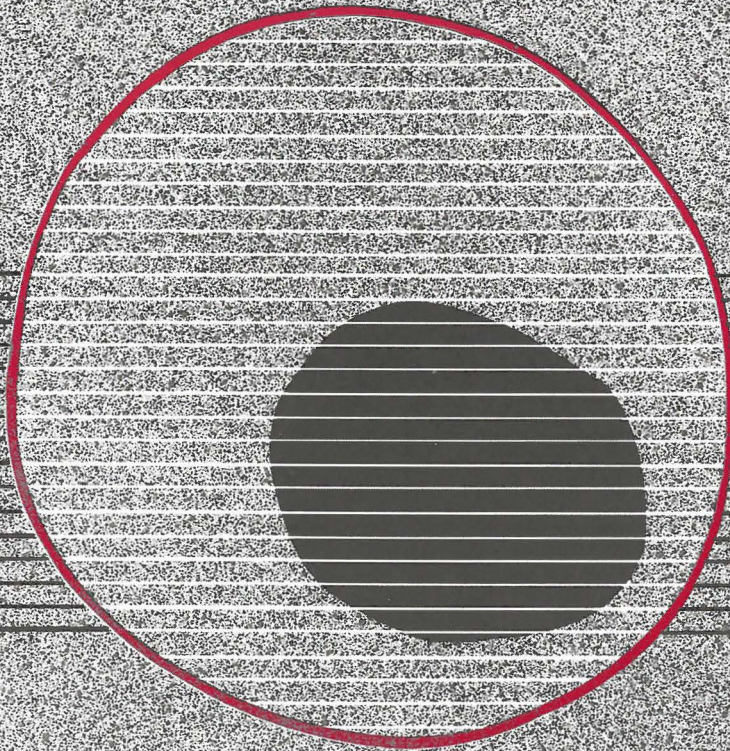


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO

VOL. 22, NUM. 4, 2008



ARAN

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 22

NÚM. 4

Epidemiología e historia natural del cáncer de páncreas exocrino J. C. Cámara Vicario, A. Hurtado Nuño	135
Tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas exocrino E. Pérez-Aguirre, A. Sánchez Pernaute, A. Torres García	140
Tratamiento adyuvante del cáncer de páncreas C. Guillén-Ponce, A. Carrato	151
Quimioterapia en el cáncer de páncreas E. Marcuello Gaspar	158
Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento del cáncer de páncreas C. Grávalos	167

Epidemiología e historia natural del cáncer de páncreas exocrino

J. C. CÁMARA VICARIO, A. HURTADO NUÑO

Unidad de Oncología. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid

RESUMEN

A pesar de los avances científicos y el esfuerzo empleado en conocer las bases moleculares del carcinoma de páncreas (CP), las tasas de supervivencia apenas se han modificado en los últimos 20 años. El pronóstico de la enfermedad continúa siendo muy pobre debido a su presentación clínica tardía, escasas posibilidades de resección con intención curativa y baja sensibilidad a la quimioterapia. Por todo ello es necesario el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que traten de mejorar el pronóstico de los pacientes. Una mejor comprensión de la biología molecular del CP puede tener importantes implicaciones clínicas en el diagnóstico precoz y tratamiento de la enfermedad. Las alteraciones moleculares más frecuentemente observadas en el CP incluyen a k-ras, p16, p53 y DPC4.

Adicionalmente se describen el papel que pueden tener en la etiopatogenia de la enfermedad otros factores de riesgo ambientales y dependientes del huésped, así como las manifestaciones clínicas más comunes y la historia natural de esta neoplasia.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma de páncreas. Epidemiología. Mutaciones genéticas. Historia natural.

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma de páncreas ha aumentado su incidencia en los últimos años, hasta convertirse en la cuarta causa de muerte por cáncer. Actualmente, es de aproximadamente 9 nuevos casos por cada 100.000 habitantes, con un pico de edad entre los 65 y los 79 años, siendo discretamente más frecuente en varones (1).

El cáncer de páncreas exocrino es curable en escasas ocasiones, con una supervivencia al año del 19% y a los 5 años del 4%. Cuando el tumor se encuentra limitado al páncreas, la tasa de supervivencia a los 5 años oscila entre un 18 y un 40% (2,3) pero sólo un 20% de estos

ABSTRACT

Despite scientific efforts and significant progress in understanding the basic cellular event in pancreatic adenocarcinoma (PA), survival rates have not changed much during the last 20 years. Prognosis in pancreatic cancer remains unsatisfactory due to its late clinical presentation, low surgical resectability rates, and resistance to chemotherapy. Novel therapeutic strategies are needed in order to improve the prognosis of patients with PA. Improvement of our knowledge of the molecular biology of pancreatic cancer may have important clinical implications in pancreatic cancer risk assessment, early diagnosis, and management. In human pancreatic cancer, a specific sequence of oncogene and tumor suppressor gene alterations is observed, including K-ras, p16, p53, and DPC4.

Our review also summarizes the role of other environmental and host risk factors, PA epidemiology, clinical manifestations and natural history of this disease.

KEY WORDS: Pancreatic adenocarcinoma. Epidemiology. Gene mutations. Natural history.

tumores se diagnostican en este estadio. En la enfermedad avanzada, la supervivencia raramente llega al 1% (1).

ETIOPATOGENIA

Existe asociación entre el desarrollo de neoplasias exocrinas de páncreas y la exposición a diversos factores ambientales. Del mismo modo, determinadas condiciones del huésped también se relacionan con una mayor probabilidad de padecer esta enfermedad. En la tabla I se exponen los principales de estos factores.

TABLA I

PRINCIPALES FACTORES RELACIONADOS CON MAYOR RIESGO DE PADECER CÁNCER DE PÁNCREAS

Edad avanzada
Estatus socio-económico bajo
Etnia (varones de raza negra, judíos ashkenazi)
Síndromes genéticos
Exposición al tabaco
Diabetes mellitus
Pancreatitis crónica
Cirrosis
Obesidad y ganancia de peso
Baja actividad física
Elevada ingesta de grasas y colesterol en la dieta
Exposición ocupacional a carcinógenos

EXPOSICIÓN AL TABACO

Se estima que alrededor de un 20% de los carcinomas de páncreas pueden estar relacionados con el tabaco (4). Dicho riesgo estaría relacionado fundamentalmente con el consumo de cigarrillos en los diez años previos. La exposición ambiental prolongada al humo del tabaco podría acompañarse de un incremento de riesgo similar al experimentado en los fumadores.

OTROS FACTORES AMBIENTALES

Numerosos estudios poblacionales han investigado la relación entre el carcinoma de páncreas y diversas sustancias, especialmente en el ámbito laboral. Un metaanálisis de más de 20 estudios (5) ha mostrado un mayor riesgo de cáncer de páncreas entre las personas con exposición laboral a hidrocarburos clorados, compuestos de níquel y cromo, hidrocarburos policíclicos aromáticos, insecticidas y polvo de sílice. La proporción de neoplasias relacionadas con exposición laboral ascendía a casi un 30% cuando se consideraba de forma aislada la subpoblación expuesta a disolventes basados en hidrocarburos clorados. Los niveles séricos de compuestos organoclorados (especialmente diclorodifeniltricloroetano y diclorodifenildicloroetileno) se han relacionado con la probabilidad de padecer cáncer de páncreas (6). Se ha propuesto un papel favorecedor de estas sustancias en el desarrollo de mutaciones de k-ras (presentes en más del 90% de los carcinomas de páncreas) ya que los niveles séricos de organoclorados son mayores en los pacientes con mutaciones de k-ras que en los pacientes con k-ras no mutado.

DIABETES MELLITUS

La incidencia de carcinoma de páncreas es mayor entre los individuos que padecen diabetes mellitus (riesgo relativo de 2.0 en pacientes con diabetes de 5 años de

evolución en un metaanálisis de 20 estudios epidemiológicos). También se ha correlacionado el riesgo de padecer esta neoplasia con la existencia de pancreatitis crónica, cirrosis e ingesta elevada de grasas en la dieta (7). En este sentido se ha demostrado una clara correlación entre el aumento de peso corporal, un índice de masa corporal aumentado y bajos niveles de ejercicio físico con el desarrollo de cáncer de páncreas (8). En concreto, el ejercicio físico moderado (por ejemplo caminar hora y media al día) puede reducir hasta un 50% el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Aunque la mayoría de los carcinomas de páncreas acontecen en pacientes sin antecedentes familiares, aproximadamente en un 10-15% de los casos existe una historia familiar de tumores pancreáticos. En estos casos existe una clara correlación entre el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas y el número de familiares de primer grado que lo han padecido en la familia (hasta 60 veces más riesgo en presencia de 3 o más familiares afectados) (9). Además las alteraciones moleculares son muy frecuentes en los carcinomas de páncreas: > 90% de mutaciones de k-ras, inactivación de genes supresores como p53 (75%), p16 (80-90%), DPC4 (55%) o BRCA2 (10).

Aproximadamente el 20% de los casos de cáncer de páncreas con agregación familiar acontecen en el seno de síndromes genéticos conocidos (Tabla II):

TABLA II

SÍNDROMES HEREDITARIOS ASOCIADOS AL DESARROLLO DE CARCINOMA DE PÁNCREAS

Síndrome de cáncer de mama y ovario familiar	BRCA2
Síndrome de Peutz-Jeghers	STK11/LKB1
Pancreatitis hereditaria	PRSSI
Cáncer colorectal hereditario no polipósico	MLH1, MSH2
Ataxia-telangiectasia	ATM
Síndrome de melanoma atípico familiar	P16

—*Cáncer de mama y ovario familiar*: los portadores de mutaciones germinales en BRCA2 presentan un riesgo de desarrollar carcinoma de páncreas 3-10 veces mayor que la población general. Además, un 17% de los pacientes con cáncer de páncreas y elevada agregación familiar (al menos 3 miembros afectados) presentan mutaciones en BRCA2.

—*Síndrome de Peutz-Jeghers*: se caracteriza por la presencia de máculas melanocíticas en piel y mucosas y la aparición de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal. Asocia un riesgo muy elevado (> 100 veces mayor que en población general) de desarrollar cáncer de páncreas.

—*Pancreatitis hereditaria*: se caracteriza por el desarrollo de pancreatitis graves durante la juventud y está producido por mutaciones germinales del gen del

tripsinógeno catiónico (PRSSI). El riesgo de cáncer de páncreas es 50 veces mayor en estos pacientes.

—*Cáncer colorrectal hereditario no polipósico*: 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 (endometrio, uréter y pelvis renal, intestino delgado o estómago) presentes en este síndrome.

—*Ataxia-telangiectasia*: se trata de un raro síndrome recesivo caracterizado por ataxia, telangiectasias oculocutáneas e inmunodeficiencia. El gen responsable del síndrome es ATM y asocia mayor riesgo de leucemias y linfomas, cáncer de mama y ovario, estómago y páncreas.

ALTERACIONES MOLECULARES

Existen diversas alteraciones moleculares que juegan un importante papel en el desarrollo de los tumores de páncreas. Las mutaciones de k-ras, p53, p16 y MADH4 son las más frecuentes y son causa de alteraciones teloméricas e inestabilidad cromosómica (11).

La activación de k-ras está presente en alrededor del 75-95% de los carcinomas de páncreas, a través de mutaciones puntuales típicamente localizadas en codón 12 (12,13). La presencia de k-ras mutado se asocia además a un pronóstico desfavorable, con menor supervivencia (14) y mayor probabilidad de recidiva tras la cirugía (15). La alta incidencia de mutaciones de k-ras unido a que se trata de una alteración que acontece de forma precoz en la carcinogénesis pancreática, hace muy atractivo el empleo de dicha mutación como marcador precoz de la enfermedad. En este sentido es posible detectar la presencia de mutaciones de k-ras en muestras pancreáticas obtenidas por punción-aspiración con aguja fina (16), jugo pancreático o sangre periférica (17) e incluso heces de los pacientes (18). La detección precoz de estas alteraciones tiene especial interés en aquellos subgrupos de pacientes con lesiones predisponentes, especialmente pancreatitis crónica, con el fin de establecer estrategias de seguimiento intensivo que permitan un diagnóstico y tratamiento precoz de la neoplasia.

La vía SMAD regula las señales desencadenadas por la unión de TGF y activina a sus receptores. DPC4 pertenece a esta familia de genes y su pérdida de función es frecuente (50-55% de pacientes con carcinoma de páncreas) (19) y relativamente específica de esta neoplasia por su escasa incidencia en otros tumores (20). La ausencia de función de DPC4 favorece la pérdida del efecto inhibitorio de TGF- β sobre la proliferación de las células neoplásicas (21).

El complejo p16/Rb1 es crucial en la regulación del ciclo celular. La proteína del retinoblastoma (Rb1) regula la entrada de las células en fase S durante la división celular, mientras que p16 se comporta como inhibidor de Rb1 a través de la inhibición de las quinasas dependientes de ciclina Cdk4 y Cdk6. La práctica totalidad de los carcinomas de páncreas tienen pérdida de función de p16 (por delección, mutación o metilación del promotor) (22-24). Además de su frecuencia y, al igual que ocurre con k-ras, las mutaciones de p16 se

asocian con una mayor agresividad y peor supervivencia (25,26). Adicionalmente, como ya se ha comentado previamente, la presencia de mutaciones germinales de p16 es causa del raro síndrome de melanoma y cáncer de páncreas familiar (27).

La proteína p53 juega un papel fundamental en la modulación de la respuesta celular a las agresiones, contribuyendo tanto a la detención del ciclo de división celular como a la muerte celular programada o apoptosis (28). La pérdida de función de p53 es frecuente en el carcinoma de páncreas (50-55%) y poco habitual en la pancreatitis crónica (29,30). Del mismo modo que ocurría con las mutaciones de k-ras es posible detectar la presencia de mutaciones en p53 en muestras de páncreas obtenidas por punción-aspiración con aguja fina (31) y en jugo pancreático (32). Sin embargo el papel de las mutaciones en p53, en relación con el pronóstico de la neoplasia continúa sin aclarar, ya que los resultados de los trabajos que han estudiado dicha correlación han resultado contradictorios (33-35).

El papel que todas las alteraciones moleculares puedan desempeñar como marcadores biológicos útiles en el diagnóstico precoz del carcinoma de páncreas y sus lesiones predisponentes está aún por establecer a través de estudios prospectivos diseñados a tal efecto.

CLÍNICA

La mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas presentan síntomas al diagnóstico. Los más frecuentes son el dolor abdominal (80%), anorexia (65%), pérdida de peso (60%), saciedad precoz (60%), ictericia (50%), astenia (45%), náuseas y estreñimiento (40%), depresión (40%), dispepsia (35%), disfonía (25%), distensión abdominal (25%), disnea o edema (20%), tos, diarrea o malabsorción (15%) o disfagia (5%) (36).

En muchos casos, el tumor se diagnostica por la aparición de ictericia, debida a la obstrucción de la porción intrapancreática del conducto biliar común. Otra manifestación inicial puede ser la aparición de diabetes, que es el primer síntoma en el 10% de los casos (7). De forma ocasional, un episodio de pancreatitis aguda producida por la obstrucción del conducto pancreático puede ser la clínica inicial, por lo que habría que considerar este diagnóstico en los pacientes de edad avanzada con pancreatitis sin un factor desencadenante aparente (10).

El 25% de los pacientes comienzan con dolor dorsal, que empeora con el decúbito y que se relaciona más frecuentemente con la localización en el cuerpo pancreático.

Cuando la neoplasia está localizada en el lado derecho del cuerpo pancreático, puede debutar con un cuadro de obstrucción intestinal por compresión del duodeno (10).

En los tumores más distales, el diagnóstico suele ser tardío puesto que no producen dolor hasta que la enfermedad está avanzada y generalmente no causan ictericia.

En cuanto a los hallazgos en la exploración clínica, los más frecuentes son la ictericia (50%), caquexia (44%), masa palpable abdominal o hepatomegalia (35%), ascitis (25%), adenopatía supraclavicular izquierda o nódulo de Virchow (5%), adenopatía periumbilical (nódulo de la

Hermana Mary Joseph) o metástasis pélvicas rodeando la zona perirrectal (vaina de Blumer) (2).

Se han descrito varios síndromes paraneoplásicos asociados con el cáncer de páncreas, entre los que se encuentran la trombosis venosa profunda idiopática o síndrome de Trousseau, la dermatomiositis y polimiositis, el síndrome de paniculitis-artritis-eosinofilia (asociado con la liberación de lipasa por parte del tumor) y el de Cushing (36).

Los estudios de laboratorio suelen revelar hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, elevación de fosfatasa alcalina y gammaglutamiltransferasa, además de hipertransaminasemia leve (10).

EVOLUCIÓN

El cáncer de páncreas tiene tendencia a la diseminación local, con afectación frecuente del intestino, estómago, retroperitoneo, vena porta, ganglios locales y paraaórticos (37). En el 65% de los casos aparecen metástasis a distancia, que suelen localizarse en hígado (45%), pulmón (30%) y huesos (3%) .

Menos del 20% de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas sobreviven el primer año. El principal fac-

tor pronóstico es la resecabilidad. En el caso de tumores intervenidos quirúrgicamente, la tasa de supervivencia a 5 años es de un 30% para los tumores menores o iguales a 2 cm, 35% para los casos sin enfermedad residual y 55% para los que no tenían afectación ganglionar. Los pacientes con enfermedad metastásica sobreviven unos 2 a 6 meses de media (36).

Otros factores que influyen en el pronóstico son el estado general y la presencia de disnea, anorexia, pérdida de peso o xerostomía.

CORRESPONDENCIA:

Juan Carlos Cámara Vicario
Fundación Hospital de Alcorcón
C/ Budapest, 1
28922 Alcorcón, Madrid
e-mail: jccamara@fhalcorcon.es

BIBLIOGRAFÍA

- American Cancer Society. Fact and figures. Atlanta GA: American Cancer Society; 2004.
- Nitecki SR, Sarr MG, Colby TV, et al. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 1995; 221: 59.
- Sohn TA, Yoe CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas: Results, outcomes and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 200; 4: 567.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P. Environmental factors and risk of pancreatic cancer. *Pancreatol* 2003; 3: 1.
- Ojajarvi I, Partanen T, Ahlbom A, et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2000; 57: 316
- Hoppin J, Tolbert P, Holly E, et al. Pancreatic cancer and serum organochlorine levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 199
- Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, et al. Pancreatic cancer. *Curr Probl Cancer* 2002; 26: 176.
- Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286: 921.
- Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJA, et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 738.
- Yeo C, Pluth Yeo T, Hruban R, et al. Cancer of the Pancreas. En: *Cancer, Principles & Practice of Oncology*. Vincent T DeVita, Samuel Hellman, Steven A Rosenberg (7th edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- van Heek NT, Meeker AK, Kern SE, et al. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol* 2002; 161: 1541.
- Lemoine NR, Jain S, Hughes CM, et al. K-ras oncogene activation in preinvasive pancreatic cancer. *Gastroenterol* 1992; 102: 230-6.
- Dergham ST, Dugan MC, Kucway R, et al. Prevalence and clinical significance of combined K-ras mutation and p53 aberration in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Pancreatol* 1997; 21 (2): 127-43.
- Castells A, Puig P, Mora J, et al. K-ras mutations in DNA extracted from plasma of patients with pancreatic carcinoma: diagnostic utility and prognostic significance. *J Clin Oncol* 1999; 17: 578-84.
- Niedergethmann M, Rexin M, Hidenbrand R, et al. Prognostic implication of routine, immunohistochemical and molecular staging in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1578-87.
- Van Heek T, Rader AE, Offerhaus GJ, et al. K-ras, p53, and DPC4 (MAD4) alterations in fine-needle aspirates of the pancreas: A molecular panel correlates with and supplements cytologic diagnosis. *Am J Clin Pathol* 2002; 117 (5): 755-65.
- Tada M, Omata M, Kawai S. Detection of ras gene mutations in pancreatic juice and peripheral blood of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1993; 53: 2472-4.

18. Caldas G, Hahn SA, Hruban RH. Detection of K-ras mutation in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia. *Cancer Res* 1994; 54: 3568-73.
19. Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, et al. DPC4, a candidate tumor-suppressor gene at 18q21.1. *Science* 1996; 271.
20. Schutte M, Hruban RH, Hedrick L, et al. DPC4 gene in various tumor types. *Cancer Res* 1996; 56: 490-4.
21. Le Dai J, Turnacioglu K, Schutte M, et al. Dpc4 transcriptional activation and dysfunction in cancer cells. *Cancer Res* 1998; 58: 4592-7.
22. Schutte M, Hruban RH, Geradts J, et al. Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1997; 57: 3126.
23. Wilentz RE, Geradts J, Maynard R, et al. Inactivation of the p16 (INK4a) tumor-suppressor gene in pancreatic duct lesions: loss of intranuclear expression. *Cancer Res* 1998; 58: 4740-4.
24. Attri J, Srinivasan R, Majumdar S, et al. Alterations of tumor suppressor gene p16INK4a in pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Gastroenterol* 2005; 28: 5-22.
25. Hu Y-X, Watanabe H, Ohtsubo K, et al. Frequent loss of p16 expression and its correlation with clinicopathological parameters in pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1473-7.
26. Ohtsubo K, Watanabe H, Yamaguchi Y, 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.
27. Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med* 1995; 333: 970.
28. Talar-Wojnarowska R, Malecka-Panas E. *Med Sci Monit* 2006; 12: 186-93.
29. Zhang SY, Ruggeri B, Agarwal P, et al. Immunohistochemical analysis of p53 expression in human pancreatic carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 150-4.
30. Casey G, Yamanaka Y, Friess H. p53 mutations are common in pancreatic cancer and absent in chronic pancreatitis. *Cancer Lett* 1993; 69: 151-60.
31. Itoi T, Takei K, Sofuni A, et al. Immunohistochemical analysis of p53 and MIB-1 in tissue specimens obtained from endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy for the diagnosis of solid pancreatic masses. *Oncol Rep* 2005; 13: 229-34.
32. Yamaguchi K, Chijiwa K, Noshiro H, et al. Ki-ras codon 12 point mutation and p53 mutation in pancreatic diseases. *HepatoGastroenterology* 1999; 46: 2575-81.
33. Dong M, Ma G, Tu W, et al. Clinicopathological significance of p53 and mdm2 protein expression in human pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2162-5.
34. Yokoyama M, Yamanaka Y, Friess H, et al. p53 expression in human pancreatic cancer correlates with enhances biological aggressiveness. *Anticancer Res* 1994; 14: 2477-84.
35. Ghaneh P, Greenhalf W, Humphreys M, et al. Adenovirus-mediated transfer of p53 and p16(INK4a) results in pancreatic cancer regression in vitro and in vivo. *Gene Ther* 2001; 8: 199-208.
36. Alberts SR and Goldberg R. *Manual of Clinical Oncology*, Fifth Edition. Chapter 9: Gastrointestinal Tract Cancers. Edited by Dennis A, Casciato, Lippincott Williams and Wilkins.
37. Sandhu A, Peacock J, Smith J. *Clinical Oncology*. 8th edition. Chapter 23: Pancreatic cancer. Philip Rubin.

Tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas exocrino

E. PÉREZ-AGUIRRE, A. SÁNCHEZ PERNAUTE, A. TORRES GARCÍA

Servicio de Cirugía 2. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La resección quirúrgica es el único tratamiento con potencial curativo para el carcinoma de páncreas exocrino. La duodenopancreatectomía cefálica es la base del tratamiento quirúrgico. La técnica fue asentada por AO Whipple en la primera mitad del siglo XX, y hasta hace solamente dos décadas se acompañaba de cifras de mortalidad cercanas al 30%. Durante los años noventa, el acúmulo de experiencia entre cirujanos especialmente dedicados al tratamiento de la patología pancreática ha hecho descender la mortalidad postoperatoria por debajo del 5%. La base de la indicación quirúrgica es el estudio radiológico con tomografía axial computarizada multicorte. Las únicas contraindicaciones para la resección son la infiltración arterial y la presencia de metástasis a distancia. La supervivencia alcanzada a largo plazo con la cirugía se sitúa en torno al 25%. La realización de linfadenectomías extendidas o la práctica de pancreatectomía total no mejoran los resultados obtenidos y sí incrementan las complicaciones postoperatorias.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de páncreas. Cirugía. Duodenopancreatectomía.

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas periampulares y pancreáticos incluyen un grupo de neoplasias malignas que se originan en la ampolla de Vater o cerca de la misma o en el páncreas. Los síntomas iniciales vienen determinados por la localización de la lesión primaria. La lesión originada cerca del conducto biliar causará ictericia obstructiva, mientras que las lesiones originadas en el cuerpo o en la cola producirán dolor o efecto masa. La gran mayoría de los tumores que se originan en estas áreas son adenocarcinomas y pueden surgir en cualquiera de estas localizaciones tales como el páncreas, la ampolla de Vater, la vía biliar distal o el duodeno.

ABSTRACT

Surgical resection is the only potentially curative treatment for tumors of the exocrine pancreas. Pancreatoduodenectomy is the basis of surgical treatment. The technique was introduced by AO Whipple on the first half of the XX century, and just two decades ago it was accompanied by mortality rates around 30%. During the 1990s, the great experience accumulated in excellence centers by surgeons dedicated to pancreatic diseases has permitted to decrease postoperative mortality to levels under 5%. The basis for surgical indication is the radiological study with multi-slice computed tomography. The only accepted contraindications to resection are arterial invasion and the presence of distant metastases. Long term survival after surgery is approximately 25%. The performance of extensive lymphadenectomy of total pancreatectomy do not increase long term results and on the other hand both are related to a greater rate of postoperative complications.

KEY WORDS: Pancreatic cancer. Surgery. Pancreatoduodenectomy.

HISTOLOGÍA

El examen microscópico de las duodenopancreatectomías revela que aproximadamente del 40 al 60% se realizan por adenocarcinomas de páncreas, del 10 al 20% por adenocarcinoma de la ampolla de Vater, el 10% por carcinomas de vía biliar distal, el 5 al 10% por adenocarcinomas duodenales, y en el 10-20% se trata de enfermedades benignas (1,2).

Aunque la región periampular puede albergar diferentes entidades histológicas, el adenocarcinoma de páncreas es sin duda el más frecuente. Más de dos tercios de los adenocarcinomas de páncreas se originan en la cabeza, el cuello o el proceso uncinado.

Las neoplasias quísticas del páncreas pueden también originarse en el páncreas exocrino y se clasifican normalmente en cistoadenoma seroso, cistoadenoma mucinoso y neoplasia mucinosa papilar intraductal (3).

Varios sarcomas, incluyendo los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), pueden asentar en la región periampular. Es importante su distinción, pues en el caso de los GIST se consigue una buena respuesta con imatinib (Gleevec®) (4). También pueden asentar en este territorio linfomas y metástasis de tumores como riñón, mama, pulmón, melanoma, estómago, colon y primarios de células germinales.

ESTADIFICACIÓN

Actualmente, sólo unos pocos pacientes con cáncer de páncreas son candidatos a la resección quirúrgica, el único tratamiento potencialmente curativo. El pronóstico de la enfermedad es dependiente de la posibilidad de la reseccabilidad, por lo que la última edición de la AJCC Cancer Staging Manual (5) incorpora dos cambios en los tumores pancreáticos (Tabla I). El primero de ellos es la introducción de

TABLA I

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO DE LA AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC)			
<i>Tumor Primario (T)</i>			
Tx	Tumor primario que no puede ser evaluado		
T0	No evidencia de tumor primario		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor limitado al páncreas de menos de 2 cm de diámetro		
T2	Tumor limitado al páncreas de más de 2 cm de diámetro.		
T3	Tumor extendido más allá del páncreas, pero sin afectación del tronco celiaco o de la arteria mesentérica superior		
T4	Tumor que afecta al tronco celiaco o a la arteria mesentérica superior		
<i>Ganglios Linfáticos (N)</i>			
Nx	Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados		
N0	Ganglios linfáticos no infiltrados por el tumor		
N1	Ganglios linfáticos regionales metastáticos		
<i>Metástasis a distancia (M)</i>			
Mx	Las metástasis no pueden ser evaluadas		
M0	No metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
Estadios Tumorales			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio III	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

la categoría T4 para definir las lesiones que afectan el tronco celiaco o a la arteria mesentérica superior y que se consideran localmente irreseccables; las lesiones T1, T2, T3 se consideran reseccables. El segundo cambio afecta a la categoría del estadio III, no considerándolo ya por su afectación linfática sino por la irreseccabilidad: el estadio III se refiere a la presencia de tumor localmente irreseccable con afectación arterial mayor (T4).

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE RESECCABILIDAD

El diagnóstico clínico debería definir la extensión de la enfermedad con el fin de evitar laparotomías innecesarias que inevitablemente van acompañadas de una morbilidad o disminución de la calidad de vida e incluso, a veces, de mortalidad en los pacientes con enfermedad avanzada (6).

Aunque la TNM es el sistema de estadificación, en la práctica, los tumores se clasifican típicamente como reseccables, localmente irreseccables o con enfermedad a distancia (7). Los carcinomas de páncreas reseccables son tumores que no afectan a la arteria mesentérica superior o al tronco celiaco, o que no afectan en su totalidad al eje mesentérico portal y que no presentan metástasis a distancia (8).

La afectación de la vena porta es controvertida, aunque actualmente en la mayoría de los centros de referencia no condiciona la irreseccabilidad.

La evaluación de la reseccabilidad hoy en día se realiza mediante los medios de imagen, en contraste con la tradicional laparotomía exploradora; de todos ellos el más importante es la tomografía computarizada (TC) multicorte con reconstrucción en tres dimensiones.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La mejor prueba preoperatoria para la estadificación preoperatoria es la TC multicorte con contraste intravenoso en fase arterial y venosa portal (9). La reconstrucción en tres dimensiones del TC ha incrementado el potencial de predecir la reseccabilidad de la lesión al realizar un mejor estudio de los vasos mesentéricos (Fig. 1). En un estudio sobre 115 pacientes con cánceres periampulares cuya reseccabilidad se basaba en el estudio con la TC en tres dimensiones, la extensión tumoral local incluyendo el tejido pancreático y peripancreático se estableció con precisión en el 93% de los pacientes. La invasión de los vasos mesentéricos superiores se estableció con precisión en el 95% de los pacientes y la reseccabilidad de la tumoración y la obtención de márgenes negativos en un 95 y en un 86% de los pacientes, respectivamente. La TC de nueva generación tiene mayor capacidad de predecir la resección con márgenes tumorales negativos por su mayor precisión en la valoración de la afectación de la vena mesentérica superior o la vena porta, así como la arteria mesentérica superior la arteria hepática o el tronco celiaco.

Además de la extensión local, la TC es efectiva en la valoración de las metástasis hepáticas mayores de 1 cm de tamaño; sin embargo no es suficientemente precisa en

la detección de los ganglios retroperitoneales o carcinomatosis sin ascitis o grandes lesiones tumorales. También es necesaria la realización de una TC torácica para buscar metástasis pulmonares, aunque no son frecuentes sin enfermedad metastásica en la cavidad peritoneal.



Fig. 1. Tumor de cabeza de páncreas. A) Corte axial de TC en el que se sospecha infiltración de la vena mesentérica. V: vena mesentérica superior. T: tumor. La flecha blanca señala la línea de infiltración tumoral de la vena mesentérica. B) Reconstrucción vascular en la que se observa la infiltración tumoral (Cortesía de los Dres. Rodríguez y Méndez, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínico San Carlos, Madrid).

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR Y COLANGIORRESONANCIA

La resonancia magnética nuclear (RMN) no ofrece mayores ventajas que la TC multicorte para la evaluación de la reseabilidad, excepto, quizá en aquellos pacientes en los que no se puede utilizar contraste (10).

La colangiografía (CRMN) tampoco ofrece mejores resultados que la TC en la evaluación de la reseabilidad. Actualmente se está trabajando en la CRMN con inyección de secretina para valorar la función exocrina del páncreas (10).

ECOENDOSCOPIA

La ecoendoscopia se utiliza fundamentalmente para conocer el tamaño de la lesión primaria. La capacidad para determinar la afectación vascular es controvertida, pues existen estudios que le dan una alta sensibilidad y especificidad y otros que comunican lo contrario (11). No es sensible para determinar la afectación linfática ni la enfermedad metastásica a distancia.

COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETROGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE)

Con la TC multicorte con reconstrucción en tres dimensiones, la ecoendoscopia y la CRMN, el uso de la CPRE como diagnóstico se ha visto notablemente disminuido. Actualmente se recomienda el uso de la CPRE en el cáncer de páncreas o periampular como alivio de la ictericia obstructiva mediante la colocación de una prótesis, bien definitiva o previa a la cirugía (12).

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

La PET es inferior a la TC en la evaluación de la reseabilidad, sobre todo en lo referido a la afectación vascular. Puede ser útil en la evaluación de las recidivas y de la respuesta al tratamiento (13).

LAPAROSCOPIA

La laparoscopia ofrece la posibilidad de detectar pequeñas metástasis de la superficie hepática o del peritoneo y si se combina con la ecografía puede evaluar los ganglios linfáticos, la afectación vascular y las metástasis intraparenquimatosas hepáticas.

Una revisión retrospectiva de 188 pacientes con cánceres pancreáticos o periampulares potencialmente reseables apoya el uso de la laparoscopia selectiva basado en la localización del tumor primario (14). La reseabilidad se evaluó preoperatoriamente por TC helicoidal, y todos los pacientes se sometieron posteriormente a laparotomía. Para los pacientes con cánceres periampulares la reseabilidad fue del 67%. En contraste, entre los pacientes con cánceres en el cuerpo o cola del páncreas fue sólo del 18%. La laparoscopia podría haber detectado las metástasis a distancia en el 53% de los tumores de cuerpo y cola y sólo en el 16% de los tumores de cabeza pancreática o periampulares. Aunque los pacientes con cánceres de cuerpo o cola excepcionalmente sufren obstrucción del conducto biliar o gástrica, los pacientes con tumores periampulares que son irreseables durante la exploración laparoscópica se pueden beneficiar de una derivación biliar y gástrica como paliación en el mismo acto quirúrgico (15), y de un bloqueo con alcohol del plexo celiaco. Si se excluyen los pacientes sometidos a cirugía paliativa, la laparotomía se podría haber evitado solamente en el 2% de los tumores periampulares y de cabeza pancreática, comparado

con el 35% de los tumores de cuerpo y cola. Estos resultados avalan el uso selectivo de la laparoscopia diagnóstica, focalizándolo en los pacientes con sospecha de tumores de cuerpo y cola de páncreas.

PREPARACIÓN PREOPERATORIA DE LOS PACIENTES CANDIDATOS A CIRUGÍA POTENCIALMENTE CURATIVA

La cirugía pancreática supone un elevado estrés en los pacientes. Muchos pacientes son ancianos (el pico de incidencia está en el grupo de edad de los 65-75 años) (16). Con los avances en la cirugía pancreática, muchos centros ofrecen la cirugía a pacientes octogenarios. En tales enfermos, el número de comorbilidades es inevitablemente mayor. Una de las causas principales de mortalidad postoperatoria son las complicaciones cardiopulmonares (17) y por ello los enfermos se deben someter de forma rutinaria a estudios rigurosos de función cardíaca, pulmonar y renal. De esta manera se pueden identificar pacientes de alto riesgo que si no responden a tratamientos preoperatorios se desestimarán para la cirugía. La pérdida de peso y la deshidratación son frecuentes en los enfermos con enfermedad pancreática, y en tales pacientes se debe mejorar preoperatoriamente la precarga (18). La optimización de la postcarga y de la contractilidad miocárdica es igualmente importante, y ocasionalmente es necesaria la colocación de catéteres en la arteria pulmonar para su monitorización. Solamente tras conseguir una situación hemodinámica óptima se puede acometer la resección.

Se ha demostrado el beneficio de la utilización de heparina de bajo peso para la prevención de la enfermedad tromboembólica, y por ello se debe administrar preoperatoriamente y durante toda la estancia hospitalaria.

La profilaxis antibacteriana ha demostrado su utilidad en la prevención de las infecciones postoperatorias (19) y como tal se recomienda en todos los pacientes sometidos a cirugía hepatobiliopancreática. El antimicrobiano debe ser administrado en la inducción anestésica para conseguir el pico más alto de concentración en los tejidos antes de la incisión en la piel y continuar a lo largo de la intervención. Se deben cubrir los microorganismos Gram+ y Gram- y los bacilos entéricos y no se debe continuar rutinariamente en el postoperatorio a menos que el paciente presentara previamente colangitis o que en el momento de la cirugía se tenga constancia de una bilis turbia o purulenta. En todos los pacientes en los que se ha producido una instrumentalización previa de la vía biliar se debe mantener el tratamiento antimicrobiano.

La pérdida de más del 10% de peso está relacionada con un mayor número de complicaciones postoperatorias. Los pacientes con una severa malnutrición se pueden beneficiar del tratamiento preoperatorio con nutrición parenteral o enteral preferiblemente (20).

PAPEL DEL DRENAJE BILIAR PREOPERATORIO

Los pacientes con cáncer de páncreas que tienen ictericia obstructiva tienen un alto riesgo de asociar coagulo-

patía, malabsorción, malnutrición y disfunción inmune (21). Los niveles de bilirrubina por encima de 5,8 mg/dl son un importante factor de riesgo para la hemorragia postoperatoria (22). El papel del drenaje biliar postoperatorio es reducir la morbilidad quirúrgica, al normalizarse la función hepática y por lo tanto corregirse la coagulopatía. Existen dos metaanálisis publicados a propósito del drenaje biliar preoperatorio. Sewnath y cols. (23) no encuentran diferencias en la mortalidad postoperatoria entre los pacientes sometidos a drenaje biliar preoperatorio y los pacientes que no lo han tenido. Por el contrario, hubo más complicaciones entre los pacientes sometidos a drenaje biliar. También la estancia hospitalaria fue más larga. Los investigadores concluyen que el drenaje biliar preoperatorio no aporta beneficios. Saleh (24) no encuentra beneficios, ni efectos adversos relacionados con drenaje biliar preoperatorio. Sí parece evidente que es mejor el drenaje endoscópico que la punción transperitonohepática.

En definitiva podríamos limitar el uso del drenaje biliar previo a la cirugía, a aquellos pacientes con colangitis o con otras complicaciones de la ictericia obstructiva que pudieran comprometer el resultado de la resección. Otra indicación podría ser para aquellos pacientes que precisan tratamiento antes de la resección quirúrgica.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS CARCINOMAS PERIAMPULARES Y PANCREÁTICOS

La resección quirúrgica de los carcinomas periampulares y pancreáticos es en la actualidad el único tratamiento potencialmente curativo. Sólo unos pocos pacientes son candidatos a tratamiento quirúrgico, aproximadamente el 15-20% de los enfermos presentan enfermedad reseccable en el momento del diagnóstico. La resección de los tumores localizados a la derecha de los vasos mesentéricos habitualmente requiere un duodenopancreatectomía cefálica y los tumores localizados a la izquierda, una pancreatectomía distal. En un pequeño grupo de pacientes con gran afectación del páncreas se puede requerir una pancreatectomía total.

DUODENOPANCREATECTOMÍA

La primera resección anatómica pancreática en humanos fue realizada en Alemania en 1882 por Friedrich Trendelenburg (25). Se trataba de un paciente de 44 años con una gran masa dolorosa en el cuadrante superior izquierdo al cual se le practicó una pancreatectomía distal con esplenectomía, siendo el resultado de la biopsia un sarcoma de células fusiformes.

La primera resección local con resultado satisfactorio de un tumor periampular fue realizada por William Stewart Halsted en 1898. El paciente fue una mujer de 58 años con ictericia obstructiva. Halsted reseccó un segmento de la segunda porción duodenal incluyendo el tumor, después realizó una anastomosis duodeno-duodenal término-terminal con reimplantación del conducto biliar y el pancreático. En 1909, un cirujano de Berlín,

Kausch realizó la primera resección regional de un tumor periampular, que fue publicada en 1912. La resección regional fue popularizada por Allen O. Whipple en una publicación de 1935. En dicha publicación, se comunicaba que se había realizado la resección regional en 2 etapas a 3 pacientes y que dos habían sobrevivido.

En 1940, Allen O. Whipple operó en el Hospital Presbiteriano de Nueva York a un paciente con diagnóstico de carcinoma de antro gástrico, encontrando durante la cirugía el origen del tumor en la cabeza del páncreas. Fue la primera vez que se realizó una duodenopancreatometomía cefálica con antrectomía de forma anatómica, marcando la era moderna de la resección de la cabeza del páncreas (Fig. 2).

Durante el periodo comprendido entre los años 1960 y 1980 se realizaron escasas duodenopancreatometomías cefálicas debido a la elevada mortalidad, situada en torno al 25%. Sin embargo durante los años 80 y 90 del siglo XX, la experiencia en la realización de la duode-

nopancreatometomía se incrementa, desarrollándose una serie de centros de excelencia con gran volumen quirúrgico, que adquieren una gran experiencia disminuyendo la mortalidad al 5% (26).

El abordaje para realizar una duodenopancreatometomía cefálica puede realizarse mediante una incisión en la línea media abdominal, desde el apéndice xifoides hasta varios centímetros por debajo del ombligo, o mediante una incisión subcostal bilateral.

La primera parte de la cirugía se centra en valorar la reseccabilidad de la enfermedad (el uso de la laparoscopia ya se ha comentado previamente). Se debe explorar cuidadosamente el hígado en busca de posibles metástasis, el tronco celiaco en busca de posible afectación ganglionar y el resto del abdomen en busca de implantes en otros órganos o en el peritoneo parietal o visceral, fundamentalmente a nivel del epiplón mayor y del ligamento de Treitz. A continuación se realiza la maniobra de Kocher que consiste en la separación del duodeno y de la cabeza del páncreas del retroperitoneo, hasta observar la vena renal izquierda en su desembocadura en la vena cava. La vesícula biliar se reseca y se realiza la disección del hilio hepático con la liberación de la arteria hepática común y la arteria hepática propia confirmando la reseccabilidad.

Se secciona el conducto hepático común por encima de la inserción del conducto cístico y se retrae caudalmente, realizándose la disección de la vena porta. Durante estas maniobras debemos tener en cuenta la posibilidad de que una arteria hepática derecha se origine de la arteria mesentérica superior. Se identifica y secciona la arteria gastroduodenal en su salida de la arteria hepática común.

En la duodenopancreatometomía clásica o procedimiento de Whipple, se realiza una gastrectomía distal, seccionando la arteria gástrica derecha y la arteria gastroepiploica derecha. En la duodenopancreatometomía con preservación pilórica, la porción proximal del tránsito gastrointestinal se secciona 2-3 cm distal al píloro, preservándose la arteria gástrica derecha. El yeyuno se secciona distalmente al ligamento de Treitz, normalmente a unos 20 cm, separándolo de su vascularización mesentérica y permitiendo su paso dorsalmente hacia la derecha de los vasos mesentéricos superiores.

A continuación se identifica la vena mesentérica superior, caudal al cuello del páncreas, discurriendo anterior a la tercera porción del duodeno y recibiendo venas tributarias del cuello del páncreas y del proceso uncinado, de la curvatura mayor del estómago y del mesocolon transverso. En esta localización se disecciona la vena mesentérica superior, liberándola del tejido graso del mesocolon transverso caudalmente al cuello del páncreas y cranealmente hasta la liberación de la superficie anterior de la vena porta. Una vez que el plano anterior de la vena mesentérica superior y de la vena porta se ha liberado, se eleva el cuello del páncreas mediante una cinta o un *vessel loop* (27).

Se colocan suturas tractoras en el remanente pancreático superior e inferiormente para evitar la hemorragia de las arterias pancreáticas segmentarias y se secciona el cuello del páncreas pudiendo apreciarse el conducto

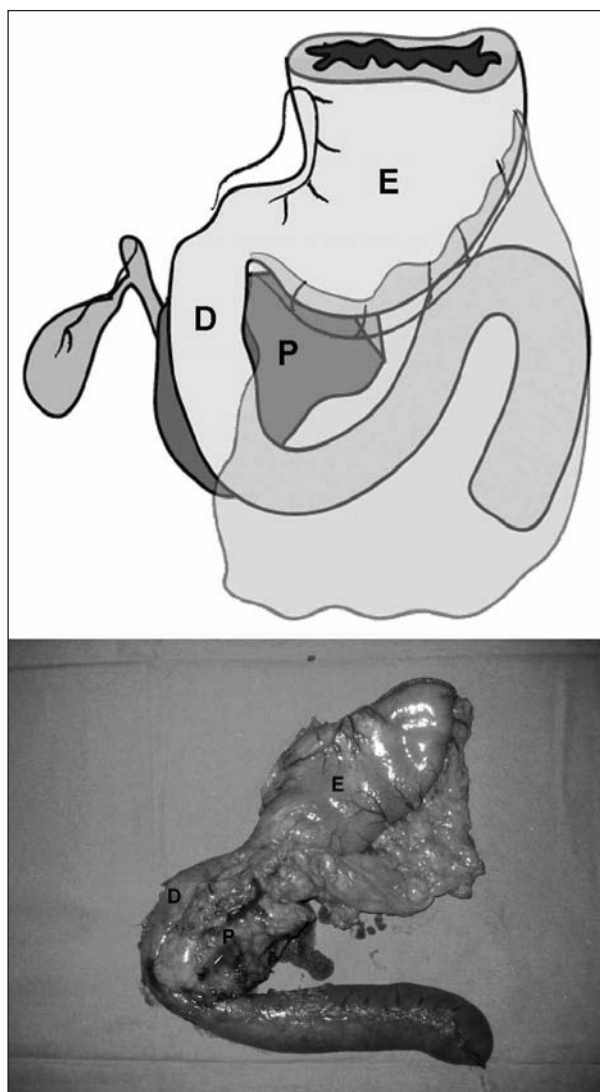


Fig. 2. Duodenopancreatometomía cefálica. A) Esquema de la resección realizada. B) Pieza quirúrgica de duodenopancreatometomía cefálica. E: estómago; D: duodeno; P: páncreas.

de Wirsung y la separación del tumor de la superficie anterior de la vena mesentérica y de la vena porta. El proceso uncinado se separa de la vena mesentérica superior, de la vena porta y de la arteria mesentérica superior. La disección conlleva la resección de todo el territorio linfático que existe a este nivel (Fig. 3).

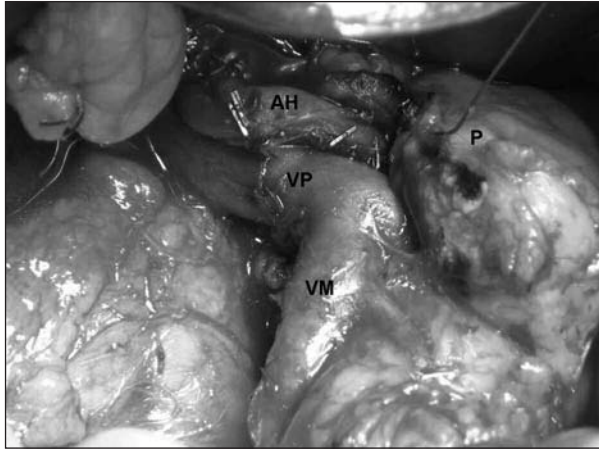


Fig. 3. Campo quirúrgico tras la resección de la cabeza del páncreas. Se observan las venas mesentérica (VM) y porta (VP), así como la arteria hepática (AH) liberada del tejido linfograso circundante y el cuerpo del páncreas tras la sección (P).

Existen diversos modos de reconstrucción después de la duodenopancreatectomía. El más común de ellos es la reconstrucción en un solo asa retrocólica con anastomosis pancreatoyeyunal, hepaticoyeyunal y gastroyeyunal.

La reconstrucción pancreática puede realizarse con cualquier tipo de anastomosis ducto-mucosa o con cualquier técnica de invaginación. La anastomosis ducto-mucosa se realiza de forma término-lateral con la cara posterior con puntos sueltos de material irreabsorbible, incorporando la cápsula del páncreas y la capa seromuscular del yeyuno (28). El conducto pancreático se sutura a la mucosa yeyunal con puntos sueltos de monofilamento reabsorbible. Algunos cirujanos incorporan un tutor en el conducto de Wirsung consistente en un tubo de drenaje pediátrico de 5-8 French que en unas semanas se libera al tracto gastrointestinal (Fig. 4).

La técnica de invaginación se realiza mediante una pancreatoyeyunostomía término-terminal. El remanente pancreático se moviliza unos 2 ó 3 cm y la anastomosis se realiza en dos capas, siendo la capa externa suturada con puntos sueltos que abarcan la cápsula del páncreas y la seromuscular del yeyuno, y la capa interna consistente en una sutura continua con material reabsorbible que incorpora la capsula pancreática, una porción del borde libre del páncreas y la pared completa del yeyuno. Cuando se termina esta anastomosis invaginante, la superficie del cuello del páncreas se encuentra introducida dentro de la luz del yeyuno varios centímetros.

Cuando se utiliza el estómago en vez del yeyuno para la anastomosis pancreática, la técnica es la misma y no parecen existir diferencias en el número de fístulas al comparar ambos tipos de reconstrucción (29).

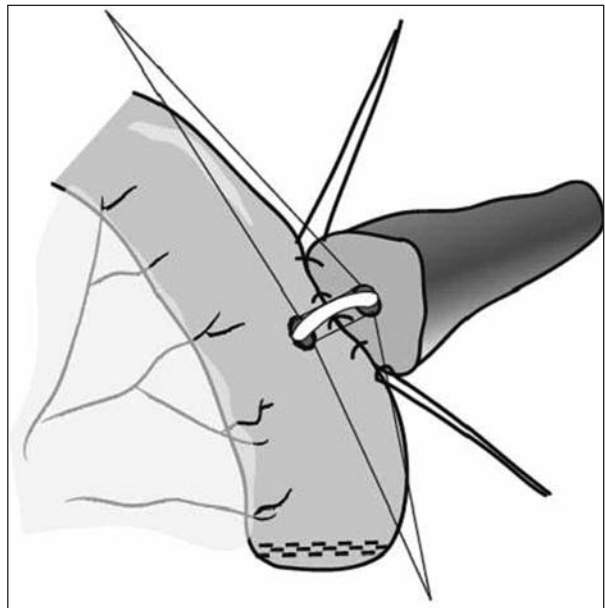


Fig. 4. Anastomosis pancreato-yeyunal. A) Esquema de la técnica. B) Fotografía quirúrgica (P: Páncreas, Y: Yeyuno).

La anastomosis biliar se realiza a unos 10 cm de la anastomosis pancreatoyeyunal de forma término-lateral con puntos sueltos de monofilamento reabsorbible.

La tercera anastomosis que se debe realizar es la duodenoyeyunal o gastroyeyunal, dependiendo de si se ha preservado el píloro o no. Esta anastomosis se realiza a unos 20 cm de la hepaticoyeyunostomía. Alternativamente, puede realizarse de forma antecólica.

Después de completar la reconstrucción se dejan drenajes de baja aspiración tutorizando las anastomosis pancreática y hepática, aunque hay grupos que rechazan esta medida al afirmar que los drenajes pueden favorecer y perpetuar las fístulas.

CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Existen varios temas controvertidos en la técnica de la duodenopancreatectomía: a) pancreatectomía total *versus* cefálica; b) duodenopancreatectomía con preservación pilórica frente a duodenopancreatectomía clásica; y

c) duodenopancreatectomía estándar *versus* radical o extendida. En los últimos años el concepto de la extensión de la resección incluyendo la pancreatomectomía total para los tumores de la cabeza pancreática se ha ido perdiendo. Los cirujanos que apuestan por la pancreatomectomía total arguyen como supuestos beneficios de la misma, la eliminación de la enfermedad multicéntrica y de la extensión de la enfermedad hacia el resto del páncreas, promoviendo la resección en bloque del páncreas y del territorio linfático adyacente, y eliminando la necesidad de una anastomosis pancreatoyeyunal (evitando los riesgos de la fístula pancreática) (30). La mayoría de los cirujanos practican la duodenopancreatectomía cefálica para los tumores de cabeza pancreática debido a que la pancreatomectomía total no mejora la supervivencia y priva a los pacientes de la función exocrina y endocrina del páncreas, además de la necesidad de la extirpación del bazo; sólo se contempla la pancreatomectomía total en aquellos pacientes con lesiones que afecten a una gran parte de la glándula o en las situaciones en que el páncreas remanente está muy inflamado o es excesivamente friable para poder hacer una anastomosis pancreatoyeyunal satisfactoria.

Comparando la duodenopancreatectomía clásica (la cual incluye una gastrectomía distal), con la preservación pilórica, no parece que se asocie con un mayor número de complicaciones postoperatorias (30). Existen datos de similar supervivencia y calidad de vida para ambos tipos de resección (31). Muchos cirujanos prefieren la resección con preservación pilórica porque mantiene el reservorio gástrico entero y la funcionalidad del esfínter pilórico manteniendo más fisiológicamente la función gastrointestinal, pero cuando el tumor se extiende al píloro o a la primera porción duodenal, o el remanente duodenal puede quedar isquémico, es necesario realizar la duodenopancreatectomía cefálica clásica o técnica de Whipple.

Algunos autores han sugerido que las grandes resecciones peripancreáticas y las grandes linfadenectomías pueden mejorar la supervivencia y reseccabilidad de los carcinomas periampulares y pancreáticos (30). El grupo de Johns Hopkins realizó un estudio prospectivo aleatorizado comparando los resultados de la duodenopancreatectomía con preservación pilórica con los de la técnica estándar con linfadenectomía extendida (32,33). Se incluyeron 294 pacientes con cáncer periampular, y aunque no hubo diferencias en la mortalidad postoperatoria, los pacientes del grupo de duodenopancreatectomía radical tuvieron significativamente más complicaciones (43 vs. 29%; $p = 0,01$) con un incremento en el retraso del vaciamiento gástrico (16 vs. 6%; $p = 0,006$) y fístula pancreática (13 vs. 6%; $p = 0,05$). Comparando la técnica estándar con la radical, la diferencia en la mediana de supervivencia (28 meses frente a 30 meses) no fue significativa.

PANCREATECTOMÍA DISTAL COMO TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CUERPO Y COLA DE PÁNCREAS

La exposición se realiza mediante una laparotomía subcostal bilateral o una laparotomía media supraumbi-

lical desde el apéndice xifoides hasta unos centímetros por debajo del ombligo. Se mejora la exposición de la víscera levantando el bazo con compresas colocadas por debajo. Se accede a la transcavidad de los eplones. El ángulo esplénico del colon se moviliza caudalmente y se libera del bazo seccionando el ligamento esplenocólico. La esplenectomía se asocia en estos tumores para asegurar márgenes libres de tumor, para realizar la linfadenectomía del hilio esplénico, y para evitar la tediosa disección de la arteria y de la vena esplénica. El bazo se moviliza hacia la línea media y se libera del ligamento esplenorenal. Los vasos gástricos cortos se seccionan. Se busca un plano por detrás del cuerpo del páncreas, liberando el mismo de la arteria y de la vena esplénica, las cuales se seccionan en su raíz. A este nivel se secciona el páncreas bien con sutura mecánica o bien con bisturí y posterior sutura del borde del remanente con sutura irreabsorbible (34) (Fig. 5).

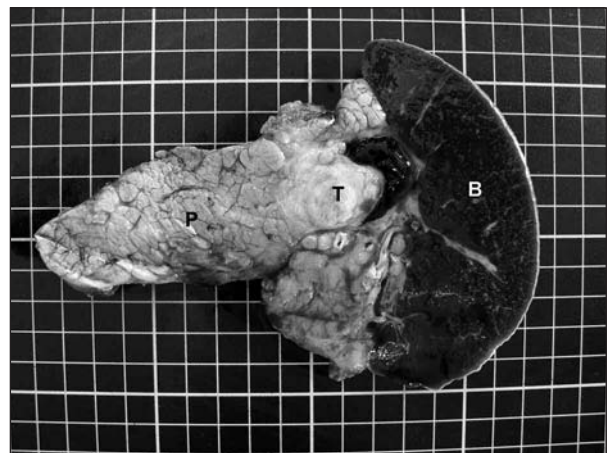


Fig. 5. Pieza quirúrgica de pancreatomectomía distal con esplenectomía por tumor de cola de páncreas. P: páncreas; T: tumor; B: bazo. (Cortesía del Dr. Ortega, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid).

Se deja un drenaje espirativo para diagnóstico y tratamiento de la posible fístula pancreática. En los esplenectomizados es necesaria la vacunación previa a la cirugía o, en su defecto, posteriormente frente a *Pneumococcus*, *Neisseria meningitidis*, y *Haemophilus influenzae*. El curso postoperatorio de estos pacientes suele ser mejor que en el caso de las resecciones proximales.

COMPLICACIONES TRAS DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA Y PANCREATECTOMÍA DISTAL

La mortalidad de la duodenopancreatectomía en centros especializados en cirugía pancreática oscila en torno al 2-4%. Aunque la mortalidad ha disminuido considerablemente desde 1980, las complicaciones permanecen elevadas. En una serie de 564 duodenopancreatectomías, la mortalidad fue del 2,3% y las complicaciones globales del 31% (35). En esta serie, las tres complicaciones más frecuentes fueron el retraso del vaciamiento gástrico en

un 14%, la infección de la herida un 7%, y la fístula pancreática un 5% (Tabla II). El retraso del vaciamiento gástrico no compromete la vida del paciente y termina con el tiempo por desaparecer, pero aumenta la estancia hospitalaria de forma significativa. La gran mayoría de los pacientes responden al reposo digestivo, la aspiración nasogástrica, el soporte nutricional, y el empleo de eritromicina para aumentar la motilidad gastrointestinal.

Las fístulas pancreáticas son frecuentes tras la duodenopancreatectomía y pueden producir serios problemas, tales como abscesos intraabdominales y hemorragias si no son controladas. En la mayoría de los pacientes se pueden tratar de forma conservadora, mediante un drenaje y dieta especial, si el paciente está asintomático. Si el paciente no tiene drenaje intraabdominal y se confirma mediante TC la presencia de una colección intraabdominal, esta se puede resolver mediante la colocación de un drenaje mediante radiología intervencionista, controlándose en la mayoría de los casos la infección. En la mayoría de los casos la fístula desaparece de esta forma en unas semanas. Si el paciente está sintomático o la fístula es de alto débito (> 200 ml/día), se debería dejar al enfermo en dieta absoluta y con nutrición parenteral.

En una serie de 52 pacientes sometidos a pancreatectomía distal por adenocarcinoma de cuerpo y cola de páncreas, la mortalidad fue del 1,9% con una morbilidad del 25%. Las tres complicaciones más comunes fueron la fístula en un 8%, la infección de la herida en un 5%, y el absceso intraabdominal en un 4% (Tabla II) (35).

CÁNCER DE PANCREAS IRRESECABLE. PALIACIÓN NO QUIRÚRGICA

Como ya se ha mencionado anteriormente, el 80-85% de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas no

son candidatos a cirugía resectiva en el momento del diagnóstico. Los tres síntomas fundamentales en estos pacientes son la ictericia obstructiva, la obstrucción gástrica y el dolor. Los pacientes con enfermedad avanzada y una expectativa muy corta de vida son candidatos a técnicas paliativas no quirúrgicas.

ALIVIO DE LA ICTERICIA OBSTRUCTIVA

Puede realizarse endoscópicamente mediante CPRE o con drenaje percutáneo. Es preferible el drenaje endoscópico mediante un *stent*, el cual puede ser de plástico o metálico, dejando el drenaje percutáneo para los casos en que no se puede realizar la CPRE, pues la punción transparieto-hepática puede acompañarse de hemobilia o de fístula biliar. Existe un estudio randomizado comparando los *stents* de plástico de 10-11,5 French con los *stents* metálicos de 30 French que concluye que los *stents* metálicos se asocian a una menor tasa de colangitis y a un menor número de recambios y menor estancia hospitalaria (36).

OBSTRUCCIÓN DUODENAL

El desarrollo de *stents* expandibles metálicos duodenales pueden aliviar la obstrucción en el 80-90% de los pacientes (37,38).

DOLOR

El control del dolor se ha tratado clásicamente con antiinflamatorios no esteroideos y opioides. Sin embar-

TABLA II
MORTALIDAD Y MORBILIDAD DESPUÉS DE DUODENOPANCREATECTOMÍA Y PANCREATECTOMÍA DISTAL EN 616 PACIENTES

	Global (n = 616)	Duodenopancreatectomía/ pancreatectomía total (n = 564)	Pancreatectomía distal	p
Mortalidad	2,3%	2,3%	1,9%	NS
Morbilidad	30%	31%	25%	NS
Reoperaciones	3%	3%	4%	NS
Retraso vaciamiento gástrico	–	14%	–	–
Colangitis	–	3%	–	–
Fístula biliar	–	2%	–	–
Infección herida	7%	7%	5%	NS
Fístula pancreática	5%	5%	8%	NS
Absceso intraabdominal	3%	3%	4%	NS
Neumonía	1%	1%	0%	NS
Pancreatitis	1%	1%	0%	NS
Estancia postoperatoria				
Media ± DS	13,7 ± 0,4 días	14 ± 0,4 días	11,5 ± 2,2 días	0,08
Mediana	11 días	11 días	7 días	

go, varios estudios randomizados comparando el uso de narcóticos y el bloqueo selectivo del plexo nervioso celiaco mediante punción guiada por TC demuestran un significativo descenso en el dolor y en el uso de los narcóticos con el bloqueo nervioso (39).

CÁNCER IRRESECABLE: PALIACIÓN QUIRÚRGICA

La paliación quirúrgica es beneficiosa para pacientes que no tienen enfermedad a distancia y que presentan una expectativa de vida de varios meses, teniendo siempre presente la mortalidad y la morbilidad que lleva consigo el tratamiento.

ICTERICIA OBSTRUCTIVA

La cirugía más efectiva para el alivio de la ictericia obstructiva es la hepaticoyeyunostomía (40). Sólo unos pocos pacientes con una hepaticoyeyunostomía desarrollan ictericia obstructiva antes de su muerte (41).

OBSTRUCCIÓN DUODENAL

Los pacientes con enfermedad irsecable, pero sin enfermedad a distancia se pueden beneficiar de una cirugía paliativa si existe obstrucción de la luz duodenal. El papel de la gastroyeyunostomía profiláctica es controvertido. El número de pacientes que necesitarán descomprimir el duodeno varía en las distintas series desde un 3 hasta un 20%. Un estudio prospectivo y randomizado sobre 87 pacientes con adenocarcinoma del área periampular irsecable sin obstrucción duodenal, en el cual se sometió a unos pacientes a derivación gástrica y a otros no, (15) encuentra que en ninguno de los pacientes sometidos a gastroyeyunostomía profiláctica desarrollaron posteriormente obstrucción, mientras que los síntomas hicieron que los pacientes que no habían sido sometidos a *bypass* necesitarán del mismo en un 19%. La gastroyeyunostomía aumenta el tiempo operatorio, pero no parece aumentar la mortalidad, el número de complicaciones o la estancia hospitalaria.

ESPLANICECTOMÍA QUÍMICA QUIRÚRGICA PARA EL DOLOR

Existe un estudio prospectivo randomizado comparando la esplanicectomía química intraoperatoria con un placebo en 137 pacientes. Se realiza inyectando 20 ml de alcohol al 50% o suero salino mediante una aguja de punción vertebral a ambos lados de la aorta a nivel del plexo celiaco (42). No hubo diferencias significativas en la morbilidad, mortalidad, o la estancia hospitalaria. El grupo de pacientes con infiltración con alcohol tuvo significativamente menos dolor a los 2, 4, y 6 meses.

SUPERVIVENCIA DESPUÉS DE LA RESECCIÓN DEL CÁNCER PERIAMPULAR

En una serie de 616 pacientes sometidos a resección por cáncer de páncreas, se realizaron 85% duodeno-pancreatectomía, 9% pancreatectomías distales y 6% pancreatectomías totales (35). La supervivencia global fue del 63 y del 17% al año y a los 5 años respectivamente, con una mediana de 17 meses. La duodeno-pancreatectomía obtuvo una supervivencia del 64 y del 17% al año y a los 5 años respectivamente. Para las pancreatectomías distales, la supervivencia fue del 50 y del 15% respectivamente. Los factores que tuvieron un pronóstico favorable significativo en el análisis univariante fueron los márgenes de resección negativos, los tumores menores de 3 cm, los ganglios linfáticos negativos, la pérdida de sangre menor de 750 ml, la ausencia de transfusiones sanguíneas, los tumores bien o moderadamente diferenciados, y la quimiorradioterapia postoperatoria.

La supervivencia a los 5 años dependiendo de la localización del tumor fue del 15% para el cáncer de páncreas, 90% para los ampulomas, 27% para el colangiocarcinoma distal, y 59% para el adenocarcinoma duodenal (43).

Algunos grupos refieren que los pacientes con ganglios positivos, sometidos a grandes linfadenectomías tienen mejor supervivencia (44). En un estudio realizado sobre 299 pacientes (45), la supervivencia de los pacientes con tumores periampulares sometidos a cirugía resectiva, al año y a los cinco años fue del 78 y del 25% respectivamente, en comparación con el 76 y 31% ($p = 0,57$) para los pacientes sometidos a cirugía radical. Para los pacientes con adenocarcinoma de páncreas fue del 75 y del 13%, respectivamente, *versus* 73 y 29% en el grupo de cirugía radical ($p = 0,13$).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS NEOPLASIAS QUÍSTICAS DEL PANCREAS

NEOPLASIA QUÍSTICA MUCINOSA (MCN)

El impredecible espectro de metaplasia multicéntrica, displasia, carcinoma in situ implica que la invasión de estos tejidos puede transformarse en maligna, por lo que la mayoría de los cirujanos se inclina al tratamiento quirúrgico ante estas neoplasias. Para las MCN situadas en la cabeza del páncreas usualmente se indica una duodeno-pancreatectomía cefálica. Para las que se localizan en el cuerpo o cola del páncreas, se puede realizar una pancreatectomía central o una pancreatectomía distal con preservación del bazo, si no existen evidencias de que la neoplasia tiene un componente invasivo. Las resecciones no anatómicas, tales como la enucleación o la resección subtotal de la cabeza del páncreas con preservación del duodeno, aunque técnicamente factibles, son procedimientos subóptimos, dadas las limitaciones preoperatorias e intraoperatorias del diagnóstico de carcinoma invasivo.

NEOPLASIA MUCINOSA PAPILAR INTRADUCTAL (IPMN)

El tratamiento de la IPMN es quirúrgico debido a su potencial malignidad; el objetivo de la resección es extirpar todo el epitelio ductal adenomatoso o maligno. La base del problema del tratamiento de la IPMN es si la enfermedad está limitada a un segmento de la glándula o es por el contrario la totalidad de la glándula afectada. Si la enfermedad está localizada, como en el caso de un cáncer típico de páncreas, el tratamiento quirúrgico se limitará a la región afectada del páncreas (24). Por el contrario, si la afectación del epitelio ductal es global, la resección implicará una pancreatectomía total (3,8). La pancreatectomía total conlleva una gran morbilidad, como es la insuficiencia exocrina y la diabetes mellitus, por lo que no se recomienda en ancianos o en pacientes con enfermedades graves asociadas.

Clásicamente, la mayoría de los expertos han preferido resecciones limitadas. Cuando la IPMN afecta a ramas del conducto pancreático principal, se puede realizar una resección oncológica dependiendo de la localización, una duodenopancreatectomía cefálica para los tumores localizados en cabeza y uncinado, y una pancreatectomía distal para los localizados en cuerpo y cola (6,10). El tratamiento de la enfermedad del conducto pancreático principal en el IPMN es más controvertido. Cuando la dilatación afecta sólo al cuerpo y la cola (~ 10% de los pacientes), la mayoría de los cirujanos

pancreáticos prefieren una pancreatectomía distal con análisis histológico inmediato del borde de resección (3,10,8,39). Si los márgenes de la resección están libres de cambios adenomatosos en el epitelio ductal, no se realiza la pancreatectomía total. Por el contrario, si el margen es positivo para IPMN, se realizaría una pancreatectomía total si el paciente es adecuado (3). Cuando la totalidad del conducto está dilatado, se asume que la enfermedad afecta a la cabeza del páncreas y se procede a la realización de una duodenopancreatectomía cefálica con estudio histológico intraoperatorio del borde de resección pancreático. Si el borde está afectado, la mayoría de los cirujanos realizarán una pancreatectomía total.

CORRESPONDENCIA:

Andrés Sánchez-Pernaute
Servicio de Cirugía 2
3ª planta, ala sur
Hospital Clínico San Carlos
C/ Martín Lago, s/n
28040 Madrid
e-mail: asanchezp.hcsc@salud.madrid.org
pernaute@yahoo.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Yeo CJ. The Whipple procedure in the 1990s. *Adv Surg* 1999; 32: 271-303.
2. Bettchart V, Rahman MQ, Engelken FJ, Madhavan KK, Parks RW, Garden OJ. Presentation, treatment and outcome in patients with ampullary tumours. *Br J Surg* 2004; 91:1600-7.
3. Matsumoto T, Hirano S, Yada K, Shibata K, Sasaki A, Kamimura T, et al. Malignant serous cystic neoplasm of the pancreas: report of a case and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 253-6.
4. Sanborn RE, Blanke CD. Gastrointestinal stromal tumors and the evolution of targeted therapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2005; 3: 647-57.
5. Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual*. American Joint Committee on Cancer, 6th ed. Springer-Verlag, New York, 2002.
6. Spanknebel K, Conlon KC. Advances in the surgical management of pancreatic cancer. *Cancer J* 2001; 7: 312-23.
7. Haller DG. Future directions in the treatment of pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2002; 29 (Supl. 20): 31-9.
8. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic Cancer. *Lancet* 2004; 363: 1049-57.
9. Cooperman AM. Pancreatic Cancer: the bigger picture. *Sur Clin North Am* 2001; 81: 557-74.
10. Kalra MK, Maher MM, Mueller PR, Saini S. State-of-the-art imaging of pancreatic neoplasm. *Br J Radiol* 2003; 76: 857-65.
11. Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2001; 134: 459-64.
12. Cohen S, Bacon BR, Berlin JA, Fleischer D, Hecht GA, Loeffer PJ Sr, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: ERCP for diagnosis and therapy. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 803-9.
13. Kalra MK, Maher MM, Boland GW, Saini S, Fischman AJ. Correlation of positron emission tomography and CT evaluating pancreatic tumours: Technical and clinical implications. *AJR* 2003; 181: 387-93.
14. Barreiro CJ, Lillemoe KD, Koniaris LG, Sohn TA, Yeo CJ, Coleman J, et al. Diagnostic laparoscopy for periampullary and pancreatic cancer: what is the true benefit? *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 74-81.
15. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman J, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999; 230: 322-30.
16. Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg County: a study in a defined German population. *Pancreatol* 2002; 2: 469-77.
17. Büchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K. Changes in morbidity after pancreatic resection: towards the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 2003; 138: 1310-4.
18. Sampliner JE. Postoperative care of the pancreatic surgical patient: the role of the intensivist. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 627-45.
19. de Lalla F. Surgical prophylaxis in practice. *J Hosp Infect* 2002; 50 (Supl. A): S9-S12.
20. Gupta R, Ihmaidat H. Nutritional effects of oesophageal, gastric and pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 634-43.
21. Mulvihill S. *Surgery: Basic Science and Clinical Evidence*. New York, Springer-Verlag; 2001.
22. Martignoni ME, Wagner M, Krähenbühl L, Redaelli CA, Friess H, Büchler MW. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2001; 181: 52-9.
23. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumours causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002; 236: 17-27.

24. Saleh MM, Norregaard P, Jorgensen HL, Andersen PK, Matzen P. Preoperative endoscopic stent placement before pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of the effect on morbidity and mortality. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 529-34.
25. Schellendorfer T, Adams D, Warshaw A, Lillemoe K, Sarr M. Forgotten pioneers of pancreatic surgery: beyond the favourite few. *Ann Surg* 2008; 247 (1): 191-202.
26. Cameron J, Riall T, Coleman J, Belcher K. One thousand consecutive pancreatoduodenectomies. *Ann Surg* 2006; 244: 10-5.
27. Cameron J. Rapid exposure of the portal and superior mesenteric veins. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 395-8.
28. Yeo C, Cameron J. The pancreas. In Hardy JD (ed): *Hardy's Textbook of Surgery*, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1988; 718.
29. Yeo C, Cameron J, Maher MM, Sauter PK, Zahurak ML, Talamini MA, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995; 222: 580-8.
30. Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Pancreatic cancer: State-of-the-art care. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 241-68.
31. Tran K, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2004; 240: 738-45.
32. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Coleman J, Sauter PK, Hruban RH, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: Comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg* 1999; 229: 613-24.
33. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: Part 2. randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002; 236: 355-68.
34. Yeo C.: *Shackelford's surgery of the alimentary tract*, 6th, ed., 2007.
35. Sohn TA, Yeo C, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 567-79.
36. Davids P, Groen A, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Randomised trial of self-expandable metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992; 340: 1488-92.
37. Kaw M, Singh S, Gagneja H. Clinical outcome of simultaneous self-expandable metal stent for palliation of malignant biliary and duodenal obstruction. *Surg Endosc* 2003; 17: 457-61.
38. Maetani I, Tada T, Ukita T, Inoue H, Sakai Y, Nagao J. Comparison of duodenal stent placement with surgical gastroyejunostomy for palliation in patients with duodenal obstructions caused by pancreaticobiliary malignancies. *Endoscopy* 2004; 36: 73-8.
39. Polati E, Finco G, Gottin L, Bassi C, Pederzoli P, Ischia S. Prospective randomized double-blind trial of neurolytic celiac plexus block in patients with pancreatic cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 199-201.
40. Sarr M, Cameron J. Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1982; 91: 123-33.
41. Sohn T, Lillemoe K, Cameron JL, Huang JJ, Pitt HA, Yeo CJ. Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma in the 1990s. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 658-66.
42. Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, Yeo CJ, Pitt HA, Sauter PK. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1993; 217: 447-55.
43. Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Hruban RH, Lillemoe KD, Pitt HA. Periampullary adenocarcinoma: analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 1998; 227: 821-31.
44. Pedrazzoli D, diCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 1998; 228: 508-17.
45. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma-Part 3: Update on 5-year survival. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1191-204.

Tratamiento adyuvante del cáncer de páncreas

C. GUILLÉN-PONCE, A. CARRATO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Elche. Universidad Miguel Hernández

RESUMEN

El cáncer de páncreas exocrino supone un reto importante, pues tiene una elevada mortalidad; la tasa de supervivencia de los pacientes con este tipo de tumor es inferior al 5% a los cinco años. El diagnóstico es muy tardío, y menos del 15% de los pacientes son candidatos a cirugía con intención curativa. La mediana de supervivencia de los pacientes con resección quirúrgica completa (R0) es de 11-20 meses. El cáncer de páncreas se puede considerar una enfermedad sistémica desde el principio, con tendencia a reaparecer tras la cirugía, tanto a nivel locoregional, como en forma de metástasis a distancia. La cirugía, junto con la quimioterapia, la radioterapia, o sus combinaciones se han utilizado para incrementar las probabilidades de curación. Discutimos a continuación estas y otras nuevas opciones en el tratamiento adyuvante del cáncer de páncreas.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de páncreas. Tratamiento adyuvante. Quimiorradioterapia. Gemcitabina.

ABSTRACT

Exocrine pancreatic cancer management is a challenge as patients have a very high mortality. The five-year overall survival is less than 5%. Diagnosis is usually made at an advanced stage and surgery with curative intent is feasible in less than 15% of patients. Median overall survival of patients with R0 resection is 11-20 months. Pancreatic cancer can be considered a systemic disease even at the early stages. It usually relapses after surgery as a loco-regional disease or as distant metastases. Surgery, chemotherapy, chemoradiotherapy and their combinations have been used to improve the patient's outcome. We review these approaches as well as different new ones for the adjuvant treatment of exocrine pancreatic cancer.

KEY WORDS: Pancreatic cancer. Adjuvant treatment. Chemoradiotherapy. Gemcitabine.

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de páncreas exocrino es uno de los cánceres más letales. Cada año, alrededor de 32.000 personas se diagnostican de esta enfermedad en Estados Unidos, y más de 60.000 en Europa. En España se registran unos 4.000 casos anuales, lo que representa el 2,2% de los tumores masculinos (2.129 casos) y el 2,7% de los femeninos (1.750). Es un tumor ligeramente más frecuente entre los hombres que entre las mujeres. La incidencia en nuestro país se puede considerar media respecto a otros países occidentales, pero con un ascen-

so muy importante que se inició en los años cincuenta y continúa en la actualidad. Es más frecuente entre personas con sobrepeso.

La neoplasia invade y metastatiza rápidamente desde sus inicios; la mayoría de los casos se diagnostican como enfermedad diseminada o localmente avanzada. La supervivencia global a los 5 años para todos los estadios no supera el 5%. La cirugía es el único tratamiento que ofrece posibilidad de curación, aunque las tasas de resección no superan 10-15% del total de pacientes diagnosticados. Es necesario un estudio de imagen preoperatorio con tomografía computarizada y contraste que permita visualizar que no existe

afectación tumoral de órganos vecinos y vasos del tronco celiaco, así como tampoco metástasis a distancia. Tras una cirugía R0 el pronóstico es relativamente pobre; la mediana de supervivencia es de 11-20 meses y la supervivencia a los 5 años del 15-20%. Entre los principales factores de riesgo de recurrencia conocidos se encuentran la afectación ganglionar y la afectación de los márgenes quirúrgicos.

Dada la historia natural de este tumor, se han investigado múltiples aproximaciones de tratamiento adyuvante postquirúrgico, para incrementar la supervivencia, así como tratamiento neoadyuvante con la intención de incrementar el porcentaje de resecciones R0 y disminuir las recidivas. Las principales estrategias incluyen quimioterapia sistémica y quimiorradioterapia. Sin embargo, se dispone de un número relativamente bajo de estudios aleatorizados, que incluyen pacientes de características muy heterogéneas y tienen problemas metodológicos.

QUIMIORRADIOTERAPIA

En EE.UU. y Canadá, desde hace varias décadas, la combinación de radioterapia externa con quimioterapia basada en 5-fluorouracilo (5-FU) se considera estándar. El número de ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado la quimiorradioterapia postoperatoria en pacientes con cáncer de páncreas exocrino resecado es muy limitado.

La eficacia de la combinación de radioterapia y 5-FU en el tratamiento adyuvante del cáncer de páncreas se reveló en un estudio aleatorizado prospectivo publicado en 1985 por el *Gastrointestinal Tumor Study Group* (GITSG). Se asignaron veintidós pacientes a cirugía sola y veintiuno a cirugía seguida de quimiorradioterapia adyuvante. El esquema de tratamiento empleado fue la combinación de radioterapia externa (40 Gy), en *split-course*, más tratamiento endovenoso en *bolus* concurrentes de 5-FU (500 mg/m² por día los primeros tres y los últimos tres días de la radioterapia), seguida por quimioterapia de mantenimiento (5-FU 500 mg/m² por día durante tres días al mes), durante dos años o hasta progresión de la enfermedad. No hubo reacciones tóxicas amenazantes para la vida ni muertes relacionadas con el tratamiento. A pesar de que el estudio se cerrara precozmente porque su reclutamiento fuera muy bajo, de que la dosis de radioterapia de 40 Gy fuera escasa, y de que el 25% de los pacientes en el brazo de tratamiento no comenzara este hasta más de diez semanas después de la resección, se observaron diferencias en la supervivencia entre los dos brazos. La mediana de supervivencia para el grupo de tratamiento fue significativamente superior (20 meses) a la observada para el grupo control (11 meses). La supervivencia a los 2 años fue del 43% (IC95%, 0,25-0,63) para los 21 pacientes del grupo de tratamiento y 18% (IC95% CI, 0,08-0,36) para los 22 pacientes del grupo control. Cuatro pacientes, tres del grupo de tratamiento y uno del grupo control, sobrevivieron más de 5 años tras la cirugía. La extensión del tumor y el estado general (*performance status*-PS) se relacionaron de manera significativa e independiente con la supervivencia (1).

Este mismo grupo registró 30 pacientes adicionales, que recibieron tratamiento adyuvante para demostrar que los resultados del estudio aleatorizado eran reproducibles. Las características de los pacientes fueron similares a las de los incluidos en el estudio previo, con la excepción de que tenían mejor PS. La mediana de supervivencia para estos pacientes fue de 18 meses. La supervivencia a dos años fue del 46% (IC95%, 0,28-0,65) (2).

Entre 1987 y 1995, la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) realizó un estudio que incluyó a 114 pacientes con adenocarcinoma de páncreas, distribuyéndolos de forma aleatoria a observación o a tratamiento combinado de radioterapia externa (40 Gy en *split courses*) y quimioterapia basada en 5-FU (25 mg/kg al día en infusión continua) (3). En el brazo de tratamiento, 21 pacientes (20%) no recibieron la adyuvancia por complicaciones postoperatorias o por rechazo al mismo. No hubo toxicidad importante relacionada con el tratamiento. La diferencia en la supervivencia global entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa; la supervivencia a los dos años fue del 26% en el grupo de observación y del 34% en el grupo de tratamiento (p = 0,099). Este estudio, al igual que el de GITSG, adolece de problemas metodológicos, en cuanto a la calidad de la cirugía y de la radioterapia (dosis subóptima y en *split-course*), incumplimientos del protocolo, etc. Sin embargo, tanto los resultados del estudio del GITSG como el de la EORTC son el fundamento para la utilización de quimiorradioterapia adyuvante en el cáncer de páncreas resecado.

Otro estudio que apoya el uso de quimiorradioterapia adyuvante se publicó en 1997. Se trata de un estudio no aleatorizado, por lo que las conclusiones que se pueden extraer del mismo son limitadas (4). Es un estudio prospectivo que comparó en una única institución dos protocolos diferentes de quimiorradioterapia adyuvante frente a observación en pacientes tratados con pancreatoduodenectomía por adenocarcinoma de páncreas. A los pacientes se les permitía elegir entre: a) radioterapia externa sobre el lecho pancreático (4.000-4.500 cGy) con 5-FU, seguido de 5-FU semanalmente en *bolus* (500 mg/m²/un día cada semana) durante 4 meses (este se consideraba como el tratamiento estándar); y b) tratamiento intensivo: radioterapia externa (5.040-5.760 cGy) con irradiación hepática profiláctica (2.340-2.700 cGy) con y seguidos por 5-FU en infusión continua (200 mg/m²/día) más leucovorín (5 mg/m²/día) durante 5-7 días cada semana, durante 4 meses o 3; y observación. Inicialmente, 174 pacientes fueron a la cirugía. Hubo una muerte postoperatoria, 99 pacientes optaron por el tratamiento de quimiorradioterapia convencional, 21 por el tratamiento intensivo, y 53 pacientes por no recibir tratamiento alguno tras la cirugía. El grupo de quimiorradioterapia tuvo una supervivencia significativamente mejor: de 19,5 meses comparados con 13,5 meses para los que no recibieron tratamiento postoperatorio (p = 0,003). El grupo de tratamiento intensivo no tuvo mayor supervivencia comparado con el de quimiorradioterapia estándar (mediana 17,5 vs. 21 meses, respectivamente, p = no significativa).

El *European Study Group for Pancreatic Cancer* (ESPAC) realizó otro estudio, que incluyó tratamiento con quimiorradioterapia adyuvante, en 541 pacientes con cáncer de páncreas operado (5). Tras la resección, los pacientes, algunos de ellos con márgenes positivos, se asignaron de forma aleatoria a tres grupos paralelos: a) quimiorradioterapia adyuvante (20 Gy en diez fracciones diarias durante 2 semanas con 5-FU 500 mg/m² intravenoso en *bolus* los días 1-3, repetido cada 2 semanas) vs. no quimiorradioterapia (68 pacientes); b) quimioterapia adyuvante (425 mg/m² y ácido fólico 20 mg/m², ambos intravenosos y en *bolus*, diariamente durante 5 días, cada mes durante 6 meses) vs. no quimioterapia (188 pacientes); o c) un diseño factorial dos por dos con cuatro grupos: quimiorradioterapia (73 pacientes), quimioterapia (74 pacientes), ambos (72 pacientes), u observación (69 pacientes). El objetivo principal fue la supervivencia global, por lo que todos los análisis se realizaron por intención de tratamiento.

Los resultados del estudio ESPAC-1 se presentaron en dos publicaciones, la primera en 2001 (5) y la otra, en 2004; esta última sobre los 289 pacientes aleatorizados al estudio factorial dos por dos de cuatro brazos (6). Los resultados iniciales no mostraron beneficio de la quimiorradioterapia adyuvante (mediana de supervivencia de 15,5 meses en los 175 pacientes tratados con quimiorradioterapia vs. 16,1 en los 178 pacientes sin esta; *hazard ratio* (HR) 1,18 (IC95%, 0,90-1,55, $p = 0,24$). Por el contrario, se observó beneficio en la supervivencia con la quimioterapia adyuvante (mediana de supervivencia de 19,7 meses en los 238 pacientes con quimioterapia vs. 14 meses en los 234 sin esta; HR 0,66 (IC95%, 0,52-0,83, $p = 0,0005$). Este análisis se ha criticado por la metodología, la interpretación de los resultados y la calidad de los tratamientos. Los investigadores y los pacientes podían seleccionar en qué estudio participar según sus preferencias. Se compararon diferentes grupos de tratamiento de manera conjunta según el tratamiento recibido. La radioterapia se administró en *split-course* a dosis subóptimas de 20 Gy en 10 fracciones diarias durante un periodo de dos semanas.

En el siguiente análisis publicado del ESPAC-1, se incluyeron sólo los 289 pacientes del estudio factorial dos por dos (6). La supervivencia a los cinco años fue del 10% para los pacientes asignados a quimiorradioterapia y del 20% para los que no recibieron quimiorradioterapia ($p = 0,05$). No hubo desequilibrios significativos en los factores pronósticos conocidos (afectación ganglionar, situación de los márgenes de resección, grado histológico) entre los brazos de tratamiento a los que se pudieran atribuir estas diferencias. Las tasas de recurrencia local fueron similares en ambos grupos, pero hubo más recurrencias de manera global (84 vs. 74) y un intervalo libre de recurrencia más corto (10,7 vs. 15,2 meses, respectivamente) en el grupo de quimiorradioterapia. Por el contrario, se observó beneficio en la supervivencia para los tratados con quimioterapia adyuvante (mediana de supervivencia de 20,1 meses frente a 15,5 meses en los que no la recibieron, HR 0,77, $p = 0,09$), a pesar de que el 33% de los pacientes asignados al grupo de quimioterapia no completaron el tratamiento previsto;

incluso el 17% no llegaron a recibirla. Aunque este estudio no tenía suficiente poder estadístico para establecer comparaciones entre cuatro grupos de tratamiento por separado, los pacientes de ambos grupos de quimiorradioterapia tuvieron una mediana de supervivencia inferior (13,9 y 14,2 meses para quimiorradioterapia sola o quimiorradioterapia más quimioterapia) en comparación con los asignados a observación sola (16,9 meses). Estos resultados sugieren que la toxicidad relacionada con el tratamiento pudo influir en los mismos.

En 2005 se publicó un metaanálisis cuyo objetivo fue investigar el papel de la quimiorradioterapia y la quimioterapia adyuvante en la supervivencia del cáncer de páncreas resecado con intención curativa (7). Se incluyeron datos individuales de 875 pacientes (de 261 sin datos de seguimiento) de los estudios aleatorizados comentados previamente. Este análisis tampoco logró demostrar ventajas para el tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia. No se encontró diferencia en el riesgo de muerte con quimiorradioterapia (HR 1,09, IC del 95%, 0,89-1,32, $p = 0,43$) con una mediana de supervivencia estimada de 15,8 meses con quimiorradioterapia y 15,2 meses sin esta. Las tasas de supervivencia a 2 y 5 años se estimaron en 30 y 12%, respectivamente, con quimiorradioterapia y 34 y 17% sin ella. El análisis sugirió que la quimiorradioterapia adyuvante podría ser útil para los pacientes con márgenes de resección positivos. Por el contrario, la quimioterapia redujo el riesgo de muerte en un 25% (HR 0,75, IC95%, 0,64-0,90, $p = 0,001$), con una mediana de supervivencia estimada de 19 meses con quimioterapia y 13,5 meses sin ella. Las tasas de supervivencia a 2 y 5 años se estimaron en 38 y 19%, respectivamente, con quimioterapia, y 28 y 12% sin ella.

Recientemente se ha comunicado la experiencia retrospectiva de los hospitales Johns Hopkins ($n = 618$ pacientes, 1993-2005, R0 y R1/2) y Clínica Mayo de Rochester ($n = 427$ pacientes, 1975-2005, R0) con quimiorradioterapia después de una pancreatoduodenectomía por cáncer de páncreas (8). Del total de pacientes (1045), 530 (50,7%) recibieron quimiorradioterapia adyuvante basada en 5-FU. La mediana de dosis de radioterapia fue de 50,4 Gy. La mediana de supervivencia global fue de 19,3 meses. La supervivencia global fue mayor con quimiorradioterapia adyuvante que con la cirugía sola (22,5 vs. 16,3 meses, $p < 0,001$). Al estratificar por subgrupos de riesgo, el beneficio de la quimiorradioterapia adyuvante en la supervivencia global fue significativo en todos ellos ($p < 0,05$), excepto en los tumores T1-2 y ganglios negativos. Independientemente del tipo de resección (R0, R1, R2) hubo beneficio en la supervivencia global con la quimiorradioterapia.

El fármaco más utilizado para el tratamiento con quimiorradioterapia adyuvante en el cáncer de páncreas fue el 5-FU. Se dispone de datos de estudios fase II sobre el uso de gemcitabina adyuvante asociada a radioterapia (9-11).

Recientemente se han comunicado los resultados del estudio RTOG 9740 que incluyó a 442 pacientes operados de cáncer de páncreas (T1-4, N0-1). Se distribuyeron de forma aleatoria a recibir gemcitabina o 5-FU en

infusión continua durante tres semanas antes y después de un tratamiento con quimiorradioterapia (utilizando 50,4 Gy concurrentemente con 5-FU en infusión continua a 250 mg/m²/día) (12). Los 380 pacientes con cáncer de la cabeza del páncreas tuvieron una supervivencia significativamente superior al añadir gemcitabina a la adyuvancia. La mediana de supervivencia fue de 18,8 meses para el brazo de gemcitabina vs. 16,7 meses para el brazo de 5-FU con radioterapia solamente ($p = 0,047$; HR 0,79, IC95% 0,63-0,99). Entre los dos grupos de tratamiento la toxicidad hematológica grado 3-4 fue mayor con gemcitabina (14 vs. 2%), aunque no hubo más neutropenia febril.

QUIMIOTERAPIA SOLA

Entre 1984 y 1987 se realizó un estudio con 61 pacientes con cáncer de páncreas ($n = 47$) o de la papila de Vater ($n = 14$) que se distribuyeron de forma aleatoria a recibir quimioterapia adyuvante u observación tras la cirugía radical. El esquema de quimioterapia elegido fue la combinación de 5-FU 500 mg/m², doxorubicina 40 mg/m² y mitomicina C 6 mg/m², administrado cada 3 semanas, por 6 ciclos. La mediana de supervivencia del grupo de tratamiento fue de 23 meses en comparación con 11 meses ($p = 0,02$) en el grupo control. Sin embargo, no hubo diferencias en las tasas de supervivencia a 3 y 5 años, que fueron de 27 y 4% en el grupo de quimioterapia, frente a 30 y 8% en el grupo control (13).

Un estudio japonés realizado entre 1986 y 1992, aleatorizado y controlado, evaluó el efecto de la quimioterapia adyuvante con mitomicina C y 5-FU (brazo MF) frente a cirugía sola (brazo control) en pacientes con cánceres pancreatobiliares resecaos (14). Se incluyeron 508 pacientes: 173 con cáncer de páncreas, 139 de vías biliares, 140 de vesícula biliar y 56 de ampolla de Vater. Los pacientes del grupo MF recibieron tratamiento con 5-FU intravenoso y una prodroga oral del mismo. Los resultados indicaron un beneficio en la supervivencia, significativo con la administración de quimioterapia adyuvante en los pacientes con tumores de vesícula biliar, pero no en los que tenían un cáncer de páncreas.

A pesar de los problemas metodológicos referidos anteriormente, en el estudio ESPAC-1 se observó una ventaja en la supervivencia con el tratamiento adyuvante con 5-FU y leucovorín en *bolus*, en los pacientes con cáncer de páncreas resecao (6). La tasa de supervivencia a los 5 años fue del 21% entre los pacientes que recibieron quimioterapia y del 8% en los que no ($p = 0,009$). Tras ajustar el análisis de supervivencia según los principales factores pronósticos, el beneficio de la quimioterapia se mantuvo. La quimioterapia aumentó la supervivencia independientemente de la extensión de la resección o del desarrollo de complicaciones postoperatorias. El subgrupo de pacientes con márgenes quirúrgicos positivos fue el que menos beneficio obtuvo de la quimioterapia adyuvante, pero mostró una tendencia al incremento de la supervivencia con quimiorradioterapia. Cuando se analizaron las curvas de supervivencia

de todos los pacientes, el beneficio se observó más precozmente en los pacientes tratados con quimioterapia que en los tratados con quimiorradioterapia.

El metaanálisis de Stocken y cols. también indicó que la quimioterapia reducía el riesgo de muerte en un 25% ($p = 0,001$) con una mediana de supervivencia estimada de 19 meses con quimioterapia y 13,5 meses sin ella (7).

Los estudios señalados hasta el momento han utilizado quimioterapia adyuvante basada en 5-FU. Sin embargo, desde la publicación en 1997 de un estudio comparativo de gemcitabina frente a 5-FU en el cáncer de páncreas avanzado y metastásico, la gemcitabina ha sido el tratamiento de elección en el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado (15). El beneficio clínico y la supervivencia a un año fueron significativamente superiores para gemcitabina frente a 5-FU (23,8 vs. 4,5% y 18 vs. 2%, respectivamente).

En el contexto de la adyuvancia del cáncer de páncreas, los resultados publicados del estudio europeo CONKO muestran una ventaja estadísticamente significativa en términos de supervivencia libre de enfermedad en pacientes tratados con gemcitabina (1.000 mg/m² semanal, por tres semanas, cada 4 semanas) durante 6 meses, en comparación con observación sola tras la cirugía (16). Se trata de un estudio fase III, abierto y multicéntrico, que aleatorizó a 368 pacientes a gemcitabina adyuvante u observación, y los estratificó por factores pronósticos: resección (R0 vs. R1), tamaño tumor (T1/T2 vs. T3/T4) y afectación ganglionar (N0 vs. N+). Con una mediana de seguimiento de 53 meses, la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 13,4 meses en el grupo de gemcitabina y 6,9 meses en el grupo control ($p = 0,001$). La supervivencia libre de enfermedad estimada a 3 y 5 años fue del 23,5% y el 16,5% en el grupo de gemcitabina, y 7,5 y 5,5% en el grupo control, respectivamente. El análisis de subgrupos mostró que el efecto en la supervivencia libre de enfermedad de gemcitabina era significativo en los pacientes con resección R0 o R1, en los que tenían tumores grandes o pequeños, tuvieran o no afectación ganglionar. No hubo diferencias en la supervivencia global entre el grupo de gemcitabina (mediana, 22,1 meses; supervivencia estimada, 34% a los 3 años y 22,5% a los 5 años) y el grupo control (mediana 20,2 meses; supervivencia estimada, 20,5% a los 3 años y 11,5% a los 5 años; $p = 0,06$). El análisis de subgrupos mostró una diferencia significativa en la mediana de supervivencia global a favor de la gemcitabina adyuvante para los pacientes N0 en el análisis por intención de tratar (34 vs. 27,6 meses; $p = 0,04$).

El ESPAC-3 es un ensayo de 3 brazos en el que se han reclutado 1.030 pacientes. Este estudio compara la eficacia de gemcitabina, 5-FU/LV en *bolus* y observación, en términos de supervivencia global, en pacientes con cáncer de páncreas completamente resecao. Todavía no se dispone de sus resultados. Se trata de una comparación directa entre gemcitabina y 5-FU/leucovorín en *bolus*, lo que ayudará esclarecer cuál es el mejor esquema en el contexto de la adyuvancia del cáncer de páncreas.

TRATAMIENTO REGIONAL

Algunos estudios sugieren que la radioterapia intraoperatoria (IORT) podría ofrecer algún beneficio en la supervivencia. IORT surgió con la finalidad de disminuir la toxicidad en los tejidos sanos circundantes y optimizar las dosis de radioterapia a nivel tumoral. La dosis habitual es única de 15-30 Gy. La mayoría son estudios pequeños y muy heterogéneos (17-20). Posiblemente la combinación de IORT con radioterapia externa y quimioterapia contribuya a mejorar la eficacia de este tratamiento (21,22). Recientemente se ha comunicado una serie retrospectiva de pacientes tratados con pancreatoduodenectomía con IORT (37 pacientes), que se ha comparado con pacientes tratados en la misma época (entre 1995 y 2005) sólo con cirugía en el mismo centro (37 pacientes) (23). Los pacientes del grupo de IORT tendían a tener tumores más avanzados y mayor incidencia de resecciones no-R0. Hubo dos muertes perioperatorias en el grupo de IORT (5,4%) y ninguna en el grupo control. Las tasas de complicaciones fueron similares (46 IORT vs. 40% en el grupo de cirugía sola). En el grupo no-IORT, la tasa de recurrencia local fue del 33% y de recurrencia a distancia del 48%. En el grupo IORT, la tasa de recurrencia local fue del 25% y sistémica del 61%. La mediana de supervivencia para los pacientes con cirugía e IORT fue de 18 meses, que no difirió significativamente de los pacientes sin IORT (21 meses, $p = 0,779$). Algunos estudios pequeños han valorado la quimioterapia regional adyuvante. El ESPAC-2 es un estudio prospectivo, multicéntrico, fase III, aleatorizado, que compara seis ciclos de quimioterapia postoperatoria intra-arterial y radioterapia externa (54 Gy) con la cirugía sola en pacientes resecables con cáncer de páncreas y de ampolla de Vater. Este estudio ayudará a conocer el papel de la quimioterapia intraarterial adyuvante en este tipo de tumores.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Más del 30% de los pacientes con cáncer de páncreas resecado no reciben el tratamiento adyuvante previsto. El tratamiento neoadyuvante puede incrementar las posibilidades de recibir todo el tratamiento complementario planificado, disminuir el tamaño tumoral, y actuar precozmente sobre las micrometástasis. El tratamiento preoperatorio pretende aumentar las tasas de resecabilidad, valorar la sensibilidad a los tratamientos y aumentar la supervivencia.

La mayoría de los estudios realizados de neoadyuvancia en cáncer de páncreas han sido en pacientes con tumores localmente avanzados. En pacientes con tumores resecables se dispone de pocos datos. No hay estudios aleatorizados que comparen el tratamiento neoadyuvante con el adyuvante.

Un estudio retrospectivo publicado en 2004 analizó la eficacia del tratamiento combinado preoperatorio de quimioterapia (cisplatino y 5-FU) con radioterapia en pacientes con cáncer de páncreas resecable (24). De los 61 pacientes incluidos, a 21 (34,5%) no se les realizó

cirugía por progresión de la enfermedad durante el tratamiento preoperatorio. De los pacientes operados (40), 9 tuvieron respuesta patológica y hubo 3 respuestas completas. La mediana de supervivencia para los pacientes resecados fue de 26,6 meses.

Un estudio fase II multicéntrico utilizó gemcitabina a dosis plenas y radioterapia (25). Los pacientes se trataron antes de la cirugía con tres ciclos de gemcitabina (1.000 mg/m² intravenosa) y radioterapia durante el segundo ciclo (36 Gy). Los pacientes se operaron 4-6 semanas después de la última infusión de gemcitabina. Diecinueve pacientes (95%) completaron el tratamiento sin interrupción, y uno tuvo toxicidad gastrointestinal grado 3. De los 20 pacientes candidatos a cirugía, a 17 (85%) se les realizó la resección (en 16 fue completa y hubo una respuesta patológica completa). Con una mediana de seguimiento de 18 meses, la mediana y la tasa de supervivencia a los dos años fueron de 26 meses y 61%, respectivamente.

Se dispone de pocos estudios de quimioterapia sola preoperatoria. Recientemente se ha publicado un estudio fase II de 50 pacientes con cáncer de páncreas resecable, que se aleatorizaron a recibir gemcitabina o gemcitabina y cisplatino (26). Hubo 10 episodios de toxicidad hematológica grado 3-4 en cada grupo. Veintisiete pacientes (54%) fueron candidatos a cirugía, 9 (38%) en el brazo de gemcitabina y 18 (70%) en el de la combinación, sin que hubiera un incremento de las complicaciones quirúrgicas. La supervivencia al año fue del 42% y del 62% para el grupo de gemcitabina y el de la combinación, respectivamente.

NUEVAS TERAPIAS

Desde finales de los años 90, gemcitabina ha sido el pilar del tratamiento del cáncer de páncreas avanzado. Desde entonces, se han evaluado dobles de gemcitabina con cisplatino, oxaliplatino, irinotecan, pemetrexed, capecitabina y docetaxel. Un estudio fase III demostró un incremento de la supervivencia con la combinación de gemcitabina y erlotinib, un inhibidor de tirosín quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), respecto a gemcitabina sola con una mediana de supervivencia de 6,24 vs. 5,91 meses (HR 0,82; $p = 0,038$) y una supervivencia al un año del 23 vs. 17% ($p = 0,023$), respectivamente (27). Las agencias reguladoras norteamericana (FDA) y europea (EMEA) aprobaron el uso de erlotinib para el tratamiento del cáncer de páncreas tras publicarse estos resultados.

Los resultados prometedores de estudios fase II y III con nuevos fármacos dirigidos frente a dianas moleculares en el cáncer de páncreas avanzado han llevado a la investigación de estos agentes en el tratamiento adyuvante.

Actualmente, Zeh y cols. realizan un estudio fase II no aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de erlotinib y gemcitabina adyuvantes en pacientes con cáncer de páncreas con resección R0 (28). Erlotinib también se está estudiando en combinación con capecitabina y gemcitabina y con radioterapia en otro ensayo fase II aleatorizado del *National Cancer Institute* (NCI).

En periodo de reclutamiento se encuentran dos estudios con cetuximab, un anticuerpo monoclonal frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), en pacientes con adenocarcinoma de páncreas reseccionado (28). El primero es un estudio fase II para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de gemcitabina con cetuximab adyuvantes. El segundo es un estudio fase II del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) que aleatoriza a los pacientes a recibir bevacizumab, un anticuerpo monoclonal frente al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), o cetuximab en combinación con gemcitabina, capecitabina y radioterapia.

Bevacizumab en combinación con quimiorradioterapia se ha explorado en el cáncer de páncreas localmente avanzado. Los resultados de un estudio fase II mostraron que el tratamiento era factible, pero aumentaba el riesgo de sangrado y ulceración en el campo de irradiación. Los resultados preliminares del estudio fase III CALGB 80303 con 602 pacientes con enfermedad avanzada no han demostrado un beneficio con bevacizumab asociado a gemcitabina respecto a gemcitabina sola (29). La mediana de supervivencia fue de 5,8 meses para gemcitabina-bevacizumab vs. 6,1 meses para gemcitabina-placebo. La mediana de supervivencia libre de recaída fue de 4,9 frente a 4,7 meses, para la combinación con bevacizumab y placebo, respectivamente. Recientemente, se han comunicado resultados preliminares de un estudio que evaluaba el uso preoperatorio de gemcitabina más bevacizumab con radioterapia en pacientes con cáncer de páncreas reseccionable (30). La tasa de complicaciones postoperatorias, incluida dehiscencia de suturas, fue significativa, lo que condujo al cierre precoz del estudio.

Otras terapias potencialmente útiles están en desarrollo, entre ellas la inmunoterapia. Recientemente se han comunicado los resultados de un estudio fase II realizado en 60 pacientes con cáncer de páncreas reseccionado que recibieron quimiorradioterapia asociada a una vacuna sintetizada a partir de la modificación genética de células de cáncer de páncreas (31). La terapia inmune se administró 8-10 semanas después de la cirugía. Los pacientes posteriormente recibieron 5-FU en infusión continua asociado a radioterapia. Tras esto, los pacientes que seguían libres de enfermedad al mes de completar la quimiorradioterapia recibían de nuevo inmunoterapia. La vacuna fue segura y bien tolerada. Los resultados preliminares con una mediana de seguimiento de 32 meses muestran tasas de supervivencia a 1 y 2 años del 88 y 76%, respectivamente. Igualmente, se investiga la asociación de interferon- α a quimiorradioterapia adyuvante. El estudio fase II de Nukui Y y cols. en 33 pacientes con cáncer de páncreas reseccionado utilizó 5-FU, cisplatino e interferon- α en combinación con radioterapia seguido de 5-FU en infusión continua (32).

La tasa de supervivencia a los 2 años fue del 84% y la mediana de supervivencia de 45 meses. Hace un mes se han comunicado los resultados de un estudio multicéntrico fase II (ACOSOG Z05031) en 89 pacientes con cáncer de páncreas tratados tras la cirugía con esta misma combinación de quimiorradioterapia (cisplatino, 5-FU e interferon- α más radioterapia concurrente) (33). La supervivencia global a los 18 meses fue del 67%, aunque la toxicidad de tratamiento fue significativa. Otros estudios con inmunoterapia están en marcha para confirmar estos resultados

CONCLUSIONES

La quimiorradioterapia adyuvante es la opción preferida en América tras la publicación del estudio del GITSG. Sin embargo, el tratamiento empleado con radioterapia en *split-course* y quimioterapia con 5-FU en *bolus*, posiblemente no fueran el más adecuado. En Europa se defiende el empleo de quimioterapia sola según los resultados del estudio ESPAC-1, en el que se empleó 5-FU en *bolus*. La cuestión de quimiorradioterapia frente a quimioterapia adyuvante no está totalmente zanjada; se deberán incorporar las nuevas técnicas de radioterapia y optimizar los esquemas de quimioterapia. Igualmente, en los estudios futuros se tendría que apostar por una estadificación más adecuada y por un mayor control de la calidad de la cirugía.

Hasta que no se disponga de los resultados de estudios aleatorizados, no hay que recomendar de rutina el tratamiento neoadyuvante en los pacientes con tumores reseccionables.

Es importante el tratamiento de apoyo del paciente para controlar el dolor, la depresión, la insuficiencia pancreática, etc. para mejorar los resultados.

Los fármacos dirigidos frente a dianas moleculares y la inmunoterapia abren un nuevo campo en el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado y posiblemente en el tratamiento adyuvante. Vista la situación actual, la participación en ensayos clínicos con nuevos fármacos y estrategias y su correlación con los resultados del análisis molecular de los tumores es altamente recomendable.

CORRESPONDENCIA:

A. Carrato
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Elche
Universidad Miguel Hernández
Camino de la Almazara, 11
03203 Elche, Alicante
e-mail: acarrato@telefonica.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120 (8): 899-903.
2. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1987; 59 (12): 2006-10.
3. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, 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 (6): 776-82.

4. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH, et al. Pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* 1997; 225 (5): 621-36.
5. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001; 358 (9293): 1576-85.
6. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (12): 1200-10.
7. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinckenbühl JH, et al. Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 92 (8): 1372-81.
8. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, Winter JM, Callister MD, Cameron JL, et al. Benefit of adjuvant chemoradiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital—Mayo Clinic collaborative study of 1,045 patients. 2008 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium: abstract 124.
9. Demols A, Peeters M, Polus M, Honoré P, Boterberg T, Gay F, et al. Adjuvant gemcitabine and concurrent continuous radiation (45 Gy) for resected pancreatic head carcinoma: a multicenter Belgian Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62 (5): 1351-6.
10. Wilkowski R, Thoma M, Duhmke E, Rau HG, Heinemann V. Concurrent chemoradiotherapy with gemcitabine and cisplatin after incomplete (R1) resection of locally advanced pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (3): 768-72.
11. Blackstock AW, Mornex F, Partensky C, Descos L, Case LD, Melin SA, et al. Adjuvant gemcitabine and concurrent radiation for patients with resected pancreatic cancer: a phase II study. *Br J Cancer* 2006; 95 (3): 260-5.
12. Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al. RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 180s.
13. Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater—results of a controlled, prospective, randomized multicentre study. *Eur J Cancer* 1993; 29 A (5): 698-703.
14. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A Phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95 (8): 1685-95.
15. Burris HA 3rd, 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 randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-13.
16. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297 (3): 267-77.
17. Dobelbower RR, Merrick HW, Khuder S, Battle JA, Herron LM, Pawlicki T. Adjuvant radiation therapy for pancreatic cancer: A 15-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 (1): 31-7.
18. Farrell TJ, Barbot DJ, Rosato FE. Pancreatic resection combined with intraoperative radiation therapy for pancreatic cancer. *Ann Surg* 1997; 226 (1): 66-9.
19. Tuckson WB, Goldson AL, Ashayeri E, Halyard-Richardson M, DeWitty RL, Leffall LD Jr. Intraoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the pancreas. The Howard University Hospital experience, 1978-1986. *Ann Surg* 1988; 207 (6): 648-64.
20. Hiraoka T, Uchino R, Kanemitsu K, et al. Combination of intraoperative radiation with resection of cancer of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1990; 7 (1-3): 201-7.
21. Staley CA, Lee JE, Cleary KR, Abbruzzese JL, Fenoglio CJ, Rich TA, et al. Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg* 1996; 171 (1): 118-24.
22. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, Goswitz MS, et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16 (12): 3843-50.
23. Showalter TN, Lin A, Anne PR, Cantor RI, Rosato FE, Rosato EL, et al. Intraoperative radiation therapy (IORT) improves local tumor control in patients undergoing pancreaticoduodenectomy (PD) for pancreatic adenocarcinoma—A case-control series. ASCO 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium: Abstract 163.
24. Moutardier V, Magnin V, Turrini O, Viret F, Hennekinne-Mucci S, Gonçalves A, et al. Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 (2): 437-43.
25. Talamonti MS, Small W Jr, Mulcahy MF, Wayne JD, Attaluri V, Colletti LM, 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 (2): 150-8.
26. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, Markham CE, Hassan AB, Johnson PJ, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with Cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (7): 2088-96.
27. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-6.
28. www.clinicaltrials.gov
29. Posner MC, Niedzwiecki D, Venook AP, Hollis DR, Kindler HL, Martin EW, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): a preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80303. *Gastrointestinal Cancers Symposium 2007*: abstract 108.
30. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, Lee JE, Abdalla EK, Lee JH, et al. Preoperative gemcitabine (gem) plus bevacizumab (bev)-based chemoradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. ASCO 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium: abstract 130.
31. Laheru D, Yeo C, Biedrzycki B, Solt S, Lutz E, Onners B, et al. A safety and efficacy trial of lethally irradiated allogeneic pancreatic tumor cells transfected with the GM-CSF gene in combination with adjuvant chemoradiotherapy for the treatment of adenocarcinoma of the pancreas. ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium: abstract 106.
32. Nukui Y, Picozzi VJ, Traversa LW. Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy improves survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 2000; 179: 367-71.
33. Picozzi VJ, Abrams RA, Traverso LW, O'Reilly EM, Greeno E, Martin R, et al. ACOSOG Z05031: initial report of a multicenter, phase II trial of a novel chemoradiation protocol using cisplatin, 5-FU, and alpha-interferon as adjuvant therapy for resected pancreas cancer. ASCO 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium: abstract 125.

Quimioterapia en el cáncer de páncreas

E. MARCUELLO GASPAR

Servicio de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

RESUMEN

El cáncer de páncreas es un tumor de mal pronóstico y ha mostrado resistencia a las drogas citotóxicas. En las dos últimas décadas se han realizado múltiples esfuerzos en conseguir terapéuticas más activas, y ha habido un modesto progreso, tanto en una mayor eficacia antitumoral, como en un incremento en la supervivencia de los pacientes. La gemcitabina ha sido el tratamiento estándar en el cáncer avanzado y metastático. Recientemente, han emergido en el arsenal terapéutico agentes biológicos con nuevas dianas, con mecanismos de acción antitumoral más específicos, como el erlotinib y el cetuximab, que actúan inhibiendo las tirosin kinasas. Con el avance y una mejor comprensión de la biología molecular, en los próximos años se avecina una aurora, en la que aparecerán tratamientos más eficaces, con el uso de marcadores biológicos de respuesta, que seleccionarán e individualizarán la terapéutica. En este artículo realizamos una revisión y análisis de los estudios más importantes en el tratamiento sistémico del cáncer de páncreas.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma de páncreas. Quimioterapia. Tratamiento sistémico. Cáncer avanzado. Metástasis.

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma del cáncer de páncreas exocrino es uno de los tumores más agresivos en los países desarrollados debido a su alta mortalidad, de tal manera que las tasas de incidencia se solapan con las de mortalidad. En España se sitúa en el 5º lugar en el varón, con tasas anuales de 4,4/100.000 durante el periodo de 1990-94. En la mujer las tasas de mortalidad son más bajas (3,3/100.000 habitantes/año). La mortalidad se ha incrementado substancialmente en los varones en las dos últimas décadas (1,4% anual). Existen variaciones regionales en la inci-

ABSTRACT

Pancreatic cancer is a poor-prognosis tumor that has demonstrated resistance to cytotoxic drugs. In the last two decades multiple attempts were carried out to obtain therapies with a higher activity, and progress has been modest both regarding greater anti-tumor effectiveness and increased patient survival. Gemcitabine has been the standard treatment for advanced and metastatic cancer. Biological agents with more specific mechanism of action against novel targets have emerged in the therapeutic armamentarium of late, including erlotinib and cetuximab, which inhibit tyrosin-kinase activity. Advances in and a better understanding of molecular biology forecast the dawning of an age with more effective therapies in upcoming years, and such therapies will be selected and tailored using biological response markers. In this paper we review and discuss the most relevant studies on the systemic management of pancreatic cancer.

KEY WORDS: *Pancreas adenocarcinoma. Chemotherapy. Systemic management. Advanced cancer. Metastasis.*

dencia y mortalidad, y así en Cataluña la mortalidad en varones es de 9,4/100.000 (1996-1997), la más alta en Europa (1).

La supervivencia (SV) es la más baja de entre los tumores malignos, inferior al 5% a los 5 años, y aun en los tumores localizados, y con cirugía de resección con intención "curativa" (menos del 15% de los casos) es inferior al 20%. *Esta gran agresividad se atribuye a su biología, con un crecimiento tumoral rápido, y gran capacidad de extensión local y a distancia.*

Con gran frecuencia el carcinoma de páncreas se acompaña de *extensa reacción desmoplásica*, ocasio-

nando grandes dificultades para la diferenciación histológica de las lesiones tumorales, y creando dificultades para la valoración de la respuesta con las técnicas de imagen. Otras características clínicas son la frecuente *invasión perineural* asociada, causante de dolor en más del 80% de los casos, debido a la afectación de los plexos nerviosos del retroperitoneo, y de difícil control, y la temprana aparición de la ictericia obstructiva por la compresión o infiltración del árbol biliar distal.

El diagnóstico es muy tardío y en más del 80% de los casos el tumor es diagnosticado como un tumor localmente avanzado e irresecable, o con metástasis a distancia, y los pacientes en estas situaciones tienen un gran alteración del estado general, con desnutrición acentuada y alteraciones digestivas importantes, como náuseas y vómitos, y alteración del ritmo intestinal, predominantemente con diarreas. Por lo tanto, con estas condiciones generales tan alteradas y con grados subjetivos > 2 (ECOG) en la mayoría de los pacientes, difícilmente pueden esperarse respuestas antitumorales a las drogas citotóxicas, por lo cual este tumor continúa siendo considerado como de *quimiosensibilidad limitada*. Desde 1991 se sabe además que es el tumor maligno que con una mayor proporción (90%) exhibe el fenómeno de *resistencia múltiple a fármacos* (MDR), mediante la expresión de la glicoproteína P, y ello puede explicar en parte su baja quimiosensibilidad.

En estas condiciones, más del 90% de los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas, estarán afectados, en algún momento de su evolución, de cáncer avanzado o metastásico, y serán candidatos potencialmente a ser tratados con un tratamiento sistémico con quimioterapia (QT); sin embargo, es muy probable que menos de la mitad de los pacientes puedan ser tratados con QT con la intención de conseguir un efecto clínico beneficioso. En la mayor parte de los casos, el objetivo será controlar el dolor, haciendo énfasis en los cuidados soporte activos.

QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER AVANZADO

La QT en el cáncer de páncreas localmente avanzado y/o metastásico tiene un efecto paliativo y puede prolongar la SV, pero este efecto beneficioso es muy escaso. La QT demostró un incremento en la SV y en el beneficio clínico, comparado con el efecto placebo (2). La mediana de SV (MSV) de los pacientes con tumores localmente avanzados e irresecables y metastásicos es de 6 y 4 meses, respectivamente.

El *5-fluorouracilo* (5-FU) fue el citostático más investigado y considerado el tratamiento estándar hasta la llegada de la gemcitabina (GEM). El índice de respuestas era inferior al 10% cuando fueron analizadas con rigor.

Los intentos de modulación del 5-FU con el ácido fólico, o su uso en infusión intravenosa, e incluso en infusión continua (PVI), no han demostrado superioridad sobre el uso del 5-FU *en bolus*, pero hoy en día se utilizan aquellas formas de administración del 5-FU, cuando se combina con otras drogas.

Otros citostáticos que demostraron actividad en menor grado fueron la mitomicina C (MMC), las antraciclina, la estreptozotocina, las nitrosoureas, el CDDP y la ifosfamida. Las combinaciones del 5-FU con aquellos fármacos activos, indicados antes, no demostraron superioridad sobre la monoterapia en los estudios fase III (3-6). Los intentos de revertir la MDR a la adriamicina y epirubicina con trifluoperacina y otros fármacos fueron infructuosos y esta forma de proceder ha sido abandonada (6).

La combinación de MMC y 5-FU en infusión continua intravenosa de 300 mgr/m² en un ensayo fase III de 208 pacientes (7) confirmó mejores respuestas, 17,6% contra 8,4%, que las del 5-FU, pero no hubo mejoría en la SV. Este estudio ha mostrado la tolerabilidad y eficacia de la infusión PVI del 5-FU y la confirmación del beneficio en el uso de las fluoropirimidinas en el cáncer de páncreas.

En 1997, Burris y cols., en un ensayo fase III (8), demostraron un efecto paliativo substancial con GEM (23,8%), aunque una débil eficacia antitumoral en respuestas objetivas (5,4%), y mejores resultados que los obtenidos por el 5-FU *en bolus*, tanto en beneficio clínico, como en respuestas, 4,4 y 0%, respectivamente. GEM incrementó la MSV de 4,4 a 5,6 meses (Tabla I). La medida del beneficio clínico fue un análisis de la mejoría experimentada por los pacientes, en cuanto al dolor, el estado general y el peso, lo cual ha servido después para una valoración clínica más real del efecto beneficioso de la droga.

TABLA I
GEMCITABINA Y CÁNCER DE PÁNCREAS (n = 126)

Droga	Respuestas	Beneficio clínico	Mediana supervivencia	Supervivencia a 1 año
Gemcitabina	5,4%	23,8%	5,6 m	18%
vs.				
5-FU	0%	4,4%	4,4 m	2%

Adaptado de: Burris HAJ J Clin Oncol 1997; 5: 2403-13.

Numerosos estudios fase II con la combinación de GEM y 5-FU, bien en infusión continua intravenosa PVI o modulado con ácido fólico (AF), consiguieron incrementar las remisiones objetivas a alrededor del 20%, el beneficio clínico cerca del 50%, y la MSV a unos 8 meses (9-12), pero en un ensayo fase III en 327 pacientes, Berlin y cols., (13), mediante GEM (esquema Burris) y 5-FU semanal *en bolus* de 600 mgr/m² vs. GEM, publicaron respuestas muy bajas en ambas ramas de tratamiento, 6,9 y 5,9%, y no hubo diferencias en la MSV (6,7 meses vs. 5,4 meses, p = 0,09) (Tabla II). Estas controversias entre los estudios fase II, muy prometedores, y estudios fase III, desalentadores, ha sido y siguen siendo la tónica en este tumor, al intentar demostrar una mayor eficacia de las combinaciones de GEM con otras drogas y GEM sola.

Tempero y cols., (14) han mostrado mejores resultados en la MSV (8 meses vs. 5 meses, p = 0,013) y en beneficio clínico en los pacientes tratados con GEM

1.500 mg/m² en infusión i.v. con niveles de dosis fija a 10 mg/m²/min, que en aquellos tratados con dosis estándar de GEM de 2.200 mg/m² en 30 minutos. La mediana del tiempo a progresión (MTP) favoreció también al grupo tratado con GEM con dosis fija (3,4 meses vs. 1,9 meses), aunque sin significación estadística, pero la toxicidad hematológica fue mayor. GEM administrada en dosis fija en infusión i.v. de 10 mgr/m²/min, tiene un mejor perfil farmacocinético que la dosis estándar, con un incremento de la concentración intracelular de trifosfato de gemcitabina. Un grupo italiano (15) ha repetido el estudio con GEM 1 g/m²/semana, dosis fija de 10 mg/min en 40 pacientes, con resultados de coste/beneficio clínico comparable a las combinaciones de GEM con otras drogas, indicando que esta forma de administración de GEM debe ser evaluada en combinación con otros agentes. En este sentido, se ha explorado la combinación de GEM en infusión i.v. fija de 1.200 mg/m² en 120 minutos semanal y UFT oral 400 mg/m² x 21 días, en ciclos cada 28 días (16) con resultados prometedores, obteniéndose 33% de respuestas en 43 pacientes. La MTP fue de 6 meses y la MSV fue de 11 meses y 64% de los pacientes tuvieron beneficio clínico.

Una nueva fluoropirimidina oral, sintetizada en Japón (17,18), ha exhibido una gran actividad antitumoral en varios tumores sólidos, incluido el cáncer de páncreas: El S-1 es un nuevo citostático que consiste en tegafur y 2 moduladores, 5-cloro-4 dihidroxipirimidina, que inhibe la DPD, incrementando la concentración de 5-FU en la sangre, y oxonato de potasio (Oxo) que inhibe la orotato fosforibosyl-transferasa, que convierte el 5-FU a fluorouridin-5'-monofosfato. En el estudio fase II randomizado S-1 consiguió 24% de RO en 25 pacientes evaluables, y 48% de RO en 29 pacientes tratados con S-1 + CDDP. Los autores han subrayado que si estos resultados fueran repetidos con mayor número de casos, la combinación de S-1 y CDDP podría llegar a ser el tratamiento estándar en el cáncer avanzado de páncreas, pero desgraciadamente no se han intentado confirmar estos resultados, y tampoco se han realizado ensayos fase III.

GEM + CDDP también demostraron gran actividad antitumoral en estudios fase II (19-21) y los resultados fueron superiores a GEM sola, no sólo en relación con las respuestas, 26,4 vs. 9,2% (p = 0,02), sino también en relación con la MTP (20 semanas vs. 8 semanas, p = 0,048), aunque no en la MSV (30 semanas vs. 20 semanas, p = 0,43), en un ensayo fase II randomizado en 107 pacientes (22).

GEM + Docetaxel combinan muy bien, y han obtenido resultados prometedores tanto en respuestas, alrededor del 20%, como en mediana de SV, alrededor de 8 meses, en estudios fase II (23,24). Esta combinación de QT tiene un buen perfil de toxicidad m y una actividad antitumoral prometedora (25), siendo aconsejable realizar ensayos fase III que comparen con GEM sola.

Oxaliplatino (OXHP) y GEM (GEMOX) exhiben también actividad antitumoral importante con un buen perfil de toxicidad en estudios fase II (26), con 31% de RO en 64 pacientes, un beneficio clínico del 40%, una MTP de 5,3 meses y una MSV de 9,2 meses. Fue admi-

nistrada una dosis de GEM de 1 g/m² en infusión i.v. fija de 10 mg/m²/min el día 1° y 8°, y OXHP 100 mg/m² en el día 2°, cada 15 días. En un estudio fase I (27), una dosis de OXHP de 100 mg/m² en el día y una dosis de GEM de 1 g/m² en infusión i.v. de 30 minutos ha sido recomendada, pero en el estudio fase II, realizado en 46 pacientes evaluables (28), las tasas de RO de 11% y la MSV de 6,2 meses fueron más bajas de lo esperado y no difieren mucho de lo que se obtiene con GEM sólo. Estos peores resultados se atribuyeron a una dosis-intensidad del OXHP más baja, y a una probable mayor actividad antitumoral cuando la GEM es administrada mediante infusión i.v. a dosis fija de 10 mg/m²/min.

GEM seguido de irinotecan (I) con una dosis de 1 gr/m² en 30 minutos y de 100 mg/m², respectivamente, en los días 1° y 8°, cada 3 semanas, fue ensayada (29) en un estudio fase II en 45 pacientes, con 20% de RO, una MTP de 2,8 meses, y una MSV de 5,7 meses, con buena tolerancia, con actividad prometedora. En otro ensayo fase II (30), en 60 pacientes, GEM + I incrementaron las respuestas hasta 25% y la MSV hasta 7 meses.

El año 2003 representó un cambio sustancial en el análisis de la eficacia de la QT en el cáncer avanzado de páncreas, con la publicación de 3 ensayos fase III que compararon dobles con GEM sola (Tabla II):

Heinemann (31) demostró que GEM a 1 g/m² más CDDP 50 mg/m² días 1° y 15°, cada 28 días, es superior a GEM sola, tanto en MTP como en MSV, 5,4 meses vs. 2,8 meses (p < 0,01) y 8,3 meses vs. 6 meses (p = 0,046 test de Wilcoxon, p = 0,12 test de log-rank), respectivamente.

GERCOR/GISCAD (32) demostró que GEMOX, con GEM en infusión i.v. con niveles de dosis fija de 10 mg/m²/min, es superior en respuestas al tratamiento estándar con GEM en 313 pacientes incluidos (26,8 vs. 17,3% p = 0,04) y en beneficio clínico (38,2 vs. 26,9%, p = 0,03) y la MTP (5,8 vs. 3,7 meses, p = 0,03) también favoreció a la combinación, pero no hubo diferencias significativas, en relación con la SV (9 vs. 7,1 meses, HR 1,20, p = 0,13, SV-1 año 35 vs. 28%). En este estudio la enfermedad metastásica, y el PS de 2 fueron factores pronósticos adversos para SV. Se confirma con GEMOX una mediana de SV de 9 meses, muy por encima de los 6 meses, que como máximo consigue GEM, pero la sorpresa en el estudio es una larga SV obtenida con GEM sola de 7,1 meses, no habitual. La falta de significación estadística, aún con alta SV, hay que atribuirla más a las características de los pacientes, quizá de mejor pronóstico que en otros estudios, que al tratamiento combinado. Se ha especulado también sobre el impacto de la 2ª línea de QT en el grupo con GEM sola (> del 50%), que ha podido incrementar la SV, y la falta de poder estadístico con diferencias entre lo planeado y los resultados obtenidos.

I + GEM vs. GEM en 342 pacientes (33), confirmó superior porcentaje de respuestas a favor de la combinación terapéutica con 16,1 vs. 4,4% de RO (p < 0,01), pero no hubo diferencias significativas en cuanto a la MTP ni a la MSV, 3,4 vs. 3 meses, y 6,3 meses vs. 6,6 meses, respectivamente.

La combinación de GEM y capecitabina (CAP) merece un especial interés (Tabla III).

TABLA II
GEMCITABINA Y CÁNCER DE PÁNCREAS

Autor	Esquema	Respuestas	SV libre de progresión	Mediana de SV
Berlin J. (ECOG) (J. Clin Oncol 2002) n = 322	5FU 600 mg/m ² x 3 vs. GEM 1 g/m ² /sx3	6,9% y GEM 1g/m ² /sx3 5,9%	2,2 m 3,4 m	6,7 m p = 0,009; 5,4 m
Heinemann V (J. Clin Oncol 2006) n = 195	GEM 1g/m ² días 1º y 15º y CDDP 50 mg/m ² días 1º y 15º cada 28 días vs. GEM 1 gr/m ² días 1º y 8º y 15º	10,2%* 8,2%	5,3 m p = 0,053 3,1 m	7,5 m*** p = 0,15*** 6 m
Louvet C (Gercor/Gistad) (J. Clinic Oncol 2005) n = 313	GEMOX: GEM 1g/m ² /100 min día 1º y OXHP 100 mg/m ² día 2º vs. GEM, esquema Burris	26,80%** p = 0,04 17,3%	5,8 m p = 0,04 3,7 m	9 m*** p = 0,13*** 7,1 m
Rocha Lima, C (ASCO 2003) n = 342	GEM + irinotecan vs. GEM, esquema Burri	16,1% p < 0,01 4,4%	3,4 m p = NS 3 m	6,3 m p = NS 6 m

*Incremento significativo en beneficio clínico (38,2 vs. 26,9%, p = 0,03; **Incremento en el control tumoral (70,04 vs. 48,5%); ***Incremento significativo de SV en cáncer metastásico y buen PS.

TABLA III
ENSAYOS FASE III DE GEMCITABINA Y
CAPECITABINA VS. GEM SOLA

Autor	Esquema	Respuestas	SV libre de progresión	Mediana de SV	SV a 1 año
Cunningham D (Eur J. Cancer 2005) n = 533	GEM + CAP vs. GEM	14% 7%	- -	7,4 m p = 0,026 6 m	26% 19%
Hermann R (J Clin Oncol 2007) n = 319	GEM + CAP vs. GEM	10% 8%	4,8 4	8,4* p = 0,234 7,3	27% 27%

* Estudio sin poder estadístico para detectar diferencia de SV, pero incremento significativo de SV (10,4 m vs. 7,4 m, p = 0,014) en pacientes con buen PS.

En un estudio fase III (34), en 319 pacientes, no se demostró incremento en la SV a favor de la combinación (8,4 vs. 7,2 meses, p = 0,234), pero en los pacientes con PS 0-1 hubo un incremento significativo de SV que favoreció a los pacientes con la combinación (10,1 vs. 7,4 meses, p = 0,014).

Sin embargo, en el estudio inglés (35), en 533 pacientes, más largo que el anterior, se ha demostrado incremento en la SV a favor de la combinación (HR 0,80, p = 0,014, 7,4 vs. 6 meses), y la adición de capecitabina a GEM no se asoció con significativo incremento en toxicidad.

El estudio ECOG fase III (36), en 832 pacientes, comparó GEM estándar a 30 minutos, con GEM a dosis fija y GEMOX. Quisieron detectar un 33% de diferencia

o más en la SV en las otras 2 ramas experimentales, con respecto a GEM estándar. No hubo diferencias significativas de SV, con sólo una diferencia de 1 mes en las medianas de SV (4,9 vs. 6 vs. 5,9 meses; SV a 1 año 17, 21 y 21%). La toxicidad hematológica fue mucho peor en las ramas experimentales. Se ha criticado en este estudio que las dosis de GEM son muy diferentes en las ramas de tratamiento y que no tiene suficiente poder estadístico para demostrar una diferencia, cuando si que hubo un incremento de SV del 20% en las ramas de intensificación de la dosis fija de GEM. Debería valorarse si esta diferencia de 1 mes de SV tiene importancia clínica, cuando la toxicidad fue mucho más intensa.

En un análisis conjunto de los 2 estudios (37), con GEM + platino (31) y GEMOX (32), los que recibieron la combinación tuvieron mejor SLE y SV significativamente, que los que recibieron GEM sola, y los pacientes con PS 0-1, mejor estado general, fueron los que mejor se beneficiaron.

En un metaanálisis de 12 estudios fase III (38), en 3682 pacientes, no se demostraron diferencias significativas de SV ni a favor de GEM + platino, ni de GEM + fluoropirimidinas, ni otras combinaciones. Sin embargo, hubo un incremento significativo de la SV libre de progresión y de las respuestas a favor de las combinaciones de GEM + platino, justificando su uso en los pacientes jóvenes y con buen estado general.

En el más reciente metaanálisis publicado (39), en 4.465 pacientes, se ha demostrado que cuando GEM se combina con un platino análogo o con CAP se obtiene un incremento significativo en la SV, comparado con GEM sola, y este beneficio es mucho más importante en pacientes con buen estado general, mientras que no hay beneficio en pacientes con mal estado general. Esto tiene mucha importancia a la hora de diseñar los ensayos

clínicos controlados, estratificando por el estado general, y separando los pacientes con cáncer localmente avanzado y no metastásico. Otro metaanálisis, recientemente publicado, en alrededor de 10.000 pacientes (40), ha confirmado la existencia de un beneficio en la SV a favor de la QT sobre el mejor tratamiento de soporte, y de la combinación de GEM con platino o con capecitabina.

También ha habido estudios de tripletes y de combinaciones en las que no se asocia la GEM, en primera línea de QT (Tabla IV):

Se han observado muy altas respuestas con 4 drogas (PEF-G): GEM, 5-FU infusión continua PVI, CDDP y Epirrubicina (E), con 58% de RP, *MSV de 9 meses* y beneficio clínico de 78% en 43 pacientes (41). Los resultados finales del ensayo fase III en 104 pacientes (42), randomizados a PEF-G vs. GEM estándar, demostraron una diferencia significativa de la eficacia a favor de la combinación, tanto en respuestas (40 vs. 8,5%), como en MTP y SV a 1 año (38 vs. 22%). La sustitución del 5-FU por CAP y de E por D (PDXG), no ha variado los resultados (43).

La combinación de 5-FU *bolus* e infusión i.v., leucovorín, GEM y OXHP (FOLFUGEMOX) con 29% de RO (11% RC y 18% RP) y *MSV de 8 meses* en 28 pacientes (44), obtuvo también resultados prometedores, pero se precisa su validación en ensayos fase III.

La asociación de la capecitabina con CDDP y la GEM (45) ha sido explorada en un ensayo fase II, obteniéndose 30% de respuestas, MTP de 5,1 meses y *MSV de 7,5 meses*, con un buen perfil de toxicidad.

Otros tripletes han demostrado incremento de actividad antitumoral en relación con la monoterapia en estudios fase II (Tabla IV).

Folfirinox: la combinación de 5-FU en *bolus* y en infusión i.v. con I y OXHP ha obtenido 26% de RO en 47 pacientes (46), con MTP de 8,2 meses y *MSV de 10,2 meses*. Esta combinación no GEM se ha ensayado recientemente en un estudio fase II randomizado (47), versus GEM, y ha conseguido 38,7% respuestas confirmadas, versus 11,7% y 6,3 vs. 4,6 meses de duración de la respuesta. Debido a estos excelentes resultados, este ensayo continúa como un fase III.

Es importante la búsqueda de combinaciones efectivas no GEM, ya que las combinaciones GEM no han supuesto por ahora un gran impacto en la SV.

Algunas combinaciones sin GEM han llegado a conseguir medianas de SV de 1 año, pudiendo significar la aurora de un gran cambio en la eficacia de la QT: FOLFIRI-3 consigue 37,5% de respuestas y una mediana de SV de 12,1 meses en 40 pacientes (48). El efecto positivo de la 2ª línea de QT, que se efectuó en 2/3 partes de los pacientes, ha podido influenciar en el incremento de la SV. Un fase II con 5-FU en infusión, leucovorin, mitomicina y dipirimadol (49) ha conseguido 26% de respuestas y mediana de SV de 13,6 meses en 50 pacientes con cáncer localmente avanzado e irrecable, y 6 de los que respondieron, pudieron ser tratados con cirugía de resección con intención curativa. El dipirimadol es un modulador del 5-FU, que inhibe el transporte de nucleótidos e incrementa los efectos citotóxicos del 5-FU.

TABLA IV
COMBINACIONES DE QUIMIOTERAPIA (CON GEM Y NO GEM) CON TASAS DE RESPUESTA Y SV MÁS ALTAS

Autor	Esquema	Respuestas	SV libre de progresión	Mediana de SV	SV a 1 año
Reni M (ASCO 2000)	PEF-G: CDDP + EPI+S-FU+GEM	58% (n = 49)	7 m	9,4 m	-
Garnier G (ASCO 2001)	Folfugemox	29% (n = 28)	7,2 m	8 m	-
Chang HM (ASCO 2004)	GEM + CDDP + capecitabina	30%	5,1 m	7,5 m	-
Reni M (ASCO 2004)	PEF-G	40% (n = 104)	-	-	38%
Fase III	vs.				
	GEM estándar	8,5%	-	-	22
Reni M (ASCO 2007)	PDX- G	62%* (n = 51)	-	-	-
Fase II-Random	vs.				
	PEF-G	48%			
Conroy T (ASCO 2003)	Folfirinox	22% (n = 46)	5,9 m	9,4 m	-
Ychou M (ASCO 2007)	Folfirinox**	38,7% (n = 81)	6,3 m	-	-
Fase II-Random	vs.				
	GEM	11,7%	4,6 m	-	-
Talieb J (Ann Oncol 2007)	Folfiri 3	37,5% (n = 40)	5,6 m	12,1 m	-
Isacoff WH (J Clin Oncol 2007)	5-FU infusión + LV + MMC + Dipirimadol	26% (n = 50)	-	13,6 m	-

*Similares resultados que en el Fase III; **El estudio continúa como un fase III.

TABLA V
ENSAYOS FASE III COMBINANDO GEM CITABINA CON NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

Autor	Esquema	N	Respuestas	MTP	MSV	SV a 1 año
Bramhall SR (Br J. Cancer 2002)	GEM	119	16%	3,2 m	5,5 m	17%
	GEM + marimastat	120	11%	3,1 m	5,5 m	18%
Van Cutsem (J Clinic Oncol 2004)	GEM	347	8%	3,6 m	6,1 m	24%
	GEM + tipifamib	341	6%	3,7 m	6,4 m	27%
Shapiro J (ASCO 2005)	GEM	184	13%	-	6,7 m	-
	GEM + G17DT	189	11%	-	5,9 m	-
Moore MJ (J Clin Oncol 2007)	GEM	284	8%	3,6 m	5,9 m*	17%
	GEM + erlotinib	285	9%	3,8 m	6,4 m	24%
Philipp DA (ASCO 2007)	GEM + cetuximab	736	14%	3,5 m	6,5 m	-
	GEM + placebo		12%	3 m	6 m	-
Kindler HL (ASCO 2007)	GEM + bevacizumab	302	13,1%	4,8 m	5,7 m	-
	GEM + placebo	300	11,3%	4,3 m	6	-

Hasta 2/3 partes de pacientes pueden ser candidatos a una 2ª línea de QT, sobre todo los pacientes que han recibido monoterapia. No se han ensayado estudios fase III, y en los estudios fase II se observa un modesto porcentaje de pacientes que responde, alrededor del 10-20%, con medianas de SV de alrededor de 6 meses. Las combinaciones más eficaces son las que contienen oxaliplatinato, en la forma de GEMOX o de FOLFIRINOX. La combinación de OXHP y 5-FU se ha comparado con el mejor tratamiento de soporte, con incremento de la SV (50). La importancia de la 2ª línea de QT en la valoración de la eficacia en los ensayos de QT de 1ª línea ya ha sido comentada.

Mientras tanto, el tratamiento estándar de QT en el cáncer avanzado de páncreas sigue siendo GEM, pero se ha alcanzado un modesto progreso, de tal manera que los pacientes con cáncer metastático, y buen estado general, grados PS 0 y 1, se benefician mejor con dobletes o tripletes, como CDDP + GEM, GEMOX, PEF-G y GEM + CAP con un incremento importante en la SV. En aquellos en los que puede ser prioritario conseguir una disminución de la masa o de la infiltración tumoral, como en los tumores localmente avanzados e irresecables, con la intención de conseguir la resección, pueden probarse los dobletes o tripletes, ya que han demostrado un claro incremento de respuestas en los ensayos fase III, como GEMOX, PEF-G, o incluso el FOLFIRINOX.

Deben ser separados en los estudios los pacientes con cáncer localmente avanzado y los que tienen cáncer metastático, por su historia natural diferente.

Deben ser estimulados estudios comparativos fase III intergrupos para validar definitivamente la eficacia de las combinaciones de 2 o de 3 drogas, con combinaciones de GEM, y buscando combinaciones no GEM efectivas, valorando fundamentalmente el beneficio clínico y la SV.

CÁNCER LOCALMENTE AVANZADO (CLA) E IRRESECABLE

La mediana de SV es de 5 a 11 meses y se ha demostrado una ventaja con QT + RXT con 5-FU. La SV más allá de los 2 años es anecdótica. Se ha considerado que 30-40% de los pacientes que inician la QT+RT desarrollan metástasis a distancia poco después del tratamiento, indicando la existencia de micrometástasis en el momento del diagnóstico en una elevada proporción; otros no están en condiciones generales de soportar dicho tratamiento, por lo cual algo más de la mitad de los pacientes no pueden realizar el tratamiento con QT + RXT. Por estas razones, el tratamiento del CLA se inicia con QT sistémica o neoadyuvante, para eliminar las micrometástasis y después QT + RT con la intención de conseguir una reducción tumoral, que incluso pueda permitir la resección tumoral.

GERCOR (51) ha demostrado que la QT + RT, después del control inicial con QT, incrementó la SV comparado con los que siguieron QT (median SV 15 vs. 11,7 meses, $p = 0,009$; SV a 1 año, 65,3 vs. 47,5%) en 128 pacientes. Estos resultados deben ser confirmados en un ensayo fase III, que ya se ha iniciado.

Sin embargo, en el ensayo fase III (FFCD, 2006) (52), en 119 pacientes, el tratamiento de inducción con CDDP y 5FU-infusión y radioterapia (RT) concurrentes, tuvo peor SV que la rama con QT de inducción con GEM (MSV 8 vs. 14,3 meses, $p = 0,014$, y SV a 1 año, 24 vs. 51,4%). El ensayo fue finalizado pronto debido a la baja supervivencia obtenida y la mayor toxicidad con el tratamiento de QT + RT.

En otro estudio, retrospectivo y no randomizado, en 318 pacientes (53), la QT de inducción seguida de QT + RT fue superior (MSV de 11,9 vs. 8,5 meses, $p = 0,004$) a QT + RT sola.

Parece que la QT en primera línea o QT de inducción debe ser administrada en los pacientes con CLA, siendo

bien tolerada, y evita la diseminación a distancia precoz e incrementa la SV, seleccionando los pacientes que pueden beneficiarse después del tratamiento con QT + RT concurrentes.

TRATAMIENTO CON AGENTES CON NUEVAS DIANAS TERAPEÚTICAS

En la tabla V se exponen los ensayos fase III más importantes efectuados en el cáncer avanzado de páncreas con los nuevos agentes biológicos.

El EGFR está muy frecuentemente sobreexpresado en el cáncer de páncreas y la sobreexpresión se ha asociado a mal pronóstico. Erlotinib (ER), en administración oral, inhibe de forma reversible la EGFR tirosinquinasa. El estudio canadiense (54), en 569 pacientes, comparando GEM + ER vs. GEM + placebo, ha demostrado diferencias de SV a favor de la combinación (6,4 vs. 5,9 meses, HR 0,81, $p = 0,025$; SV 1 año 21 vs. 17%), pero hubo bajo porcentaje de respuestas (9 vs. 8%). Es el primer estudio que demostró incremento en la SV en el cáncer avanzado de páncreas, en alrededor de 15 días, pero, aún teniendo un gran interés científico, ya que es la primera vez que una nueva diana terapéutica demuestra eficacia, y puede cambiar la orientación y búsqueda de nuevas drogas con otros mecanismos de acción, que los puramente citotóxicos, el impacto y la importancia clínica de ello es dudoso para su uso generalizado. Se está valorando si existen subgrupos de pacientes con determinadas características biológicas en los cuales los resultados beneficiosos sean más evidentes. Así, en un estudio (55), aún preliminar, ER fue beneficioso en los pacientes cuyos tumores eran K-ras (-), tipo salvaje, mientras que no lo fue en los pacientes con tumores que tenían mutaciones en el gen.

Cetuximab + GEM mostró actividad prometedora en ensayos fase II, pero no ha exhibido ventajas, comparado con GEM + placebo, en un ensayo fase III recientemente realizado (56), en 736 pacientes, ni en SV (SV 6,5 vs. 6 meses, HR 1,09, $p = 0,14$), ni en MTP, ni en respuestas (14 vs. 12%). Las curvas de SV no se super-

ponen completamente, de tal manera que la curva de SV de la rama experimental con cetuximab + GEM es similar a la del ensayo con ER + GEM. En este ensayo, también se está valorando la utilidad de identificar un subgrupo de pacientes que puedan beneficiarse claramente de la terapéutica con anti-EGFR.

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) está frecuentemente sobreexpresado en el cáncer pancreático avanzado. Bevacizumab (BEV), un anticuerpo monoclonal del VEGF, inhibidor de la angiogénesis, también mostró resultados muy prometedores en los estudios fase II. Sin embargo, no ha exhibido ventajas respecto al GEM en un ensayo fase III (57) realizado en 602 pacientes, con MSV de 5,7 vs. 6 meses, y respuestas de 13 vs. 11%.

Otros estudios fase III con inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz, como el marimastat (58), así como tipifarnib (59), inhibidor de la farnesyltransferasa, y otros como G17DT (60), no demostraron mayor eficacia asociados con GEM.

Ensayos clínicos, incorporando estudios biológicos, serán importantes en los próximos años para seleccionar a los pacientes que se benefician de las nuevas dianas terapéuticas.

Es prioritario ensayar combinaciones de las drogas que están emergiendo como más efectivas, como GEM + CAPE o GEM + análogos de platino y ER, seleccionando a los pacientes con buen estado general y cáncer metastático sólo. Otros agentes biológicos con nuevas dianas terapéuticas asociadas a QT deben ser probadas.

CORRESPONDENCIA:

E. Marcuello Gaspar
Servicio de Oncología Médica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
C/ Lope de Vega 1, 3º, 2ª
08005 Barcelona
e-mail: emarcuello@santpau.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Plan Director de Oncología en Cataluña. 2001-2004. Generalitat de Catalunya, Departamento de Sanidad y Seguridad Social, Instituto Catalán de Oncología; 2001.
2. Glimelius B, Hoffman K, Sjoeden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol*, 1996; 7: 593-600
3. Smith F, Hoth D, Levin B, et al. 5-fluorouracil, adriamicin, and mitomycin C (FAM) chemotherapy for advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 1980; 46: 2014-8.
4. Cullinan S, Moertel TF, Everson L, et al. Randomized comparison of 5-FU alone (F), 5-FU+adriamicin (FA) and 5FU+adriamicin+mitomycin-c (FAM) in gastric and pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984; 536.
5. The Gastrointestinal Study Group. Phase II Studies of drug combinations in advanced pancreatic carcinoma. Fluorouracil plus doxorubicin plus mitomycin C and two regimens of streptozotocin plus mitomycin C plus fluorouracil. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1794-8.
6. Abad E. Cáncer de páncreas. En: Cortés-Funes, Díaz Rubio E, García Conde J, et al. (Eds). Madrid: Oncología Médica. Nova Sidonia Oncología-Grupo Aula Médica, SA, 1999; 543-53.
7. Maisey N, Cha I, Cunningham D et al. Multicenter randomised phase III trial comparing protracted versus infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus Mytomycin in inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3130-6.
8. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: A randomised trial. *J Clin Oncol* 1997;15: 2403-13.
9. Hidalgo M, Castellano, D, Paz-Ares L, et al. Phase I-II study of Gemcitabine and Fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 585-92.
10. Di Constanzo F, Sdrobolin A, Carlini P, et al. Gemcitabine alone or in combination with 5-FU continuous infusion in the treatment of advanced pancreatic cancer: A GOIRC randomized phase II trial. *ASCO* 2001; 20: 154 a (Abst. 612).

11. Louvet C, André T, Hammel P, et al. Ensayo fase II de leucovorín, 5-FU y gemcitabina quincenales para el adenocarcinoma pancreático avanzado (FOLFUGEM). *Ann Oncol* (Edición española) 2001; 10, 7: 928-32.
12. Sheithauer W, Shüll B, Ulrich-Pur H et al. Gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma. *ASCO* 2002, 21. 126a (Abst. 500).
13. Berlin J, Catalano P, Thomas JM, et al. Phase III study of Gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270-5.
14. Tempero M, Plunkett W, Ruiz von Hapere V, et al. Randomized phase II comparison of intense Gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3402-8.
15. Gelibter A, Di Cosimo S, Ruggeri EM. Fixed-dose rate gemcitabine infusion in advanced pancreatic and biliary tree carcinoma. A phase II study *ASCO* 2004; 23: 357 (Abstrac 4182).
16. Feliu J, Mel R, Borrega P, et al. Phase II study of a fixed dose-rate infusion of gemcitabine associated with uracil/tegafur in advanced carcinoma of the pancreas. *Ann Oncol* 2002; 13: 156-62.
17. Hayashi K, Imaizumi T, Uchida K. High response rate in patients with pancreatic cancer using the novel oral fluoropyrimidine S-1. *Oncology Reports* 2002; 9: 1355-61.
18. Hayashi K, Imauzumi T, Uchida K, et al. High response rate in patient with pancreatic cancer using the novel oral fluoropyrimidine S-1. *Ann Oncol* 2002; 13 (Supl. 5); 195, Abst 721P.
19. Copur MS, Sedakis P, Bolton M, et al. Weekly Cisplatin and Gemcitabine in patient with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *ASCO* 2001; 20: 156A (Abst. 619).
20. Heinemann V, Wilke H, Possinger K, et al. Gemcitabine and Cisplatin in the treatment of advanced pancreatic cancer. Final results of a phase II study. *ASCO* 1999; 18: 271a (Abstract).
21. Ko AH, Dito E, Schillinger B, et al. Phase II study of fixed rate gemcitabine with cisplatin for metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 2006; 24: 379-85.
22. 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. *CANCER* 2002; 94: 902-10.
23. Schmidt C, Fahike J, Kettner E, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and docetaxel in patients with inoperable or metastatic pancreatic cancer. A multicenter Phase II study. *ASCO* 2003; 22: 358 (Abstract 1439).
24. Schneider BP, Ganjo KN, Seitz DE, et al. Phase II study of gemcitabine and docetaxel for advanced pancreatic cancer. A Hoosier oncology group study. *ASCO* 2002; 21: 137a (Abst 546).
25. Lutz MP, Van Cutsem E, Wagener T, et al. Docetaxel/Gemcitabine or Docetaxel/Cisplatin in advanced pancreatic carcinoma: phase II study (OERTC-GI Group). *J Clin Oncol* 2005; 23: 9250-6.
26. Louvet C, André T, Lledó G, et al. Gemcitabine combined with Oxaliplatin in advanced pancreatic adenocarcinoma, GERCOR multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1512-8.
27. Alberts SR, Townley PM, Goldberg RM, et al. Gemcitabina y Oxaliplatin para pacientes con cáncer de pancreas avanzado o metastásico: estudio fase I del NCCTG. *Ann Oncol* 2002; 13: 553-7.
28. Alberts SR, Townley PM, Goldberg RM, et al. Gemcitabine and oxaliplatin for metastatic pancreatic adenocarcinoma: a NCCTG phase II study. *Ann Oncol* 2003; 14: 580-5.
29. Rocha Lima CMS, Savares D, Bruchner 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.
30. Stathopoulos GP, Rigatos SK, Dimopoulos MA, et al. Treatment of pancreatic cancer with a combination of irinotecan and gemcitabine: a multicenter phase II study by the Greek Cooperative Group for pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 388-94.
31. Heinemann V, Quetzsch D, Gieseler F, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3946-52.
32. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in advanced or metastatic pancreatic cancer. GERCOR-GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3509-16.
33. Rocha Lima CMS, Rotche R, Jeffery M, et al. A randomized phase III study comparing efficacy and safety of gemcitabine and irinotecan alone in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer who have not received prior systemic therapy. *ASCO* 2003; 22: 251 (Abst 1005).
34. Hermann R, Bodoky G, Rushtaller T, et al. Gemcitabine plus Capecitabine compared with Gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the swiss group and the central European cooperative oncology group. *J Clin Oncol* 2007; 25 (16): 2212-7.
35. Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al. Phase III randomized of Gemcitabine plus Capecitabine in advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2005; 2: 4 (Supl. 3, abstr PS11).
36. Poplin E, Levy DE, Berlin J, et al. Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) vs. gemcitabine (fixed-dose rate infusion) vs gemcitabine + oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer. *Proceedings ASCO* 2006; 24: 18S (Abst 2004).
37. Heinemann V, Labianca R, Hinke A. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCARD intergroup study and a German multicenter study. *Ann Oncol* 2007; 18: 1652-59.
38. Milella M, Carlini P, Gelibter A. Gemcitabine-based polychemotherapy for advanced pancreatic cancer: is it ready for prime time? A pooled analysis of 3682 patients enrolled in 12 phase III trials. *Proceedings ASCO* 2006; 24, 18S (Abst 4118).
39. Heinemann V, Hinke A, Böck S. Gemcitabine-based combinations vs. Gemcitabine alone in the treatment of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of sixteen randomized trials. *Proceedings ASCO* 2007; 25: 18S (Abst 4515).
40. Sultana A, Smith CT, Cunningham D. Meta-analysis of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2607-15.
41. Reni M, Passoni P, Villa E, et al. Definitive results of a phase II trial of PEF-G in stage IV pancreatic carcinoma. *ASCO* 2000; 19: 262a (Abstract).
42. Reni M, Cordio A, Passardi A, et al. Final results of a phase III trial of gemcitabine versus PEF-G regimen in stage IV or metastatic pancreatic carcinoma. *ASCO* 2004; 23: 315 (Abstract 4010).
43. Reni M, Cereda S, Pasoni P, et al. A randomized phase II trial of PEXG or PDXG (docetaxel) regimen in advanced pancreatic cancer. *Proceedings of ASCO* 2007; 25: 18S (Abst 4628).
44. Garnier C, Rebeschung C, Chirpar E, et al. Phase II study of a combination with leucovorin, 5-FU bolus and infusion, Gemcitabine and Oxaliplatin (FOLFUGEMOX regimen) in locally advanced and metastatic pancreatic carcinoma. *ASCO* 2001; 20: 156a (Abst. 620).
45. Chang HM, Kim TW, Ahn JH, et al. Phase II study of Gemcitabine, capecitabine and CDDP in patients with advanced pancreatic cancer. *ASCO* 2004; 23: 367 (Abstract 4219).
46. Conroy T, Paillet B, François E, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated-fluorouracil in advanced pancreatic cancer-A Group Tumeurs Digestives of the Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1228-36.
47. Ychou M, Desseigne F, Guimbaud R, et al. Randomized phase II trial comparing folfox vs. gemcitabine as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma. First results of the ACCORD 11 trial. *Proceedings ASCO* 2007; 25: 18S (Abst. 4518).
48. Taïeb J, Lecomte T, Aparicio T, et al. FOLFIRI.3. A new regimen combining 5-FU, folinic acid and irinotecan, for advanced pancreatic cancer: results of an association des gastroentérologues oncologues phase II study. *Ann of Oncol* 2007; 18: 498-503.
49. Isacoff WH, Bendetti JK, Barstis JJ et al. Phase II trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Mitomycin, and Dipirimidol in locally advanced unresectable pancreatic carcinoma: SWOG S9700. *J Clin Oncol* 2007; 25 (13): 1665-9.

50. Oettle H, Pelzer U, Stielor J, et al. Oxaliplatin/ folinic acid//5-FU plus best supportive care versus best supportive care alone in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer (CONKO 003). *Proceedings of ASCO 2005*; 23s (Abst 4031).
51. Huguet F, André 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 (3): 326-31.
52. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F. Phase III trial comparing initial CT (intermittent CDDP and infusional 5-FU) followed by gemcitabine vs. gemcitabine alone in patients with locally advanced pancreatic cancer; A FFCD-SFRD study. *ASCO proceedings 2006*; 24: 18S (Abst 4008).
53. Rana V, Krishnan S, Abruzzese JL. Neoadjuvant chemotherapy improves outcomes of chemoradiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *ASCO 2006*; 24: 18S (Abst 4036).
54. 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 Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25 (15): 1960-66.
55. Moore MJ, da Cunha Santos G, Kamel-Reid S, et al. The relationship of Ka-ras mutations and EGFR gene copy number to outcome in patients treated with erlotinib on National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial study PA.3. *Proceedings ASCO 2007*; 25: 18S, 4521 (Abst).
56. Philip PA, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C, et al. Phase III of gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: SWOG S0205 study. *Proceedings ASCO 2007*; 25: 18S, LBA 4509 (Abst.).
57. Kindler HL, Niedzwiecki D, Holls D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine plus bevacizumab versus gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer. A preliminary analysis of Cancer and Leukemic Group B (CALGB). *Proceedings ASCO 2007*; 25: 18S, (Abst 4508).
58. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al. A double-blind placebo-controlled, randomized study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Brit J Cancer* 2002; 87: 161-7.
59. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1430-8.
60. Shapiro J, Marshall J, Karasek P, et al. G17DT + gemcitabine versus placebo + gemcitabine in untreated subjects with locally advanced, recurrent, or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: Results of a randomized, double-blind, multinational, multicenter study. *Proceedings ASCO 2005*; 23S, (Abst 4012).

Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento del cáncer de páncreas

C. GRÁVALOS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

En el cáncer de páncreas avanzado, la gemcitabina se considera el tratamiento estándar desde 1997. Los dobletes de gemcitabina con 5-fluoruracilo, pemetrexed, irinotecan, exatecan, cisplatino, oxaliplatino y capecitabina no han demostrado un claro beneficio en la supervivencia global en comparación con la gemcitabina en monoterapia. En los últimos años, la investigación clínica se ha centrado en los fármacos dirigidos contra dianas celulares como las metaloproteasas de la matriz extracelular, la farnesil transferasa, el receptor del factor de crecimiento epidérmico y el factor del crecimiento endotelial vascular (VEGF). Otras dianas con interés terapéutico son los receptores del VEGF, mTOR, el receptor 1 del factor de crecimiento *insulin-like*, el receptor de la colecistoquinina 2 y la integrina. Este artículo revisa los datos preclínicos y los ensayos clínicos con BAY12-9566, marimastat, tipifarnib, cetuximab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, bevacizumab, vatalinib, sorafenib, sunitinib, RAD001, Z-360 y volociximab en cáncer de páncreas.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de páncreas. Bevacizumab. Cetuximab. Erlotinib. Anticuerpos monoclonales. Inhibidores de la tirosina quinasa.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas (CP) exocrino supone el 3% de todos los cánceres y es la cuarta causa de muerte por cáncer en los países occidentales (1). Debido a la dificultad de diagnosticarlo en una situación precoz, a su agresividad y a la falta de terapias sistémicas eficaces, menos del 5% de los pacientes están vivos a los 5 años (2). Según su extensión, el CP se clasifica en tres grandes grupos: localizado, localmente avanzado (CPLA) y metastático. Sólo el 10% de los pacientes debutan con enfermedad localizada. Aproximadamente el 40-45%

ABSTRACT

In advanced pancreatic cancer, single-agent gemcitabine has been the standard therapy since 1997. Doublets of gemcitabine with 5-fluoruracil, pemetrexed, irinotecan, exatecan, cisplatin, oxaliplatin or capecitabine produced no clear survival benefit when compared with gemcitabine. More recently, clinical research has focused on molecular targeted therapies against matrix metalloproteinases, farnesyl-transferase, epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor (VEGF). Other potential molecular targets in exocrine pancreatic cancer are VEGF receptors, mTOR, insulin-like growth factor receptor 1, cholecystokinin-2 receptor and integrin. This article reviews the preclinical data and the clinical trials with BAY12-9566, marimastat, tipifarnib, cetuximab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, bevacizumab, vatalinib, sorafenib, sunitinib, RAD001, Z-360 and volociximab in pancreatic cancer.

KEY WORDS: Pancreatic cancer. Bevacizumab. Cetuximab. Monoclonal antibodies. Tyrosine kinase inhibitors.

tiene un tumor localmente avanzado irreseccable y un porcentaje similar se presenta con metástasis a distancia. La mediana de supervivencia global (SG) es de 6 a 9 meses y de 3 a 6 meses para el CPLA y el CP metastático, respectivamente (3). El término cáncer de páncreas avanzado (CPA) engloba al CPLA y al CP metastático.

En 1997, la gemcitabina (GEM) se convirtió en el tratamiento estándar del CPA al demostrar mayor eficacia que el 5-fluorouracilo (5FU) en bolo (4). Sin embargo, la gemcitabina tiene una actividad muy modesta, con tasas de respuestas (RR) muy bajas y supervivencias muy cortas. Para intentar mejorar los resultados de la gemcitabi-

na en monoterapia se han investigado, durante los últimos diez años, varias estrategias terapéuticas: combinar la GEM con otros agentes de quimioterapia (QT), utilizar esquemas sin GEM, e incorporar fármacos dirigidos contra las dianas celulares en el tratamiento.

En los estudios randomizados fase III publicados, los dobletes de gemcitabina con 5FU (5), pemetrexed (6), irinotecan (7), exatecan (8), cisplatino (GEMCIS) (9), oxaliplatino (GEMOX) (10) o capecitabina (GemCap) (11) consiguen tasas de respuestas más elevadas que la gemcitabina en monoterapia, pero sin un beneficio estadísticamente significativo en la SG. Dados los desfavorables resultados de la quimioterapia basada en gemcitabina, algunos autores han investigado regímenes sin ese fármaco, como folfirinox (5FU, leucovorín [LV], irinotecan y oxaliplatino) (12), la modulación bioquímica dual del 5FU con LV y dipiridamol combinado con mitomicina C (13), o la asociación de oxaliplatino y capecitabina (Capox) (14). Las tasas de respuestas de estos esquemas son superiores a las de la gemcitabina en monoterapia, pero su impacto en la supervivencia global ha de ser determinado en ensayos clínicos aleatorizados. En resumen, ningún régimen de quimioterapia ha desplazado hasta ahora a la gemcitabina, que sigue siendo considerada el tratamiento estándar por la mayoría de los autores.

Avances recientes en la biología molecular han permitido adquirir un conocimiento más profundo de los eventos moleculares que ocurren en la carcinogénesis pancreática. Las alteraciones en oncogénos y genes supresores de tumores, como *K-ras*, *TP53* y *p16^{INK4}*, juegan un papel crítico en el desarrollo del cáncer de páncreas al condicionar cambios en la expresión de las proteínas involucradas en el control del ciclo celular, la proliferación, la apoptosis y la capacidad de invasión (15). Además, en la pancreatitis crónica y en el cáncer de páncreas se han observado niveles elevados de algunos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento

endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), el factor de crecimiento de fibroblastos y el factor de crecimiento neural (16).

Junto con las metaloproteasas (MMP) de la matriz extracelular y la farnesil transferasa (FTP), las dos dianas más estudiadas en cáncer de páncreas exocrino desde el punto de vista terapéutico son el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el VEGF. Actualmente se están investigando otras dianas celulares como los receptores del VEGF (VEGF-R), mTOR (*mammalian target of rapamycin*), el receptor 1 del factor de crecimiento *insulin-like* (IGF-R1), la colecistoquinina 2 o la integrina.

INHIBIDORES DE LAS METALOPROTEASAS

Las metaloproteasas, enzimas proteolíticas con especificidad por distintos substratos, desempeñan un papel importante en la degradación de la matriz extracelular. En cáncer pancreático existe mayor expresión de varios miembros de la familia de las MMP que en el tejido pancreático normal (17). Además, estudios preclínicos en modelos animales han demostrado que los inhibidores de MMP pueden reducir el crecimiento tumoral y la diseminación regional y a distancia, y bloquear el proceso de neovascularización (18).

Sin embargo, los tres ensayos clínicos fase III con inhibidores de MMP realizados en primera línea de CPA han sido negativos (Tabla I). El *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group* (NCIC-CTG) (19) comparó BAY 12-9566 (talomastat), un inhibidor selectivo de las MMP-2, MMP-3, MMP-9 y MMP-13, frente a gemcitabina. El tamaño muestral previsto inicialmente era 350 pacientes pero, en un análisis intermedio, el *Data Safety Monitoring Committee* recomendó que se cerrara tras incluir 277 pacientes al confirmarse que la SG y la supervivencia libre de progresión (SLP) eran

TABLA I
ESTUDIO FASE III DE INHIBIDORES DE LAS METALOPROTEASAS E INHIBIDORES DE LA FARNESIL TRANSFERASA EN PRIMERA LÍNEA

Autor	N	Fase	Estadio	Esquemas	Eficacia					Comentarios
					RR	EE	SLP (m)	S a 12 m	SG (m)	
NCIC (19)	277	III	CPLA o metastático	GEM	5%	-	3,5	25%	6,7	
				BAY 12-9566	< 1%	-	1,7	10%	3,7	Peor evolución con BAY
Bramhall y cols. (20)	414	III	Irreseccable	GEM	26%	-	3,8	19%	5,5	GEM es superior
				Marismastat 5 mg bid	3%	-	1,8	14%	3,7	
				Marismastat 10 mg bid	3%	-	1,9	14%	3,5	
				Marismastat 25 mg bid	3%	-	1,8	20%	4,1	
Bramhall y cols. (21)	239	III	Irreseccable	GEM + placebo	16%	56%	3,2	17%	5,5	
				GEM + marimastat	11%	50%	3,1	18%	5,5	No beneficio al asociar marimastat
Van Cutsem y cols. (25)	688	III	CPLA o metastático	GEM + placebo	8%	52%	3,6	24%	6	
				GEM + tipifarnib	6%	53%	3,7	27%	6,4	Más toxicidad hematológica

RR: tasa de respuesta; EE: Enfermedad estable; SLP: supervivencia libre de progresión; S: supervivencia; SG: supervivencia global; m: meses; GEM: gemcitabina; bid: dos veces al día.

peores con BAY. A su vez, el *Marimastat Pancreatic Cancer Study Group* (20) randomizó 414 pacientes a recibir marimastat (5, 10 o 25 mg dos veces al día [bid]) o GEM. Ninguno de los tres niveles de dosis de marimastat tuvo mayor eficacia que la gemcitabina. En el tercer estudio, la combinación de marimastat + GEM no demostró superioridad frente la gemcitabina sola, aunque se toleró bien (21). En conclusión, el marimastat y el BAY 12-9566 poseen una actividad marginal en cáncer de páncreas avanzado.

INHIBIDORES DE LA FARNESIL TRANSFERASA

Las oncoproteínas Ras se consideran el substrato diana del efecto antiproliferativo de la inhibición de la FPT, aunque también se han identificado otras posibles dianas como las proteínas Rho-B, las proteínas CNP-E y CNP-F (*centromere-binding proteins* E y F), la lámina B y el receptor-II del TGF- β (22). Teniendo en cuenta que las mutaciones de *K-ras* producen una activación permanente de la proteína K-ras y que se encuentran en el 70-90% de los adenocarcinomas pancreáticos, la inhibición de K-ras mediante la inhibición de la proteína FPT es una estrategia muy interesante desde el punto de vista terapéutico.

El tipifarnib (R115777, Zarnestra®), perteneciente a la familia de los inhibidores de la FPT, posee un efecto antiproliferativo en líneas celulares de cáncer de páncreas a concentraciones clínicamente relevantes y muestra un marcado efecto inhibitorio tumoral y antiangiogénico en modelos de xenoinjertos de CP (23). En un estudio fase I se definió 200 mg bid de tipifarnib, en combinación con GEM (1.000 mg/m²/semanal), como la dosis recomendada (DR) para nuevos estudios (24), siendo las toxicidades limitantes de dosis (TLD) la mielosupresión y la fatiga. Lamentablemente, el estudio fase III randomizado que comparó GEM + tipifarnib vs. GEM + placebo en 688 pacientes con adenocarcinoma pancreático en primera línea, no demostró diferencias estadísticamente significativas en la SG (193 vs. 182 días, respectivamente) (25) (Tabla I). Como era de esperar, la toxicidad fue superior con tipifarnib.

TERAPIAS ANTI-EGFR

El EGFR juega un importante papel en la carcinogénesis del CP. Se encuentra sobreexpresado en muchos tumores pancreáticos y se asocia a progresión tumoral y a mal pronóstico (26). Además de regular la proliferación celular, las vías de señalización mediadas por el EGFR son potentes estimuladores de la producción de VEGF. El bloqueo del EGFR puede interrumpir la transducción de la señal mediada por este receptor y suprimir el crecimiento tumoral.

ANTICUERPOS ANTI-EGFR

El cetuximab (Erbix®) es un anticuerpo monoclonal (AcMo) quimérico que posee alta afinidad y especifici-

dad por el EGFR. En estudios preclínicos, inhibe *in vitro* e *in vivo* la proliferación celular de tumores pancreáticos que expresan EGFR (27) y su efecto se incrementa con la adición de gemcitabina (28).

En un ensayo clínico fase II en cáncer de páncreas avanzado EGFR+, el cetuximab (pauta estándar) asociado a GEM consiguió una elevada tasa de control de la enfermedad (respuestas + estabilización) con un 32% de pacientes vivos a 1 año (29). Sin embargo, el estudio fase III SWOG 0205 (30), que comparó cetuximab + GEM vs. GEM, no encontró diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de eficacia evaluados. En cuanto a las combinaciones de gemcitabina con sales de platino, Kullman y cols. (31) realizaron un fase II para determinar la eficacia de GEMOX + cetuximab (GEMOXCET) en primera línea de CP metastático. La adición del cetuximab al GEMOX fue bien tolerada y la RR fue alta (38%), siendo la mielosupresión y el rash los efectos secundarios más frecuentes. En cambio, la adición de cetuximab a gemcitabina y cisplatino no parece aumentar la eficacia del GEMCIS en el estudio fase II randomizado del GISCAD (32) y, aunque el cetuximab no aumentó la toxicidad de GEMCIS, esta combinación no la explorarán en un estudio fase III. Empleando un esquema sin GEM, el ECOG 8200 randomizó a 87 pacientes a irinotecan + docetaxel con o sin cetuximab, pero no se produjo un beneficio en la supervivencia al asociar el cetuximab (33). La tabla II resume los estudios de cetuximab en CPA.

En neoadyuvancia de CPLA, el PARC-Study ISRCTN56652283 (34) trató 68 pacientes con radioterapia (RT) de intensidad modulada, GEM semanal y cetuximab. Al finalizar la triple terapia, se aleatorizaban a GEM + cetuximab o GEM monoterapia. Los datos de eficacia de la quimiorradioterapia fueron: RR 35%, enfermedad estable 60%, supervivencia a un año 61% y SG 15 meses. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia entre los dos grupos con o sin cetuximab.

En conclusión, la adición del cetuximab no mejora significativamente la actividad de GEM, GEMCIS ni de irinotecan + docetaxel en pacientes con cáncer de páncreas avanzado no tratados previamente. Su eficacia en otros regímenes, en particular con GEMOX, y como tratamiento neoadyuvante, está por determinar en nuevos ensayos clínicos prospectivos.

INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA DEL EGFR

El erlotinib, el gefitinib y el lapatinib son inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) del EGFR. De ellos, el erlotinib es el más investigado y el único evaluado en un estudio fase III aleatorizado en cáncer de páncreas avanzado.

Erlotinib

El erlotinib (OSI-774, Tarceva®) es un TKI oral que actúa en el dominio intracelular del EGFR, impidiendo

TABLA II
PRINCIPALES ESTUDIOS FASE II Y III DE FÁRMACOS ANTI-EGFR EN PRIMERA LÍNEA

Autor	N	Fase	Estadio	Esquemas	Eficacia					Comentarios
					RR	EE	SLP (m)	S a 12 m	SG (m)	
Xiong y cols. (29)	41	II	CPLA o metastático EGFR +	GEM + cetuximab	12%	63%	3,8	32%	7,1	Toxicidad: neutropenia, astenia, dolor abdominal, trombopenia
SWOG0205 (30)	766	III	CPLA o metastático	GEM	7%	30%	3	-	6	No diferencias estadísticamente significativas en RR, SLP ni SG
				GEM + cetuximab	7%	38%	3,5	-	6,5	
Kullman y cols. (31)	34 (64)	II	Metastático	GEMOXCET	38%	24%	5,2*	54%	-	Toxicidades más frecuentes: (S a 6 m) mielosupresión y rash
GISCAD (32)	74	II rand	PCA EGFR +	GEMCIS	8%	46%	5*	-	-	Cetuximab no aumenta significativamente la toxicidad
				GEMCIS + cetuximab	16%	59%	5*	-	-	
ECOG8200 (33)	92	II rand	Metastático	CPT-11/docetaxel	4,5%	-	3,9	-	6,5	Neutropenia y diarrea
				CPT-11/docetaxel + cetuximab	7%	-	4,5	-	5,3	
NCIC PA.3 (36)	569	III	CPLA o metastático	GEM + placebo	8%	41%	3,5	17%	5,9	SLP, S 12 m y SG mejor con erlotinib (p < 0,05)
				GEM + erlotinib	8,6%	49%	3,7	23%	6,2	
Oh y cols. (37)	36	II	Metastático	GEM + capecitabina + erlotinib	26%	63%	6,6	-	-	Bien tolerado

*Tiempo a la progresión; RR: tasa de respuesta; EE: Enfermedad estable; SLP: supervivencia libre de progresión; S: supervivencia; SG: supervivencia global; m: meses; CPLA: cáncer de páncreas localmente avanzado; PCA: cáncer de páncreas avanzado; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; GEM: gemcitabina; GEMOXCET: gemcitabina, oxaliplatino, cetuximab; GEMCIS: gemcitabina, cisplatino; CPT-11: irinotecan; rand: randomizado.

la activación del receptor e inhibiendo la transmisión de la señal al interior de la célula. En modelos de xenoinjertos de tumores pancreáticos humanos, el bloqueo de la vía de señalización del EGFR con erlotinib disminuye el crecimiento y la aparición de metástasis y aumenta los efectos antitumorales de la gemcitabina (35).

El estudio fase III de registro NCIC-CTG PA.3 randomizó 569 pacientes con CPLA o metastático a recibir GEM + erlotinib (100 ó 150 mg/día) o GEM + placebo (Tabla II) (36). La tasa de respuestas fue similar en los dos grupos, aunque los pacientes tratados con erlotinib tuvieron más estabilizaciones. Se observó un pequeño beneficio, estadísticamente significativo, en la SLP, en la SG (6,24 vs. 5,91 meses; p = 0,038) y en la supervivencia a 1 año a favor del grupo de erlotinib. Algunos efectos adversos fueron más frecuentes en la rama experimental, la mayoría de grado 1 ó 2, pero hubo 7 casos de enfermedad intersticial pulmonar en el grupo de GEM + erlotinib frente a 1 en el grupo de GEM + placebo. La DR de erlotinib en asociación con GEM se estableció en 100 mg/día. El rash fue el efecto secundario más frecuente asociado al erlotinib y se correlacionó con la evolución. Los resultados del PA.3 condujeron a la aprobación del erlotinib, en combinación con gemcitabina, por la Agencia Europea del Medicamento y la U.S. Food and Drug Administration para esta indicación. Sin embargo, dado que el beneficio en la SG es

inferior a 1 mes y a la mayor toxicidad, la relevancia en la práctica clínica habitual de estos resultados ha sido cuestionada por diversos autores.

El erlotinib también se ha investigado con otros esquemas de QT en primera línea y en pacientes refractarios a gemcitabina. Un régimen de GEM + capecitabina + erlotinib consiguió una alta tasa de respuestas (26%) con una SLP de 6,6 meses y buena tolerancia en 36 pacientes con CP metastático (37). En segunda línea, el erlotinib en monoterapia no es activo (38) pero un esquema de erlotinib (150 mg/día) + capecitabina (1.000 mg/m²/12 h días 1-14, cada 21) en 30 pacientes con CP metastático refractario a GEM consiguió una RR de 10% y una SG de 6,5 meses (39) (Tabla III). Por tanto, este régimen es una opción aceptable tras progresión a una primera línea de GEM o para pacientes en los que la gemcitabina no es una opción apropiada.

También se está investigando el erlotinib en neoadyuvancia de CPLA irreseccable. Iannitti y cols. (40) realizaron un estudio fase I de erlotinib + GEM + paclitaxel y RT concomitante. La dosis máxima tolerada (DMT) de erlotinib fue 50 mg/día. En otro estudio, que analizó la combinación de erlotinib (100 ó 150 mg/día) + GEM a dosis fijas (FDR) y RT en 20 pacientes (41), se estableció la dosis de 100 mg/día de erlotinib como la DMT. En los 17 pacientes evaluables para eficacia, la RR fue 35% con un control del 88% y una SG de 18,7 meses. El valor

TABLA III

PRINCIPALES ESTUDIOS FASE II Y III DE FÁRMACOS ANTI-VEGF EN PRIMERA LÍNEA Y DE COMBINACIONES DE ANTI-EGFR Y ANTI-VEGF

Autor	N	Fase	Estadio	Esquemas	Eficacia					Comentarios
					RR	EE	SLP (m)	S a 12 m	SG (m)	
Kindler y cols. (51)	52	II	PCA	GEM + BEV	21%	46%	5,4	77%	8,8	Toxicidad G3-4 por BEV: HTA 19%, trombosis 13%, perforación GI 8%
Iyer y cols. (52)	50	II	CPLA irreseccable o metastático	GEM + BEV + capecitabina	22%	60%	5,8	28%	9,8	Toxicidad G3-4: TVP/TEP 14%; hemorragia GI: 8%
CALGB (53)	602	III	CPLA irreseccable o metastático	GEM + placebo	10%	31%	4,7	20%	6,1	Eficacia similar
				GEM + BEV	11%	36%	4,9	18%	5,8	
NCCTG (54)	82	II	Metastático	GEMOX + BEV	13%	-	5,8*	68%	7,5	3 muertes tóxicas (S a 6 m)
Wallace y cols. (61)	17	II	Metastático	GEM + sorafenib	0%	23%	3,2	-	4	Toxicidad G3: trombosis 18%, fatiga 18%, rash 12%
Kindler y cols. (63)	139	II rand	Metastático	GEM + BEV + cetuximab	23%	49%	5	35%	7,8	HTA y rash: posibles marcadores farmacodinámicos
				GEM + BEV + erlotinib	18%	45%	5,1	30%	7,2	
Vervenne y cols. (64)	607	III	Metastático	GEM + erlotinib	9%	-	3,6	-	6	No diferencias significativas en SG, sí en SLP
				GEM + erlotinib + BEV	13%	-	4,6	-	7,1	

*Tiempo a la progresión; RR: tasa de respuesta; EE: Enfermedad estable; SLP: supervivencia libre de progresión; S: supervivencia; SG: supervivencia global; m: meses; Rand: randomizado; GEM: gemcitabina; BEV: bevacizumab; CPLA: cáncer de páncreas localmente avanzado; PAC: cáncer de páncreas avanzado; GI: gastrointestinal; G: grado; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; HTA: hipertensión arterial.

TABLA IV

PRINCIPALES ESTUDIOS FASE II Y III DE FÁRMACOS ANTI-VEGF EN PRIMERA LÍNEA Y DE COMBINACIONES DE ANTI-EGFR Y ANTI-VEGF

Autor	N	Fase	Estadio	Esquemas	Eficacia					Comentarios
					RR	EE	SLP (m)	S a 12 m	SG (m)	
Epelbaum y cols. (38)	13	Retrospectivo	PCA	Erlotinib	0%	2 pts	1	-	-	3 casos de mejoría clínica
Kulke y cols. (39)	30	II	Metastático	Capecitabina + gefitinib	10%	-	3,4	-	6,5	S. a 1 año: 26%
Igantiadis y cols. (43)	26	II	CPLA irreseccable o metastático	Docetaxel + gefitinib	-	19%	2,1*	-	2,9	19% de estabilizaciones
Ko y cols. (65)	26	II	Metastático	BEV + erlotinib	3%	27%	1,3*	17%	3,4	Bien tolerado
Dragovich y cols. (59)	65	II	CPLA irreseccable o metastático	Vatalinib	3%	27%	2*	31%	-	HTA G3-4: 17% Fatiga G3-4: 13%
O'Reilly y cols. (62)	77	II	CPLA irreseccable o metastático	Sunitinib	0%	13%	1,3	-	3,2	Hemorragia 6%, TVP/TEP 2%. Perforación GI 2%
Wolpin y cols. (67)	31	II	Metastático	RAD001	0%	19%	1,9	-	-	Buena tolerancia

*Tiempo a la progresión; RR: tasa de respuesta; EE: Enfermedad estable; SLP: supervivencia libre de progresión; S: supervivencia; SG: supervivencia global; m: meses; BEV: bevacizumab; PCA: páncreas de cáncer avanzado; CPLA: cáncer de páncreas localmente avanzado; GI: gastrointestinal; G: grado; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; HTA: hipertensión arterial.

de asociar erlotinib a la quimioterapia o la quimiorradioterapia adyuvante o neoadyuvante requiere la realización de ensayos clínicos aleatorizados.

Gefitinib

El gefitinib (ZD1839, Iressa®), un TKI oral selectivo del EGFR, también ha sido investigado en cáncer de páncreas aunque su papel está menos definido. En un fase I, la DR de GEM FDR (10 mg/m²/min d 1, 8 y 15 cada 28) fue 1.200 mg/m² y de gefitinib 250 mg/día (42). En segunda línea, un régimen de docetaxel + gefitinib no mostró actividad en 26 pacientes que habían progresado a gemcitabina (Tabla III) (43).

En CPLA, Maurel y cols. (44) no observaron TLD con gefitinib + GEM FDR y RT concomitante en 18 pacientes pero la actividad fue modesta (SLP 3,7 meses y SG 7,5 meses). Sin embargo, el estudio fase I/II de Czito y cols. (45), que evaluaba gefitinib + capecitabina y RT en CP reseado, se cerró prematuramente al observarse TLD (diarrea) en 6 de 10 pacientes y no se llegó a establecer la DR.

Lapatinib

Lapatinib (GW 572016, Tykerb®) es un inhibidor dual de la tirosina quinasa del EGFR y del HER2/neu, que posee actividad multidiana. Como el erlotinib y el gefitinib, la diarrea y el rash cutáneo son sus efectos secundarios más frecuentes. Safran y cols. (46) trataron 18 pacientes con cáncer de páncreas y 7 con tumores biliares con lapatinib + GEM semanal o lapatinib + GEMOX y concluyeron que el lapatinib puede administrarse a dosis de 1.500 mg/día con GEM y que la DMT de lapatinib con GEMOX es 1.000 mg/día. Las TLDs fueron las náuseas y la anorexia. En esta población, la SG fue 11 meses y la supervivencia a un año del 48%. Está prevista la realización de un estudio fase II de lapatinib + GEM en CP metastático.

TERAPIAS ANTI-VEGF

El VEGF-A, una glicoproteína que regula la angiogénesis fisiológica y tumoral, juega un papel fundamental en el crecimiento tumoral y desarrollo de metástasis en muchas neoplasias malignas, incluido el cáncer de páncreas (47). El VEGF y sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 se expresan en este tumor, lo que sugiere que el VEGF podría tener efectos autocrinos en las células tumorales pancreáticas, que expresan los receptores del VEGF, y tener efectos paracrinos en las células endoteliales de la microvasculatura. En líneas celulares de CP, VEGF estimula el crecimiento celular de forma dosis-dependiente (48) y se han descrito migración de células tumorales e invasión tumoral mediados por VEGF. Niveles séricos elevados de VEGF se correlacionan con la recaída postoperatoria y peor supervivencia (49) mientras que niveles elevados de expresión del VEGF

en el tejido tumoral pancreático se correlacionan con la densidad vascular, la capacidad de infiltrar, la recidiva, las metástasis y peor pronóstico. En modelos animales, los anticuerpos anti-VEGF y anti-VEGFR, y los TKI de los receptores del VEGF inhiben el crecimiento y la angiogénesis de tumores pancreáticos y potencian los efectos antitumorales de la gemcitabina (50).

ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-VEGF

El bevacizumab (BEV) (Avastin®) es un AcMo humanizado que se une al VEGF evitando la unión a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. El papel del BEV en cáncer de páncreas se está investigando activamente. La tabla IV resume los estudios más relevantes.

La combinación de BEV + GEM tuvo una actividad interesante en el estudio fase II de Kindler y cols. (51): 21% de RR, 45% de enfermedad estable, SLP de 5,4 meses y SG de 8,8 meses. En otro estudio, añadir capecitabina a BEV + GEM consiguió cifras todavía mejores con una SG de 9,8 meses (52). Sin embargo, el estudio fase III CALGB 80303, que comparó GEM + BEV vs. GEM + placebo en primera línea de CPA, no encontró diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de eficacia evaluados incluida la supervivencia global (53). Varios subestudios, uno de marcadores séricos, aportarán información sobre que subgrupos de pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con BEV.

El bevacizumab se ha estudiado también con dobles de QT basada en GEM. El régimen GEMOX + BEV consiguió un TTP de 5,7 meses y una supervivencia a 6 meses del 68% en 82 pacientes con CPA, aunque hubo 3 muertes relacionadas con el tratamiento (54). Incluso se está explorando la cuádruple combinación de GEM + capecitabina + BEV + erlotinib en el estudio fase I TARGET (55) y está previsto realizar un estudio fase II con este régimen.

En CPLA irreseable, un estudio fase I del MDACC (56) evaluó la seguridad de asociar BEV + capecitabina y RT concomitante (50,4 Gy). Tres de los 30 primeros pacientes presentaron sangrado por úlceras duodenales asociadas al tumor y otro tuvo una perforación duodenal encubierta, pero no se observaron más hemorragias en los últimos 18 pacientes tras reducir el número de dosis de BEV y excluir a los casos con afectación tumoral del duodeno. Cuatro pacientes fueron sometidos pancreatoduodenectomía sin complicaciones perioperatorias. En CP reseable, investigadores del mismo centro trataron de forma preoperatoria a 11 pacientes con GEM + BEV (3 infusiones) y RT (50,4 Gy). La tolerancia fue buena, pero hubo complicaciones postoperatorias mayores en 5 de los 9 pacientes intervenidos (57). En otro estudio fase I de GEM FDR + BEV x 3 ciclos, seguido de BEV y RT acelerada (30 Gy en 10 fracciones) la tolerancia fue buena en 14 pacientes (58).

En resumen, el bevacizumab asociado a la gemcitabina no aporta beneficio significativo frente a la gemcitabina sola en primera línea de CPA. Su papel en combinación con otros fármacos y en adyuvancia/neoadyuvancia está por definir en estudios prospectivos. También está

por definir cuál es el esquema óptimo de quimiorradioterapia con bevacizumab.

INHIBIDORES TIROSINA QUINASA DE LOS VEGFR

Varias moléculas pequeñas con actividad inhibitoria de la tirosina quinasa de los receptores del VEGF, que se administran por vía oral, están siendo investigadas en cáncer de páncreas avanzado. Entre ellas destacan el vatalinib, el sorafenib y el sunitinib.

El vatalinib (PTKZK, PTK787/ZK 222584) es un TKI con actividad antiangiogénica que inhibe la señalización de las tirosina quinasas de todos los receptores conocidos del VEGF, incluido el VEGFR3 involucrado en el proceso de linfangiogenesis. Aunque no tiene actividad antitumoral directa, el PTK/ZK retrasa significativamente el crecimiento tumoral en varios modelos experimentales. En un reciente estudio fase II, 65 pacientes con CPA, en progresión tras una primera línea con gemcitabina, recibieron vatalinib a tres dosis (250, 500 o 750 mg bid) y se observó un 27% de enfermedad estable, con un TTP de 2 meses y una supervivencia a 6 meses estimada del 27% (59) (Tabla III).

El sorafenib (Nexavar®) es un potente inhibidor oral de Raf-1 quinasa y del VEGFR-2, con actividad antitumoral y antiangiogénica. En un estudio fase I, 44 pacientes (19 con tumores sólidos avanzados en etapa de escalada de dosis y 23 con CPA en la cohorte expandida a la DR) se trataron con sorafenib + GEM (60). Se observó estabilización en 13 pacientes con CP. Sin embargo, en un estudio fase II (61) no ha habido ninguna respuesta y la SG ha sido de solo 4 meses en 17 pacientes en primera línea (Tabla IV).

El sunitinib (SU-011248, Sutent®), un TKI multidiario con actividad antitumoral y antiangiogénica, es un inhibidor potente del VEGFR-1 VEGFR-2, VEGFR-3, del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas α (PDGFR- α), c-KIT y RET. El sunitinib, administrado antes de la RT, retrasa significativamente el crecimiento tumoral en un modelo preclínico de CP en ratones en comparación con sunitinib solo o la RT sola. En el estudio CALGB 80903 (62) de sunitinib en monoterapia se han incluido 77 pacientes con CPA refractario. Hubo un 13% de estabilización (Tabla III). La toxicidad fue generalmente leve. No existe, en este momento, ningún estudio fase III aleatorizado de sunitinib en pacientes con CPA.

COMBINACIONES DE TERAPIAS ANTI-EGFR Y ANTI-VEGF

La combinación de fármacos anti-EGFR y anti-VEGF es una estrategia terapéutica muy interesante ya que tienen actividad sinérgica en modelos preclínicos. La administración concomitante de estos dos tipos de terapias junto con agentes de quimioterapia convencional puede aumentar la eficacia antitumoral y evitar la aparición de resistencias. Varios autores han realizado ensayos fase II o fase III aleatorizados con fármacos anti-EGFR y anti-VEGF.

En primera línea, Kindler y cols. (63) realizaron un estudio fase II randomizado de GEM + BEV + cetuximab (GBC) o GEM + BEV + erlotinib (GBE) en pacientes con CP metastático sin invasión duodenal ni riesgo de sangrado. Los datos de eficacia fueron muy similares en los dos grupos (Tabla IV). Se observó una tendencia a mejor SG en los pacientes tratados con GBE que experimentaron rash > grado 2 (10,5 vs. 6,5 meses, $p = 0,19$). En ASCO 2008 se han presentado los resultados del estudio fase III (64) que randomizó a 607 pacientes a GEM + erlotinib (100 mg/día) (GE) o GEM + erlotinib + BEV (GEB). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (6,0 vs. 7,1 meses; [HR 0,89 {IC95% 0,74-1,07}]) para GE y GEB, respectivamente. En cambio, la SLP fue mejor para los tratados con BEV (3,6 vs. 4,6 meses, $p = 0,0002$) (Tabla IV). Por otro lado, la actividad de la combinación de BEV + erlotinib fue modesta en 26 pacientes con PCA refractario a GEM (65) (Tabla III).

METAANÁLISIS DE ESTUDIOS RANDOMIZADOS CON TERAPIAS CONTRA DIANAS

Un metaanálisis de 8 estudios randomizados (inhibidores de FTP, $n = 1$; inhibidores de MMP, $n = 3$; terapias anti-EGFR, $n = 2$; anticuerpos anti-VEGF, $n = 1$) analizó tres subgrupos: 1) población total ($n = 3.698$, 8 estudios); 2) GEM + terapias antidiana vs. GEM ($n = 3.216$; 4 estudios); y 3) terapias antidiana vs. GEM ($n = 482$, 2 estudios) (66). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP ni en la SG en los dos primeros subgrupos, mientras que los pacientes tratados sólo con terapias antidiana tuvieron peor SLP ($p < 0,001$) y peor SG (0,043) en comparación con GEM. El análisis de los ratios de riesgo relativo fue favorable para GEM en los tres subgrupos, alcanzando significación estadística en la población global ($p = 0,021$) y en el subgrupo de terapias antidiana vs. GEM ($p < 0,001$). Los autores concluyen que las terapias antidiana han fracasado, hasta ahora, en mejorar la evolución del CPA.

NUEVAS TERAPIAS DIRIGIDAS CONTRA OTRAS DIANAS CELULARES

La mayoría de los adenocarcinomas ductales pancreáticos tienen activación de la vía PI3K/AKT/mTOR y la inhibición de esta vía reduce la proliferación celular en tumores pancreáticos en modelos preclínicos. Everolimus (RAD001) es un inhibidor oral del mTOR que ha sido investigado en cáncer de páncreas metastático refractario a GEM, sin observarse ninguna respuesta y con una SLP de 1,9 meses (67) (Tabla III).

La unión del IGF-1o del IGF-2 al IGF-1R activa importantes señales intracelulares para el crecimiento y la supervivencia de tumores pancreáticos. El AMG 479 es un AcMo completamente humano contra IGF-R1, que ejerce su actividad antitumoral bloqueando la unión del ligando e induciendo una disminución de la regulación del receptor *in vivo*. En un modelo animal de xenoinjer-

tos de cáncer de páncreas, el bloqueo del IGF-R1 con AMG 479 inhibió la señalización AKT y aumentó los efectos antitumorales *in vivo* de la gemcitabina y el erlotinib (68). Actualmente, AMG 479 está siendo estudiado en varios tipos tumorales.

El Z-360 es un antagonista del receptor colecistoquinina-2 que inhibe el crecimiento de tumores pancreáticos y prolonga la supervivencia asociado a GEM en modelos preclínicos. En un estudio fase IB/IIA, randomizado, doble ciego, controlado con placebo en 33 pacientes con CPA no tratados previamente, se administró GEM + Z-360 (120 ó 240 mg v.o. bid) o GEM + placebo (69). No se observaron respuestas, aunque algunos pacientes tuvieron estabilización. La tolerancia fue buena. Está planeado realizar un estudio fase III para determinar si la combinación de GEM + Z-360 es superior a GEM sola en CPA.

Volociximab es un AcMo quimérico que inhibe la función de la integrina α -5 β -1, una proteína encontrada en las células endoteliales activadas. Datos preclínicos sugieren que volociximab tiene un efecto antitumoral directo. Los resultados preliminares del estudio fase II de GEM + volociximab de dos cohortes se presentó en ASCO GI 2008 (70). Asociado a GEM, 20 pacientes recibieron volociximab (10 mg/kg cada 14 días) (cohorte 1) o (15 mg/kg semanal x 4) (cohorte 2). La RR fue 5 y 10%, la tasa de estabilización 50 y 35% para las cohortes 1 y 2, respectivamente. Las toxicidades más frecuentes fueron náuseas (75%), estreñimiento (60%), diarrea (55%), dolor abdominal (50%) y embolismo pulmonar (20%).

COMENTARIOS FINALES Y CONCLUSIONES

En cáncer de páncreas avanzado, los fármacos anti-diana (BAY, marimastat, tipifarnib, cetuximab y bevacizumab) no han mejorado la eficacia de la gemcitabina

en los ensayos clínicos fase III aleatorizados llevados a cabo. La única excepción es el erlotinib, que ha conseguido un pequeño beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia, pero con relevancia clínica limitada. Las razones de este fracaso incluyen la posible falta de eficacia de los fármacos, la prisa por incorporar las terapias antidiana en estudios randomizados sin un extenso análisis previo de su actividad clínica y la inadecuada selección de pacientes.

Nuevos ensayos definirán la actividad de los fármacos antidiana en combinación con otros esquemas de quimioterapia (dobletes basados en GEM, regímenes sin GEM, tripletes, etc) y su valor en neo/adyuvancia. Se están investigando nuevos fármacos dirigidos contra otras dianas distintas de las metaloproteasas, el EGFR y el VEGF.

Se deben desarrollar estrategias separadas y estudios distintos para el cáncer de páncreas localmente avanzado y para el metastático.

Por último, es clave aumentar nuestro conocimiento de la biología molecular del cáncer de páncreas, las relaciones que existen entre las células tumorales, las células endoteliales y las células del estroma e identificar factores predictivos de respuesta que permitan una mejor selección de los pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Cristina Grávalos
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
Avda de Córdoba. s/n km 5,400. 28041 Madrid
e-mail: cgravalos@telefonica.net

BIBLIOGRAFÍA

- Rosewicz S, Wiedenman B. Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997; 349: 485-9.
- Sant M, Aareleid T, Berrino F, et al. EURO-CARE-3: Survival of cancer patients diagnosed 1990-94 – Results and commentary. *Ann Oncol* 2003; 14: 61-118 (suppl 5).
- Bendell JC. Latest data on the treatment of upper gastrointestinal cancers. *ASCO Educational Book* 2008; 184-90.
- Burris HA, Moore MJ, Andersen J III, 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.
- Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270-5.
- Oettle H, Richards DA, Ramanathan RK, et al. A randomized phase III study comparing gemcitabine + pemetrexed versus gemcitabine in patients with locally advanced and metastatic pancreas cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1639-45.
- 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: 3776-83.
- Abou Alfa GK, Letourneau R, Harker G, et al. A randomized phase III trial of DX-8951f (exatecan mesylate; DX) and gemcitabine (GEM) vs. Gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer (APC). *J Clin Oncol* 2006; 24: 4441-6.
- 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 (15): 3509-16.
- 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.

12. Ychou M, Desseigne F, Guimbaud R, et al. Randomized phase II trial comparing folfirinix [5FU/leucovorin (LV), irinotecan (I) and oxaliplatin (O)] vs gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA). First results of the ACCORD 11 trial. *J Clin Oncol* 2007;25: 18s (abstr 4516).
13. Isacoff WH, Bendetti JK, Barstis JJ, et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, leucovorin, mitomycin, and dipyridamole in locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma: SWOG S9700. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1665-9.
14. Boeck S, Hoehler T, Seipelt G, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) versus capecitabine plus gemcitabine (CapGem) versus gemcitabine plus oxaliplatin (mGemOx): final results of a multicenter randomized phase II trial in advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2008;19 (2): 340-7.
15. Burris III H, Rocha-Lima C. New therapeutic directions for advanced pancreatic cancer: Targeting the epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor pathways. *The Oncologist* 2008; 13: 289-98.
16. Talar-Wojnarowska R, Malecka-Panas E. Molecular pathogenesis of pancreatic adenocarcinoma: Potential clinical implications. *Med Sci Monit* 2006; 12: RA186-RA193.
17. Bramhall SR, Neoptolemos JP, Stamp GWH, et al. Imbalance of expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of the matrix metalloproteinases (TIMPs) in human pancreatic carcinoma. *J Pathol* 1997; 182: 347-55.
18. Brown PD, Giavazzi R. Matrix metalloproteinase inhibition: a review of anti-tumor activity. *Ann Oncol* 1995; 6: 967-74.
19. Moore MJ, Hamm J, Dancey J, et al. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3296-302.
20. 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.
21. 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.
22. Prendergast GC. Farnesyltransferase inhibitors define a role for RhoB in controlling neoplastic pathophysiology. *Histol Histopathol* 2001; 16: 269-75.
23. End DW, Smets G, Todd AV, et al. Characterization of the anti-tumor effects of the selective farnesyl protein transferase inhibitor R115777 in vivo and in vitro. *Cancer Res* 2001; 61: 131-7.
24. Patnaik A, Eckhardt E, Itzbicka E, et al. A phase I and pharmacokinetic (Pk) study of the farnesyltransferase inhibitor, R115777 in combination with gemcitabine (Gem). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 2a (abstr 5A).
25. 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.
26. Ueda S, Ogata S, Tsuda H, et al. The correlation between cytoplasmic overexpression of epidermal growth factor receptor and tumor aggressiveness: poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2004; 29: e1-e8.
27. Overholser JP, Prewett MC, Hooper AT, et al. Epidermal growth factor receptor blockade by antibody IMC-C225 inhibits growth of a human pancreatic carcinoma xenograft in nude mice. *Cancer* 2000; 89: 74-82.
28. Bruns CJ, Harbison MT, Davis DW, et al. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 plus gemcitabine results in regression of human pancreatic carcinoma growing orthotopically in nude mice by antiangiogenic mechanisms. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1936-48.
29. 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.
30. Philips PA, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C, et al. Phase III study of gemcitabine (G) plus cetuximab (C) versus gemcitabine in patients (pts) with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma (PC): SWOG S0205. *J Clin Oncol* 2007; 25: 18s (LBA 4509)
31. Kullmann F, Hollerbach S, Dollinger M, et al. Cetuximab plus gemcitabine/oxaliplatin (GEMOX CET) in 1st line metastatic pancreatic cancer. First results from a multicenter phase II study. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2007 (abstr 128).
32. Cascinu S, Berardi R, Siena S, et al. The impact of cetuximab on the gemcitabine/cisplatin combination in first-line treatment of EGFR-positive advanced pancreatic cancer (APC): A randomized phase II trial of GISCAD. *J Clin Oncol* 2007; 25: 18s (abstr 4544).
33. Burtneess BA, Powell M, Berlin J, et al. Phase II ECOG trial of irinotecan/docetaxel with or without cetuximab in metastatic pancreatic cancer: Updated survival and CA19-9 results. *J Clin Oncol* 2008; 26: 15s (abstr 4642).
34. Munter M, Timke C, Abdollahi A, et al. Final results of a phase II trial [PARC-Study ISRCTN56652283] for patients with primary inoperable locally advanced pancreatic cancer combining intensity modulated radiotherapy (IMRT) with cetuximab and gemcitabine. *J Clin Oncol* 2008; 26: 15s (abstr 4613).
35. Ng SSW, Tsao MS, Nicklee T, et al. Effects of the epidermal growth factor receptor inhibitor OSI-774, Tarceva, on downstream signaling pathways and apoptosis in human pancreatic adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther* 2002; 1: 777-83.
36. Moore JM, 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.
37. Oh D, Lee K, Lee K, et al. A phase II trial of erlotinib in combination with gemcitabine and capecitabine in previously untreated metastatic/recurrent pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 15s (abstr 4638).
38. Epelbaum R, Schnaider J, Gluzman A, et al. Erlotinib as a single-agent therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2007 (abstr 202).
39. Kulke MH, Blaszkowsky LS, Ryan DP, et al. Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4787-92.
40. Iannitti D, Dipetrillo T, Akerman P, et al. Erlotinib and chemoradiation followed by maintenance erlotinib for locally advanced pancreatic cancer: a phase I study. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 570-5.
41. Duffy A, Kortmansky J, Schwartz GK, et al. A phase I study of erlotinib in combination with gemcitabine and radiation in locally advanced, non-operable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19 (1): 86-91.
42. Carneiro BA, Brand RE, Fine E, et al. Phase I trial of fixed dose rate infusion gemcitabine with gefitinib in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer Invest* 2007; (5): 366-71.
43. Ignatiadis M, Polyzos A, Stathopoulos GP, et al. A multicenter phase II study of docetaxel in combination with gefitinib in gemcitabine-pretreated patients with advanced/metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 2006; 71 (3-4): 159-63.
44. Maurel J, Martin-Richard M, Conill C, et al. Phase I trial of gefitinib with concurrent radiotherapy and fixed 2-h gemcitabine infusion, in locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 66 (5): 1391-8.
45. Czito BG, Williett CG, Bendell JC, et al. Increased toxicity with gefitinib, capecitabine, and radiation therapy in pancreatic and rectal cancer: phase I trial results. *J Clin Oncol* 2006; 24: 656-62.
46. Safran H, Miner T, Resnick M, et al. Lapatinib/gemcitabine and lapatinib/gemcitabine/oxaliplatin: a phase I study for advanced pancreaticobiliary cancer. *Am J Clin Oncol* 2008; 2: 140-4.
47. Korc M. Pathways for aberrant angiogenesis in pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2003; 2: 8.
48. Wey J, Fan F, Gray M, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 promotes migration and invasion in pancreatic carcinoma cell lines. *Cancer* 2005; 104: 427-38.
49. Karayiannakis AJ, Bolanaki H, Syrigos KN, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels in pancreatic cancer patients correlate with advanced and metastatic disease and poor prognosis. *Cancer Lett* 2003; 194: 119-24.

50. Bockhorn M, Tsuzuki Y, Xu L, et al. Differential vascular and transcriptional responses to anti-vascular endothelial growth factor antibody in orthotopic human pancreatic cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4221-6.
51. 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: 8033-40.
52. Iyer RV, Yu J, Garrett R, et al. Multicenter phase II study of gemcitabine, capecitabine, and bevacizumab in patients with advanced pancreatic cancer (APC): final analysis of clinical and quality of life endpoints. *J Clin Oncol* 2008; 26: 15s (abstr 4616).
53. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients with advanced pancreatic cancer (PC): a preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80303. *J Clin Oncol* 2007; 25: 18s (abstr 4508).
54. Kim GP, Alberts SR, Oberg AL, et al. Phase II trial of bevacizumab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointestinal Cancers Symposium 2007* (abstr 169).
55. Starling N, Watkins D, Chau I, et al. A phase I study of a chemotherapy doublet (gemcitabine plus capecitabine [GemCap]), combined with a biologic doublet (bevacizumab plus erlotinib) in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma (PC): The TARGET Trial. *Gastrointestinal Cancers Symposium 2008* (abstr 141).
56. Crane CH, Ellis LM, Abbruzzese JL, et al. Phase I trial evaluating the safety of bevacizumab with concurrent radiotherapy and capecitabine in locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1145-51.
57. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine (gem) and bevacizumab (bev)-based chemoradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 15s (abstr 4630).
58. Moser AJ, Zeh HJ, Ramanathan RK, et al. Preoperative treatment of potentially-resectable pancreatic adenocarcinoma with fixed-dose rate gemcitabine (GEM), bevacizumab (BEV), and 30 Gy radiotherapy (RT). *J Clin Oncol* 2008; 26: 15s (abstr 4631).
59. Dragovich T, Laheru DA, Crowley JJ, et al. Phase II trial of vatalinib in patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma who failed gemcitabine therapy. *J Clin Oncol* 2008;26: 15s (abstr 4615).
60. Siu LL, Awada A, Takimoto CH, et al. Phase I trial of sorafenib and gemcitabine in advanced solid tumors with an expanded cohort in advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12 (1): 144-51.
61. Wallace JA, Locker G, Nattam S, et al. Sorafenib plus gemcitabine for advanced pancreatic cancer (PC): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *J Clin Oncol* 2007; 15: 18s (abstr 4608).
62. O'Reilly EM, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al. A phase II trial of sunitinib in previously-treated páncreas adenocarcinoma (PAC). CALGB 80603. *J Clin Oncol* 2008; 26: 15s (abstr 4515).
63. Kindler HL, Gangadhar T, Karrison T, et al. Final analysis of a randomized phase II study of bevacizumab (B) and gemcitabine (G) plus cetuximab (C) or erlotinib (E) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 2008; 26: 15s (abstr 4502).
64. Vervenne W, Bennouna J, Humblet Y, et al. A randomized, double-blind, placebo (P) controlled, multicenter phase III trial to evaluate the efficacy and safety of adding bevacizumab (B) to erlotinib (E) and gemcitabine (G) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 15s (abstr 4507).
65. Ko AH, Dito E, Schillinger B, et al. A phase II study of bevacizumab (BEV) plus erlotinib (ERL) in patients with gemcitabine (GEM)-refractory metastatic pancreatic cancer (MPC). *J Clin Oncol* 2008; 26: 15s (abstr 4516).
66. Milella M, Bria E, Cuppone F, et al. Current status of targeted agents (TA) in advanced pancreatic cancer (APC): meta-analysis of randomized clinical trials (RCT). *J Clin Oncol* 2008; 26: 15s (abstr 4637).
67. Wolpin BM, Hezel AF, Ryan DP, et al. Phase II study of RAD001 in previously treated patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 15s (abstr 4614).
68. Beltrán PJ, Mitchell P, Moody G, et al. Effect of AMG 479 on anti-tumor effects of gemcitabine and erlotinib against pancreatic carcinoma xenograft models. *J Clin Oncol* 2008; 26: 15s (abstr 4617).
69. Meyer T, Caplin M Palmer, et al. A phase IB/IIA multicentre, randomised, double-blind placebo controlled study to evaluate the safety and pharmacokinetics of Z-360 in subjects with unresectable advanced pancreatic cancer in combination with gemcitabine. *J Clin Oncol* 2008; 26: 15s (abstr 4636).
70. Evans T, Valle J, Berlin J, et al. Interim results from a phase II study of volociximab in combination with gemcitabine (GEM) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (MPC). *Gastrointestinal Cancers Symposium 2008* (abstr 142).