

Gemcitabina en el cáncer de páncreas

ANA L. YUSTE^a Y RODRIGO JOVER^b

^aSección de Oncología Médica. ^bSección de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy in patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.

Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: eastern cooperative oncology group trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20:3270-5.

Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, 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.

Resumen

El cáncer de páncreas se ha convertido en la cuarta causa de muerte por cáncer en los países occidentales. La cirugía es el único tratamiento curativo para esta enfermedad pero sólo es posible en un 15-20% de los pacientes. La supervivencia a 5 años oscila entre un 1 y un 5%, con escasas variaciones en los últimos 20 años.

La quimioterapia basada en 5-fluorouracilo (5-FU) ha sido el tratamiento más utilizado en el cáncer de páncreas avanzado, con tasas de respuesta que oscilan entre el 0 y el 20%. No obstante, a pesar de la incorporación de nuevos tratamientos, la mediana de supervivencia de estos pacientes oscila entre 3 y 6 meses, lo que obliga a seguir buscando nuevos fármacos o combinaciones que mejoren estos resultados.

En esta revisión se presentan 3 de los estudios de fase III que mayor repercusión tienen o pueden tener en el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado (tabla 1).

En 1997, Burris et al¹ publicaron un estudio que incluyó a 126 pacientes con cáncer de páncreas avanzado y que

Puntos clave

- La gemcitabina es el fármaco de primera línea en el tratamiento del cáncer de páncreas no susceptible de tratamiento quirúrgico.
- La combinación de gemcitabina con 5-FU no aporta ventajas sobre la gemcitabina en monoterapia.
- La combinación de gemcitabina y cisplatino mejora la tasa de respuesta y prolonga el tiempo hasta la progresión de la enfermedad sin producir mayores efectos secundarios.
- Son necesarios nuevos estudios de combinación de gemcitabina con otros fármacos y con radioterapia, con el fin de intentar mejorar el mal pronóstico que todavía tiene el cáncer de páncreas avanzado.

comparaba gemcitabina frente a 5-FU. El tratamiento con gemcitabina fue superior en términos de supervivencia y beneficio clínico. Teniendo en cuenta los resultados de este estudio, la gemcitabina se ha convertido en el fármaco de referencia en el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado. En el año 2002 aparecieron 2 nuevos estudios que evaluaban la eficacia de la gemcitabina en combinación con otro quimioterápico frente a la gemcitabina sola. Berlin et al² comparan la gemcitabina en monoterapia con la gemcitabina combinada con 5-FU en 322 pacientes con cáncer de páncreas irreseccable y no encuentran diferencias en la supervivencia ni en la tasa de respuesta objetiva entre ambos tratamientos. Por otra parte, Colucci et al³ comparan la combinación de gemcitabina con cisplatino frente a gemcitabina en monoterapia en 107 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico y observan que el tratamiento de combinación mejora la tasa de respuesta y el tiempo a la progresión sin detrimento en la calidad de vida de los pacientes.

Tabla 1. Principales resultados de los ensayos clínicos con gemcitabina

| Estudio | Tratamiento | n | Tasa de respuesta (%) | Tiempo libre de progresión (meses) | Mediana de supervivencia (meses) | Beneficio clínico (%) |
|---------|---|-----|-----------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Burris | Gemcitabina frente a 5-FU | 126 | - | - | 5,7 frente a 4,4 | 23,8 frente a 4,8 |
| Berlin | Gemcitabina frente a gemcitabina + 5-FU | 322 | 5,6 frente a 6,9 | 2,2 frente a 3,4 | 5,4 frente a 6,7 | - |
| Colucci | Gemcitabina frente a gemcitabina + cisplatino | 107 | 9,2 frente a 26 | 2 frente a 5 | 5 frente a 7,5 | 49 frente a 52,6 |

Se destacan en negrita las diferencias estadísticamente significativas.

Comentario

A pesar de que el cáncer de páncreas es un tumor relativamente poco frecuente, es la cuarta causa de fallecimiento por cáncer en los países occidentales. La supervivencia a 5 años es inferior al 5% debido, fundamentalmente, a que más del 80% de los casos se diagnostican en estadios avanzados, no subsidiarios de tratamiento quirúrgico curativo. Pocos citostáticos han demostrado ser activos en el tratamiento de esta neoplasia y hasta hace unos años la quimioterapia con 5-FU, modulado o no con ácido fólico, ha sido la más utilizada, aunque con escasos beneficios en la supervivencia o la calidad de vida.

La gemcitabina es un análogo de la deoxicitidina con similitudes estructurales con la citarabina. Presenta al menos 2 mecanismos de acción: por un lado, es capaz de inhibir la síntesis de ADN dependiente de ribonucleótido reductasa (forma difosfato) y, por otro, actúa en el ADN como base fraudulenta (forma trifosfato). La gemcitabina es capaz de alcanzar altos valores intracelulares y de potenciar su propia activación. En estudios iniciales, la gemcitabina mostró tasas de respuesta prometedoras a una dosis de 800-1000 mg/m²/semana administrados semanalmente 3 de cada 4 semanas, con medianas de supervivencia próximas a los 6 meses y una clara mejoría en el control sintomático de los pacientes.

En 1997, Burris et al¹ publican el primer estudio aleatorizado que compara gemcitabina frente a 5-FU en bolus. El objetivo primario fue el beneficio clínico y el secundario la supervivencia. Se incluyó a 126 pacientes con cáncer de páncreas avanzado y sintomático. El beneficio clínico se definió en cuanto al dolor (intensidad y consumo de analgésicos), el *performance status* y el peso. Se consideró como beneficio la mejoría en uno de esos parámetros mantenida durante más de 4 semanas sin detrimento de los otros parámetros. Sesenta y tres pacientes recibieron tratamiento con gemcitabina 1.000 mg/m²/semana los días 1, 8 y 15, con ciclos cada 28 días y otros 63 recibieron 5-FU 600 mg/m²/semana. El beneficio clínico se obtuvo en un 23,8% de los pacientes tratados con gemcitabina frente a un 4,8% en los tratados con 5-FU. La mediana de supervivencia fue de 5,65 meses en los tratados con gemcitabina y de 4,41 en los tratados con 5-FU. La tasa de supervivencia a un año fue del 18% en el grupo tratado con gemcitabina y del 2% para el de 5-FU. A raíz de los resultados de este estudio, la gemcitabina se ha convertido en el fármaco de referencia en el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado.

Sin embargo, la eficacia de la gemcitabina sigue siendo pobre y con poco impacto sobre la supervivencia. En un intento de me-

jorar estos resultados se están realizando estudios con gemcitabina utilizada en combinación con otros quimioterápicos, como 5-FU o cisplatino (CDDP).

En el año 2002 se publicó un ensayo clínico en fase III², que comparaba la gemcitabina en monoterapia frente a la gemcitabina combinada con 5-FU. El objetivo primario de este estudio fue la supervivencia global y los secundarios el tiempo hasta la progresión y la tasa de respuesta. Se incluyó a 327 pacientes (322 elegibles) con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastático que fueron aleatorizados para recibir gemcitabina, 1.000 mg/m²/semana, 3 semanas de cada 4 (n = 162) o gemcitabina a la misma dosis combinada con 5-FU 600 mg/m²/semana. Un 90% de los pacientes presentaba enfermedad metastásica. La toxicidad fue similar en ambos grupos de tratamiento y, aunque todos los efectos secundarios fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento combinado, las diferencias alcanzadas no fueron significativas. La toxicidad grado 3-4 más frecuente fue la hematológica y la gastrointestinal. La tasa de respuesta global fue del 5,6% en el grupo de gemcitabina y del 6,9% en el de la combinación. Las medianas de supervivencia fueron de 5,4 meses para la gemcitabina sola y de 6,7 meses para la combinación (p = 0,09). El tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad fue discretamente más prolongado con el tratamiento de combinación (2,2 frente a 3,4 meses; p = 0,022). Los autores concluyen que la combinación de gemcitabina y 5-FU no es superior al tratamiento con gemcitabina en monoterapia.

La combinación de cisplatino y gemcitabina es bien conocida en el tratamiento de otros tumores sólidos, como el cáncer de pulmón. Su utilización en el cáncer de páncreas avanzado ha mostrado, en ensayos en fase II, tasas de respuesta que oscilan entre el 11 y el 31%, con medianas de supervivencia de entre 7,1 y 9,6 meses. También en el año 2002, Colucci et al³ publicaron un ensayo clínico en fase III que comparaba la gemcitabina sola con la combinación de gemcitabina y cisplatino en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastático. Los objetivos primarios de este estudio fueron el tiempo hasta la progresión y el beneficio clínico. La tasa de respuesta, la supervivencia global y la toxicidad fueron los objetivos secundarios. Las ramas de tratamiento fueron gemcitabina 1.000 mg/m²/semana durante 7 semanas, seguida de 2 ciclos de 1.000 mg/m² los días 1, 8 y 15, con ciclos cada 28 días o este mismo esquema acompañado de cisplatino 25 mg/m²/semana. Se incluyó a 127 pa-

cientes. La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 8 semanas en la gemcitabina sola y de 20 en el tratamiento de combinación ($p = 0,04$). La tasa de respuesta fue del 9,2 frente al 26% en el grupo de combinación ($p = 0,02$). La supervivencia global fue mejor en el tratamiento de combinación, aunque sin llegar a alcanzar significación estadística (20 frente a 30 semanas; $p = 0,4$). Tampoco hubo diferencias en el beneficio clínico (49 frente a 52,6%; $p < 0,05$). La supervivencia a los 6 meses fue mejor en el tratamiento de combinación (31,5 frente a 47%), pero al año la supervivencia fue la misma para ambos grupos (11 frente a 11,3%). No hubo diferencias en la toxicidad, y ambos tratamientos fueron, en general, bien tolerados. En resumen, la combinación de gemcitabina con cisplatino mejora la supervivencia libre de progresión y las tasa de respuesta sin aumentar la toxicidad.

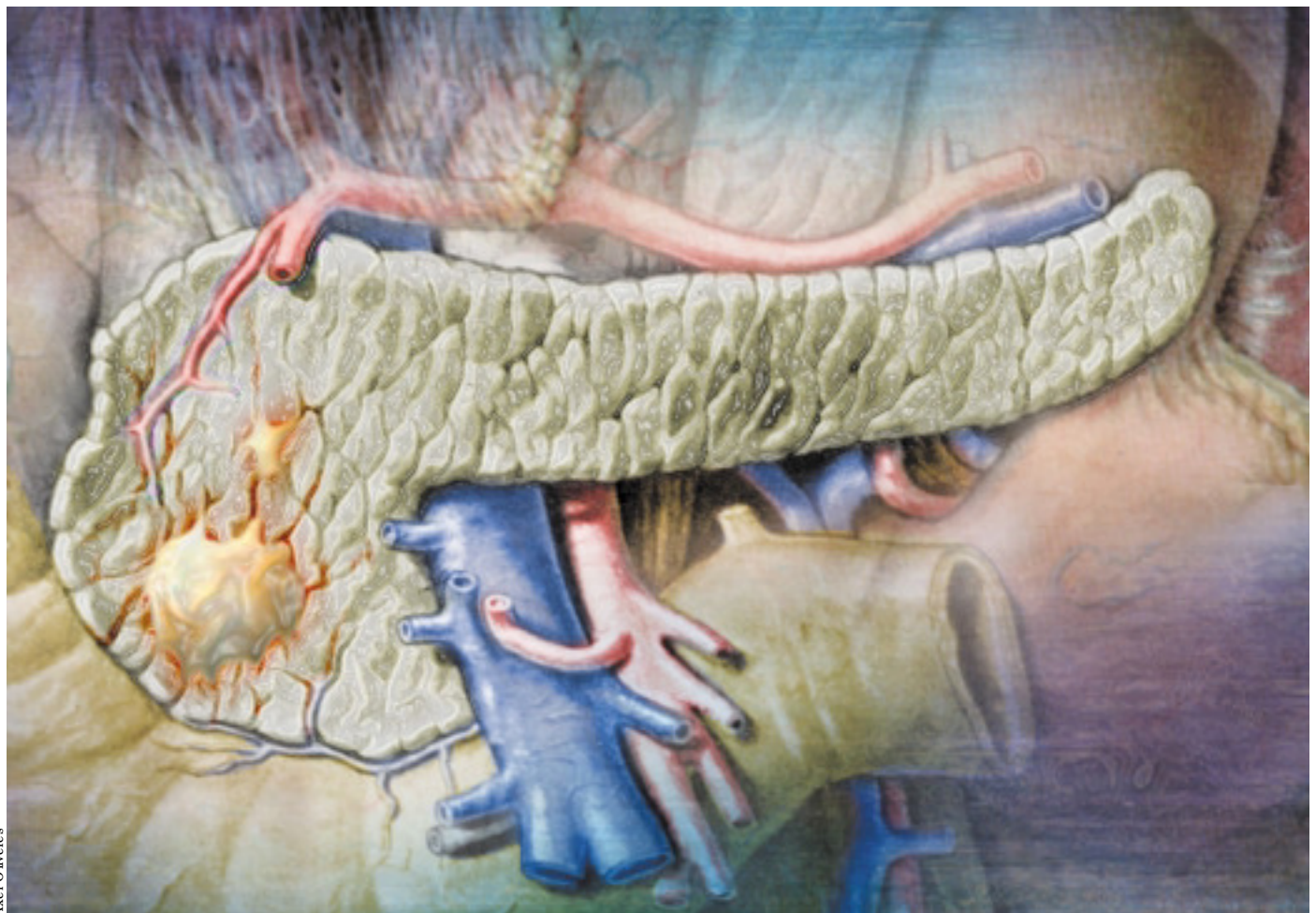
A la vista de estos estudios podemos concluir que el tratamiento con quimioterapia basada en gemcitabina de los pacientes con cáncer de páncreas avanzado mejora la calidad de vida y el control de los síntomas asociados a esta enfermedad. Por desgracia, la supervivencia de estos enfermos sigue siendo muy pobre; por esto, es necesario continuar la búsqueda de nuevas combinaciones y nuevas dianas terapéuticas. En este sentido, se están realizando ensayos clínicos en fase II de gemcitabina combinada con otros quimioterápicos, como irinotecan, docetaxel, trastuzumab o cetuximab. Estos estudios están obteniendo resultados prometedores, que deben verse confirmados en otros ensayos en fase III. La combinación de gemcitabina con

radioterapia en el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado merece mención especial. La gemcitabina tiene un efecto radiosensibilizador que hace que sea una combinación particularmente interesante, aunque todavía se están llevando a cabo ensayos en fase I en busca de la dosis adecuada de gemcitabina y radioterapia. Recientemente se ha publicado un ensayo en fase II que incluye a 24 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado y que encuentra una tasa de repuesta parcial del 29% y una mediana de supervivencia de 10 meses (intervalo 3-37 meses). En este estudio se consiguió el rescate quirúrgico de uno de los enfermos, que presentó respuesta completa⁴.

Cambios en el tratamiento

El primero de los ensayos analizados en esta revisión¹ supuso un giro en el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado, al colocar a la gemcitabina como el fármaco de elección en el tratamiento de primera línea de este tipo de tumores.

Los otros 2 estudios^{2,3} suponen un paso más en el progreso del tratamiento de esta enfermedad. No existen datos actuales para apoyar el uso de la combinación de gemcitabina y 5-FU como tratamiento estándar del cáncer de páncreas avanzado. En cambio, la combinación de cisplatino y gemcitabina parece prometedora, con una mejor tasa de respuesta y un tiempo hasta la progresión más prolongado, por lo que es posible que esta combinación se incorpore al tratamiento del cáncer de páncreas.



Limitaciones de los estudios

En el estudio de Burris et al¹, el objetivo primario es el beneficio clínico. No podemos olvidar que estos parámetros, a pesar de estar correctamente definidos, están sometidos a la subjetividad tanto del investigador como del paciente. Por otro lado, el porcentaje de respuestas obtenido es inferior al 10%, por lo que dista claramente de los criterios establecidos para considerar activo un fármaco.

En el estudio de Berlin et al², diseñado para obtener una diferencia en supervivencia del 50%, la gran mayoría de los pacientes (90%) tiene enfermedad metastática y existen además diferencias entre ambos grupos de tratamiento con respecto a la localización tumoral y el *performance status*. Por otro lado, en la actualidad no se ha determinado cuál es la mejor dosis y forma de administración del 5-FU en el tratamiento de los pacientes con cáncer de páncreas avanzado.

Por último, el estudio de Colucci et al³ no posee un número de pacientes suficiente para demostrar diferencias en la supervivencia y su grado de exigencia es menor que el del estudio que evalúa la combinación con 5-FU. Tampoco el tratamiento de combinación consigue obtener beneficio clínico para los pacientes, circunstancia difícilmente compatible con la mejora en la tasa de respuesta.

Bibliografía



1. Burris HA, III, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
2. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20:3270-5.
3. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia Dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002;94:902-10.
4. De Lange SM, van Groeningen CJ, Meijer OW, Cuesta MA, Langendijk JA, van Riel JM, et al. Gemcitabine-radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:1212-7.