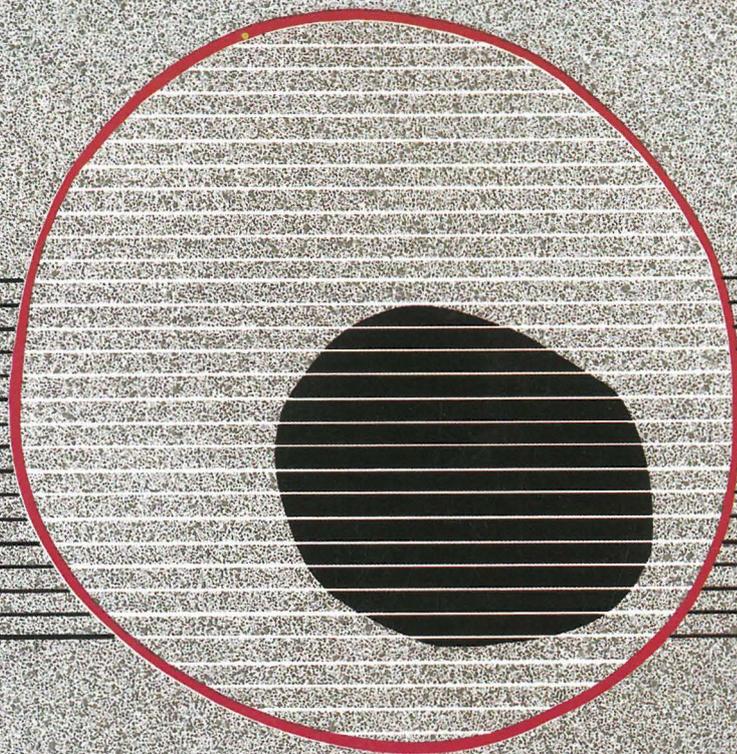


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE PÁNCREAS

VOL. 19, NUM. 1, 2005



ARÁN

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 19

NÚM. 1

Cáncer de páncreas. Epidemiología, historia natural y estadificación A. Duque Amusco, L. de la Cruz Merino	1
Marcadores tumorales en el cáncer de páncreas M. L. Maestro de las Casas, M. T. Sanz Casla, M. Vidaurreta Lázaro, M. Arroyo	6
Biología molecular del cáncer de páncreas exocrino J. L. Soto, V. M. Barberá, A. Carrato	12
Carcinoma de páncreas. Factores pronósticos R. Serrano Blanch, M. A. Gómez España, E. Aranda Aguilar	27
Cáncer de páncreas: oportunidades radioterápicas y actualización de resultados F. A. Calvo, J. L. García Sabrido, A. Calín Lorca, M. Gómez Espí, C. González San Segundo	34
Quimioterapia en el cáncer de páncreas A. Abad, J. L. Manzano, O. Etxaniz, A. Salvatierra	42

Cáncer de páncreas. Epidemiología, historia natural y estadificación

A. DUQUE AMUSCO, L. DE LA CRUZ MERINO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

RESUMEN

El carcinoma de páncreas continúa siendo uno de los mayores retos terapéuticos en oncología. La relativa inaccesibilidad del órgano, asociado a su elevada agresividad biológica, aún en fases iniciales, se relaciona con tasas de incidencia de esta enfermedad superponibles a las de mortalidad por año. En este artículo hacemos un repaso del conocimiento actual sobre aspectos epidemiológicos y de historia natural, incidiendo, asimismo, en nuevas aportaciones relevantes desde la biología molecular.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma. Páncreas. Epidemiología. Estadificación. Biología. Molecular.

ABSTRACT

The carcinoma of the pancreas keep meaning one of the major challenges in oncology. The relative inaccessibility of this organ plus its high biological aggressiveness, even in early stages, has to do with very similar rates of incidence and mortality per year. In this article we summarize the current knowledge about issues of epidemiology, natural history and new outstanding approaches of molecular biology.

KEY WORDS: Carcinoma. Páncreas. Epidemiology. Staging. Biology. Molecular.

CONSIDERACIONES GENERALES Y EPIDEMIOLOGÍA

El páncreas es un órgano situado en el retroperitoneo que cumple una doble función secretora, exo y endocrina. La mayor parte de esta glándula la constituyen acinos (80%) y ductos (15%), quedando un pequeño 1-2% de islotes de Langerhans, responsables de la fisiología endocrina pancreática; el resto del tejido lo completan vasos, nervios, linfáticos y estroma. La gran mayoría de los tumores malignos originados en el páncreas provienen de su porción exocrina y, en especial, de los ductos.

El carcinoma de páncreas representa una de las neoplasias más agresivas que se conocen; de ello nos da una idea la elevada mortalidad que ocasiona, casi superponible a sus tasas de incidencia, como ocurre con otros cánceres como el de hígado, esófago y, en menor medida, pulmón. La letalidad de esta neoplasia viene refrendada por el hecho de que, aún siendo diagnosticada en fases tempranas, con un tamaño no superior a 2 cm, la

supervivencia a 5 años es sólo del 20% y siempre que se haya practicado una intervención radical. En términos generales y sin hacer distinción de fases de la enfermedad, la supervivencia a 5 años está en torno al 1-2%.

En el año 2003 en EE.UU. se diagnosticaron 30.000 nuevos casos de cáncer de páncreas, habiéndose triplicado estas cifras en los últimos decenios también en Europa y Japón (1). La incidencia actual es de 8-10 casos por 100.000 habitantes, constituyendo la 4ª y 5ª causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres respectivamente. Curiosamente, en países del sur de Europa y cuenca mediterránea, como España, Grecia y Portugal, se han documentado tasas de mortalidad en hombres inferiores al resto de Europa (2). Este hecho, asociado a la menor tasa de incidencia encontrada en los países subdesarrollados, induce a pensar en determinantes de índole ambiental y sociocultural, hasta el momento desconocidos, responsables de estas diferencias.

ETIOLOGÍA

Aunque la causa fundamental sea desconocida se han podido identificar varios factores de riesgo para el desarrollo del carcinoma de páncreas. El principal de todos es el tabaco; se considera que aproximadamente el 30% de estos tumores son secundarios al hábito tabáquico (3). Esta relación se incrementa con el consumo total de cigarrillos al año y con la duración de este hábito, al igual que en otras neoplasias. Los carcinógenos del tabaco, en especial las nitrosaminas, son capaces de inducir tumores malignos pancreáticos en animales de experimentación (4).

Otros factores, tradicionalmente relacionados con el desarrollo del cáncer de páncreas, como el consumo excesivo de café y alcohol, no han llegado a ser confirmados como factores de riesgo por estudios epidemiológicos. La dieta también se ha estudiado en este ámbito, pese a que en experimentación animal una dieta rica en grasas y colesterol favorece la carcinogénesis del páncreas a través de la inducción de hiperplasias premalignas, esta asociación no ha podido concretarse en el ser humano. La *diabetes mellitus* es una condición también discutida; un meta-análisis de estudios realizados desde 1975 a 1994 concluye que el cáncer de páncreas acontece con mayor frecuencia en diabéticos de larga evolución (5). A esta conclusión llega otro ensayo de cohortes que, sin embargo, restringe este riesgo a diabéticos diagnosticados con más de 40 años y *diabetes mellitus* no insulino dependiente (6). En cualquier caso no se conoce a ciencia cierta si la diabetes es una manifestación temprana del carcinoma pancreático o bien un factor predisponente. Los estudios son contradictorios, si bien parece que la diabetes induce el crecimiento de la glándula en modelos animales. Algunos estudios han relacionado pancreatitis crónica con cáncer de páncreas; de hecho hasta un 5% de estos tumores puede deberse a pancreatitis crónica; pese a todo la magnitud de este riesgo no queda clara (7).

PREDISPOSICIÓN FAMILIAR

Se estima que de un 5 a un 8% de los carcinoma de páncreas se asocia a una predisposición familiar; este porcentaje es similar al que sufren los pacientes con carcinoma de colon y mama hereditarios (8). Los familiares en primer grado de pacientes con carcinoma de páncreas exocrino presentan un riesgo superior al de la población general de padecer esta neoplasia (RR = 3). Existen 3 patrones de agregación familiar:

1. Familias que presentan uno de los síndromes de cáncer conocidos:

Este grupo presenta asociación entre carcinoma de páncreas y otros tumores (Tabla I).

Hablaremos brevemente de algunos de ellos.

—Síndrome familiar de múltiples nevos displásicos y melanoma. Transmisión autosómica dominante. Este síndrome se asocia a mutaciones heredadas en el gen *INK4A* que codifica un regulador negativo del ciclo celular. En algunas familias con melanoma y/o nevos displásicos puede aparecer el carcinoma de páncreas exocrino (9).

—Cáncer de mama familiar-BRCA2. Transmisión

TABLA I

SÍNDROMES DE CÁNCER FAMILIAR ASOCIADOS A CÁNCER DE PÁNCREAS

Síndrome	Gen alterado
Síndrome familiar de múltiples nevos displásicos y melanoma	P16 <i>INK4</i> – 9p21
Cáncer de mama familiar	BRCA2- 13q12
Cáncer de colon familiar no asociado a poliposis o	MSH2- 2p15-16, MLH1- 3p21-22 PMS1- 2p31-33
Síndrome de Lynch II	PMS2- 7p21
Síndrome de Li-Fraumeni	p53- 17p13.1
Poliposis adenomatosa familiar	APC- 5q12-21
Ataxia-Telangiectasia	ATM- 11q22-23
Síndrome de Peutz-Jeghers	STK11- 19p13,3

autosómica dominante. Se relaciona con la aparición de cáncer de mama en varones y aumenta el riesgo de cáncer de páncreas con un RR de 3,5. La fracción de cáncer de páncreas atribuible a mutaciones heredadas en *BRCA2* depende de la prevalencia de los alelos asociados a esta enfermedad (10).

—Síndrome de Lynch II. Transmisión autosómica dominante. Mutaciones en los genes reparadores de errores del DNA (MMR, siglas en inglés), asociados a inestabilidad de microsátélites. Los principales tumores asociados son los de colon, páncreas, endometrio y estómago. La inestabilidad de microsátélites se presenta en menos del 5% de cánceres del páncreas exocrino (11).

2. Familias con asociación de cáncer de páncreas exocrino con otros tumores:

En estos pacientes la edad de aparición del carcinoma de páncreas es similar a la de los casos esporádicos. Los familiares de primer y segundo grado tienen mayor riesgo de padecer cáncer de mama, pulmón, colon y, obviamente, cáncer de páncreas, pero no se encuadran dentro de alguno de los síndromes de cáncer hereditario antes mencionados (12).

3. Familias que presentan agregación familiar de cáncer de páncreas exocrino exclusivamente:

—Pancreatitis crónica hereditaria. Herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta. Se manifiesta como episodios recurrentes de pancreatitis en al menos 2 generaciones de una misma familia, debutando habitualmente en la infancia o juventud. Se afectan por igual hombres y mujeres y se relaciona con los genes *PRSS1- 7q35* y con el inhibidor de la tripsina tipo I *SPINK1*. Este síndrome aumenta el riesgo de cáncer de páncreas exocrino con un RR de 62, comenzando a diagnosticarse a partir de los 40-50 años de edad y alcanzando un riesgo acumulativo del 30% a los 70 años (13). En estos casos el consumo de tabaco también incrementa el riesgo de desarrollar carcinoma de páncreas.

—Fibrosis quística y pancreatitis idiopática. Los portadores del genotipo *Fq sev/mild* tienen un riesgo incre-

mentado de padecer pancreatitis crónica idiopática, lo cual se ha relacionado con una mayor incidencia de cáncer del páncreas exocrino.

BIOLOGÍA MOLECULAR

En los últimos años el auge de la biología molecular está aportando datos nuevos para el conocimiento de los mecanismos íntimos involucrados en la génesis, desarrollo y resistencia a los tratamientos oncológicos específicos que presenta el cáncer de páncreas. El análisis citogenético del carcinoma pancreático ha logrado identificar alteraciones en forma de reordenamientos o pérdidas genéticas en los cromosomas 1p, 3p, 6q, 8p, 12p y 16q (14). No son infrecuentes pérdidas en los cromosomas 17 y 18 en las zonas donde se hallan los genes p53 y DCC (Tabla II).

TABLA II

REGIONES CROMOSÓMICAS ALTERADAS EN CÁNCER DE PÁNCREAS

<i>Localización</i>	
<i>Ganancias</i>	<i>Pérdidas</i>
3q	1p
5p	3p
7p	6p
8q22-ter	6q
12p-12cen	8p
17q	9p
19q12-13	10q
20q	12q
	13q
	17p
	18q
	21
	22q

PROTO-ONCOGENES

K-RAS

Mutaciones puntuales en el codón 12 del oncogén k-ras ocurren en el 75-90% de los carcinomas pancreáticos (15). Las proteínas ras son moléculas de 21kD que actúan como mediadoras de la transducción de señales de crecimiento y proliferación celular desde los receptores tirosina-quinasa hasta el núcleo; las proteínas ras son consideradas proteínas G, puesto que unen nucleótidos de guanina, especialmente guanosindifosfato (GDP) y guanointrifosfato (GTP). En condiciones normales, ras se encuentra en equilibrio entre la forma activa unida a GTP y la inactiva unida a GDP; el concurso de determinados factores de crecimiento hace que se incremente la concentración intracelular de ras activa, induciendo un cambio conformacional en la estructura proteica. Las formas mutadas de

ras pierden la facultad de hidrolizar GTP y permanecen siempre en su forma activa, favoreciendo la proliferación celular descontrolada. Se sugiere un papel de ras en la angiogénesis, toda vez que el gen ras activo influye en la expresión de factores angiogénicos como el VEGF.

Se propone que la mutación en K-ras en la carcinogénesis pancreática sea un acontecimiento temprano ya que dicha mutación se detecta en hiperplasias ductales con atipias (PanIN-1 y PanIN-2); asimismo puede objetivarse en la secreción pancreática mediante CPRE (16) y en plasma.

SRC

Src es una tirosina quinasa de membrana citoplasmática relacionada con la regulación del crecimiento, diferenciación y adhesión celular. Recientemente se ha comprobado que hasta un 70% de los carcinomas pancreáticos pueden sobreexpresar esta proteína (17). La activación de Src parece inducir el factor de crecimiento similar a insulina IGF-1, y el aumento de receptores de IGF-1 conduce a la activación constitutiva de Stat3. Por último, Stat3 se transfiere al núcleo y ejerce su acción proliferativa y antiapoptótica (18).

Hay datos que sugieren que el oncogén Src puede activar la transcripción de los factores AP-1 y Rel/NF-kappaB. Estos factores de transcripción pueden incrementar la síntesis de genes cuyos productos juegan un papel importante en la invasión tumoral, angiogénesis y potencial metastático.

FACTORES DE CRECIMIENTO

Las células pancreáticas expresan en su superficie una gran variedad de receptores para factores de crecimiento y sus ligandos, sugiriéndose que, gracias a estos receptores, las células tumorales son seleccionadas y alcanzan una ventaja de crecimiento frente al resto. Se ha comprobado en cultivos celulares que las células pancreáticas tumorales producen cantidades abundantes de TGF α , β , IGF-1 y PDGF. El factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se suele expresar en las células del páncreas exocrino; sin embargo, este se sobreexpresa en el 30-50% de los tumores pancreáticos y juega un importante papel en su crecimiento (19). El receptor cerbB2 puede hallarse sobreexpresado en un 15-20% de carcinomas pancreáticos.

GENES SUPRESORES DE TUMORES

SMAD4 (DPC4)

Componente importante de la ruta del factor transformador del crecimiento TGF β , habitualmente estimula la diferenciación y favorece la apoptosis. La pérdida de regulación de esta ruta conduce a una mayor proliferación celular. Smad4 presenta delección de manera homocigótica en el 40% de los carcinomas pancreáticos y se inactiva mediante pérdida de heterocigosidad o mutación puntual en 18q21 en otro 10% de casos, por tanto se halla inactivado en aproximadamente en el 50% de las ocasiones (20).

Habitualmente no se detecta en fases tempranas de la evolución tumoral (PanIN-1 y PanIN-2).

P53

El gen p53 es esencial en la fisiología celular. La proteína p53 es tetramérica, con un dominio de activación transcripcional y otro de unión a secuencias específicas de DNA que hace de p53 un factor de transcripción. La mayoría de las mutaciones puntuales en las células tumorales acontecen en el dominio central de unión al DNA.

Después de un daño en el DNA los niveles de la proteína p53 se incrementan debidos a cambios post-transcripcionales, induciendo la parada del ciclo celular y la entrada en apoptosis. Hasta el 70% de los carcinomas pancreáticos tienen una pérdida de función de p53; esta inactivación ocurre esencialmente por mutaciones puntuales y pérdidas de heterocigosidad en 17p13 (21). Los codones más comúnmente mutados son 135, 158-160, 175, 248, 273, 282 y 286. Habitualmente estas alteraciones no se detectan en fases iniciales, PanIN-1 y PanIN-2, comenzando a detectarse cuando hay mayor grado de displasia, en PanIN-3 y, sobre todo, en carcinomas invasivos (22).

P16

La proteína p16 pertenece a un subgrupo de inhibidores de ciclinas dependientes de kinasa (CDKI) entre las que se encuentran p 21, WAF1 y Cip1. p16 inhibe el complejo de ciclinas D1/CD K4 que habitualmente fosforila la proteína del retinoblastoma (Rb). La inactivación de p16 conduce a la hiperfosforilación de Rb, lo cual desemboca en un crecimiento celular desmedido. Esta inactivación en cáncer de páncreas acontece en casi el 100% de los casos, en un 40 por delección homocigota, en otro 40 por mutaciones puntuales y pérdida alélica y finalmente en un 20% debido a cambios epigenéticos consistentes en la hipermetilación del promotor (23). Estos cambios comienzan a detectarse en lesiones PanIN-2.

CLÍNICA E HISTORIA NATURAL

La ausencia de síntomas precoces, asociado a la inaccesibilidad del páncreas y la extrema agresividad de estos tumores, aún en fases precoces, hace que se diagnostiquen en la mayoría de las ocasiones cuando hay escasas posibilidades de tratamiento potencialmente curativo. La ictericia por obstrucción externa de la vía biliar puede presentarse al diagnóstico en un 50% de los casos aproximadamente, este síntoma en ocasiones puede darse en fases tempranas de la enfermedad. El dolor en cambio suele traducir una enfermedad, cuando menos, localmente avanzada ya que se debe a la infiltración de los plexos celiaco y/o mesentérico. De modo característico es un dolor sordo y constante situado en meso-epigastrio y espalda.

Otros síntomas comunes asociados son la astenia, anorexia y la pérdida de peso. Se han descrito cuadros depresivos, a veces como primera manifestación de la enfermedad, incluso con una anticipación de varios meses al resto de la sintomatología.

TABLA III

CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Definiciones TNM

Tumor primario (T)

TX: El tumor primario no puede evaluarse

T0: No hay evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma *in situ*

T1: Tumor limitado al páncreas de 2 cm o menos en su diámetro mayor

T2: Tumor limitado al páncreas de más de 2 cm en su dimensión mayor

T3: El tumor se extiende más allá del páncreas pero sin implicación alguna del tronco celiaco o la arteria mesentérica superior

T4: El tumor comprende el tronco celiaco o la arteria mesentérica superior (tumor primario irreseccable)

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse

N0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales

N1: Existe metástasis a los ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)

MX: La metástasis a distancia no puede evaluarse

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Existe metástasis a distancia

Agrupación por estadios del AJCC

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

Los signos asociados al carcinoma de páncreas tienen que ver con la pérdida o alteración de la fisiología pancreática: así, puede existir esteatorrea y malabsorción por insuficiencia pancreática exocrina e intolerancia glucídica o diabetes franca por alteración de la función del páncreas endocrino (24). No son infrecuentes las tromboflebitis migratorias, síndrome paraneoplásico asociado generalmente a neoplasias del cuerpo o la cola del páncreas.

El patrón de diseminación del carcinoma de páncreas es inicialmente por vía linfática a los ganglios locoregionales. Por vía hematogena, la diseminación más habitual es la hepática. La supervivencia de estos pacientes lógicamente guarda una estrecha relación con la extensión de la

enfermedad al diagnóstico. Se distinguen 3 categorías de enfermedad: resecable, localmente avanzada y metastásica. Los pacientes diagnosticados con enfermedad localmente avanzada presentan una supervivencia media de 6 a 10 meses frente a los 3-6 meses de los que se diagnostican cuando ya existen metástasis.

ESTADIFICACIÓN

Las clasificaciones por estadios de los tumores, en general, tienen implicaciones pronósticas. Por desgracia, en el cáncer de páncreas no se correlaciona ni siquiera con la situación real de la neoplasia. Es difícil establecerla a través de los estudios radiológicos y sería necesaria una alta definición de los mismos para evitar cirugías innecesarias.

La clasificación TNM, modificada en 2002, se recoge en la tabla III (25).

Desde un punto de vista práctico, quizás sea más útil la que ideó Hermreck en 1974. A pesar del tiempo transcurrido es más sencilla y de fácil aplicación (26) (Tabla IV).

TABLA IV

CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS QUIRÚRGICOS DEL CÁNCER DE PÁNCREAS (HERMRECK)

Estadio I	Tumores localizados en el parénquima pancreático, susceptibles de curación por cirugía
Estadio II	Tumores que invaden vasos mesentéricos, duodeno o tejidos peripancreáticos
Estadio III	Adenopatías regionales metastásicas
Estadio IV	Metástasis a distancia

CORRESPONDENCIA:

Antonio Duque Amusco
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen Macarena
Avda. Dr. Fedriani, 3
41071 Sevilla

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26.
- Fernández E, La Vecchia C, Porta M, et al. Trends in pancreatic cancer mortality in Europe, 1955-1989. *Int J Cancer* 1994; 57: 786.
- Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1510.
- Wang M, Abbruzzese JL, Friess H, et al. DNA adducts in human pancreatic tissues and their potential role in carcinogenesis. *Cancer Res* 1998; 58: 38.
- Everhart J, Wright. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 1605.
- Chow WH, Gridley G, Nyren O, et al. Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 930.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Lankish PG. Chronic pancreatitis and other risk factors for pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 673.
- Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, et al. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 80: 1830.
- 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.
- Goggins M, Schutte M, Lu J, et al. Germline BRCA2 gene mutations with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1996; 56: 5360.
- Lynch HT, Voorhees GJ, Lanspa SJ, et al. Pancreatic carcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a family study. *Br J Cancer* 1985; 52: 271.
- Lynch HT, Fitzsimmons ML, Smyrk TC, et al. Familial pancreatic cancer: clinicopathologic study of 18 nuclear families. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 54.
- Gates LK Jr, Ulrich CD II, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis. Gene defects and their implications. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 711.
- Johansson B, Bardi G, Heim S, et al. Nonrandom chromosomal rearrangements in pancreatic carcinomas. *Cancer* 1992; 69: 1674-81.
- Almoguera C, Shibata D, Forrester K, et al. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-k-ras genes. *Cell* 1988; 53: 549-54.
- Watanabe H, Sawabu N, Songur Y, Yamaguchi Y, Yamakawa O, et al. Detection of k-ras point mutations at codon 12 in pure pancreatic juice for the diagnosis of pancreatic cancer by PCR-RFLP analysis. *Pancreas* 1996; 12: 18-24.
- Flossman-Kast BB, Jehle PM, Hoeflich A, et al. Src stimulates insulin-like growth factor I (IGF-I) dependent cell proliferation by increasing IGF-I receptor number in human pancreatic carcinoma cells. *Cancer Res* 1998; 58: 3551-4.
- Turkson J, Bowman T, García R, et al. Stat3 activation by Src induces specific gene regulation and is required for cell transformation. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 2545-52.
- Bartho CM, Hall PA, Hughes CM, et al. Transforming growth factor alpha and epidermal growth factor in human pancreatic cancer. *J Pathol* 1991; 163: 111-6.
- Jonson T, Gorunova L, Dawiskiba S, et al. Molecular analyses of the 15q and 18q SMAD genes in pancreatic cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 24: 62-71.
- Sato Y, Nio Y, Song MM, et al. p53 protein expression as prognostic factor in human pancreatic cancer. *Anticancer Res* 1997; 17: 2779-88.
- Zhang SY, Ruggeri B, Agarwal P, et al. Immunohistochemical analysis of p53 expression in human pancreatic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 150-4.
- Naumann M, Savitskaia N, Eilert C, et al. Frequent codeletion of p16/MTS1 and p15/MTS2 and genetic alterations in p16/MTS1 in pancreatic tumors. *Gastroenterology* 1996; 110: 1215.
- Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, et al. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Surg* 1993; 159: 101.
- Exocrine pancreas. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002. p. 157-64.
- Hermreck AS, Thomas CY, Friesew SR. Importance of pathologic staging in the surgical management of adenocarcinoma of the exocrine pancreas. *Am J Surg* 1974; 127: 653-7.

Marcadores tumorales en el cáncer de páncreas

M. L. MAESTRO DE LAS CASAS, M. T. SANZ CASLA, M. VIDAURRETA LÁZARO, M. ARROYO

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

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

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

Los marcadores tisulares se expresan a nivel celular e incluyen genes específicos en el control del ciclo celular: oncogenes, genes supresores y genes reparadores. No son útiles ni en el diagnóstico ni en el seguimiento de la enfermedad, pero sí como factores pronóstico. Los avances en biología molecular están permitiendo conocer los eventos genéticos que originan y se acumulan durante la tumorigénesis pancreática, que incluyen alteraciones en el oncogén K-ras, en los genes supresores p16, p53 y DPC4 y la activación del enzima telomerasa.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Marcadores tumorales. Alteraciones genéticas. Páncreas.

INTRODUCCIÓN

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

Desde hace años la investigación oncológica se ha orientado en la detección de sustancias que puedan

ABSTRACT

The oncological research has been focused on detection of substances that can be used to characterise and differentiate tumoral cells from normal ones. The biological parameters available at laboratory for the diagnosis and follow-up of the pancreatic cancer patients can be considered secretion tumoral markers or tissular tumoral markers. The secretions ones have their main application in the patient's evolution follow-up and the tissular ones allow a biological tumoral characterisation.

The most used secretion marker in pancreatic cancer nowadays is CA 19.9. Its serial determinations are useful for the detection of tumoral recurrences and treatment evaluation.

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

KEY WORDS: Cancer. Tumor markers. Genetics alterations. Pancreas.

caracterizar y diferenciar las células tumorales de las células normales. La célula neoplásica se caracteriza por unos cambios morfológicos que, la mayoría de las veces, van acompañados de un cambio de la función celular. La detección de estos cambios podría percibirse por la eliminación de sustancias diferentes a las secretadas por una célula normal y la determinación de estas sustancias podría ser empleada para el diagnóstico del tumor. Esta definición corresponde al con-

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

MARCADORES TUMORALES DE SECRECIÓN

Los marcadores tumorales clásicos son macromoléculas, generalmente proteínas, con un componente lipídico o carbohidratado, que circulan por la sangre y/u otros fluidos orgánicos. Estas sustancias son producidas o inducidas por las células neoplásicas, que reflejan su crecimiento o actividad y que permiten conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno. De esta definición se desprende que cualquier determinación bioquímica que refleje alteraciones metabólicas relacionadas con la actividad duplicativa del tumor puede ser considerada como marcador tumoral. A efectos diagnósticos sería ideal que una célula tan sólo liberase a la sangre u otros fluidos orgánicos estas sustancias señalizadoras después de su transformación maligna y que su presencia sirviera para determinar el punto de origen de un tumor. Desgraciadamente, no existen los marcadores tumorales en sentido estricto, es decir, marcadores con una especificidad cercana al 100% (no demostrables en afecciones benignas o en personas sanas) y una sensibilidad del 100% (siempre presentes en los estadios más precoces del crecimiento tumoral).

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

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

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

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

CA 19.9

El anticuerpo monoclonal 1116-NS-19-9, obtenido después de inmunizar ratones con líneas celulares de

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

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

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

En el cáncer de páncreas, utilizando como punto de corte 37 U/ml, la sensibilidad de la técnica es del 81% y la especificidad del 90%, el valor predictivo positivo del 72,3% y el valor predictivo negativo del 95,8%. Si se aumenta el umbral a 1.000 U/ml, la especificidad en este carcinoma es del 99% (7). Si se utiliza como determinación en el diagnóstico precoz, el valor predictivo disminuye (8).

El CA 19.9 se asocia con el tamaño tumoral en el carcinoma pancreático, la sensibilidad aumenta en tumores mayores de 3 cm (9). También se relaciona con irreseccabilidad quirúrgica del tumor, de los pacientes que presentan niveles superiores a 1.000 U/ml sólo el 4% tienen cánceres resecables y el 96% irreseccables; por ello puede utilizarse como un criterio más en la irreseccabilidad del tumor. Sin embargo, no se asocia con la localización del cáncer; en los tumores de cabeza, cuerpo y cola de páncreas se obtienen sensibilidades similares (10).

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

MARCADORES TUMORALES TISULARES

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

Los marcadores tumorales tisulares no circulan en sangre; estos se expresan a nivel celular. No son útiles ni en el diagnóstico ni en el seguimiento de la enfermedad, pero sí como factores pronóstico y como indicadores de una determinada terapéutica.

Las células malignas se caracterizan por la acumulación de alteraciones en genes específicos en el control

del ciclo celular. Los protooncogenes activan el crecimiento celular, mientras que los genes supresores lo inhiben. Cuando se alteran, los protooncogenes pueden convertirse en oncogenes capaces de dirigir una multiplicación desenfrenada. Las mutaciones pueden hacer que el protooncogén produzca un exceso de proteína estimuladora de crecimiento o una forma hiperactiva de esta. Los genes supresores, por el contrario, contribuyen al cáncer cuando las mutaciones los anulan funcionalmente. La falta de proteína supresora funcional priva a la célula del freno que impide el crecimiento desmesurado.

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

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

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

ONCOGENES

Oncogén K-ras

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

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

En el 85-90% de los tumores pancreáticos se observa mutación puntual de K-ras en etapas tempranas de la carcinogénesis. En un principio se propuso la detección de estas mutaciones en el jugo pancreático o duodenal para el diagnóstico precoz del cáncer de páncreas (13), aunque posteriormente se comprobó que estas también pueden observarse en patología pancreática benigna,

incluida la pancreatitis crónica (14). Recientemente, Kawesha y cols. han relacionado las mutaciones de K-ras en el adenocarcinoma de páncreas con el pronóstico de la enfermedad, aunque han observado que mutaciones específicas del oncogén pueden asociarse con un peor pronóstico (15).

Algunos autores han relacionado las alteraciones de K-ras en el cáncer de páncreas con el tamaño tumoral, ploidía, proliferación celular y grado de diferenciación celular (16,17).

Receptores tirosín kinasa

La familia de receptores tirosín kinasa erbB incluye erbB1, erbB2 (HER2/neu), erbB3 y erbB4. Cuando se une el ligando a estos receptores, su activación implica la transfosforilación de los residuos de tirosina por la actividad tirosín kinasa intrínseca. La generación de la cascada de señales subsiguiente regula la proliferación y diferenciación celular (18).

La implicación de los oncogenes que codifican los receptores tirosín kinasa y sus ligandos ocurre en etapas iniciales de la carcinogénesis pancreática (19).

El protooncogén c-erbB-1 codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que, en el tejido pancreático normal, se detecta en los islotes de Langerhans. La sobreexpresión de erbB1 y su ligando se observa en el 95% de los carcinomas de páncreas y se relaciona con un pronóstico adverso (20).

El protooncogén c-erbB-2 (HER2/neu) está localizada en el cromosoma 17q23 y codifica una proteína transmembrana de 185 kD con un dominio intracelular tirosín-kinasa y un dominio extracelular que puede unirse al factor de crecimiento (21). La amplificación de este oncogén se observa en el 20% de los adenocarcinomas de páncreas. La alteración de erbB2/neu se asocia con tumores de páncreas bien diferenciados y con lesiones no invasivas intraductales, sugiriendo que la implicación de este oncogén se produce en etapas iniciales de la tumorigénesis (19). Lei y cols. relacionaron la sobreexpresión de p185 con un peor pronóstico en estos pacientes (22).

GENES SUPRESORES

Gen supresor p16

El gen p16, localizado en el cromosoma 9p21, ha sido identificado como un inhibidor ciclín-kinasa dependiente y puede frenar el ciclo tumoral como un gen supresor (23). Está formado por 3 exones y codifica una proteína de 16 kDa, que inhibe el complejo ciclín-kinasa D1-CDK4/6 responsable de la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb); de esta forma se frena el ciclo celular en la fase G1, al menos en las células con Rb funcional (24).

Las alteraciones genéticas de la región 9p21 son frecuentes en el cáncer humano (25). Se han descrito distintos mecanismos en la inactivación del gen: delección,

metilación de la región promotora, mutaciones puntuales (generalmente sin sentido) y mutaciones del marco de lectura, con una incidencia variable dependiendo del tipo de tumor (26,27). El gen supresor p16 se ha observado inactivado en el 95% de los tumores de páncreas, en las etapas más tardías de la carcinogénesis (28). Gerdes y cols. identificaron una mayor frecuencia de alteraciones en p16 en los pacientes con cáncer de páncreas que presentaban una menor supervivencia (29).

Gen supresor p53

El gen p53 se localiza en el cromosoma 17p13 sintetiza una fosfoproteína de un peso molecular de 53 kD, tiene 20 kb y presenta 11 exones (30).

El gen supresor p53 actúa en el control del ciclo celular, en la reparación del DNA, apoptosis, diferenciación celular, fase de senescencia celular y angiogénesis. La principal función de p53 es preservar la integridad del genoma. En las células con mutaciones en el gen p53 o en ausencia de este, la replicación del DNA prosigue en presencia de un daño genómico y se generan clones de células genéticamente aberrantes. La mayoría de las alteraciones genéticas en p53 son adquiridas a lo largo de la vida. En una minoría de los cánceres el defecto genético es hereditario, se trata del síndrome de Li-Fraumeni.

Cuando se produce daño en el DNA celular aumentan los niveles de p53, que conllevan un incremento de la expresión de las proteínas p21 y Gadd45, encargadas de evitar la división de la célula hasta que el daño en el DNA haya sido reparado, y así impedir la generación de células hijas con mutaciones. Si el daño en el DNA es excesivo, imposible de reparar, puede que el aumento también exagerado de los niveles de p53 determine la inducción del gen bax y la represión paralela del gen bcl-2, con el resultado final de apoptosis. Con ello, aunque muere la célula dañada, se evita la aparición de células hijas gravemente mutadas (31).

Las mutaciones en este gen se observan frecuentemente en los carcinomas pancreáticos (40-70%), siendo un evento tardío en la tumorigénesis (32,33). La mayoría de las mutaciones puntuales en los carcinomas pancreáticos afectan a posiciones G: C y frecuentemente se localizan en el dominio de unión al DNA, en los exones 5-8.

Las mutaciones en este gen se asocian con alteraciones de K-ras, sugiriendo un papel cooperativo en la tumorigénesis entre ambas alteraciones (34).

Gen supresor DPC4

El gen DPC4 (*deleted in pancreatic cancer locus 4*) se localiza en el cromosoma 18q21.1, está formado por 11 exones y codifica la proteína Smad4 implicada en la vía de señales de la familia del TGF β , que promueve la diferenciación y el crecimiento celular (35).

El gen DPC4 está inactivado en el 55% de los adenocarcinomas de páncreas y es un evento tardío en la car-

cinogénesis (36). Se han detectado mutaciones en los codones 8, 9, 10 y 11.

ACTIVIDAD TELOMERASA

Los telómeros son segmentos especializados de DNA altamente repetitivo que se encuentran en los extremos de los cromosomas. Están constituidos por repeticiones en tándem de una secuencia rica en guanina de seis nucleótidos (TTAGGG) con una longitud de 2-20 kb. Los telómeros protegen el final del cromosoma frente a la degradación y favorecen la unión de las enzimas reparadoras a los extremos del DNA. Antes de la división celular, la célula duplica su DNA incluida la secuencia de bases que constituyen el telómero. La edad mitótica de las células es directamente proporcional a la extensión de sus telómeros. Cada vez que el DNA se duplica la extensión del telómero se acorta de 40 a 200 pares de bases hasta llegar a una longitud mínima crítica que coincide con el final del ciclo celular y la senescencia o envejecimiento natural (37,38).

La enzima telomerasa es capaz de restaurar la secuencia del telómero y, por tanto, prolongar la vida de la célula, manteniendo su capacidad de multiplicación y su inmortalidad. La telomerasa es una ribonucleoproteína (compuesta por RNA y proteínas) que se encuentra constituida por tres subunidades: hTR, TP 1 y hTERT (39).

La telomerasa es muy activa en células fetales, que mantienen un alto nivel de proliferación, pero muy poco en células de tejidos adultos. Se ha observado que las células tumorales expresan niveles elevados de telomerasa, por lo que su activación puede suponer un crecimiento celular anormal y su inhibición podría suponer una nueva terapéutica contra el cáncer. Aunque por sí sola no causa transformación de células normales en cancerosas, la actividad de la telomerasa aumenta el número de divisiones celulares existiendo una mayor probabilidad de producirse una acumulación de alteraciones genéticas contribuyendo al proceso de tumorigénesis con mutaciones en oncogenes como ras y genes supresores p53 y Rb (40).

Se ha detectado actividad telomerasa en el 95-100% de los carcinomas de páncreas y en ninguno de los tumores pancreáticos benignos analizados. Esto sugiere que la telomerasa puede participar en el origen de estos tumores (41).

PROTEINASAS ASOCIADAS A TUMOR

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

Metaloproteasas de la matriz

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

Bramhall y cols. observaron sobreexpresión de las MMP-2 y MMP-3 e inhibición del TIMP-1 en el fenotipo más agresivo del carcinoma pancreático (42).

Activador de la urokinasa del plasminógeno

La activación de la plasmina a partir del plasminógeno es un paso crucial en la degradación de la matriz extracelular. La activación del plasminógeno se inicia por el activador de la urokinasa del plasminógeno (uPA) y el activador tisular del plasminógeno (tPA). La plasmina degrada la fibrina y distintos componentes de la matriz extracelular y, además, activa ciertas procoplasminas como la MMP1 y la MMP3. El uPA y la plasmina también activan diversos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento hepatocitario, TGF β y el factor de crecimiento de fibroblastos. El resultado es una mayor proliferación celular y la proteólisis de la matriz extracelular, que facilita la invasión y la metastatización de las células tumorales (43). Cantero y cols. observaron expresión de uPA en el 78% de los carcinomas de páncreas y su asociación con un peor pronóstico de estos pacientes (44).

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

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

CONCLUSIONES

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

CORRESPONDENCIA:
M^a Luisa Maestro de las Casas
Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Clínico San Carlos
C/ Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: mmaestro@hcsc.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Koprowski H, Herlyn N, Steplewski Z, Sears HF. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science* 1981; 212: 53-5.
2. Magnani JL, Steplewski K, Koprowski H, Ginsburg V. Identification of the gastrointestinal and pancreatic cancer-associated antigen detected by monoclonal antibody 19-9 in the sera of patients as a mucin. *Cancer Res* 1983; 43: 5489-92.
3. Itzkowitz SH, Yuan M, Fukushi Y, Lee H, Shi ZR, Zurawski V, et al. Immunohistochemical comparison of Le a monosialosyl Le A (CA 19.9), and disialosyl Le a antigens in human colorectal and pancreatic tissues. *Cancer Res* 1988; 48: 3834-42.
4. Atkinson BF, Ernst CS, Herlyn M, Steplewski Z, Sears HF, Koprowski H. Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay. *Cancer Res* 1982; 42: 4820-3.
5. Schmiegel WH, Kriker C, Eberl W, Arndt R, Classen M, Greten H, et al. Monoclonal antibody defines CA 19.9 in pancreatic juices and sera. *Gut* 1985; 26: 456-60.
6. Andriulli A, Gindro T, Piantino P, Farini R, Cavallini G, Piazzini L, et al. Prospective evaluation of the diagnostic efficacy of CA 19.9 assay as a marker for gastrointestinal cancers. *Digestion* 1986; 33: 26-33.
7. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19.9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 350-5.
8. Frebourg T, Bercoff E, Manchon N, Senant J, Basuyau JP, Breton P, et al. The evaluation of CA 19.9 antigen level on the early detection of pancreatic cancer. *Cancer* 1988; 62: 2287-90.
9. Sakahara H, Endo K, Nakajima K, Nakashima T, Koizumi M, Ohta H, et al. Serum CA 19.9 concentrations and computed tomography findings in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1986; 57: 1324-6.

10. Wang TH, Lin JW, Chen DS, Sheu JC, Sung JL. Noninvasive diagnosis of advanced pancreatic cancer by real-time ultrasonography, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19.9. *Pancreas* 1986; 1: 219-23.
11. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer, a randomised trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-13.
12. Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989; 49: 4682-9.
13. Uehara H, Nakaizumi A, Tatsuta M, Baba M, Takenaka A, Uedo N, et al. Diagnosis of pancreatic cancer by detecting telomerase activity in pancreatic juice: comparison with K-ras mutations. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2513-8.
14. Caldas C, Hahn SA, Hruban RH, Redston MS, Yeo CJ, Kern SE. Detection of K-ras mutations in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia. *Cancer Res* 1994; 54: 3568-73.
15. Kawesha A, Ghaneh P, Andren-Sandberg A, Ograed D, Skar R, Dawiskiba S, et al. K-ras oncogene subtype mutations are associated with survival but not expression of p53, p16 (INK4A), p21 (WAF-1), cyclin D1, erbB-2 and erbB-3 in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2000; 89: 469-74.
16. Motojima K, Urano T, Nagata Y, Shiku H, Tsunoda T, Kanezatsu T. Mutations in the Kirsten-ras oncogene are common but lackcorrelation with prognosis and tumor stage in human pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1784-8.
17. Schaeffer BK, Glasner S, Kuhlmann E, Myles JL, Longnecker DS. Mutated c-K-ras in small pancreatic adenocarcinomas. *Pancreas* 1994; 9: 161-5.
18. Roskoski RJ. The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319: 1-11.
19. Cowgill SM, Muscarella P. The genetics of pancreatic cancer. *Am J Surg* 2003; 186: 279-86.
20. Uegaki K, Nio Y, Inoue Y, Minari Y, Sato Y, Song NM, et al. Clinicopathological significance of epidermal growth factor and its receptor in human pancreatic cancer. *Anticancer Res* 1997; 17: 3841-7.
21. Douall WC, Qian X, Peterson NC, Miller MJ, Samanta A, Greene MI. The neu-oncogene: signal transduction pathways, transformation mechanisms and evolving therapies. *Oncogene* 1994; 9: 2109-23.
22. Lei SZ, Appert H, Nakata B, Domenico D, Kim H, Howard H. Overexpression of her2/neu oncogene in pancreatic cancer correlates with shortened survival. *Int J Pancreatol* 1995; 17: 15-21.
23. Liggett WH, Sidransky D. Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1197-206.
24. Serrano M, Hannon GJ, Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature* 1993; 366: 704-7.
25. Nobori P, Miura K, Wu DJ, Lois A, Takabayashi K, Carson DA. Deletions of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature* 1994; 368: 753-6.
26. Herman JG, Merlo A, Mao L, Lapidus RG, Issa JP, Davidson NE, et al. Inactivation of the CDKN2/p16/MTS1 gene is frequently associated with aberrant DNA methylation in all common human cancers. *Cancer Res* 1995; 55: 4525-30.
27. Sanz-Casla MT, Maestro ML, del Barco V, Zanna I, Moreno J, Vidaurreta M, et al. Loss of heterozygosity and methylation of p16 in renal cell carcinoma. *Urol Res* 2003; 31: 159-62.
28. Schute M, Hruban RH, Geradts J, Maynard R, Hilgers W, Rabindran SK, et al. Abrogation of the Rb/p16 tumor/suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1997; 57: 3126-30.
29. Gerdes B, Ramaswamy A, Ziegler A, Lang SA, Kersting M, Baumann R, et al. p16INK4a is a prognostic marker in resected ductal pancreatic cancer: an analysis of p16INK4a, p53, MDM2, and Rb. *Ann Surg* 2002; 253: 51-9.
30. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4855-78.
31. Muñoz A. *Cáncer. Genes y nuevas terapias*. Madrid: Ed. Hélice, 1997.
32. Scarpa A, Capelli P, Mukai K, Zamboni G, Oda T, Iacono C, et al. Pancreatic adenocarcinomas frequently show p53 gene mutations. *Am J Pathol* 1993; 142: 1534-43.
33. Casey G, Yamanaka Y, Friess H, Kobrin MS, López ME, Buchler M, et al. p53 mutations are common in pancreatic cancer and are absent in chronic pancreatitis. *Cancer Lett* 1993; 69: 151-60.
34. Pellegata NS, Sessa F, Renault B, Bonato M, Leone BE, Solcia E, et al. K-ras and p53 gene mutations in pancreatic cancer: ductal and nonductal tumors progress through different genetic lesions. *Cancer Res* 1994; 54: 1556-60.
35. de Winter JP, Roelen BAJ, ten Dijke P, van den Eijnden-van Raaij AJM. DPC4 (SMAD4) mediates transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) induced growth inhibition and transcriptional response in breast tumour cells. *Oncogene* 1997; 14: 1891-9.
36. Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, Moskaluk CA, da Costa LT, Rozenblum E, et al. DPC4, a candidate tumor-suppressor gene at 18q21.1. *Science* 1996; 271: 350-3.
37. de Lange T. Activation of telomerase in a human tumor. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 2882-5.
38. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266: 2011-5.
39. Kanaya T, Kyo S, Takakura M, Ito H, Namiki M, Inone M. hTERT is a critical determinant of telomerase activity in renal-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 78: 539-43.
40. Hiyama K, Ishioka S, Shirota Y, Inai K, Hiyama E, Murakami I, et al. Alterations in telomeric repeat length in lung cancer are associated with loss of heterozygosity in p53 and Rb. *Oncogene* 1995; 10: 937-44.
41. Hiyama E, Kodama T, Shinbara K, Iwao T, Itoh M, Hiyama K, et al. Telomerase activity is detected in pancreatic cancer but not in benign tumors. *Cancer Res* 1997; 57: 326-31.
42. Bramhall SR, Neoptolemos JP, Stamp GWH, Lemoine NR. 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.
43. Lim YT, Sugiura Y, Laug WE, Sun B, García A, DeClerk YA. Independent regulation of matrix metalloproteinase and plasminogen activators in human fibrosarcoma cells. *J Cell Phys* 1996; 167: 333-40.
44. Cantero D, Friess H, Deflorin J, Zimmermann A, Brundler MA, Riesle E, et al. Enhanced expression of urokinase plasminogen activator and its receptor in pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 1997; 75: 388-95.

Biología molecular del cáncer de páncreas exocrino

J. L. SOTO, V. M. BARBERÁ, A. CARRATO

Servicio Oncología Médica y Laboratorio de Oncología Molecular. Hospital Universitario de Elche. Instituto de Biología Molecular y Celular. Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante

RESUMEN

El cáncer de páncreas es una de las neoplasias con peor pronóstico. Los tratamientos convencionales tienen un escaso impacto en el curso de la enfermedad. La investigación a nivel molecular, tanto en las formas esporádicas como hereditarias del cáncer de páncreas exocrino, ha generado avances importantes en el conocimiento de la biología de la enfermedad. La disponibilidad de modelos de estudio, tanto *in vitro* como *in vivo*, permite la realización de estudios fisiopatológicos en este tumor. Como consecuencia, se han identificado nuevas dianas terapéuticas moleculares que están en fase de desarrollo. Estrategias de terapia génica, tratamiento con agentes antiangiogénicos, inmunoterapia e inhibición de vías de transducción de señales están ya en etapas avanzadas de investigación. En esta revisión se actualizan los aspectos relacionados con el conocimiento de la biología molecular en el cáncer de páncreas exocrino y su aplicabilidad en la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de páncreas. Biología molecular. Alteraciones genéticas. Terapia molecular.

ABSTRACT

*Exocrine pancreatic cancer remains as one of the deadliest cancers. Conventional treatments have little impact on disease outcome. Molecular research on both sporadic and inherited forms of pancreatic cancer, has yielded important advances in the understanding of the disease at the molecular level. The availability of *in vitro* and *in vivo* models allows the design of pathophysiologic studies in this tumour. As a consequence, new molecular therapeutic targets have been identified. Gene therapy, antiangiogenic treatments, immunotherapy, and signal-transduction inhibition are in preclinical development. This review presents an update of molecular biology aspects and their potential applications in the daily clinical practice.*

KEY WORDS: *Pancreatic cancer. Molecular biology. Genetic alterations. Molecular therapy.*

ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

El cáncer de páncreas exocrino es una de las neoplasias con peor pronóstico. Sus tasas de incidencia y mortalidad son similares. La supervivencia global a los 5 años, inferior al 3%, le sitúa como la quinta causa de muerte por cáncer en los países industrializados. Desde mediados del siglo pasado la incidencia ha ido en aumento. Dentro de la Unión Europea, España es uno de los países que presenta una tasa de incidencia y mortalidad más bajas, alrededor de 5 por 100.000 habitantes y año, en comparación con otros países como Austria o Finlandia con tasas hasta dos veces superiores (1).

El nefasto pronóstico de esta patología es consecuencia

de diversos factores como son: a) el avanzado estado en el que se diagnostica el tumor debido a la ausencia de síntomas específicos en etapas iniciales. Las primeras manifestaciones clínicas suelen ser las derivadas de la invasión y obstrucción de estructuras vecinas, como el árbol biliar, causando ictericia, o el duodeno provocando náuseas y vómitos. El dolor abdominal es un síntoma común dentro de este cuadro inespecífico y es el resultado de la invasión de estructuras nerviosas, plexo esplénico, o del retroperitoneo. Todos estos hechos son característicos de un estado avanzado de la enfermedad, generalmente irsecable, desde el punto de vista quirúrgico; b) la ausencia de tratamientos eficaces. Actualmente el único tratamiento que ofrece posibilidades curativas es la cirugía, pero sólo en un

10-20% de los pacientes el tumor parece estar localizado y es factible su resección, con intención curativa, en el momento del diagnóstico (2). De este grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente, sólo un pequeño número sobrevivirá a los 5 años; y c) sus características biológicas, como la rica vascularización tanto linfática como sanguínea del páncrea, facilita la rápida diseminación de las células tumorales, preferentemente al hígado, ganglios linfáticos y pulmones. Por otra parte, y debido a la propia naturaleza y fisiología de este órgano, las células del adenocarcinoma de páncreas (ACP) son muy quimio y radiorresistentes.

La creciente tasa de incidencia de este tumor observada en las últimas décadas, en parte explicable por la mejora en las técnicas diagnósticas, constituye un aspecto preocupante, ya que los conocimientos sobre los factores asociados a su etiología son muy limitados. Como en muchos de los carcinomas, su incidencia aumenta con la edad. La mayoría de casos aparecen entre la séptima y la octava década de la vida y es muy poco frecuente antes de los 40 años. De entre los factores ambientales y hábitos de vida que contribuyen a la carcinogénesis de esta neoplasia, el único factor claramente establecido es el consumo activo de tabaco. Los fumadores presentan hasta el doble de riesgo de padecer un ACP. No se ha observado una relación dosis-respuesta, por lo que puede sugerirse que el tabaco juegue un papel en etapas tardías de la carcinogénesis pancreática (3).

Otros factores de riesgo como ciertas exposiciones ocupacionales, determinadas patologías pancreáticas, como la pancreatitis crónica y la diabetes, factores dietéticos, consumo de alcohol y café no están claramente establecidos.

CARACTERÍSTICAS ANÁTOMO-PATOLÓGICAS

Dentro de los ACP el adenocarcinoma de células ductales comprende aproximadamente el 90% de todas las neoplasias pancreáticas. El resto de tumores epiteliales que se originan en el componente exocrino, como el carcinoma de células acinares o los tumores intraductales papilares mucinosos, entre otros, constituyen un grupo heterogéneo con distintas características clínico-patológicas y pronóstico. Dado que el adenocarcinoma ductal es el tipo histológico más frecuente, y siempre que no se indique lo contrario, es al que haremos referencia en esta revisión cuando hablemos de ACP.

La mayor parte de estos tumores se localizan, en el momento del diagnóstico, en la cabeza del páncreas (60%) y los restantes en el cuerpo (13%) y la cola (5%) o infiltrando de forma difusa la glándula (21%) (4). Al microscopio el ACP muestra células neoplásicas con estructura glandular, infiltrando un denso estroma reactivo, no tumoral, junto con células inflamatorias. Esta reacción desmoplásica es característica de este tumor, así como la temprana invasión perineural y vascular, de estructuras adyacentes y metástasis en ganglios linfáticos regionales. Todo ello facilita su diseminación a distancia.

En el año 2001 se realizó una revisión y estandarización de la nomenclatura empleada para la designación de las lesiones precursoras de los ductos pancreáticos durante su transformación. Estas lesiones se denominan

genéricamente PanIN (*Pancreatic Intraepithelial Neoplasia*) y se clasifican en PanIN 1A, PanIN 1B, PanIN 2 y PanIN 3 (5).

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

ALTERACIONES GENÉTICAS SOMÁTICAS

Son las que ocurren en una célula somática y que sólo afectan a su descendencia, permaneciendo libre de ellas el resto de las células del organismo. El desarrollo y progresión del ACP esporádico implica lesiones genéticas y cambios a nivel epigenético, que producen activación o sobreexpresión de oncogenes con efecto, en general, dominante; y pérdida de función o silenciamiento transcripcional de genes supresores de tumores con efecto, normalmente recesivo. El resultado global de estos cambios es la alteración o desequilibrio de procesos fundamentales para la célula, como son, entre otros, el control de la proliferación celular, la regulación (positiva o negativa) de la apoptosis y el control de la calidad del material genético y reparación del ADN. Estas alteraciones genéticas las podemos dividir en tres categorías: a) alteraciones en genes específicos; b) alteraciones cromosómicas; y c) alteraciones epigenéticas.

ALTERACIONES EN GENES ESPECÍFICOS

Son las mutaciones que afectan a un *locus* concreto y que contribuyen a la transformación o progresión neoplásica. Los principales genes en los que se han descrito alteraciones en el ACP son: K-ras, TP53, CDKN2A y Smad4 (6-8) (Tabla I).

TABLA I

ALTERACIÓN EN ONCOGENES Y GENES SUPRESORES DE TUMOR EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO

<i>Oncogenes</i>	<i>Localización cromosómica</i>	<i>Frecuencia alteración (%)</i>
K-ras	12p	55-90
AKT2	19q	10-20
MYB	6q	10
<i>Supresores de tumor</i>		
TP53	17p	31-70
CDK2NA	9p	27-98
CDK2NB	9p	27-48
SMAD4	18q	50-55
FHIT	3p	66-70
RB1	13q	0-10
BRCA2	13q	7-10
MAP2K4	17p	4

K-ras

El proto-oncogen *K-ras* es uno de los miembros de la familia de genes *ras* humanos (*K-ras*, *H-ras* y *N-ras*) que codifican proteínas con actividad guanosin trifosfatasa (GTPasa) y que oscilan entre un estado inactivo (unidas a GDP) y otro activo (unidas a GTP). *K-ras* codifica la síntesis de una proteína de 21 Kd que se localiza en la parte interna de la membrana celular y participa en la respuesta a señales mitogénicas extracelulares, como factores de crecimiento, que inducen proliferación celular a través de la vía MAP quinasas, que transmite la señal hasta el núcleo donde se ejecuta el programa de transcripción génica apropiado.

Las mutaciones puntuales en los codones 12, 13 y 61 de las proteínas *ras* determinan su activación permanente. En el ACP sólo se han descrito mutaciones en el gen *K-ras* y la mayoría de ellas en el codon 12. El análisis de cambios de nucleótidos en el codon 12 revela la heterogeneidad de estas mutaciones (9), posiblemente debida a la acción de diferentes agentes mutagénicos (10,11).

En las series de tumores publicadas se describe una prevalencia de mutaciones en el gen *K-ras* que oscila entre el 55 y el 100% de los casos (12-20). Las mutaciones en el oncogen *K-ras* son un acontecimiento precoz en la progresión tumoral en el páncreas.

El PANK-Ras II, un estudio español de epidemiología molecular del ACP, prospectivo y multicéntrico en el que participamos, reveló una prevalencia del 75% de mutaciones en *K-ras* en 121 casos analizados, hallándose también una asociación entre mutaciones y consumo de café, así como mutaciones en *K-ras* y exposición a organoclorados (10,11).

TP53

El gen supresor de tumores *TP53* se localiza en la región cromosómica 17p13 y codifica para la síntesis de una fosfoproteína nuclear de 53 Kda (*p53*) que actúa como factor de transcripción. La proteína *p53* tiene una vida media muy corta, por lo que en las células normales se encuentra en niveles muy bajos. Cuando se produce daño en el ADN u otras situaciones de estrés celular, se produce la activación de la proteína *p53* por medio de su estabilización y de cambios en los niveles de fosforilación. La proteína *p53* participa en dos puntos de control del ciclo celular; en la transición de las fases G1 a S, donde impide que errores en el ADN sean replicados y transmitidos a la descendencia celular, y en la transición G2 a M, donde controla el buen funcionamiento de la maquinaria responsable de la correcta segregación del material genético durante la división celular. La estabilización de *p53* tiene como respuesta la activación de genes que bloquean la progresión del ciclo celular, como el inhibidor de quinasa dependiente de la ciclina *p21*, que permite la reparación del daño en el ADN. Si el daño genético es reparado adecuadamente, la célula puede continuar el ciclo celular, de lo contrario *p53* participa en la activación de genes que inducen apoptosis. La inactivación de *p53* permite la acumulación de alte-

raciones genéticas que facilitan la progresión tumoral. Las mutaciones en *TP53* ocurren en el 50% de todos los cánceres humanos (21). La inactivación de *p53* se produce, en general, por delección de un alelo (pérdida de heterocigosidad) y mutación del alelo remanente. En las distintas series de ACP analizadas la frecuencia de mutaciones en *TP53* oscila entre 31 y 70% (16,22-29).

Un 70% de las mutaciones puntuales son transiciones que afectan, en el 50% de los casos, a la citosina de dinucleótidos CpG. También se ha descrito en el ACP una prevalencia alta de microdelecciones en homocopolímeros de purinas o pirimidinas, que es una alteración poco frecuente en otros tumores (27). Algunos estudios indican que las mutaciones en *TP53* son un evento tardío en la progresión tumoral del ACP (30,31).

CDKN2A

El gen supresor *CDKN2A*, también conocido como *locus* supresor *INK4a/ARF*, se localiza en la región cromosómica 9p21 y codifica para la síntesis de 2 proteínas distintas (*p16* y *p14*) mediante la utilización alternativa de un exón diferente (exón 1 α y exón 1 β), cada uno con su correspondiente promotor y una pauta de lectura distinta en un exón común (exón 2). La proteína *p16* es un inhibidor de la actividad de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6, por lo que bloquea la fosforilación dependiente de ciclina D de la proteína *pRB*, codificada por el gen del retinoblastoma y de esta forma regula la transición de las fases G1 a S del ciclo celular. La proteína *p14* (*p19* en ratón) promueve la degradación de *mdm2*, una proteína que, a su vez, estimula la degradación de *p53*. Este *locus*, por tanto, regula el ciclo celular a través de dos rutas diferentes.

El gen *CDKN2A* se encuentra inactivado prácticamente en todos los casos de ACP a través de la combinación de 4 mecanismos de inactivación diferentes: pérdidas homocigóticas, pérdidas de heterocigosidad, mutación puntual intragénica y metilación del promotor (32). El carácter recesivo de los genes supresores implica la inactivación de ambos alelos para abolir completamente la actividad supresora de tumores.

Las mutaciones que ocurren en este *locus* inactivan selectivamente la función de *p16*, pero no la de *p14*. En cambio, las delecciones homocigóticas inactivan selectivamente ambas proteínas. Además las grandes delecciones en esta región cromosómica pueden afectar a *p15^{INK4b}*, una proteína homóloga a *p16*, que se encuentra muy próxima a esta y que también inhibe la actividad de CDK4 y 6, y cuya inducción es regulada por el factor antiproliferativo TGF- β . Un estudio describe que la co-delección homocigótica de *p16* y *p15* ocurre en el 46% de los ACP (33).

Smad 4

Este gen supresor de tumores se identificó en la región cromosómica 18q21, uno de los brazos cromosómicos en los que se observaban pérdidas con mucha

frecuencia en los estudios de alelotipado y cariotipado (34-37).

Inicialmente se denominó DPC4 (*Deleted in pancreatic cancer 4*) y codifica para una proteína implicada en la transducción de señales de ligandos de la familia de TGF- β . En respuesta a ellos, Smad4 se transloca al núcleo y regula la expresión génica con carácter antiproliferativo. Aproximadamente el 55% de los ACP presentan alteraciones en el gen Smad4. La mayoría de los casos se trata de deleciones homocigóticas, 35%, y en el 20% restante el gen se inactiva por pérdida de un alelo y mutación del alelo remanente. La mayoría de las mutaciones intragénicas se producen en los exones 2 y 8-11 (6,38-40). La pérdida de expresión de Smad4 es un evento tardío en la progresión de los ACP, no encontrándose expresión en las lesiones precursoras de bajo grado (PanIN 1 y 2) (41).

Otros genes

Se han descrito otros genes alterados en ACP aunque en menor proporción o a través de mecanismos menos conocidos. Entre ellos cabe destacar el oncogén AKT2, homólogo del gen *v-akt*, que se encuentra en la región 19q13 donde se han descrito amplificaciones en líneas celulares y tumores pancreáticos (42-44). Otra región en la que se han descrito amplificaciones en ACP, aunque con menor frecuencia, es 6q donde el gen responsable parece ser *c-myc* (45).

El gen supresor FHIT, que se encuentra en la región 3p14, presenta pérdidas alélicas y alteraciones en el RNA mensajero en líneas celulares y tumores, y es otro gen implicado en la progresión tumoral del ACP. El gen Rb, que se encuentra en la región 13q14, está alterado en menos del 10% de los ACP analizados (34,46,47). También el gen BRCA2, que fue identificado en la región 13q12 con la ayuda de una deleción homocigótica en un ACP, presenta una frecuencia de mutaciones baja. El gen MKK4, que se localiza en 17p, se encuentra alterado en una minoría de ACP.

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

Cualquier dotación cromosómica diferente a la diploide normal se considera aneuploide. Varios estudios describen un peor pronóstico de los ACP aneuploides frente a los diploides (48-50).

El análisis de ganancias y/o pérdidas de material genético en el ACP se ha realizado mediante el estudio de las alteraciones numéricas y estructurales en el cariotipo, el análisis de pérdidas alélicas utilizando marcadores polimórficos, hibridación genómica comparativa (CGH) y más recientemente hibridación *in situ* fluorescente (FISH).

Los análisis citogenéticos de ACP primarios y cultivos celulares revelan mayoritariamente cariotipos aneuploides complejos, con alteraciones numéricas y estructurales no aleatorias. En términos de cromosomas completos son más frecuentes las pérdidas que

las ganancias. Los cromosomas que se pierden con mayor frecuencia son: 6, 12, 13, 17, 18 e Y; también se han descrito pérdidas, aunque en menor proporción, de los cromosomas 4, 9 y 21. Las ganancias de cromosomas completos ocurren con menos frecuencia en los ACP y afectan a un grupo de cromosomas más restringido: 2, 7, 11 y 20 (8). Las alteraciones estructurales como translocaciones, roturas y amplificaciones también se identifican con mucha frecuencia en los ACP.

Mediante la utilización combinada de técnicas de citogenética, CGH y FISH, se han identificado las regiones cromosómicas que presentan ganancias y pérdidas con mayor frecuencia en ACP. Las que presentan ganancia son: 3p, 5p, 7p, 8q22-ter, 12p12-cen, 17q, 19q 12-13 y 20q. Y las regiones que presentan pérdidas con mayor frecuencia en ACP son: 1p, 3p, 6p, 6q, 8p, 9p, 10q, 12, 13q, 17p, 18q, 21 y 22q (7).

ALTERACIONES EPIGENÉTICAS

Las alteraciones epigenéticas son aquellas que afectan a la expresión génica sin implicar cambios en la secuencia de ADN. Estas alteraciones tienen un papel relevante en los procesos de progresión tumoral, junto con las lesiones genéticas en oncogenes y genes supresores de tumores. Dentro de los mecanismos epigenéticos destaca el silenciamiento génico por metilación de secuencias reguladoras (promotores) de genes que controlan la proliferación, diferenciación y muerte celular y la regulación de la expresión génica.

Metilación de secuencias reguladoras

Este mecanismo de inactivación de la expresión génica consiste en la adición de grupos metilo (CH₃) a la citosina de los dinucleótidos CpG que se localizan preferentemente en las secuencias reguladoras de los genes. Este mecanismo puede hallarse anormalmente activado, hipermetilación del DNA, en algunos tumores. Su papel oncogénico se produce cuando afecta a genes supresores y es equivalente a mutaciones inactivantes o pérdidas alélicas. En el ACP se ha descrito la metilación de genes potencialmente implicados en tumorigénesis y que participan en una gran diversidad de procesos celulares: CDKN2A, E-cadherina, hMLH1, RAR-beta, CACNA1G, TIMP3, CDH1 y THBS1. También se ha observado silenciamiento transcripcional por metilación en el *locus* ppENK, que presenta propiedades supresoras del crecimiento celular, en una gran proporción de ACP (51). Se ha demostrado que el 60% de los ACP presenta hipermetilación, en al menos un *locus*, de los múltiples implicados en carcinogénesis (52).

En las lesiones precursoras del ACP (PanIN) también se han observado patrones anómalos de hipermetilación de islas CpG. El incremento de la metilación en CDKN2A y ppENK se correlaciona con progresión maligna de lesiones PanIN. El 21% de las lesiones

PanIN-3 presenta patrones de metilación aberrante en CDKN2A y el 46% de las lesiones PanIN-3 ppENK (53).

Regulación de la expresión génica

A través de diferentes procesos de control transcripcional, este mecanismo afecta a una amplia variedad de genes implicados en la progresión tumoral que se pueden agrupar en varias categorías: factores de crecimiento y sus receptores, moléculas de adhesión celular, proteasas y factores angiogénicos.

Factores de crecimiento y sus receptores

Los factores de crecimiento son moléculas, generalmente de naturaleza proteica, que intervienen en la regulación de la proliferación celular. En los tumores pancreáticos, se hallan sobreexpresados un gran número de receptores para factores de crecimiento y sus correspondientes ligandos. Entre ellos destacan la familia de receptores para el factor de crecimiento epidérmico (EGF) erbB-1, erbB-2 o HER2/NEU, erbB-3 y sus ligandos EGF, TGF- α y anfirregulina. También el receptor para el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) c-met, así como diversos miembros de la familia de receptores para factores de crecimiento fibroblástico FGFR-1, FGFR-3, FGFR-4 y FGFR-7 y sus ligandos FGF-1, FGF-2, FGF-5, FGF-7 (54).

Moléculas de adhesión celular

Se piensa que la E-cadherina y la glicoproteína MUC1 pueden tener un papel en la regulación de la adhesión celular en el ACP, como en otros tumores. En un estudio se describe una correlación entre la pérdida de expresión de E-cadherina por inmunohistoquímica con ACPs más indiferenciados (55).

Proteasas

Un paso esencial en los procesos de invasión y metástasis es la degradación, inducida por las células tumorales, de la matriz extracelular adyacente. En el ACP se ha observado una ausencia o discontinuidad del colágeno tipo IV y de proteoglicanos, que sugiere un papel importante de las metaloproteasas (MMP). Las MMP son una familia de enzimas proteolíticas que se secretan como pro-enzimas inactivos. Las MMP que se han encontrado sobreexpresadas en ACP son: MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, matrilisina, MT1-MMP, así como alguno de sus inhibidores (7,56).

Factores angiogénicos

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es un mitógeno específico de células endote-

liales y un regulador de la angiogénesis fisiológica y patológica. El VEGF parece jugar un papel importante en el ACP y quizá también en las lesiones inflamatorias del páncreas (57).

PATRONES GLOBALES DE EXPRESIÓN GÉNICA EN ACP

La reciente tecnología del análisis de "microarrays", así como las estrategias de SAGE (*Serial Analysis of Gene Expression*), permiten abordar estudios a escala genómica que nos proporcionen una visión global del escenario molecular, todavía poco establecido, que subyace a la compleja patología del ACP.

Uno de los principales objetivos de los estudios de expresión génica global es la exploración de nuevos marcadores tumorales para el ACP, que permitan programas de detección en estadios más tempranos del desarrollo de la enfermedad y, por consiguiente, curativos. Un estudio de expresión génica diferencial mediante microarrays ha identificado un mayor número de diferencias entre el tejido pancreático normal y el ACP, que entre pancreatitis crónica y ACP (58).

El estudio global de los patrones diferenciales de expresión génica puede identificar genes o asociaciones de genes que aporten información sobre la biología de este tumor. En los últimos tres años, se han publicado varios estudios de expresión génica diferencial utilizando estas tecnologías de análisis a gran escala entre tejido pancreático normal, líneas celulares y tumores primarios de ACP, y que muestran entre 100 y 800 genes que son diferencialmente expresados en los tumores pancreáticos frente al tejido normal, de los cuales algunos tienen un papel conocido en el ACP y sirven como validación de estos estudios (58-61). Estos datos servirán para estimular nuevos estudios más concretos que, sin duda, permitirán identificar nuevas rutas moleculares que supongan un mejor conocimiento de esta patología, así como potenciales blancos terapéuticos.

MODELO DE PROGRESIÓN DEL ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS

Aunque hasta el momento no ha sido posible determinar inequívocamente la célula a partir de la cual se origina el ACP, las evidencias genéticas apuntan en la dirección de que la mayoría de los tumores se originan en las células de los conductos pancreáticos (62).

La reciente revisión de la nomenclatura empleada en la designación de las lesiones ductales ha facilitado la propuesta de un modelo de progresión genética. Estas lesiones se clasifican en PanIN-1A, PanIN-1B, PanIn-2 y PanIN-3. (Ver apartado de "características anatomopatológicas" de esta revisión). Las principales evidencias que aportan los análisis genéticos de que las lesiones ductales pancreáticas son precursoras de los tumores infiltrantes son: a) casi todas las alteraciones genéticas que han sido identificadas en tumores infiltrantes en el páncreas, también han sido identificadas en

estas lesiones ductales: y b) la prevalencia de estas alteraciones genéticas aumenta con el grado de atipia de estas lesiones ductales.

Diversos estudios muestran que las mutaciones activadoras en el oncogen K-ras y la sobre-expresión de Her2/neu ocurren en lesiones tempranas PanIN 1 con bajo potencial de malignización (63-70).

La inactivación del gen *CDKN2A* (p16) se ha observado en etapas más tardías en la progresión del ACP, en lesiones ductales de grado medio, PanIN 2 (64).

Los genes *TP53* y *Smad4* también aparecen alterados en lesiones ductales pero, a diferencia de los anteriores, las alteraciones en estos genes son tardías y aparecen exclusivamente en lesiones ductales PanIN 3 “carcinoma *in situ*” o carcinomas invasivos (62,70).

Por todo ello, se ha propuesto el siguiente modelo secuencial de alteraciones genéticas en el desarrollo del ACP (Fig. 1). Este modelo implica múltiples alteraciones genéticas. No obstante, todavía es un modelo muy incompleto, por ejemplo, queda por definir en qué fase se producen las alteraciones moleculares que son menos prevalentes.

La historia natural de los ACP muestra, en general, un comportamiento evolutivo muy acelerado en sus fases de desarrollo y progresión, dando como resultado a nivel clínico un pronóstico fatal de la enfermedad.

Considerando el modelo secuencial de progresión de lesiones preneoplásicas morfológicamente definidas en cáncer de páncreas (71), la probabilidad de encontrar estas lesiones preneoplásicas en individuos sin evidencia clínica de enfermedad pancreática, debería ser directamente proporcional a la frecuencia de dichas lesiones e inversamente proporcional a la tasa de progresión a lesiones más avanzadas en la secuencia. La información que disponemos al respecto indica que raramente se identifica cáncer de páncreas en estadios tempranos en individuos asintomáticos (información obtenida de autopsias); lo que puede deberse a que las lesiones preneoplásicas progresan a cáncer con una frecuencia muy baja, y/o que estas tienen una vida media muy corta. En este escenario, recientemente ha sido planteada la “hipótesis catastrofista” para explicar la progresión en cáncer de páncreas exocrino (72). Según este modelo, durante el curso del desarrollo del cáncer de páncreas, se produce una “catástrofe” un cambio de forma abrupta que implica una desestabilización irreversible y una reacción en cadena y, como consecuencia, un comportamiento rápido y agresivo de la enfermedad. Probablemente, alteraciones genéticas en p53 y SMAD4, así como otros elementos aún por identificar, estarían involucradas en la dramática evolución acelerada de esta patología.

Si bien la carcinogénesis es un proceso que, en general, puede considerarse como no lineal (73), también es cierto que las características particulares del carcinoma de páncreas, en cuanto a su comportamiento, ponen de manifiesto una cierta homogeneidad en la progresión, lo cual es síntoma de un carácter lineal en este tipo de cáncer. En cualquier caso, lo cierto es que necesitamos más información a nivel molecular sobre la biología de estos tumores para poder establecer un modelo integral de

comportamiento con todos los elementos y factores que interactúan, que nos permita predecir su evolución y poder diseñar la estrategia terapéutica más eficiente.

CÁNCER HEREDITARIO DE PÁNCREAS

La caracterización de factores hereditarios en la etiología del cáncer es de una gran trascendencia científica y social. En la última década se ha experimentado un rápido avance en este campo, gracias en parte a la disponibilidad de importantes bases de datos de familias con criterios clínicos de fenotipo para ser clasificadas dentro de diferentes síndromes. Por otro lado, el gran desarrollo a nivel tecnológico, ha facilitado y agilizado el estudio genético y molecular de estas familias. El resultado de este conjunto de conocimientos podría servir, en un futuro, para el manejo clínico de familias con determinados síndromes de cáncer hereditario.

Son varios los síndromes definidos por un fenotipo clínico, donde el cáncer de páncreas no supone la patología principal. Sin embargo, es patente un elevado riesgo de padecer tumores pancreáticos. Estos incluyen el síndrome familiar de múltiples melanomas y lesiones pigmentarias atípicas, síndrome de Peutz-Jeghers, pancreatitis hereditaria, carcinoma colorrectal hereditario no polipósico, cáncer de mama y ovario familiar, fibrosis quística, ataxia telangiectasia y poliposis familiar adenomatosa, todos ellos con herencia de tipo autosómico y dominante (74) (Tabla II).

El término de cáncer de páncreas familiar es utilizado por muchos investigadores para designar familias en las cuales se han diagnosticado al menos dos adenocarcinomas ductales de páncreas en individuos con relación de primer grado y, en ausencia de otros cánceres o enfermedades, para excluir otros síndromes hereditarios conocidos (74).

SÍNDROMES ASOCIADOS CON UN INCREMENTO DE RIESGO DE CÁNCER DE PÁNCREAS

Síndrome familiar de múltiples melanomas y lesiones pigmentarias atípicas

La asociación entre melanoma familiar y ACP con mutaciones de *CDKN2A* ha sido estudiada en detalle (75,76). En familias de cáncer de páncreas exclusivamente, es muy rara la presencia de mutaciones de *CDKN2A*. Sin embargo, la gran mayoría de familias con melanoma familiar y uno o más carcinomas de páncreas presentan una mutación en línea germinal de *CDKN2A*. Aproximadamente el 17% de los individuos portadores de una mutación en línea germinal de *CDKN2* presentarán ACP. Esto implica una baja penetrancia global del efecto de tales mutaciones para la manifestación fenotípica de ACP. Factores como la exposición ambiental, tipo de mutación o la influencia de genes modificadores podrían explicar su incidencia (74).

TABLA II

SÍNDROMES HEREDITARIOS ASOCIADOS CON UN INCREMENTO DE RIESGO DE CÁNCER DE PÁNCREAS

Síndrome	Riesgo de cáncer de páncreas	Síntomas	Gen	Crom.
Múltiples melanomas y lesiones pigmentarias atípicas familiar	17%	Múltiples nevus, nevus atípicos y melanomas	CDKN2A	9p21
Peutz-Jeghers	36%	Hamartomas del trato GI, depósitos mucocutáneos de melanina, cáncer	STK11/ LKB1	19p13.3
Pancreatitis hereditaria	40%	Pancreatitis severa recurrente	PRSS1	7q35
Colon hereditario no polipósico	Desconocido	Múltiples cánceres: colon, ovario, endometrio, estómago	MLH1, MSH2	2p22-21 3p21.3
Mama y ovario familiar	Desconocido	Tumores de mama y/u ovario	BRCA1 BRCA2	17q21 13q12.3
Poliposis adenomatosa familiar	Desconocido	Cientos de pólipos adenomatosos	APC	5q21-q22
Ataxia-telangiectasia	Desconocido	Ataxia cerebelosa, telangiectasisis oculo-cutáneas, deficiencias inmunológicas, cáncer	ATM	11q22-23
Fibrosis quística	Desconocido	Daño en células muco-secretoras en diferentes órganos	CFTR	7q31.2

Síndrome de Peutz, Jeghers

Aproximadamente el 50% de las familias con este síndrome presentan una mutación germinal en SKT11/LKB1, lo cual sugiere que otro/s gen/es pudieran estar implicados en su patogénesis (77-79). El gen SKT11 codifica la síntesis de una quinasa de serinas y treoninas con función supresora de tumor, implicada en el control de la polaridad celular (80). El riesgo de padecer carcinoma de páncreas en estos individuos es del 36% (81).

Pancreatitis hereditaria

La enfermedad está causada por mutaciones en el gen del tripsinógeno catiónico localizado en el cromosoma 7q35 (82). Otros genes modificadores de baja penetrancia han sido asociados con este síndrome (83). El riesgo en estos pacientes de contraer un adenocarcinoma de páncreas es del 40% (84).

Otros síndromes

En el resto de los síndromes que se enumeran a continuación, el riesgo acumulado de adenocarcinoma de páncreas es menor del 5%.

Carcinoma colorrectal hereditario no polipósico

Se produce por mutación en línea germinal de genes reparadores de ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 o PMS2). La incidencia de cáncer de páncreas en este síndrome es de 4,7 veces el de la población normal (85).

Cáncer de mama y ovario familiar

En la mayoría de los casos se produce por mutación en los genes BRCA1 o BRCA2, ambos implicados en mecanismos para el mantenimiento de la integridad genética de la célula. El riesgo relativo para carcinoma de páncreas en individuos portadores de mutación en BRCA1 y BRCA2 es de 2,26 y 2,2, respectivamente (86,87).

Poliposis adenomatosa familiar

Se produce por mutaciones en línea germinal del gen supresor de tumor APC. La penetrancia de estas mutaciones en la generación de cáncer colorrectal es cercana al 100%. La asociación entre este síndrome y el carcinoma de páncreas no es concluyente debido a la escasa casuística reflejada en la literatura. Si bien, ha sido observada en algunos estudios (88).

Ataxia telangiectasia

Mutaciones en el gen ATM han sido descritas como causantes de la enfermedad, y un discreto incremento en el riesgo de carcinoma de páncreas parece estar asociado con el síndrome (89).

Fibrosis quística

Mutaciones en el gen CFTR produce un bloqueo funcional del canal de cloro dependiente de cAMP. Como resultado se produce la obstrucción de conductos en muchos órganos, incluido el páncreas. Es difícil estimar la contribución de las mutaciones en CFTR en el carci-

noma de páncreas por su baja frecuencia en las familias de fibrosis quística (90).

CARCINOMA DE PÁNCREAS FAMILIAR

Dentro de esta denominación, y desde el punto de vista genético, se engloba un grupo muy heterogéneo de familias, con dos casos de carcinoma de páncreas en familiares directos y en ausencia de otras patologías.

Además de la heterogeneidad genética que subyace en este síndrome, la no disponibilidad de grandes familias con árboles genealógicos completos limitan de forma importante los estudios clásicos de análisis de ligamiento para la identificación de *loci* cromosómicos asociados a la enfermedad. En uno de los escasos trabajos en este sentido, se han identificado alteraciones en el *locus* 4q32-34 asociadas a la aparición temprana de la enfermedad (91). Se desconoce, por el momento, si este *locus* está implicado en la patogénesis de otras familias.

Se estima que puede haber un componente hereditario en cáncer de páncreas, aproximadamente en el 10% de los pacientes (92).

En un estudio prospectivo se determinó que el riesgo relativo en familiares de primer grado de desarrollar cáncer de páncreas, en familias con dos afectos, es de 18 y hasta de 57 en familias con tres o más afectos (92). El consumo de tabaco incrementa el riesgo de carcinoma de páncreas en las familias con este síndrome (93).

Cabría esperar que determinadas mutaciones en línea germinal en alguno de los genes más frecuentemente mutados en el ACP (*Kras*, *TP53*, *CDKN2A* y *Smad4*) estuvieran involucradas en el cáncer de páncreas familiar. Numerosos estudios han intentado comprobar esta hipótesis sin éxito.

Recientemente, han sido descritas mutaciones en la línea germinal en *BRCA2*, en cáncer de páncreas familiar, en un 15% de las familias estudiadas (94). De esta forma, los portadores de mutaciones en la línea germinal de *BRCA2* pueden manifestar tres variantes fenotípicas: 1) familias con cáncer de mama y ovario predominantes; 2) pacientes con cáncer de páncreas pero sin historia familiar de cáncer de mama/ovario ni de páncreas ("esporádicos"); y finalmente 3) cáncer de páncreas familiar. Es probable que intervengan genes modificadores, no conocidos hasta la fecha, en el resultado fenotípico de estos portadores.

En la mayoría de los carcinomas de páncreas familiar (aproximadamente el 85%) no se han identificado los genes responsables y, por tanto, no pueden ser utilizados en estudios genéticos de predicción de riesgo.

MODELOS DE ESTUDIO EN CARCINOMA DE PÁNCREAS

La disponibilidad de diferentes modelos que emulen la situación real del ACP humano es imprescindible para el conocimiento de la biología de estos tumores a todos los niveles. Es así mismo fundamental para el

estudio de la actividad de nuevas estrategias terapéuticas en fases preclínicas.

MODELOS IN VIVO DE CARCINOGENESIS

El ACP tiene muy mal pronóstico por la ausencia de síntomas en estadios tempranos, su rápida invasividad y metastatización y la resistencia a la terapia convencional. El curso silente inicial de la enfermedad y el explosivo desenlace ha mantenido ocultos los mecanismos de histogénesis tumoral y las alteraciones en las etapas tempranas de la enfermedad, que nos puedan ayudar a diagnosticar la enfermedad en estadios iniciales y desarrollar estrategias terapéuticas y preventivas.

La histogénesis de la enfermedad es todavía un tema controvertido. Algunos autores consideran el origen del tumor en células acinares trans-diferenciadas (95), mientras que otros consideran que procede de células de los ductos. El modelo de cáncer de páncreas en hámster, ha evidenciado que la mayoría de tumores proceden de los islotes, bien de células madre, bien de células endocrinas transdiferenciadas (96).

Existe una necesidad de disponer de más modelos animales que nos permitan clarificar las controversias existentes en la actualidad sobre la carcinogénesis pancreática. El modelo ideal debería presentar unas características morfológicas, clínicas y de alteraciones genéticas comparables a las del ACP en humanos. Los tumores de páncreas inducidos en ratas por tratamiento con carcinógenos, o en ratones transgénicos con *c-myc* y el antígeno T-largo de SV40, son de tipo acinar, extremadamente raros en humanos (95,97). El modelo de ratones transgénicos más relevante conseguido es el de la construcción del promotor de *c-myc* con TGF- α , que produce tumores mixtos acinares-ductales (98,99), aunque no presentan mutaciones de *kras* o *p53*, que son las alteraciones genéticas más frecuentes en carcinoma de páncreas humano. Por tanto, el modelo de hámster permanece como único modelo animal con características morfológicas, clínicas y aspectos moleculares que se asemejan a la enfermedad en humanos (96,100).

MODELOS IN VIVO DE CRECIMIENTO INVASIVO Y METÁSTASIS

Los modelos *in vivo* de invasividad y metástasis, de gran utilidad para evaluar la actividad antitumoral de nuevos fármacos, se han basado en la producción de xenoinjertos en ratones atómicos. Clásicamente, se han utilizado xenoinjertos heterotópicos por trasplante subcutáneo de células tumorales. El mayor problema que presentan estos modelos es que los tumores así trasplantados se ubican en un microambiente tisular muy diferente de su localización original; como consecuencia, la mayoría de xenoinjertos subcutáneos son envueltos en una pseudocápsula limitando su capacidad invasiva a tejidos circundantes y, por tanto, las metástasis a distancia, incluso cuando tumores muy agresivos

han sido utilizados como fuente de xenoinjertos. Este problema se solventa cuando se utilizan los trasplantes ortotópicos directamente en el páncreas de los ratones atímicos. Los tumores de páncreas trasplantados de forma ortotópica en ratones desnudos presentan un comportamiento en cuanto a invasividad y metástasis mucho menos artefactual, y supone una mejora evidente en el modelo de xenoinjertos para el diseño de nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento de tumores invasivos (101,102).

MODELOS IN VITRO

Los cultivos celulares conforman un modelo que ofrece la posibilidad de abordar estudios que son difíciles o imposibles de plantear *in vivo*. La posibilidad de controlar parámetros, como ingredientes y condiciones de cultivo, densidad celular, ritmo de crecimiento, así como generar subclones y la fácil manipulación genética, hace de los cultivos celulares una herramienta insustituible para el abordaje de estudios de tipo fisiológico, fisiopatológico y de diferenciación.

El desarrollo de nuevos y mejores medios de cultivo, así como de técnicas de aislamiento y purificación celular, ha permitido el establecimiento de cultivos celulares estables de páncreas tanto de origen murino como humano. Existen líneas celulares estables originadas de células normales de origen ductal y de los islotes, no habiéndose conseguido hasta la fecha, líneas celulares normales de origen acinar. El mayor problema en los cultivos de células normales de páncreas es la senescencia celular que acontece tras cierto número de mitosis (103).

Con respecto a líneas celulares de adenocarcinomas de páncreas, existe una gran variedad de ellas disponibles en diferentes bancos de células y que son utilizadas por la comunidad científica con diferentes objetivos, habiendo acumulado a lo largo de los años un detallado conocimiento a nivel genético, bioquímico y fisiológico (www.atcc.org).

Las limitaciones comunes a todos los modelos *in vitro*, sin excepción, vienen determinadas precisamente por las características especiales de los cultivos, en los que no existe estructura de tejido, ni una comunicación intercelular con el microambiente tisular, como ocurre en el organismo. Como consecuencia, el comportamiento y las características de las células en cultivo puede no ser extrapolable a lo que ocurre *in vivo*.

MARCADORES MOLECULARES CON VALOR PRONÓSTICO

Existen numerosos estudios en ACP encaminados a la búsqueda de factores moleculares que puedan tener un valor en el pronóstico de la enfermedad (104). A pesar de la rápida evolución de la enfermedad y su pésimo pronóstico, la expresión de muchos factores de crecimiento y sus receptores, ciclinas, genes de apoptosis y metaloproteinasas se han encontrado asociados con tumores pobremente diferenciados, esta-

dios avanzados y disminución de la supervivencia (Tabla III). Estos, y otros nuevos marcadores moleculares, pueden ser de utilidad en el desarrollo y elección de futuras terapias.

TERAPIA MOLECULAR EN CÁNCER DE PÁNCREAS

Los tumores de páncreas exocrino continúan siendo una entidad con un pronóstico desalentador. A pesar de los numerosos estudios realizados con esquemas de tratamiento clásicos con quimio y radioterapia, tan solo se ha conseguido mejorar el estado general del paciente y no la mediana de supervivencia en la enfermedad localmente avanzada y metastásica. Existe, por lo tanto, una urgente necesidad del desarrollo de nuevas terapias dirigidas a estos pacientes.

El avance en el conocimiento de la biología de estos tumores revela la implicación de eventos moleculares importantes en la oncogénesis, crecimiento, resistencia, invasión y angiogénesis, constituyendo el fundamento del desarrollo de nuevas terapias dirigidas de forma específica a estas dianas moleculares. En la tabla IV se muestran las nuevas drogas diseñadas para bloquear dianas moleculares específicas. Existe, en general, escasa información sobre la eficacia de estos nuevos agentes en ACP en el momento actual. Con objeto de valorar su utilidad, hay numerosos ensayos clínicos en marcha y otros muchos por desarrollar. A continuación describimos brevemente los estudios más relevantes dentro del ámbito de la inmunoterapia, la terapia génica y el tratamiento con inhibidores de la tirosinasa, en el ACP.

INMUNOTERAPIA

Inmunoterapia humoral

En la terapia antiangiogénica, VEGF representa una importante diana terapéutica tanto en ACP como en otros tumores. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra VEGF que ha mostrado interesantes resultados en ensayos clínicos en fase II, en el ACP (105). Actualmente, se está desarrollando un ensayo aleatorizado fase III en cáncer de páncreas metastático para valorar si el bevacizumab aporta beneficios en supervivencia frente al tratamiento estándar. El potencial beneficio del bevacizumab, en el tratamiento adyuvante del ACP, no ha sido investigado todavía.

Anticuerpos monoclonales dirigidos contra el EGFR pueden bloquear su función, como es el caso del cetuximab. En un ensayo en fase II, cetuximab-gemcitabina en ACP avanzado en primera línea de tratamiento de la enfermedad avanzada y metastásica, se observó una mejor mediana de tiempo a la progresión de la enfermedad (15 semanas) y en la supervivencia al año (32%), cuando se comparan estos resultados con los de otros estudios con gemcitabina en monoterapia (106).

TABLA III
FACTORES MOLECULARES CON VALOR PRONÓSTICO*

Factor	Año	Nº pacientes	Expresión	Mediana supervivencia (meses)	p
EGF	1993	87	+	–	< 0,05
			–	–	
EGF + R	1998	57	+	10	< 0,002
			–	17	
c-erbB2	1995	21	+	7	< 0,01
			–	19	
c-erbB3	1995	58	+	9	< 0,04
			–	13	
bFGF	1993	78	+	9	< 0,001
			–	16	
FGFR	1995	32	+	6	< 0,01
			–	–	
TGFβ1	1998	42	+	13	< 0,05
			–	5	
Cyclin-D	1998	82	+	10	< 0,04
			–	18	
Bax	1998	60	+	12	< 0,04
			–	5	
Bcl-X	1998	24	+	6	< 0,002
			–	20	
ANG	1996	37	+	10	< 0,05
			–	13	
PD-ECGF	1998	50	+	8	< 0,04
			–	13	
uPA + uPAR	1997	30	+	9	< 0,006
			–	18	
MMP2/9	1999	22	alta ^a	18	< 0,0002
Ecad			baja ^a	–	

La expresión fue analizada por inmunohistoquímica excepto para MMP2, MMP9 y Ecad donde se utilizó hibridación *in situ*. *Los estudios que aquí se incluyen han sido revisados por Ghaneh et al, 2002.

Inmunoterapia celular

Los esfuerzos en el desarrollo de vacunas como tratamiento adyuvante, ha comenzado a mostrar resultados prometedores.

Péptidos sintéticos de ras mutado cargados en células dendríticas presentadoras de antígeno autólogas fueron inyectadas en pacientes, observando una respuesta inmune específica contra el péptido mutado en el 58% de ellos, que lograron una mayor supervivencia (107).

En otro estudio, líneas celulares de ACP modificadas genéticamente para producir el factor estimulante de crecimiento de colonias granulocito-macrófago fueron inoculadas en pacientes en régimen de adyuvancia. Se objetivó una supervivencia libre de enfermedad superior a los 25 meses en 3 de los 14 pacientes incluidos en el ensayo (108).

TERAPIA GÈNICA

Mediante esta tecnología se pretende erradicar las células tumorales mediante la manipulación intracelular de su material genético. Se trata, por tanto, de restaurar la función inhibida de genes supresores de tumor, o bien, bloquear el aumento de la actividad de oncogenes activos. Las células tumorales en general, y las de cáncer de páncreas en particular, presentan una gran complejidad de alteraciones genéticas. Son muchos los genes alterados que condicionan el fenotipo tumoral, siendo esta situación una de las limitaciones de base que más condicionan la eficacia de la terapia génica. En la práctica, los vectores y construcciones existentes no son todo lo seguros, específicos y eficientes que quisiéramos. No obstante, los progresos en este ámbito son numerosos y sigue siendo una alternativa esperanzado-

TABLA IV

DIANAS MOLECULARES Y NUEVOS AGENTES EN CÁNCER DE PÁNCREAS

<i>Dianas</i>	<i>Frecuencia (%)^a</i>	<i>Nuevos agentes</i>
Receptores tirosín-quinasa EGFR	90	AcMo: cetuximab, ABX-EGF, EMD7200 Inh TK: gefitinib, erlotinib, EKB-569
HER2/Neu	10	Herceptin, CI-1033
Vía Ras-Raf-MEK-ERK Ras Raf MEK	90	R115777, SCH66336, BMS-214662 Bay 43-9006 CI-1040
Vía P13K/Akt Akt mTOR NFκB	67	17-AAG CCI-779, RAD001 Curcumin, bortezomid
Otras dianas moleculares COX-2 LOX IL-8	75 70	Celecoxib, rofecoxib LY293111 ABX-IL8

^aFrecuencia de tumores de páncreas que presentan mutación o niveles de expresión alterados.

AcMo: anticuerpos monoclonales

ra, en un tipo de tumor en el que las armas terapéuticas conocidas se han mostrado, hasta ahora, ineficaces.

Estrategias antisentido

Con la utilización de oligonucleótidos antisentido, que se unen específicamente a secuencias de DNA o RNA, se inhibe su transcripción o traducción a proteína.

HRAS es el oncogén más frecuentemente mutado en carcinoma de páncreas y ha sido utilizado como diana en numerosos estudios antisentido. Hasta la fecha, se han llevado a cabo ensayos clínicos en fase II con un número reducido de pacientes y resultados no concluyentes (109).

El oncogén LMS1 se encuentra aumentado de expresión en casi el 90% de los tumores de páncreas. Ensayos *in vitro* e *in vivo* con adenovirus, que expresan RNA antisentido de LMS1, han demostrado su eficacia en la disminución de la expresión del oncogén y la supervivencia de ratones con inmunodeficiencia severa combinada y cáncer de páncreas (110).

Reactivación de genes supresores

La restauración de la actividad de diferentes genes supresores de tumor (p53, p73 y SMAD4) mediante la utilización de adenovirus o retrovirus como vectores, tanto en líneas celulares como en animales de experimentación, producen una inhibición del crecimiento celular y un incremento de apoptosis (111-113).

Terapia génica de suicidio celular

Esta estrategia terapéutica se lleva a cabo en dos pasos. Inicialmente, mediante un vector de tipo vírico, se introduce el gen de una enzima en las células tumorales. A continuación se administra una prodroga que se activará en aquellas células que contengan elevadas concentraciones de la enzima activadora. El ejemplo más conocido lo constituye el sistema herpesvirus-timidilato quinasa-glancicovir. Los resultados del uso de esta estrategia en cáncer de páncreas *in vitro* e *in vivo*, son contradictorios (114). Además, la experiencia previa de este tipo de tratamiento en otros tumores no ha sido demasiado alentadora.

Terapia con virus oncolíticos

Se trata de inocular virus que se replican y lisan de forma específica células tumorales mediante inyección intratumoral. El adenovirus ONYX-015, preferencialmente, se replica y lisa células que son defectuosas en la función de p53 (que es, precisamente, la situación que presenta la gran mayoría de las células tumorales de páncreas). Un reciente ensayo clínico en fase I/II muestra resultados prometedores en el uso de estos virus (115).

Terapia génica dirigida a la inducción de apoptosis

La mayoría de estudios se han dirigido hacia la vía extrínseca de inducción de apoptosis, que se inicia en la

unión de ligandos a receptores específicos de muerte celular. Katz y cols. (116) han utilizado adenovirus como vectores de expresión de receptores de muerte celular TRAILR1 y TRAILR2 bajo el control del promotor de la transcriptasa reversa de la telomerasa en modelos murinos de cáncer de páncreas y han obtenido resultados esperanzadores. La utilización del promotor de la transcriptasa reversa de la telomerasa como regulador de la expresión, permite que la inducción de apoptosis generada por el transgén sea exclusivamente en células tumorales, donde este promotor se activa de forma casi exclusiva, eliminando así los efectos tóxicos observados en cerebro e hígado en este tipo de terapia sin promotor específico.

Terapia génica inmunomoduladora

La utilización de inmunomoduladores para bloquear el desarrollo y la progresión de tumores se desarrolla, hasta el momento, a nivel experimental en modelos animales. Las estrategias son variadas: algunos estudios tratan de vehicular mediante vectores víricos la producción intratumoral de citoquinas con actividad antitumoral, habiéndose obtenido disminución significativa del tamaño del tumor (117). Por su parte, Putzer y cols. (118) observaron una regresión total de tumores xenoinplantados en el 80% de los casos cuando se utilizaba un vector con interleuquina 12 y B7.1. Cuando estos mismos ratones curados fueron inyectados de nuevo con las mismas líneas de células tumorales se observó que permanecían libres de tumor, sugiriendo un efecto de inmunidad protectora contra el tumor. Otra aproximación estudiada ha sido la inducción mediante terapia génica de la expresión del receptor de interleuquina 13 en tumores, seguida de tratamiento con IL13, que ejerce sus efectos antitumorales en las células previamente sensibilizadas (119).

RNA interferencia

El bloqueo específico de la expresión de un gen determinado es logrado de forma sencilla mediante el diseño y aplicación del RNA de interferencia adecuado. Esta nueva tecnología de reciente implantación es de amplia utilización en estudios funcionales *in vitro* e *in vivo* en muy diferentes ámbitos. Es evidente el gran potencial a nivel terapéutico que hay detrás de esta estrategia. Duxbury y cols. (120) han descrito recientemente la eficacia antitumoral de la administración sistémica de RNA de interferencia contra CEACAM6 en modelos animales de cáncer de páncreas.

TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA TIROSÍN QUINASA

Este tipo de fármaco compite con el ATP en su unión al dominio tirosín quinasa (TK) del receptor EGFR, inhibiendo la vía de señalización. Mutaciones en el dominio TK del EGFR se han asociado con una alta tasa de respuestas en cáncer de pulmón.

Se han reportado, recientemente, los resultados de un ensayo clínico fase III en 569 pacientes con cáncer de páncreas avanzado y metastático, que comparaba el tratamiento con gemcitabina con el de gemcitabina más erlotinib (121). Se ha evidenciado un incremento significativo en la mediana de supervivencia (6,37 meses *versus* 5,9 meses, $p = 0,025$) y del tiempo a la progresión (3,75 meses *versus* 3,55 meses, $p = 0,003$). Las toxicidades grado 3 y 4 que se incrementaron fueron el rash cutáneo (6 *versus* 1%) y la diarrea (6 *versus* 2%). Se necesitan más estudios para identificar al subgrupo de pacientes que puedan beneficiarse de éste régimen.

PERSPECTIVAS

Gracias al desarrollo de nuevas tecnologías de análisis genómico y proteómico de alto rendimiento se está comenzando a generar una valiosísima cantidad de información, que habrá que ir depurando y confirmando, pero que indudablemente ha de aportar un avance significativo en el esclarecimiento de la biología de estos tumores. Como consecuencia podrían diseñarse estrategias y fármacos de utilidad en la clínica diaria de estos pacientes. Desde el uso de marcadores moleculares para la detección temprana de la enfermedad en muestras biológicas como jugo pancreático, suero y heces, hasta el diseño de nuevos tratamientos dirigidos a nuevas dianas moleculares específicas, marcadores moleculares de predicción de respuesta a la terapia, etc.

CORRESPONDENCIA:

Alfredo Carrato Mena
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Elche
Camino de la Almazara, 11
03202 Elche, Alicante
e-mail: alfredo.carrato@umh.es - acarrato@ene.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Malats N. Etiología del adenocarcinoma de páncreas: ¿una utopía? *EpiEPCSolva* V06/23/a.
2. Yeo, CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226 (3): 248-57.
3. Weiderpass E, Partanen T, Kaaks R, et al. Occurrence, trends and environment etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24 (3): 165-74.
4. Hruban RH, Yeo CJ, Kern SE. Pancreatic cancer. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 1077-90.
5. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia. A new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 579-86.
6. Rozenblum E, Schutte M, Goggins M, et al. Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 1997; 57: 1731-4.
7. Real FX. Adenocarcinoma: biología molecular. En: Navarro S, Pérez-Mateo M, Guarner L, eds. *Tratado de Páncreas Exocrino*. Barcelona: J&C Ediciones Médicas, S.L, 2002. P. 347-55.
8. Hansel DE, Kern SE, Hruban RH. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2003; 4: 237-56.
9. Capella G, Cronauer-Mitra S, Pienado MA, Perucho M. Frequency and spectrum of mutations at codons 12 and 13 of the c-K-ras gene in human tumors. *Environ Health Perspect* 1991; 93: 125-31.
10. Porta M, Malats N, Guarner L, et al. Association between coffee drinking and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 702-9.
11. Porta M, Malats N, Jarrod M, et al. Serum levels of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Lancet* 1999; 354: 2125-9.
12. Almoguera C, Shibata D, Forrester K, et al. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988, 53: 549-54.
13. Smit VT, Boot AJ, Smits AM, et al. K-ras codon 12 mutations occur very frequently in pancreatic adenocarcinomas. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 7773-82.
14. Grünewald K, Lyons J, Frohlich A, et al. High frequency of Ki-ras codon 12 mutations in pancreatic adenocarcinomas. *Int J Cancer* 1989; 43: 1037-41.
15. Hruban RH, van Mansfeld AD, Offerhaus GJ, et al. K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization. *Am J Pathol* 1993; 143: 545-54.
16. Berrozpe G, Schaeffer J, Peinado MA, et al. Comparative analysis of mutations in the p53 and K-ras genes in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 1994; 58: 185-91.
17. Caldas C, Hahn SA, Hruban RH, Redston MS, Yeo CJ, Kern SE. Detection of K-ras mutations in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia. *Cancer Res* 1994; 54: 3568-73.
18. Finkelstein SD, Przygodzki R, Pricolo VE, et al. K-ras-2 topographic genotyping of pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 1994; 129: 367-72.
19. Scarpa A, Capelli P, Villanueva A, et al. Pancreatic cancer in Europe: Ki-ras mutation pattern shows geographical differences. *Int J Cancer* 1994, 57: 167-71.
20. Malats N, Porta M, Corominas JM, et al. Ki-ras mutations in exocrine pancreatic cancer: association with clinico-pathological characteristics and with tobacco and alcohol consumption. PANK-ras I Project Investigators. *Int J Cancer* 1997; 70 (6): 661-7.
21. Greenblatt M, Bennett W, Holstein M, Hards C. Mutations in the p53 tumour suppressor gene clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4855-78.
22. Barton CM, Staddon SL, Huahe CM, et al. Abnormalities of the p53 tumour suppressor gene in human pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1991; 64: 1076-82.
23. Ruggeri B, Zhang SY, Caamano J, et al. Human pancreatic carcinomas and cell lines reveal frequent and multiple alterations in the Rb-1 tumor-suppressor genes. *Oncogene* 1992; 7: 1503-11.
24. Kalthoff H, Schmiegel W, Roeder C, et al. P53 and K-RAS alterations in pancreatic epithelial cell lesions. *Oncogene* 1993, 8: 289-98.
25. Scarpa A, Capelli P, Mukai K, et al. Pancreatic adenocarcinomas frequently show p53 gene mutations. *Am J Pathol* 1993, 142: 1534-43.
26. Boschman CR, Stryker S, Reddy JK, Rao MS. Expression of p53 protein in precursor lesions and adenocarcinoma of human pancreas. *Am J Pathol* 1994, 145: 1291-5.
27. Redston MS, Caldas C, Seymour AB, et al. p53 mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions. *Cancer Res* 1994; 54: 3025-33.
28. Rall ChJ, Yan YX, Graeme-Cook F, et al. Ki-ras and p53 mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 1996; 12 (1): 10-7.
29. Li Y, Bhuiyan M, Vaitkevicius VK, Sarkar FH. Molecular analysis of the p53 gene in pancreatic adenocarcinoma. *Diagn Mol Pathol* 1998; 7 (1): 4-9.
30. Hoshi T, Imai M, Ogawa K, et al. Frequent K-ras mutations and absence of p53 mutations in mucin-producing tumors of the pancreas. *J Surg Oncol* 1994; 55: 84-91.
31. Weyrer K, Feichtinger H, Haun M, et al. p53, Ki-ras, and DNA ploidy in human pancreatic ductal adenocarcinomas. *Lab Invest* 1996; 74: 279-89.
32. 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: 3126-30.
33. Naumann M, Savitskaya N, Eilert C, et al. Frequent codeletion of p16/MTS1 and p15/MTS2 and genetic alterations in p16/MTS1 in pancreatic tumors. *Gastroenterology* 1996; 110: 1215-24.
34. Seymour AB, Hruban RH, Redston M, et al. Allelotype of pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 1994; 54: 2761-4.
35. Hahn SA, Seymour AB, Hoque ATMS, et al. Allelotype of pancreatic adenocarcinoma using xenograft enrichment. *Cancer Res* 1995; 55: 4670-5.
36. Griffin CA, Hruban R, Long PP. Chromosome abnormalities in pancreatic adenocarcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1994; 9: 93-100.
37. Griffin CA, Hruban RH, Morsberger LA, et al. Consistent chromosome abnormalities in adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Res* 1995; 55: 2394-9.
38. Schutte M, Hruban RH, Hedrick L, et al. DPC4 gene in various tumour types. *Cancer Res* 1996; 56: 2527-30.
39. Hahn SA, Hoque ATMS, Moskaluk CA, et al. Homozygous deletion map at 18q21.1 in pancreatic cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 490-4.
40. Hahn SA, Schutte M, Shamsul Hoque AT, et al. DPC4, a candidate tumour suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996, 271: 350-4.
41. Wilentz RE, Su GH, Dai JL, et al. Immunohistochemical labeling for DPC4 mirrors genetic status in pancreatic adenocarcinomas. A new marker of DPC4 inactivation. *Am J Pathol* 2000; 156: 37-43.
42. Miwa W, Yasuda J, Murakami Y, et al. Isolation of DNA sequences amplified at chromosome 19q13.1-13.2 including the AKT2 locus in human pancreatic cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 225: 968-74.
43. Cheng JQ, Ruggery B, Klein WN, et al. Amplification of

- AKT2 in human pancreatic cancer cells and inhibition of AKT2 expression and tumorigenicity by antisense RNA. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 3636-41.
44. Curtis LJ, Li Y, Gerbault-Seureau M, et al. Amplification of DNA sequences from chromosomes 19q13.1 in human pancreatic cell lines. *Genomics* 1998; 53 (1): 42-55.
 45. Wallrapp C, Müller-Pillasch F, Solinas-Toldo S, et al. Characterization of a high copy number amplification at 6q24 in pancreatic cancer identifies c-myc as a candidate oncogene. *Cancer Res* 1997; 57: 3135-9.
 46. Barton CM, McKie AB, Hogg B, et al. Abnormalities of the RB1 and DCC tumor suppressor genes: uncommon in pancreatic adenocarcinoma. *Mol Carcinog* 1995; 13: 61-9.
 47. Huang L, Goodrow TL, Zhang SY, et al. Deletion and mutation analyses of the p16/MTS-1 tumor suppressor gene in human ductal pancreatic cancer reveals a higher frequency of abnormalities in tumor-derived cell lines than in primary ductal adenocarcinomas. *Cancer Res* 1996; 56: 1137-41.
 48. Weger AR, Falkmer UG, Schwab G, et al. Nuclear DNA distribution pattern of the parenchymal cells in adenocarcinomas of the pancreas and in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1990; 99: 237-42.
 49. Porschen R, Remy U, Bevers G, et al. Prognostic significance of DNA ploidy in adenocarcinoma of the pancreas. A flow cytometric study of paraffin-embedded specimens. *Cancer* 1993; 71 (12): 3846-50.
 50. Weyrer K, Feichtinger H, Haun M, et al. p53, Ki-ras, and DNA ploidy in human pancreatic ductal adenocarcinomas. *Lab Invest* 1996; 74: 279-89.
 51. Ueki T, Toyota M, Skinner H, et al. Identification and characterization of differentially methylated CpG islands in pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 8540-6.
 52. Ueki T, Toyota M, Sohn T, Yeo CJ, Issa JP, Hruban RH, et al. Hypermethylation of multiple genes in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 2000; 60 (7): 1835-9.
 53. Fukushima N, Sato N, Ueki T, Rosty C, Walter KM, Wilentz RE, et al. Aberrant methylation of preproenkephalin and p16 genes in pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160 (5): 1573-81.
 54. Friess H, Guo XZ, Nan BC, Kleef O, Buchler MW. Growth factors and cytokines in pancreatic carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 880: 110-21.
 55. Yonemasu H, Takashima M, Nishiyama KI, et al. Phenotypical characteristics of undifferentiated carcinoma of the pancreas: a comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma and relevance of E-cadherin, alpha catenin and beta catenin expression. *Oncol Rep* 2001; 4: 745-52.
 56. Bramhall SR. The Matrix Metalloproteinases and their inhibitors in pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1997; 21 (1): 1-12.
 57. Rooman I, Schuit F, Bouwens L. Effect of vascular endothelial growth factor on growth and differentiation of pancreatic ductal epithelium. *Lab Invest* 1997; 76: 225-32.
 58. Logsdon CD, Simeone DM, Binkley C, Arumugam T, Gresson JK, Giordano TJ, et al. Molecular profiling of pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis identifies multiple genes differentially regulated in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2003; 63 (10): 2649-57.
 59. Iacobuzio-Donahue CA, Maitra A, Olsen M, et al. Exploration of global gene expression patterns in pancreatic adenocarcinoma using cDNA microarrays. *Am J Pathol* 2003; 162 (4): 1151-62.
 60. Sato N, Fukushima N, Maitra A, et al. Discovery of novel targets for aberrant methylation in pancreatic carcinoma using high-throughput microarrays. *Cancer Res* 2003; 63 (13): 3735-42.
 61. Friess H, Ding J, Kleeff J, et al. Microarray-based identification of differentially expressed growth- and metastasis-associated genes in pancreatic cancer. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60 (6): 1180-99.
 62. Hruban R.H, Wilentz R.E, Kern S.E. Genetic progression in the pancreatic ducts. *Am J Pathol* 2000; 156: 1821-5.
 63. Yanagisawa A, Ohtake K, Ohashi K, et al. Frequent c-ki-ras oncogene activation in mucous cell hyperplasias of pancreas suffering from chronic inflammation. *Cancer Res* 1993; 53: 953-6.
 64. Caldas C, Hahn SA, Hruban RH, Redston MS, Yeo CJ, Kern SE. Detection of K-ras mutations in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia. *Cancer Res* 1994; 54: 3568-73.
 65. Tada M, Ohashi M, Shiratori Y, et al. Analysis of K-ras gene mutations in hyperplastic duct cells of the pancreas without pancreatic disease. *Gastroenterology* 1996; 110: 227-31.
 66. Lüttges J, Schlehe B, Menke MA, et al. The K-ras mutations pattern in pancreatic ductal adenocarcinoma usually is identical to that in associated normal, hyperplastic, and metaplastic ductal epithelium. *Cancer* 1999; 85 (8): 1703-10.
 67. Day J, Digiosepe J, Yeo Ch, et al. Immunohistochemical evaluation of HER-2/neu expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasms. *Hum Pathol* 1996; 27: 119-24.
 68. Moskaluk CA, Hruban RH, Kern SE. p16 and K-ras gene mutations in the intra-ductal precursors of human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1997; 57: 2140-3.
 69. Terhune PG, Phifer DM, Tosteson TD, et al. K-ras mutation in focal proliferative lesions of human pancreas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7 (6): 515-21.
 70. Wilentz RE, Iacobuzio-Donahue CA, Argani P, et al. Loss of expression of DPC4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. *Cancer Res* 2000; 60: 2002-6.
 71. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2969-72.
 72. Real FX. A catastrophic hypothesis for pancreas cancer progression. *Gastroenterology* 2003; 124: 1958-1964.
 73. Grizzi F, Russo C, Portinaro N, et al. Complexity and cancer. *Gastroenterology* 2004; 126 (2): 630-1.
 74. Hahn SA, Kartstch DK. Genetics of hereditary pancreatic carcinoma. *Gastroenterol Clin N Am* 2004; 33: 919-34.
 75. Goldstein AM, Struwing JP, Chidambaram A, Fraser MC, Tucker MA. Genotype-phenotype relationships in US melanoma-prone families with CDKN2A y CDK4 mutations. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (12): 1006-10.
 76. Borg A, Sandberg T, Nilsson K, et al. High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (15): 1260-6.
 77. Hernaminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, et al. A serine-threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998; 391 (6663): 184-7.
 78. Jenne DE, Reimann H, Nezu J, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998; 18 (1): 38-43.
 79. Lim W, Heurle N, Shah B, Murday V, Hodgson SV, Lucasen A, et al. Further observations on LKB1/SKT11 status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Cancer* 2003; 89 (2): 308-13.
 80. Martin SG, Johnston D. A role for drosophila LKB1 in anterior-posterior axis formation and epithelial polarity. *Nature* 2003; 421 (6921): 379-84.
 81. Giardiello FM, Bresinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119 (6): 1447-53.
 82. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14 (2): 141-5.
 83. Audrezet MP, Chen JM, Le Marechal C, et al. Determination of the relative contribution of three genes-the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene- to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis. *Eur J Hum Genet* 2000; 25 (2): 100-6.
 84. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMaggio EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89 (6): 442-6.

85. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA mismatch repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81 (2): 214-8.
86. Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (18): 1358-65.
87. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68 (3): 700-10.
88. Yashima K, Nakamori S, Murakami Y, et al. Mutations of the adenomatous polyposis coli gene in the mutation cluster region: comparison of human pancreatic and colorectal cancers. *Int J Cancer* 1994; 59 (1): 43-7.
89. Lynch HT. Genetics and pancreatic cancer. *Arch Surg* 1994; 129 (3): 226-8.
90. Pezzilli R, Morseli-Labate AM, Mantovani V, et al. Mutations of the CFTR gene in pancreatic disease. *Pancreas* 2003; 27 (4): 332-6.
91. Eberle MA, Pfitzer R, Pogue-Geile KL, et al. A new susceptibility locus for autosomal dominant pancreatic cancer maps to chromosome 4q32-34. *Am J Hum Genet* 2002; 70 (4): 1044-8.
92. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ, et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7 (3): 738-44.
93. Rulak S, Lowenfels A, Maissoneuve P, Brentnall T. Smoking as a risk factor in familial pancreatic cancer kindreds. *Pancreatology* 2001; 1: 551.
94. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (3): 214-21.
95. Hall PA, Lemoine NR. Rapid acinar to ductal transdifferentiation in cultured human exocrine pancreas. *J Pathol* 1992; 166: 97-103.
96. Pour PM. Experimental pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 96-103.
97. Ornitz DM, Hammer RE, Messing A, et al. Pancreatic neoplasia induced by SV40 T-antigen expression in acinar cells of transgenic mice. *Science* 1987; 238: 188-93.
98. Sandgren EP, Luetteke NC, Palmiter RD, et al. Overexpression of TGF- α in transgenic mice: induction of epithelial hyperplasia, pancreatic metaplasia, and carcinoma of the breast. *Cell* 1990; 61: 1121-35.
99. Jahappan C, Sthale C, Harkins RN, et al. TGF α overexpression in transgenic mice induces liver neoplasia and abnormal development of the mammary gland and pancreas. *Cell* 1990; 61: 1137-46.
100. Konishi Y, Tsutsumi M, Tsujiuchi T. Mechanistic analysis of pancreatic ductal carcinogenesis in hamsters. *Pancreas* 1998; 16: 300-6.
101. Capella G, Farre L, Villanueva A, Reyes G, Garcia C, Tarafa G, et al. Orthotopic models of human pancreatic cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 880: 103-9.
102. Cui JH, Krueger U, Henne-Bruns D, Kremer B, Kalthoff H. Orthotopic transplantation model of human gastrointestinal cancer and detection of micrometastases. *World J Gastroenterol* 2001; 7 (3): 381-6.
103. Ulrich AB, Schmied BM, Standop J, Schneider AB, Pour PM. Pancreatic cell lines: a review. *Pancreas* 2002; 24 (2): 111-20.
104. Ghaneh P, Kawesha A, Evans, Neoptolemos JP. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 1-11.
105. Kindler HL, Friberg G, Stadler WM. Bevacizumab plus gemcitabine is an active combination in patients with advanced pancreatic carcinoma: interim results of an ongoing phase II trial from University of Chicago Phase II Consortium. *Proc 2004 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstr.* 86.
106. Abbruzzese JL, Rosenberg A, Xiong Q, et al. Phase II study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab (IMC-225) in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; abstr. 518.
107. Gjertsen MK, Buanes T, Resseland AR, et al. Intradermal ras peptide vaccination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant: clinical and immunological responses in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2001; 92: 441-50.
108. Jaffee EM, Hurban RH, Biedrzycki B, et al. Novel allogenic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-screening tumor vaccine for pancreatic cancer: a phase I trial of safety and immune activation. *J Clin Oncol* 2001; 19: 145-56.
109. Pérez RP, Smith JW, Alberts SR, et al. Phase II trial of ISIS 2503, an antisense inhibitor of H-ras, in patients with Advanced pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; abstract 628.
110. Kelley JR, Fraser MM, Jubard JM, et al. CaSm antisense gene therapy: a novel approach for the treatment of pancreatic cancer. *Anticancer Research* 2003; 23: 2007-13.
111. Hwang RF, Gordon EM, Anderson WF, et al. Gene therapy for primary and metastatic pancreatic cancer with intraperitoneal retroviral vector bearing the wild type p53 gene. *Surgery* 1998; 124: 143-51.
112. Rodlicker F, Putzer BM. p73 is effective in p53-null pancreatic cancer cells resistant to wild type TP53 gene replacement. *Cancer Res* 2003; 63: 2737-41.
113. Duda DG, Sunamura M, Lefter LP, et al. Restoration of SMAD4 by gene therapy reserves the invasive phenotype in pancreatic adenocarcinoma cells. *Oncogene* 2003; 22: 6857-64.
114. Wang J, Lu XX, Chen D-Z, et al. Herpes simplex virus thymidine kinase and ganciclovir suicide gene therapy for human pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 400-3.
115. Hecht JR, Bedford R, Abbruzzese JL, et al. A phase I/II trial of intratumoral endoscopic ultrasound injection of ONYX-015 with intravenous gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 555-61.
116. Katz MH, Spivak DE, Takimoto S, et al. Gene therapy of pancreatic cancer with green fluorescent protein and tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand fusion gene expression driven by a human telomerase reverse transcriptase promoter. *Am Surg Oncol* 2003; 10: 762-72.
117. Peplinski GR, Tsung K, Meko JB, et al. In vivo gene therapy of a murine pancreas tumor with recombinant vaccinia virus encoding human interleukin-1 beta. *Surgery* 1995; 118: 185-90.
118. Putzer BM, Rodlicker F, Hitt MM, et al. Improved treatment of pancreatic cancer by IL2 and B7.1 costimulation: antitumor efficacy and immunoregulation in a nonimmunogenic tumor model. *Mol Ther* 2002; 5: 405-12.
119. Kawakami K, Kawakami M, Husain SR, et al. Potent antitumor activity of IL13 cytotoxin in human pancreatic tumors engineered to express IL13 receptor alpha2 chain in vivo. *Gene Therapy* 2003; 10: 1116-28.
120. Duxbury MS, Matros E, Ito H, et al. Systemic siRNA-mediated gene silencing. A new approach to targeted therapy of cancer. *Ann Surg* 2004; 240 (4): 667-76.
121. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib improves survival when added to gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Proc 2005 ASCO Gastrointestinal Symposium. Hollywood, Florida. (abstr # 77).*

Carcinoma de páncreas. Factores pronósticos

R. SERRANO BLANCH, M. A. GÓMEZ ESPAÑA, E. ARANDA AGUILAR

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

RESUMEN

El cáncer de páncreas exocrino es el más frecuente dentro de los tumores pancreáticos y con peor pronóstico a diferencia de otros tumores digestivos, con una supervivencia a los 5 años inferior al 5%.

El diagnóstico en estadios iniciales es difícil sobre todo por la inespecificidad de la sintomatología, lo que conlleva que en la mayoría de casos se diagnostique en estadios avanzados, limitando las posibilidades de un adecuado tratamiento quirúrgico; sólo un 15% de los casos la cirugía es potencialmente curativa.

Existen factores pronósticos que nos pueden ayudar a definir la evolución de la enfermedad. En la práctica clínica los más importantes son los clínico-patológicos y dentro de ellos el estadio (TNM), el grado de diferenciación, el tipo histológico o los marcadores tumorales.

A nivel molecular, el cáncer de páncreas es una de las neoplasias mejor estudiadas, se conocen las alteraciones que se van produciendo desde el epitelio ductal normal hasta el desarrollo de carcinoma invasivo. Sin embargo el valor de estos marcadores tumorales aún permanece en evaluación y hoy por hoy no son de utilidad clínica a la hora de establecer un pronóstico o predecir la respuesta a un tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de páncreas. Factores pronósticos. Marcadores tumorales.

ABSTRACT

Exocrine pancreatic cancer is the most frequent pancreatic tumor and has the least favourable prognosis compared to other digestive tumors, with survival at 5 years under 5%.

Diagnosis is difficult in the initial stages due, above all, to the non-specific nature of the symptomatology, which means that in the majority of cases the disease is diagnosed in advanced stages, limiting the possibilities of satisfactory surgical treatment. Surgery is potentially curative in only 15% of cases.

There are prognostic factors that can help us define the evolution of the disease. In clinical practice the clinical-pathological factors have greatest importance and among these, stage (TNM), degree of differentiation, histological type and tumor markers.

At molecular level pancreatic cancer is one of the most widely studied neoplasias and the alterations occurring from the normal ductal epithelium to the development of invasive carcinoma are well-known. However, the value of these tumoral markers is still being assessed and, at present, they have no clinical utility at the moment of establishing a prognosis or of predicting treatment response.

KEY WORDS: *Pancreatic cancer. Prognostic factors. Tumoral markers.*

INTRODUCCIÓN

El pronóstico del carcinoma de páncreas continúa siendo ominoso; a diferencia de otros tumores digestivos, es de las neoplasias en la que menos se ha avanzado en las últimas décadas con respecto a la prevención y al tratamiento.

La incidencia en EE.UU. en el año 2004 fue de 31.860 nuevos casos (15.740 hombres y 16.120 mujeres) y 31.270 muertes (15.440 hombres y 15.830 muje-

res) (1). Supone la cuarta causa de muerte por cáncer con incidencia en aumento. En España tiene una mortalidad de 5/100.000 habitantes. Sólo del 1 al 5% de los pacientes permanecen vivos a los 5 años, debido fundamentalmente al diagnóstico tardío y por tanto inoperable, de la neoplasia (30-40% por extensión locorregional o el 50% debido a la presencia de metástasis a distancia), con una mediana de supervivencia tras el diagnóstico de 4-6 meses. Sólo en un 15% de los casos la cirugía es potencialmente curativa (2). De aquellos

intervenidos con intención curativa, un 10-20% recaen con una supervivencia mediana de 17 meses y supervivencia a los 5 años del 15-20%, la mayoría de las recaídas ocurren en los dos primeros años tras la cirugía siendo el peritoneo y el hígado los lugares más frecuentemente afectados. Otras causas que expliquen esta baja supervivencia son:

—La mayor incidencia en edades tardías (6-7ª década), donde se asocian otras patologías concomitantes; lo que a veces limita la posibilidad de terapias más agresivas.

—Quimio y radioterapia de esta neoplasia.

—Casi todos los casos son de mal pronóstico.

La mayoría (95%) de las neoplasias de páncreas se originan en la porción exocrina de la glándula y con rasgos similares a los adenocarcinomas; son muy raros los tumores primarios no epiteliales. Tan sólo un 3-10% de los casos son hereditarios asociados al desarrollo de otras neoplasias como FAMMM (*Familial Atypical Mole-Malignant Melanoma*), HNPCC (*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*), ataxia telangiectasia, síndrome Peutz-Jegers, etc.

MODELO DE CARCINOGENÉISIS DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

En 1988 Vogelstein y cols. describen el modelo de progresión para el cáncer colorrectal, planteando la hipótesis de desarrollo desde el epitelio colónico normal, pasando por pólipos adenomatosos a la infiltración del adenocarcinoma y posterior desarrollo de metástasis. A lo largo de este proceso se van produciendo activación de oncogenes e inactivación de genes supresores de tumores (3,4).

Este modelo de progresión tiene un importante papel además del conocimiento de los mecanismos de desarrollo de esta neoplasia para la quimioprevención mediante los test genéticos de *screening* en pacientes de riesgo y para el desarrollo de marcadores pronósticos genéticos.

Con respecto al cáncer de páncreas la primera alteración molecular relacionada fue el oncogen K-ras, posteriormente se han ido conociendo otras alteraciones hasta tal punto que en la actualidad es una de las neoplasias mejor conocidas a nivel molecular a lo largo del desarrollo, desde el epitelio ductal normal pasando por neoplasia intraductal pancreática (PanIN) a carcinoma invasivo (5).

Fundamentalmente se ven implicados cuatro genes: k-ras, p16, p53 y *Deleted in Pancreatic Cancer locus 4* (DPC4), cada uno de ellos alterados en al menos el 50% de los casos.

En las lesiones ductales pancreáticas con mínima atipia (PanIN-1A) aparece el oncogen K-ras y la sobreexpresión de Her-2; esta alteración de K-ras va aumentando progresivamente en las lesiones ductales con mayor atipia (PanIN-1B y PanIN-2). Ambas alteraciones se cree que son un evento temprano en el desarrollo de neoplasias pancreáticas porque aparecen en las lesiones ductales pancreáticas con mínima atipia (6,7).

La mutación de K-ras a nivel del codon 12 se observa en la mayoría de los carcinomas de páncreas, relativa-

mente específicas de esta neoplasia, en comparación con otras como ampulomas y tumores de vías biliares cuya frecuencia es menor. No se ha observado correlación con el estadio de la enfermedad.

La inactivación de p16, gen localizado en el cromosoma 9p, aparece más tardíamente, detectándose una pérdida de heterocigosidad en un 13% de las lesiones ductales pancreáticas de bajo grado y en un 90% de alto grado. Ello confirma que la pérdida de expresión de p16 se correlaciona con una mayor agresividad histológica (8).

La pérdida de expresión de genes supresores como p53, DPC4 y BRCA2 aparecen más tarde. Pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 17p (localización del gen p53) y 18q (localización del gen DPC4), pérdida en la expresión del gen DPC4, anormalidades en la expresión de p53 e inactivación bialélica de BRCA2 se han descrito en las lesiones ductales pancreáticas. Otras alteraciones descritas son metilaciones en el ADN, activaciones de telomerasa e inactivaciones poco frecuentes de genes supresores como MKK4, STK11, ALK5 y TGFBR2 (9-11).

FACTORES PRONÓSTICOS DEMOGRÁFICOS

EDAD Y SEXO

No parece que estos factores por sí solos puedan determinar un mejor o peor pronóstico, las diferencias encontradas en algunas series desaparecen al aumentar el tamaño muestral, lo cual se puede explicar por la influencia de otros factores como la patología concomitante, tipo histológico, etc. (12,13).

FACTORES PERIOPERATORIOS

En las distintas series publicadas cuando se analiza la experiencia del centro en la cirugía de estas neoplasias, se observa como aquellos con una mayor experiencia en estos tumores tienen una menor mortalidad perioperatoria y una mayor supervivencia en el análisis a los 5 años, aunque no llega a ser un factor pronóstico independiente.

Con respecto a la técnica quirúrgica con finalidad curativa no existen diferencias entre los tres tipos de técnica utilizadas (Whipple, pancreatometomía parcial o total no Whipple). La mortalidad perioperatoria se sitúa en un 5% (12,13).

En relación al tratamiento quimioterápico en la enfermedad avanzada son numerosos los estudios que observan beneficio clínico de estos pacientes con un aumento en la calidad de vida y ligero aumento en la supervivencia, situándose la gemcitabina como fármaco de primera línea. Otros fármacos activos son el platino y derivados, docetaxel, capecitabina, irinotecán, 5-fluorouracilo, bevacizumab, etc. Hoy por hoy la combinación con otros agentes no parece aumentar la supervivencia de forma significativa aunque sí los porcentajes de respuestas (14). La combinación de gemcitabina más tarceva ha conseguido impactar en la supervivencia de estos pacientes, según datos presentados en ASCO 2005 en un ensayo fase III que compara gemcitabina más tar-

ceva frente a gemcitabina sola en cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico (15).

De los 3 metanálisis que existen, tan sólo uno de ellos obtiene aumento significativo en la supervivencia global e ILP (intervalo libre de progresión) pero sólo en los 6 primeros meses con esquemas de combinación (16).

Buscando la finalidad de aumentar la supervivencia en aquellos pacientes con carcinoma de páncreas reseccables, se han utilizado tratamientos adyuvantes con quimioterapia, radioterapia y sus combinaciones tanto pre como postquirúrgicas. Recientemente se han publicado los resultados actualizados del ensayo ESPAC-1 (*European Study Group for Pancreatic Cancer*) con un seguimiento de 47 meses, donde los pacientes tras la cirugía fueron randomizados en 4 brazos con un diseño factorial 2 x 2 a observación, quimioterapia, quimio-radioterapia y quimio-radioterapia seguida de quimioterapia. Las conclusiones de dicho estudio son que el tratamiento con quimioterapia adyuvante aumenta la supervivencia; en contra de lo esperado el brazo de observación tuvo una mayor supervivencia que el brazo de quimio-radioterapia, en el diseño del estudio no existe brazo de radioterapia sola (17).

FACTORES HISTOPATOLÓGICOS

Para un correcto diagnóstico anatomopatológico y establecimiento del pronóstico y la actitud terapéutica a seguir, se deben disponer de los siguientes parámetros dentro del estudio de la pieza quirúrgica:

1. Tamaño tumoral e invasión de la cápsula.
2. Márgenes de resección biliar, pancreático y retroperitoneal.
3. Tipo histológico.
4. Grado de diferenciación.
5. Presencia o no de invasión vascular, perineural y linfática.
6. Origen tisular del carcinoma.
7. Afectación ganglionar.
8. Localización tumoral.
9. Efectos del tratamiento preoperatorio en el caso de que lo haya recibido.

TAMAÑO TUMORAL

Es un dato fácilmente identificable que con anterioridad distinguía dentro del mismo estadio a dos grupos de pacientes con tumores menores o iguales a 2 cm frente a los mayores de 2 cm con supervivencias distintas estadísticamente significativas (13), aunque en algunos de ellos estas diferencias desaparecían en el seguimiento (18). Hoy con la nueva clasificación del TNM se agrupan estos pacientes en distintos estadios separando dos grupos de pacientes con diferentes pronósticos. La presencia de invasión capsular pancreática o del tejido retroperitoneal, así como la presencia de metástasis ganglionares suelen ir paralelos al tamaño tumoral (Tabla I).

TABLA I

TNM

Tumor primario (T)

T_x: No puede valorarse el tumor primario

T₀: Sin pruebas de tumor primario

T_{is}: Carcinoma *in situ*

T₁: Tumor limitado a páncreas, con dimensión máxima ≤ 2 cm

T₂: Tumor limitado a páncreas, con dimensión máxima > 2 cm

T₃: El tumor se extiende más allá del páncreas pero sin afectación del tronco celiaco o de la arteria mesentérica superior

T₄: El tumor afecta al tronco celiaco o a la arteria mesentérica superior (tumor primario no reseccable)

Ganglios linfáticos regionales (N)

N_x: No pueden valorarse los ganglios linfáticos regionales

N₀: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales

N₁: Metástasis en los ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)

M_x: No pueden valorarse las metástasis a distancia

M₀: No hay metástasis a distancia

M₁: Metástasis a distancia

Estadios (TNM)

Estadio 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Estadio IA	T ₀	N ₀	M ₀
Estadio IB	T ₂	N ₀	M ₀
Estadio IIA	T ₃	N ₀	M ₀
Estadio IIB	T ₁	N ₀	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Estadio III	T ₄	Cualquier N	M ₀
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M ₀

MÁRGENES DE RESECCIÓN

Con respecto a los márgenes es un factor pronóstico de recaída local y suele ser criterio de tratamiento adyuvante. En las serie de Cleary y cols. donde se incluyen 123 pacientes, la afectación de márgenes no es factor pronóstico, no obstante de los 17 pacientes con márgenes afectados sólo sobrevivía 1 a los 5 años y fue el que recibió quimio-radioterapia adyuvante (12). En otra serie con 348 pacientes con carcinoma de páncreas reseccado sí que la afectación del margen de resección es factor pronóstico independiente (19).

En el estudio anatómo-patológico de la pancreoduodenectomía hay que valorar macro y microscópicamente el estómago, duodeno, colédoco, cuello de páncreas, márgenes retroperitoneales y márgenes pancreáticos posteriores (tejidos blandos situados entre superficie anterior de vena cava inferior y cara posterior de cabeza de páncreas y duodeno).

Especial atención requiere el margen pancreático retroperitoneal, ya que el mayor porcentaje de recidivas locales aparecen en este, hasta tal punto que aquellos pacientes con afectación del mismo muy positivo no impacta en la supervivencia con la cirugía en compara-

ción con aquellos tratados sólo con quimio-radioterapia; este margen se define como aquel con tejidos blandos directamente adyacentes a 3-4 cm proximales de la arteria mesentérica superior.

TIPO HISTOLÓGICO

Como se ha descrito anteriormente la mayoría de las neoplasias pancreáticas se originan en la porción exocrina y son adenocarcinomas. Además de ser el tipo histológico más frecuente, es el de peor pronóstico por la capacidad de infiltración y precocidad de diseminación a distancia que poseen. Debe distinguirse del resto de tumores pancreáticos ya que tiene un mejor pronóstico y un tratamiento diferente, como por ejemplo el cistoadenocarcinoma, el cual es más frecuente en mujeres y tiene una supervivencia a los 5 años del 56%, u otros como los linfomas y carcinoides, que aunque su frecuencia es muy baja deben ser tenidos en cuenta ya que suelen ser resecables y de pronóstico más favorable.

Cleary y cols. en su estudio hacen hincapié en la correcta identificación del origen tisular del tumor, en la revisión anatomopatológica observaron 18 cambios en el diagnóstico de los 126 pacientes, lo cual puede estar influyendo en los datos de supervivencia de los pacientes, ya que como se ha comentado existen otras estirpes de mejor pronóstico (12).

GRADO DE DIFERENCIACIÓN

El estudio del grado de diferenciación debe seguir los siguientes principios como la diferenciación glandular, anaplasia nuclear, tamaño nuclear y actividad mitótica. Suele ser un factor pronóstico bien establecido, a peor grado de diferenciación menor supervivencia con diferencias estadísticamente significativas, como se demuestra en las diferentes series publicadas, aunque a veces existe dificultad entre los anatomatólogos a la hora de establecer unificación de los criterios (13). Eskelinen realiza un análisis de 21 series publicadas acerca del valor pronóstico del grado de diferenciación, en 8 de estas series un grado de diferenciación pobre se correlaciona con pronóstico desfavorable (20).

INVASIÓN VASCULAR, LINFÁTICA Y PERINEURAL

Los datos de las distintas series publicadas son contradictorios, mientras que en algunas son factores pronósticos independientes (19), en otras este valor se pierde al realizar el análisis multivariante (12).

PLOIDÍA DEL ADN

Mediante citometría de flujo se puede determinar la ploidía del DNA utilizado para la valoración de la agresividad de los tumores. Algunos estudios, como el de Eskelinen, muestran como aquellos tumores no diploi-

des o aneuploides se asocian con tumores en estadios avanzados y menor supervivencia, otros por el contrario no encuentran relación con el pronóstico (21). En la posterior revisión que hace este autor acerca de 17 estudios en cáncer de páncreas, en 12 encuentra relación entre la aneuploidía y el pronóstico desfavorable sugiriendo la posibilidad de agrupar a los pacientes en grupos pronósticos en función de la ploidía, no obstante el estudio de la ploidía es limitada dada la gran heterogeneidad que existe intratumoral (22).

AFECTACIÓN GANGLIONAR

Para un correcto estadiaje es preciso la extirpación y análisis de todos los ganglios linfáticos, considerándose un estudio óptimo aquel que incluye al menos 10 ganglios, pudiendo designarse pN0.

Los ganglios linfáticos regionales son los peripancreáticos, donde además se incluyen los situados a lo largo de la arteria hepática, tronco celiaco y región esplénica. Una de las mayores series retrospectivas es la recogida por Sohn y cols. con 616 pacientes donde la afectación ganglionar es factor pronóstico para la supervivencia, pero este valor se pierde en el análisis multivariante frente a otros como grado de diferenciación, resección tumoral completa o el tamaño tumoral separando en dos grupos, $> 0 \leq$ a 3 cm (22).

ESTADIO TUMORAL

Es factor pronóstico en la mayoría de las series, englobando al tamaño tumoral, la afectación ganglionar y a la presencia de metástasis a distancia. En la sexta edición de AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) se agrupan pacientes más homogéneos en cada estadio en cuanto al tamaño tumoral y la afectación ganglionar.

Con respecto al estadio I anteriormente se agrupaban pacientes con pronóstico muy diferente (aquellos con tumores ≤ 2 y > 2 cm), en la nueva edición estos se subdividen en dos grupos (IA y IB).

En relación a los T3, en la actual clasificación, se excluyen aquellos pacientes con afectación de mesentérica superior y tronco celiaco, los cuales son considerados T4 y englobados en el estadio III (23).

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

El 60-70% de los adenocarcinomas ductales están localizados en cabeza, 15-20% en cuerpo, 5% en cola y el resto son difusos o múltiples. Los tumores de cabeza tienen mejor pronóstico debido fundamentalmente a la presencia de síntomas de forma precoz ya que por su localización suelen producir cuadros obstructivos a nivel de conductos biliares a diferencia de las otras localizaciones, donde la sintomatología es más insidiosa y una vez que aparece la enfermedad suele encontrarse en fases avanzadas.

FACTORES CLÍNICOS

De forma global en la enfermedad neoplásica, la presencia de sintomatología se suele asociar a enfermedad avanzada y, por tanto, de peor pronóstico. La triada característica del cáncer de páncreas es el dolor generalmente en cinturón, asociado a pérdida de peso y a ictericia. Otros síntomas asociados a esta neoplasia son diarrea, anorexia, trastornos mentales, metabólicos y los secundarios a metástasis (dolor, disnea, fracturas patológicas, etc.).

La ictericia es el signo de debut en el 50% de los casos, suele asociarse a tumores localizados en la cabeza de páncreas apareciendo precozmente la sintomatología, pudiéndose diagnosticar en estadios donde la enfermedad es aún reseccable. En los tumores localizados en cuerpo y cola cuando aparece este signo se asocia con frecuencia a enfermedad diseminada.

El dolor es un síntoma frecuente que aparece en el 80% de los casos, suele ser un dolor característico y es debido fundamentalmente a la invasión de estructuras nerviosas (plexo celiaco o mesentérico) o del espacio retroperitoneal.

La forma de presentación más frecuente es inespecífica con malestar abdominal, pérdida de peso y anorexia. Otros síntomas menos frecuentes son los derivados de la insuficiencia pancreática exocrina.

El estado general y la pérdida de peso superior al 10% tienen valor pronóstico. Los grados 0,1 tienen mejor pronóstico; este beneficio desaparece con pacientes con enfermedad irreseccable o metastásica (24).

FACTORES SEROLÓGICOS Y MOLECULARES

MARCADORES TUMORALES

CA19.9 es el marcador más estudiado en el cáncer de páncreas. Posee una sensibilidad del 70 con especificidad del 87%. Se suelen encontrar valores elevados en el 65% de los tumores localizados y en el 84 de los avanzados, correlacionándose con el volumen de tejido tumoral, siendo baja la sensibilidad en tumores pequeños, no pudiendo ser aceptado como marcador de cribado. Cuando existe ictericia la elevación es menos específica al estar alterado el metabolismo por la disfunción hepática.

Suele tener valor pronóstico y correlacionarse con la eficacia del tratamiento, de manera que una disminución a valores normales tras la cirugía o con la administración de quimioterapia o radioterapia se asocia a respuestas de la enfermedad y a una mejor supervivencia. Además su seriación en el seguimiento puede ser útil para la detección de recidivas (25).

Otros marcadores serológicos que se han determinado son: DU-PAN-2, Ca50, PGA, MUC1 entre otros que no han mostrado beneficio sobre el CA 19.9.

MOLECULARES

El valor de los marcadores moleculares aún permanece en evaluación. Son numerosos los estudios que hay

acerca de ellos, muchos de ellos analizados de forma aislada, con series pequeñas y heterogéneas de pacientes y retrospectivos, todo lo cual puede influir en los resultados. Con frecuencia encontramos resultados contradictorios en la expresión de diferentes proteínas o genes, ello puede explicarse porque al ser estudios de genes o proteínas aisladas no se tienen en cuenta otras alteraciones que estén influyendo.

1. Genes supresores.

La mayoría de los genes supresores tienen papel importante en el control del ciclo celular y de la apoptosis. La pérdida de su función se puede asociar a un descontrol en el crecimiento celular y proliferación, disminución de la apoptosis y transformación maligna de la célula.

p53 está mutado en más del 50% de los cánceres humanos, en el caso del páncreas aparece inactivado en más del 65% de los casos; la mutación de p53 en esta neoplasia puede favorecerse por el tabaco, lo cual explicaría la asociación del tabaco con cáncer de páncreas, aunque esto no ha sido demostrado. Ocurre en fases iniciales del proceso de carcinogénesis y la mayoría de las mutaciones ocurren en el exón 5-8. Lundin y cols. encuentran en el estudio de 133 pacientes diagnosticados de carcinoma de páncreas que la mutación de p53 no se correlaciona con estadio, histología, edad, sexo y supervivencia (26); otros tampoco encuentran relación entre la expresión de p53 y el pronóstico (19,27). P53 es capaz de inducir p21, que es un inhibidor de las ciclinas dependientes de quinasas y así detener el ciclo celular; por lo que una mutación en p53 podría alterar esta función.

No observa que aquellos pacientes que sobreexpresan p53 determinado por inmunohistoquímica y que recibieron quimioterapia tenían una mayor supervivencia que aquellos que no lo expresaban; en un estudio posterior la asociación de sobreexpresión de p53 y ausencia de p21 confiere supervivencia significativamente menor, y en aquellos que recibieron quimioterapia desaparecía esta diferencia (28,29). En un estudio más reciente la mutación en p53 no es un factor pronóstico independiente, pero sí un indicador para la indicación de quimioterapia adyuvante (30).

p16 es otro gen supresor de tumores que juega un papel importante en el punto de restricción o R de la fase G1 del ciclo celular. Es frecuentemente inactivado en cánceres humanos y en cáncer de páncreas en más del 90%. Los mecanismos de inactivación son delección, mutación o hipermetilación. Existen estudios contradictorios acerca de su valor pronóstico, mientras unos encuentran un peor pronóstico en aquellos que hipoxpresan p16 (31), otros no encuentran diferencias (19,27).

DPC4 es gen supresor de tumores que con frecuencia aparece mutado en el cáncer de páncreas. La baja expresión de DPC4 se asocia a mayor porcentaje de resecciones y una mayor supervivencia que en aquellos que lo sobreexpresan, pudiendo ser un marcador preoperatorio según los resultados de la serie de Biankin y cols. (19). Otros encuentran mayor supervivencia cuando existe sobreexpresión de DPC4 (32).

2. *Oncogenes.*

El oncogen K-ras aparece mutado en el 75-90% de los cánceres de páncreas, es un acontecimiento precoz en la progresión tumoral, en un 5% las mutaciones son múltiples; no parece que exista relación entre la presencia de mutación con la supervivencia (27).

De la misma forma tampoco se ha encontrado relación entre la expresión de Ciclina D1 y la supervivencia de forma significativa en pacientes con cáncer de páncreas aunque sabemos que interviene en la patogénesis de esta neoplasia y de otras, como el carcinoma esofágico, pulmón, vejiga, entre otros.

3. *Apoptosis.*

De nuevo existen discordancias entre los diferentes autores acerca del posible papel pronóstico de bcl2, bclx, bax. Algunos autores han encontrado en estudio de líneas celulares un mayor porcentaje de metástasis y progresión en aquellos que sobreexpresan bcl2 (33).

Otros estudios, aunque con series pequeñas de pacientes, observan cómo la asociación de sobreexpresión de bcl2 y p53 tenía mayor supervivencia en pacientes con cáncer de páncreas (34).

4. *Angiogénesis.*

La angiogénesis es esencial en el proceso de crecimiento y metastatización. La experiencia en el carcinoma de páncreas es limitada. VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) se ha asociado con la progresión

tumoral y metástasis en numerosas neoplasias gastrointestinales, induce angiogénesis *in vivo* e incrementa la permeabilidad del endotelio vascular. Mientras que en otros tumores la densidad de microvasos intratumoral es un potente marcador pronóstico, en páncreas son contradictorios los resultados (27).

Además de las anteriormente comentadas existen otras muchas alteraciones moleculares que se están estudiando al igual que su posible papel pronóstico en el carcinoma de páncreas como E-catherina, metaloproteasas, BRCA2, EGFR, HER2/neu, inestabilidad de microsatélites, etc.

CORRESPONDENCIA:

Raquel Serrano Blanch
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Reina Sofía
Avda. Menéndez Pidal, s/n.
14004 Córdoba
e-mail: rsblanch@eresmas.com

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A. Cancer Statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.
- Batidas JA, Poen JC, Niederhuber JE. Pancreas. In Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. *Clinical Oncology* 2nd ed. Philadelphia: Churchill-Livingston, 2000. p. 1749-83.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-32.
- Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 1993; 9: 138-41.
- Brockie E, Anand A, Albores-Saavedra J. Progression of atypical ductal hyperplasia/carcinoma in situ of the pancreas to invasive adenocarcinoma. *Ann. Diagn. Pathol* 1998; 2: 286-92.
- Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N, Perucho M. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988; 53: 549-54.
- Day JD, DiGiuseppe JA, Yeo CJ, Loi-Goldman M, Anderson S, Kern SE, et al. Immunohistochemical evaluation of HER-2/neu oncogene expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasms. *Hum Pathol* 1996; 27: 119-24.
- Moskaluk CA, Hruban RH, Kern SE. p16 and K-ras gene mutations in the intraductal precursors of human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1997; 57: 2140-3.
- DiGiuseppe JA, Hruban RH, Goodman SN, Polak M, van den Berg FM, Allison DC, et al. Overexpression of p53 protein in adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 684-8.
- Goggins M, Hruban RH, Kern SE. BRCA2 is inactivated late in the development of pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence and implications. *Am J Pathol* 2000; 156: 1767-71.
- Wilentz RE, Lacobuzio-Donahue CA, Argani P, McCarthy DM, Parsons JL, Yeo CJ, Kern SE, et al. Loss of expression of DPC4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. *Cancer Res* 2000; 60: 2002-6.
- Cleary SP, Gryfe R, Guindi M, Greig P, Smith L. Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. *Am Col of Surg* 2004; 198: 722-31.
- Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma. *Ann of Surgery* 2003; 237: 74-85.
- Viret F, Ychou M, Lepille D, Mineur L, Navarro F, Dopart D. Gemcitabine in combination with Cisplatin versus Gemcitabine alone in the treatment of locally advanced or metastatic pancreatic cancer: Final results of a multicenter randomized phase II study. *Proc ASCO* 2004; 341: 4118.
- Liang H. Comparing Gemcitabine-based combination chemotherapy with Gembitabine alone in inoperable pancreatic cancer: a meta-analysis. *Proc ASCO* 335: 4110A.
- Moore HJ, Goldstein D, Hamm J, Figier A, Hecht J, et al. Erlotinib plus Gemcitabine compared to Gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of NCIC-CTG. *Proc ASCO* 1: 1 abstr.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J of Med* 2004; 350: 1200-10.
- Tsuchiya OT, Noda T. Side of the tumor and other factors influencing prognosis of carcinoma of the head of the pancreas. *Am J of Gastroenterol* 1985; 80: 459-62.
- Biankin AV, Morey AL, Lee CS, Kench JG, Biankin SA. DPC4/Smad 4 expression and outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4531-42.

20. Eskelinen M, Haglund UH. Prognosis of human pancreatic adenocarcinoma: review of clinical and histopathological variables and possible uses of new molecular methods. *Eur J Surg* 1999; 165: 292-306.
21. Eskelinen M, Lipponen P, Collan Y. Relationship between DNA ploidy and survival in patients with exocrine pancreatic cancer. *Pancreas* 1991; 6: 90-5.
22. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron L, Koniaris L, Kaushal S. Resected adenocarcinoma of the pancreas 616 patients: results outcomes and prognostics indicators. *J of Gastrointest Surg* 2000; 4: 567-79.
23. American Joint Committee on Cancer 2002. Manual de diagnóstico de extensión del cáncer. 6ª Edición.
24. Allema J, Reinders M, van Gulik T. Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region. *Cancer* 1995; 75: 2069-72.
25. Ritts R, Pitt H. CA 19.9 in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7: 93-101.
26. Lundin J, Nordling S, von Boguslawsky K, Roberts PJ, Haglund C. Prognostic value of immunohistochemical expression of p53 in patients with pancreatic cancer. *Oncology* 1996; 53: 104-11.
27. Ghaneh P, Kawesha A, Evans JD, Neoptolemos JP. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 1-11.
28. Nio Y, Dong M, Uegaki K, Hirahara N, Minari Y. P53 expression affects the efficacy of adjuvant chemotherapy after resection of invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Anticancer Res* 1998; 18: 3773-9.
29. Nio Y, Dong M, Uegaki K, Hirahara N, Minari Y. Comparative significance of p53 and waf/1p21 expression of the efficacy of adjuvant chemotherapy for resectable invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreas* 1999; 18: 117-26.
30. Dong M, Nio Y, Yamasaya K, Toga T, Yue L, Harada T. P53 alteration is not an independent prognostic indicator, but affects the efficacy of adjuvant chemotherapy in human pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2003; 82: 111-20.
31. Naka T, Kobayashi M, Ashida K, Toyota N, Kaneko T. Aberrant p16 expression related to clinical stage and prognosis in patients with pancreatic cancer. In *J Oncol* 1998; 12: 1111-6.
32. Hua Z, Zhang YC, Hu XM, Jia ZG. Loss of DPC4 expression and its correlation with clinicopathological parameters in pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2764-7.
33. Bold RJ, Virudachalam S, McConkey DJ. Bcl2 expression correlates with metastatic potential in pancreatic cancer cell lines. *Cancer* 2001; 92: 1122-9.
34. Bold R, Hess K, Pearson A, Grau A, Sinicrope F, Jennings M. Prognostic factors in resectable pancreatic cancer: p53 and Bcl2. *J Gastroint Surg* 1999; 3 ; 263-77.

Cáncer de páncreas: oportunidades radioterápicas y actualización de resultados

F. A. CALVO, J. L. GARCÍA SABRIDO¹, A. CALÍN LORCA², M. GÓMEZ ESPÍ², C. GONZÁLEZ SAN SEGUNDO²

Departamento de Oncología. ¹Servicio de Cirugía General III. ²Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

El cáncer de páncreas es un reto terapéutico formidable en oncología humana. La radioterapia puede contribuir a promover control local tumoral en una neoplasia donde la persistencia de tumor primario o tendencia a recidivar en los márgenes quirúrgicos es un patrón dominante de fracaso terapéutico. La radioterapia externa (con o sin quimioterapia) en cáncer localizado irreseccable consigue medianas de supervivencia modestas (límites entre 6 a 10 meses) con tolerancia aceptable. Los estadios fase I-II modernos con quimio-radioterapia comunican tasas de respuesta objetiva en torno al 30% (16-45%) y medianas de supervivencia de 10 meses (límites 8-14 meses). La quimio-irradiación preoperatoria con cirugía programada induce una tasa cruda de reseccabilidad del 19 al 64%. La radioterapia como componente de tratamiento adyuvante es polémica. Los estudios aleatorizados han comunicado resultados contradictorios y el metanálisis disponible favorece la recomendación de quimioterapia adyuvante en esta categoría de pacientes, y el diseño de ensayos clínicos con quimio-irradiación adyuvante en el caso de márgenes quirúrgicos afectados (R+). La radioterapia intraoperatoria optimiza la precisión y gradiente dosimétrico respecto a la irradiación externa, y es un componente valioso de sobreimpresión radioterápica.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de páncreas. Radioterapia. Quimioterapia. Intraoperatoria. Radioquimioterapia.

ABSTRACT

Pancreatic cancer is a formidable therapeutic challenge in human oncology. Radiotherapy may contribute to local tumor control promotion in a malignant neoplastic disease with a dominant pattern of uncontrolled cancer persistence in loco-regional structures. External irradiation (with or without chemotherapy) achieves modest median survival time figures, in the range of 6 to 10 months, in unresected localized disease. Modern phase I-II trials of radical chemoradiation have reported median survival time values in the range of 8 to 14 months (generally 10 months). Preoperative chemoradiation in potentially resectable cancer has induced resectability rates in the range of 19 to 64%. In post-resected status radiotherapy, as a component for adjuvant therapy is a controversial modality. Randomized trials have reported contradictory results and a recent meta-analysis recommends adjuvant chemotherapy in this disease category and the activation of prospective clinical trials with a chemoradiation component of treatment in R+ resection margin status. Intraoperative radiotherapy is a developmental technique with an optimized dosimetric gradient for improved precision boost radiation intensification.

KEY WORDS: Pancreatic cancer. Radiotherapy. Chemotherapy. Chemoradiation. Intraoperative radiotherapy.

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de páncreas sigue siendo un reto terapéutico formidable en oncología humana. La cirugía radical es la piedra angular del tratamiento curativo de esta enfermedad. Desde que en 1912 Walter Kansh describiese por primera vez la técnica de duodenopan-

crectomía (1), popularizada posteriormente por Whipple (2), la cirugía de resección pancreática ha tenido un desarrollo continuo. La morbilidad era superior al 60% en las publicaciones de los años sesenta, y la mortalidad del 25. Las series clínicas contemporáneas de instituciones especializadas en cirugía pancreática suelen comunicar mortalidad inferior al 5% (la morbilidad

sigue siendo elevada, en torno al 30-60%). Sin embargo, la cirugía radical optimizada no ha alterado la historia natural de la enfermedad, describiendo un rango de supervivientes a 5 años entre los límites del 5 al 20%. Un análisis bibliográfico reciente (3), orientado a identificar los ensayos clínicos aleatorizados que han analizado aspectos relevantes de la cirugía del cáncer de páncreas, ha identificado nivel de evidencia I en las siguientes cuestiones: la preservación pilórica tiene la misma morbilidad y mortalidad que la duodenopancreatectomía clásica; la linfadenectomía retroperitoneal no prolonga la supervivencia (aumenta la morbilidad); la reconstrucción del conducto pancreático puede realizarse con estómago o yeyuno; la anastomosis entero-pancreática disminuye la incidencia de fístula pancreática e insuficiencia endocrina respecto a la oclusión del conducto pancreático; el drenaje peritoneal no es imprescindible después de pancreatectomía; el uso rutinario profiláctico de octeótrido no disminuye la incidencia de fístula pancreática. Desde una perspectiva más oncológica, la quimio-irradiación adyuvante ha generado datos controvertidos: en los ensayos aleatorizados iniciales mejoró significativamente la supervivencia, hallazgo que no se ha confirmado en estudios más recientes.

La radioterapia moderna puede contribuir a curar más pacientes con cáncer de páncreas o a mejorar su calidad de vida. El reto médico, en el siglo XXI, sigue siendo abrumador.

La incidencia de cáncer de páncreas se incrementa progresivamente, en las últimas décadas, siendo considerada la quinta causa de muerte por cáncer (4). La mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas han perdido la oportunidad de cirugía radical en el momento del diagnóstico inicial. La mentalidad médica dominante en los últimos 30 años es fatalista respecto al cáncer de páncreas no resecable: no se identifican supervivientes a largo plazo y no se reconocen tratamientos alternativos a la cirugía como valiosos para los pacientes (5). La propia cirugía de resección, factible en una minoría de casos, se cuestiona como un esfuerzo poco eficiente por su mínimo impacto en supervivencia y la evidencia de supervivientes anecdóticos más de 5 años (6).

En la práctica oncológica se rechazan las actitudes maximalistas ("todo o nada"), en las enfermedades de pronóstico ominoso. En estos cánceres o estadios de extensión de enfermedad, el avance terapéutico ha sido real, pero progresivo (paso a paso), siempre dirigido por el espíritu indómito de clínicos y cirujanos que han considerado que vale la pena el esfuerzo de contribuir con pequeños avances para lograr las grandes transformaciones asistenciales. A curar lo incurable sólo se aprende tratando lo incurable con intención radical. El cáncer de páncreas es un reto clínico-terapéutico que merece más trabajo en equipo, más conocimiento biológico, más ciencia médica y menos fatalismo asistencial.

ESTADIFICACIÓN (RE-ESTADIFICACIÓN)

El sistema TNM de clasificación no se utiliza rutinariamente en la práctica clínica, ni para diseño terapéutico,

ni para comunicación de resultados. Alternativamente se emplean los términos "potencialmente resecable", "irresecable" o "metastático", como grandes categorías de tratamiento y pronóstico. La enfermedad irresecable requiere TAC, RM, angiografía, PET y laparoscopia para su evaluación exhaustiva. Sin embargo, en la práctica clínica suelen combinarse 2 de estos sistemas diagnósticos para aceptar la condición de irresecabilidad. La ausencia de metástasis a distancia (particularmente peritoneales) se estudia con limitaciones con cualquiera de los sistemas descritos, excepto la laparoscopia.

La mentalidad más conservadora dominante en la actualidad respecto a las estrategias de estadificación es lograr seleccionar adecuadamente pacientes para cirugía potencialmente curativa y evitar laparotomías innecesarias. La colangiopancreatografía retrógrada mantiene un valor diagnóstico testimonial y, sin embargo, se ha convertido en una maniobra terapéutica decisiva para la colocación de prótesis biliares que permita superar la sintomatología asociada a ictericia obstructiva y avanzar en tratamientos neoadyuvantes y/o paliativos oncológicos. La especificidad para la identificación de metástasis hepáticas del TAC y la RM es cercana al 100%, mientras que para la afectación vascular se sitúa en torno al 60-70 (7). La citología (endoscópica o por aspiración con aguja fina) tiene una sensibilidad relativamente baja con alta especificidad (8-11). El valor de la laparoscopia se ha centrado en mejorar el diagnóstico de metástasis peritoneales o ganglionares no detectables con otros métodos diagnósticos no invasivos, evitando laparotomías exploradoras innecesarias. Este criterio se ha cuestionado en estudios recientes ya que, prospectivamente analizado, la laparoscopia identificó 39 de 297 pacientes metastáticos con biopsia de comprobación (13%), sin beneficio en términos de supervivencia extrahospitalaria o calidad de paliación oncológica (12).

La re-estadificación después de tratamientos oncológicos activos requiere sistemas de imagen, a pesar de que es excepcional identificar respuestas completas y las parciales suelen ser volumétricamente marginales. Se tiende a incorporar como monitores de respuesta más eficientes desde el punto de vista clínico el PET (13) y los marcadores tumorales (14).

TRATAMIENTO

DERIVACIÓN BILIODIGESTIVA VS. CIRUGÍA DE RESECCIÓN

Desde los años 70 se ha sugerido que la opción quirúrgica más recomendada en esta categoría de enfermedad es la derivación biliodigestiva (15). Sin embargo, la actividad creciente de grupos quirúrgicos expertos, que aceptan tratamiento multimodal en torno al componente de cirugía, han identificado que la resección es más frecuente de lo que se estima con criterios de irresecabilidad pre-laparotómicos. En *Fox Chase Cancer Center* (periodo 1987-1999) se evaluaron quirúrgicamente 85 pacientes (53 con tratamiento preoperatorio), logrando resección un 54% de los que se juzgaron inicialmente irresecables (16).

RADIOTERAPIA EXTERNA EXCLUSIVA (± QUIMIOTERAPIA)

En la década de los 80 se realizan estudios prospectivos randomizados en pacientes con cáncer localizado irresecable utilizando radioterapia externa con o sin quimioterapia. Calvo (5) ha revisado recientemente 5 estudios randomizados, con un total de 649 pacientes tratados, publicados entre los años 1969 y 1988, con dosis de irradiación en el rango de 35 Gy y 60 Gy, los resultados muestran medianas de supervivencia entre 5 y 10 meses, progresión primaria local de la enfermedad en los límites entre 25 a 58%, y supervivientes a los 2 años entre el 5 y 12%. La administración de 5FU no producía, de forma consistente, mejoría en los resultados.

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA Y EXTERNA ± 5FU

La radioterapia intraoperatoria (RIO) con electrones acelerados es una excelente alternativa técnica para escalar la dosis de irradiación en el tumor primitivo pancreático no resecado. La integración de un componente de irradiación intraoperatorio (10-40 Gy dosis única) y radioterapia externa fraccionada convencional (50 Gy) supone alcanzar en el tumor una dosis integral con un equivalente biológico entre 70 y 120 Gy acumulativo en radioterapia fraccionada convencional. Termuhlen (17) revisa 20 trabajos publicados entre 1981 y 1996 que incluyen la combinación de radioterapia externa y RIO (con o sin 5FU) en 727 pacientes con mediana de supervivencia en el rango de 8 a 16 meses (en 10 estudios superior a 10 meses). En la Clínica Mayo (18) la secuencia de combinación de radioterapia externa preoperatoria con RIO (23 pacientes) *versus* RIO y postoperatoria (56 pacientes) fue favorable al esquema pre en mediana de supervivencia (14,9 meses *vs.* 10,5 meses, $p = 0,001$) y supervivencia a 5 años (7 *vs.* 0%, $p = 0,001$).

Willett en 2003 (19) comunica por primera vez supervivientes a largo plazo en instituciones occidentales tratados con RIO y radioterapia externa: 8 pacientes de 150 sobrevivieron más de 4 años, todos ellos con diámetros tumorales inferiores a 5 cm (sin resección tumoral; 30% de los pacientes con tumores inferiores a 3 cm de diámetro máximo). Es interesante destacar que el factor tamaño de aplicador (indirectamente se relaciona con el factor de carga tumoral) es discriminador de supervivencia cuando se analizó a la inversa: ninguno de los 11 pacientes tratados con aplicadores de diámetro superior a 9 cm alcanzó los 18 meses de supervivencia. Así mismo, la intensificación radioterápica era evidente en los tejidos normales: 3 de los 8 supervivientes desarrollaron hemorragia gastrointestinal como complicación tardía. Todos los pacientes recibieron una combinación de radioterapia intraoperatoria (18-20 Gy) y externa (4 preoperatoria, 1 postoperatoria y 3 pre y postoperatoria). Esta comunicación alerta sobre el potencial de la intensificación radioterápica, en este caso con radioterapia intraoperatoria, en el control de forma prolongada de la enfermedad (sólo 2 pacientes están vivos

libres de progresión aparente del cáncer de páncreas a 8 y 5 años de seguimiento).

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA EXCLUSIVA

Las estrategias de tratamiento en las que se combina cirugía de exposición tumoral y/o derivación biliar-digestiva con radioterapia intraoperatoria exclusiva (24 a 30 Gy dosis única), sin añadir radioterapia externa fraccionada, contaminan las publicaciones de autores japoneses, sin aportar otra información clínica relevante salvo el excelente efecto antiálgico, detectable desde el postoperatorio inmediato (20).

QUIMIOTERAPIA EXCLUSIVA EN ENFERMEDAD LOCALIZADA

La quimioterapia exclusiva se ha ensayado en pacientes metastáticos, aunque las experiencias clínicas que se comunican incluyen también enfermedad localizada irresecable. El-Rayes y cols. (21) comunican los resultados de un estudio fase II utilizando gemcitabina, cisplatino y 5FU en infusión en 47 pacientes de los cuales 16 tenían enfermedad localizada irresecable. Las respuestas parciales y estabilizaciones se observaron en el 26% de los casos, con 3 parciales en los 16 pacientes no metastáticos. La probabilidad de supervivencia a los 12 meses fue del 34% y la incidencia de toxicidad 3-4 fue relevante: 60% neutropenia, 42 trombopenia y 26 anemia. El índice terapéutico de la quimioterapia exclusiva parece inferior a la quimio-irradiación en pacientes con tumor localmente avanzados.

QUIMIO-RADIOTERAPIA CONCOMITANTE RADICAL

En los últimos 3 años (siglo XXI) se han publicado multitud de estudios tipo fase I-II explorando la factibilidad, tolerancia y datos preliminares de eficacia con radio-quimioterapia en cáncer de páncreas irresecable. La tabla I (22-35) resume los datos más relevantes de las publicaciones en revistas con factor de impacto. Los fármacos radiopotenciadores más empleados han sido gemcitabina y paclitaxel. La radioterapia del abdomen superior parece homogénea en sus parámetros técnicos, fraccionamiento de dosis y dosis total, excepto la estimación del volumen de irradiación. Aunque la naturaleza del diseño de estos estudios no permite conclusiones sobre eficacia es interesante resaltar que la tasa de respuestas (incluyendo las bioquímicas menores y radiológicas/estabilizaciones) está en el rango de 16 a 45%. Los manuscritos describen respuestas completas radiológicas e histológicas, excepcionalmente. La toxicidad grado 3/4 es relevante (30% gastrointestinal). La supervivencia media es muy similar entre estudios, en torno a 10 meses (límites 8-14 meses).

El paclitaxel sincroniza células en fases G2/M, momento más radiosensible del ciclo celular. La experiencia más influyente comunicada por el *Radia-*

TABLA I
RADIOQUIMIOTERAPIA: ACTUALIZACIÓN DE ESTUDIOS FASE I-II

<i>Autor (referencia)</i>	<i># pacientes</i>	<i>QT (fármaco)</i>	<i>RT (Gy)</i>	<i>Respuesta (menor)</i>	<i>Supervivencia (MST, meses)</i>
Rich (22)	109	Paclitaxel	50,4	—	12
Al-Sukun (23)	20	PACE	50,4	45%	13
Ashamalla (24)	20	Paclitaxel	63 (Hfx)	25%	—
Bruner (25)	33	Pt + Gem	56	46%	11
Epelbaum (26)	20	Gem	50,4	20%	8
Kim (27)	87	Gem + 5FU	—	30%	11
Poggi (28)	19	Gem	55,8	—	10
Safran (29)	29	Gem + Paclitaxel	50,4	40%	—
Blackstock (30)	9	CPT11 + Gem	50,4	—	—
Pipas (31)	21	Gem	50,4	28%	—
Safran (32)	44	Paclitaxel	50,4	26%	8
Okusaka (33)	41	Pt	50,4	—	8
Andre (34)	32	Pt + 5FU	45	16%	9
Kornec (35)	38	Pt + 5FU + LV	50	34%	14

Pt = cisplatino; Gem = gemcitabina; CPTII = irinotecán; 5FU = 5-fluorouracilo; LV = ácido polínico; Hfx = hiperfraccionado; menor = incluye bioquímicas-marcadores y estabilizaciones radiológicas; MST = *median survival time*.

tion Therapy Oncology Group de su estudio en fase I con paclitaxel vio que puede ser combinado con 50 Gy en dosis de 50 mg/m²/semanal por 6 semanas observándose como efectos secundarios dolor abdominal, náusea y anorexia. En el estudio fase II la tasa de respuesta objetiva fue del 33%, identificando un 7 de respuestas radiológicas completas (37). La supervivencia media fue de 11,3 meses, ligeramente superior a la descrita con quimioirradiación basada en 5-fluorouracilo (38).

La gemcitabina es un potente radiosensibilizador que inhibe la reparación del daño al DNA inducido por radiación ionizante en términos dosis-dependientes (39). La tolerancia radioterápica de los tejidos normales, especialmente la mucosa gástrica y duodenal, son conocidas como estructuras dosis y volumen dependientes con potencialidad de toxicidad grave: recientemente han sido evaluadas de forma prospectiva en estudios fase I (40). En un estudio randomizado comparando gemcitabina *versus* 5-FU como agentes radiopotenciadores se comprobó superioridad (estadísticamente significativa) de gemcitabina en prolongación de mediana de supervivencia (14,5 vs. 7,1 meses) y de tiempo de progresión (6,7 vs. 2,7 meses) (41). Este dato favorece la sustitución de 5FU por gemcitabina en enfermedad localmente avanzada, como ya se ha sugerido en enfermedad metastásica. El análisis de otros parámetros característicos de beneficio clínico (control de dolor abdominal, escalas de calidad de vida, etc.) también fueron favorables al uso de gemcitabina. Al asociar cisplatino y gemcitabina en programas de quimioirradiación, los resultados en términos de supervivencia descritos para gemcitabina sola no se han confirmado (42).

QUIMIO-RADIOTERAPIA CONCOMITANTE PREOPERATORIA CON CIRUGÍA PROGRAMADA

En grupos expertos que han comunicado sus resultados en el siglo XXI la tasa de resecabilidad, en pacientes seleccionados preferentemente por la situación de estado clínico aceptable y evidencia de tumor localizado, se sitúa en torno al 25% (límites 13-64%). Prácticamente todas las publicaciones describen respuestas patológicas completas ocasionales con pautas heterogéneas de quimioterapia y radioterapia (43-47) (Tabla II).

La experiencia institucional de la Clínica Universitaria de Navarra (28) del periodo 1991-1998, comunica 47 pacientes con cáncer de páncreas localizado irresecable tratados con quimio-irradiación preoperatoria (incluyendo agentes como cisplatino, 5-FU, paclitaxel, docetaxel y gemcitabina). Finalizada la neoadyuvancia 12 (26%) se consideraron resecables, 9 (19%) se resecaron y 2 alcanzaron una respuesta patológica completa. La supervivencia a 3 años fue significativamente superior en el grupo de pacientes resecados, 48% (supervivencia media 23 meses) respecto a los no resecados 0% (supervivencia media 10 meses). Este dato confirma que es posible desarrollar programas institucionales en nuestro medio con abordaje sistemático neoadyuvante y supervivientes a plazo intermedio.

En el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (periodo 1995-2000) el tratamiento neoadyuvante con tegafur oral, dosis altas y radioterapia conformacional (50,4 Gy), en pacientes con tumores de pequeñas dimensiones (≥ 4 cm de diámetro), consiguió una tasa de resecabilidad del 60% y dos respuestas patológicas completas. Esta experiencia confirmó la factibilidad técnica de añadir un componente de RIO en esta estrate-

TABLE II
RESECABILIDAD DESPUÉS DE RADIO-QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN GRUPOS EXPERTOS

<i>Autor/ institución</i>	<i>Año/ referencia</i>	<i># pts tratados</i>	<i># pts operados</i>	<i># pts resecados</i>
Snady Mt. Sinai NY	2000 (45)	68	30 (44%)	20 (29%)
Aristu Navarra Univ.	2003 (44)	47	12 (26%)	9 (19%)
Wanebo Boston Univ.	2000 (46)	14	11 (78%)	9 (64%)
Ammori Michigan Univ.	2003 (43)	67	17 (25%)	9 (13%)
Kastl Erlangen Univ.	2000 (47)	27	16 (59%)	10 (37%)
Calvo Gregorio Marañón	2004 (48)	15	12 (80%)	9 (60%)

gia terapéutica (48). En un análisis de actualización se ha analizado retrospectivamente la experiencia institucional en el periodo 1995-2005, la evolución clínica de los pacientes tratados con duodeno-pancreatectomía exclusiva o duodeno-pancreatectomía, radioterapia intraoperatoria y radioquimioterapia externa (49). El patrón de progresión locorregional identifica diferencias sustanciales en la topografía de la recidiva local (1/17 vs. 7/22) favorable al tratamiento multimodal con modificación de la supervivencia media (18 vs. 9 meses), aunque estas diferencias no alcanzan significación estadística probablemente por el efecto del tamaño muestral.

RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE

La contribución de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de páncreas resecado es polémica. El estudio randomizado europeo ESPAC-1 ha señalado un efecto deletéreo del uso de radioquimioterapia (40 Gy en curso partido de 6 semanas y 5FU) respecto a quimioterapia adyuvante (10 vs. 20% supervivencia a 5 años, respectivamente, $p = 0,05$) (50). El resultado descrito es contradictorio con la práctica radioterápica de 3 décadas y no existe antecedente bibliográfico de un efecto estimulante de la progresión tumoral por la administración de irradiación con fraccionamientos obsoletos, muy prolongados en el tiempo y abandonados en la práctica clínica radioterápica moderna (51).

Recientemente, se ha publicado un metanálisis de 5 estudios randomizados (875 pacientes y actualización de información de seguimiento en 261 pacientes) evaluando resultados en tratamiento adyuvante (52). La quimioterapia reduce significativamente el riesgo de

muerte (25%). La supervivencia media con y sin quimioterapia fue de 19,0 vs. 13,5 meses ($p = 0,001$); la supervivencia a 5 años fue del 19% vs. 12% respectivamente. La quimio-irradiación no altera la supervivencia media (15,8 vs. 15,2 meses), aunque es más eficaz que la quimioterapia en el control de pacientes con márgenes de resección afectados por tumor (33 vs. 26%). Se interpretan estos datos como muy sugestivos del valor de la quimioterapia adyuvante en cáncer resecado de páncreas y la necesidad de desarrollar programas de quimio-irradiación para realizar estudios en pacientes con márgenes de resección afectados (Tabla III).

CÁNCER DE PÁNCREAS Y RADIOTERAPIA: DESARROLLO BIOTERAPÉUTICO

El control local es un componente del reto oncológico en el tratamiento del cáncer de páncreas en el momento actual. En enfermedad localmente avanzada, después de quimio-irradiación, los patrones de progresión identifican como componentes de recurrencia el tumor primitivo (66%), peritoneo (33%) y metástasis hepáticas (17%) (53). La radioterapia externa admite desarrollos técnicos, como la modulación de intensidad (IMRT), que mejoran el índice terapéutico y permiten escalar la dosis total o alterar el fraccionamiento (54). El nivel de hemoglobina en pacientes tratados con quimio-irradiación (11,5 g/dl) se ha identificado como potencial factor pronóstico (55). La PET-FDG mediante la estimación de SUV (*Standard up-take value*) aporta información discriminante sobre respuesta a quimio-irradiación en este modelo de tumor que produce cambios morfológicos menores (tamaño tumoral) después de tratamiento oncológico (56).

TABLA III

TRATAMIENTO ADYUVANTE: ESTUDIOS RANDOMIZADOS (modificado de ref. 3)

Institución (año)	# pacientes	Supervivencia media (meses)		Supervivencia 2 años (%)	
		C	C+QT±RT	C	C+QT±RT
GITSG (85)	43	11	20*	18	43*
NPCT (93)	61	11	23*	32	43*
EORTC (99)					
Cabeza	104	12,6	17,1	23	37
Periampular	93	40,1	39,5	64	70
ESPAC-1 (04)	541	13,9	19,9*/12,2	35	32

= número; C = cirugía; QT = quimioterapia; RT = radioterapia; * = con significación estadística.

Está por definir la mejor pauta de combinación de fármacos y radioterapia: la gemcitabina es más tóxica que el 5-FU, pero parece inducir un efecto de remisión morfológica y margen vascular más favorable para la resección tumoral (57). El análisis de coste-efectividad realizado en el Policlínico Gemelli por Cellini y cols. es favorable al tratamiento activo, porque considera que la radio-quimioterapia concomitante mejora la calidad de vida a través de control de síntomas y prolonga la supervivencia media (10 vs. 4,5 meses) (58).

El dilema "resección vs. paliación" (59) sigue abierto en cáncer de páncreas localmente avanzado: sólo se superará con un trabajo multidisciplinar meticuloso y entusiasta en Unidades Funcionales Asistenciales expertas en cáncer de páncreas, con objetivos estructurados en desarrollo terapéutico oncológico.

Existen oportunidades de desarrollo de conocimiento radiobiológico, con potencial aplicación clínica en cáncer de páncreas. Cabe citar una línea de trabajo particu-

larmente interesante en el momento actual que ha descrito que la sobre-expresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) citoplasmático es indicativo de agresividad tumoral y pronóstico ominoso en pacientes con cáncer de páncreas (60). El desarrollo de fármacos inhibidores de esta diana biológica (61) y la evidencia de que esta situación modifica la respuesta radiobiológica (62) son líneas prometedoras de desarrollo con impacto clínico translacional inmediato.

CORRESPONDENCIA:

Felipe A. Calvo
Departamento de Oncología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Kausch W. Das carcinoma der papilla duodeni und seine radikale entfernung. Beitr Klin Chir 1912; 78: 439-51.
- Whipple AO. Present-day surgery of the pancreas. N Engl J Med 1942; 226: 515-8.
- Stojandinovic A, Brooks A, Hoos A, et al. An evidence-based approach to the surgical management of respectable pancreatic adenocarcinoma. J Am Coll Surg 2003; 196: 954-964.
- Oomi K, Amano M. The epidemiology of pancreatic disease in Japan. Pancreas 1998; 16: 233-40.
- Calvo FA, Viera JC, Gunderson LL, Willett CG. Cancer of the pancreas. En: Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (4th edition), 2004. p. 1574-88.
- Gudjonsson B. Carcinoma of the pancreas: critical análisis of cost results of resection, and the need for standardized reporting. J Am Coll Surg 1995; 181: 483-6.
- Sheridan MB, Ward J, Guthrie JA, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT in the preoperative assessment of suspected pancreatic cancer: a comparative study with receiver operating characteristic analysis. AJR Am Roentgenol 1999; 173: 583-90.
- Giovannini M, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. Endoscopy 1995; 27: 171-7.
- Palazzo L, Roseau G, Gayet B, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. Endoscopy 1993; 25: 143-50.
- Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of a pancreatic masses. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1386-91.
- Ihalainen J, Taavitsainen M, Salmivaara T, Palotie A. Diagnosis of pancreatic lesions using fine needle aspiration cytology: detection of K-ras point mutations using solid phase minisequencing. J Clin Pathol 1994; 47: 1082-4.
- Nieveen van Dijkum EJ, Romijn MG, et al. Laparoscopic staging and subsequent palliation in patients with peripancreatic carcinoma. Ann Surg 2003; 237: 66-73.
- Higashi T, Sakahara H, Torizuka T, et al. Evaluation of intraoperative radiation therapy for unresectable pancreas cancer with FDG PET. J Nucl Med 1999; 40: 1424-33.
- Micke O, Bruns F, Kurowski R, et al. Predictive value of car-

- bohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer treatment with radiochemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 90-7.
15. Crile G. The advantages of by pass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 130: 1049-52.
 16. Chao C, Hoffman JP, Ross EA, et al. Pancreatic carcinoma deemed unresectable at exploration may be resect for cure: an institutional experience. *Am Surg* 2000; 66: 378-85.
 17. Termuhlen PM, Evans DB, Willett CG. IORT in pancreatic carcinoma. En: Gunderson LL, Willett CG, Harrison LB, Calvo FA, eds. *Intraoperative irradiation*. Totowa: Humana Press, 1999. p. 201-23.
 18. Gaston GR, Gunderson LL, Nagornly DM, et al. High-dose preoperative external beam and intraoperative irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1153-7.
 19. Willett CG, Fernández del Castillo C, Shih HA, et al. Long-term results of intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: s220.
 20. Ishikawa H, Suzuki Y, Nakayama Y, et al. Intraoperative radiotherapy and bypass surgery for unresectable pancreas cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1151-5.
 21. El-Rayes BF, Zalupski MM, Shields AF, et al. Phase II study of gemcitabine, cisplatin, and infusional fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2920-5.
 22. Rich T, Harris J, Abrams R, et al. Phase II study of external irradiation and weekly paclitaxel for nonmetastatic, unresectable pancreatic cancer: RTOG-98-12. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 51-6.
 23. Al-Sukhun S, Zalupski MM, Ben-Josef E, et al. Chemotherapy in the treatment of regional pancreatic carcinoma: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 543-9.
 24. Ashamalla H, Zaki B, Monkhtar B. Hyperfractionated radiotherapy and paclitaxel for locally advanced/unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 679-87.
 25. Brunner TB, Grabenbauer GG, Klein P, et al. Phase I trial of strictly time scheduled gemcitabine and cisplatin with concurrent radiotherapy in patients with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 (1): 144-53.
 26. Epelbaum R, Rosenblatt E, Nasrallah S, et al. Phase II study of gemcitabine combined with radiation therapy in patients with localized, unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2002; 81: 138-43.
 27. Kim HJ, Czischke K, Brennan MF, Conlon KC. Does neoadjuvant chemoradiation downstage locally advanced pancreatic cancer? *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 763-9.
 28. Poggi MM, Kroog GS, Russo A. Phase I study of weekly gemcitabine as a radiation sensitizer for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 670-6.
 29. Safran H, Dipetrillo T, Iannitti D, et al. Gemcitabine, paclitaxel, and radiation for locally advanced pancreatic cancer: a Phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 137-41.
 30. Blackstock AW, Melin SA, Butler JM, et al. Irinotecan/gemcitabine followed by twice-weekly gemcitabine/radiation locally advanced pancreatic cancer. *Oncology (Huntingt)* 2002; 16: 25-8.
 31. Pipas JM, Mitchell SE, Barth RJ Jr, et al. Phase I study of twice-weekly gemcitabine and concomitant external radiotherapy in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1317-22.
 32. Safran H, Moore T, Iannitti D, et al. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1275-9.
 33. Okusaka T, Okada S, Tokuyue K, et al. Lack of effectiveness of radiotherapy combined with cisplatin in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 1384-9.
 34. Andre T, Balosso J, Louvet C, et al. Combined radiotherapy and chemotherapy (cisplatin and 5-fluorouracil) palliative treatment for localized unresectable or adjuvant treatment for resected pancreatic adenocarcinoma: results of a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 903-11.
 35. Kornek GV, Schratte-Seehn A, Marcell A, et al. Treatment of unresectable, locally advanced pancreatic adenocarcinoma with combined radiochemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin. *Br J Cancer* 2000; 82: 98-103.
 36. Safran H, King TP, Choy H, et al. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic and gastric cancer: a phase I study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 901-7.
 37. Rich T, Harris J, Abrams R. A phase II study of external irradiation and weekly paclitaxel for non-metastatic, unresectable pancreatic cancer: a preliminary report of RTOG protocol 98-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51.
 38. Willett CG, Safran H, Abrams RA, Regine WF, Rich TA. Clinical research in pancreatic cancer: the Radiation Therapy Oncology Group trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (Suppl. 4): 31-7.
 39. Huang N, Hittelman W. Transient inhibition of chromosome damage repair after ionizing radiation by gemcitabine. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2001; 36.
 40. Crane CH, Wolff RA, Abbruzzese JL, et al. Combining gemcitabine with radiation in pancreatic cancer: understanding important variables influencing the therapeutic index. *Semin Oncol* 2001; 28 (3 Supl. 10): 25-33.
 41. Li CP, Chao Y, Chi KH, et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 98-104.
 42. Haddock M, Swaminathan R, Alberts S. Phase II study of gemcitabine (Gem), cisplatin (Cis) and radiation therapy (RT) in patients with locally advanced pancreatic cancer: A North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) study. *Gastrointestinal Cancer Symposium* 2004.
 43. Ammori JB, Colleti LM, Zalupski MM, et al. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 766-72.
 44. Aristu J, Canon R, Pardo F, et al. Surgical resection after preoperative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 30-6.
 45. Snady H, Bruckner H, Cooperman A, et al. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection at the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. *Cancer* 2000; 89: 314-27.
 46. Wanebo HJ, Clicksman AS, Vezeridis MP, et al. Preoperative chemotherapy, radiotherapy and surgical resection of locally advanced pancreatic cancer. *Arch Surg* 2000; 135: 81-7.
 47. Kastl S, Brunner T, Hermann O, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy in advanced primary non-resectable. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 578-82.
 48. Calvo FA, Matute R, García Sabrido JL, et al. Neoadjuvant chemoradiation with Tegafur in cancer of the pancreas: initial analysis of clinical tolerance and outcome. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 343-9.
 49. Calin A, Calvo FA, García-Sabrido JL, et al. Pancreatic cancer resection +/- intraoperative electrons + chemoradiation: contemporary institutional experience. 4th International Conference of the International Society of Intraoperative Radiation Therapy (abst, page 85). Miami, 2005.
 50. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess A, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200-10.
 51. Koshy MC, Landry JC, Cavanaugh SX, et al. A Challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 965-6.
 52. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 1-10.
 53. Paulino AC, Latona C. Unresectable adenocarcinoma of the pancreas: patterns of failure and treatment results. *Cancer Invest* 2000; 18: 309-13.
 54. Crane CH, Antolak JA, Rosen II. Phase I study concomitant gemcitabine and IMRT for patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *Int J Gastrointest Cancer* 2001; 30: 123-32.

55. Morganti AG, Forni F, Machia G, et al. Chemoradiation of unresectable pancreatic carcinoma: impact of pretreatment hemoglobin level on patterns of failure. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 87-92.
56. Yoshioka M, Satoh T, Furuya T, Shibata S, et al. Role of positron emission tomography with 2-deoxy-2 (18)fluoro-D-glucose in evaluating the effects of arterial infusion chemotherapy and radiotherapy on pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2004; 39 (1): 50-5.
57. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreas cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1293-302.
58. Cellini N, Costamagna G, Morganti AG, et al. Concomitant radiochemotherapy in unresectable carcinoma of the exocrine pancreas: cost-effectiveness analysis. *Rays* 1999; 24: 447-52.
59. Okamoto A, Tsuruta K, Karasawa K, et al. Resection vs. Palliation: treatment of stage III and IV A carcinomas of the pancreas employing intraoperative radiation. *World J Surg* 2003; 27: 599-605.
60. Veda S, Ogata S, Tsuda H, et al. The correlation between cytoplasmatic overexpression of epidermal growth factor receptor and tumor aggressiveness: poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2004; 29: 1-8.
61. Grunwald V, Hidalgo M. Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment. *J Nat Cancer Inst* 2003; 95: 851-67.
62. Harari P, Huang SM. Radiation response modification following molecular inhibition of epidermal growth factor receptor signaling. *Semin Radiat Oncol* 2001; 4: 281-9.

Quimioterapia en el cáncer de páncreas

A. ABAD, J. L. MANZANO, O. ETXANIZ, A. SALVATIERRA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Institut Català d'Oncologia (ICO). Badalona, Barcelona

RESUMEN

El cáncer de páncreas constituye uno de los tumores más resistentes del aparato digestivo. El tratamiento estándar ha sido durante muchos años el fluorouracilo, sin que otros fármacos aportaran beneficio a la monoterapia. La introducción de gemcitabina cambió el estándar demostrando mejores resultados principalmente en beneficio clínico pero sin mejora clara en la respuesta objetiva (5,4%) ni en la supervivencia. La poliquimioterapia ha sido ensayada asociando gemcitabina con fluorouracilo o fluoropirimidinas orales y con oxaliplatino. La combinación gemcitabina-fluorouracilo sitúa el índice de respuestas entre 3,7 y 19% con beneficio clínico entre 17 y 51%. La combinación con oxaliplatino se ha mostrado superior a gemcitabina sola en respuestas y tiempo a la progresión, con 29% frente al 17 y 5,5 meses frente a 3,7 pero sin diferencia significativa en la supervivencia. Otros fármacos como irinotecan en combinación, taxotere y recientemente con resultados esperanzadores S-1 también han sido ensayados. La gran riqueza mutacional de este tumor ha hecho que se estén desarrollando numerosos intentos de terapias moleculares, desde la terapia génica a los fármacos antidiaria, aunque hasta el momento sin claro impacto en el tratamiento de este tumor. Los datos de que disponemos sitúan a gemcitabina como el medicamento base del tratamiento del cáncer de páncreas solo o combinado con oxaliplatino.

PALABRAS CLAVE: Páncreas. Quimioterapia. Gemcitabina. Fluorouracilo. Oxaliplatino. Terapia génica.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento racional de los pacientes afectos de carcinoma de páncreas debe basarse en un conocimiento profundo de la historia natural de este tumor y sus patrones de recaída. La progresión de este tumor se producirá por tres vías: extensión local que tiende a invadir

ABSTRACT

Pancreatic cancer is one of the neoplasm most refractory to medical treatment in gastrointestinal tumors. The standard treatment was during many years fluorouracil based chemotherapy, without benefit added by others agents. The introduction of gemcitabine changes the standar treatment showing better results, mainly in subjective symptomatic benefit, but without clear benefit in objective response (5.4%) and survival. Polichemotherapy was tested using combination of gemcitabine with 5-fluorouracil or oral fluoropyrimidines and oxaliplatin. The combination of gemcitabine and fluorouracil has a response rate between 3.7 and 19%, with clinical benefit between 17 and 51%. The combination with oxaliplatin has shown to be superior to gemcitabine alone in response rate (29 vs. 17%) and time to progresion (5.5 vs. 3.7 m), but without significative difference in survival. Others agents, like CPT-11, docetaxel, and more recently, and with hopeful results, S-1 have been tested. The large number of mutations of this tumor led to the development of the molecular target therapies, although without impact in treatment of this tumor yet. Current data shows gemcitabine as the main chemotherapeutic agent in treatment of pancreatic cancer, alone, or in combination with oxaliplatin.

KEY WORDS: Pancreas. Chemotherapy. Gemcitabin. Fluorouracil. Oxaliplatin. Gene therapy.

las estructuras vecinas siendo habitual el diagnóstico en fases avanzadas de la enfermedad con afectación de vasos; extensión linfática que por las características del tumor es habitual en el momento del diagnóstico; extensión hematogena que es muy temprana presentando metástasis en el momento del diagnóstico, más del 50% de los casos y del 75 en tumores de 3 cm o más.

Los pacientes sometidos a una resección quirúrgica de un adenocarcinoma de cabeza de páncreas tienen una supervivencia a largo plazo de 13 a 25% con una supervivencia mediana entre 12 y 24 meses. La recaída local se observa en el 90% de los pacientes. La localización metastásica más frecuente es el hígado con 50 a 70% de los pacientes seguida de la carcinomatosis peritoneal en aproximadamente el 50% de los casos. Otras localizaciones metastásicas, como el pulmón y el hueso, son menos frecuentes y las demás son muy raras. La supervivencia en estas situaciones es muy corta. Los pacientes con recidiva local sin diseminación metastásica tendrán una supervivencia mediana entre 6 y 10 meses. Para los pacientes con metástasis el pronóstico es muy malo con una supervivencia mediana de tan sólo 3-6 meses.

La estrategia general de tratamiento debe incluir: a) una cuidadosa selección de los pacientes para ser laparotomizados basada en la utilización cuidadosa de las técnicas radiológicas de imagen y la utilización de técnicas mínimamente invasivas de desobstrucción del conducto biliar; b) una aproximación terapéutica multidisciplinar en todos los pacientes con enfermedad potencialmente resecable; c) estandarización de la técnica quirúrgica; d) la inclusión de la radioquimioterapia en la enfermedad locorregional, ya sea preoperatoriamente o como tratamiento definitivo; y e) el desarrollo de nuevos fármacos y protocolos de quimioterapia

TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

Si el tratamiento de la enfermedad localizada aporta mejoría en la supervivencia de los pacientes afectos de adenocarcinoma de páncreas, los resultados con quimioterapia en el cáncer diseminado son únicamente paliativos y con esta intención debe orientarse el tratamiento de esta situación, con lo que supone respecto a la toxicidad de los tratamientos utilizados y sin olvidar por otra parte la posible introducción de los esquemas empleados en el tratamiento de fases más tempranas de la enfermedad. El fluorouracilo ha sido el citostático más utilizado y el considerado durante décadas como el más activo atribuyéndosele en monoterapia hasta 15% de respuestas objetivas aunque sin claro impacto en la supervivencia. También se han considerado fármacos activos, aunque de bajo nivel, la mitomicina C, la streptozotocin, las nitrosureas y también las antraciclinas. La gemcitabina ha desplazado al 5-FU y constituye desde 1997 el tratamiento base del adenocarcinoma de páncreas y, por lo tanto, el punto de partida para mejorar los resultados del tratamiento del cáncer pancreático diseminado.

TRATAMIENTO CON GEMCITABINA

Gemcitabina es un análogo fluorado de la desoxicitidina. Compite con la desoxicitidina trifosfato en la incorporación al ADN lo que resulta en una parada de la cadena y por tanto en inhibición de la síntesis de ADN.

En el interior de la célula es fosforilada por acción de la deoxicitidina kinasa a dFdCDP y dFdCTP que al incorporarse al ADN inhibe los ácidos nucleicos determinando la muerte celular por bloqueo de las células en el paso de G1 a S. Su actividad antitumoral viene determinada por el balance entre la activación intracelular y degradación y la formación de los metabolitos trifosfatos citotóxicos. Su distribución en el organismo es pobre en infusiones de menos de 70 minutos, sin embargo se distribuye ampliamente si la infusión es prolongada. No atraviesa la barrera hematoencefálica y prácticamente no se une a las proteínas plasmáticas. Su vida media está con relación al tiempo de infusión. Con infusiones cortas de menos de 70 minutos la vida media se sitúa entre 30 y 90 minutos, mientras que para infusiones prolongadas alcanza entre 4 y 10 horas. Se excreta por vía renal como metabolito inactivo y una pequeña proporción sin metabolizar en forma de gemcitabina. La eliminación por vía biliar es escasa, de menos de 1%. El aclaramiento plasmático varía con la edad y el sexo, siendo 30% más bajo en mujeres y ancianos. No se absorbe apenas por vía oral y su administración es intravenosa (1).

La gemcitabina se introdujo en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas en base a tres estudios. El primero data de 1994 (2) con un estudio en fase II con 44 pacientes, si bien el índice de respuestas es tan sólo de 11%, se alcanzó un 23% de supervivencia al año. En un estudio algo posterior (1996) en segunda línea de tratamiento al fallo de 5FU se introduce el concepto de beneficio clínico y aunque tan solo se alcanza una supervivencia mediana de 3,8 meses se obtiene un 27% de beneficio clínico en segunda línea lo que hace aumentar el interés por este medicamento. El trabajo que podríamos decir definitivo vino un año después con un estudio comparativo fase III entre gemcitabina frente a 5FU con 126 pacientes y en el que aunque de nuevo el índice de respuestas para gemcitabina es bajo, de tan solo el 5,4%, la gran diferencia en beneficio clínico con 23,8% frente a 4,8 de 5FU, junto con el 0% de respuestas de 5FU y un discreto aumento de la supervivencia llevó a su aprobación por la FDA y se convirtió en el estándar del tratamiento del adenocarcinoma de páncreas (Tabla I).

TABLA I

RESULTADOS CON GEMCITABINA EN MONOTERAPIA					
Régimen	Nº p	%RO	%BC	Sup (m)	Ref.
Gemcitabina 1.000 mg/m ² /sem	44	11	-	5,6	2
				23% a 1 a	
Gemcitabina 1.000 mg/m ² /sem	63	-	27	3,8	3
Gemcitabina 1.000 mg/m ² /sem	63	5,4	23,8	5,6	
vs.					4
5FU 600 mg/m ² /sem	63	0	4,8	4,4	

p: pacientes; RO: respuesta objetiva; BC: beneficio clínico; Sup (m): supervivencia en meses; GEM: gemcitabina; FU: 5-fluorouracilo.

TRATAMIENTO CON GEMCITABINA + 5FU

El siguiente paso fue ensayar la combinación de gemcitabina con 5FU u otras fluoropirimidinas con resultados muy prometedores en algunos de los estudios, sobre todo por lo que se refiere a beneficio clínico y supervivencia y siempre en ensayos de fase II. El grupo italiano GISCAD ha estudiado la combinación utilizando gemcitabina ya sea en embolada de 30 minutos o en ritmo de infusión fijo de 10 mg/m²/min (5,6) en base al trabajo de Tempero y cols. (7). El primer ensayo (embolada) incluyó 54 pacientes obteniendo como siempre un número de respuestas bajo de 3,7%, pero mostrando un beneficio clínico del 51 y una supervivencia mediana de 7 meses. El régimen de infusión fija alcanzó en 34 pacientes 17% de respuestas pero con bajo beneficio clínico de 17% y supervivencia de 5,7 meses. La combinación con infusión continua de 5FU también ha sido ensayada. Destacamos 2 estudios. En el primero (8) 5FU se utiliza en infusión indefinida (protracted) de 200 mg/m²/día y se obtuvo en 26 pacientes un 16% de respuestas con el 55 de beneficio clínico y 10,4 meses de supervivencia mediana. Utilizando 5FU según esquema del TTD (10) en 47 pacientes el índice de respuestas se sitúa en tan solo 7% con un beneficio clínico igual que la monoterapia de 24,4% y una supervivencia mediana de 5,2 meses. Los resultados con fluoropirimidina oral son remarcables. En un estudio con 43 pacientes utilizando ritmo de infusión fijo de gemcitabina y UFT durante 21 días se obtuvo 33% de respuestas alcanzando el beneficio clínico el 64% y 11 meses de supervivencia mediana (10). Cabe señalar que en los dos estudios con mejores resultados la fluoropirimidina se administra durante tiempo muy prolongado (Tabla II).

TABLA II

RESULTADOS CON COMBINACIÓN DE GEMCITABINA CON 5-FLUOROURACILO

Régimen	Nº p	%RO	%BC	Sup (m)	Ref.
GEM 1.000 mg/m ² + FU 600 mg/m ² bolus sem x 3/4 sem	54	3,7	51	7	5
GEM 1500 mg/m ² (10 mg/min) + 5FU bolus	34	17	17	5,7	6
GEM 1000 mg/m ² /sem x 3/4 sem + FU 200 mg/m ² /sem IC	26	19,2	45	10,3	8
GEM 1400 mg/m ² /sem x 3 sem/ 4 sem + FU 3 g/m ² IC 48 h sem	46	7	24,2	5,2	9
GEM 1200 mg/m ² /(10 mg/min) Sem x 3/4 sem+ UFT 400 mg/m ² /día x 21 d/4 sem UFT	43	33	64	11	10

p: pacientes; RO: respuesta objetiva; BC: beneficio clínico; Sup (m): supervivencia en meses; GEM: gemcitabina; FU: 5-fluorouracilo; IC: infusión continua.

TRATAMIENTO CON GEMCITABINA + OXALIPLATINO

Oxaliplatino ha demostrado *in vitro* sinergia con gemcitabina. Este hecho se ha ensayado en clínica, siendo en la actualidad una de las combinaciones que despierta más interés mostrando al contrario que con cisplatino (11) cierto grado de actividad en este tumor.

Oxaliplatino es un derivado platinado de tercera generación cuya actividad en cáncer colorrectal es ampliamente reconocida. Pertenece al grupo de análogos DACH, derivados de 1,2-diaminociclohexano, lo que le confiere características distintas a cisplatino aunque también actúa bloqueando la replicación de ADN y la transcripción de ARN (12). Su toxicidad más característica es la neurotoxicidad que es dosis-limitante.

Su actividad queda reflejada en 2 estudios fase II y un estudio aleatorizado todavía no publicado. Después de una fase I del NCCTG (13), el mismo grupo trata 47 pacientes con una combinación trisemanal de ambos fármacos (GEMOX) obteniendo un índice bajo de respuestas de 10,6% con un tiempo a la progresión de 4,5 meses pero con una supervivencia superior a 6 meses del 50% (objetivo principal del estudio) (14). El otro estudio en fase II, del grupo francés GERCOR, utiliza un régimen quincenal en el que el oxaliplatino se administra el día 2 de cada ciclo (15). En 62 de 64 pacientes con enfermedad medible se alcanzó 30,6% de respuestas con un beneficio clínico del 40, un tiempo a la progresión de 5,3 meses y una supervivencia de 9,2 meses. El único ensayo fase III incluye 326 pacientes reclutados en intergrupo por GERCOR y el grupo italiano GISCAD (16). Se comparó gemcitabina con la combinación GEMOX en régimen de cada 2 semanas. Los resultados son claramente favorables para la combinación con 28,7% frente a 16,7% de respuestas y 38,9 frente a 29,2% en beneficio clínico con diferencia significativa. También el tiempo a la progresión fue significativamente mejor para la combinación con 5,5 y 3,7 meses pero sin alcanzar diferencia significativa en la mediana de supervivencia (9 vs. 7,1 meses) (Tabla III). Recientemente se ha publicado un trabajo con la combinación triple de irinotecan, oxaliplatino y fluorouracilo modulado con ácido fólico con buenos resultados. Se obtuvo en 47 pacientes 26% de respuestas con un tiempo a la progresión de 8,2 meses y una supervivencia mediana de 10,2 (17).

TRATAMIENTO CON OTRAS COMBINACIONES

Otros citostáticos que se han ensayado en esta neoplasia no han demostrado ser superiores, ya sea por su baja actividad o también por elevada toxicidad. Ya se ha comentado el trabajo negativo con cisplatino (11), aunque en un único estudio fase II comparativo se demuestra superioridad en respuestas y tiempo a la progresión (18). Docetaxel es el que acumula mayor número de trabajos sin que se haya consolidado como fármaco activo en esta neoplasia. Los más recientes con un índice de respuestas alrededor de 20%. En una fase II con 37 pacientes combinando semanalmente gemcitabina y

TABLA III

RESULTADOS CON COMBINACIÓN DE GEMCITABINA + OXALIPLATINO

Régimen	Nº p	%RO	%BC	Sup	TP	Ref
Gem 1.000 mg/m ² /días 1,8/21 d + oxaliplatino 100 mg/m ² día 1/21 d	47	10,6	-	50% > 6 m	4,5	14
Gem 1.000 mg/m ² (10 mg/min) día 1/15d + oxaliplatino 100 mg/m ² día 2/15d GEMOX	64	30,6	40%	9,2	5,3	15
Gem 1000 mg/m ² 30' sem vs. GEMOX	156 157	16,7* 28,7	29,2** 38,9	7,1*** 9	3,7**** 5,5	16

p: pacientes; RO: respuesta objetiva; BC: beneficio clínico; Sup (m): supervivencia en meses; GEM: gemcitabina; FU: 5-fluorouracilo; *p = 0,02; **p = 0,05; ***p = NS; ****p = 0,04

docetaxel se alcanza 24% de respuestas objetivas con 27 de supervivencia al año (19). En otro estudio fase II se obtiene en 57 pacientes 20% de respuestas con un tiempo a la progresión de 4,5 meses y una mediana de supervivencia de 8 meses (20). También irinotecan ha sido ensayado en combinación con gemcitabina. Con el esquema clásico en bolus de 30 minutos combinada con 100 mg/m² de irinotecan días 1 y 8 cada 21 días se alcanzó en 45 pacientes 20% de respuestas pero con tan solo 5,7 meses de supervivencia (21). Otra fase II combinando gemcitabina día 1 con irinotecan día 8 sitúa la mediana de supervivencia en 7 meses (22). Como es lógico en un tumor cuyo tratamiento no está bien establecido, otros intentos se han realizado con poliquimioterapia incluyendo numerosos citostáticos destacando la epirubicina, mitomicina, fluorouracilo/ácido folínico, interferón y retinoides, capecitabina pero con resultados no superiores a gemcitabina. El interferón, octeotride y la temozolamida también han sido ensayados sin éxito. Finalmente es de destacar los resultados prometedores obtenidos con S-1. Se trata de una nueva fluoropirimidina oral compuesta de tegafur unido a dos moduladores, 5-cloro-4 dihidroxipirimidina inhibidor de DPD y oxonato de potasio que inhibe la oronato fosforibosyl-transferasa. Esta nueva fluoropirimidina ha mostrado gran actividad en diversos tumores sólidos entre ellos el cáncer gástrico y también en adenocarcinoma de páncreas. En un ensayo fase II comparativo (23) se alcanzó en 25 pacientes 24% de respuestas que aumentan a 48 en 29 pacientes tratados con combinación de S-1 y cisplatino.

TRATAMIENTO CON TERAPIAS MOLECULARES

El cáncer de páncreas es uno de los tumores que acumula más alteraciones genéticas en su carcinogénesis, hecho que se ha intentado aprovechar para el tratamiento de este tumor estando en desarrollo estrategias de terapia génica, antiangiogénesis, inmunoterapia y con inhibidores de la transducción de señales.

TERAPIA GÉNICA

La base teórica de la terapia génica es la eliminación o reconversión de la actividad de un gen con el fin de revertir el fenotipo maligno. En el caso del adenocarcinoma de páncreas no hay que olvidar que la mayoría de tumores tienen mutaciones en 5 o más genes. En la tabla IV se describen los genes y las mutaciones más frecuentes en el cáncer de páncreas.

TABLA IV

MUTACIONES GENÉTICAS MÁS COMUNES EN EL ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS

Oncogenes	Frecuencia de mutación
KRAS2	95
LSM1	87
AKT2	10-20
MYB	10
<i>Genes supresores</i>	
ARPC5	> 90
P53	50-75
SMAD4	55
BRCA2	7-10
STK11	5
MAP2K4	4
TGFBR1	1
TGFBR2	4
MLH1	3

Se han desarrollado terapias "antisentido" basadas en la actividad de KRAS2. En un estudio fase II con el inhibidor de HRAS, ISIS 2503, los resultados fueron malos con sólo 2 estabilizaciones y un tiempo a la progresión de 2 meses en 30 pero con baja toxicidad (24). Con estos resultados se desarrolló un estudio de combinación con gemcitabina en el que se incluyeron 48 pacientes sin mejorar los resultados de gemcitabina en monoterapia y alcanzando una mediana de supervivencia de 6,6 meses (25). También está en estudio preclínico un vector anti-LSM1, oncogén que se sobre-expresa en cáncer de páncreas en el 87% de los casos (26). Se ha utilizado también la sustitución de genes supresores tumorales y se ha visto en líneas celulares que la transducción de un vector con p53 no mutada inhibe el crecimiento e induce apoptosis (27). En células resistentes al vector p53 se ha podido inducir apoptosis mediante un vector con p73 (gen proapoptótico de la familia p53) (28). En un experimento en ratones con adenocarcinoma de páncreas, se ha conseguido transfectar SMAD4 mediante vector adenovirico con la consiguiente inhibición del crecimiento tumoral (29). Los virus oncolíticos han sido ensayados. En un estudio fase I-II utilizando inyecciones intratumorales del adenovirus ONYX-015 combinado con gemcitabina i.v. en 21 pacientes se indujeron 2 respuestas y 8 estabilizaciones (30). Las dianas apoptóticas contra el ligando TRAIL, así como estrategias de inmunoterapia con genes moduladores han sido ensayadas en el ratón y en xenografts. La utilización de TRAIL ha sido asociada a

importante toxicidad en el tejido sano, sobre todo cerebro e hígado, por lo que su uso se ve limitado. Para promover la expresión selectiva de TRAIL en las células neoplásicas únicamente, se ha experimentado en ratones con buenos resultados con una transcriptasa reversa promotora de telomerasa que haría que TRAIL se activase únicamente en las células malignas ya que la telomerasa no es activa en células sanas (31). Desde el punto de vista de la terapia génica inmunomoduladora, la elevada toxicidad de las citocinas hace difícil su utilización. Es de interés el estudio hecho en xenografts mediante un vector con interleucina 12 asociada a una molécula estimuladora, B7.1 en el que se obtuvo remisión completa en el 80% de los tumores pancreáticos y en el que la readministración de las mismas células tumorales no pudo desarrollar tumores en el 70% de los ratones sugiriendo que se había conferido inmunidad (32).

TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO

Al igual que otros tumores, los fármacos antiangiogénicos han sido ensayados en este tumor. Bevacizumab ha sido ensayado en un estudio fase II con 40 pacientes en estadio IV de cáncer de páncreas. Los pacientes se trataron con una combinación de gemcitabina y bevacizumab. De los 33 pacientes evaluables, 24% tuvieron respuesta parcial con una mediana de duración de 9 meses. La supervivencia a 6 meses fue de 74% y al año del 54. Esta combinación se está ensayando en un estudio fase III (33). Las metaloproteinasas (marimastat; BAY-12-9566) debido a su importante papel en la degradación de la matriz extracelular también han sido ensayadas pero sin éxito.

TRATAMIENTO CON INHIBIDORES: EGFR Y TK

El tratamiento con anticuerpos monoclonales contra el receptor del crecimiento epidérmico se ha desarrollado extensamente con cetuximab, agente de gran actividad en cáncer colorrectal. El índice de respuestas y el tiempo a la progresión han sido analizados en un estudio en fase II con un esquema semanal de cetuximab + gemcitabina a las dosis habituales de cada fármaco. Se analizaron 61 pacientes sin tratamiento previo, de los cuales 58 (95%) tenía demostrada por inmunohistoquímica la positividad para EGFR. Se incluyeron en el estudio 41. Se obtuvieron 12% de respuestas objetivas con un 63,4 de estabilizaciones y la supervivencia al año fue del 32 (34). La supervivencia mediana fue de 7,1 meses y la mediana de tiempo a la progresión fue de 3,8. Un trabajo que ha cobrado gran relevancia es un estudio fase III que compara gemcitabina monoterapia frente a gemcitabina + erlotinib. En base a un estudio en fase I en el que 4 pacientes con adenocarcinoma de páncreas mostraron estabilización de la enfermedad con caída del marcador tumoral CA 19.9 (35) se desarrolló una fase III en la que la supervivencia mediana en el grupo de erlotinib es de 6,5 meses frente a 5,9 meses en el grupo de gemcitabina sola. Aunque la diferencia es de tan solo 15 días, se obtiene significación estadística, lo que ha

situado a erlotinib en el primer plano del tratamiento del cáncer de páncreas. En este mismo estudio, las diferencias de supervivencia al año son 25,6% frente a 19,7. También se han obtenido resultados con trastuzumab en pacientes con cáncer de páncreas y expresión de HER2, alcanzando 22% de respuestas (36). La farnesiltransferasa actúa a través de HRAS en la cascada de transducción de señales de la vía de las kinasas, por lo que también ha sido un foco de atención en el tratamiento de este tumor. El inhibidor de farnesiltransferasa tipifarnib ha sido ensayado sin éxito en un amplio ensayo fase III en el que se incluyeron 688 pacientes y en el que se comparaba gemcitabina sola con gemcitabina + tipifarnib (37).

COMENTARIOS FINALES

El adenocarcinoma de páncreas es uno de los tumores con, podríamos decir, más riqueza genética respecto a la presentación de alteraciones moleculares que sugieren estrategias de tratamiento. A pesar de ello, hemos visto que no podemos esperar por el momento grandes resultados con estrategias de terapia génica. Aunque se van abriendo caminos en algunos fármacos en la línea de la terapia molecular o dianas terapéuticas como cetuximab, bevacizumab y erlotinib, la base del tratamiento de este tumor es todavía la quimioterapia clásica y aunque sin elementos objetivos, que no sean la obtención de beneficio clínico, la gemcitabina se ha convertido en el medicamento fundamental de cualquier estrategia de tratamiento, ya sea en poliquimioterapia o en asociación con las dianas terapéuticas. La asociación con otros citostáticos, como oxaliplatino, a mi parecer mejoran claramente los resultados de monoterapia con diferencia significativa en las respuestas y el tiempo a la progresión a pesar de no demostrar mejoría en la supervivencia global, dato que siempre está alterado por segundas líneas de tratamiento. No hay que olvidar algunos trabajos de combinación con irinotecan que en fase II han demostrado buenos resultados. Habrá que estar atentos a la evolución de S-1 con resultados prometedores al asociarse a cisplatino. Aunque algún trabajo lo pone en duda, la infusión en un ritmo fijo de 10 mg/m²/min de gemcitabina parece ser la manera óptima de administración y deberíamos ir introduciéndolo en la práctica. En cualquier caso no existe en este momento un tratamiento con clara diferencia sobre la monoterapia con gemcitabina aunque probablemente la poliquimioterapia con oxaliplatino ofrece mejores posibilidades de respuesta. Parece necesario incrementar los estudios con las nuevas dianas terapéuticas ya que disponemos de algunos resultados alentadores que incluso pueden abrir las puertas a segundas líneas de quimioterapia en este tumor.

CORRESPONDENCIA:

Albert Abad
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Institut Català d'Oncologia (ICO)
Ctran del Canyet, s/n
08916 Badalona. Barcelona
e-mail: abad@ico.scs.es

BIBLIOGRAFÍA

- Moreno Nogueira JA. Agentes citotóxicos. En Abad, Gascón, Díaz-Rubio, edit. *Guía Práctica de Tumores Sólidos*. Madrid: Team Project, 2004. p. 309.
- Casper ES, Green MR, Kelsen DP, et al. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Inv New Drugs* 1994; 12: 29-34.
- Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 347-53.
- 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 randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-13.
- Cascinu S, Silva RR, Barni S, et al. A combination of gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer, a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer* 1999; 80: 1595-8.
- Cascinu S, Frontini L, Labianca R, et al. A combination of a fixed dose rate infusion of gemcitabine associated to a bolus 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer, a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Ann Oncol* 2000; 11: 1309-11.
- Tempero M, Plunkett W, Ruiz von Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: Thirty-minute infusion and fixed-dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3402-8.
- 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: 582-92.
- Maurel J, García López JL, Bretón JJ, et al. A phase II trial of gemcitabine and weekly high-dose 5-fluorouracil in a 48-hour continuous-infusion schedule in patients with advanced pancreatic carcinoma. Study of the Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD). *Revista de Oncología* (en prensa).
- Feliu J, Mel R, Borrega P, et al. Phase II fixed dose-rate infusion of gemcitabine associated with uracil/tegafur in advanced carcinoma of the pancreas. *Ann Oncol* 2002; 13: 1756-62.
- Cascinu S, Labianca R, Catalano V, et al. Weekly gemcitabine and cisplatin chemotherapy: a web-tolerated but ineffective chemotherapeutic regimen in advanced pancreatic cancer patients. A report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Ann Oncol* 2003; 14: 205-8.
- Moreno Nogueira JA. Agentes citotóxicos. En Abad, Gascón, Díaz-Rubio, edit. *Guía Práctica de Tumores Sólidos*. Madrid: Team Project, 2004. p. 303.
- Alberts SR, Townley PM, Goldberg RM, et al. Gemcitabine and oxaliplatin for patients with advanced or metastatic pancreatic cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *Ann Oncol* 2002; 13: 553-7.
- Alberts SR, Townley PM, Goldberg RM, et al. Gemcitabine and oxaliplatin for metastatic pancreatic adenocarcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *Ann Oncol* 2003; 14: 580-5.
- Louvet C, Andre T, Lledo G, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin in advanced pancreatic adenocarcinoma: final results of a GERCOR multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1512-8.
- Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. GemOx (gemcitabine + oxaliplatin versus Gem (gemcitabine) in non resectable pancreatic adenocarcinoma: Final results of the GERCOR/GISCAD Intergroup Phase III. *Proceedings ASCO* 2004; 22: 4008.
- Conroy Th, Paillot B, François E, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer- A Groupe Tumors Digestives of the Fédération nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1228-36.
- Colucci G, Giuiliani 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.
- 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. *Proceedings ASCO* 2003; 22: 358.
- Schneider BP, Ganjoo KN, Seitz DE, et al. Phase II study of gemcitabine and docetaxel in combination for advanced pancreatic cancer. A Hoosier oncology group study. *Proceedings ASCO* 2002; 21: 137a.
- Rocha Lima CMS, Savarese 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.
- Stathopoulos GP, Rigatos SK, Dimopoulos MA, et al. Treatment of pancreatic cancer with a combination of irinotecan (CPT-11) and gemcitabine: a multicenter phase II study by the Greek cooperative group for pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 388-94.
- Hayashi K, Imaizumi T, Uchida K. High response rate in patients with pancreatic cancer using the novel fluoropyrimidine S-1. *Oncology Reports* 2002; 9: 1355-61.
- Pérez RP, Smith JW, Alberts SR, et al. Phase II trial of ISIS 2503, an antisense inhibitor of H-ras, in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Proceedings ASCO* 2001; 20: 628.
- Burch PA, Alberts SR, Schroeder MT, et al. Gemcitabine and ISIS-2503 for patients for patients with adenocarcinoma: a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) phase II trial. *Proceedings ASCO* 2003; 22: 1038.
- Kelley JR, Fraser MM, Hubbard JM, et al. CaSm antisense gene therapy: a novel approach for the treatment of pancreatic cancer. *Anticancer Research* 2003; 23: 2007-13.
- Bouvet M, Bold RJ, Lee J, et al. Adenovirus-mediated wild-type p53 tumour suppressor gene therapy induces apoptosis and suppresses growth of human pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 681-8.
- Rodlicker F, Putzer BM. p73 is effective in p53-null pancreatic cancer cells resistant to wild-type TP53 gene replacement. *Cancer Res* 2003; 63: 2737-41.
- Duda DG, Sunamura M, Lefter LP, et al. Restoration of SMAD4 by gene therapy reverses the invasive phenotype in pancreatic adenocarcinoma cells. *Oncogene* 2003; 22: 6857-64.
- Hecht JR, Bedford R, Abbruzzese JL, et al. A phase I/II trial of intratumoural endoscopic ultrasound injection of ONYX-015 with intravenous gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma. *Clin Can Res* 2003; 9: 555-61.
- Katz MH, Spivak DE, Takimoto S, et al. Gene therapy of pancreatic cancer with green fluorescent protein and tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand fusion gene expression driven by a human telomerase reverse transcriptase promoter. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 762-72.
- Putzer BM, Rodlicker F, Hitt MM, et al. Improved treatment of pancreatic cancer by IL-2 and B7.1 costimulation: antitumor efficacy and immunoregulation in a nonimmunogenic tumor model. *Mol Ther* 2002; 5: 405-12.
- Kindler HL, Friberg G, Stadler WM, et al. Bevacizumab plus gemcitabine is an active combination in patients with advanced pancreatic carcinoma: interim results of an ongoing phase II trial from the University of Chicago Phase Consortium. *Procc ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium* 2004; 86.
- 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.
- Dragovich T, Patnaik A, Rowinsky EK, et al. A phase IB trial of gemcitabine and erlotinib HCL in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma and other potentially responsive malignancies. *Proceedings ASCO* 2003; 22: 895.
- Safran H, Ramanathan RK, Schwartz J, et al. Herceptin and gemcitabine for metastatic pancreatic cancers that overexpress her2/neu. *Proceedings ASCO* 2001; 20: 151.
- Van Cutsem E, Karasek P, Otéle H, et al. Phase III trial comparing gemcitabine+R115777 (Zarnestra) versus gemcitabine+placebo in advanced pancreatic cancer. *Proceedings ASCO* 2002; 21: 517.