

Alternativas terapéuticas en el cáncer de páncreas localmente avanzado (irresecable)

F. A. Calvo*, J. L. García Sabrido**, A. Calín***

Introducción

La incidencia de cáncer de páncreas se incrementa en las últimas décadas, siendo considerada la quinta causa de muerte por cáncer¹. La mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas han perdido la oportunidad de cirugía radical en el momento del diagnóstico inicial. La mentalidad dominante en los últimos 30 años es fatalista respecto al cáncer de páncreas no resecable: no se identifican supervivientes a largo plazo y no se reconocen como valiosos tratamientos alternativos a la cirugía en los pacientes². La propia cirugía de resección, factible en una minoría de casos, se cuestiona como un esfuerzo poco eficiente por su mínimo impacto en supervivencia y la evidencia de supervivientes anecdóticos más de 5 años³.

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

Estadificación: patrones de recidiva

El sistema TNM de clasificación no se utiliza en la práctica clínica ni para diseño terapéutico ni para comunicación de resultados. Alternativamente se emplean los términos "potencialmente resecable", "irresecable" o "metastásico", como

grandes categorías de tratamiento y pronóstico. La enfermedad irresecable requiere TAC, RM, angiografía, PET y laparoscopia para su evaluación exhaustiva. Sin embargo, en la práctica clínica suelen combinarse dos de estos sistemas diagnósticos para aceptar la condición de irresecabilidad. La ausencia de metástasis a distancia (particularmente peritoneales) se estudia con limitaciones con cualquiera de los sistemas descritos, excepto la laparoscopia.

La re-estadificación después de tratamientos oncológicos activos requiere sistemas de imagen, a pesar de que (es excepcional identificar respuestas completas y las parciales suelen ser volumétricamente marginales), se tiende a incorporar como monitores de respuesta más eficientes desde el punto de vista clínico el PET⁴ y los marcadores tumorales⁵.

Tratamiento

Derivación bilio-digestiva vs cirugía de resección

Desde los años 70 se ha sugerido que la opción quirúrgica más recomendada en esta categoría de enfermedad es la derivación bilio-digestiva⁶. Sin embargo, la actividad creciente de grupos quirúrgicos expertos, que aceptan tratamiento multimodal en torno al componente de cirugía, han identificado que la resección es más frecuente de lo que se estima con criterios de irresecabilidad pre-laparotómicos. En Fox Chase Cancer Center (período 1987-1999) se evaluaron quirúrgicamente 85 pacientes (53 con tratamiento preoperatorio), logrando resección un 54% de los que se juzgaron inicialmente irresecables⁷.

Radioterapia externa exclusiva (+/- quimioterapia)

En la década de los 80 se realizan estudios prospectivos randomizados en pacientes con cáncer localizado irresecable, utilizando radioterapia externa con o sin quimioterapia. Calvo² ha revisado recientemente 5 estudios randomizados, con un total de 649 pacientes tratados, publicados entre los años 1969 y 1988, con dosis de irradiación en el rango de 35 Gy y 60 Gy, los resultados muestran medianas de supervivencia entre 5 y 10 meses, progresión primaria local de la enfermedad 25% y 58% y supervivientes a los 2 años entre el 5% y 12%. El uso de quimioterapia (generalmente 5FU) no producía de forma consistente mejoría en los resultados.

* Departamento de Oncología

** Servicio Cirugía General III

*** Servicio Oncología Radioterápica

Radioterapia intraoperatoria y externa +/- 5FU

La radioterapia intraoperatoria (RIO) con electrones acelerados es una excelente alternativa técnica para escalar la dosis de irradiación en el tumor primitivo pancreático no resecado. La integración de un componente de irradiación intraoperatorio (10-40 Gy dosis única) y radioterapia externa fraccionada convencional (50 Gy), supone alcanzar en el tumor una dosis integral con un equivalente biológico entre 70 y 120 Gy acumulativo en radioterapia fraccionada convencional. Termuhlen⁸ revisa 20 trabajos publicados entre 1981 y 1996 que incluyen la combinación de radioterapia externa y RIO (con o sin 5FU) en 727 pacientes con mediana de supervivencia en el rango de 8 a 16 meses (en 10 estudios superior a 10 meses). En la Clínica Mayo⁹ la secuencia de combinación de radioterapia externa preoperatoria con RIO (23 pacientes), versus RIO y postoperatoria (56 pacientes) fue favorable al esquema pre en mediana de supervivencia (14.9 meses vs 10.5 meses, p=0.001) y supervivencia a 5 años (7% vs 0%, p=0.001).

Willett en 2003¹⁰ comunica por primera vez supervivientes a largo plazo en instituciones occidentales tratados con RIO y radioterapia externa: 8 pacientes de 150 sobrevivieron más de 4 años, todos ellos con diámetros tumorales inferiores a 5 cm (sin resección tumoral; 30% de los pacientes con tumores inferiores a 5 cm de diámetro máximo).

Radioterapia intraoperatoria exclusiva

Las estrategias de tratamiento en las que se combina cirugía de exposición tumoral y/o derivación bilio-digestiva con radioterapia intraoperatoria exclusiva (24 a 30 Gy dosis única), sin añadir radioterapia externa fraccionada, contaminan las publicaciones de autores japoneses, sin aportar otra información clínica relevante salvo el excelente efecto antiálgico, detectable desde el postoperatorio inmediato¹¹.

Quimioterapia exclusiva

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

Quimio-radioterapia concomitante radical

En los últimos 3 años (siglo XXI) se han publicado multitud de estudios tipo fase I-II explorando la factibilidad, tolerancia y datos preliminares de eficacia con radio-quimioterapia en cáncer de páncreas irresecable. La Tabla I¹³⁻²⁶ resume los datos más relevantes de las publicaciones en revistas con factor de impacto. Los fármacos radiopotenciadores más empleados han sido Gemcitabina y Paclitaxel. La radioterapia del abdomen superior parece homogénea en sus parámetros técnicos, fraccionamiento de dosis y dosis total. Aunque la naturaleza del diseño de estos estudios no permite conclusiones sobre eficacia, es interesante resaltar que la tasa de respuestas (incluyendo las bioquímicas menores y radiológicas/estabilizaciones), está en el rango de 16 a 45%. Los manuscritos describen respuestas completas radiológicas e histológicas, excepcionalmente. La toxicidad grado 3 es relevante (30% gastrointestinal). La supervivencia media es muy similar entre estudios, en torno a 10 meses (8-14 meses).

TABLA I

Radioquimioterapia: estudios fase I-II (revisión bibliográfica 2000-2003)

Autor (referencia)	pacientes	QT (fármaco)	RT (Gy)	Respuesta (menor)	Supervivencia (MST, meses)
Rich (13)	109	Paclitaxel	50.4	—	12
Al-Sukun (14)	20	PACE	50.4	45%	13
Ashamalla (15)	20	Paclitaxel	63 (Hfx)	25%	—
Bruner (16)	33	Pt+Gem	56	46%	11
Epelbaum (17)	20	Gem	50.4	20%	8
Kim (18)	87	Gem+5FU	—	30%	11
Poggi (19)	19	Gem	55.8	—	10
Safran (20)	29	Gem+Paclitaxel	50.4	40%	—
Blackstock (21)	9	CPT11+Gem	50.4	—	—
Pipas (22)	21	Gem	50.4	28%	—
Safran (23)	44	Paclitaxel	50.4	26%	8
Okusaka (24)	41	Pt	50.4	—	8
Andre (25)	32	Pt+5FU	45	16%	9
Kornec (26)	38	Pt+5FU+LV	50	34%	14

Pt: cisplatino; Gem: Gemcitabina; CPT11: Irinotecan; 5FU: 5-Fluorouracilo; LV: ácido polínico; Hfx: hiperfraccionado; menor: incluye bioquímicas-marcadores y estabilizaciones radiológicas; MST: median survival time.

TABLA II

Resecabilidad después de radio-quimioterapia preoperatorio en grupos expertos: publicaciones 2000-2003

Autor/Institución	Año/Referencia	# pts tratados	# pts operados	# pts resecados
Snady	2000			
Mt. Sinai NY	(29)	68	30 (44%)	20 (29%)
Aristu	2003			
Navarra Univ.	(28)	47	12 (26%)	9 (19%)
Wanebo	2000			
Boston Univ.	(30)	14	11 (78%)	9 (64%)
Ammori	2003			
Michigan Univ.	(27)	67	17 (25%)	9 (13%)
Kastl	2000			
Erlangen Univ	(31)	27	16 (59%)	10 (37%)
Calvo	2004			
Gregorio Marañón	(32)	15	12 (80%)	9 (60%)

Quimio-radioterapia concomitante preoperatorio con cirugía programada

En grupos expertos que han comunicado sus resultados en el siglo XXI la tasa de resecabilidad, en pacientes seleccionados preferentemente por la situación de estado clínico aceptable y evidencia de tumor localizado, se sitúa en torno al 25% (límites 13%-64%). Prácticamente todas las publicaciones describen respuestas patológicas completas ocasionales con pautas heterogéneas de quimioterapia y radioterapia (Tabla II)²⁷⁻³¹.

La experiencia institucional de la Clínica Universitaria de Navarra²⁸, ha publicado que en el período 1991-1998, 47 pacientes con cáncer de páncreas localizado irresecable se trataron con quimio-irradiación preoperatorio (incluyendo agentes como cisplatino, 5-FU, paclitaxel, docetaxel y gencitabina). Finalizada la neoadyuvancia 12 (26%) se consideraron resecables, 9 (19%) se resecaron y 2 alcanzaron una respuesta patológica completa. La supervivencia a 3 años fue significativamente superior en el grupo de pacientes resecados, 48% (supervivencia media 23 meses), respecto a los no resecados 0% (supervivencia media 10 meses). Este dato confirma que es posible desarrollar programas institucionales en nuestro medio con abordaje sistemático neoadyuvante y supervivientes a plazo intermedio.

En el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (período 1995-2000) el tratamiento neoadyuvante con Te-gafur oral, dosis altas y radioterapia conformacional (50.4 Gy), en pacientes con tumores de pequeñas dimensiones (≥ 4 cm de diámetro), consiguió una tasa de resecabilidad del 60% y dos respuestas patológicas completas. Esta experiencia confirmó la factibilidad técnica de añadir un componente de RIO en esta estrategia terapéutica³².

Cáncer de páncreas irresecable: desarrollo terapéutico, predicción de respuesta y oportunidades diagnósticas

En el momento actual el control local es el reto dominante en el tratamiento del cáncer de páncreas irresecable. Después de quimio-irradiación los patrones de progresión identifican como componentes de recurrencia el tumor primitivo (66%), peritoneo (33%) y metástasis hepáticas (17%)³³. La radioterapia externa admite desarrollos técnicos, como la

modulación de intensidad (IMRT), que mejoran el índice terapéutico y permiten escalar la dosis total o alterar el fraccionamiento³⁴. El nivel de hemoglobina en pacientes tratados con quimio-irradiación (11.5 grs/dl) se ha identificado como potencial factor pronóstico³⁵. La PET-FDG mediante el cálculo de SUV (Standard up-take value) aporta información discriminante sobre respuesta a quimio-irradiación en este modelo de tumor que no produce cambios morfológicos (tamaño tumoral) después de tratamiento oncológico activo³⁶. Está por definir la mejor pauta de combinación de fármacos y radio-terapia: la gencitabina es más tóxica que el 5-FU, pero parece inducir un efecto de remisión morfológica y margen vascular más favorable para la resección tumoral³⁷. El análisis de coste-efectividad realizado en el Policlínico Gemelli por Cellini y colaboradores es favorable al tratamiento activo, porque considera que la radio-quimioterapia concomitante mejora la calidad de vida a través de control de síntomas y prolonga la supervivencia media (10 vs 4.5 meses)³⁸.

El dilema "resección vs paliación"³⁹ sigue abierto en cáncer de páncreas localmente avanzado: sólo se superará con un trabajo multidisciplinar meticuloso y entusiasta en Unidades Asistenciales Funcionales expertas en cáncer de páncreas, con objetivos estructurados en desarrollo terapéutico oncológico.

Bibliografía

1. Oomi K, Amano M. The epidemiology of pancreatic disease in Japan. *Pancreas* 1998; 16:233-40.
2. Calvo FA, Viera JC, Gunderson LL, Willett CG. Cancer of the pancreas. En: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (eds). Lippincott Williams & Wilkins 4th edition. Philadelphia 2004; 1574-88.
3. Gudjonsson B. Carcinoma of the pancreas: critical analysis of cost results of resection, and the need for standardized reporting. *J Am Coll Surg* 1995; 181:483-6.
4. Higashi T, Sakahara H, Torizuka T, et al. Evaluation of intraoperative radiation therapy for unresectable pancreas cancer with FDG PET. *J Nucl Med* 1999; 40:1424-33.

F. A. Calvo y cols.

5. Micke O, Bruns F, Kurowski R, et al. Predictive value of carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer treatment with radiochemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:90-7.
6. Crile G. The advantages of bypass operations over radical pancreateoduodenectomy in the treatment of pancreatic cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 130:1049-52.
7. Chao C, Hoffman JP, Ross EA, et al. Pancreatic carcinoma deemed unresectable at exploration may be resect for cure: an institutional experience. *Am Surg* 2000; 66:378-85.
8. Termuhlen PM; Evans DB, Willett CG. IORT in pancreatic carcinoma. En: *Intraoperative irradiation*. Gunderson LL, Willett CG, Harrison LB, Calvo FA (eds). Humana Press. Totowa, 1999; 201-223.
9. Gaston GR, Gunderson LL, Nagornly DM, et al. High-dose pre-operative external beam and intraoperative irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:1153-7.
10. Willett CG, Fernández del Castillo C, Shih HA, et al. Long-term results of intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: s 220.
11. Ishikawa H, Suzuki Y, Nakayama Y, et al. Intraoperative radiotherapy and bypass surgery for unresectable pancreas cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:1151-5.
12. El-Rayes BF, Zalupski MM, Shields AF, et al. Phase II study of gemcitabine, cisplatin, and infusional fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:2920-5.
13. Rich T, Harris J, Abrams R, et al. Phase II study of external irradiation and weekly paclitaxel for nonmetastatic, unresectable pancreatic cancer: RTOG-98-12. *Am J Clin Oncol* 2004; 27:51-6.
14. Al-Sukhun S, Zalupski MM, Ben-Josef E, et al. Chemotherapy in the treatment of regional pancreatic carcinoma: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 2003; 26:543-9.
15. Ashamalla H, Zaki B, Monkhtar B. Hyperfractionated radiotherapy and paclitaxel for locally advanced/unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:679-87.
16. Brunner TB, Grabenbauer GG, Klein P, et al. Phase I trial of strictly time scheduled gemcitabine and cisplatin with concurrent radiotherapy in patients with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer.
17. Epelbaum R, Rosenblatt E, Nasrallah S, et al. Phase II study of gemcitabine combined with radiation therapy in patients with localized, unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2002; 81:138-43.
18. Kim HJ, Czischke K, Brennan MF, Conlon KC. Does neoadjuvant chemoradiation downstage locally advanced pancreatic cancer? *J Gastrointest Surg* 2002; 6:763-9.
19. Poggi MM, Kroog GS, Russo A. Phase I study of weekly gemcitabine as a radiation sensitizer for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:670-6.
20. Safran H, Dipetrillo T, Iannitti D, et al. Gemcitabine, paclitaxel, and radiation for locally advanced pancreatic cancer: a Phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:137-41.
21. Blackstock AW, Melin SA, Butler JM, et al. Irinotecan/gemcitabine followed by twice-weekly gemcitabine/radiation locally advanced pancreatic cancer. *Oncology (Huntingt)* 2002; 16:25-8.
22. Pipas JM, Mitchell SE, Barth RJ Jr, et al. Phase I study of twice-weekly gemcitabine and concomitant external radiotherapy in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:1317-22.
23. Safran H, Moore T, Iannitti D, et al. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:1275-9.
24. Okusaka T, Okada S, Tokuyama K, et al. Lack of effectiveness of radiotherapy combined with cisplatin in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2001; 91:1384-9.
25. Andre T, Balloso J, Louvet C, et al. Combined radiotherapy and chemotherapy (cisplatin and 5-fluorouracil) palliative treatment for localized unresectable or adjuvant treatment for resected pancreatic adenocarcinoma: results of a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:903-11.
26. Kornet GV, Schratter-Sehn A, Marczell A, et al. Treatment of unresectable, locally advanced pancreatic adenocarcinoma with combined radiochemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin. *Br J Cancer* 2000; 82:98-103.
27. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, et al. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:766-72.
28. Aristu J, Canon R, Pardo F, et al. Surgical resection after pre-operative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2003; 26:30-6.
29. Snady H, Bruckner H, Cooperman A, et al. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection at the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. *Cancer* 2000; 89:314-27.
30. Wanebo HJ, Clicksman AS, Vezeridis MP, et al. Preoperative chemotherapy, radiotherapy and surgical resection of location advanced pancreatic cancer. *Arch Surg* 2000; 135:81-7.
31. Kastl S, Brunner T, Hermann O, et al. Neoadjuvant radio-chemotherapy in advanced primary non-resectable. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:578-82.
32. Calvo FA, Matute R, García Sabrido JL, et al. Neoadjuvant chemoradiation with Tegafur in cancer of the pancreas: initial analysis of clinical tolerance and outcome. *Am J Clin Oncol* (en prensa).
33. Paulino AC, Latona C. Unresectable adenocarcinoma of the pancreas: patterns of failure and treatment results. *Cancer Invest* 2000; 18:309-13.
34. Crane CH, Antolak JA, Rosen II: Phase I study concomitant gemcitabine and IMRT for patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *Int J Gastrointest Cancer* 2001;30:123-32.
35. Morganti AG, Forni F, Machia G, et al. Chemoradiation of unresectable pancreatic carcinoma: impact of pretreatment hemoglobin level on patterns of failure. *Strahlenther Onkol* 2003; 179:87-92.
36. Yoshioka M, Satoh T, Furuya T, Shibata S, et al. Role of positron emission tomography with 2-deoxy-2 (18)fluoro-D-glucose in evaluating the effects of arterial infusion chemotherapy and radiotherapy on pancreatic cancer.
37. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreas cancer?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1293-302.
38. Cellini N, Costamagna G, Morganti AG, et al. Concomitant radiochemotherapy in unresectable carcinoma of the exocrine pancreas: cost-effectiveness analysis. *Rays* 1999; 24:447-52.
39. Okamoto A, Tsuruta K, Karasawa K, et al. Resection vs Palliation: treatment of stage III and IV A carcinomas of the pancreas employing intraoperative radiation. *World J Surg* 2003; 27:599-605.