

Radioterapia: papel actual en el cáncer de páncreas

Sergio Hoyos Duque^{1,3}, Juliana Mancera Morales^{2,3}

RESUMEN

El cáncer de páncreas es una enfermedad de mal pronóstico; la tasa de supervivencia de los pacientes a cinco años es de 5%-15% luego del tratamiento radical. Su evolución silenciosa pero agresiva, asociada a la sintomatología inespecífica, retarda el diagnóstico, razón por la cual solo entre 15% y 20% de las lesiones se pueden reseccionar en el momento del diagnóstico; ello no es posible en el caso de las restantes, bien sea por cáncer localmente avanzado (30%) o por metástasis (50%); por lo tanto, se requiere otro enfoque terapéutico para mejorar la calidad de vida de estos pacientes y si es posible prolongarles la supervivencia. La quimioterapia y la radioterapia como tratamientos únicos o en combinación no han logrado resultados satisfactorios. La investigación continúa con el fin de hallar el protocolo con el que se logre mejorar la calidad de vida y un aumento significativo en la supervivencia.

PALABRAS CLAVE

Carcinoma, Pancreático Ductal; Radioterapia

SUMMARY

Radiotherapy: its present role in pancreatic cancer

Prognosis of pancreatic cancer is poor with a five-year survival rate of 5%-15% after radical treatment. Its silent but aggressive evolution and nonspecific manifestations delay diagnosis so that only 15%-20% of lesions can be resected when diagnosis is established. The remaining ones are not resectable because they have advanced locally or because metastases are already present. Therefore, different therapeutic approaches are required in order to improve the quality of life and, if possible, to lengthen survival. Chemotherapy and radiotherapy as sole treatments, or the combination of both, have not achieved satisfactory results. Presently, investigation is very active concerning therapy of locally advanced pancreatic cancer in order to find the best therapeutic protocol in terms of quality of life and survival.

¹ Profesor asociado de la Universidad de Antioquia y cirujano hepatobiliar y de páncreas del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

² Estudiante de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Grupo de Gastrohepatología de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Sergio Hoyos Duque; sergiohoyosd@yahoo.es

Recibido: julio 21 de 2011

Aceptado: octubre 10 de 2011

PALABRAS CLAVE

Carcinoma, Pancreatic Ductal, Radioterapia

INTRODUCCIÓN

El término “cáncer de páncreas” agrupa un conjunto de neoplasias de las cuales el 90% corresponde al adenocarcinoma ductal infiltrante. Se caracteriza por la infiltración temprana de los vasos sanguíneos circundantes, invasión perineural y diseminación a los ganglios linfáticos (1). Su mayor prevalencia se da en la séptima y octava décadas de la vida y es la cuarta causa de muerte por cáncer en hombres en Estados Unidos. La supervivencia sin tratamiento radical es de 6-11 meses en caso de ser una lesión localmente avanzada y de 5-9 meses si ya es metastásica. Su frecuencia de presentación en Estados Unidos es de 33.730 casos nuevos al año, de los que mueren aproximadamente 31.300, lo que indica su gran letalidad (2).

En Colombia, el cáncer de páncreas ocupa el décimo lugar de incidencia en hombres y el noveno en mujeres, con una tasa anual ajustada para la edad de 4,5 casos por 100.000 habitantes de uno y otro sexo (2). Esta tasa es mucho menor que la de los países industrializados, en los que es de 11 casos por cada 100.000 personas (1).

El riesgo de padecer cáncer de páncreas a lo largo de la vida es de 1:71, lo que equivale a 1,41%. No obstante, la probabilidad varía en la medida en que existan factores de riesgo para su desarrollo. El tabaco es uno de los más importantes. En fumadores el riesgo es dos a tres veces mayor y en quienes ya lo presentan, un 20% a 30% se explica por este hábito (3). El cáncer de páncreas en los fumadores es la segunda enfermedad maligna más frecuente después del cáncer de pulmón (1).

La edad también es un factor determinante de la enfermedad; esto se refleja en que el 90% de la población que tiene cáncer de páncreas es mayor de 55 años (3).

La pancreatitis crónica se asocia más estrechamente con el cáncer pancreático cuando se relaciona con el consumo de tabaco y cuando es de la variedad conocida como pancreatitis hereditaria. En caso de

tener una mutación genética heredada, el riesgo es 53 veces mayor en comparación con la población general (1).

Los síndromes genéticos son responsables de 10% de los casos de cáncer de páncreas. Están relacionados con él, entre otros, el síndrome heredado de cáncer de seno y ovario, el melanoma familiar y el cáncer colorrectal hereditario no poliposo (HNPCC, por la sigla en inglés de *hereditary non-polypoid colorectal cancer*) (3).

La literatura describe el sexo como un factor de riesgo; no obstante, debido a la actual tendencia al consumo de tabaco por parte de las mujeres, la brecha de incidencia entre ellas y los hombres está disminuyendo (3). La obesidad, la raza, la poca actividad física, la diabetes mellitus (DM) tipo 2 y la cirrosis hepática también se han descrito como factores de riesgo (3).

El diagnóstico del cáncer de páncreas es tardío debido a su evolución lenta y silenciosa, asociada a una sintomatología inespecífica; por esta razón, solamente 15% a 20% de las lesiones identificadas son resecables en el momento del diagnóstico; aun así, la supervivencia media de estos pacientes es de 12 a 20 meses. Los casos restantes (80%) se presentan como un cáncer localmente avanzado (30%) o metastásico (50%) que ameritan algún tipo de tratamiento paliativo.

En cuanto a la distribución anatómica, 78% de los adenocarcinomas afectan la cabeza del páncreas y el resto se distribuye equitativamente entre el cuerpo y la cola (4-7).

La tasa de mortalidad por cáncer de páncreas se ha mantenido estable, a diferencia de la de otros cánceres (pulmón, colon, próstata y mama) que ha disminuido. Son muchos los factores subyacentes al mal pronóstico, entre ellos el estroma altamente desmoplástico, las aberraciones moleculares múltiples, la hipoxia asociada y la afectación precoz linfática y ganglionar, incluso en los tumores pequeños (7).

Es importante describir brevemente algunos aspectos de la reacción desmoplástica: esta es un fenómeno de presentación universal en los adenocarcinomas ductales pancreáticos. Consiste en la respuesta estromal del hospedero a la invasión epitelial del carcinoma,

lo que se evidencia en una proliferación fibrótica del tejido, con alteración de la matriz extracelular (MEC). Se caracteriza por una interrelación compleja entre células epiteliales normales, células tumorales, fibroblastos del estroma, células inflamatorias, células endoteliales y la MEC. Este ambiente se ve afectado por mecanismos paracrinos y endocrinos, por los factores de crecimiento y las citocinas, que hacen parte de la reacción (8).

En la reacción desmoplástica también intervienen las células madre mesenquimales, que son fuente de reparación tisular en diferentes tejidos, tras una lesión o durante la inflamación crónica. Para el organismo, los tumores son una lesión crónica que, en consecuencia, activa las células madre mesenquimales en el microambiente tumoral; estas células se convierten en las progenitoras de los vasos sanguíneos tumorales y de las células estromales (9). Así pues, el microambiente tumoral se constituye en un estímulo dinámico de la invasión y el crecimiento de la neoplasia; no es una respuesta protectora del hospedero para impedir la proliferación de la lesión tumoral.

Actualmente se considera que el factor desencadenante de la reacción desmoplástica es la señalización aberrante de los componentes de la MEC, que provoca el inicio de la oncogénesis en el contexto de una fisiología epitelial normal. En este sentido, se han propuesto componentes de la MEC, con importancia en el pronóstico de la reacción desmoplástica del carcinoma de páncreas. Sustancias como colágeno I, III y IV, versicano, fibronectina, laminina y biglicano son las implicadas en el proceso. De igual modo, se ha propuesto la intervención de factores como el de crecimiento de tumoral β (TGF- β) y el de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2), entre otros, en la invasión tumoral (8).

Asimismo, se ha demostrado que la vía de señalización más probablemente implicada en el origen tumoral del cáncer de páncreas es la *Hedgehog*. Se ha visto que esta vía se activa de modo aberrante en diversos carcinomas del tracto gastrointestinal, incluyendo la mayoría de los adenocarcinomas de páncreas. Se demostró que la inhibición de esta vía alterada afecta el progreso del cáncer pancreático por medio de la promoción de la apoptosis, la inhibición de la migración, invasión y proliferación, y la modulación

del microambiente tumoral. Por ello, se ha propuesto este mecanismo como principio terapéutico de esta neoplasia (10).

En cuanto a la estadificación del cáncer de páncreas, se hace con base en la clasificación TNM (11): tamaño tumoral, nódulos linfáticos afectados y metástasis, propuesta en 2002 por el Comité Americano Conjunto sobre Cáncer (AJCC, por la sigla en inglés de *American Joint Committee on Cancer*), que permite establecer cuatro estadios, que son determinantes para la elección del tratamiento:

Categorías T

TX: tumor primario no evaluable.

T0: no hay evidencia de tumor primario.

Tis: carcinoma *in situ*.

T1: tumor limitado al páncreas, de dos cm o menos en su mayor dimensión.

T2: tumor limitado al páncreas, mayor de 2 cm en su mayor dimensión.

T3: invasión peripancreática, sin compromiso del eje celíaco o de la arteria mesentérica superior.

T4: compromiso del eje celíaco o de la arteria mesentérica superior.

Categorías N

NX: ganglios linfáticos regionales no evaluables.

N0: sin compromiso de ganglios linfáticos regionales.

N1: compromiso de ganglios linfáticos regionales.

Categorías M

M0: tumor sin compromiso de ganglios linfáticos distales u otros órganos.

M1: metástasis a distancia.

Estadios según el TNM:

Estadio 0 (Tis, N0, M0): carcinoma pancreático *in situ*.

Estadio IA (T1, N0, M0)

Estadio IB (T2, N0, M0)

Estadio IIA (T3, N0, M0)

Estadio IIB (T1-3, N1, M0)

Estadio III (T4, cualquier N, M0)

Estadio IV (cualquier T o N, M1)

Teniendo en cuenta la estadificación, se establece la reseccabilidad de estos tumores:

Tumores reseccables: estadios I y II. El tratamiento de elección es reseccarlos (6). La supervivencia a

cinco años es de 6%-37%, según el estadio en que se encuentre la neoplasia (3).

Tumores con invasión local (también conocidos como *localmente avanzados*): estadio III. Estos no son metastásicos, pero son irresecables debido a la invasión vascular presente. La supervivencia a cinco años es del 2%. En este grupo de lesiones no existen protocolos terapéuticos claramente establecidos.

Tumores metastásicos: corresponden al 50% de los casos y el único tratamiento aceptado actualmente es la quimioterapia (4,6).

El uso de la radioterapia en pacientes con cáncer de páncreas quirúrgico o localmente avanzado e irresecable es motivo de controversia y son muchos los estudios que han mostrado resultados variables en diferentes estadios de la enfermedad (12).

RADIOTERAPIA EN CÁNCER RESECABLE

Como ya se dijo, únicamente 15%-20% de los pacientes presentan una lesión resecable en el momento del diagnóstico (13). El cáncer resecable es el que se limita al páncreas o a zonas estrictamente peripancreáticas y que puede ser completamente extirpado mediante cirugía (3). El tiempo medio de supervivencia tras la resección es de 12 a 20 meses, debido a la tasa alta de recurrencia que se relaciona con la dificultad de lograr márgenes quirúrgicos microscópicamente negativos (R0), en especial en el espacio retroperitoneal (5,12). La supervivencia a cinco años es de 25%-30% con la resección en ausencia de adenopatías, pero es del 10% en caso de que estas existan (14). Por esto se hace necesario implementar algún tipo de terapia adyuvante, con el objetivo de prolongar la supervivencia a largo plazo (13).

Datos recientes demuestran que un enfoque terapéutico multimodal tiene mejores resultados en la supervivencia y el control local de la lesión. Este tratamiento consiste en la combinación de cirugía con quimioterapia adyuvante, única o acompañada de radiación externa en el período postoperatorio (1,5,15).

El lugar de la radioterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de páncreas ha sido un tema de amplia discusión por más de 30 años y los protocolos

para hacerla varían en el ámbito geográfico. La corriente norteamericana propende por el uso de la quimiorradioterapia seguida de quimioterapia o viceversa, mientras que la corriente europea recomienda el uso de la quimioterapia única (13). Esta diferenciación existe desde finales del siglo XX.

En la década de los años ochenta se hicieron los primeros estudios acerca de la quimiorradiación en el tratamiento del cáncer de páncreas. El primer estudio con asignación aleatoria lo llevó a cabo el Grupo para el Estudio de los Tumores Gastrointestinales (GITSG, por la sigla en inglés de *Gastrointestinal Tumors Study Group*); en dicho estudio se comparó la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas tratados únicamente con cirugía de resección con la de quienes recibieron además quimiorradioterapia con 5FU. Se concluyó que la supervivencia había sido significativamente mayor en los pacientes que habían recibido quimiorradioterapia posquirúrgica (16). Estudios posteriores ratificaron este hallazgo, pero no son pocas las discrepancias metodológicas que se han identificado en los mismos (13). Aun así, la tendencia imperante en Estados Unidos es hacia la quimiorradioterapia.

La Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC, por la sigla en inglés de *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) no encontró el mismo beneficio de la quimiorradioterapia adyuvante. La supervivencia a dos años fue la misma en los pacientes con cirugía de resección y el esquema de quimiorradioterapia adyuvante (17). Esto se verificó en estudios posteriores (ESPAC-1, CONKO, ESPAC-3) que, a pesar de presentar errores metodológicos, establecieron en definitiva la terapia adyuvante europea: quimioterapia (14).

El rol de la terapia adyuvante en este tipo de cáncer era todavía incierto a principios del milenio. En 2001, el Grupo Europeo para el Estudio del Cáncer Pancreático (ESPAC, por la sigla en inglés de *European Study Group for Pancreatic Cancer*) comparó la quimiorradioterapia con la sola quimioterapia como tratamiento adyuvante. Los hallazgos no revelaron ningún beneficio de supervivencia con la quimiorradioterapia, pero demostraron un beneficio potencial de la quimioterapia; por ende, son necesarios más estudios controlados para aclarar el papel de la quimiorradioterapia en estos casos (14,18,19).

Una vez efectuada la resección curativa, es claro que la quimioterapia adyuvante da un gran beneficio en términos de supervivencia (20) y se la debe estandarizar como parte del tratamiento (18). No obstante, la quimiorradioterapia aún no muestra resultados favorables que puedan llevar a aconsejar su uso rutinario tras la resección curativa y, por otro lado, aún se debe estudiar su papel en casos de resección con márgenes positivos al igual que el de la quimioterapia (21,22).

Es incierto el enfoque de la terapia adyuvante en el postoperatorio del paciente con cáncer pancreático y se requieren más estudios que confirmen su eficacia. Hasta que estén disponibles no se podrá recomendar la quimiorradiación como una alternativa en el tratamiento del adenocarcinoma resecable de páncreas (23). Actualmente se están haciendo estudios que evalúan la efectividad de la quimiorradioterapia, la inmunoterapia y otros agentes en este tipo de cáncer de páncreas (13,20).

RADIOTERAPIA EN TUMORES LÍMITROFES (BORDERLINE) RESECABLES

El cáncer de páncreas limítrofe (*borderline*) resecable es un estadio emergente de esta neoplasia, que se diagnostica con base en criterios evidentes en la tomografía o propios de la enfermedad. Estos pacientes se tratan con resección precedida de inducción con quimioterapia (gemcitabina sola o en combinación con otros medicamentos), y quimiorradiación (24).

Con el fin de clasificar objetivamente las lesiones tumorales y así definir el tratamiento adecuado, Lal y Varadhachary y colaboradores (24,25) fueron los primeros en introducir el término de tumor limítrofe (*borderline*) resecable en 2005. Este concepto abarcó los tumores que limitan con vasos arteriales, es decir, los que tienen un contacto menor de 180° o menor del 50% de la circunferencia del vaso. También se incluyen los tumores que rodean un vaso sanguíneo, lo que se interpreta como la lesión que limita con el vaso en más de 180° o más del 50% de la circunferencia de este.

La definición de Varadhachary y colaboradores (25) incluye los tumores con contacto arterial en

la categoría de tumores limítrofes (*borderline*) resecables. Para estos, es factible la resección completa una vez que se haya hecho una inducción con quimiorradiación.

Katz y colaboradores (26) tienen la experiencia clínica más amplia con pacientes que presentan este tipo de tumores pancreáticos. Su clasificación, propuesta en 2008, no se limita a los determinantes anatómicos ya mencionados, sino que tiene en cuenta características del paciente, el tumor y la propia enfermedad. Esta clasificación es la que actualmente determina el proceder terapéutico en este tipo de cáncer.

En años recientes ha habido un interés creciente en el uso de la quimiorradiación preoperatoria en pacientes con estas neoplasias, debido a la posibilidad de disminuir el riesgo de diseminación operatoria y de aumentar la tasa de resección R0, que es un predictor independiente de la supervivencia postoperatoria; a este enfoque se lo ha llamado terapia neoadyuvante (1,5,15).

Otra razón para este interés es cumplir un esquema completo de quimiorradiación, pues aproximadamente 25% de los pacientes interrumpen la terapia si se la usa en el postoperatorio (tratamiento adyuvante), por complicaciones en este período. También se plantea que existe una mejor respuesta a la radiación debido a que se está dando a tejidos bien vascularizados, adecuadamente oxigenados y que se hace una selección apropiada de los pacientes aptos para la pancreatoduodenectomía, pues se excluye a aquellos con la enfermedad que presenten progresión rápida durante el tratamiento neoadyuvante (antes de la cirugía).

Con el objetivo de evaluar este modelo terapéutico del cáncer resecable, en 1998 la Sociedad Francesa de Radiación en Oncología (SFRO, por la sigla en inglés de *French Society of Radiation Oncology*) y la Fundación Francófona de Oncología Digestiva (FFCD, por la sigla en inglés de *Francophone Foundation of Digestive Oncology*) desarrollaron un estudio prospectivo fase II, basado en la quimiorradiación preoperatoria para los cánceres de páncreas potencialmente resecables. En él, se demostró que el tratamiento con 5FU y cisplatino es un esquema razonable, que no influye en el éxito posterior de la cirugía ni afecta negativamente la morbimortalidad;

además, la toxicidad es aceptable y se disminuye notablemente la probabilidad de recurrencia que habitualmente es 50% a 80% (15).

Se ha calculado, en estudios similares, que la probabilidad de resección exitosa con este esquema está en el rango de 45%-74% y se demostró que el tiempo de supervivencia es mayor. Esto se aplica a los tumores originalmente resecables y a los limítrofes (*borderline*) resecables (5,27).

A pesar de todos los hallazgos satisfactorios en la puesta en práctica de la quimiorradiación preoperatoria, se necesitan estudios de fase III que puedan validarlos (23). Sin embargo, en 2009 hubo un consenso entre la Asociación Americana Hepato-pancreático-biliar (AHPBA, por la sigla en inglés de *American Hepato-pancreatic-biliary Association*) y la Sociedad de Cirugía Oncológica en el que se concluyó que todos los pacientes con tumores pancreáticos limítrofes (*borderline*) resecables se deberían tratar inicialmente con métodos no quirúrgicos (quimioterapia o quimiorradiación) y recurrir a la resección como última opción terapéutica (28).

RADIOTERAPIA EN CÁNCER IRRESECABLE DE PÁNCREAS

El cáncer pancreático localmente avanzado es aquel en que el tumor se encuentra en la categoría T4 pero M0 de la clasificación TNM (el tumor compromete el eje celíaco o la arteria mesentérica superior); por definición, estos tumores, que constituyen 25% de los casos, son irresecables. Los pacientes con tumores que abarcan el territorio vascular en forma restringida tienen lesiones en el límite de lo resecable y se tratan como un cáncer pancreático localmente avanzado (5). El tratamiento quirúrgico de estas lesiones solo busca aliviar los síntomas producidos por el efecto de masa del tumor, pero el tratamiento es más radical si responden a la quimioterapia y/o radioterapia previa (3).

Se han considerado hasta ahora varias opciones de tratamiento combinado en el cáncer de páncreas localmente avanzado:

1. Quimiorradioterapia seguida de quimioterapia frente al mejor cuidado de soporte.
2. Radioterapia frente a quimiorradioterapia.

3. Radioterapia frente a quimiorradioterapia seguida de quimioterapia.
4. Quimioterapia frente a quimiorradioterapia continuando con quimioterapia.
5. Quimioterapia con 5 FU seguida de quimioterapia con oxaliplatino frente a quimiorradioterapia con otro agente seguida de quimioterapia.

Sin embargo, existen diferencias entre las opciones de tratamiento enunciadas y lo que realmente se lleva a cabo en la práctica clínica. Los enfoques actuales hacia este tipo de carcinoma varían entre la quimiorradiación, la quimioterapia única o la inducción de la quimioterapia continuada con quimiorradiación, en pacientes que no han desarrollado metástasis. El tiempo de supervivencia promedio es de 10-12 meses (29).

A finales del siglo XX se comprobó la mayor eficacia de la quimiorradiación en el tratamiento de los pacientes con adenocarcinomas irresecables, en contraste con la sola radiación (30). Esto se evidenció en el aumento de la supervivencia de los pacientes que recibieron un tratamiento combinado de quimioterapia con 5FU sumado a dosis moderadas o altas de radiación (31). Estudios posteriores han encontrado resultados diferentes. En un estudio fase III con asignación aleatoria se comparó la radioterapia sola con la quimiorradioterapia, en cuanto a eficacia en el control local y beneficios paliativos en pacientes con carcinoma avanzado de páncreas. Se halló que la quimiorradioterapia produjo un aumento significativo de la toxicidad y que, además, no hubo incremento del tiempo de vida sin enfermedad ni de la supervivencia total (29).

Los trabajos que han comparado la quimioterapia única con la quimiorradioterapia en el tratamiento del cáncer local avanzado han tenido resultados contradictorios (32,33). El estudio controlado con asignación aleatoria llevado a cabo por el Grupo Europeo para el Estudio del Cáncer Pancreático (ESPAC, por la sigla en inglés de *European Study Group for Pancreatic Cancer*) constató la superioridad de la quimioterapia frente a la quimiorradiación como terapia adyuvante. En dicho estudio se buscó determinar el papel de los diferentes esquemas en la supervivencia total de los pacientes con cáncer de páncreas. Se concluyó que no existe evidencia clínica satisfactoria que recomiende el uso de la

quimiorradioterapia en el contexto del cáncer localmente avanzado y se confirmó el beneficio en la supervivencia de la quimioterapia adyuvante (30,32).

Como es evidente, el tratamiento de este tipo de cáncer ha sido controversial: los estudios demuestran resultados discordantes, que no ratifican el uso de la quimiorradioterapia (4) o la quimioterapia única en términos de eficacia y aumento de la supervivencia. Se ha encontrado, además, que independientemente del manejo que se les dé a estos pacientes, el 30% de la lesiones avanzan en los primeros tres meses de tratamiento. Por ello, se ha propuesto la opción de iniciar un tratamiento con quimioterapia única, que permita discriminar cuáles son los pacientes que se beneficiarían de la quimiorradioterapia posterior (6).

Así pues, hasta el momento no se ha estandarizado el tratamiento del cáncer avanzado de páncreas y se practican dos modalidades: quimioterapia y quimiorradioterapia (6), sin tener claridad acerca de los beneficios en términos de supervivencia entre los dos enfoques. No obstante, la quimioterapia única con gemcitabina y/o erlotinib se ha considerado por largo tiempo como el tratamiento de elección para estos pacientes (4); en caso de tratarse de un cáncer circunscrito avanzado no extirpable, ocasionalmente es útil la quimiorradioterapia como tratamiento inicial o tras la quimioterapia de inducción (14).

Históricamente, se utilizó el 5-FU en el tratamiento del adenocarcinoma pancreático avanzado, a pesar de la respuesta característicamente deficiente a él. Sin embargo, desde la década de los años 90 se demostró que con la gemcitabina se logra un aumento de la supervivencia en comparación con el 5-FU (7,11). Por lo tanto, desde la década pasada, la gemcitabina con o sin erlotinib ha sido la quimioterapia estándar (30), aunque el beneficio sea modesto. Aun así, la supervivencia a cinco años de los pacientes con cáncer pancreático ha mejorado significativamente en la era de la quimioterapia, pasando de 3% a 6% (34).

Durante años, se han estudiado otras terapias biológicas en el tratamiento del cáncer pancreático localmente avanzado y metastásico, pero ninguna de ellas ha sido de utilidad. Un estudio reciente fase III evaluó el aumento de la supervivencia en pacientes con este tipo de cáncer, al conjugar la quimiorradioterapia convencional con la inyección

de un vector adenoviral que transporta TNF- α , pero no se mostró mejoría de la supervivencia (29).

Los últimos estudios en cuanto al tratamiento de esta forma de cáncer pancreático han tenido resultados interesantes en cuanto a la eficacia de una nueva terapia: 5-FU, leucovorina, irinotecán/oxaliplatino (Folfirinox), la cual parece ser efectiva aun como complemento de la radiación en los pacientes que no hacen metástasis tempranamente. No obstante, se requieren más estudios que confirmen la eficacia de esta asociación (29).

Un estudio francés reciente, multicéntrico, con asignación aleatoria, fase II-III, comparó la eficacia de la gemcitabina con la del Folfirinox y demostró una excelente respuesta con este último. Probablemente, este hallazgo cambiará el enfoque de la quimioterapia de los tumores metastásicos, ya que 31,6% de los pacientes del estudio, en el grupo de Folfirinox tuvieron respuesta objetiva, comparados con solo 9,4% de quienes recibieron gemcitabina. Sin embargo, a nuestro modo de ver, su manera de dosificar es bastante compleja para el medio colombiano, donde los cambios constantes de médico tratante a los que someten las aseguradoras a los pacientes dificultan el seguimiento adecuado de protocolos de manejo (35).

Así pues, es evidente la resistencia del carcinoma de páncreas a la acción de los agentes quimioterapéuticos. Estos medicamentos generalmente tienen una vida media corta y un índice terapéutico reducido. Por lo tanto, la baja perfusión tumoral produce una merma sustancial de la exposición total de la lesión al fármaco (36).

Con el objetivo de sobrepasar esta barrera, se ha logrado demostrar que un medicamento que supere la deficiente perfusión, propia de la reacción desmoplástica, puede facilitar la llegada de la gemcitabina al tumor y así incrementar su acción quimioterapéutica (36).

La investigación sobre el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado continúa la búsqueda de una medida clínicamente significativa en el control del progreso de este tipo de lesión. Mientras la exploración prosigue, los investigadores se inclinan a recomendar la combinación de gemcitabina y radioterapia (29), pues aunque no se ha dilucidado completamente su papel en el manejo del cáncer,

estudios parciales han demostrado su eficacia en el aumento de la supervivencia de los pacientes en comparación con la quimiorradiación con 5-FU o la quimioterapia única (37,38)

CONCLUSIONES

El tratamiento del cáncer de páncreas se elige dependiendo de la etapa en que se encuentre la lesión en el momento del diagnóstico. Para los tumores resecables la primera opción terapéutica es la resección quirúrgica; actualmente se estudia la posibilidad de conjugar el procedimiento con la terapia neoadyuvante, pero hacen falta estudios que confirmen su beneficio antes de incorporarla al protocolo terapéutico (39,40)

En caso de tratarse de un cáncer pancreático localmente avanzado, se necesitan estudios que confirmen la eficacia neta de los diferentes enfoques existentes; sin embargo, el tratamiento se orienta al uso de la quimioterapia con gemcitabina y/o erlotinib. Cabe resaltar que los investigadores recomiendan la terapia combinada de quimiorradiación con gemcitabina, aunque esta medida solo haya mostrado beneficios en estudios parciales.

Finalmente, en cuanto al tratamiento postoperatorio del paciente con cáncer de páncreas, la quimiorradioterapia ha sido el modelo para seguir desde el punto de vista norteamericano mientras que el europeo se limita a la quimioterapia única. No obstante, existen estudios contradictorios que les quitan validez a las arraigadas tendencias geográficas y, por ende, es necesaria la investigación en este campo para definir el verdadero papel de estas tendencias (41,42).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. *World J Gastroenterol*. 2011 Feb 21;17(7):867-97.
2. Riveros R, Nieto JA, Muñoz A, Vargas F. Cáncer del Páncreas. Bogotá D.C: Universidad del Rosario; 2008.
3. American Cancer Society. Pancreatic Cancer. American Cancer Society; 2011.
4. Roy R, Maraveyas A. Chemoradiation in pancreatic adenocarcinoma: a literature review. *Oncologist*. 2010 Jan;15(3):259-69.
5. Picozzi VJ, Pisters PWT, Vickers SM, Strasberg SM. Strength of the evidence: adjuvant therapy for resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008 Apr;12(4):657-61.
6. Huguet F, Orthuon A, Touboul E, Marseguerra R, Mornex F [Pancreatic cancer]. *Cancer Radiother*. 2010 Nov;14 Suppl 1:S94-102.
7. Oberstein PE, Saif MW. First-line treatment for advanced pancreatic cancer. Highlights from the "2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". San Francisco, CA, USA. January 20-22, 2011. *JOP*. 2011 Mar;12(2):96-100.
8. Mahadevan D, Von Hoff DD. Tumor-stroma interactions in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther*. 2007 Apr;6(4):1186-97.
9. Zischek C, Niess H, Ischenko I, Conrad C, Huss R, Jauch K-W, et al. Targeting tumor stroma using engineered mesenchymal stem cells reduces the growth of pancreatic carcinoma. *Ann Surg*. 2009 Nov;250(5):747-53.
10. Feldmann G, Habbe N, Dhara S, Bisht S, Alvarez H, Fendrich V, et al. Hedgehog inhibition prolongs survival in a genetically engineered mouse model of pancreatic cancer. *Gut*. 2008 Oct;57(10):1420-30.
11. Cancer. AJC on. Pancreas cancer staging. Chicago: American Joint Committee on Cancer; 2009.
12. Huguet F [Is there still a place for radiotherapy for the treatment of pancreatic cancers?]. *Presse Med*. 2010 Jun;39(6):645-52.
13. Saif MW. Adjuvant therapy of pancreatic cancer: beyond gemcitabine. Highlights from the "2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". San Francisco, CA, USA. January 20-22, 2011. *JOP*. 2011 Mar;12(2):106-9.
14. Chua YJ. Pancreatic cancer. In: Fauci AS, Braunwald E, Casper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., editors. *Harrisons: principles of internal medicine*. New York: Mc Graw Hill; 2008. p. 586-9.
15. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, et al. Phase III trial comparing

- intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2. *Ann Oncol*. 2008 Sep;19(9):1592–9.
16. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg*. 1985 Aug;120(8): 899–903.
 17. Klinkenbijnl JH, Jeekeel 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 Dec;230(6):776–82; discussion 782–4.
 18. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001 Nov 10;358(9293):1576–85.
 19. Iott MJ, Corsini MM, Miller RC. Evidence-based guidelines for adjuvant therapy for resected adenocarcinoma of the pancreas. *Clin J Oncol Nurs*. 2008 Aug;12(4):599–605.
 20. Wolff RA, Varadhachary GR, Evans DB. Adjuvant therapy for adenocarcinoma of the pancreas: analysis of reported trials and recommendations for future progress. *Ann Surg Oncol*. 2008 Oct;15(10):2773–86.
 21. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekeel H, Klinkenbijnl JHG, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005 Apr 25;92(8):1372–81.
 22. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, Almond J, Beger HG, Pederzoli P, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2001 Dec;234(6):758–68.
 23. Le Scodan R, Mornex F, Girard N, Mercier C, Valette P-J, Ychou M, et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. *Ann Oncol*. 2009 Aug;20(8):1387–96.
 24. Lal A, Christians K, Evans DB. Management of borderline resectable pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010 Apr;19(2):359–70.
 25. Varadhachary GR, Tamm EP, Crane C, Evans DB, Wolff RA. Borderline resectable pancreatic cancer. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2005 Oct;8(5):377–84.
 26. Katz MHG, Pisters PWT, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg*. 2008 May;206(5):833–46; discussion 846–8.
 27. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS med*. 2010 Apr;7(4):e1000267.
 28. Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, Wolff RA, Picozzi VJ, Pisters PWT. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009 Jul;16(7):1751–6.
 29. Chang BW, Saif MW. Locally advanced pancreatic adenocarcinoma: where are we and where are we going? Highlights from the “2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium”. San Francisco, CA, USA. January 20-22, 2011. *JOP* 2011 Mar;12(2):101–5.
 30. Gunnlaugsson A, Anderson H, Lind P, Glimelius B, Johnsson A. Multicentre phase I-II trial of capecitabine and oxaliplatin in combination with radiotherapy for unresectable pancreatic and biliary tract cancer: The CORGI-U study. *Radiother Oncol*. 2010 Jun;95(3):292–7.
 31. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. Treatment of locally unresectable cancer of the 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*. 1985 Mar;3(3):373–8.
 32. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier 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: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer*. 1981 Oct 15;48(8):1705–10.
33. Cohen SJ, Dobelbower R, Lipsitz S, Catalano PJ, Sischy B, Smith TJ, et al. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Aug 1;62(5):1345–50.
34. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *CA Cancer J Clin*. 2007 May 20;25(15):1960–6.
35. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817–25.
36. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, Gopinathan A, McIntyre D, Honess D, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science*. 2009 Jun 12;324(5933):1457–61.
37. Huang J, Robertson JM, Margolis J, Balaraman S, Gustafson G, Khilanani P, et al. Long-term results of full-dose gemcitabine with radiation therapy compared to 5-fluorouracil with radiation therapy for locally advanced pancreas cancer. *Radiother Oncol*. 2011 May;99(2):114–9.
38. Li C-P, Chao Y, Chi K-H, Chan W-K, Teng H-C, Lee R-C, 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 Sep 1;57(1):98–104.
39. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):277–300.
40. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009 Apr;45(6):931–91.
41. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1605–17.
42. Tempero M, Arnoletti JP, Ben-Josef E, Bhargava P, Casper ES, Kim P, et al. Pancreatic adenocarcinoma. Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007 Nov;5(10):998–1033

