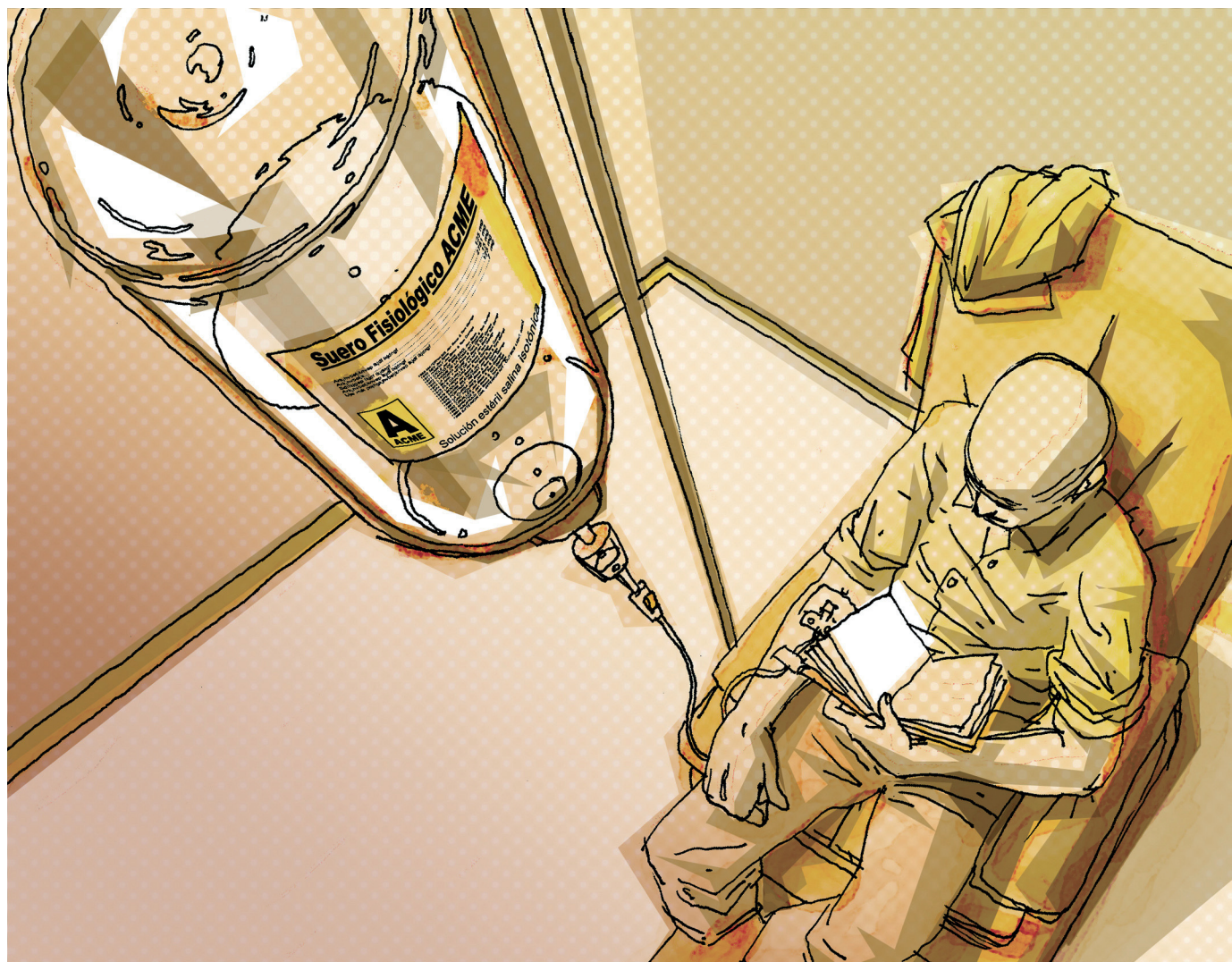


# Tratamiento adyuvante en el cáncer de páncreas. Resultado del estudio ESPAC-1

ANTONIO SORIANO-IZQUIERDO Y SALVADOR NAVARRO

Servicio de Gastroenterología. Institut de Malalties Digestives i Metabolisme. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.



Áxel Oliveres

## Puntos clave

- El ESPAC-1 es el mayor ensayo clínico aleatorizado de terapia adyuvante en el cáncer de páncreas publicado hasta la actualidad.
- Los problemas de diseño del ESPAC-1 sólo nos permiten concluir que el esquema de radioterapia "en sándwich" utilizado en este estudio debería ser abandonado.
- El papel de la quimiorradioterapia óptima tras la resección del cáncer de páncreas está aún por aclarar y debería seguir siendo objeto de consideración en ensayos futuros.
- Los resultados de ESPAC-1 no son lo suficientemente sólidos como para hacernos cambiar la práctica clínica, por lo que el debate de la terapia adyuvante en el cáncer de páncreas continúa.

Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1200-10.

## Resumen

**Introducción:** A pesar de que parece haber cierta evidencia del beneficio del tratamiento adyuvante en la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas (CP), su papel no está claramente definido. En este artículo se muestran los resultados finales del primer estudio del Grupo Europeo para el Estudio del Cáncer Pancreático (ESPAC-1).

**Objetivo:** Investigar simultáneamente el papel de la quimiorradioterapia y la quimioterapia en pacientes con CP resecaado.

**Métodos:** En un estudio europeo, multicéntrico, controlado y aleatorizado en el que se ha utilizado un diseño factorial  $2 \times 2$ ,

los pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático resecaado se asignaron aleatoriamente para recibir diferentes tipos de tratamiento adyuvante: 73 pacientes recibieron sólo quimiorradioterapia (20 Gy y fluorouracilo [5FU] durante 2 semanas y, nuevamente, tras otras 2 semanas de descanso), 75 pacientes sólo quimioterapia (5FU), 72 pacientes tanto quimiorradioterapia como quimioterapia y 69 pacientes se asignaron al grupo de observación.

**Resultados:** De los 289 pacientes incluidos en el estudio, 237 (82%) habían fallecido tras una mediana de seguimiento de 47 meses (intervalo, 33-62 meses). La supervivencia estimada a los 5 años fue del 10% para los pacientes que recibieron quimiorradioterapia y del 20% para los pacientes que no la recibieron ( $p = 0,05$ ). La supervivencia a los 5 años fue del 21% para los pacientes que recibieron quimioterapia y del 8% para los pacientes que no la recibieron ( $p = 0,009$ ). El beneficio de la quimioterapia se mantuvo tras ajustar los resultados por los factores pronósticos principales.

**Conclusiones:** La quimioterapia adyuvante proporciona un beneficio significativo en la supervivencia de los pacientes con CP resecaado, mientras que la quimiorradioterapia adyuvante tiene un efecto perjudicial.

## Comentario

El cáncer de páncreas (CP) es una de las diez causas más frecuentes de muerte por cáncer en los países desarrollados. Además, es una de las neoplasias más letales en humanos, con una supervivencia a los 5 años menor del 4%. El tratamiento quirúrgico es la única terapia potencialmente curativa del CP, aunque sólo el 15-20% de los pacientes tendrá una enfermedad resecaable en el momento del diagnóstico. La mejora de la técnica quirúrgica y la especialización han permitido disminuir la morbimortalidad de la duodenopancreatectomía, por lo que en los últimos años ha aumentado el interés por identificar terapias postoperatorias o adyuvantes que puedan mejorar el curso de esta enfermedad.

La quimioterapia adyuvante parece mejorar la supervivencia a largo plazo de los pacientes con CP resecaado, aunque los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados no han sido concluyentes, por lo que su uso no se ha generalizado en la práctica clínica<sup>1</sup>. El beneficio potencial de la terapia adyuvante fue reconocido por primera vez hace ya 20 años en un trabajo publicado por el Grupo de Estudio de los Tumores Gastrointestinales (GITSG)<sup>2</sup>. Sin embargo, este efecto beneficioso no se ha podido confirmar en tres estudios aleatorizados realizados con posterioridad<sup>3</sup>.

Neoptolemos et al han publicado una actualización del primer trabajo del Grupo Europeo para el Estudio del Cáncer Pancreático (ESPAC-1)<sup>4</sup>. El estudio original, que fue criticado por sesgos de selección, incluyó a 541 pacientes y sus resultados provisionales demostraron que la quimioterapia adyuvante, pero no la quimiorradioterapia, mejoraba la supervivencia. El presente estudio representa un intento de corregir las limitaciones del estudio previo, examinando sólo a los 289 pacientes que se aleatorizaron de manera estricta siguiendo un diseño factorial  $2 \times 2$  y es el mayor ensayo clínico aleatorizado de terapia adyuvante en el CP publicado hasta la actualidad<sup>5</sup>. Las conclu-

siones de este segundo estudio son que la quimioterapia postoperatoria con 5FU y leucovorín confiere un beneficio significativo en términos de supervivencia a los pacientes con CP resecaado, mientras que la quimiorradioterapia postoperatoria tiene un efecto perjudicial. Por tanto, y según los autores, el tratamiento estándar de los pacientes con CP resecaable debería ser la cirugía curativa, seguida de quimioterapia sistémica adyuvante. Los autores sugieren que el efecto negativo de la quimiorradioterapia puede deberse al retraso que comporta en la administración de la quimioterapia, cuyo beneficio potencial se deriva de administrarla lo antes posible tras la resección. Sin embargo, también es probable que su efecto perjudicial se deba a los efectos tóxicos relacionados con el tratamiento.

A pesar del esfuerzo realizado por los autores, el estudio ha sido criticado en algunos de sus aspectos básicos. En primer lugar, la forma de administración de la radioterapia aplicada en este ensayo, "en sándwich", no es el esquema terapéutico óptimo, ya que está ampliamente aceptado que no permite un buen control local del tumor y prolonga el tiempo total de tratamiento. Coincidimos con los autores en que el esquema de radioterapia utilizado en el estudio debería ser abandonado. Sin embargo, de esto no debería asumirse que técnicas de radioterapia modernas y bien realizadas sean también perjudiciales. No debemos olvidar que las mejoras en la técnica han permitido establecer un beneficio de la quimiorradioterapia tras la cirugía en el cáncer de estómago, cuando previamente se pensaba que no tenía ningún efecto beneficioso. Otro problema del estudio es la administración secuencial de quimiorradioterapia y de quimioterapia en los pacientes asignados a ambas modalidades, con lo que el primer tratamiento puede influir en el cumplimiento del segundo. A esto hay que añadir la dificultad del análisis correcto

de los datos y los sesgos potenciales que el diseño factorial  $2 \times 2$  del estudio puede introducir, lo que invalida en parte el análisis y, por tanto, sus conclusiones. De los datos presentados creemos que no se puede deducir que la quimiorradioterapia no es efectiva en pacientes con CP reseado, por lo que ESPAC-1 no debería hacernos cambiar la práctica clínica por el momento.

De lo anteriormente expuesto podemos concluir que el debate de la terapia adyuvante en el CP continúa. Los ensayos clínicos ESPAC-3 (en el que se compara 5FU + leucovorín/gemcitabina/sin tratamiento) y 97-04 del Grupo de Oncología Radioterápica (en el que se compara quimiorradioterapia + gemcitabina/quimiorradioterapia + 5FU), y los estudios con nuevos agentes terapéuticos, como cisplatino, interferón alfa, inhibidores de farnesiltransferasa y anticuerpos monoclonales, como trastuzumab y cetuximab, aportarán información nueva y valiosa en un futuro que se nos presenta excitante, aunque controvertido.

## Bibliografía



1. Neoptolemos JP, Cunningham D, Friess H, Bassi C, Stocken DD, Tait DM, et al. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: historical and current perspectives. *Ann Oncol.* 2003;14:675-92.
2. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg.* 1985;120:899-903.
3. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, Van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg.* 1999;230:776-82.
4. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;358:1576-85.
5. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1200-10.