



# Adenocarcinoma de páncreas

EPIDEMIOLOGÍA *pág. 157*

ABORDAJE DIAGNÓSTICO *pág. 163*

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO *pág. 169*

## Puntos clave

El cáncer de páncreas es una enfermedad con incidencia baja, pero con una mortalidad elevada.

No hay la suficiente evidencia para recomendar un tratamiento adyuvante estándar en cáncer de páncreas resecable. La quimiorradioterapia (QRT) y la quimioterapia (QT) basadas en 5-fluorouracilo (5-FU) son tratamientos aceptados, pero requieren de estudios prospectivos.

El tratamiento habitual del cáncer de páncreas localmente avanzado (CPLA) es la QRT basada en 5-FU. Los últimos estudios apoyan la QT con gemcitabina en CPLA. No se puede recomendar un estándar de tratamiento con los ensayos actuales, y las 2 aproximaciones terapéuticas están aceptadas.

La gemcitabina en monoterapia según el esquema de Burris sigue siendo una opción de tratamiento para el cáncer de páncreas metastásico.

Dos combinaciones de fármacos han conseguido demostrar su superioridad respecto a gemcitabina en monoterapia: gemcitabina en combinación con erlotinib y gemcitabina en combinación con capecitabina. Ello establece estas combinaciones como nuevos tratamientos estándares en el cáncer de páncreas metastásico.

## Tratamiento médico

TERESA MACARULLA, JAUME CAPDEVILA, FRANCISCO JAVIER RAMOS, CRISTINA SAURA Y JOSEP TABERNERO

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

El cáncer de páncreas constituye un 3% de todas las neoplasias diagnosticadas, no obstante, es la cuarta causa de muerte por cáncer. En el momento del diagnóstico, aproximadamente la mitad de los pacientes estarán afectados de una enfermedad metastásica. La mediana de supervivencia para este grupo de pacientes ha sido históricamente de 6 meses<sup>1</sup>. Una tercera parte de los pacientes afectados de un adenocarcinoma de páncreas se diagnosticarán en un estadio localmente avanzado, sin ser candidatos a la realización de una intervención quirúrgica radical. Así, únicamente una pequeña proporción de los pacientes afectados de un adenocarcinoma de páncreas serán candidatos a un tratamiento oncológico radical. Este hecho pone de manifiesto la necesidad de mejorar el tratamiento sistémico, quirúrgico y radioterápico de esta enfermedad, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de estos pacientes, así como de aumentar su supervivencia global (SG).

## Tratamiento del cáncer de páncreas resecable

Sólo un pequeño porcentaje de pacientes (10%) con cáncer de páncreas presentan enfermedad limitada y resecable al diagnóstico<sup>2</sup>. Aun tras una resección macroscópicamente completa, la mediana de supervivencia es de 13 meses, con una supervivencia a 5 años inferior al 5%<sup>3</sup>. Hay pocos estudios aleatorizados y con resultados dispares debido al reducido número de pacientes, la heterogeneidad del tumor primario y los esquemas de tratamiento subóptimos (tabla 1).

### Quimiorradioterapia adyuvante

La quimiorradioterapia (QRT) adyuvante en cáncer de páncreas resecable (CPR) es el tratamiento estándar en Norteamérica desde los resultados positivos del estudio del GITSG (Gastrointestinal Tumor Study Group), en que se comparó QRT adyuvante con bolos de 5-fluorouracilo (5-FU) seguido de 5-FU de mantenimiento durante 2 años con observación<sup>4</sup>. El estudio incluía sólo a 43 pacientes, aunque hubo una extensión del brazo de tratamiento de 30 pacientes más para confirmar los resultados<sup>5</sup>, y se detuvo prematuramente por falta de selección y por aumento de la SG en la rama de QRT (20 meses respecto a 11 meses).

En 1999 se publicaron los resultados del estudio europeo de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) que comparaba QRT adyuvante frente a observación, y que no encontró una mejoría significativa en la mediana de SG<sup>6</sup>.

El ensayo 9704 del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)<sup>7</sup>, comunicado en ASCO 2006, analiza a 442 pacientes tratados todos con QRT con 5-FU y aleatorizados a tratamiento de quimioterapia (QT) pre-QRT y post-QRT con 5-FU frente a gemcitabina. El resultado global ha sido negativo, pero en el análisis de subgrupos se ha encontrado un beneficio significativo a favor de la rama de tratamiento con gemcitabina en el grupo de pacientes con cáncer de cabeza de páncreas (supervivencia mediana de 18,8 meses frente a 16,7 meses, *hazard ratio* (HR) = 0,79,  $p < 0,05$ ). En 2004 el grupo europeo de cáncer de páncreas (ESPAC) publicó los resultados del mayor ensayo clínico en adyuvancia de CPR hasta la fecha, el ESPAC-1, con 289 pacientes que fueron aleatorizados a observación, QRT con

bolos de 5-FU, QT con 5-FU y leucovorin, y QRT seguido de QT. El diseño del estudio contemplaba una aleatorización 2 por 2 para poder comparar los 2 grupos de tratamiento principales: QRT frente a no QRT y QT frente a no QT. Tras 4 años de seguimiento, se observó un aumento significativo en la mediana de SG a favor del brazo tratado con QT (20,1 frente a 15,5 meses, HR = 0,71, p = 0,009). No se observó beneficio en el grupo de QRT, con una tendencia a un peor pronóstico (mediana de supervivencia 15,9 meses frente a 17,9 meses, HR = 1,28, p = 0,05)<sup>8</sup>. Se ha criticado el resultado de este estudio por la elevada proporción de pacientes que no completaron los ciclos de tratamiento, por la falta de control de calidad en el tratamiento con radioterapia (RT) y por el diseño del estudio 2 por 2, ya que en el análisis por separado de las 4 ramas, el número de pacientes era insuficiente para encontrar diferencias en supervivencia.

En el metanálisis publicado en 2005 por Stocken et al<sup>9</sup>, se analizaron 5 estudios aleatorizados con QRT y QT adyuvante en CPR (GITSG<sup>4,5</sup> en 1985 y 1987 respectivamente, Bakkevold et al<sup>10</sup> en 1993, EORTC<sup>6</sup> en 1999, Takada et al<sup>11</sup> en 2002, ESPAC-1<sup>8</sup> en 2004). Con un total de 875 pacientes evaluables, la QRT adyuvante no demostró un beneficio significativo en SG (HR = 1,09; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,89-1,32, p = 0,43). Una tercera parte de los pacientes del metaanálisis provienen del ensayo ESPAC-1, lo cual condiciona sus resultados, hecho que supone la mayor crítica del estudio, aparte de las limitaciones que aporta un metaanálisis.

### Quimioterapia adyuvante

Previa a la publicación del estudio ESPAC-1, solo habían 2 ensayos aleatorizados que evaluaban el papel de la QT adyuvante basada en 5-FU en cáncer de páncreas: el estudio noruego<sup>10</sup> y el estudio japonés<sup>11</sup>. El primero fue

positivo a favor de la QT, y el segundo obtuvo un resultado negativo a favor de la rama de observación. Ninguno de los 2 estudios llegó a la significación estadística.

El estudio ESPAC-1 demostró un beneficio para el tratamiento de la QT frente a no QT en el tratamiento adyuvante del cáncer de páncreas (25% de reducción del riesgo de muerte [HR = 0,75; intervalo de confianza {IC} del 95%, 0,64-0,9, p = 0,001]). El papel de la QT se vio potenciado tras los resultados del estudio fase III presentado por Neuhaus en ASCO 2005, donde la adyuvancia con gemcitabina demostró ser superior a la observación (supervivencia libre de enfermedad de 14,2 frente a 7,5 meses, p < 0,05)<sup>12</sup>. A pesar de los resultados positivos de los estudios presentados a favor del tratamiento adyuvante con QT en CPR, el papel de la QT adyuvante en CPR vuelve a estar en debate. Se requieren ensayos clínicos prospectivos con mejor diseño, control de tratamiento y selección de pacientes para hallar el valor auténtico de la QT y la QRT en este grupo de pacientes.

### Quimiorradioterapia neoadyuvante

En la última década, varios grupos han investigado el papel de la QRT preoperatoria en CPR. El fármaco radiosensibilizante más utilizado ha sido el 5-FU, con tasas de resección del 60%, respuestas objetivas del 20-40% y SG alrededor de los 20 meses<sup>13,14</sup>. Nuevos agentes quimioterápicos, como la gemcitabina y el paclitaxel, también se han estudiado en este contexto. Los estudios con paclitaxel no han demostrado beneficio respecto al esquema con 5-FU, con un aumento en la toxicidad<sup>15</sup>. Varios estudios fase I/II con gemcitabina han observado un porcentaje de resecciones del 70%, con respuestas parciales del 60% y SG de 36 meses<sup>16</sup>. Estos resultados invitan a seguir estudiando esta aproximación terapéutica, ya que no hay estudios aleatorizados fase III que apoyen su uso de forma estándar.

## Lectura rápida



La neoplasia de páncreas constituye menos de un 5% de todas las neoplasias diagnosticadas. Presenta una tasa elevada de mortalidad, y se halla dentro de las 5 primeras causas de muerte por cáncer.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas resecable consigue una supervivencia a 5 años inferior al 5%, hecho que obliga a plantear un tratamiento adyuvante en este grupo de pacientes, desde estadios tempranos.

La quimiorradioterapia adyuvante ha demostrado en los pacientes intervenidos de un cáncer de páncreas un aumento de 9 meses en la mediana de supervivencia en comparación con observación (GITSG '87).

En los pacientes intervenidos de una neoplasia de páncreas, la quimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracilo (5-FU) ha demostrado un aumento significativo en la mediana de supervivencia de 4,6 meses comparado con la quimiorradioterapia adyuvante en el mayor ensayo de adyuvancia en cáncer de páncreas, el ESPAC-1.



**Tabla 1.** Estudios de quimioterapia y quimiorradioterapia en cáncer de páncreas resecado

Estudio	Pacientes incluidos	Tratamiento	Mediana supervivencia (meses)	p
GITSG <sup>4</sup>	22 + 21	Obs. frente a QT-RT + QT post	11 frente a 21	0,03
EORTC <sup>6</sup>	54 + 60	Obs. frente a QT-RT	12,6 frente a 17,1	0,09
Bakkevold et al <sup>10</sup>	31 + 30	Obs. frente a QT (AMF)	11 frente a 23	0,02
ESPAC-1 <sup>8</sup>	145 + 144	QT-RT frente a no QT-RT	15,9 frente a 17,9	0,05
	147 + 142	QT frente a no QT	20,1 frente a 15,5	0,009

AMF: quimioterapia adyuvante con 5-fluorouracilo, doxorubicina y mitomicina; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ESPAC-1: Grupo Europeo de Cáncer de Páncreas; GITSG: Gastrointestinal Tumor Study Group; obs.: observación; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

## Lectura rápida



Respecto al tratamiento adyuvante en el cáncer de páncreas, los resultados del ensayo ESPAC-1 y del metaanálisis posterior han recibido importantes críticas que limitan la evidencia a favor de la quimioterapia en el tratamiento adyuvante en cáncer de páncreas resecado.

La quimiorradioterapia basada en 5-FU es el tratamiento habitual en los pacientes afectados de un tumor de páncreas localmente avanzado irresecable. Los resultados de los últimos estudios aportan nueva evidencia del posible beneficio de la quimioterapia en este grupo de pacientes.

Durante muchos años la gemcitabina ha sido el tratamiento estándar del tratamiento del cáncer de páncreas metastásico, la cual alcanza una supervivencia de 6 meses.



## Tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado

El cáncer de páncreas localmente avanzado (CPLA) se define como el tumor pancreático irresecable (por afectación de vasos retroperitoneales o afectación ganglionar extensa) sin evidencia de metástasis a distancia. Tiene un pronóstico intermedio entre el CPR y el metastásico, con una mediana de SG de 9 meses.

### Quimioterapia y quimiorradioterapia en cáncer de páncreas localmente avanzado

En los últimos años, la QRT ha sido el tratamiento habitual del CPLA. Hay 3 estudios que demuestran la superioridad de la QRT en frente de la RT sola. Los resultados de los estudios de la Clínica Mayo<sup>17</sup> y del GITSG<sup>18</sup>, que combinaron RT y bolos de 5-FU, consiguieron medianas de SG alrededor de los 10 meses. El segundo estudio del GITSG comparó la QRT con 5-FU o con doxorrubicina, sin encontrar diferencias significativas entre los 2 grupos<sup>19</sup>. El primer ensayo aleatorizado que comparó QRT con QT demostró un beneficio significativo en SG a favor de la QRT (supervivencia a 1 año del 41 frente a 19%)<sup>20</sup>. En cambio, los resultados del estudio del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) no demostraron un beneficio de la QRT frente a la QT sola basada en 5-FU (mediana de SG de 8,2 frente a 8,3 meses)<sup>21</sup>. Los resultados del ensayo fase III del grupo francés, con 119 pacientes aleatorizados a QRT con cisplatino y 5-FU seguido de gemcitabina o gemcitabina sola, han revelado un aumento de SG en la rama de gemcitabina sola (mediana de SG de 8,4 frente a 14,3 meses,  $p = 0,014$ )<sup>22</sup>. Se trata de un estudio incompleto que se suspendió prematuramente por la baja SG en la rama de QRT. Las razones de esta diferencia están en estudio. Aunque la tendencia habitual es el uso de QRT en CPLA, la QT debe considerarse en futuros ensayos clínicos.

## Tratamiento de la enfermedad metastásica

La neoplasia de páncreas metastásica presenta una alta morbilidad y mortalidad. Menos de un 10% de los pacientes permanecerán vivos tras un año del diagnóstico de su enfermedad. La elevada agresividad de este tumor, y la escasez de recursos terapéuticos, obliga a realizar un esfuerzo para mejorar el tratamiento de la

enfermedad sistémica, con el objetivo de aumentar la SG de estos pacientes.

El 5-FU ha sido durante muchos años el único agente quimioterapéutico utilizado para el tratamiento del tumor de páncreas. No obstante, la tasa de respuestas con el 5-FU no excede el 20%. Ningún estudio aleatorizado ha demostrado una mejoría clínica o de la SG en los pacientes tratados con este fármaco<sup>23,24</sup>.

Históricamente, diferentes agentes quimioterápicos se han combinado con 5-FU, sin alcanzar con la combinación un aumento de la eficacia<sup>25</sup>.

Burriss et al<sup>26</sup> publicaron el primer estudio que permitió establecer la gemcitabina como el tratamiento estándar en el cáncer de páncreas metastásico. Se aleatorizó a un total de 126 pacientes, afectados de un adenocarcinoma de páncreas avanzado, a recibir gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> semanal durante 7 semanas, seguido de una semana de descanso, y posteriormente seguir con 3 semanas de tratamiento y una de descanso, o a recibir 5-FU en bolo semanal a una dosis de 600 mg/m<sup>2</sup>. El objetivo primario del estudio era la obtención de beneficio clínico. Los objetivos secundarios fueron tasa de respuesta, tiempo a la progresión (TP) y SG. Los 2 grupos de tratamientos fueron bien balanceados. El 23% de los pacientes tratados con gemcitabina alcanzó un beneficio clínico, mientras que en el grupo tratado con 5-FU este beneficio fue claramente inferior (4,8%,  $p = 0,0022$ ). La mediana de TP, y la SG fueron estadísticamente superiores en el grupo tratado con gemcitabina (9 semanas frente a 4 semanas  $p = 0,0002$ , y 5,65 meses frente a 4,41 meses  $p = 0,0025$ ). Ambos tratamientos fueron bien tolerados. Tras los resultados de este estudio, muchos autores han intentado testar diferentes combinaciones de QT, sin alcanzar a demostrar su superioridad respecto a gemcitabina en monoterapia<sup>27-31</sup> (tabla 2).

En un estudio fase II aleatorizado, Tempero et al<sup>32</sup> demostraron que la gemcitabina en infusión prolongada aumentaba la SG respecto a la infusión estándar: se trató a 49 pacientes con gemcitabina a dosis de 2.000 mg/m<sup>2</sup> durante 30 min, y se trató a 43 pacientes con gemcitabina a dosis de 1.500 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 150 min. Aunque el objetivo principal del estudio no se alcanzó, TP, sí se demostró un aumento en la SG en los pacientes tratados con gemcitabina en infusión prolongada respecto a los pacientes tratados con infusión estándar (5 meses respecto 8 meses;  $p = 0,013$ ). El grupo tratado con la infusión prolongada presentó una toxicidad hematológica mayor. Asimismo, el análisis farmacocinético demostró el doble de gemcitabina trifosfato intrace-

lular en las muestras obtenidas de los pacientes tratados con la infusión de 150 min ( $p = 0,046$ ). El resultado de este estudio permitió establecer un nuevo brazo de tratamiento en futuros estudios con pacientes afectados de cáncer de páncreas avanzado, tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes terapéuticos.

En este contexto, Louvet et al<sup>33</sup> presentaron en ASCO 2004 el resultado de un estudio fase III, cuyo objetivo era demostrar un aumento de SG con la combinación oxaliplatino 100 mg/m<sup>2</sup> y gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> en infusión prolongada (GEMOX) respecto a gemcitabina en infusión estándar; 313 pacientes fueron elegibles. La combinación de GEMOX fue superior en tasa de respuesta, TP y beneficio clínico; no obstante, no consiguió demostrar una diferencia estadísticamente significativa en SG (7,1 meses en monoterapia respecto 9 meses en la combinación,  $p = 0,13$ ). El grupo de la combinación presentó una incidencia mayor de toxicidad grados 3/4 en forma de vómitos (3,2 frente a 8,9%), plaquetopenia (3,2 frente a 14%) y polineuropatía periférica (0 frente a 19,1%). GEMOX fue la primera combinación de QT que demostró un beneficio clínico mayor respecto a gemcitabina en monoterapia. A pesar de no alcanzar una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la SG, la combinación alcanzó la mayor supervivencia en pacientes afectados de neoplasia de páncreas avanzada. Una de las críticas realizadas a este estudio ha sido el papel de la gemcitabina en infusión prolongada en el esquema GEMOX. Para intentar dar respuesta a esta cuestión se diseñó el estudio E6201, cuyos resultados se presentaron en ASCO 2006<sup>34</sup>. Este estudio tenía 3 brazos de tratamiento: gemcitabina a dosis estándar, GEMOX y gemcitabina en infusión prolongada. Ninguno de los 2 brazos experimentales demostró superioridad en SG respecto al brazo estándar.

Moore et al<sup>35</sup> presentaron en ASCO 2005 el primer estudio que demostró que la combina-

ción de gemcitabina con un inhibidor de la tirosina cinasa del *epidermal growth factor receptor* (EGFR) presentaba una SG superior a gemcitabina en monoterapia. Se aleatorizó a 569 pacientes a recibir gemcitabina a dosis estándar respecto a gemcitabina más erlotinib. El grupo de la combinación demostró un aumento leve, aunque estadísticamente significativo, de SG respecto a gemcitabina en monoterapia (HR = 0,81,  $p = 0,025$ ). El grupo de la combinación presentó una tasa mayor de toxicidades grado 3/4 en forma de erupción cutánea (6 frente a 1%) y diarreas (6 frente a 2%). En este estudio no se demostró una correlación entre la intensidad de expresión del EGFR por inmunohistoquímica y la SG; no obstante, sí se demostró una correlación entre la aparición de la erupción cutánea con un grado mayor o igual a grado 2 y la SG. Éste fue el primer estudio en demostrar un beneficio en la SG en la combinación de gemcitabina con un inhibidor de la tirosina cinasa. La crítica a este estudio ha sido el escaso beneficio obtenido con la combinación respecto a la gemcitabina en monoterapia, con el precio de un aumento de la toxicidad y un coste económico mayor.

En la Conferencia Europea (ECCO) 2005, Cunningham et al<sup>36</sup> presentó el resultado del segundo estudio que demostró un aumento de SG con una combinación de fármacos respecto gemcitabina en monoterapia. En este estudio se trató a 533 pacientes con gemcitabina a dosis estándar o con gemcitabina-capecitabina. El grupo tratado con la combinación presentó una SG estadísticamente superior a la del grupo tratado con gemcitabina en monoterapia (7,4 respecto 6 meses,  $p = 0,026$ ). Los pacientes tratados en el brazo experimental no presentaron una mayor toxicidad secundaria al tratamiento.

En los últimos años, han aparecido nuevas opciones de tratamiento para el cáncer de páncreas metastásico (tabla 3). Los nuevos tratamientos incluyen nuevos agentes quimioterápicos y

## Lectura rápida



En el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico, se han intentado combinaciones de 5-fluorouracilo con otros agentes quimioterápicos, sin alcanzar demostrar una superioridad estadísticamente significativa respecto a la gemcitabina en monoterapia.

Respecto al cáncer de páncreas metastásico, Tempero et al demostraron que la infusión prolongada de gemcitabina permitía alcanzar una supervivencia mayor que gemcitabina en infusión de 30 min. La infusión prolongada aumentaba la toxicidad hematológica respecto a la infusión estándar.

En el cáncer de páncreas metastásico, 2 combinaciones de fármacos han alcanzado una superioridad respecto a la gemcitabina en monoterapia, la gemcitabina en combinación con capecitabina y la gemcitabina en combinación con erlotinib. Estas combinaciones se consideran nuevos tratamientos estándares junto a gemcitabina en monoterapia para los pacientes afectados de un tumor de páncreas metastásico.



**Tabla 2.** Estudios fase III aleatorizados en cáncer de páncreas que han testado diferentes combinaciones de quimioterapia basadas en gemcitabina

Esquema de quimioterapia	TP (meses)	SG (meses)
Gemcitabina + 5-FU bolos <sup>27</sup>	3,4	6,7
Gemcitabina + cisplatino <sup>28</sup>	5,3	7,5
Gemcitabina + capecitabina <sup>29</sup>	4,8	8,4
Gemcitabina + irinotecán <sup>30</sup>	3,4	6,3
Gemcitabina + tipifarnib <sup>31</sup>	3,7	6,4

5-FU: 5-fluorouracilo; SG: supervivencia global; TP: tiempo a la progresión.

## Bibliografía recomendada

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

Se trata del mayor ensayo clínico en adyuvancia de cáncer de páncreas reseccionado. A pesar de sus múltiples críticas y su diseño controvertido, ha generado nuevo interés en la quimioterapia adyuvante en este grupo de pacientes.

Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JHG, et al. Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2005;92:1372-81.

En este metaanálisis se describen los 6 estudios más importantes en el tratamiento adyuvante del cáncer de páncreas. Sus resultados no pueden ser concluyentes, pues el mayor número de pacientes provienen del ensayo ESPAC-1, pero permite un repaso de los estudios con quimioterapia y quimiorradioterapia más relevantes en este contexto.

**Tabla 3.** Combinaciones de quimioterapia basadas en gemcitabina que han demostrado su superioridad respecto a gemcitabina en monoterapia en estudios aleatorizados fase III

Esquema quimioterapia	n	Tasa de respuesta (%)	TP (meses)	SG (meses)
Gemcitabina + análogos de platino frente a gemcitabina <sup>37</sup>	503	22* frente a 14	5,5* frente a 3,45	8,3* frente a 6,7
Gemcitabina + capecitabina frente a gemcitabina <sup>36</sup>	533	14 frente a 7	–	7,4* frente a 6
Gemcitabina + erlotinib frente a gemcitabina <sup>35</sup>	530	8 frente a 8,6	3,75* frente a 3,55	6,4* frente a 5,9

n: pacientes incluidos en el estudio; SG: supervivencia global; TP: tiempo a la progresión.

\*Estadísticamente significativo.

tratamientos moleculares. El erlotinib ha demostrado su superioridad en combinación con la gemcitabina, respecto a la gemcitabina en monoterapia, y su uso se ha aprobado en combinación con gemcitabina en Estados Unidos, y está pendiente de aprobarse en Europa. Otras moléculas, como el cetuximab o el bevacizumab, han demostrado una prometedora actividad en estudios fase II<sup>37-39</sup>, y bevacizumab está en fase de desarrollo en estudios fase III. Este nuevo escenario aporta nuevas oportunidades en el tratamiento de esta enfermedad.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado  
■ Metaanálisis  
■ Epidemiología

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer Statistics, 2006. *Cancer J Clin.* 2006;56:106-30.
- Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: A report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg.* 1999;189:1-7.
- Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S. Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg.* 1997;21:195-200.
- Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg.* 1985;120:899-903.
- Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer: Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer.* 1987;59:2006-10.
- Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T, Van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg.* 1999;230:776-84.
- Regine WF, Winter KW, Abrams R, Safran H, Hoffman JP, Kanski A, et al. RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5FU vs gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2006;24:18S (A4007).
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Fries H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1200-10.
- Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JH, et al. Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2005;92:1372-81.
- Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater-Results of a controlled, prospective, randomized multicentre study. *Eur J Cancer.* 1993;29A:689-703.
- Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer.* 2002;95:1685-95.
- Neuhaus P, Oettle H, Post S, Gellert K, Ridwelski K, Scharamm H, et al. A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients with resected pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005;23:16S (A4013).
- Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg.* 1992;127:1335-9.
- Pisters PWT, Abbruzzese JL, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, Goswitz MS, et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 1998;16:3843-50.
- Pisters PWT, Wolff RA, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, Crane CN, et al. Preoperative paclitaxel and concurrent rapid-fractionation radiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: toxicities, histologic response rates, and event-free outcome. *J Clin Oncol.* 2002;20:2537-44.
- Wolff RA, Evans DB, Crane CH, Cleary KR, Lenzi R, Abbruzzese JL, et al. Initial results of preoperative gemcitabine-based chemoradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21(A 516).
- Moertel CG, Childs DS, Reitemier RJ, Colby MY Jr, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet.* 1969;2:865-7.
- Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemier RJ, Rubin J, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil) and high dose radiation + 5-fluorouracil. *Cancer.* 1981;48:1705-10.
- Gastrointestinal Tumor Study Group: radiation therapy combined with adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer.* 1988;56:2563-8.
- Gastrointestinal Tumor Study Group: treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80:751-5.
- Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. Treatment of locally unresectable cancer of the

## Bibliografía recomendada

**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 randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15:2403-13.

*Este estudio aleatorizado comparó el tratamiento con 5-fluorouracilo (5-FU) en bolo respecto a gemcitabina y, por primera vez, demostró la superioridad de la gemcitabina frente a 5-FU. El resultado de este estudio permitió establecer la gemcitabina como el tratamiento estándar del tumor de páncreas metastásico.*

**Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, et al.** Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:3509-16.

*En este estudio fase III, se comparó el tratamiento de la gemcitabina con la combinación de la gemcitabina en infusión prolongada más oxaliplatino. El brazo experimental no alcanzó a demostrar un aumento de supervivencia global estadísticamente significativo respecto el brazo control. No obstante, es la combinación que ha alcanzado a demostrar más actividad hasta el momento actual en el tratamiento de la enfermedad pancreática metastásica.*

- stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil-an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1958;3:373-8.
22. ● Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Triboulet JP, Bouche O, Rougier P, et al. Phase III trial comparing initial chemoradiotherapy (intermittent cisplatin and infusional 5-FU) followed by gemcitabine vs. gemcitabine alone in patients with locally advanced non metastatic pancreatic cancer: A FFCD-SFRO study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2006;24:18S (A4008).
  23. Crown J, Casper ES, Botet J, Murray P, Kelsen DP. Lack of efficacy of high-dose leucovorin and fluorouracil in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 1991;9:1682-6.
  24. Hausen R, Quebbman E, Ritch P. Continuous 5-fluorouracil infusion in carcinoma of the pancreas. *Am J Med.* 1988;295:91-3.
  25. DeCaprio JA, Mayer RJ, Gonin R, Arbusk SG. Fluorouracil and high-dose leucovorin in previously untreated patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas. Results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 1991;9:2128-33.
  26. ●● 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 randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15:2403-13.
  27. 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;15:3270-5.
  28. ● Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schonekas H, Rost A, et al. A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22 (A1003).
  29. ● Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Salletti P, Bajetta E, et al. Gemcitabine (G) plus Capecitabine (C) versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005;23:16s (A4010).
  30. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH Jr, Jeffrey GM, Cisar LA, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol.* 2004;15:3776-83.
  31. Cutsem E, Van de Velde H, Karasek P, Orlé H, Vervenne WL, Szawlowski A, et al. Phase III Trial of Gemcitabine Plus Tipifarnib Compared With Gemcitabine Plus Placebo in Advanced Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol.* 2004;15: 1430-8.
  32. ●● Tempero M, Plunkett W, Ruiz van Haperen V, Hainsworth J, Hochster H, Lenzi R, 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.
  33. ●● Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, et al. Gemcitabine in Combination With Oxaliplatin Compared With Gemcitabine Alone in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: Results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:3509-16.
  34. Poplin E, Levy DE, Berlin J, Rothenberg M, Cella D, Mitchell E, et al. Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose-rate infusion[FDR]) versus gemcitabine + oxaliplatin(GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2006;24:18s (A4004).
  35. ●● Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figier A, Hecht J, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005;23:1s (A1).
  36. ●● Cunningham D, Chau I, Stocken D, Davies C, Dunn J, Valle J, et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine with gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. ECCO meeting 2005.
  37. ● Louvet C, Hincke A, Labianca R, Heinemann V. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to gemcitabine single agent in advanced pancreatic cancer (APC): Pooled analysis of two randomised trials, the GERCOR/GISCAD Intergroup Study and a German Multicenter Study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2006;24:179s (A4003).
  38. Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, Schmidt W, Wolff RA, Deutsch J, 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.
  39. Kindler HL, Friberg G, Stadler WM, Singh DA, Locker G, Nattam S, et al. Bevacizumab (B) plus gemcitabine (G) in patient (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): Updated results of a multi-center phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004;22:315s (A4009).