

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES DIGESTIVOS DEL TRACTO SUPERIOR: CÁNCER GÁSTRICO, ESOFÁGICO, PANCREÁTICO, Y BILIAR. ¿HA CAMBIADO ALGO EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS?

V.M. Aguilar-Urbano, A. Pérez-Aisa, I.M. Méndez-Sánchez

Unidad de Digestivo. Pruebas funcionales. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. España.

Resumen

Los tumores del tracto digestivo superior son diagnosticados con frecuencia en estadio avanzado, lo que les confiere un pobre pronóstico. La investigación en estas neoplasias tiene el objetivo de mejorar el control tumoral tras la resección quirúrgica en el caso de enfermedad localizada resecable, y de mejorar la supervivencia y la calidad de vida en el caso de la enfermedad diseminada.

En el cáncer gástrico, la QT perioperatoria se ha establecido como una alternativa a la QT-RT para el tratamiento adyuvante. En la paliación, la adición de taxanos aumenta la eficacia de la QT, pero el incremento paralelo de la toxicidad obliga a seleccionar los pacientes candidatos. El manejo del cáncer de esófago sigue presentando cuestiones pendientes de resolver, tales como la necesidad de cirugía tras la QT-RT concomitante en la enfermedad localizada. En el adenocarcinoma pancreático, la QT adyuvante con gemcitabina ha demostrado su beneficio, y se siguen ensayando

las combinaciones con intención paliativa, principalmente en pacientes con buen estado general. Los tumores del tracto biliar continúan siendo tumores de difícil manejo, con pobres resultados tanto en la adyuvancia como en la paliación, si bien en la enfermedad avanzada se recomienda el uso de QT, en base a los datos disponibles.

El conocimiento de la biología molecular de los tumores ofrece una nueva vía de investigación, desarrollándose nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares, como el EGFR o el HER2.

Introducción

La oncología del área gastrointestinal abarca un amplio abanico de tumores, diferentes entre sí. Los tumores que afectan al tracto digestivo superior, si bien son menos frecuentes que otros tumores digestivos como el cáncer colorrectal, suponen un importante problema de salud por su alta letalidad. Se han llevado a cabo importantes esfuerzos en investigación, con el objetivo de intentar mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes que se ven afectados. En este trabajo revisaremos los principales avances en el manejo de estos tumores conseguidos en los últimos años. Concretamente destacaremos las novedades en el abordaje del cáncer gástrico, esofágico, pancreático y biliar. También resaltaremos cómo el

CORRESPONDENCIA

Julia Alcaide García
Área de Oncología
E.P. Hospital Costa del Sol
Autovía A-7 Km 187
29603 Marbella
Tlfs: 951976669 - 951976670

mejor conocimiento de la biología molecular del cáncer se ha trasladado al campo terapéutico. Esto ha supuesto entre otras novedades, la introducción de nuevos agentes dirigidos contra dianas moleculares, que asociados a los tratamientos clásicos pretenden potenciar el efecto antitumoral.

Cáncer gástrico

En Europa, el cáncer gástrico ocupa el sexto lugar en incidencia en hombres y el quinto en mujeres¹. España presenta una tasa estimada para 1998 de 23,04 casos por 100.000 habitantes, algo superior a la media de la Unión Europea. Sin embargo, al analizar la mortalidad en España, este tumor se sitúa en el cuarto puesto en importancia en hombres (por detrás de pulmón, próstata y colon) y el tercero en mujeres (después del de mama y el colorrectal). Su supervivencia sigue siendo mala, inferior al 30% a los 5 años en nuestro país.

La resección quirúrgica del tumor primario es la base del tratamiento para la enfermedad localizada, y la única opción terapéutica con intención curativa, pero sólo se puede ofrecer al 40% de los pacientes. Cuando el tumor se encuentra limitado al estómago y es mínimamente invasivo (estadio IA), la cirugía consigue la curación hasta en el 90% de los casos. Sin embargo, la detección del cáncer gástrico precoz es poco común en los países occidentales. La situación más frecuente al diagnóstico de la enfermedad resecable es que se encuentre localmente avanzada, es decir, cuando el tumor se extiende a través de la pared gástrica, infiltrando más allá de la submucosa, y existen metástasis en los ganglios perigástricos². En estos casos menos del 30% se curan mediante una gastrectomía. Debido a estos pobres resultados, se han buscado nuevas estrategias terapéuticas para aumentar las tasas de curación, como técnicas quirúrgicas más radicales y la administración de tratamientos complementarios basados en radioterapia (RT) y/o quimioterapia (QT), que aumenten la supervivencia^{3,5}.

Cirugía

Las recomendaciones actuales basadas en la evidencia para el tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma gástrico localmente avanzado incluyen la resección con márgenes negativos, evitar la gastrectomía total rutinaria (la gastrectomía subtotal, cuando es posible, es preferible a la total, ya que obtiene una supervivencia comparable pero con menor morbilidad), la pancreatectomía y la esplenectomía, a menos que sean necesarias para obtener márgenes libres. Aunque algunos cirujanos son partidarios de la disección ganglionar D2 (principalmente en países asiáticos), la linfadenectomía D1 es la técnica estándar en Occidente. En esta línea, Jansen, et al.⁶ defienden la gastrectomía con linfadenectomía D1, pero reseca entre 20-25 ganglios. Por otra parte, se ha estudiado la posibilidad de un abordaje menos invasivo para tumores gástricos precoces muy seleccionados, como la resección endoscópica mucosa (REM), con datos procedentes de centros japoneses fundamentalmente⁷.

Tratamiento adyuvante

La necesidad de tratamiento adyuvante es manifiesta, ya que la supervivencia a 5 años es del 40% en el cáncer gástrico clásico y del 10% en el de cardias y la unión gastroesofágica, siendo la tasa de recaídas locales del 40%.

Se han publicado varios meta-análisis desde 1990 que examinan el impacto de la QT adyuvante y los dos más recientes muestran una ventaja significativa en la supervivencia con la QT postoperatoria, pero de tan pequeña magnitud que hace cuestionable un claro beneficio clínico^{8,9}. Además, ningún estudio aleatorizado prospectivo individual ha demostrado una evidencia convincente a favor de la QT adyuvante sola, si bien los estudios japoneses son discordantes, ya que encuentran beneficio en la supervivencia con la QT adyuvante basada en UFT¹⁰ y recientemente con S1¹¹.

El patrón de recaídas en el cáncer gástrico promueve la utilización de RT, ya que el fracaso locoregional (lecho de gastrectomía, anastomosis o ganglios regionales) aparece en el 87% de los casos, siendo el único lugar de recaída en el 53% de los casos¹².

La quimioterapia y radioterapia combinadas (QT-RT) administradas de forma adyuvante o postoperatoria es el estándar terapéutico en EE.UU. y está aceptada en Europa, sobre todo para pacientes de alto riesgo y con cirugía insuficiente sin una linfadenectomía D1. Está fundamentada en el estudio americano Intergroup 0116 (INT 0116), en el que se obtuvo un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) con el esquema de MacDonald (5-fluoruracilo y leucovorín más radioterapia) frente a control¹³. La mediana de SG fue de 27 meses en el brazo de cirugía sola frente a los 36 meses alcanzados en el brazo de la cirugía seguida de QT-RT, con un HR de muerte de 1,35 (IC 95%: 1,09-1,66; p=0.005) y de recaída de 1,52 (IC 95%: 1,23-1,86; p<0.001) para los pacientes tratados exclusivamente con cirugía. Con un seguimiento mediano de 7,4 años, se mantiene la ventaja significativa con la QT-RT frente a cirugía sola en la SLE (30 vs 19 meses [HR: 1,52; IC 95%: 1,25-1,85 p<0.001]) y en la SG (35 vs 26 meses [HR: 1,31; IC 95%: 1,08-1,61 p=0.006])¹⁴ (**Tabla 1**). Recientemente fueron presentados los resultados tras más de 10 años de seguimiento, confirmando una vez más un beneficio en SG (HR=1.32, p=0.04) y SLE (HR=1.51, p<0.001)¹⁵. La QT-RT se mostró superior en todos los subgrupos, excepto en pacientes con histología difusa.

Una de las principales críticas al INT 0116 fue la de cuestionar si la técnica quirúrgica empleada fue la adecuada y si la QT-RT únicamente sirvió para mejorar las deficiencias de una cirugía subóptima, ya que se realizó una linfadenectomía D0 en el 54% de los pacientes. Por otra parte, el esquema de QT utilizado es poco eficaz, y este hecho se manifiesta en que el beneficio obtenido se debió principalmente a la reducción de la recaída locoregional, mientras que las diferencias en las recidivas a distancia fueron menos pronunciadas.

Tabla 1. Quimio-radioterapia adyuvante en cáncer gástrico resecado (Estudio INT 0116).

		HR	IC 95%	p	Cirugía sola	Cirugía + QT-RT
Supervivencia libre de enfermedad	NEJM	1,52	(1,23-1,86)	<0,001	19 meses	30 meses
	Update	1,52	(1,25-1,85)	<0,001	19 meses	30 meses
Supervivencia global (mediana)	NEJM	1,32	(1,06-1,64)	0,005	27 meses	36 meses
	Update	1,31	(1,08-1,62)	0,006	26 meses	35 meses

Posteriormente, otro importante estudio fase III (el único aparte del INT0116 que ha demostrado una ventaja significativa en SLE y SG), publicado por Cunningham, et al., ha proporcionado una nueva opción de tratamiento para el cáncer gástrico localizado resecable. Se trata del conocido como MAGIC (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy), en el que se incluyeron 503 pacientes y que comparaba la administración de QT perioperatoria frente a la cirugía sola¹⁶. La QT consistió en tres ciclos de ECF (epirrubicina, cisplatino y 5-fluoruracilo) preoperatorios seguidos de cirugía y luego tres ciclos postoperatorios. Con una mediana de seguimiento de 4 años, la QT perioperatoria obtenía un beneficio en SLE y SG (HR de muerte: 0,75; IC 95%: 0,53-0,81 p<0.001), siendo la SG a 5 años del 36% para el grupo tratado con quimioterapia perioperatoria y del 23% para el grupo tratado con cirugía exclusiva. También se observó reducción del tamaño tumoral y de la afectación ganglionar en el grupo de la QT perioperatoria. No se produjo aumento de la morbilidad ni de la mortalidad operatoria con la QT, que fue del 46 y 6%, respectivamente, en ambos brazos.

En el congreso anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) celebrado en 2007, se presentaron los resultados finales del estudio fase III ACCORD07-FFCD 9703 de QT perioperatoria basada en cisplatino y 5-fluoruracilo¹⁷. Se obtuvo un beneficio en SG y SLE de magnitud similar al alcanzado en el estudio MAGIC, consolidando la QT perioperatoria como un tratamiento de referencia en cáncer gástrico operable (Tabla 2).

No existe ningún estudio hasta el momento que compare la QT perioperatoria con la QT-RT postoperatoria. En la actualidad ambos abordajes terapéuticos son aceptados como tratamientos adyuvantes para el cáncer gástrico, en

función de los medios y experiencia de cada centro. Así, por ejemplo, para aquellos que son remitidos para valoración de tratamiento complementario tras haber sido sometidos a resección quirúrgica de su cáncer gástrico, sólo es posible plantear un tratamiento adyuvante con QT-RT. Y en los casos en los que se valore iniciar la secuencia terapéutica con QT, conviene hacer previamente una correcta estadificación del tumor, así como evaluar la situación clínica del enfermo (sangrado activo, disfagia severa u otras circunstancias que puedan comprometer la administración de QT preoperatoria).

Tratamiento paliativo

Aproximadamente la mitad de los pacientes con cáncer gástrico debutan con enfermedad avanzada, siendo las localizaciones de metástasis a distancia más frecuentes el hígado, el pulmón, el hueso y la carcinomatosis peritoneal. La QT sistémica prolonga la supervivencia, aunque no existe un claro régimen estándar. Varios estudios aleatorizados han comparado la QT frente al mejor tratamiento de soporte, y han demostrado para la QT un beneficio en supervivencia y en calidad de vida, siendo la supervivencia de 7.5-12 meses con QT y de 3-4 meses sin ella^{18, 19} (Tabla 3). Los esquemas de QT en combinación han demostrado mayores tasas de respuestas que la monoterapia. Dentro de las distintas combinaciones, se han evaluado numerosos regímenes de QT sin establecer un claro estándar. Los esquemas ECF (epirrubicina, cisplatino, 5-fluoruracilo) y CF (cisplatino, 5-fluoruracilo) son los regímenes más usados en Europa y EEUU respectivamente. El estudio fase III publicado por Webb, et al.²⁰ comparaba ECF con el estándar entonces: FAMTX (5-fluoruracilo, adriamicina y metotrexato a altas dosis), encontrando una ventaja para el ECF tanto en respuestas objetivas (45 vs. 21%; p=0.0003) como en mediana de SG (8.7 vs. 6.1 meses; p=0.0005).

Tabla 2. Quimioterapia perioperatoria para cancer gástrico resecable.

Estudio	Brazo de tratamiento	Supervivencia a 5 años
Cunningham, et al. (MAGIC)¹⁶	Cirugía	23%
	Cirugía + QT perioperatoria (ECF)	36%
Boige, et al. (FFCD 9703)¹⁷	Cirugía	24%
	Cirugía + QT perioperatoria (CF)	38%

Tabla 3. Estudios de quimioterapia paliativa en cáncer gástrico metastásico.

Estudio	Brazo de tratamiento	Supervivencia global (meses)	Valor de p
Glimelius, et al (18)	Quimioterapia	8	0.12
	Soporte	5	
Pyrhönen, et al (19)	FEMTX	12.3	< 0.0006
	Soporte	3.1	
Webb, et al (20)	ECF	8.9	< 0.005
	FAMTX	5.7	
Van Cutsem, et al (22)	DCF	9.2	0.02
	CF	8.6	

La supervivencia a 2 años fue del 14 y 5%, respectivamente ($p < 0.03$). Otro gran estudio con 574 pacientes con cáncer esofagogástrico confirmaba el beneficio del ECF²¹.

Recientemente, el esquema DCF (docetaxel, cisplatino, 5-fluoruracilo) se mostraba superior en eficacia al compararse con CF en el estudio TAX-325, tanto en tasa de respuestas (TR) (37 vs. 25%), como en tiempo a la progresión (5.6 vs. 3.7 meses) y supervivencia a 2 años (18 vs. 9%)²². En un ensayo fase II aleatorizado se comparó directamente con ECF²³. El estudio incluyó a 81 pacientes y si bien no tenía poder estadístico suficiente para detectar superioridad, sí se observó una tendencia a favor de DCF en términos de eficacia, tanto en respuesta tumoral (37 vs. 26%) como en supervivencia global (mediana de 10.4 vs. 8.3 meses). Sin embargo, también se evidenció una mayor toxicidad en los pacientes tratados con DCF, siendo más frecuente la neutropenia severa y la fiebre neutropénica, por lo que este esquema debe aplicarse en pacientes seleccionados.

Con estos esquemas la mediana de supervivencia es generalmente inferior a 12 meses. La introducción de nuevos fármacos ha dado lugar a combinaciones de QT con irinotecan, oxaliplatino, capecitabina, S-1 y fármacos dirigidos a dianas terapéuticas como bevacizumab y cetuximab, lo que ha conseguido ampliar las opciones terapéuticas y ha demostrado un discreto incremento en la supervivencia. Concretamente,

en el último congreso anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), se esperaba especialmente la comunicación de los resultados del estudio ToGA, cuyos datos preliminares ya habían sido comunicados en ASCO 2008. En este estudio se ha evaluado la tasa de sobre-expresión de Her2 (proteína de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico o EGFR) en cáncer gástrico (22.1%, aunque varía según la localización tumoral y el subtipo histológico), y se aleatorizaba a los pacientes con positividad para Her2 a recibir 6 ciclos de QT con cisplatino y fluoropirimidina (5-fluoruracilo intravenoso o capecitabina oral) con o sin trastuzumab (anticuerpo monoclonal inhibidor de Her2). Se ha evidenciado un aumento de la SG en el grupo cuyo tratamiento incluía trastuzumab (13.5 vs. 11.1 meses, $p = 0.0048$, HR 0.74 95% IC 0.6-0.9), con una tasa de respuestas del 47.3% frente al 34.5% de la rama control ($p = 0.0017$), siendo el perfil de seguridad de las dos ramas similar²⁴.

Cáncer de esófago

La planificación del tratamiento del cáncer esofágico precisa de forma especial la participación de un equipo interdisciplinar coordinado, ya que pueden verse involucrados en el manejo de un mismo paciente procedimientos quirúrgicos, endoscópicos, radioterápicos y quimioterápicos.

Tabla 4. Quimio-radioterapia concomitante en carcinoma escamoso de esófago localizado inoperable en comparación con radioterapia exclusiva.

Estudio	Brazo de tratamiento	Supervivencia a 5 años
Araujo, et al²⁶	QT-RT (Mitomicina, bleomicina y 5-FU)	16%
	RT	6%
Cooper, et al²⁷	QT-RT (Cisplatino y 5-FU)	26%
	RT	0%

En relación con la progresiva migración a histología de adenocarcinoma que se ha producido en las últimas décadas en los tumores de esófago distal, es conveniente precisar que este tipo histológico es agrupado en muchas series junto con el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica o gástrico, con los que ciertamente comparte aspectos epidemiológicos, pronósticos y terapéuticos. Hoy en día su manejo se equipara al del adenocarcinoma de origen gástrico.

Enfermedad localizada

La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección para pacientes con cáncer esofágico en estadio precoz (estadios I y IIA), que suponen sólo un 10% de los casos diagnosticados. Para aquellos casos en los que la cirugía esté contraindicada, se puede valorar el tratamiento combinado con QT-RT, siendo éste superior a la RT sola^{25,27} (Tabla 4). En los casos en los que el tumor se encuentra confinado a la mucosa exclusivamente, se puede valorar la resección endoscópica. Sin embargo, una mayoría de casos, aproximadamente el 70%, se presentarán con enfermedad localmente avanzada (estadios IIB y III). En estos estadios, la cirugía aislada no es el tratamiento estándar, ya que en muchos de ellos no será posible la resección completa del tumor (un 30% de los pT3 y un 50% de los pT4), y además, incluso consiguiendo la resección completa tumoral, la supervivencia a largo plazo raramente superará el 20%. Por tanto, es preciso un planteamiento más amplio que el abordaje quirúrgico exclusivo, que será diferente en función del subtipo histológico. El cáncer esofágico escamoso, se beneficia de un tratamiento de QT-RT, que aumenta la tasa de resección quirúrgica completa, el control local y la supervivencia, tal y como se ha demostrado en estudios fase III^{28,30} y en al menos dos meta-análisis^{31, 32}. Algunos autores sugieren que la QT-RT administrada con intención preoperatoria puede aumentar la mortalidad de la cirugía, y dado el alto número de respuestas completas que se obtiene con dicho tratamiento, y que la supervivencia alcanzada a largo plazo (en torno a un 27% de pacientes con cáncer de esófago escamoso) es similar a la obtenida con la QT-RT seguida de cirugía o la cirugía aislada, podría utilizarse la QT-RT como tratamiento definitivo con intención radical (especialmente para tumores del tercio superior), y reservar la cirugía como terapia de rescate en caso de recidiva. Esto se ve apoyado por los resultados del estudio francés FFCD 9102³³ y del alemán reportado por Stahl, et al.³⁴, cuyos resultados a largo plazo fueron comunicados en ASCO 2008³⁵. En cuanto al adenocarcinoma, no existen datos suficientes acerca del manejo no quirúrgico, por lo que actualmente se propone para su tratamiento un abordaje multimodal, con QT-RT seguida de cirugía. Como vemos, tanto en el caso del cáncer escamoso como en el del adenocarcinoma, siguen existiendo controversias pendientes de resolver.

Enfermedad avanzada

La mayoría de los casos de cáncer de esófago son diagnosticados en estadio avanzado, con metástasis a nivel locoregional o a distancia, siendo la supervivencia global en estos casos bastante pobre.

Disponemos de varias opciones terapéuticas orientadas a paliar la sintomatología del paciente con enfermedad avanzada. Entre ellas destaca la administración de QT sistémica, la irradiación del tumor primario o determinadas localizaciones metastásicas con intención paliativa, las técnicas endoluminales para paliar la obstrucción esofágica (dilatación esofágica, ablación por láser, terapia fotodinámica, endoprótesis esofágicas...) y el apoyo nutricional.

Con respecto a la QT paliativa, no existe una evidencia firme de que prolongue la supervivencia en estos casos³⁶.

Dos estudios fase III han comparado su administración con el mejor tratamiento de soporte, aunque presentan importantes limitaciones metodológicas que dificultan la interpretación de los resultados^{37, 38}. El cisplatino y el 5-fluoruracilo son dos de los fármacos más activos en monoterapia, con tasas de respuesta superiores al 20%. Otros agentes que han demostrado ser activos contra el carcinoma de esófago avanzado son paclitaxel, docetaxel, irinotecan y oxaliplatino. En cuanto a la poli-QT, la combinación de cisplatino y 5-fluoruracilo es una de las más investigadas, presentando tasas de respuesta del 20-50%³⁹. Es el esquema usado mayoritariamente en cáncer esofágico. Otras asociaciones que han sido testadas mostrando resultados prometedores son las de cisplatino-paclitaxel, cisplatino-irinotecan, irinotecan-docetaxel, fluoruracilo-leucovorín-irinotecan o fluoruracilo-leucovorín-oxaliplatino.

A pesar de la falta de datos concluyentes, la evidencia disponible apoya el uso de QT en el cáncer de esófago diseminado. Sin embargo, son necesarios estudios aleatorizados que demuestren de forma definitiva el beneficio de dicho tratamiento y establezcan cual es el régimen de QT más eficaz. Los intentos por mejorar la paliación y la supervivencia, tales como la incorporación de nuevos fármacos, constituyen por tanto una prioridad en la investigación clínica. Actualmente los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) están en la vanguardia de las nuevas terapias contra el cáncer. El EGFR es un receptor tirosina kinasa que pertenece a la familia ErbB y se encuentra anormalmente expresado y activado en las células tumorales de muchos tipos de neoplasias. Según diversos estudios, la expresión de EGFR en el cáncer de esófago es de un 30-70%. Su expresión es más frecuente en el cáncer esofágico escamoso que en el adenocarcinoma y se ha correlacionado con un peor pronóstico y una menor respuesta al tratamiento convencional⁴⁰. Cetuximab, un anticuerpo monoclonal anti-EGFR, es uno de los fármacos más prometedores en el tratamiento de los pacientes con cáncer de esófago. Los datos presentados en los últimos congresos internacionales, sugieren que la adición de cetuximab a la quimio-radioterapia es bien tolerada y muestra una actividad prometedora^{41, 42}. Asimismo, la asociación de quimioterapia y cetuximab para el tratamiento en primera y segunda línea del cáncer de esófago avanzado es una nueva estrategia con resultados preliminares esperanzadores^{43, 45}.

Tabla 5. Quimioterapia adyuvante para adenocarcinoma de páncreas reseccionado (Estudio CONKO-01).

	Observación	Gemcitabina adyuvante	Valor de p
SLE (mediana)	6.9 meses	13.4 meses	p < 0.001
SLE a 5 años	5.5%	16.5%	
SG (mediana)	22.8 meses	20.2 meses	p = 0.05
SG a 5 años	9%	21%	

Cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas exocrino sigue siendo uno de los mayores desafíos para la oncología. Debido a las dificultades para su diagnóstico, la agresividad de la enfermedad y la ausencia de un tratamiento sistémico suficientemente efectivo, generalmente menos del 5% de los pacientes sobreviven a los 5 años de su detección. Por ello, la tasa de incidencia y de mortalidad son prácticamente equiparables. La gran mayoría de los pacientes se presentan en estadios avanzados, lo que confiere un mal pronóstico, dada la quimiorresistencia de esta enfermedad. La única modalidad terapéutica potencialmente curativa es la cirugía, pero sólo el 20% de los casos que se diagnostican son candidatos a la resección quirúrgica⁴⁶.

Enfermedad localizada

La cirugía con la resección completa del tumor en los casos en los que la enfermedad se ha diagnosticado en un estadio localizado, proporciona una supervivencia del 18-24% a los 5 años, siendo la supervivencia media de 11-20 meses. El control definitivo es precario debido a que un alto número de casos recurren a nivel local (más del 50%) y a distancia (en torno al 60% de los casos).

Hasta hace poco los tratamientos adyuvantes existentes sufrían de un escaso interés científico entre los oncólogos, con un pequeño número de ensayos, escaso poder estadístico y lagunas metodológicas importantes. El estudio más reciente con el mayor poder estadístico y más correcto metodológicamente con respecto al tratamiento adyuvante del cáncer de páncreas es el estudio CONKO-001 de Neuhaus et al⁴⁷ (Tabla 5). Fue llevado a cabo en Europa y compara gemcitabina tras la cirugía vs. observación. Los pacientes fueron estratificados en función de los márgenes quirúrgicos, el tamaño tumoral y la afectación ganglionar. Se observó un incremento en la SLE en el grupo tratado con gemcitabina en comparación con el grupo control (13.4 vs. 6.9 meses) y también en la SG (22.8 vs. 20.2 meses). Además, este beneficio se comprobó en todos los subgrupos, independientemente de los márgenes, el tamaño tumoral o la afectación ganglionar. Los pacientes que más se beneficiaban del tratamiento adyuvante con gemcitabina eran aquellos sin afectación linfática, con menor tamaño tumoral e, inexplicablemente, aquellos con márgenes quirúrgicos afectados por el tumor (R1, SLE 15.8 meses y en cambio R0, SLE 13.1 meses). Sin embargo, el número de pacientes incluidos en el estudio era insuficiente para sacar conclusiones definitivas en cuanto al análisis de subgrupos. Con respecto al escaso incremento observado en la SG (2.6 meses), siendo

el aumento en la SLE de 6.5 meses, puede explicarse por la administración de tratamientos paliativos que previamente no estaban disponibles o se usaban de manera infrecuente.

En la ausencia de un consenso actual, la mejor evidencia científica disponible sugiere que, fuera de cualquier ensayo clínico, la quimioterapia adyuvante con gemcitabina durante 6 meses usando el esquema del estudio CONKO-001 es el tratamiento de elección tras la resección del cáncer pancreático, para todos los pacientes con un aceptable estado general (ECOG ≤ 2).

Basándonos en las recomendaciones de expertos, el tratamiento adyuvante con QT (basada en 5-fluoruracilo y/o gemcitabina) asociada a RT se indicaría para aquellos pacientes con factores de mal pronóstico a nivel locoregional, principalmente en resecciones con márgenes quirúrgicos positivos.

Con respecto al cáncer de páncreas localmente avanzado, el tratamiento óptimo continúa siendo un tema sometido a debate. Aunque la QT es una opción válida para su tratamiento en pacientes con buen estado general y en los que se ha descartado la existencia de metástasis a distancia, se aconseja preferentemente administrar un tratamiento combinado de QT-RT, seguido de QT basada en gemcitabina. Algunos datos sugieren que otra estrategia que podría ser apropiada es la QT seguida de QT-RT de consolidación, lo que permitiría seleccionar a aquellos pacientes que más se podrían beneficiar del tratamiento combinado, tal y como indican los estudios del GERCOR^{48, 49}.

Enfermedad metastásica

El tratamiento del cáncer pancreático avanzado consiste en la quimioterapia sistémica, indicada para aquellos pacientes con estado general adecuado (ECOG 0-2), con el objetivo de paliar síntomas y aumentar la supervivencia. Tras la publicación del estudio de Burris, et al., la gemcitabina se convirtió en el régimen estándar, al demostrarse superior al 5-fluoruracilo en bolo⁵⁰. Posteriormente se han investigado combinaciones de gemcitabina con otros fármacos, tratando de mejorar los resultados obtenidos con la monoterapia. Entre ellas destacan las asociaciones con fluoropirimidinas orales (capecitabina), con platinos y con erlotinib (pequeña molécula inhibidora de EGFR) (Tabla 6). Con capecitabina se obtuvo un aumento tanto en la supervivencia global como en la tasa de respuestas en un estudio fase III que incluyó 533 pacientes⁵¹. Sin embargo, los resultados de otro estudio

Tabla 6. Quimioterapia paliativa en el cáncer de páncreas avanzado.

Estudio	Brazo de tratamiento	Supervivencia global (meses)	Valor de p
Burris, et al	5-FU	4.41	0.0025
	Gemcitabina	5.65	
Cunningham, et al	Gemcitabina	6	<0.05
	Gemcitabina + Capecitabina	7.4	
Herrmann, et al	Gemcitabina	7.2 / 7.4*	0.23 / 0.014*
	Gemcitabina + Capecitabina	8.4 / 10.1*	
Moore, et al	Gemcitabina	5.91	0.038
	Gemcitabina + Erlotinib	6.24	
Colucci, et al	Gemcitabina	7.2	0.38
	Gemcitabina + Cisplatino	8.3	
Louvef, et al ⁵⁶	Gemcitabina	6.9	0.15
	Gemcitabina + Oxaliplatino	8.8	

* PS 90100 (pacientes con buen PS).

fase III no confirmaban la misma conclusión, aunque sí se vio una mejora en la SG en el subgrupo de pacientes con buen estado general⁵². Con respecto a los platinos, estudios aleatorizados y un meta-análisis⁵³ apoyan su uso añadidos a la gemcitabina, aunque en ASCO 2009 se comunicaban los resultados del grupo italiano de Colucci (GIP-1), donde no se evidencian diferencias significativas en supervivencia global, supervivencia libre de progresión o tasa de respuestas al comparar gemcitabina más cisplatino frente a gemcitabina sola⁵⁴. La combinación gemcitabina-erlotinib fue testada en un estudio aleatorizado del NCI de Canadá, en base a cuyos resultados recibió la aprobación de la FDA y la EMEA⁵⁵. El incremento de la SG obtenido, aunque estadísticamente significativo (HR 0.82, p 0.038), era escaso (en torno a las 2 semanas) y el alto coste económico que supone, cuestiona el papel de este esquema en el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico. Actualmente la recomendación para el uso de combinaciones se limita a pacientes seleccionados, que mantengan un buen estado general.

Cáncer del tracto biliar

Los tumores del tracto biliar son poco frecuentes e incluyen tanto el colangiocarcinoma como el cáncer de vesícula biliar. La resección quirúrgica completa es la única opción de tratamiento con intención curativa. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado, y sólo el 10% se presentan de forma localizada y son candidatos a la cirugía.

Enfermedad localizada

Tras la resección quirúrgica completa, el patrón de recidiva más frecuente es a nivel local. Como estrategia para optimizar el control de la enfermedad tras la cirugía, se han propuesto distintos esquemas de RT, QT y QT-RT adyuvantes, sin que ninguno haya probado un claro beneficio en supervivencia hasta el momento. Por lo tanto, en la actualidad no existe evidencia científica suficiente que apoye la utilización rutinaria de dichos tratamientos adyuvantes.

Enfermedad metastásica

Con respecto a la enfermedad avanzada, la supervivencia de los pacientes con un tumor de vías biliares metastásico o irresecable es inferior a un año. En estos casos la administración de QT es una práctica cada vez más habitual. Varios estudios han demostrado un beneficio con respecto al mejor tratamiento de soporte en términos de supervivencia y calidad de vida⁵⁷. Sin embargo, existen pocos datos acerca de la eficacia de los distintos regímenes de QT, ya que las series publicadas incluyen un escaso número de pacientes, y habitualmente engloban una miscelánea de tumores de vía biliar, páncreas e hígado. Por ello, el tratamiento estándar para los tumores del tracto biliar metastáticos aún no está establecido. Distintos fármacos citotóxicos han sido estudiados con tasas de respuesta inferiores al 30%⁵⁸⁻⁶⁰, aunque no se ha demostrado un claro impacto en la supervivencia. Los agentes que han mostrado más actividad son el 5-fluoruracilo, la gemcitabina, los platinos, la capecitabina y el docetaxel.

Existe, por tanto, la necesidad de desarrollar mejores tratamientos sistémicos basados en el mejor conocimiento de la biología molecular de este tumor. Así, por ejemplo, la expresión de EGFR se encuentra aumentada en los tumores del tracto biliar, y su sobre-expresión se asocia a un peor pronóstico⁶¹. Basándose en estos hallazgos y el potencial papel terapéutico del bloqueo de EGFR, Gruenberger, et al.⁶² presentaron en el congreso ASCO 2008 los resultados de un estudio fase II en el que se combinaba quimioterapia (gemcitabina y oxaliplatino o GEMOX) con cetuximab. Se trataron 22 pacientes, obteniéndose una tasa de respuestas del 58%, con una respuesta completa, y una SLP de 9 meses. Interesa destacar, que un 32% de los pacientes inicialmente irresecables pudo someterse a resección quirúrgica con intención curativa tras recibir el tratamiento sistémico.

En conclusión, el tratamiento de los tumores de vías biliares no ha alcanzado un estándar universal, y actualmente consiste en esquemas basados en gemcitabina, platinos y/o fluoropirimidinas. Los datos de actividad de algunas combinaciones con nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares estimulan a continuar la investigación en estos tumores.

Conclusiones

Los tumores del tracto digestivo superior suelen presentarse en estadio avanzado, lo que les confiere un pobre pronóstico. La investigación en estas neoplasias tiene el objetivo de mejorar el control tumoral tras la resección quirúrgica en el caso de enfermedad localizada resecable, y de mejorar la supervivencia y la calidad de vida en el caso de la enfermedad diseminada.

En el cáncer gástrico, la QT perioperatoria se ha establecido como una alternativa a la QT-RT para el tratamiento adyuvante. En la paliación, la adición de taxanos aumenta la eficacia de la QT, pero el incremento paralelo de la toxicidad obliga a seleccionar los pacientes candidatos. El manejo del cáncer de esófago sigue presentando cuestiones pendientes de resolver, tales como la necesidad de cirugía tras la QT-RT concomitante en la enfermedad localizada. En el adenocarcinoma pancreático, la QT adyuvante con gemcitabina ha demostrado su beneficio, y se siguen ensayando las combinaciones con intención paliativa, principalmente en pacientes con buen estado general. Los tumores del tracto biliar continúan siendo tumores de difícil manejo, con pobres resultados tanto en la adyuvancia como en la paliación, si bien en la enfermedad avanzada se recomienda el uso de QT, en base a los datos disponibles.

El conocimiento de la biología molecular de los tumores ofrece una nueva vía de investigación, desarrollándose nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares, como el EGFR o el HER2. De este modo, el bloqueo de dichos receptores mediante la administración de cetuximab o trastuzumab, asociados a la QT clásica, mejoran los resultados a nivel de tasa de respuestas y supervivencia, sin un aumento excesivo de

la toxicidad. Son necesarios más estudios aleatorizados que confirmen estos resultados y que puedan dar respuesta a las cuestiones aún pendientes de resolver en estos tumores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
2. Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80:1015-1018.
3. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 1999; 35:1059-1064.
4. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11:1441-1447.
5. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725-730.
6. Jansen EPM, Boot H, Verheij M, van de Velde CJ. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4509-4517.
7. Miyata M, Yokohama Y, Okoyama N. What are the appropriate indications for endoscopic mucosal resections for early gastric cancer? Analysis of 256 endoscopically resected lesions. *Endoscopy* 2000; 32:773-778.
8. Janunger Kg, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001; 40:309-326.
9. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: A meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analysis. *Tumori* 2002; 88:21-27.
10. Kinoshita T, Nakajima T, Ohashi Y. Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur (UFT) for serosa negative advanced gastric cancer: Results of a randomized trial by national surgical adjuvant study of gastric cancer [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24(Suppl):4021.
11. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357:1810-1820.
12. Gunderson LL. Gastric cancer: patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12:150-161.
13. McDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725-730.
14. McDonald JS. Role of post-operative chemoradiation in resected gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005; 90:166-170.
15. Macdonald JS, Benedetti J, Smalley S, Haller D, Hundahl

- S, Jessup J, et al. Chemoradiation of resected gastric cancer: A 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 [SWOG 9008] [Abstract]. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl): 4515.
16. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for respectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11-20.
17. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial [Abstract]. *J Clin Oncol* 2007; 25(Suppl):4510.
18. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, Graf W, Sjöden PO, Haglund U et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 1997; 8:163-168.
19. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71:587-591.
20. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil vs. fluoruracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:261-267.
21. Ross P, Nicolson M, Cunningham D. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin and protracted venous-infusion fluorouracil with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:1996-2004.
22. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:4991-4997.
23. Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007; 25:3217-3223.
24. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, Shen L, Sawaki A, Lordicket F, et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC) [Abstract]. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl):LBA4509.
25. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 25:CD002092.
26. Araujo CM, Souhami L, Gil RA, Carvalho R, Garcia JA, Froimchuk MJ, et al. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991; 67:2258-2261.
27. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, et al. Chemotherapy of locally advanced esophageal cancer: long term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999; 281:1623-1627.
28. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6:659-658.
29. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462-467.
30. Tougeron D, Di Fiore F, Thureau S, Berbera N, Iwanicki-Caron I, Hamidou H, et al. Safety and outcome of definitive chemoradiotherapy in elderly patients with oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2008; 99:1586-1592.
31. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26:1086-1092.
32. Urschel JD, Vasan, H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185:538-543.
33. Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007; 25:1160-1168.
34. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23:2310-2317.
35. Stahl M, Wilke H, Lehmann N, Stuschke M, German Oesophageal Cancer Study Group. Long-term results of a phase III study investigating chemoradiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esophagus [Abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl):4530.
36. Homs MY, v d Gaast A, Siersema PD, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 4:CD004063.
37. Nicolaou N, Conlan AA. Cyclophosphamide, doxorubicin and celestin intubation for inoperable oesophageal carcinoma. *S Afr Med J* 1982; 61:428-431.
38. Levard H, Pouliquen X, Hay JM. 5-Fluorouracil and cisplatin as palliative treatment of advanced oesophageal squamous cell carcinoma. A multicentre randomised controlled trial. The French Associations for Surgical Research. *Eur J Surg.* 1998; 164:849-857.
39. Ajani JA. Contributions of chemotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus: results and commentary. *Semin Oncol* 1994; 21:474-482.
40. Wang KL, Wu TT, Choi IS. Expression of epidermal growth factor receptor in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas. *Cancer* 2007; 109:658-667.
41. Sgroi MM, Hanna NH, McCollum AD. Preoperative cetuximab and radiation (XRT) for patients (pts) with surgically resectable esophageal and gastroesophageal (GE) junction carcinomas: a pilot study from the Hoosier Oncology Group and the University of Texas-Southeastern [Abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:4564.
42. De Vita F, Oritura M, Innocente R. Induction primary CT with folfox-4 and cetuximab followed by RT and cetuximab in locally advanced esophageal cancer (LAEC): analysis of preliminary data from B152 Trial [Abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):15524.
43. Pinto C, Di Fabio F, Siena S. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced

gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 2007; 18:510-517.

44. Lordick F, Lorenzen S, Al-Batran S. Cetuximab and cisplatin/5-FU (CF) versus CF in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus (MESCC): a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) [Abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl):4546.

45. Ku GY, Shah MA, Tang LH. Cetuximab (C225) plus irinotecan/cisplatin (CPT/Cis) for CPT/Cis-refractory esophageal cancer [Abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl):15580.

46. Cutsem EV, Aerts R, Haustermans K, Topal B. Systemic treatment of pancreatic cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:265-274.

47. Neuhaus P, Riess H, Post S, Gellert K, Ridwelski K, Schramm H, et al. CONKO-001: final results of the randomized, prospective multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC) [Abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl):LBA4504.

48. Huguet F, Andre T, Hammel P. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007; 25:326-331.

49. Krishnan S, Rana V, Janjan NA. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007; 110:47-55.

50. Burris HA 3rd, 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 pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15:2403-2413.

51. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5513-5518.

52. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:2212-2217.

53. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:2607-2615.

54. Colucci G, Labianca R, Costanzo F, Gebbia V, Carteni G, Massidda B, et al. A randomized trial of gemcitabine (G) versus G plus cisplatin in chemotherapy-naive advanced pancreatic adenocarcinoma: The GIP-1 (Gruppo Italiano Pancreas-GOIM/GISCAD/GOIRC) study [Abstract]. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl):4504.

55. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figuer 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. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-1966.

56. 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; 23:3509-3516.

57. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593-600.

58. Hezel AF, Zhu AX. Systemic therapy for biliary tract cancers. *Oncologist* 2008; 13:415-423.

59. Andre T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, Ross P, Leslie M, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2008; 99:862-867.

60. Koeberle D, Saletti P, Borner M, Gerber D, Dietrich D, Caspar CB, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced biliary tract cancers receiving gemcitabine plus capecitabine: a multicenter, phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2008; 26:3702-3708.

61. Yoshikawa D, Ojima H, Iwasaki M, Hiraoka N, Kosuge T, Kasai S, et al. Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2007; 98:418-425.

62. Gruenberger B, Schueller J, Kaczirek K, Bergmann M, Klose W, Bischof M, et al. Efficacy results of cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a single centre phase II study [Abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl):4586.