un elemento a introducir y evaluar selectivamente en los protocolos de ensayos clínicos de diseño multidisciplinar con multimodalidad terapéutica. El cáncer de páncreas permanece como uno de los retos oncológicos más formidables de nuestro tiempo. La investigación de la contribución al índice terapéutico del componente radioterápico merece un contexto de actividad hospitalaria experto, interdisciplinar, probablemente una Unidad Funcional de organización y actividad reconocible por su acción asistencial e investigadora con calidad diferencial respecto a la práctica clínica rutinaria, aunque sea esta esmerada. Curar un número significativo de pacientes con cáncer de páncreas en nuestros días es un

reto oncológico asumible, pero solo en el contexto de un nicho asistencial protegido, orientado al desarrollo terapéutico, interdisciplinar, institucional y con un espíritu de superación colectivo notable. La disponibilidad de ensayos clínicos con incorporación de avances farmacológicos, tecnológicos, quirúrgicos y bio-ómicos normaliza y añade calidad a la práctica clínica abierta a la innovación en un cáncer difícilmente curable.

CORRESPONDENCIA:

F. A. Calvo
Departamento de Oncología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106.
2. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990;211:447.
3. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128.
4. Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, et al. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg* 1993;217:144.
5. Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, van Heerden JA. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? *Ann Surg* 1995;221:59.
6. Tepper J, Nardi G, Sutt H. Carcinoma of the pancreas: review of MGH experience from 1963 to 1973. Analysis of surgical failure and implications for radiation therapy. *Cancer* 1976;37:1519.
7. Gunderson LL, Haddock MG, Foo ML. Role of radiotherapy in the management of upper gastrointestinal malignancy. In: Tobias JS, Thomas PRM, editors. *Current radiation oncology*. Vol. 3. London: Arnold; 1998. p. 177-02.
8. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-03
9. Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987;59:2006.
10. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776-84.
11. Smeenk H, J. van Eijck C, Hop W et al. Long-term Results of EORTC Trial 40891. Long-term Survival and Metastatic Pattern of Pancreatic and Periampullary Cancer After Adjuvant Chemoradiation or Observation. *Ann Surg* 2007;246:734-40.
12. Regine WF, Winter KW, Abrams R, et al. RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) FU vs. Gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. 2008;299(9):1019-26.
13. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:1576-85.
14. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized

- trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-10
15. Macdonald J, Smalley S, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730
 16. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2004 May 15;22(10):1785-96
 17. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008;26:3503.
 18. Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 2008;26:3511.
 19. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer (CONKO-001). *JAMA* 2007;297(3):267-76.
 20. Neoptolemos J, Stocken D, Bassi C. Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection (ESPAC-3). A Randomized Controlled Trial 2010;304(10):1073-81.
 21. Pilepich, MV, Miller, HH. Preoperative irradiation in carcinoma of the pancreas. *Cancer* 1980;46:1945.
 22. Kopelson G. Curative surgery for adenocarcinoma of the pancreas/ampulla of Vater: the role of adjuvant pre or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:911.
 23. Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008;206:833.
 24. Jessup JM, Steele G Jr, Mayer RJ, et al. Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 1993;128:559.
 25. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1992;127:1335.
 26. Pisters PW, Hudec WA, Lee JE, et al. Preoperative chemoradiation for patients with pancreatic cancer: toxicity of endobiliary stents. *J Clin Oncol* 2000;18:860.
 27. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:317.
 28. Staley CA, Lee JE, Cleary KA, et al. Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg* 1996;171:118.
 29. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3843.
 30. Pisters PW, Wolff RA, Janjan NA, et al. Preoperative Paclitaxel and concurrent rapidfractionation radiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: toxicities, histologic response rates, and event-free outcome. *J Clin Oncol* 2002;20:2537.
 31. Moutardier V, Magnin V, Turrini O, et al. Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:437.
 32. White RR, Hurwitz HI, Morse MA, et al. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2001;8:758.
 33. Le Scodan R, Mornex F, Girard, N, et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. *Ann Oncol* 2009;20:1387.
 34. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative Gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26:3496.
 35. Talamonti MS, Small W Jr, Mulcahy MF, et al. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose Gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:150.
 36. Gillen S, Schuster T, Buschenfelde C, et al. Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Response and Resection Percentages. *PloS Medicine* 2010;7:4:267.
 37. Brunner T, Scott-Brown M. The role of radiotherapy in multimodal treatment of pancreatic carcinoma. *Radiation Oncology* 2010, 5:64
 38. Czito BG, Willett CG, Clark JW, Fernandez Del Castillo C. Current perspectives on locally advanced pancreatic cancer. *Oncology (Huntingt)* 2000;14:1535.
 39. Roldan GE, Gunderson LL, Nagorney DM, et al. External beam *versus* intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1988;61:1110.
 40. A multi-institutional comparative trial of radiation therapy alone and in combination with 5-fluorouracil for locally unresectable pancreatic carcinoma. The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1979;189:205.
 41. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al: Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48:1705.
 42. Cohen SJ, Dobelbower R Jr, Lipsitz S, et al. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1345.
 43. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007;96:1183.
 44. Krzyzanowska MK, Weeks JC, Earle CC. Treatment of locally advanced pancreatic cancer in the real world: population-based practices and effectiveness. *J Clin Oncol* 2003;21:3409.
 45. Shinchi H, Takao S, Noma H, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:146.
 46. Saif MW, Eloubeidi MA, Russo S, et al. Phase I study of capecitabine with concomitant radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic cancer: expression analysis of genes related to outcome. *J Clin Oncol* 2005;23:8679.
 47. Schneider BJ, Ben-Josef E, McGinn CJ, et al. Capecitabine and radiation therapy preceded and followed by combination chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1325.
 48. Vaishampayan UN, Ben-Josef E, Philip PA, et al. A single-institution experience with concurrent capecitabine and radiation therapy in gastrointestinal malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:675.
 49. Wolff RA, Evans DB, Gravel DM, et al. Phase I trial of gemcitabine combined with radiation for the treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:2246.
 50. Blackstock AW, Tepper JE, Niedwiecki D, et al. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2003;34:107.
 51. Zhu C, Shi J, Chen Y, et al. Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: A meta-analysis. *Radiation Therapy and Oncology* 2011;99:108-13.
 52. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil--an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985;3:373.
 53. Hazel JJ, Thirlwell MP, Huggins M, et al. Multi-drug chemot-

- herapy with and without radiation for carcinoma of the stomach and pancreas: a prospective randomized trial. *J Can Assoc Radiol* 1981;32:164.
54. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:751.
 55. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19:1592.
 56. Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes HR, et al. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *J Clin Oncol* 2011;29:4105-12.
 57. Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007;25:326.
 58. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007;110:47.
 59. Johung K, Wasif Saif M, Chang B. Treatment of locally advanced pancreatic cancer: The role of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:508-18.
 60. Greer SE, Pipas JM, Sutton JE, et al. Effect of neoadjuvant therapy on local recurrence after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2008;206:451.
 61. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, et al. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003;7:766.
 62. Massucco P, Capussotti L, Magnino A, et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1201.
 63. Aristu J, Canon R, Pardo F, et al. Surgical resection after preoperative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:30.
 64. Kim HJ, Czischke K, Brennan MF, Conlon KC. Does neoadjuvant chemoradiation downstage locally advanced pancreatic cancer?. *J Gastrointest Surg* 2002;6:763.
 65. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Stani SC, et al. Chemoradiotherapy as preoperative treatment in locally advanced unresectable pancreatic cancer patients: results of a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:285.
 66. Small W Jr, Berlin J, Freedman GM, et al. Full-dose gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with nonmetastatic pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2008;26:942.
 67. Turrini O, Viret F, Moureau-Zabotto L, et al. Neoadjuvant chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for initially locally advanced head pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1306-1311.
 68. Shipley WU, Wood WC, Tepper JE, et al. Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1984;200:289.
 69. Willett CG, Del Castillo CF, Shih HA, et al. Long-term results of intraoperative electron beam irradiation (IOERT) for patients with unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2005;241:295.
 70. Gunderson L, Willet C, Calvo F, Harrison L. Current clinical oncology; Intraoperative Irradiation Techniques and Results; Part IV Results of IORT alone or plus EBRT by disease site, 13 Pancreas cancer. Second Edition, Humana Press.
 71. Ogawa K, Karasawa K, Ito Y et al. Intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer: a multi-institutional retrospective analysis of 144 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:111-8.
 72. Ruano-Ravina A, Almazan Ortega R, Guedea, F. Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2008;87:318.
 73. Valentini V, Calvo F, Reni M, et al. Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: Joint analysis of the ISORT-Europe experience. *Radiother Oncol* 2009;91:54-9.
 74. Koong AC, Christofferson E, Le QT, et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:320.
 75. Hoyer M, Roed H, Sengelov L, et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol* 2005;76:48.
 76. Chang DT, Schellenberg D, Shen J, et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 2009;115:665.
 77. Crane CH, Willett CG. Stereotactic radiotherapy for pancreatic cancer? *Cancer* 2009;115:468.

Tratamiento de la enfermedad avanzada. Primera línea

J. GALLEGO PLAZAS, E. ASENSIO MARTÍNEZ, A. SOTO GUTIÉRREZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante

RESUMEN

El cáncer de páncreas es una enfermedad devastadora con una supervivencia a 5 años en torno al 5%. Tras demostrar su superioridad frente al 5-fluorouracilo (5-FU), la gemcitabina ha sido durante muchos años la piedra angular del tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada y, consecuentemente, el tratamiento frente al que se han comparado otros fármacos y combinaciones en ensayos clínicos aleatorizados fase III. Pese a los prometedores resultados de estudios precoces, la mayoría de los fármacos que se han comparado a o combinado con la gemcitabina (ya sea fármacos citotóxicos o agentes dirigidos a diana) no han conseguido demostrar mejores resultados que la gemcitabina en monoterapia. Ha sido más recientemente, con los resultados de los dos estudios que comparaban el tratamiento con gemcitabina frente a la combinación de gemcitabina con erlotinib, y frente a la combinación de 5-fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino (FOLFIRINOX), cuando por fin se ha logrado alcanzar este objetivo. Este artículo pretende hacer una revisión exhaustiva de los estudios más relevantes en el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado, discutir sus implicaciones en la práctica clínica e indagar en las directrices del futuro del tratamiento de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma. Páncreas. Metastático. Quimioterapia. Gemcitabina.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es considerado la cuarta causa de muerte por cáncer, lo que hace de él un problema importante de salud en todo el mundo (1-3). Si bien la incidencia del cáncer de páncreas sigue siendo muy similar a la mortalidad, y aunque el impacto de la incor-

SUMMARY

Pancreatic cancer is a devastating disease with a 5-year survival rate around 5%. Once gemcitabine demonstrated its superiority over fluorouracil (5-FU) it became for years the cornerstone of the treatment for patients with advanced pancreatic cancer, as well as the reference regime to which compare other agents or combinations in randomized phase III clinical trials. In spite of promising results in phase I and II clinical trials, most of the drugs (cytotoxic agents or targeted therapies), compared to or combined with gemcitabine, have not achieved to demonstrate better results than gemcitabine alone. Recently, two phase III randomized clinical trials with gemcitabine as control arm and with a gemcitabine and erlotinib combination and FOLFIRINOX (fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin) regime as experimental arms have reported survival improvements. This chapter aims to extensively review the results of the most important clinical trials carried out in the treatment of advanced pancreatic cancer, discuss their implications for clinical practice, and explore the future research in this setting.

KEY WORDS: Adenocarcinoma. Pancreas. Metastatic, Chemotherapy. Gemcitabine.

poración de las nuevas estrategias de tratamiento ha sido más modesto que en el caso de otras neoplasias, sí se han realizado avances en el ámbito relativo al estudio de extensión de la enfermedad, el tratamiento quirúrgico, el conocimiento de la biología molecular, así como en el escenario de la enfermedad avanzada que nos permiten afrontar el futuro próximo con la esperanza de

mejorar las expectativas de las personas que padecen esta enfermedad (4).

La mayoría de los casos de cáncer de páncreas (aproximadamente 60%) se diagnostican cuando la enfermedad ha desarrollado metástasis a distancia, siendo las localizaciones más habituales de metástasis el hígado y el peritoneo, y la supervivencia media en estos casos sin tratamiento de 3-4 meses. Hasta un 25-30% de los pacientes se diagnostican con enfermedad localmente avanzada irresecable, y un 30% adicional presentarán tras la resección quirúrgica inicial recaída a nivel locorregional, siendo en este caso la supervivencia en torno a 6-10 meses. En el 10-15% restante de los pacientes la enfermedad se presenta de forma localizada y resecable al diagnóstico, sin embargo, la mayoría de estos casos, tras la resección quirúrgica presentarán recaída de la enfermedad, ya sea locorregional o a distancia (5).

Tanto en la enfermedad localmente avanzada e irresecable como en la enfermedad metastásica el objetivo del tratamiento es puramente paliativo, tratándose además de una enfermedad característicamente quimiorresistente con un beneficio clásicamente definido como modesto del tratamiento antineoplásico. La piedra angular del tratamiento en ambos casos es la quimioterapia sistémica, si bien en el caso de la enfermedad localmente avanzada las opciones terapéuticas también incluyen a la radioterapia y por ende a la quimioradioterapia. Dado que el tratamiento radioterápico es abordado en otro de los capítulos de este número, nos centraremos en el tratamiento con quimioterapia sistémica exclusiva en la enfermedad avanzada, incluyendo dentro de esta a la enfermedad localmente avanzada con criterios de irresecabilidad así como a la enfermedad metastásica.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

En los pacientes con cáncer de páncreas avanzado la administración de tratamiento quimioterápico sistémico frente al mejor tratamiento de soporte aporta beneficio en supervivencia y en calidad de vida según los resultados de un metaanálisis que analiza 6 ensayos clínicos con 385 pacientes, obteniendo un hazard ratio (HR) de 0,64 (intervalo de confianza (IC) 95% 0,42-0,98) (6).

Durante muchos años el 5-FU fue el tratamiento ofrecido a los pacientes con cáncer de páncreas avanzado. En 1997, tras la publicación del ensayo clínico fase III de Burris y cols. (7) la gemcitabina se convirtió en el tratamiento quimioterápico estándar.

Desde entonces con el fin de mejorar los resultados de gemcitabina en monoterapia se han seguido diferentes estrategias, incluyendo la modificación de su pauta de administración. Por otra parte se ha intentado conseguir este mismo objetivo mediante la adición de diversos fármacos antineoplásicos a la gemcitabina. Así, tras resultados prometedores de ensayos clínicos fase I y II, se han llevado a cabo ensayos fase III comparando gemcitabina en monoterapia frente a la combinación de gemcitabina con otros agentes. La gran mayoría de los estudios fase III no han colmado las expectativas inicialmente generadas, y sólo recientemente alguno de

estos estudios ha demostrado beneficio respecto a la gemcitabina en monoterapia (Tabla I).

Más recientemente, como consecuencia a los escasos avances alcanzados mediante las combinaciones basadas en gemcitabina, se ha cuestionado el papel de la gemcitabina como base del tratamiento quimioterápico del cáncer de páncreas. El desarrollo de ensayos clínicos con esquemas de tratamiento en los que no se incluye la gemcitabina ha ido de la mano de la subdivisión de la llamada enfermedad avanzada en los subgrupos de enfermedad localmente avanzada y metastásica.

GEMCITABINA

Como ya se ha comentado previamente, la gemcitabina desbancó al 5-FU como tratamiento estándar del cáncer de páncreas avanzado tras la publicación del estudio llevado a cabo por Burris y cols. (7). En dicho ensayo clínico 126 pacientes fueron aleatorizados a recibir gemcitabina o 5-FU obteniéndose una mejoría, modesta pero estadísticamente significativa, a favor del brazo de gemcitabina en supervivencia global (5,65 meses frente a 4,41 meses, $p = 0,0025$), supervivencia libre de enfermedad (9 semanas frente a 4 semanas, $p = 0,0002$) y en beneficio clínico (23,8 *versus* 4,8%, $p = 0,0022$).

Uno de los primeros pasos llevados a cabo con el fin de mejorar estos resultados fue la modificación en la forma de administrar la gemcitabina. El objetivo era alcanzar velocidades de administración fijas que consiguieran mayores niveles del metabolito activo de la gemcitabina, tanto intracelularmente como en plasma. En ensayos tempranos se consiguieron datos esperanzadores en supervivencia media a una velocidad de infusión de 10 mg/m²/min que posteriormente no se confirmaron en ensayos fase III (8,9).

GEMCITABINA Y FLUOROPYRIMIDINAS

Dado que la gemcitabina y el 5-FU son dos de los fármacos más utilizados históricamente en cáncer de páncreas, a fin de mejorar los resultados producidos por gemcitabina en el tratamiento de primera línea de la enfermedad avanzada se llevaron a cabo diferentes ensayos clínicos con la combinación de ambos fármacos (gemcitabina asociada a 5-FU o su prodroga oral, capecitabina).

En el primero de ellos, publicado en 2002 por Berlin y cols (10), 322 pacientes con cáncer de páncreas avanzado fueron aleatorizados a recibir gemcitabina en monoterapia o gemcitabina junto con 5-FU. Los resultados de este estudio fueron desalentadores al no conseguir aumentar la combinación de ambos fármacos la supervivencia global (objetivo principal del estudio) de manera estadísticamente significativa siendo ésta de 6,7 meses para el brazo de la combinación frente a 5,4 meses en el brazo de gemcitabina en monoterapia ($p = 0,09$). Por el contrario sí se objetivaron diferencias estadísticamente significativas a favor del brazo de gemci-

TABLA I
ENSAYOS CLÍNICOS FASE III MÁS RELEVANTES EN PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO

Referencia	Año	Brazos Tto.	N (pacs.)	Sv global (meses)	Sv enf. localm. avanzada. (meses)	Sv enfermedad Metastática (meses)	% enfermedad localmente avanzada
Burris y cols. (7)	1997	5-Fu	63	4,41	ND	ND	24
		Gem	63	5,65*			28
Bramhall y cols. (39)	2002	Gem	119	5,8	10,3	5	26
		Gem/marim.	120	5,9	9,5	4,9	30
Berlin y cols. (10)	2002	Gem	158	5,4	7,5	5,8	9,9
		Gem/5Fu	158	6,7			10,6
Van Cutsem y cols. (40)	2004	Gem	347	6,5	9,4	6	23
		Tipifarnib	341	6,8	11,9		24
Rocha Lima y cols. (24)	2004	Gem	180	6,6	ND	ND	13,3
		Gem/irinotec.	180	6,3			15
Oettle y cols., (26)	2005	Gem	282	6,3	ND	ND	8,9
		Gem/pemetre.	283	6,2			9,9
Louvet y cols. (20)	2005	Gem	156	7,1	10,3	6,7	30
		Gem/oxa.	157	9	10,3	8,5	32
Sthapopoulos y cols. (27)	2006	Gem	70	6,5	ND	ND	14
		Gem/irinotec.	60	6,4			22
Heinemann y cols. (19)	2006	Gem	97	6,0	10,4	4,7	21,1
		Gem/cisplat.	98	7,5	10,3	7,2	20
Abou-Alfa y cols. (25)	2006	Gem	174	6,2	ND	ND	22
		Gem/exatec.	175	6,7			21
Moore y cols. (35)	2007	Gem	285	5,91	ND	ND	25
		Gem/erlotinib	284	6,24*			23,5
Herrmann y cols. (11)	2007	Gem	156	7,2	ND	ND	21
		Gem/capeci.	159	8,4			20
Poplin y cols. (9)	2009	Gem	261	4,9	9,2	5,4	9,8
		Gem FDR	275	6,2			10,8
		Gemox	261	5,7			10,7
Cunningham y cols. (12)	2009	Gem	266	6,2	ND	ND	29
		Gem/capecit.	267	7,1			30
Colucci y cols. (18)	2010	Gem	199	8,3	ND	ND	16,6
		Gem/cisplat.	201	7,2			15,4
Philip y cols. (34)	2010	Gem	371	5,9	ND	ND	22
		Gem/cetuxim.	372	6,3			21
Kindler y cols. (32)	2010	Gem	256	5,9	9,9	5,7	15
		Gem/Bvz.	279	5,8			16
Conroy y cols. (43)	2011	Gem	171	6,8	NA	NA	0
		Folfirinox	171	11,1*			0

* = Diferencias estadísticamente significativas.

Abreviaturas: TTO: Tratamiento; N: Número; pacs: pacientes; SV: supervivencia; ENF: Enfermedad, LOCALM: Localmente; 5-FU: 5-fluorouracilo; Gem: Gemcitabina; ND = no disponible; Marim: Marimastat; Irinotec: Irinotecan; Pemetre: Pemetrexed; Oxa: Oxaliplatino; Cisplat: Cisplatino; Exatec: Exatecan; Capeci: Capecitabina; Cetuxim: Cetuximab; Bvz: Bevacizumab; NA = no aplicable.

tabina y 5-FU en términos de supervivencia libre de enfermedad (3,4 vs. 2,2 meses; $p = 0,022$).

Posteriormente, tras la introducción de la capecitabina se desarrollaron dos ensayos clínicos fase III que exploraban la combinación de gemcitabina con capeci-

tabina. En el primero de ellos, Herrmann y cols. (11), aleatorizaron 319 pacientes entre junio de 2001 y junio de 2004 a recibir gemcitabina en combinación con capecitabina frente a gemcitabina en monoterapia. Los resultados de este estudio volvieron a objetivar la

ausencia de diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global entre ambos brazos (8,4 vs. 7,2 meses, $p = 0,234$), siendo el perfil de toxicidad similar para ambos regímenes de tratamiento. En un posterior análisis de subgrupos sí se evidenciaron diferencias significativas en los pacientes con buen estado general (10,1 vs. 7,4 meses, $p = 0,014$).

De forma análoga, Cunningham y cols. (12), aleatorizaron 533 pacientes entre mayo de 2002 y enero de 2005 a dos brazos de tratamiento, gemcitabina junto con capecitabina o gemcitabina en monoterapia. En este caso, los resultados en supervivencia global rozan la significación estadística, pero sin conseguirla (HR 0,86; IC 95% CI 0,72 a 1,02; $p = 0,08$). Las diferencias sí alcanzaron la significación estadística en los objetivos secundarios: tasa de respuestas (19,1 vs. 12,4%, $p = 0,034$) y supervivencia libre de progresión (HR 0,78; IC 95% 0,66 a 0,93; $p = 0,004$).

Los datos de estos tres estudios junto con otros han sido examinados de forma conjunta en varios metaanálisis, poniendo de manifiesto una tendencia hacia el aumento de la supervivencia global de la combinación de gemcitabina y fluoropirimidinas en comparación con la gemcitabina en monoterapia, junto con un buen perfil de toxicidad de la combinación (6,13). En el caso del análisis conjunto de los estudios de gemcitabina asociada a capecitabina, el beneficio en supervivencia global llega a alcanzar la significación estadística, sin duda influenciado por el mayor volumen de pacientes (HR 0,83, IC 95% 0,72-0,96) (6).

GEMCITABINA Y SALES DE PLATINO

Las sales de platino son otro de los grupos de fármacos que se han combinado con la gemcitabina con el fin de fomentar la sinergia de ambos fármacos y así mejorar los resultados alcanzados con la gemcitabina utilizada de forma aislada. Una vez más la gran expectativa creada por los resultados prometedores de estudios iniciales (14-17) que mostraban importante actividad anti-neoplásica no fue satisfecha con los resultados de los ensayos clínicos fase III.

Hay dos ensayos clínicos fase III que comparan la adición de cisplatino con gemcitabina frente a gemcitabina en monoterapia. En el primero de ellos (18), con únicamente 107 pacientes aleatorizados se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de progresión (20 semanas frente a 8 semanas, $p = 0,048$) y tasa de respuestas (26,4% frente a 9,2%, $p = 0,02$) pero no en beneficio clínico ni en supervivencia global (30 semanas frente a 20 semanas, $p = 0,43$). En el segundo ensayo (19) que prueba la eficacia de la combinación con cisplatino el número de pacientes incluído también fue pequeño ($n = 195$), y en este caso también se objetiva una tendencia a una mayor supervivencia global (7,5 vs. 6 meses) y supervivencia libre de progresión (5,3 vs. 3,1 meses) en el brazo de la combinación pero en esta ocasión sin alcanzar la significación estadística en ninguno de los dos objetivos ($p = 0,053$ y $p = 0,15$ respectivamente).

Igualmente, oxaliplatino también ha sido combinado con gemcitabina en dos ensayos clínicos fase III. En el primero de ellos (20), realizado entre los años 2001 y 2003 por los grupos GERCOR y GISCAD, 313 pacientes fueron aleatorizados a recibir gemcitabina en infusión de 100 minutos junto con oxaliplatino o gemcitabina en monoterapia en infusión de 30 minutos. La combinación de ambos fármacos fue superior de manera estadísticamente significativa en términos de tasa de respuestas (26,8 vs. 17,3%, $p = 0,04$), supervivencia libre de progresión (5,8 meses vs 3,4 meses, $p = 0,04$) y beneficio clínico (38,2 vs. 26,9%, $p = 0,03$), pero no así en supervivencia global (9 meses vs. 7,1 meses, $p = 0,13$), que era el objetivo principal del estudio. Además el hecho de que únicamente en el brazo de la combinación la gemcitabina se utilizara a velocidad de dosis fija podría estar contribuyendo a los mejores resultados obtenidos con la combinación. En cuanto a toxicidad se refiere, aunque la combinación fue globalmente bien tolerada, provocó una mayor proporción de trombopenia, vómitos y neurotoxicidad.

En el segundo de los ensayos con oxaliplatino (9), el estudio E6201, se reclutaron 832 pacientes entre los años 2003 y 2005, siendo aleatorizados en 3 grupos: gemcitabina semanal en 30 minutos, gemcitabina 1.500 mg/m² en 150 minutos o gemcitabina 1.000 mg/m² en 100 minutos junto con oxaliplatino 100 mg/m². Aunque el perfil de toxicidad fue aceptable ni la combinación de gemcitabina con oxaliplatino ni la gemcitabina a velocidad de dosis fija consiguieron diferencias significativas en supervivencia global o supervivencia libre de progresión respecto a la infusión de gemcitabina en 30 minutos.

En los dos principales metaanálisis (6,13) que han explorado el beneficio derivado de la asociación de las sales de platino a la gemcitabina, con 1.077 y 1.248 pacientes respectivamente, la combinación de gemcitabina con una sal de platino consigue aumentar la supervivencia global de forma estadísticamente significativa (HR 0,85; IC 95% 0,74-0,96 y HR 0,85; IC 95% 0,76-0,96).

GEMCITABINA Y OTROS AGENTES CITOTÓXICOS

Otros agentes citotóxicos también han sido combinados con gemcitabina con la intención de mejorar los resultados obtenidos por ésta en monoterapia. Entre estos fármacos se encuentran los inhibidores de la topoisomerasa. La combinación de gemcitabina con irinotecán, pese a unos esperanzadores resultados en los iniciales estudios clínicos fase II (21-23) no confirmó las expectativas generadas en el posterior desarrollo del ensayo clínico fase III. En este estudio (24), los pacientes con enfermedad avanzada fueron asignados de forma aleatoria a recibir gemcitabina con irinotecán (IRINOXEM) frente a gemcitabina en monoterapia, sin objetivar diferencias en supervivencia global (6,3 meses frente a 6,6, $p = 0,789$) ni supervivencia libre de progresión (3,5 meses frente a 3 meses, $p = 0,352$), aunque sí en tasa de respuestas (16,1 versus 4,4%, $p < 0,001$), con

mayor proporción de diarrea grado 3 en el brazo de la combinación, pero sin afectar a la calidad de vida. Otro inhibidor de la topoisomerasa, exatecán también fue evaluado en un ensayo fase III (25) en combinación con gemcitabina sin conseguir demostrar beneficio en supervivencia global frente a gemcitabina en monoterapia (6,7 meses frente a 6,2; $p = 0,52$), asociándose la combinación en este caso a un perfil de toxicidad desfavorable con mayor toxicidad grado 3-4, fundamentalmente neutropenia, trombocitopenia y vómitos.

Con el mismo propósito, otro de los fármacos combinados con la gemcitabina ha sido el antifolato multidiaria pemetrexed. En el estudio fase III (26) que comparaba la asociación de pemetrexed a gemcitabina frente a gemcitabina en monoterapia, 565 pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas avanzado fueron aleatorizados entre 2001 y 2003, siendo el objetivo principal la supervivencia global. Los resultados de este estudio no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre la combinación de gemcitabina y pemetrexed y el tratamiento exclusivo con gemcitabina en la supervivencia global (6,2 meses frente a 6,3; $p = 0,85$) ni en la supervivencia libre de progresión (3,9 *versus* 3,3 meses; $p = 0,11$), aunque sí en tasa de respuestas (14,8% frente a 7,1%, $p = 0,004$) y en toxicidad hematológica, objetivando mayores tasas de anemia, neutropenia y trombopenia grado 3 y 4 en el brazo de la combinación.

También el grupo de los taxanos ha sido evaluado en este escenario. Tanto docetaxel como paclitaxel mostraron en ensayos fase I y II (27-29), en monoterapia o en combinación con gemcitabina, una importante actividad antineoplásica en cáncer de páncreas avanzado pero con toxicidades (fundamentalmente hematológicas) inaceptables, lo que impidió su ulterior desarrollo en ensayos clínicos fase III. Más recientemente, han sido publicados los resultados del estudio llevado a cabo por Von Hoff et al relativos a la combinación de nab-paclitaxel y gemcitabina en un ensayo fase I/II (30). En este estudio, 67 pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas metastásico recibieron nab-paclitaxel a diferentes dosis (100, 125 y 150 mg/m²) junto con gemcitabina. La dosis máxima tolerada de nab-paclitaxel fue 125mg/m², siendo las toxicidad limitantes de dosis la neutropenia y la sepsis. En los pacientes tratados con la dosis máxima tolerada, la combinación de nab-paclitaxel y gemcitabina obtuvo una tasa de respuestas del 48%, una supervivencia libre de progresión de 7,9 meses (IC 95% 5,8-11 meses) y una supervivencia media de 12,2 meses (IC 95% 8,9-17,9 meses). Tras estos prometedores resultados, actualmente se encuentra en marcha el ensayo clínico aleatorizado fase III.

GEMCITABINA Y AGENTES DIANA

Con el desarrollo de nuevas moléculas, los denominados agentes diana o agentes biológicos, surge una nueva estrategia para el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado. De esta manera, fármacos con eficacia demostrada en otras neoplasias como cetuximab, bevacizumab o erlotinib se intentaron incorporar al trata-

miento del cáncer de páncreas avanzado, en combinación con la gemcitabina, nuevamente con el objetivo de mejorar los resultados de esta como agente único.

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) juega un papel fundamental en la biología y el pronóstico del cáncer de páncreas. Los inhibidores del VEGF han demostrado impedir el crecimiento del cáncer de páncreas en estudios preclínicos. Sin embargo, y tras los prometedores resultados obtenidos en un ensayo fase II (31), la combinación de bevacizumab con gemcitabina en el ensayo fase III del CALGB 80303 (32) con más de 500 pacientes no demostró diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión o tasa de respuestas respecto a gemcitabina en monoterapia.

Resultaba igualmente razonable el combinar un inhibidor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) con la gemcitabina en el tratamiento del cáncer de páncreas. La sobreexpresión de EGFR es un fenómeno común en el cáncer de páncreas, y está asociada a una mayor agresividad de la enfermedad y a un peor pronóstico. Los fármacos dirigidos frente al EGFR inhiben el crecimiento de las líneas celulares de cáncer de páncreas y se ha demostrado un aumento de la actividad derivado de la asociación de agentes inhibidores de la actividad tirosina-quinasa de EGFR a agentes citotóxicos. De hecho un estudio fase II (33) demostró una actividad prometedora de la combinación de gemcitabina y el anticuerpo monoclonal quimérico anti-EGFR cetuximab: la supervivencia media fue de 7,1 meses y la supervivencia a 1 año fue del 31,7%. No obstante, y de forma similar a lo ocurrido con bevacizumab, estos esperanzadores resultados no pudieron ser refrendados en el estudio fase III del grupo SWOG (34) de la combinación de gemcitabina y cetuximab, al obtenerse resultados similares a gemcitabina en monoterapia en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuestas.

Sin embargo erlotinib, inhibidor de la tirosina-quinasa de HER1/EGFR de administración oral, en combinación con gemcitabina sí consiguió alcanzar diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global respecto a gemcitabina en monoterapia (35). El estudio llevado a cabo por el National Cancer Institute of Canada es el primer estudio que demostró beneficios significativos en supervivencia derivados de la combinación de gemcitabina con una terapia biológica en comparación con gemcitabina en monoterapia en cáncer de páncreas avanzado. En este estudio realizado entre octubre de 2001 y enero de 2003, se incluyeron 569 pacientes con cáncer de páncreas irreseccable, localmente avanzado, o metastásico. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1, dentro de un ensayo clínico doble-ciego internacional fase III, a tratamiento estándar con gemcitabina (285 pacientes) o a tratamiento con gemcitabina asociado a placebo (284 pacientes). El objetivo principal del estudio era la supervivencia global, siendo los objetivos secundarios la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuestas, la duración de la respuesta, la toxicidad, la calidad de vida, y la correlación entre el nivel tisular basal de HER1/EGFR y el resultado.

El análisis final fue llevado a cabo tras 486 muertes (239 en el brazo de gemcitabina y erlotinib, 247 en el brazo de gemcitabina y placebo). La supervivencia global fue significativamente superior en el brazo de gemcitabina y erlotinib que en el brazo de gemcitabina placebo (6,24 meses frente a 5,91 meses HR 0,82 (IC 95% 0,69-0,99; $p = 0,038$)). La supervivencia libre de progresión fue también significativamente superior en el brazo de gemcitabina asociada a erlotinib (3,75 meses) que en el brazo de gemcitabina y placebo (3,55 meses) con una HR de 0,77 (IC 95% 0,64-0,92; $p = 0,004$). La tasa de respuestas y la tasa de control de enfermedad no fue diferente de manera estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento, siendo la duración media de las respuestas de 163 días en ambos brazos. En general, el tratamiento fue bien tolerado en ambos grupos. Los pacientes que recibieron erlotinib presentaron con más frecuencia rash, diarrea, infecciones, y estomatitis, todos ellos habitualmente grados 1 y 2. El resto de efectos adversos fue similar en ambos brazos de tratamiento. El análisis de calidad de vida realizado en 376 pacientes no mostró diferencias significativas entre los grupos, a excepción de peores valores por la presencia de diarrea en el grupo asignado a gemcitabina asociada a erlotinib. El análisis por subgrupos, según las características basales de los pacientes incluidos, mostró una tendencia a mayor beneficio obtenido, en términos de supervivencia, para pacientes varones, menores de 65 años, performance status de 2, con baja intensidad del dolor, y con enfermedad metastásica a distancia. El análisis tisular de EGFR fue realizado en muestras de 162 pacientes, no encontrándose asociación entre la determinación de EGFR y la respuesta o la estabilización de la enfermedad. Por último, y en lo que rash cutáneo inducido por erlotinib se refiere, los pacientes menores de 65 años y los de mejor estado general presentaron mayor tendencia a su desarrollo, estando éste ligado a una mayor probabilidad de alcanzar el control de la enfermedad, al igual que una mayor supervivencia.

No obstante, si atendemos a los tiempos concretos en términos de supervivencia alcanzados en este ensayo, hemos de plantearnos si las diferencias son clínicamente significativas, aunque sí lo sean estadísticamente. Pese a que en la mayoría de cánceres la diferencia en supervivencia observada no se consideraría relevante, en el cáncer de páncreas sí puede valorarse como trascendente dado el mal pronóstico de la enfermedad avanzada, la falta de impacto con la mayor parte de tratamientos alternativos, el escaso impacto del tratamiento de referencia con gemcitabina en monoterapia, y el aceptable perfil de seguridad. La HR de 0.82 representa una reducción relativa del 18% en el riesgo de muerte o un incremento global del 22% en la supervivencia. Estas cifras, al igual que la diferencia en la supervivencia a 1 año, probablemente reflejan mejor el impacto del tratamiento con erlotinib para un paciente concreto que la diferencia en la supervivencia media. Con todo ello nos debemos plantear si las diferencias de semanas o incluso días, aún siendo estadísticamente significativas, deben hacernos cambiar nuestros estándares de trata-

miento. Debido a estas diferencias, al menos clínicamente cuestionables, se ha intentado conocer qué subgrupos de pacientes podrían obtener mayor beneficio de la combinación de gemcitabina y erlotinib. De este modo, se ha sugerido que los pacientes que más se podrían beneficiar de esta estrategia de tratamiento serían aquellos que desarrollan rash cutáneo de grado 2 o superior y aquellos que presentan enfermedad metastásica a distancia.

Basándose en los resultados del estudio anteriormente comentado, la Agencia Española del Medicamento aprobó en Junio de 2007 la indicación de erlotinib (Tarceva® 50 y 100 mg), en combinación con gemcitabina, en el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico. No existe indicación aprobada para su uso en la enfermedad localmente avanzada, a diferencia de lo que ocurre en Estados Unidos, al considerarse mediante un subanálisis del estudio original que el subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica era el que obtenía mayor beneficio en términos de supervivencia, asociándose éste a una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de control de enfermedad (56% para el grupo de erlotinib frente al 44% en el grupo de placebo). La dosis recomendada de erlotinib en el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico es de 100 mg al día en dosis única en combinación con gemcitabina (1.000 mg/m² i.v. días 1,8,15,22,29,36 y 43 seguidos de una semana de descanso, y los días 1,8,15 en los subsiguientes ciclos de 28 días). En ficha técnica se recomienda re-evaluar la continuación de erlotinib en pacientes que no desarrollen rash dentro de las primeras 4-8 semanas de tratamiento. En caso de ser necesario un ajuste de dosis, ésta se reducirá en fracciones de 50 mg.

De forma lógica, debido a los resultados de este estudio y los resultados de bevacizumab asociado a gemcitabina en un ensayo clínico fase II (31) se puso en marcha un ensayo fase III en el cual se estudiaba la adición de bevacizumab o placebo a la combinación de gemcitabina con erlotinib. Tras la inclusión de 607 pacientes, los resultados revelaron un aumento de la supervivencia libre de progresión de forma estadísticamente significativa en el brazo de gemcitabina-erlotinib y bevacizumab (HR 0,73, IC 95% 0,61-0,86, $p = 0,0002$), pero no se consiguió demostrar aumento de la supervivencia global (HR 0,89, IC 95% 0,74-1,07, $p = 0,2087$) (36).

Otros agentes biológicos también han sido evaluados en el contexto del cáncer de páncreas avanzado; es el caso de marimastat (inhibidor de metaloproteinasas de la matriz) (37-39), tipifarnib (inhibidor de farnesyl transferasa) (40), o más recientemente axatinib (inhibidor de VEGFR) (41,42), sin encontrar con ninguno de ellos beneficio en combinación con gemcitabina frente a gemcitabina en monoterapia.

COMBINACIONES SIN GEMCITABINA

Como se ha ido desgranando a lo largo de este capítulo, el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado ha ido asociado al uso de gemcitabina. Desde su aprobación en monoterapia, pasando por los intentos de mejo-

rar sus resultados mediante su combinación con otros agentes quimioterápicos (cisplatino, oxaliplatino, irinotecán, fluorpirimidinas), hasta su más reciente asociación a los comúnmente denominados nuevos agentes (erlotinib, bevacizumab, cetuximab...), los fundamentos estadísticos que han justificado su utilización en esta indicación han sido objeto de controversia al contrastarse con la trascendencia clínica de los mismos. Consecuentemente, ante el escaso beneficio obtenido de las combinaciones con gemcitabina en la mayoría de los casos, la idea de establecer una nueva estrategia terapéutica para estos pacientes se ha ido consolidando.

Por otra parte, cada vez son más las voces que abogan porque el grupo de pacientes objeto de ensayos clínicos es este contexto, cáncer de páncreas avanzado, sea dividido en dos subgrupos de diferente pronóstico, diferente frecuencia de presentación, y en los que las estrategias de tratamiento sistémico probadas hasta la fecha parecen tener resultados también diferentes. La recomendación actual es, por lo tanto, realizar ensayos clínicos con una mayor selección de la población diana a incluir: ya sean pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado irreseccable, o pacientes con cáncer de páncreas metastásico.

En último término, en una enfermedad en la que el impacto real del tratamiento es tema de debate, y en la que la manifestación clínica en forma de deterioro físico de los pacientes es tan común, el balance de los riesgos y beneficios derivados del tratamiento debiera ser, si cabe, más cuidado de lo recomendable. Resulta consecuentemente lógico seleccionar a los pacientes que puedan beneficiarse de las diferentes estrategias terapéuticas, conocidas su potencial eficacia y seguridad, no sólo en base a las características de su enfermedad, sino también por su condición física y comorbilidad.

Esta aproximación terapéutica quedó reflejada en la publicación de los datos del ensayo clínico francés fase III PRODIGE4/ACCORD 11 (43). En él 342 pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico exclusivamente y ECOG 0 o 1 fueron aleatorizados a recibir el tratamiento estándar (gemcitabina en monoterapia) o la combinación de 5-FU, oxaliplatino e irinotecán (FOLFIRINOX). Los resultados de la combinación sin gemcitabina son claramente superiores a la rama control, consiguiendo una supervivencia global (objetivo primario) de 11,1 meses frente a 6,8 meses (HR 0,57 IC 95% 0,45-0,73; $p < 0,001$). En supervivencia libre de progresión los resultados también favorecieron a la combinación sin gemcitabina con 6,4 meses frente a 3,3 meses (HR 0,47 IC 95% 0,37-0,59; $p < 0,001$), al igual que en tasa de respuestas alcanzando el 31,6% en el brazo de FOLFIRINOX versus 9,4% ($p < 0,001$) conseguido con gemcitabina en monoterapia. Evidentemente, el perfil de toxicidad fue muy diferente en ambas ramas de tratamiento. En el brazo de FOLFIRINOX se objetivaron más toxicidades grado 3 y 4, incluyendo neutropenia, trombopenia, neutropenia febril, diarrea y neurotoxicidad.

Con estos resultados podemos concluir que FOLFIRINOX probablemente sea el mejor tratamiento para aquellos pacientes con cáncer de páncreas metastásico

con buen estado general, ECOG 0 ó 1. Pero otras cuestiones surgen cuando se analizan los datos surgidos de este estudio: respecto al mantenimiento de la calidad de vida en el brazo de FOLFIRINOX, ¿este se mantiene porque se aumenta la supervivencia libre de progresión o porque el esquema no es muy tóxico?; ¿está representada la mayoría de la población de adenocarcinoma de páncreas metastásico al ser criterio de inclusión el ECOG 0 o 1?; ¿los resultados son extrapolables al subgrupo de pacientes con enfermedad localmente avanzada irreseccable en cuyo caso podría ser elegido como tratamiento de inducción?; ¿cuáles son las toxicidades grado 1 y 2?; ¿influye en los resultados del ensayo que haya menos de un 40% de pacientes en los que la localización de la neoplasia sea la cabeza del páncreas cuando en la población este porcentaje supone el 60-70%?. La experiencia clínica con esta combinación nos dará las respuestas a algunas de estas preguntas y otras serán contestadas con futuros estudios pero evidentemente si algo demuestran los resultados de este estudio es que las combinaciones con gemcitabina no han de ser necesariamente la piedra angular del tratamiento de primera línea en enfermedad avanzada, o al menos en enfermedad metastásica (44).

CONCLUSIONES

En 1997, como consecuencia de la publicación de los resultados del estudio realizado por Burris y cols. (7) la gemcitabina se convirtió en la piedra angular del tratamiento en pacientes con cáncer de páncreas avanzado. Posteriormente, se intentaron mejorar los resultados conseguidos con la gemcitabina en monoterapia mediante la adición de otros fármacos a la gemcitabina. A pesar de los prometedores resultados de los ensayos fase II de estas combinaciones, las diferentes asociaciones de fármacos con gemcitabina no demostraron ser superiores a su administración en monoterapia en ensayos clínicos randomizados. Tan sólo era posible alcanzar mejoras en los resultados de eficacia del tratamiento mediante el método del metaanálisis de estudios. En 2007 se publicaron los resultados del ensayo clínico randomizado que enfrentaba el, aún considerado como estándar, tratamiento con gemcitabina en monoterapia frente a la asociación de gemcitabina a erlotinib (35). Estos resultados demostraban la superioridad de la combinación de forma modesta pero estadísticamente significativa.

Actualmente, mediante la introducción de diferentes estrategias de selección de los pacientes relacionadas con la localización de la enfermedad (localmente avanzada e irreseccable frente a metastásica), así como con el estado general (ECOG 0-1 frente a ECOG > 1) se han logrado crear subgrupos en los que los objetivos específicos del tratamiento quedan más claramente definidos. Por otra parte, en una enfermedad en la que el impacto real del tratamiento es tema de debate, y en la que la manifestación clínica en forma de deterioro físico de los pacientes es tan común, el balance de los riesgos y beneficios derivados del tratamiento debiera ser, si

cabe, más cuidado de lo recomendable. Resulta consecuentemente lógico seleccionar a los pacientes que puedan beneficiarse de las diferentes estrategias terapéuticas, conocidas su potencial eficacia y seguridad, no sólo en base a las características de su enfermedad, sino también por su condición física y comorbilidad. Con esta perspectiva, el estudio clínico fase III aleatorizado de FOLFIRINOX frente a gemcitabina en cáncer de páncreas metastático (43) adquiere especial relevancia, ya no por la superioridad en términos de eficacia demostrada por la combinación, sino por suponer un cambio en la tendencia en la investigación del cáncer de páncreas avanzado, acorde con algunas de las recomendaciones realizadas por grupos de expertos en esta materia: cuestionando el papel de la gemcitabina como pivote de las combinaciones a desarrollar, subdividiendo el global de la enfermedad avanzada, y seleccionando a grupos de pacientes con perfiles diferentes.

Sin duda nos queda mucho camino por recorrer. Existen nuevas líneas de investigación en cáncer de páncreas que esperamos colmen las expectativas hasta ahora generadas. Entre éstas, son prometedores los resultados de la combinación de gemcitabina con nabpaclitaxel (30). De cara al futuro, un mejor entendimiento de la biología molecular del cáncer de páncreas, la profundización en el conocimiento del comportamiento evolutivo de la enfermedad, y la búsqueda de factores predictivos de respuesta serán claves para conseguir mejorar el pronóstico de estos pacientes y hacer que el tratamiento más individualizado sea una realidad.

CORRESPONDENCIA:

Javier Gallego Plazas
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario de Elche
e-mail: j.gallegoplazas@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049-57.
- Fitzgerald TL, Hickner ZJ, Schmitz M, Kort EJ. Changing incidence of pancreatic neoplasms: A 16-year review of statewide tumor registry. *Pancreas*. 2008;37:134-8.
- Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1605-17.
- Chua YJ, Zalcborg JR. Pancreatic cancer – is the wall crumbling?. *Ann Oncol* 2008;19(7):1224-30
- Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2607-15.
- Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
- Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(18): 3402–3408.
- Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3778-85.
- Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol*. 2002;20:3270-5
- Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:2212-7.
- Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5513-8.
- Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008;8:82.
- Brodowicz T, Wolfram RM, Kostler WJ et al. Phase II study of gemcitabine in combination with cisplatin in patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer. *Anticancer Drugs* 2000; 11(8): 623-8.
- Heinemann V, Wilke H, Mergenthaler HG et al. Gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000;11(11):1399-403.
- Philip PA, Zalupski MM, Vaitkevicius VK et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2001;92(3):569-77.
- Cascinu S, Labianca R, Catalano V et al. Weekly gemcitabine and cisplatin chemotherapy: a well-tolerated but ineffective chemotherapeutic regimen in advanced pancreatic cancer patients. A report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Ann Oncol* 2003;14(2):205-8.
- Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002;94:902-10.
- Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3946-52.
- Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with Oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3509-16.
- Sakata Y, Shimada Y, Yoshino M, et al. A late phase II study of CPT-11, irinotecan hydrochloride, in patients with advanced pancreatic cancer: CPT-11 study group on gastrointestinal cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1994;21:1039-46.
- Wagner DJ, Verdonk HE, Dirix LY, et al. Phase II trial of CPT-11 in patients with advanced pancreatic cancer, an EORTC early clinical trials group study. *Ann Oncol* 1995;6:129-32.
- Rocha Lima CM, Savarese D, Bruckner H, et al. Irinotecan plus gemcitabine induces both radiographic and CA 19-9 tumor marker responses in patients with previously untreated advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1182-91.
- Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response

- rate. *J Clin Oncol* 2004;22(18):3776-83.
25. Abou-Alfa GK, Letourneau R, Harker G, et al. Randomized Phase III Study of Exatecan and Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Untreated Advanced Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4441-7.
 26. Oettle H, Richards D, Ramanathan RK et al. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2005;16(10):1639-45.
 27. Stathopoulos GP, Mavroutidis D, Tsavaris N, et al. Treatment of pancreatic cancer with a combination of docetaxel, gemcitabine and granulocyte colony-stimulating factor: a phase II study of the Greek Cooperative Group for Pancreatic Cancer. *Ann Oncol* 2001;12(1):101-3.
 28. Ryan DP, Kulke MH, Fuchs CS et al. A phase II study of gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic pancreatic carcinoma. *Cancer* 2002; 94(1): 97-103.
 29. Shepard RC, Levy DE, Berlin JD, et al. Phase II study of gemcitabine in combination with docetaxel in patients with advanced pancreatic carcinoma (E1298). A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Oncology* 2004;66(4):303-9.
 30. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4548-54.
 31. Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(31):8033-40.
 32. Kindler HL, Niedzwiecki, Hollis D, et al. Gemcitabine Plus Bevacizumab Compared With Gemcitabine Plus Placebo in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Phase III Trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303) *J Clin Oncol* 2010;28:3617-22.
 33. Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2610-6.
 34. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al. Phase III Study Comparing Gemcitabine Plus Cetuximab Versus Gemcitabine in Patients With Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Trial S0205. *J Clin Oncol* 2010;28:3605-10.
 35. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-6.
 36. Van Cutsem E, Vervenne W, Bannouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2231-7.
 37. Evans JD, Stark A, Johnson CD, et al. A phase II trial of marimastat in advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2001;85:1865-70.
 38. Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD et al. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3447-55.
 39. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002;87:161-7.
 40. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1430-8.
 41. Spano JP, Chodkiewicz C, Maurel J, et al. Efficacy of gemcitabine plus axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: an open-label randomised phase II study. *Lancet* 2008;371(9630):2101-8.
 42. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12(3):256-62.
 43. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
 44. Ko AH. FOLFIRINOX: a small step or a great leap forward?. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3727-9.

Líneas de investigación clínica y tratamientos en segunda línea de la enfermedad avanzada

J. L. MANZANO, L. LAYOS, S. CROS, L. CAPDEVILA, A. ABAD

Servicio de Oncología Médica. Instituto Catalán de Oncología. Hospital Germans Trias i Pujol. ICO-Badalona

RESUMEN

El tratamiento estándar para el cáncer de páncreas es la Gemcitabina o combinaciones basadas en Gemcitabina, exceptuando un grupo seleccionado de pacientes con buen estado general que son candidatos a la triple terapia con FOLFIRINOX, con medianas de supervivencia que varían entre 6-10 meses. Tras la progresión a gemcitabina, no hay un esquema claramente establecido, dado que la mayoría de la evidencia viene definida por pequeños estudios fase II. Existe un subgrupo de pacientes, cada día mayor, que por su buen estado general son candidatos a segundas líneas de tratamiento. Dentro de las nuevas líneas de investigación, hay que mencionar las drogas dirigidas contra la matriz extracelular (inhibidores hedgehog, SPARC), así como anticuerpos dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento de la Insulina (IGFR), inhibidores de SRC o MEK.

PALABRAS CLAVE: Páncreas. Gemcitabina. Dobletes. Hedgehog.

SUMMARY

Standard treatment for pancreatic cancer is gemcitabine or gemcitabine-based combinations, except for a selected group of patients with good performance status who are candidates for triple therapy with FOLFIRINOX, with median survival ranging from 6-10 months. Progression after gemcitabine, no schema clearly established, since most of evidence is defined by small phase II studies. There is a subgroup of patients, each day more, that by their good performance status are candidates for second-line therapy. Among the new lines of research, mention drugs directed against the extracellular matrix (inhibitors hedgehog, SPARC), and antibodies directed against growth factor receptor of insulin (IGFR), MEK inhibitors or SRC.

KEY WORDS: Pancreas. Gemcitabine. Doublets. Hedgehog.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas ocupa la 10ª causa más frecuente de cáncer, siendo la 4ª causa de muerte por cáncer, tanto en el varón como en la mujer (1). Al diagnóstico sólo 15-20% de los pacientes se presentan con enfermedad resecable, con medianas de supervivencia de 22 meses tras tratamiento adyuvante. Otro 20% de los pacientes se diagnostica con enfermedad localmente avanzada, con medianas de supervivencia entre 9-11 meses. El 60-70% restante de pacientes se presentan

con enfermedad metastásica, con supervivencia que oscilan entre 6-8 meses. El tratamiento de primera línea para enfermedad avanzada se fundamenta en combinaciones basadas de gemcitabina, que demostraron mejoraría en beneficio clínico, respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global (2-5). Cada día objetivamos, que es mayor el número de pacientes que mantienen un perfecto estado general, o que tienen un volumen de enfermedad mínimo, y que pueden ser candidatos a una segunda línea de tratamiento quimioterápico. Se ha calculado que entre 16-58% de pacientes

con enfermedad avanzada recibieron una segunda línea de tratamiento tras fallo a gemcitabina (6). De forma global, podemos decir que las segundas líneas aportan un beneficio en grupos seleccionados de pacientes; demostrando una supervivencia global que oscila entre 3-9 meses, supervivencias libre de progresión entre 2-5 meses, con tasas de control de enfermedad del 32%.

QUIMIOTERAPIA FRENTE AL MEJOR TRATAMIENTO SOPORTE

No disponíamos de estudios randomizados sobre el beneficio del tratamiento quimioterápico frente al mejor tratamiento de soporte, hasta la reciente publicación del estudio fase III (7), donde se compara la combinación de oxaliplatino/leucovorin-5-fluorouracilo (OFF: ácido fólico 200 mg/m² seguido por 5-FU 2 g/m² 24 horas en los días 1, 8, 15, 22 y oxaliplatino 85 mg/m² en los días 8 y 22 cada 43 días) frente al mejor tratamiento de soporte. Se cerró prematuramente el estudio por falta de reclutamiento con un total de 46 pacientes, 23 por rama, cuando se preveía reclutar 163 pacientes. Se demostró beneficio en supervivencia libre de progresión (4,82 meses frente 2,30; HR = 0,45, p = 0,008) y supervivencia global (9,09 frente 7,90 meses; HR = 0.50, p = 0,031).

MONOTERAPIA

La mayoría de ensayos publicados son estudios fase II con un número pequeño de pacientes, por lo que es muy difícil extraer conclusiones, de forma global denotan una tasa de control de enfermedad entre 15-33%, con tiempos a la progresión que oscilan 1,5 y 3 meses, con medianas de supervivencia entre 3 y 8 meses (Tabla I).

Capecitabina demostró en segunda línea de cáncer de páncreas avanzado tras fallo de gemcitabina, ser un esquema activo (8). En una serie de 39 pacientes con el esquema 1.250 mg/m² días 1-14 cada 21 días, objetivó estabilización de la enfermedad en 15 pacientes (39%), con una mediana de tiempo la progresión de 2,3 meses y mediana de supervivencia global de 8 meses. S1 demostró en una serie de 40 pacientes refractarios a gemcitabina ser activo (9). A dosis

TABLA I

	Nº pacientes	RP/DCR (%)	SLP/TTP (meses)	SG (meses)
Capecitabina	39	0/39	2,3	7,6
S1	40	15/58	2,0	4,5
Raltitrexed	19	0/37	2,5	4,3
Premetrexed	52	4/23	1,6	4,7
Eribulina	15	0/42	NA	NA

de 40 mg/m² cada 12 horas en un periodo de 28 días, con un descanso de 14 días obtuvo unas respuestas del 15%, con medianas de supervivencia de 4,5 meses, y tiempo a la progresión de 2 meses. La tolerancia fue aceptable y reversible, representada por anorexia y fatiga. Raltitrexed, un inhibidor de la timidilato sintasa (10), se evaluó en un estudio randomizado fase II en monoterapia o con la combinación de irinotecán en 38 pacientes con cáncer pancreático refractario a gemcitabina. El brazo de la combinación demostró respuestas del orden del 17%, no objetivando respuestas en el brazo de la monoterapia. En referencia al análisis de supervivencia libre de progresión (2,5 frente 4 meses) y supervivencia global (4,3 frente 6,5 meses), fue superior en el brazo de la combinación. Premetrexed (11) se analizó en 52 pacientes que habían progresado a gemcitabina a dosis de 500 mg/m² cada 3 semanas. Se objetivaron 4% de respuestas, con estabilizaciones del 20%, y medianas de supervivencia de 5 meses. Eribulina ha sido testado en cáncer de páncreas (12). Quince pacientes fueron tratados a dosis de 1,4 mg/m² en los días 1 y 8 cada 21 días. Se objetivaron un 42% de estabilizaciones. Como efectos adversos presentaron neutropenia en un 29% de pacientes, fatiga en 20% y neuropatía en un 8%.

COMBINACIONES DE QUIMIOTERAPIA EN SEGUNDA LÍNEA PARA ENFERMEDAD AVANZADA

La mayoría de estudios de combinación están basados en ensayos que incluyen derivados platinados, mientras que el resto de estudios continúan con la misma droga, gemcitabina, combinada con otros agentes (Tabla II).

TABLA II

Tratamiento	Nº pacientes	Edad	Mets (%)	RO (%)	TCR (%)	SLP (m)	MS (m)
FOLFOX 4	42	64	83	14	52	4	6.7
OXA-fu vs. fu	77(OFF)91(F)	61/60	85/89	NA	NA	3.2 vs. 2.2	6.2 vs. 3.2
FOLFOX vs. FOLFIRI	30/30	56/56	100	NA	NA	1.4 vs. 1.9	4 vs. 4
OXA + GEM	33	57	64	21	58	4.2	6
OXA + CAPE	39	62	100	7	40	4.1	10
OXA + IRI	30	60	100	10	33	4.1	5.9
OXA + TOM	41	61	100	24	51	1.8	5.2
CIS + GEM	24	66	79	8	67	NA	10.3
CAP + G + DOC	35	59	100	29	60	NA	11.2
IRI + TOM	19	63	100	16	47	4	6.5
CAPE + ERLO	32	60	100	10	57	3.4	6.5

La combinación de oxaliplatino y 5-fluorouracilo (FOLFOX-4) ha demostrado ser activa en cáncer de páncreas. En un estudio italiano se randomizaron 42 pacientes a esquema FOLFOX (13), evidenciando 14% respuestas parciales, con estabilizaciones del 38%. La mediana de supervivencia fue de 6,7 meses. Estos datos son refrendados por un estudio randomizado fase II, que compara el esquema OFF (oxaliplatino, folínico-5-fluorouracilo) frente al 5-fluorouracilo/folínico (FF). Se reclutaron un total de 168 pacientes (77 OFF; 91 FF), objetivándose un beneficio en la terapia combinada tanto en supervivencia libre de progresión (3,25 frente 2,25 p = 0,012), como en mediana de supervivencia (6,5 frente 3,25 meses; p = 0,014), alcanzando esta diferencia significación estadística (14). Otro estudio de interés fue el ensayo randomizado fase II que compara un esquema modificado de FOLFOX frente al esquema FOLFIRI (15) en 60 pacientes tras fracaso a una primera línea con gemcitabina. No se evidenciaron diferencias significativas ni en tiempo a la progresión, supervivencia, ni tasa de control de enfermedad entre los dos brazos.

Oxaliplatino se ha combinado con gemcitabina, capecitabina, raltitrexed e irinotecán (16-19) demostrando ser esquemas activos, con medianas de supervivencia de 6 meses, y tiempo a la progresión de 4 meses. Un esquema a mencionar es la combinación de cisplatino y S-1. En una serie japonesa de 17 pacientes, demostró unas respuestas del 29%, con medianas de supervivencia de 10 meses. Como más novedosos esquemas tenemos la combinación de capecitabina, docetaxel y gemcitabina. Se randomizaron 35 pacientes, 66% de los cuáles no habían sido pretratados (capecitabina 750 mg/m²/12 horas días 1-14, gemcitabina 750 mg/m² y docetaxel 30 mg/m² los días 4 y 11) mostrando respuestas del 29 y 30% de estabilizaciones. La mediana de supervivencia, y supervivencia libre de progresión en los pacientes respondedores fue del 11,2 y 6,3 meses respectivamente (20-24).

Para finalizar mencionaré una interesante revisión sobre todos los tratamientos en segunda línea tras fallo a gemcitabina (25). Se analizan 4 grupos de pacientes; el primero son pacientes que se retratan con combinaciones basadas en gemcitabina y platino, el segundo grupo son combinaciones basadas en platinos, el tercer grupo son combinaciones basadas en fluoropirimidinas (sin agentes platinados) y el cuarto grupo está formado por otras drogas y agentes biológicos. Los mejores resultados se obtiene del grupo que se retrata con gemcitabina y combinaciones de agentes platinados (respuestas 22-25%, estabilizaciones 21-38%, mediana de tiempo a la progresión 2,6-5 meses, medianas de supervivencia 6-10 meses). Datos más recientes de los pacientes incluidos en el fase III que comparaba FOLFIRINOX frente gemcitabina, demostró que realizaron una segunda línea un 47% de los pacientes en la rama de FOLFIRINOX frente a un 50% en los randomizados a gemcitabina (26). La mediana de supervivencia desde la introducción de la segunda línea de tratamiento era idéntica en los dos brazos (4,4 meses).

COMBINACIONES CON AGENTES BIOLÓGICOS

El cáncer de páncreas está caracterizado por presentar un estroma desmoplásico e hipovascularizado, todo ello contribuye a la dificultad de entrada de las drogas en el tumor, y por tanto presentan resistencia a la quimioterapia. Dentro de las drogas que contribuyen a derribar esa barrera del estroma se encuentra el nab-paclitaxel (Tabla III). No es más que albúmina unida a la droga. Los estudios preclínicos evidencian su apoyo, dado que los altos niveles intratumorales de nab-paclitaxel son debidos a la unión de la albúmina con SPARC (*secreted proteina acidica and Rich in cysteine*). Hay dos estudios que han demostrado actividad (27,28). En una serie de 19 pacientes pretratados con gemcitabina denotó un 5% de respuestas, con medianas de supervivencia de 7 meses. El otro estudio se basa en la combinación de vandetanib (paninhibidor de VEGFR2, RET, EGFR) en una serie de 29 pacientes previamente tratados con gemcitabina, con dos esquemas de abraxane, uno semanal (100 mg/m² días 1,8,15 cada 28) y otro trisemanal (260 mg/m²) combinado con vandetanib 300 mg/día vía oral (Tabla III). Se objetivaron medianas de supervivencia libre de progresión de 5,3 meses, con medianas de supervivencia global de 8,3 meses. Combinaciones con sorafenib (XELOX) e imatinib (GEMOX) han demostrado respuestas del 5%, pero con tasas de control de enfermedad entre 40-52% (29,30). Una nueva formulación de irinotecán liposomado (31), PEP02, se ha testado en pacientes con cáncer de páncreas refractario. En una serie de 37 pacientes, con unas dosis de 120 mg/m² en esquema trisemanal, ha demostrado tasas de control de enfermedad del 52%. Los efectos secundarios fueron catalogados como aceptables; con fatiga (31%), neutropenia (25%). La combinación de capecitabina con erlotinib en una serie de 30 pacientes tratados en segunda línea de cáncer de páncreas mostró respuestas del 10%, con medianas de supervivencia de 6,5 meses (32). Sunitinib y everolimus (33,34) se han estudiado en segunda línea de cáncer de páncreas demostrando escasa actividad.

TABLA III

Tratamiento	Nº pacientes	Respuestas (%)	TCE (%)	PFS/ITP (m)	MS (m)
GEMOX + Imatinib (30)	26	7	42	-	5,7
XELOX + Sorafenib (29)	24	8	54	5,9	
Abraxane (27)	19	5	32	-	7,3
Irinotecán lipos (31)	25	-	-	2,5	7,1
Abrax + Vandetanib (28)	29	-	-	5,3	8,2
Everolimus (34)	33	0	21	1,8	4,5
Capecitabina + Erlotinib (32)	30	10	NA	3,4	6,5
Sunitinib (33)	77	1	21	1,35	3,2

NUEVAS LÍNEAS INVESTIGACIONALES

Para entender las nuevas vías de desarrollo en el tratamiento de cáncer de páncreas, hay que revisar la carci-

ogénesis y los mecanismos moleculares implicados en dicha patología. El cáncer de páncreas es un tumor heterogéneo, donde conocemos las vías de carcinogénesis implicadas, unas doce (Hedgehog, wnt/Notch, K-ras, integrinas, TGF- β), con un total de 63 anomalías genéticas (35), donde no todos los tumores tienen todas las vías alteradas, así como las mutaciones que aparecen difieren de un tumor a otro.

El cáncer de páncreas se caracteriza por presentar un denso estroma (36), pobremente vascularizado, con capacidad de secretar de forma para y autocrina múltiples citoquinas (VEGF, PDGFR, TGF- β , SPARC, MMP, COX-2, etc.) que están en continua interacción entre el estroma y el tumor. Dentro de este estroma existen las células esteladas pancreáticas, que son clave en la regulación del estroma. Segregan múltiples proteínas como desmina, actina y abundante colágenos, que contribuye a la hipoxia celular del estroma. Estas células regulan la reabsorción y el recambio celular del estroma, pero no actúan como una barrera, sino como un estanco dinámico que se relaciona con el tumor de forma bidireccional, e interviene en los procesos de invasión, progresión y metástasis (Fig. 1).

INHIBIDORES DE HEDGEHOG

Es un regulador de la diferenciación y el crecimiento celular durante la embriogénesis. Al igual que K-ras y Beta-catenina, se eleva su expresión en lesiones preneoplásicas, regulando el proceso de carcinogénesis. En una situación de normalidad celular, el receptor patched (PTCH) situado en la membrana celular se une y bloquea el receptor smoothened (SMO), y por lo tanto bloqueando la señal de transducción. En situaciones de cáncer, la unión de ligandos de Hedgehog al receptor PATCH, hace que éste pierda la capacidad de inhibición de SMO (36), se inhibe el bloqueo de SMO, lo cual facilita las señales de transducción, a través de las proteínas GLI2/3A, que se enclavan en el proteosoma, facilitando el crecimiento celular. Con los inhibidores de Hg restablecemos la inhibición del SMO, bloqueando la cadena de transducción (Fig. 2). Se presentaron en ASCO 2011 (Stephenson) resultados de un fase Ib-II con 15 pacientes con cáncer de páncreas nativos de tratamiento, con la combinación de IPI-926 (inhibidor de SMO) y Gemcitabina, demostraron un 31 % respuestas parciales, y buena tolerancia al mismo. Hay en marcha dos estudios en enfermedad avanzada, uno es un fase II en primera línea de enfermedad avanzada con la combinación de Gemcitabina, nab-paclitaxel y GDC-0449 (inhibidor de hedgehog) con 80 pacientes a reclutar; el segundo es otro fase II en enfermedad recurrente metastásica, que randomizará a 116 pacientes a la combinación de Gemcitabina +/- GDC-0449; siendo el objetivo principal de estos dos estudios supervivencia libre de progresión. Está en marcha otro estudio en neoadyuvancia de cáncer de páncreas, donde se randomizarán a 20 pacientes con tumor resecable a tratamiento con GDC-0449.

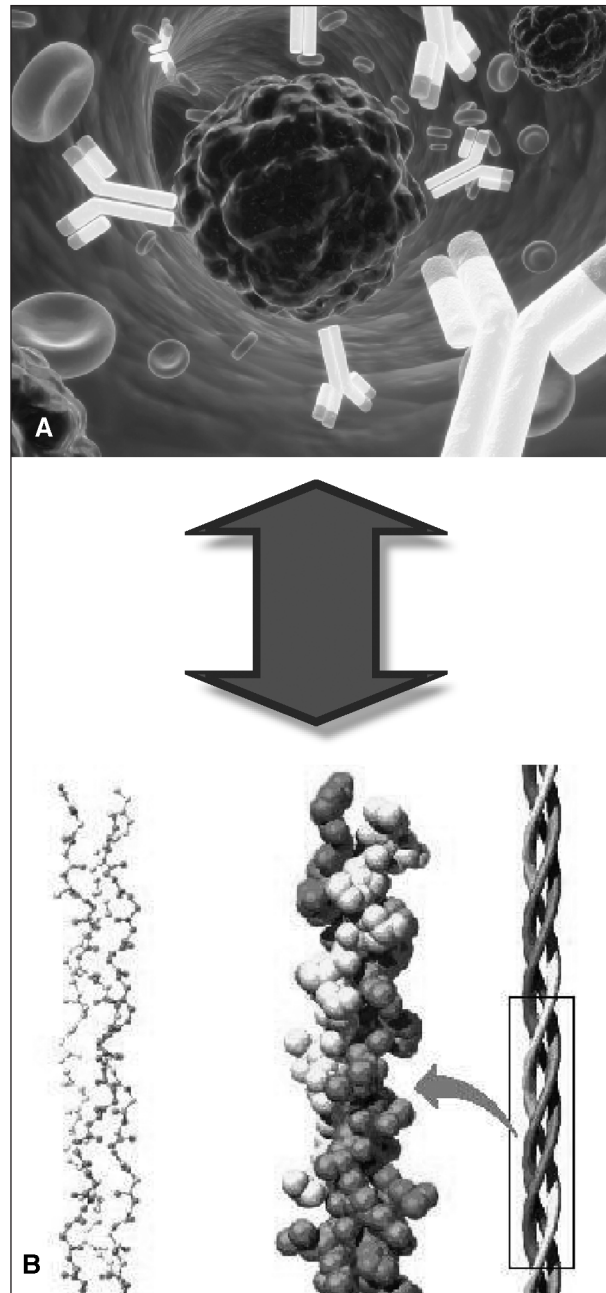


Fig. 1. A. Tumor. Vías (RAS, TGF- β , JNK, WNT, Hedgehog) stem cell (EMT, Notch, WNT- β catenina). B. Estroma. Vías (MMP, HGF-met, Hedgehog, VEGF) matriz (SPARC, MMP, laminina, colágeno).

INHIBIDORES WNT

La igual que hemos mencionado con hedgehog, la vía Wnt- β -catenina participa en la embriogénesis, y es un acontecimiento temprano de carcinogénesis en las neoplasias de páncreas. El desarrollo de fármacos para esta vía, no están tan desarrollados como los inhibidores de Hedgehog. Disponemos de pequeñas moléculas y componentes naturales (37), que se encuentran en desa-

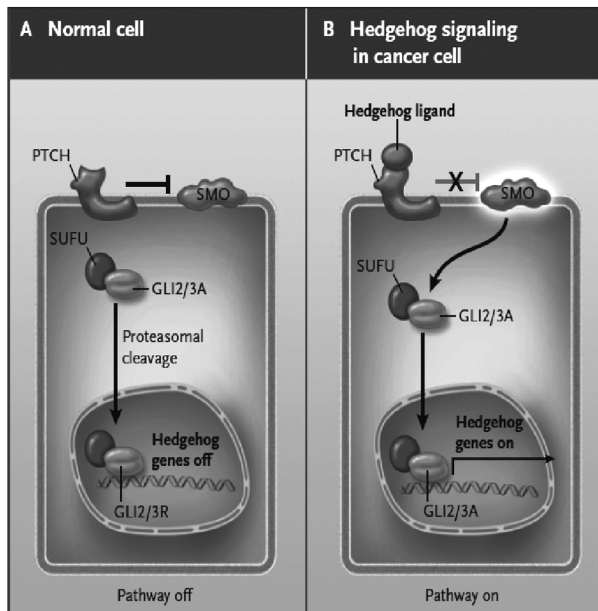


Fig. 2.

rollo clínico o preclínico, como retinoides que bloquean directamente Beta-catenina, polifenoles (curcumina, resveratrol, querucetin) sin target específico, que se encuentran en fase preclínica de cáncer de páncreas. Otro grupo son las terapias diana, todas ellas de descubrimiento reciente, así PNU 76654 y 2,4 diamino-quinazolina, bloquean el complejo B-Catenina-TCF; FJ9 y NSC668036 que bloquean DVL (proteína de interior de membrana que une B-catenina y la transporta al citoplasma mediante fosforilación). Otras moléculas de gran interés que se encuentran en fase preclínica son los anticuerpos, proteínas recombinantes y RNA de interferencia que van a bloquear las proteínas de Wnt.

INHIBICIÓN NOTCH

Notch actúa conjuntamente con Hg, Wnt, TGF, matriz extracelular, en la proliferación y regularización de señales, que activan la cascada de transducción, y transcripción que afectan a multitud de genes (38). Disponemos de varios fármacos en fase I dirigidos contra la γ -secretasa, proteína que enclava Notch en la membrana interna de la célula y lo transporta al interior celular formando el Notch intracelular (MK0752, RO4229097, PF-03084014, LY450139, MPC-7689). En fase preclínica tenemos diversos anticuerpos que van dirigidos contra proteínas de transporte (DLL4) siRNA de interferencia o micro-RNA específicos.

NAB-PACLITAXEL

Como ya comentamos en el apartado de la monoterapia, se trata de albúmina que une a una formulación de paclitaxel. Se ha visto que la albúmina tiene gran afinidad para unirse al complejo SPARC, lo que facilita ele-

vada concentración de paclitaxel a nivel intratumoral. Se ha publicado recientemente datos en fase I/II de la combinación de nab-paclitaxel y gemcitabina (39), mostrando en 67 pacientes, una máxima dosis tolerada de 125 mg/m² días 1, 8, 15 cada 28 días. Mostró respuestas del 48%, supervivencia libre de progresión de 7,9 meses, y medianas de supervivencia de 12,2 meses a la dosis máxima alcanzada de 125 mg/m². Se analizó la relación de SPARC, y supervivencia en 36 pacientes; demostrando que los pacientes con alta expresión de SPARC presentaban 17,8 meses de supervivencia con respecto a 8,1 meses los de baja expresión. Como toxicidades hematológicas grado III-IV lo más frecuente fue: neutropenia 67%, leucopenia 44%, trombocitopenia 23%; en cuanto a las no hematológicas fueron: fatiga 21%, neuropatía 15%. Estamos en espera de los resultados del estudio fase III páncreas avanzado que compara como brazo control Gemcitabina frente al experimental Nab-paclitaxel y Gemcitabina.

RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE INSULINA (IGFR)

IGFR está sobrepresado en cáncer de páncreas. Ganitumumab (AMG 479) en un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento de Insulina tipo 1 (IGFR1). En 2010 se presentó en ASCO (40) un estudio fase II comparativo de 3 brazos con Ganitumumab + Gemcitabina, Conatumumab + Gemcitabina y Placebo + Gemcitabina en 125 pacientes con páncreas avanzado. Se obtuvo un beneficio en supervivencia en el brazo de ganitumumab frente al Placebo (HR 0,67). Se ha hipotetizado que altos niveles basales de los ligandos de IGFR1 (IGF1,2), altos niveles de IGFBP-3 (proteína que estabiliza IGF1-2), y bajos niveles de IGFBP1-2-4 (que secuestran IGF1-2) podrían predecir beneficio en supervivencia. Se analizaron retrospectivamente los niveles basales de estas proteínas en 33 pacientes tratados con Ganitumumab, y 33 en el brazo de placebo (41). Se observó que bajos niveles de IGFBP-2, altos niveles de IGF1-2, y altos niveles de IGFBP-3 estaban asociados con beneficio en supervivencia en los pacientes tratados con Gemcitabina y ganitumumab. Todos estos datos son generadores de hipótesis de cara a la búsqueda de marcadores predictivos de supervivencia.

Antes de concluir mencionar que otras vías de desarrollo son los estudios que inhiben las vías SRC, MEK, KYT y Death Receptor, que se encuentran en investigación en ensayos fase II.

CONCLUSIÓN

El cáncer de páncreas es un tumor de alta agresividad, los resultados que disponemos en primera línea para enfermedad avanzada son pobres, no superando la barrera de los 9 meses de supervivencia de forma global. En segunda línea no disponemos de estudios randomizados para fijar un tratamiento estándar, pero pode-

mos afirmar que la combinación de Oxaliplatino y 5-fluoruracilo es un buen esquema. Como reflexión no debemos abandonar la idea de retratar a los pacientes con esquema basados en Gemcitabina a la progresión, predominantemente combinado con cisplatino u oxaliplatino, porque se han evidenciado los mejores resultados tanto en respuestas, como medianas de supervivencia. Si hacemos referencia a las nuevas drogas, mencionaré la aparición de nab-paclitaxel como fármaco altamente activo, que podría devenir en un nuevo estándar en primera línea de cáncer avanzado, a la espera de los resultados del estudio fase III. Hay muchas líneas de investigación abiertas, parecen muy prometedores los estudios con inhibidores de Hedgehog, como así el desarrollo preclínico de los inhibidores de Wnt y Notch.

CORRESPONDENCIA:

J. L. Manzano
Servicio de Oncología Médica
Instituto Catalán de Oncología
Hospital Germans Trias i Pujol
ICO-Badalona
e-mail: jmanzano@iconcologia.net

BIBLIOGRAFÍA

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-9.
- Burris H, Moore M, Anderson J. Improvements in survival and clinical Benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced páncreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
- Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of Bénédit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer: *BMC Cancer* 2008;8:82.
- Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5513-8.
- Reni M, Cordio S, Milandri C, Passoni P, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: randomised controlled trial multicentre phase III trila. *Lancet Oncol* 2005;6:369-76.
- Boeck S, Heinemann V. Second-line therapy in gemcitabine-pretreated patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1178-9.
- Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folini acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: A phase III-study from the German CONKO-study roup. *Eur J Cancer* 2011;37:1676-81.
- Boeck S, Willoski R, Bruns CL, et al. Oral capecitabine in gemcitabine -pretreated patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2007;73:221-7.
- Morizane C, Okusaka T, Furuse J, et al. A phase II study of S-1 in gemcitabine refractory metastático pancreatic cancer: *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:313-9.
- Ulrich-Pur H, Raderer M, Kornek GV, et al. Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pretreated advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2003;88:1180-4.
- Boeck S, Kohler K, Fuchs M, et al. Seond-line chemotherapy with premetrexed alter gemcitabine failure in patients with advanced advanced pancreatic cancer: A multicenter phase II. *Ann Oncol* 2007;18:745-51.
- Moore MJ, Tang P, Renouf D. A pahse II study of halicondrin B analog eribulin mesylate (E7389) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27 (abstr e15634).
- Gebbia V, Maiello E et al. Second-line chemotherapy in advanced pancreatic cancer: a multicenter Surrey of the Gruppo Oncologico Italia Meridioanle on the activity and safety of hte FOLFOX-4 regimen in clinical practice. *Ann Oncol* 2007;18;vi124-7.
- Pelzer U, Kubica K, Steiler J et al. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of hte CONCKO 003. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15s):217s.
- Hwang JY, Yoo C, Kim T, et al. A randomized phase II study of FOLFOX or FOLFIRI3 as second-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer previously treated with gemcitabine-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:15s.
- Demols A, Peeters M, Polus M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a pahse ii study. *Br J Cancer* 2006;94:481-5.
- Xiong HQ, Varadcharaday GR, Blñais JC, et al. A phase II trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patines with advanced pancreatic cancer. *Cancer* 2008;113:2046-52.
- Cantore M, Rabbi C, Fiorentini G, et al. Combined irinotecan and oxaliplatin in patients with advanced pre-treated pancreatic cancer. *Oncology* 2004;67:93-7.
- Demols A, Peeters M, Polus M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a pahse II study. *Br J Cancer* 2006;94:481-5.
- Reni M, Pasetto L, Aprile G et al. Raltitrexed-eloxatin salvage chemotherapy in gemcitabine-resistant metastatic pancreatic cancer. *Br. J Cancer* 2006;94:785-91.
- Stathopoulos GP, Boulikas T, Vougiouka M, et al. Liposomal cisplatin combined with gemcitabine in pretreated advanced pancreatic cancer patients. A pahse I-II study. *Oncol Report* 2006;15:1201-4.
- Togawa A, Yoshitomi H, Ito H, et al. Treatment with an oral fluoropirimidine, S-1, plus cisplatin, in patientswho failed postoperative gemcitabine treatment for pancreatic cancer: a pilot study. *Int J Clin Oncol* 2007;12:268-73.
- Ulrich-Pur H, Raderer M, Kornek GV, et al. Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2003;88:1180-4.
- Fine RL, Fogelman DR, Schreibman SM et al. The gemcitabine, docetaxel and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective análisis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:167-175.
- Petrelli F, Borgonovo K, Ghilardi M, et al. What else in Gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer? An update of second-line therapies.
- Conroy T, Desseign F, Ychou M, Bouche O, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
- Starling N, Hawkes EA, Chau I, Watkins DJ, Thoma J, et al. A dose-escalation study of gemcitabine plus oxaliplatin in combination with imatinib in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic adenocarcinoma (PC). *J Clin Oncol* 2010;28(15 supl):4155.
- Lubner SJ, Schelman WR, Mulkerin D, Holen KD, Seo S, et al. Phase II sutdy of oxaliplatin high-dose capecitabine and sorafenib in patinets with advanced pancreati cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(15 supl)4143.
- Hosein PJ, Pastorini VH, Gomez CM, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (NP) in patients with advanced pancreatic cancer, who have progressed on gemcitabine-based therapy. *ASCO* 2010. *J Clin Oncol* (abstr 214).

30. Ko AH, Tempero M, Shan Y, Su W, et al. A multinacional phase II study of liposome irinotecan (PEPO2) for patients with refractory metastatic pancreatic cancer. 2011. ASCO GI. *J Clin Oncol* 2011; 29(suppl4): abstr 237.
31. Nallapareddy S, Arcaroli J, Touban B, Tan A, Foster NR, et al. A phase II of aza90530, an oral Src inhibitor, in previously treated metastatic pancreatic cancer. 2011 ASCO GI. *J Clin Oncol* 2011 (abstr 165) ASCO 2011.
32. Wolpin BM, Hezel AF, Abrams T, et al. Oral mTOR inhibitor everolimus in patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:193-8.
33. Lulke MH, Blaszkowski LS, Ryan DP et al. Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4787-92.
34. O'Reilly EM, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al. A phase II of sunitinib in previously-treated pancreatic adenocarcinoma, CALGB 80603. *J Clin Oncol* 2008;26 (Abstr 4515).
35. Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008;321:1801-6.
36. Hidalgo M, Maitra A. The Hedgehog pathway and pancreatic cancer. *N Engl J Med* 361;21, 2009:2094-5.
37. Takahashi-Yanaga F, Kahn M. Targeting Wnt signaling: Can we safely eradicate cancer Stem Cell? *Clin Cancer Res* 2010;16:3153-62.
38. Pannuti A, Foreman K, Rizzo P, et al. Targeting Notch Cancer Stem Cells. *Clin Cancer Res* 2010;16:3141-52.
39. Von Hoff D, Ramanathan K, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus Nab-paclitaxel is an active Regimen in patients with advanced pancreatic cancer: A Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* 29:4548-54.
40. Kindler HL, Richards DA, Stephenson J, Garbo LE, Rocha-Lima CS, et al. A placebo-controlled randomized phase II study of conatumumab or AMG or placebo plus Gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2010;28 (abstr 4035).
41. McCaffery I, Tudor Y, Deng H, Tang R, et al. Effect of baseline biomarkers on overall survival in metastatic pancreatic cancer patients treated with ganitumumab (AMG 749) or placebo in combination with Gemcitabine. *J Clin Oncol* 29:2011 (supl 15, abstr 4041).

PRÓXIMO NÚMERO

EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS TRATAMIENTOS ANTINEO- PLÁSTICOS I

VOL. 26, NÚM. 3, 2012

**Efectos secundarios de la quimioterapia en la práctica clínica habitual:
revisión del problema y recogida de la toxicidad**

Y. Escobar

Efectos secundarios de la quimioterapia. El papel de la enfermería oncológica

C. Vila

Efectos adversos serios en los ensayos clínicos. ¿Qué son y cómo se reportan?

R. Alfonso Sansegundo

Incidencia y manejo de la toxicidad aguda inducida por la radioterapia

G. García Álvarez

Toxicidad crónica inducida por la radioterapia: magnitud del problema, prevención y tratamiento

A. Bartolomé Villar

Alteraciones hematológicas secundarias a la quimioterapia

J. A. Macías Cerrolaza

PRÓXIMO NÚMERO

EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS TRATAMIENTOS ANTINEO- PLÁSTICOS II

VOL. 26, NÚM. 4, 2012

Toxicidad gastrointestinal de la quimioterapia antineoplásica

M. A. Lara

Toxicidad genitourinaria de la quimioterapia antineoplásica

D. Gutiérrez Abad

Toxicidad cardiopulmonar de la quimioterapia antineoplásica

T. Alonso

Toxicidad neurológica de la quimioterapia antineoplásica

J. M. Sepúlveda

Reacciones dermatológicas y de hipersensibilidad por la quimioterapia. Extravasación de citostáticos

M. Ourebezabal Moreno

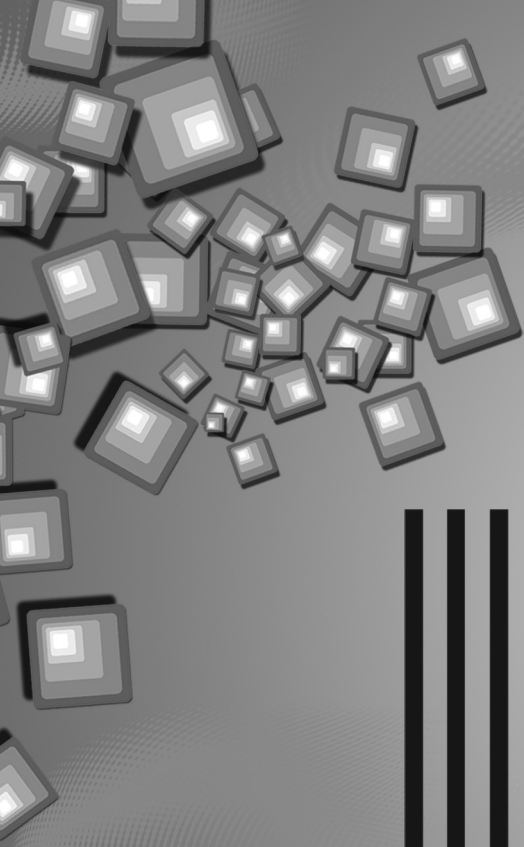
Cáncer inducido por el tratamiento antineoplásico

A. Berrocal Jaime

Incidencia y manejo de la toxicidad de los nuevos agentes de diana molecular

J. Martínez Trufero

www.seorvigo2013.seor.es



**SEOR
2013
VIGO**
CONGRESO DE
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA
XVII la  **18-21 JUNIO
2013**



Tabla 1 - Reacciones adversas notificadas en los estudios de GIST con SUTENT

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia	86 (19,5%)	24 (5,5%)	3 (0,7%)	
	Muy frecuente	Neutropenia	81 (18,4%)	39 (8,9%)	5 (1,1%)	
	Muy frecuente	Trombocitopenia	67 (15,2%)	19 (4,3%)	6 (1,4%)	
	Frecuente	Leucopenia	26 (5,9%)	9 (2,0%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Linfopenia	10 (2,3%)	3 (0,7%)	1 (0,2%)	
Trastornos endocrinos	Muy frecuente	Hipotiroidismo	59 (13,4%)	5 (1,1%)	1 (0,2%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito*	117 (26,6%)	8 (1,8%)	0 (0,0%)	
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio	14 (3,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Alteración del gusto ^b	105 (23,9%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	76 (17,3%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Parestesia	27 (6,1%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Mareo	18 (4,1%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Neuropatía periférica	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Hipostesia	10 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	101 (23,0%)	43 (9,8%)	0 (0,0%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	28 (6,4%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Disnea	16 (3,6%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cromaturia	18 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Diarrea	187 (42,5%)	24 (5,5%)	0 (0,0%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas	161 (36,6%)	15 (3,4%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Vómitos	98 (22,2%)	7 (1,6%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Estomatitis	90 (20,5%)	7 (1,6%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Dispepsia	80 (18,2%)	4 (0,9%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Dolor abdominal ^a /distensión	77 (17,5%)	15 (3,4%)	2 (0,5%)	
	Muy frecuente	Flatulencia	46 (10,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Dolor bucal	44 (10,0%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Estreñimiento	37 (8,4%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Glosodinia	37 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Sequedad de boca	31 (7,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastro-esofágico	12 (2,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Úlceración bucal	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Molestias orales	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Piel amarilla/Decoloración de la piel	146 (33,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Síndrome de entorpesia palmo-plantar	106 (24,1%)	27 (6,1%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Cambio de coloración del pelo	67 (15,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Erupción	64 (14,5%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)	
Frecuente	Sequedad de piel	41 (9,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Frecuente	Alopecia	33 (7,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Dermatitis	29 (6,6%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Edema periorbital	20 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Reacción cutánea	20 (4,5%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Eritema	18 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Ecema	16 (3,6%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Purito	16 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Hiperpigmentación de la piel	15 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Exfoliación de la piel	12 (2,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Ampollas	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Lesiones de la piel	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor en las extremidades	54 (12,3%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)
		Frecuente	Artralgia	39 (8,9%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
		Frecuente	Mialgia	29 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		Frecuente	Espasmos musculares	21 (4,8%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
		Frecuente	Dolor de espalda	11 (2,5%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
Frecuente		Debilidad muscular	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Muy frecuente		Fatiga/astenia	287 (65,2%)	64 (14,5%)	5 (1,1%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	70 (15,9%)	6 (1,4%)	1 (0,2%)	
	Muy frecuente	Edema ^c	58 (13,4%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Pirexia	26 (5,9%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Aumento de la lipasa	35 (8,0%)	12 (2,7%)	7 (1,6%)	
	Frecuente	Disminución del recuento de glóbulos blancos ^d	33 (7,5%)	15 (3,4%)	0 (0,0%)	
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	27 (6,1%)	5 (1,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	27 (6,1%)	6 (1,4%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Recuento disminuido de plaquetas	25 (5,7%)	4 (0,9%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Disminución del peso	23 (5,2%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada	22 (5,0%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Aumento de la amilasa	21 (4,8%)	8 (1,8%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Aumento de la aspartato aminotransferasa	18 (4,1%)	2 (0,5%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Aumento de la alanina aminotransferasa	12 (2,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	414 (94,1%)	204 (46,4%)	53 (12,0%)	

Se han combinado los siguientes términos: *Anorexia y disminución del apetito; ^bDisgeusia, agueusia y alteración del gusto; ^cDolor abdominal y dolor abdominal alto; ^dEdema, edema periférico y edema de cara; ^eDisminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de neutrófilos y disminución del recuento de leucocitos

malato de sunitinib y el 6% de los pacientes que recibieron IFN-α experimentaron hipertensión relacionada con el tratamiento. Ésta fue grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en el 6% de los pacientes con IFN-α. Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en el 23% de los pacientes que recibieron sunitinib en un ensayo fase 3 en pNET, en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó hipertensión severa en el 10% de los pacientes con pNET en el brazo sunitinib y en el 3% de los pacientes en placebo. Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada. **Trastornos hematológicos.** Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos, de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 10% y en el 1,7% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 16% y en el 1,6% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 13% y 2,4% de pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 3,7% y en el 0,4% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 8,2% y en el 1,1% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios fase 3 fue mortal, aunque a lo largo de la experiencia post-comercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib. **Trastornos cardíacos.** Durante el período post-comercialización se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía y trastornos miocárdicos, algunos de ellos fatales, como disminución. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) e insuficiencia cardiaca cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. En los ensayos clínicos, se produjeron disminuciones en el LVEF de ≥ 20% y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. SUTENT 12,5mg; 25 mg ó 50 mg cápsulas duras. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**

Cada cápsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 12,5 mg; 25 mg ó 50 mg de sunitinib respectivamente. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula dura. SUTENT 12,5 mg: cápsulas de gelatina con tapa naranja y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 12,5 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 25 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 25 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 50 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo color caramelo, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 50 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** **Tumores del estroma gastrointestinal (GIST).** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) en adultos después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia.

Carcinoma de células renales metastásico (CCRM). SUTENT está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (CCRM) en adultos. **Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)*.** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos. La experiencia con SUTENT como tratamiento en primera línea es limitada. **Posología y forma de administración.** El tratamiento con sunitinib debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos. En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de SUTENT es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un período de 4 semanas consecutivas, seguido por un período de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas. En el caso de pNET, la dosis recomendada de SUTENT es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin período de descanso programado. Ajuste de dosis. **Seguridad y tolerabilidad.** En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg. En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día. Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual. **Inhibidores/inductores del CYP3A4.** La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de SUTENT en tramos de 12,5mg (hasta 87,5mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. La administración concomitante de SUTENT con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4. **Poblaciones especiales: Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SUTENT en pacientes por debajo de 18 años de edad. No hay más datos disponibles. No hay un uso relevante de SUTENT en niños desde el nacimiento hasta una edad inferior a 6 años en la indicación de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia. No hay un uso relevante de SUTENT en población pediátrica en las indicaciones para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico y para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad. No se recomienda el uso de SUTENT en la población pediátrica. **Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años):** Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores. **Insuficiencia hepática:** No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C). **Insuficiencia renal:** No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra SUTENT a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual. **Forma de administración.** SUTENT se administra por vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib (ver Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib (ver Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Alteraciones de la piel y tejidos.** La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del principio activo (amarillo) es una reacción adversa frecuente que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel también puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se notificó dolor/irritación bucal en aproximadamente el 14% de los pacientes. Los acontecimientos mencionados anteriormente no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento.

Hemorragia y hemorragia tumoral. Durante el período post-comercialización se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos fatales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, tumoral, del tracto urinario y cerebral. En ensayos clínicos, la hemorragia tumoral relacionada con el tratamiento ocurrió en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST. Estos acontecimientos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. En 2 pacientes (-1,8%) que recibían SUTENT en un ensayo clínico fase 2 en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (NSCLC) metastásico se produjo hemorragia pulmonar fatal. Ambos pacientes tenían histología celular escamosa. SUTENT no está aprobado para el uso en pacientes con NSCLC. En un ensayo de GIST en fase 3 se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con SUTENT, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y que recibían SUTENT, el 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con el 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa. Once pacientes (3,1%) en tratamiento con sunitinib *versus* 1 (0,3%) paciente que recibió interferón alfa presentaron hemorragias de grado 3 o superiores relacionadas con el tratamiento. El 26% de los pacientes en tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, presentaron hemorragias. Se observaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 19% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio fase 3 de pNET en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo. La valoración rutinaria de este acontecimiento debe incluir recuentos sanguíneos completos y un reconocimiento físico. La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Alguno de estos acontecimientos de epistaxis fue grave, si bien muy raramente fatales. **Trastornos gastrointestinales.** Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos (ver sección Reacciones Adversas). El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con propiedades antieméticas o antiidiarreicas. Raramente se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib. En el ensayo en fase 3 de GIST, el 0,5% de los pacientes que recibieron placebo presentaron hemorragia gastrointestinal fatal relacionada con el tratamiento.

Hipertensión. Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en aproximadamente el 16% de los pacientes con tumores sólidos. La dosis de sunitinib fue reducida o su administración se suspendió temporalmente en aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se produjo hipertensión severa (>200 mmHg sistólico ó 110 mmHg diastólico). En el estudio de CCRM en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 30% de los pacientes que recibieron

Tabla 2 - Reacciones adversas notificadas en los estudios de CCRM resistente a citoquinas y sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada con SUTENT

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	89 (16.4%)	46 (8.5%)	5 (0.9%)	
	Muy frecuente	Trombocitopenia	86 (15.8%)	37 (6.8%)	5 (0.9%)	
	Muy frecuente	Anemia	68 (12.5%)	21 (3.9%)	4 (0.7%)	
	Muy frecuente	Leucopenia	55 (8.3%)	20 (3.7%)	0 (0%)	
	Frecuente	Linfopenia	21 (3.9%)	12 (2.2%)	1 (0.2%)	
Trastornos endocrinos	Muy frecuente	Hipotiroidismo	69 (12.7%)	7 (1.3%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Apéndice disminuido*	205 (37.7%)	9 (1.7%)	0 (0%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Deshidratación	33 (6.1%)	7 (1.3%)	1 (0.2%)	
	Frecuente	Insomnio	22 (4.0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión	15 (2.8%)	1 (0.2%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Alteración del gusto ²	251 (46.1%)	1 (0.2%)	0 (0%)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	82 (15.1%)	3 (0.6%)	0 (0%)	
	Frecuente	Mareos	38 (7.0%)	2 (0.4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Neuropatía periférica	35 (6.4%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Parestesia	35 (6.4%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Hipostenesia	20 (3.7%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Hiperestesia	17 (3.1%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Aumento del lagrimeo	39 (7.2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Edema del párpado	12 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	149 (27.4%)	56 (10.3%)	0 (0%)	
	Frecuente	Rubefacción	17 (3.1%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Solcos	12 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Epistaxis	87 (16.0%)	3 (0.6%)	0 (0%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Disnea	45 (8.3%)	6 (1.1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Dolor faringolaríngeo	26 (4.8%)	2 (0.4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Tos	23 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Distonia	16 (2.9%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Sequedad nasal	14 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Derrame pleural	12 (2.2%)	3 (0.6%)	0 (0%)	
	Frecuente	Congestión nasal	12 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Disnea de esfuerzo	11 (2.0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Diarrea	326 (59.9%)	39 (7.2)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Náuseas	290 (53.3%)	19 (3.5%)	0 (0%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Estomatitis/estomatitis aftosa	192 (35.3%)	14 (2.6%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Dispepsia	189 (34.7%)	8 (1.5%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Vómitos	180 (33.1%)	17 (3.1%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Dolor abdominal/Distensión	99 (18.2%)	9 (1.7%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Estreñimiento	83 (15.3%)	1 (0.2%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Glosodinia	63 (11.6%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Dolor bucal	62 (11.4%)	2 (0.4%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Flatulencia	60 (11.0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Sequedad de boca	56 (10.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	50 (9.2%)	2 (0.4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Distasia	20 (3.7%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	
	Frecuente	Queratitis	19 (3.5%)	1 (0.2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Sangrado gingival	18 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Hemorroides	18 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Proctalgia	17 (3.1%)	1 (0.2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Úlceración de la boca	16 (2.9%)	0 (0%)	1 (0.2%)	
	Frecuente	Hemorragia rectal	13 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Molestias en el estomago	12 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Eructos	11 (2.0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Piel amarilla/Deoloración de la piel	153 (28.1%)	1 (0.2%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Síndrome de entorpesia palmoplantar	139 (25.6%)	44 (8.1%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Eripción	122 (22.4%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)
		Muy frecuente	Sequedad de piel	108 (19.9%)	1 (0.2%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Cambio de coloración del pelo	103 (18.9%)	0 (0%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Alopecia	64 (11.8%)	0 (0%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Eritema	58 (10.7%)	2 (0.4%)	0 (0%)
Frecuente		Exfoliación de la piel	47 (8.6%)	4 (0.7%)	0 (0%)	
Frecuente		Reacción cutánea/trastorno de la piel	42 (7.7%)	6 (1.1%)	0 (0%)	
Frecuente		Prurito	40 (7.4%)	1 (0.2%)	0 (0%)	
Frecuente		Edema periorbital	31 (5.7%)	1 (0.2%)	0 (0%)	
Frecuente		Lesión de la piel	27 (5.0%)	1 (0.2%)	0 (0%)	
Frecuente		Dermatitis	26 (4.8%)	4 (0.7%)	0 (0%)	
Frecuente		Trastornos en las uñas/cambio de color	25 (4.6%)	0 (0%)	0 (0%)	
Frecuente		Ampollas	23 (4.2%)	1 (0.2%)	0 (0%)	
Frecuente		Hiperqueratosis	22 (4.0%)	4 (0.7%)	0 (0%)	
Frecuente	Acné	19 (3.5%)	0 (0%)	0 (0%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor en las extremidades	96 (17.6%)	6 (1.1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Artalgia	51 (9.4%)	1 (0.2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Mialgia	49 (9.0%)	2 (0.4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Espasmos musculares	26 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Dolor de espalda	17 (3.1%)	2 (0.4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Dolor musculoesquelético	11 (2.0%)	2 (0.4%)	0 (0%)	
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cromaturia	17 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Fatiga/lasenia	373 (68.6%)	93 (17.1%)	1 (0.2%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	134 (24.6%)	8 (1.5%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Edema ²	83 (15.3%)	4 (0.7%)	0 (0%)	
	Frecuente	Pirexia	37 (6.8%)	3 (0.6%)	0 (0%)	
	Frecuente	Escalofríos	34 (6.3%)	2 (0.4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Dolor	21 (3.9%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Dolor de pecho	13 (2.4%)	2 (0.4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Enfermedad de tipo gripal	11 (2.0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Fracción de eyección disminuida/anormal	86 (15.8%)	16 (2.9%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Disminución del peso	58 (10.7%)	1 (0.2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	41 (7.5%)	15 (2.8%)	2 (0.4%)	
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución del recuento de glóbulos blancos ³	37 (6.8%)	16 (2.9%)	0 (0%)	
	Frecuente	Lipasa elevada	36 (6.6%)	19 (3.5%)	11 (2%)	
	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	25 (4.6%)	8 (1.5%)	0 (0%)	
	Frecuente	Amilasa elevada en sangre	19 (3.5%)	11 (2.0%)	2 (0.4%)	
	Frecuente	Creatina fosfoquinasa sanguínea elevada	19 (3.5%)	7 (1.3%)	2 (0.4%)	
	Frecuente	Aumento de la aspartato aminotransferasa	18 (3.3%)	7 (1.3%)	2 (0.4%)	
	Frecuente	Aumento de la creatinina en sangre	17 (3.1%)	3 (0.6%)	0 (0%)	
	Frecuente	Aumento de la presión sanguínea	15 (2.8%)	2 (0.4%)	0 (0%)	
Frecuente	Aumento de la alanina aminotransferasa	14 (2.6%)	7 (1.3%)	2 (0.4%)		
		Cualquier acontecimiento adverso	524 (96.3%)	297 (54.6%)	59 (10.8%)	

Se han combinado los siguientes términos: *Anorexia y disminución del apetito. ²Dispepsia, agustia y alteración del gusto. ³Dolor abdominal y dolor abdominal alto. ⁴Edema, edema periférico y edema de cara. ⁵Disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de neutrófilos y disminución del recuento de leucocitos.

LVEF hayan sido progresivas y en muchas ocasiones mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el ensayo en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 27% de los pacientes tratados con SUTENT y el 15% de los tratados con IFN- α tuvieron unos valores de LVEF por debajo del límite inferior del valor normal. A dos pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). En pacientes con GIST, en el 0,7% de los pacientes tratados con SUTENT y en el 1% de los pacientes tratados con placebo se notificaron "insuficiencia cardiaca", "insuficiencia cardiaca congestiva" o "insuficiencia ventricular izquierda" relacionadas con el tratamiento. En el ensayo pivotal fase 3 de GIST (n=312), hubo un 1% de reacciones cardiacas fatales relacionadas con el tratamiento en cada uno de los brazos del ensayo (es decir, tanto en el brazo de sunitinib como en el brazo placebo). En un ensayo en fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de pacientes experimentaron infarto de miocardio fatal relacionado con el tratamiento, y en el ensayo en fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada presentaron acontecimientos cardiacos fatales el 0,6% de los pacientes en el brazo de IFN- α y 0% de pacientes en el brazo de sunitinib. En el ensayo fase 3 de pNET, un paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardiaca fatal relacionada con el tratamiento. La relación, si la hay, entre la inhibición del receptor de tirosina quinasa (RTK) y la función cardiaca no está clara. Fueron excluidos de los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardiacos dentro de los 12 meses previos a la administración de SUTENT, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con el medicamento. Se ha de realizar una estrecha monitorización en busca de signos y síntomas de ICC, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiacos y/o antecedentes de enfermedad coronaria. Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la LVEF mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardiacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección. En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de SUTENT. La administración de SUTENT debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección <50% y >20% por debajo del nivel basal. *Prolongación del intervalo QT.* Los datos de ensayos pre-clínicos (*in vivo e in vitro*), a una dosis equivalente más alta que la recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización cardiaca (induciendo o prolongando el intervalo QT). Se han observado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 msec en un 0,5% y cambios desde los niveles basales por encima de 60 msec en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. Se ha observado que aproximadamente dos veces las concentraciones terapéuticas, sunitinib prolonga el intervalo QTc (Corrección de Frederica). Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo en 24 pacientes, de edad comprendida entre 20-87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de > 10 msec con un límite superior > 15 msec y un IC del 90%) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de la corrección del primer día, y una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección del nivel basal. Ningún paciente tuvo un valor de QTc > 500 msec. Aunque en el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTc 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis de inicio recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara. Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo ITT desarrolló prolongaciones del intervalo QTc considerados como "graves" (es decir, de grado 3 o superior según el CTCAE versión 3.0). A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio máximo del intervalo QTc (Corrección de Frederica) respecto al nivel basal fue de 9,6 msec (IC 90% 15,1 msec). Aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo sobre el nivel basal del intervalo QTc fue de 15,4 msec (IC 90% 22,4 msec). Utilizando como control positivo moxifloxacino (400 mg), se observó una media máxima del cambio en el intervalo QTc de 5,6 mg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0). La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *Torsade de pointes*. Se han observado *Torsade de pointes* en <0,1% de los pacientes expuestos a sunitinib. Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrofisiológicas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib (ver Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). *Acontecimientos tromboembólicos venosos.* Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron SUTENT dentro de los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCRM. Siete pacientes (3%) en el brazo de SUTENT y ninguno en el brazo placebo en el ensayo en fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; cinco de los siete sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y dos de grado 1 ó 2. Cuatro de estos siete pacientes de GIST interrumpieron el tratamiento tras la primera observación de TVP. Trece pacientes (3%) en tratamiento con SUTENT en el estudio en fase 3 para CCRM no tratado previamente y cuatro pacientes (2%) en los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares, uno de grado 2 y ocho de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP, uno de grado 1, dos de grado 2, cuatro de grado 3 y uno de grado 4. En los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y en tratamiento con IFN- α , hubo seis (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; un paciente (<1%) experimentó un TVP de grado 3 y cinco pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4. En el ensayo fase 3 de pNET no se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en los pacientes que recibieron sunitinib, pero se notificó una TVP Grado 2 en un paciente que recibió placebo. No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro en GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la fase de post-comercialización (ver acontecimientos respiratorios y sección Reacciones adversas). *Acontecimientos tromboembólicos arteriales.* Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones fatales, en pacientes tratados con sunitinib. Los acontecimientos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad > 65 años, incluyen hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa. *Acontecimientos respiratorios.* Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos, fueron excluidos de los ensayos clínicos de SUTENT. En los pacientes que recibieron SUTENT en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares relacionados con el tratamiento (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el 5% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 14% de los pacientes con CCRM y en el 7,2% de los pacientes con pNET. Aproximadamente el 8% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron SUTENT en los ensayos clínicos, experimentaron acontecimientos pulmonares relacionados con el tratamiento.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 1,3% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 0,8% de los pacientes con CCRM, que recibieron SUTENT en los estudios en fase 3 (ver Acontecimientos tromboembólicos venosos). No se notificó ningún embolismo pulmonar relacionado con el tratamiento en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el ensayo fase 3. Se han observado casos raros con desenlace fatal en la fase de post-comercialización (ver Reacciones adversas). *Alteraciones tiroideas.* Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea y tratar a aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Todos los pacientes en tratamiento con sunitinib deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas. En los pacientes con signos y/o síntomas que sugieran alteraciones tiroideas se debe monitorizar la función tiroidea y se les debe tratar conforme a la práctica médica habitual. Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib. Se notificó hipotiroidismo como acontecimiento adverso en 7 pacientes (4%) que recibieron SUTENT a lo largo de los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas; y en nueve pacientes (2%) en el brazo de SUTENT y en un paciente (<1%) en el brazo de IFN- α en el estudio de pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%) de CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de aparición de hipotiroidismo a consecuencia del tratamiento. El hipotiroidismo adquirido con el tratamiento se observó en 8 pacientes de GIST (4%) en el brazo de SUTENT versus 1 (1%) en el brazo placebo. En el ensayo fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo relacionado con el tratamiento en 5 pacientes (6%) que recibieron sunitinib y en un paciente (1%) con placebo. En ensayos clínicos y durante la experiencia post comercialización, se han notificado casos raros de hipertiroidismo, algunos de los cuales fueron seguidos de hipotiroidismo. *Pancreatitis.* Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general, no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos. De forma poco frecuente (<1%) se han observado casos de pancreatitis en pacientes que recibían SUTENT para GIST o CCRM. Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace fatal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado. No se han notificado pancreatitis relacionadas con el tratamiento en el estudio fase de pNET. *Hepatotoxicidad.* Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado fatal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen

Tabla 3 - Reacciones adversas notificadas en el estudio fase 3 en pNET con SUTENT

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los Grados (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	24 (28,9%)	6 (7,2%)	4 (4,8%)
	Muy frecuente	Tombocitopenia	14 (16,9%)	2 (2,4%)	1 (1,2%)
Sistema linfático	Frecuente	Leucopenia	8 (9,6%)	4 (4,8%)	1 (1,2%)
	Frecuente	Hipofitoidismo	3 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos endocrinos	Muy frecuente	Anorexia	17 (20,5%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Apetito disminuido	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Insomnio	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Disgeusia	16 (19,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	10 (12,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Mareos	5 (6,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema del párpado	5 (6,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Hipertensión	19 (22,9%)	8 (9,6%)	0 (0,0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Epistaxis	16 (19,3%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disnea	6 (7,2%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	44 (53,0%)	4 (4,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Náuseas	32 (38,6%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Vómitos	21 (25,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	18 (21,7%)	3 (3,6%)	0 (0,0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Dolor abdominal	12 (14,5%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	12 (14,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Estreñimiento	8 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Dolor abdominal superior	6 (7,2%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Estomatitis aftosa	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Flatulencia	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Hemorragia gingival	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Cambio de coloración del pelo	24 (28,9%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodismetasia palmoplantar	19 (22,9%)	5 (6,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Erupción	13 (15,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Sequedad de piel	11 (13,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Trastornos en las uñas	8 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Eritema	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Piel amarillita	6 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Alopecia	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Dolor en las extremidades	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Arralgia	6 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	46 (55,4%)	5 (6,0%)	1 (1,2%)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	13 (15,7%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Disminución del peso	11 (13,3%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	81 (97,6%)	29 (34,9%)	7 (8,4%)

Tabla 4 - Reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización

Los siguientes tipos de reacciones han sido notificadas a partir de la experiencia post-comercialización de SUTENT. Incluyen notificaciones de casos espontáneos así como reacciones adversas graves notificadas a partir de los estudios en marcha, los programas de acceso expandido, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no aprobadas.

Infecciones e infestaciones^a	
Frecuencia no conocida	Infecciones (con o sin neutropenia)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático^b	
Frecuencia no conocida	Micronangiopatía trombótica
Trastornos del sistema inmunológico^c	
Frecuencia no conocida	AnGIOEDEMA, reacción de hipersensibilidad
Trastornos endocrinos^d	
Frecuencia no conocida	Hipertiroidismo
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular izquierda
Raras:	Prolongación del intervalo QT, torsade de pointes
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes:	Pancreatitis
Raras:	Perforación gastrointestinal
Frecuencia no conocida	Cardiomiopatía, derrame pericárdico
Trastornos hepatobiliares^e	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática
Frecuencia no conocida	Hepatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo^f	
Frecuencia no conocida	Miopatía y/o rabdomiolisis
Frecuencia no conocida	Formación de fistulas
Frecuencia no conocida	Alteración de la cicatrización de heridas
Frecuencia no conocida	Osteonecrosis del maxilar
Trastornos renales y urinarios^g	
Frecuencia no conocida	Fallo renal, insuficiencia renal aguda, proteinuria, síndrome nefrótico
Trastornos pulmonares^h	
Frecuencia no conocida	Derrame pleural
Frecuencia no conocida	Embolismo pulmonar e insuficiencia respiratoria
Exploraciones complementarias:	
Frecuencias:	Tirotropina (TSH) elevada

^aInfecciones e infestaciones: Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo neumonía. Hubo pocos casos con desenlace mortal.
^bTrastornos de la sangre y del sistema linfático: Se han notificado casos raros de microangiopatía trombótica. Se recomienda la interrupción temporal de SUTENT, y una vez resuelto, queda a juicio del médico reiniciar el tratamiento.
^cTrastornos del sistema inmunológico: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.
^dTrastornos endocrinos: En ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos raros de hipertiroidismo, algunos de los cuales fueron seguidos de hipotiroidismo (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).
^eTrastornos hepatobiliares: Se ha notificado distensión hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).
^fTrastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Se han notificado casos raros de miopatía y/o rabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual. Se han notificado casos de formación de fistulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace fatal. Se han notificado casos de alteración de la cicatrización de heridas durante el tratamiento con SUTENT. Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con SUTENT. La mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).
^gTrastornos renales y urinarios: Se han notificado casos de alteración renal, fallo renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace fatal. Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con SUTENT. En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con SUTENT (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).
^hTrastornos pulmonares: Se han notificado casos de embolismo pulmonar en algunos casos con desenlace fatal.

cápsulas: 5.312,42 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. Consulte la Ficha Técnica completa antes de prescribir. Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica de Pfizer en www.pfizer.es o llamando al 900 354 321.

*** La indicación en pNET, aprobada por la Comisión Europea en noviembre 2010, se encuentra actualmente en la fase de negociación nacional de su precio y reembolso, por lo que los precios indicados anteriormente sólo aplican a las indicaciones de GIST y CCRM.**

REFERENCIAS: 1. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2008;26 (No 15S):abstr 5024. 2. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Presented at ASCO 2008:Oral 5024. 3. SUTENT. Ficha técnica. 2008. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sutent/H-687-PI-es.pdf>. Último acceso: octubre 2008. 4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24.

signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con SUTENT y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas. **Función renal.** Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace fatal. Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyen, además del carcinoma de células renales subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis. En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con SUTENT. Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria. En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con SUTENT. **Fístula.** En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula. **Alteración de la cicatrización de heridas.** Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas. No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía. **Osteonecrosis del maxilar (ONM).** Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con SUTENT. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen SUTENT y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial. Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con SUTENT, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos (ver Reacciones adversas). **Hipersensibilidad/angioedema.** Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar.

Trastornos del sistema nervioso. Alteración del sentido del gusto. Se notificó disgeusia en aproximadamente el 28% de los pacientes que recibieron SUTENT en los ensayos clínicos. **Convulsiones.** En los estudios clínicos con SUTENT y en la experiencia post-comercialización, se han observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro. Además, ha habido pocas notificaciones (<1%) de sujetos que presentaban convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLRP). Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con SLRP, tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de SUTENT; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos. **Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib.** En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞} del combinado [sunitinib-metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver Posología y forma de administración). **Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib.** En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞} del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver Posología y forma de administración). **Anticoagulantes.** Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con sunitinib (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas).

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina; acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante el recuento sanguíneo completo (plaquetas), los factores de coagulación (PT/INR) y un examen físico. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con SUTENT. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. SUTENT no debe utilizarse durante el embarazo ni en ninguna mujer que no esté utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza SUTENT durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con SUTENT, debe ser informada del daño potencial para el feto. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz y que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con SUTENT. **Lactancia.** Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que las sustancias activas se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen SUTENT. **Fertilidad.** Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con SUTENT. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar mareos durante el tratamiento con sunitinib. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas graves más importantes relacionadas con SUTENT en pacientes con tumores sólidos fueron embolismo pulmonar (1%), trombocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensión (0,4%). Las reacciones adversas más frecuentes (experimentadas por al menos el 20% de los pacientes) de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; disgeusia y anorexia. Fatiga, hipertensión y neutropenia fueron las reacciones adversas de Grado 3 más frecuentes, y el aumento de lipasa fue la reacción adversa de Grado 4 más frecuente en pacientes con tumores sólidos. Se produjo hepatitis y fallo hepático en <1% de los pacientes y prolongación del intervalo QT en <0,1% (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Otros acontecimientos fatales distintos de los relacionados en Advertencias y precauciones especiales de empleo o en Reacciones adversas que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, rabdomiolisis, accidente cerebrovascular, deshidratación, insuficiencia adrenal, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, derrame pleural, neumotórax, shock y muerte súbita. Las reacciones adversas que se notificaron en >2% de los pacientes con GIST y CCRM y en >5% de los pacientes con pNET en el estudio fase 3, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sobredosis. No existe un antídoto específico para la sobredosis con sunitinib y el tratamiento de la misma debe consistir en las medidas generales de soporte. En caso necesario, la eliminación de la sustancia activa no absorbida se puede conseguir mediante emesis o lavado gástrico. Se han notificado unos pocos casos de sobredosis; estos casos fueron asociados con reacciones adversas concordantes con el perfil de seguridad conocido de sunitinib, o bien sin reacciones adversas. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Contenido de la cápsula: manitol (E421), croscarmelosa de sodio, povidona (K-25), estearato de magnesio. Cubierta de la cápsula: gelatina, óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E171). Tinta de impresión: shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona, dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno, que contienen 30 cápsulas. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EU/1/06/347/001-003. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN /RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 19 de julio de 2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Diciembre 2010. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** SUTENT 12,5mg, 30cápsulas: 1.382,08€; SUTENT 25mg, 30cápsulas: 2.700,19€; SUTENT 50 mg, 30



SUTENT®:
estándar de tratamiento en 1ª línea
del carcinoma renal metastático¹

**SUTENT® combina eficacia y buena tolerabilidad
con la comodidad de una cápsula al día.¹⁻⁴**

- SUTENT® duplica la mediana de supervivencia libre de progresión frente a IFN- α (**11 frente a 5 meses**; HR=0,42; IC al 95% 0,32-0,54; p<0,001).^{1,4}
- Las tasas de respuesta objetiva por criterio de revisión independiente fueron de 39% con SUTENT® frente al 8% con IFN- α y las tasas de respuesta objetiva evaluadas por el investigador fueron del 47% frente al 12%, respectivamente.^{1,2}
- SUTENT® proporcionó una supervivencia global de más de 2 años.²

Pfizer Oncología

SUTENT® cápsulas
malato de sunitinib 