

Avances en Cáncer de Páncreas, del Laboratorio a la Clínica



Editores:

José María Moreno Planas

Andrés Sánchez Ortega

José María García Bueno

Carmen Ramírez Castillejo



AVANCES EN CÁNCER DE PÁNCREAS, DEL LABORATORIO A LA CLÍNICA

EDITORES:

José María Moreno Planas

Médico adjunto del Servicio de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete y profesor asociado de Medicina Universidad de Castilla La Mancha

Andrés Sánchez Ortega

Presidente provincial de la Asociación Española Contra el Cáncer en Albacete

José María García Bueno

Médico adjunto de la Sección de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Carmen Ramírez Castillejo

Bióloga directora del Laboratorio de Biología Celular y Molecular de la Célula Madre del Centro Regional de Investigaciones Biomédicas (Universidad de Castilla-la Mancha)

Autor de la ilustración de cubierta:

Doctor José María Moreno Resina

I.S.B.N.:978-84-693-9873-9

D. L.: AB - 477/2010

Maquetación, fotomecánica e impresión

Gráficas Cano, S.L.

Carretera de Valencia, 10 • Telf. 967 246 266

02006 ALBACETE

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin permiso previo y por escrito de los titulares del copyright. El editor está a disposición de los titulares de derechos de autor con los que no haya podido ponerse en contacto.

Presentación

En la Junta Provincial de Albacete de la **Asociación Española contra el Cáncer** venimos realizando programas de prevención, detección precoz, asistencia e investigación. Dentro de estas actividades destaca la realización anualmente de unas **Jornadas Oncológicas** dedicadas a un determinado tipo de cáncer. El día 26 de febrero de 2.010 tuvo lugar, con rotundo éxito, la tercera edición de estas jornadas en las que se trató el cáncer de páncreas. La gran aceptación de dichas jornadas nos ha animado a publicar un libro con sus ponencias, al que se han agregado los trabajos relacionados con el cáncer de páncreas que otros especialistas han llevado a cabo para enriquecer esta obra.

Estamos orgullosos de que en estas Jornadas participaran destacados expertos en esta patología, y esta publicación viene a recoger toda la información y materias acerca del cáncer de páncreas sobre las que se debatió. Se trataron todos los aspectos que rodean a este tipo de neoplasia, desde la investigación básica hasta las nuevas terapias, pasando por la prevención, detección precoz, técnicas quirúrgicas, quimioterapia y radioterapia. Fueron unas Jornadas donde pudimos conocer aspectos relevantes sobre una de las enfermedades con mayor mortalidad de nuestros días.

Estas jornadas fueron un fantástico medio para informar y sensibilizar y no cabe ninguna duda de que este libro será el broche de oro a una iniciativa que ha sido declarada de “Interés Científico-Sanitario” por la Consejería de Salud y Bienestar Social de Castilla-La Mancha, y en la que han colaborado la Universidad de

Castilla-La Mancha y el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Hay que destacar el magnífico trabajo en equipo desarrollado por los comités Organizador y Científico.

Siendo uno de los fines de la **Asociación Española contra el Cáncer** la divulgación y la formación de profesionales, es importante señalar que estas Jornadas están dirigidas a profesionales y estudiantes de medicina y enfermería, los cuales con su asistencia masiva han demostrado el interés que les despierta en su vida profesional.

Nuestra asociación lleva a cabo la misión de minimizar el impacto provocado por esta enfermedad y mejorar la vida de las personas; extender su conocimiento, impulsar el desarrollo en investigación y participar en la divulgación científica son maneras de luchar contra una enfermedad que es la segunda causa de muerte entre los españoles después de las enfermedades cardiovasculares. Creemos firmemente que poner a disposición de todos los profesionales los últimos avances multidisciplinarios en el tratamiento e investigación sobre el cáncer, y en este caso concreto del cáncer de páncreas, es una manera de ir ganando terreno a esta enfermedad.

Esperamos que este libro sea del agrado y aprovechamiento de quienes lo consulten.

Asociación Española contra el Cáncer
Junta Provincial de Albacete

AGRADECIMIENTOS:

*Al Dr. Juan Enrique Domínguez Muñoz,
por su inestimable colaboración
en las III Jornadas Oncológicas de Albacete.*

A Lina, por su gran profesionalidad y eficacia.

*A los pacientes que han vivido, sufrido, sobrevivido y muerto
por la enfermedad; gracias por su enseñanza.*

*A Charo, Pilar y Rafi
por su colaboración desinteresada.*

AUTORES:

Jesús Domingo Acedo Sánchez. Médico adjunto de la Sección de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Enrique Almar Marqués. Jefe de Sección de Epidemiología de la Delegación de Sanidad y Bienestar Social de Albacete.

Óscar Alonso Casado. Departamento de Cirugía Digestiva Oncológica del Hospital MD Anderson de Madrid.

Carmen Alonso López. Médico Adjunto de la Sección de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Arnaldo Alvarado Astudillo. Sección de Radioterapia del Capió Hospital General de Cataluña.

Carmen Belén Álvarez Simón. Biotecnóloga CRIB UCLM.

José Javier de Arriba Méndez. Médico Adjunto de la Unidad de Cuidados Paliativos del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Ana Gema Blanco Cabañero. Médico Adjunto del Servicio de Radiodiagnóstico. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Juan Manuel Bonet Fernández. Biólogo predoctoral del Centro Regional de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Castilla-La Mancha.

Francisco Botella Romero. Jefe de Sección de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Castilla-la Mancha.

Paola Castro García. Bióloga postdoctoral del Centro Regional de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Castilla-La Mancha.

Gaspar Esquermo Galiana. Sección de Oncología Médica del Hospital Clínica de Benidorm.

Jaime Feliú Batlle. Jefe de Sección del Servicio de Oncología Médica del Hospital la Paz de Madrid y Profesor Titular de la Universidad Autónoma de Madrid.

Antonio FernándezAramburo. Jefe de Sección de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Jesús Ferre Fernández. Biotecnólogo predoctoral del Centro Regional de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Castilla-La Mancha.

Ana Isabel Ferrer Pérez. Médico Adjunto de la Sección de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Ana Belén Galera Rodenas. Médico Adjunto del Servicio de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

José María García Bueno. Médico Adjunto de la Sección de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Aurelio Garrido Botella. Médico Adjunto Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (Madrid).

Pere Gascón Vilaplana. Jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico de Barcelona, Coordinador Clínico del ICMHO y Profesor Titular de la Universidad de Barcelona.

Carmen Gil Gas. Bióloga predoctoral del Centro Regional de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Castilla-La Mancha.

Lorenzo Gómez-Aldaraví Gutiérrez. Médico Adjunto de la Sección de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Rafael Gómez Rodríguez. Jefe de Sección de Aparato Digestivo del Hospital Virgen de la Salud de Toledo.

M. Dolores González Céspedes. Médico de Familia del Centro de Salud Hellín II (Albacete).

Santiago González Moreno. Departamento de Cirugía Digestiva Oncológica del Hospital MD Anderson de Madrid.

Gonzalo Gutiérrez Ávila. Servicio de Epidemiología de la Consejería de Salud y Bienestar Social de Albacete .

Paloma Honrubia Gómez. Bióloga predoctoral del Centro Regional de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Castilla-La Mancha.

Luis Íñiguez de Onzoño Martín. Médico Adjunto del Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Castilla-la Mancha.

Elena Lozano Setién. Médico Adjunto del Servicio de Radiodiagnóstico. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

María de las Nieves Martínez López. Médico Adjunto del Servicio de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

José Ignacio Miota de Llama. Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Senador Morán Sánchez. Jefe de Sección de Aparato Digestivo del Hospital Virgen del Rosell de Caratagena (Murcia).

José María Moreno Planas. Médico Adjunto del Servicio de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Castilla-la Mancha.

José María Moreno Resina. Jefe de Servicio de Cirugía General del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Castilla-la Mancha.

Encarnación Mur Restoy. Médico Adjunto del Servicio de Radioterapia del Instituto Oncológico del Vallès (Consortio Sanitario de Terrassa, Hospital General de Cataluña y Consorci Parc Tauli).

Esther Noguerón Martínez. Médico Adjunto de la Sección de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Javier Nuño Vázquez-Garza. Servicio de Cirugía Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid. Sección de Cirugía Hospital MD Anderson de Madrid.

María del Rosario Pastor Juan. Jefe de Sección del Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Rosa Peracaula Miró. Unidad de Bioquímica del Cáncer, Departamento de Biología de la Universidad de Gerona.

Ricardo Pérez Flores. Jefe del Servicio de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Castilla-la Mancha.

Manuel Pérez-Miranda Castillo. Jefe de Sección de Endoscopias Digestivas del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid y Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Valladolid.

Luz Pombo Parada. Médico Adjunto de la Sección de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Fernando Pons Renedo. Médico Adjunto Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (Madrid). Sección de Aparato Digestivo del Hospital MD Anderson (Madrid).

Carmen Ramírez Castillejo. Bióloga directora del Laboratorio de Biología Celular y Molecular de la Célula Madre del Centro Regional de Investigaciones Biomédicas (Universidad de Castilla-la Mancha).

Alejandro Repiso Ortega. Médico adjunto del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Virgen de la Salud de Toledo.

José Pablo Rincón Fuentes. Médico Adjunto de la Sección de Aparato Digestivo del Hospital Virgen del Rosell de Caratagena (Murcia).

Eduardo Enrique Rubio González. Médico Adjunto del Servicio de Cirugía del Hospital 12 de Octubre de Madrid. Departamento de Cirugía Digestiva Oncológica del Hospital MD Anderson de Madrid.

Sebastià Sabater Martí. Médico Adjunto del Servicio de Radioterapia del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

M^a Dolores Sánchez Córcoles. Supervisora de Enfermería del Servicio de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Francisco Sánchez Sánchez. Profesor de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Castilla-la Mancha.

José Luis Sánchez Sánchez. Médico residente de la Sección de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Coral Santos Rodríguez. Médico de Familia del Centro de Salud Hellín II (Albacete).

Rodrigo Segovia. Médico en Formación Postgraduada en la Sección de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Carlos de la Serna Higuera. Médico Adjunto del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

M^a Carmen Soriano Rodríguez. Médico Residente de la Sección de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Adela Vasco Mogorrón. Médico Residente de Medicina Preventiva y Salud Pública del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Índice

Capítulo 1:	Anatomía, histología y clasificación de los tumores pancreáticos....	15
Capítulo 2:	Biología molecular y epigenética del cáncer de páncreas.....	25
Capítulo 3:	Mecanismos moleculares del cáncer de páncreas	39
Capítulo 4:	Bases genéticas del cáncer de páncreas	53
Capítulo 5:	Epidemiología del cáncer de páncreas	63
Capítulo 6:	Factores de riesgo y prevención del cáncer de páncreas.....	69
Capítulo 7:	Cuadro clínico, estadiaje y algoritmo diagnóstico	87
Capítulo 8:	Síndromes paraneoplásicos y cáncer de páncreas.....	97
Capítulo 9:	Diagnóstico radiológico del cáncer de páncreas	113
Capítulo 10:	Diagnóstico endoscópico del cáncer de páncreas	131
Capítulo 11:	Carcinoma de páncreas hereditario	139
Capítulo 12:	Tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas.....	145
Capítulo 13:	Tratamiento médico del cáncer de páncreas	163
Capítulo 14:	Marcadores moleculares y nuevas terapias en cáncer de páncreas...	171
Capítulo 15:	Mecanismo de acción y efectos secundarios de los fármacos antineoplásicos en cáncer de páncreas	177
Capítulo 16:	Cáncer de páncreas resecable: papel de la radioterapia adyuvante y neoadyuvante	187
Capítulo 17:	Tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado y <i>borderline</i> resecable	199
Capítulo 18:	Aspectos técnicos de la irradiación pancreática.....	219
Capítulo 19:	Tratamiento de la ictericia condicionada por cáncer de páncreas....	229
Capítulo 20:	Manejo del dolor en el paciente con cáncer de páncreas	241
Capítulo 21:	Tratamiento quirúrgico paliativo del cáncer de páncreas.....	247

Capítulo 22:	Tratamiento de la desnutrición asociada al cáncer de páncreas	261
Capítulo 23:	Cirugía laparoscópica en el tratamiento del cáncer de páncreas.....	269
Capítulo 24:	Papel del médico de familia en el manejo del paciente con cáncer de páncreas.....	281
Capítulo 25:	Cuidados de enfermería en el enfermo con cáncer de páncreas.....	289
Capítulo 26:	Farmacoeconomía del cáncer de páncreas.....	303
Capítulo 27:	Tumores quísticos del páncreas.....	313
Capítulo 28:	Tumores endocrinos pancreáticos	327
Capítulo 29:	Tumores pancreáticos poco frecuentes	339

Capítulo 1

1 ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES PANCREÁTICOS

Dr. Luis Iñiguez de Onzoño. Servicio de Anatomía Patológica Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Profesor Asociado de Medicina Universidad de Castilla La Mancha.

- 1. Páncreas. Anatomía e histología.**
- 2. Tumores pancreáticos. Consideraciones generales.**
- 3. Clasificación.**
- 4. Neoplasias quísticas serosas. Adenoma seroso microquístico.**
- 5. Neoplasias quísticas mucinosas.**
- 6. Neoplasias intraductales. Neoplasia papilar mucosa intraductal.**
- 7. Adenocarcinoma ductal invasivo.**
- 8. Tumores de células acinares. Carcinoma de células acinares.**
- 9. Neoplasias de diferenciación incierta. Pancreatoblastoma.**
- 10. Neoplasias de diferenciación incierta. Tumor sólidoseudopapilar del páncreas.**
- 11. Tumores del páncreas endocrino. Neoplasias del páncreas endocrino bien diferenciadas.**
- 12. Bibliografía**

1.- Páncreas. Anatomía e histología.

El páncreas se menciona por primera vez en los escritos de Erístratos (310-250 AC) y recibió su nombre de Rufus de Éfeso (100 DC). Es un órgano impar y retroperitoneal, de forma vagamente triangular-aplanada, que se extiende

a la altura de la 2^a-3^a vértebras lumbares, en una disposición transversal desde el marco duodenal hasta el hilio esplénico. Su superficie anterior es lisa y revestida por el peritoneo.

Pesa unos 100 gramos en los varones y unos 80 gramos en las mujeres, peso que tiende a disminuir paulatinamente con la edad. Sus ejes mayores son en el sentido transversal de unos 15-25 cm., en el céfalo caudal (en la zona del marco duodenal) de unos 6-9 cm., y en el antero posterior de 1,4-4 cm.

Anatómicamente se divide entre **la cabeza**, localizada dentro del marco duodenal, frecuentemente con una prolongación posterior en su zona izquierda y caudal que es el proceso uncinado, **el cuello**, delimitado en su parte superior por el tronco celiaco y en la posterior por la arteria mesentérica superior, **el cuerpo** que se extiende hacia el hilio esplénico y **la cola**, inmediata a él.

La vascularización del páncreas muestra abundantes variaciones anatómicas, pero los vasos proceden del tronco celiaco y de la arteria mesentérica superior. El drenaje venoso es por vía portal. El drenaje linfático se extiende hacia dos grupos de ganglios linfáticos: uno rodea al órgano y el otro rodea a la arteria Aorta entre las salidas del Tronco Celiaco y la Mesentérica Superior.

El páncreas tiene una cápsula mal definida desde la que irradian hacia el interior finos septos de tejido conectivo laxo que incluyen vasos y fibras nerviosas amielínicas del sistema vegetativo y que dividen al órgano en lobulillos de 1 a 10 mm.

Histológica y funcionalmente, hay un páncreas endocrino, y un páncreas exocrino. Ambos están histológicamente entremezclados y embriológicamente tienen el mismo origen a partir de dos brotes (dorsal y ventral) en el intestino anterior primitivo, brotes que posteriormente rotan y terminan fusionándose.

El páncreas endocrino está formado por los islotes pancreáticos dispersos por todo el órgano, con predominio en la cola, responsables de la síntesis de hormonas (insulina, glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático) que vierten directamente al torrente circulatorio. Cada célula endocrina sintetiza un único tipo de hormona.

El páncreas exocrino consta de conductos y acinos. Secreta un líquido básico con enzimas digestivos en forma inactiva (con la excepción de la amilasa y lipasa que se secretan en forma activa). Estos enzimas se activan una vez están en la luz duodenal

Los conductos principales del páncreas tienen abundantes variaciones anatómicas. En la más habitual, el conducto pancreático principal (conducto de Wirsung) de unos 3 mm. de calibre medio, desemboca en el duodeno en la papila de Vater, y hay otro conducto accesorio de menor calibre (el conducto de Santorini) que desemboca en el duodeno a unos 2 cm. en sentido cefálico a la papila de Vater.

El conducto biliar común suele pasar a través de la parte postero-superior

de la cabeza del páncreas para desembocar en el conducto de Wirsung en inmediata proximidad a la papila de Vater, formando la Ampolla de Vater.

Los conductos principales del páncreas tienen ramificaciones sucesivas hasta desembocar en los acinos pancreáticos. Los conductos mayores e intermedios son mucosecretorios, pero los distales, que se abren a los acinos, incluyendo a las células centroacinares, secretan bicarbonato y son responsables del pH básico de la secreción pancreática. La síntesis de los enzimas pancreáticos tiene lugar en las células acinares, donde se almacenan en gránulos de zimógeno, y que típicamente tienden a disponerse en esférulas o acinis con una mínima luz central.

El 86% del páncreas corresponde al componente epitelial exocrino, y más del 80% de éste a la células acinares. 1-2% corresponde al páncreas endocrino, 2% a los vasos y 10% al mesénquima.

2.- Tumores pancreáticos. Consideraciones generales.

Si definimos “tumor” como bulto o masa apreciable con técnicas de imagen o macroscópicamente, podemos hablar de tumores sólidos y quísticos, neoplásicos y no neoplásicos, primarios o metastásicos.

Considerar el diagnóstico diferencial de **“tumor” no neoplásico** es clave ante la identificación de una masa pancreática. A continuación y sin profundizar se expone un listado de ellos:

-*“Tumor” sólido no neoplásico:*

- Pancreatitis crónica usual focal o segmentaria.
- Pancreatitis autoinmune.
- Seudotumor inflamatorio.

-*“Tumor” quístico no neoplásico:*

-Seudoquistes pancreáticos (75% de las lesiones quísticas del páncreas). Localización intra o peripáncreática, de hasta 30 cm. de diámetro. Son secundarios a pancreatitis, traumas, u obstrucción de conductos –cálculos o neoplasmas- que originan una autodigestión focal de tejidos por activación de enzimas pancreáticos. La pared está mal definida y carece de revestimiento epitelial.

- Quiste linfoepitelial (uni o multiloculares).
- Quiste epidérmico en tejido esplénico ectópico.
- Quiste enterógeno.
- Quiste endometriósico.
- Quiste parasitario (hidatídico).
- Quiste de retención por dilatación ductal.
- Quistes congénitos, únicos o múltiples.

La gran mayoría de los tumores pancreáticos derivan de los componentes epiteliales del páncreas exocrino, y en menor grado del páncreas endocrino. Las clasificaciones actuales agrupan los tumores en función de la línea de

diferenciación celular (ductales serosos o mucinosos, acinares y endocrinos), de la configuración macroscópica (sólido, quístico, intraductal) y del grado de displasia y presumible benignidad/malignidad.

Hoy en día los criterios morfológicos siguen siendo claves en la clasificación de los tumores pancreáticos, pero a veces se requiere el uso de técnicas histoquímicas, inmunohistoquímicas e incluso de biología molecular en algunos casos.

En un esquema básico, para definir la línea de diferenciación celular además de la morfología se valora la expresión de distintos perfiles de queratinas en distintas líneas celulares, la presencia del antígeno carcinoembrionario en los tumores ductales, la presencia de tripsinógeno en los tumores acinares y la presencia de sinaptofisina y cromogranina en los endocrinos.

Aunque no lo vamos a tratar en este capítulo, los criterios citológicos de identificación de los tumores pancreáticos son claves en el diagnóstico-orientación diagnóstica de los tumores pancreáticos en la etapa prequirúrgica.

3.- Clasificación de los tumores pancreáticos

1.- Neoplasias del páncreas exocrino.

-Neoplasias quísticas serosas:

- Adenoma seroso microquístico. (variante sólida: adenoma seroso sólido)
- Adenoma seroso oligoquístico.
- Cistoadenocarcinoma seroso.

-Neoplasias quísticas mucosas:

- Cistoadenoma mucoso.
- Tumor quístico mucoso borderline.
- Cistoadenocarcinoma mucoso -invasivo
- no invasivo

-Tumor intraductal

- Neoplasia papilar mucosa intraductal (con distintos grados de displasia y asociada o no a componente invasivo).
- Neoplasia papilar oncocítica intraductal.
- Neoplasia intraepitelial pancreática -PanIN1A
- PanIN1B
- PanIN2
- PanIN3

-Adenocarcinoma ductal invasivo

- Usual con sus variantes morfológicas.
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma coloide

- Carcinoma hepatoide
- Carcinoma medular
- Carcinoma de células de anillo de sello
- Carcinoma indiferenciado
- Carcinoma indiferenciado con células gigantes de tipo osteoclastico
- Tumores de células acinares.**
 - Carcinoma de células acinares.
 - Cistoadenocarcinoma de células acinares.
 - Cistoadenoma de células acinares.

II- Neoplasias de diferenciación combinada o incierta.

- Pancreatoblastoma.
- Tumor sólido pseudopapilar.
- Neoplasias mixtas en las que se combinan en distintas proporciones las diferenciaciones ductal, acinar y endocrina.

III.- Tumores del páncreas endocrino.

- Neoplasias endocrinas bien diferenciadas
- Microadenomas endocrinos (<0.5cm)
- Adenomas
- Tumores borderline.
- Carcinomas bien diferenciados.
- Carcinoma endocrino pobremente diferenciado (carcinoma de células pequeñas).

IV.- Tumores del mesénquima pancreático.

Son raros pero se han descrito tanto benignos (tumor fibroso solitario,...) como malignos (leiomiomas, GIST,...). Incluso hay linfomas primarios de páncreas (menos de 0.5 % del total de los tumores pancreáticos).

V.- Tumores secundarios del páncreas.

En distintas series de autopsias suponen del 3 al 16 % de las neoplasias pancreáticas. Hay tanto invasión directa por neoplasias de órganos vecinos como metástasis hematógenas y afectación secundaria en linfomas y leucemias. Con todo es excepcional que sean clínicamente relevantes.

Se describirán a continuación únicamente las entidades mas significativas:

4.- Neoplasias quísticas serosas. Adenoma seroso microquístico

Es mas frecuente en mujeres que en hombres (7:3). Supone un 1-2 % de los tumores del páncreas exocrino. Edad media de aparición 66 años (34-61). A veces se asocia a la enfermedad de von Hippel-Lindau. Generalmente benigno aunque se ha registrado excepcionalmente un comportamiento agresivo.

MACRO: Tumor bien delimitado con innumerables pequeños quistes de contenido acuoso. De 1 a 25 cm. de eje mayor. A veces con cicatriz central.

MICRO: Quistes bien delimitados por un epitelio cúbico con citoplasma claro y núcleos redondos uniformes. Ausencia de mitosis. Las células son PAS + diastasa sensibles (contenido en glicógeno) y CEA negativas. Septos con tejido conectivo fibroso poco celular.

5.- Neoplasias quísticas mucinosas

Mucho mas frecuentes en mujeres que en hombres (20:1). Suponen un 2-5 % de los tumores del páncreas exocrino. Edad media 45 años. Un tercio se asocian a adenocarcinoma invasivo, lo que condiciona el pronóstico.

MACRO: Generalmente localizadas en cuerpo y cola del páncreas. Usualmente solitarias y multiloculares. De 2 a 35 cm. Quistes de 1-3 cm. de pared gruesa y con moco espeso. Los quistes no se comunican con el conducto pancreático mayor.

MICRO: Quistes delimitados por un epitelio cilíndrico alto, con grado variable de atipia arquitectural y citológica en función a la cual se clasifican. La displasia puede ser focal, y 1/3 se asocian a carcinoma invasivo, también focal. El estroma es celular y histológicamente similar al estroma ovárico. Las células epiteliales son PAS + diastasa resistentes (mucina neutra) y CEA positivas.

6.- Neoplasias intraductales. Neoplasia papilar mucosa intraductal.

Mas comunes en hombres que en mujeres (1.5:1). 1-3 % de los tumores del páncreas exocrino. 1/3 se asocian a adenocarcinoma invasivo. Edad media 65 años.

MACRO: Quistes comunicados con el conducto pancreático principal o que afectan al conducto pancreático principal. De 1-8 cm. de eje mayor. El revestimiento de los quistes es aplanado o puede tener largas papilas. 80% en la cabeza del páncreas. Pueden ser multifocales.

MICRO: Revestimiento epitelial cilíndrico alto que afecta a conductos preexistentes, con grado variable de atipia arquitectural y citológica en función de la cual se clasifican. La displasia puede ser focal, y 1/3 se asocian a carcinoma invasivo, también focal. El estroma es paucicelular. Las células epiteliales son PAS + diastasa resistentes (mucina neutra) y CEA positivas.

7.- Adenocarcinoma ductal invasivo. “usual”.

Ligeramente mas frecuente en hombres. 85% de los tumores del páncreas exocrino. El 80% entre los 60 y 80 años. Tasa de supervivencia a los 5 años menor de 5%.

MACRO: 65% en la cabeza del páncreas. Masa esclerótica mal definida de consistencia firme de 1.5 a 5 cm. Puede sufrir degeneración quística. 15-40% de los casos son multifocales. Frecuentemente obstruyen los conductos pancreáticos o biliares con dilatación de éstos.

MICRO: Formaciones glanduliformes atípicas, generalmente pequeñas, pero ocasionalmente grandes, que infiltran el estroma desencadenando una reacción fibroblástica. Pérdida de la arquitectura lobular. Invasión perineural y vascular. Atipia nuclear variable. Las células epiteliales son PAS + diastasa resistentes (mucina neutra) y CEA positivas. Mas del 90% presentan mutación en el codón 12 del oncogén K-ras.

8.- Tumores de células acinares. Carcinoma de células acinares.

Más frecuente en hombres que en mujeres (3,5:1). 2% de las neoplasias del páncreas. Aparece a cualquier edad y se han descrito desde los 3 hasta los 90 años. Más frecuentes en los adultos. 15% se presentan con necrosis grasa metastásica, artralgias y eosinofilia periférica causadas por liberación de lipasa por la neoplasia.

MACRO: Masa grande, bien circunscrita, de 3 a 30 cm., de color café amarillento con bandas fibrosas. Pueden ser multinodulares.

MICRO: Células con citoplasma finamente granular y núcleo relativamente uniforme, con un nucleolo prominente. Se agrupan en placas sólidas, frecuentemente con pseudoacinos con cierta polaridad nuclear. Son positivos con anticuerpos contra tripsina, quimiotripsina y lipasa.

9.- Neoplasias de diferenciación incierta. Pancreatoblastoma.

Tumor poco frecuente, que generalmente aparece en niños menores de 9 años. Es el tumor pancreático mas frecuente en la infancia. A veces se asocia al síndrome de Beckwith-Wiedemann y a la poliposis adenomatosa familiar.

MACRO: no tiene predisposición por ninguna zona del páncreas. Masa grande (media de 10cm.) bien delimitada, de color amarillo tostado, compuesta por lóbulos bien definidos de tejido blando separados por bandas fibrosas. Hay una cápsula fibrosa y a veces pseudoquistes y áreas de hemorragia.

MICRO: al menos dos componentes tienen que estar presentes: células neoplásicas con diferenciación acinar y nidos escafoides. Puede haber también células con diferenciación ductal o endocrina y componentes estromales o primitivos.

10.- Neoplasias de diferenciación incierta. Tumor sólido pseudopapilar del páncreas.

Más frecuente en mujeres que en hombres (10:1). Edad media 30 años. 1-2% de los tumores del páncreas. Tumor de crecimiento lento y de bajo índice de malignidad.

MACRO: Generalmente único y sin predilección por ninguna zona específica del páncreas. Bien delimitado, de 3 a 18 cm., de consistencia blanda, de blanco a marrón claro, con áreas de hemorragia y de degeneración quística, a veces tan extensa que se puede confundir con un pseudoquistes.

MICRO: Células poligonales uniformes y poco cohesivas, con citoplasma claro finamente granular PAS negativo, a veces con glóbulos hialinos alfa-1 antitripsina positivos. Núcleos ovalados con hendiduras en la carioteca. Abundantes vasos sanguíneos finos y ramificados en torno a los cuales se disponen las células neoplásicas.

Son CD 10 positivos.

11.- Tumores del páncreas endocrino. Neoplasias del páncreas endocrino bien diferenciadas.

3-5% de los tumores del páncreas. Pueden aparecer a cualquier edad. Parte de ellos se asocian a síndromes clínicos causados por la liberación de hormonas endocrinas por la neoplasia (insulinomas, glucagonomas, gastrinomas, VIPomas). Se asocian a neoplasmas endocrinas múltiples (tipo I).

MACRO: Aparecen en cualquier zona del páncreas. Están bien delimitados. Usualmente son sólidos y de consistencia blanda, pero ocasionalmente son quísticos.

MICRO: Las células son en general poligonales, con citoplasma finamente granular y núcleo habitualmente redondeado y uniforme con la cromatina en “sal y pimienta” y sin nucleolos evidentes. En general, se disponen en un patrón organoide, con nidos sólidos rodeados por una importante red vascular. En ocasiones forman trabéculas o acinos.

En estos tumores los criterios habituales de benignidad-malignidad (tamaño, atipia nuclear, índice mitótico,...) no son válidos. Sólo el tipo de hormona secretada (los insulinomas, por ejemplo, tienden a ser benignos) y la evolución definirá el comportamiento del tumor.

12.- BIBLIOGRAFÍA

- 1- Klöppel H, Solcia E, Longnecker DS. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. International histological classification of tumors; 2nd ed Berlin : Springer, 1996.
- 2.- Solcia E, Capella C, Klöppel G. Tumors of the pancreas. Atlas of tumor pathology. Third series. Fascicle 20. AFIP. 1997.
- 3.-Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World Health Organization Classification of Tumours. IARCPress, 2000.
- 4.-Towsend: Sabiston Textbook of Surgery. 17 th ed. Chapter 53: Exocrine pancreas. Steer ML. Elsevier 2004.

Capítulo 2

2 BIOLOGÍA MOLECULAR Y EPIGENÉTICA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Carmen Gil-Gas¹, Jesús Ferre¹, Carmen Belén Álvarez Simón¹, Paloma Honrubia¹, Paola Castro-García¹, Juan Manuel Bonet Fernández¹, Francisco Sánchez-Sánchez² y Carmen Ramírez-Castillejo¹. ¹Laboratorio de Biología Celular y Molecular de la Célula Madre, CRIB. UCLM. ²Area de Genética, Facultad de Medicina /IDINE. UCLM

El adenocarcinoma pancreático ductal sigue siendo una enfermedad destructora e incurable en la actualidad, con una supervivencia media de 3-6 meses y una tasa de supervivencia a los 5 años de 1-4% cuando se consideran todas las etapas. La reciente identificación de las células madre tumorales y en especial las células madre tumorales pancreáticas ha estimulado el debate sobre origen de estas células. Además, nuevos modelos genéticos experimentales apoyan el concepto de que la progresión gradual de las lesiones precursoras del epitelio llevan a un adenocarcinoma pancreático invasivo como resultado de la acumulación de mutaciones en K-ras, INK4A/ARF, TP53 y DPC4. Estos modelos acentúan la función iniciadora de la mutación de K-ras, entre otros en el cáncer de páncreas ya que en el modelo de cáncer de páncreas establecido aparecen todas sus características clásicas, incluyendo la autosuficiencia en las señales de crecimiento, la insensibilidad a las señales anti-crecimiento, la evasión de la apoptosis, el potencial de replicación ilimitado, el sostenimiento de la angiogénesis, la invasión tisular y la metástasis (Revisión[1]).

Sin embargo, el pronóstico del cáncer de páncreas se ha modificado poco en los últimos años, y el desafío ante nosotros es encontrar el método de trasladar los conocimientos que vamos adquiriendo a nivel molecular de las alteraciones genéticas y epigenéticas en adenocarcinoma de páncreas, en herramientas clínicas que puedan ser utilizadas para el diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo.

A través de una multitud de investigaciones científicas, ya se ha evidenciado que la progresión del cáncer es una enfermedad relacionada estrechamente con la regulación de la expresión genética. En algunas ocasiones una célula normal sufre alteraciones como por ejemplo la metilación en los genes sin alterar la secuencia de ADN, son las llamadas modificaciones epigenéticas. En la carcinogénesis pancreática, las anomalías de metilación del ADN ocurren frecuentemente en dinucleótidos CpG (metilación de citocinas), lo que sugiere un punto para el desarrollo de nuevas pruebas de diagnóstico en genes específicos para este tipo de cáncer. En el gen HIN-1 (high in normal-1) existe una correlación directa entre la falta de su expresión y la hipermetilación de su región promotora, lo que sugiere que la metilación es responsable de silenciar la expresión de HIN-1 en los tumores pancreáticos [2].

Existen nuevos fármacos hipometilantes como la Decitabina o metilcitosina C-5, análogos de la citocina que tiene un nitrógeno en la posición 5 del anillo de pirimidina en lugar de uno de carbono. Enfocando los estudios clínicos a tratamientos con estos nuevos fármacos se puede intentar regular el estado de metilación de estos genes. Y por tanto, podrían inhibir a la DNMT (ADN Metiltransferasa) para revertir la metilación e inducir diferenciación y muerte de las células cancerígenas [3-5]. Así mismo los sistemas de detección específicos en tejido celular usando biomarcadores proporcionarían un diagnóstico precoz para el cáncer de páncreas, que es el más letal entre los tumores sólidos gastrointestinales.

Se han descrito números genes aberrantemente metilados en muestras de carcinoma de páncreas. Este tipo de metilación aberrante rara vez aparece en tejido pancreático sano. Los genes que suelen presentar metilación aberrante en esta enfermedad son: p16, RELN, DAB1, ppENK, ciclina D2, SOCS1, SPARC, TSLC, entre otros [6]. Hoy día, la detección de la metilación aberrante de estos genes en el jugo pancreático representa una nueva estrategia diagnóstica en la enfermedad. Varios artículos científicos apuntan ya esta posibilidad [7-9] incluso en diferenciación entre alteraciones malignas y benignas en algún caso de pacientes y la detección precoz de cáncer de páncreas [10].

Otro ejemplo es el silenciamiento de las cistatinas. Son inhibidores de la cisteína-proteasa y se expresan en numerosos tipos celulares. Regulan distintos procesos fisiológicos en cáncer como la promoción o la supresión del crecimiento tumoral, la invasión y la metástasis que se activan tras una regulación aberrante

de cistatinas. Las cistatinas son también silenciadas epigenéticamente a través de mecanismos dependientes de la metilación del ADN [11] en varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama, pulmones, cerebro y el cáncer de páncreas que aquí nos ocupa. Estos hallazgos sugieren que los mecanismos epigenéticos dependientes de la metilación del ADN pueden jugar un papel importante en la pérdida de expresión de genes y la función de las proteínas cistatinas durante la transformación neoplásica y / o progresión del tumor.

Aunque estos métodos todavía no se aplican sistemáticamente en ningún hospital español, ya hay publicaciones utilizando los estudios acerca de las diversas alteraciones moleculares en la genómica, epigenética, transcriptómica, y a nivel proteómico en cáncer de páncreas, que concluyen que los datos disponibles de cáncer de páncreas sugieren que hay un gran número de alteraciones moleculares en la genómica, epigenética, transcriptómica, y a nivel proteómico [12]. Y que ahora es posible iniciar un enfoque sistemático para el estudio del cáncer de páncreas, especialmente a la luz de las nuevas iniciativas para diseccionar el genoma del cáncer de páncreas [13].

Recientes estudios de adenocarcinoma pancreático ductal (ACPD) han demostrado que además del impacto que presentan tanto alteraciones genéticas como alteraciones epigenéticas, también merece una importante atención las metilaciones aberrantes de los microRNAs en la entidad de este tumor.

microRNAs Y CÁNCER DE PÁNCREAS

Recientemente se han descubierto unas pequeñas moléculas de RNAs, alrededor de unos 22 nucleótidos, no codificantes implicados en la regulación de la expresión génica, a las que llamamos microRNAs (miRNAs). Estos miRNAs son responsables del control de aproximadamente el 30% de los genes codificantes de proteínas, y además participan en la regulación de la mayoría de los procesos celulares estudiados hasta la fecha. Al igual que los biomarcadores, los miRNAs parecen ser específicos para los diferentes tipos celulares. La secuencia de ADN que codifica para un gen de miRNA tiene una longitud que supera al tamaño final del propio miRNA e incluye la región miRNA y una región que es complementaria a la anterior, lo que permite su apareamiento. Esto conlleva que, durante la transcripción de esta secuencia de ADN, se forman regiones que tienen la capacidad de formar una horquilla y generar un ARN bicatenario primario largo conocido como pri-miRNA. Posteriormente, un enzima nuclear llamado droscha corta las bases de la horquilla, formando lo que se denomina pre-miRNA. Este pre-miRNA es transportado desde el núcleo al citoplasma por la proteína exportina5. Una vez que el pre-miRNA está en el citoplasma es fragmentado por la enzima dicer, que lo corta hasta la longitud final de 20-25 nucleótidos (figura 1). La función de los miRNA está relacionada con la regulación de la expresión

génica. De esta forma un miRNA es complementario de una parte de uno o más ARN mensajeros (ARNm). Los miRNA generalmente inhiben la traducción del ARNm, impidiendo la expresión de ciertas proteínas. Los miRNAs están implicados en una gran variedad de procesos celulares y también en la expresión de genes y proteínas relacionados con cáncer.

Para conseguir una interpretación satisfactoria de la expresión de los miRNAs, es importante establecer perfiles de expresión específicos de los diferentes órganos y tejidos, como por ejemplo patrones de expresión de los miRNAs en páncreas sano, pancreatitis crónica y en ACPD. Szafranka y colaboradores identificaron dos miRNAs específicos de páncreas y duodeno sano: miR-216 y miR-217, demostraron una sobreexpresión de miR-216 en células tumorales y ausencia en células sanas, mientras que miR-217 se sobreexpresa en células sanas. Estos dos miRNAs pueden ser dos posibles biomarcadores. Así mismo la expresión en pancreatitis crónica también era diferente, más similar al caso del tejido pancreático sano y observaron una correlación en el patrón de expresión de diferentes miRNAs con el estado de la enfermedad.

Otro miRNA candidato a posible biomarcador es el miR-196, presente en muestras de ACPD y ausente en muestras de páncreas sano y pancreatitis crónica, además ha sido relacionado con una desfavorable progresión de la enfermedad. Lee y colaboradores demostraron la expresión específica de otros tres miRNAs: miR-221, miR-376a y miR-301. Estos miRNAs se encuentran sobreexpresados en tumores comparados con muestras de páncreas sanos y pancreatitis. Bloonston ha identificado 21 patrones de expresión de miRNAs aumentados y 4 disminuidos que diferencian muestras de ACPD de muestras de páncreas sano. Además, en diferentes estudios se han identificado 6 miRNAs relacionados con una mayor supervivencia, de esta manera Dillhoff relacionaron la expresión del miR-21, implicado en cáncer de esófago, pulmón, colon y páncreas, con una menor supervivencia. Habbe identificó dos miRNAs con diferente patrón de expresión en neoplasma mucinoso papilar intraductal (NMPIs), precursores de lesiones tumorales en páncreas. Estos dos miRNAs son de nuevo el miRNA-21 y el miRNA155, dos posibles biomarcadores de NMPIs en jugo pancreático. Estos resultados indican que los miRNAs pueden analizarse de muestras más accesibles y menos agresivas para los pacientes, como el jugo pancreático.

En la bibliografía existen más casos en los que el silenciamiento de algunos microRNA, como es el caso del mRNA 148a, por hipermetilación, se ha relacionado con eventos tempranos de la carcinogénesis pancreática [14]. Los investigadores del Instituto de Medicina Molecular de Rangueil, en Toulouse, Francia, han determinado si la represión mediada por hipermetilación, puede servir como marcador de diagnóstico en adenocarcinoma pancreático ductal, identificando 29 genes potencialmente implicados además del microRNA 148 (miR-148a), que pueda ser un marcador diferencial de diagnóstico entre lesiones precursoras de

adenocarcinoma pancreático ductal y pancreatitis crónica [14]. Otras alteraciones epigenéticas recientemente localizadas son la regulación a la alza de microRNAs que son reguladores de proteínas como la CD40. De esta forma, se ha observado un descenso de la expresión de la proteína CD40 en la superficie de las células en cáncer metastático y altamente invasivo. Por lo tanto, la regulación de los miRNA sobre la expresión de CD40, parece tener un papel importante en la progresión del adenocarcinoma pancreático ductal, sugiriendo que la detección de estos miRNA tiene un potencial diagnóstico y terapéutico en cáncer de páncreas [15].

Recientes estudios sobre la actividad supresora y promotora de tumores, utilizando líneas celulares y modelos animales, sostienen la hipótesis de que los miRNAs pueden ser oncogenes o genes supresores de tumores. miRNA-155 ha sido el primer miRNA descrito como encogen, ya que presenta la capacidad de promover el crecimiento tumoral. miR-10b es otro oncogén relacionado con metástasis en cáncer de mama, miR-17 en linfoma, miR-21 en glioblastoma. Un reciente estudio en 28 muestras de tumor de páncreas, 15 muestras sanas adyacentes, 4 muestras de pancreatitis crónica, 6 muestras de páncreas sano y 9 líneas celulares de cáncer pancreático, se han identificado numerosos miRNAs aberrantes expresados en cáncer de páncreas o desmoplasia, incluyendo miRNAs descritos anteriormente en otros tipos de tumores, como miR-155, miR-21, miR-221 y miR-222, y también algunos no descritos anteriormente como miR-376a y miR-301. El grupo de Szafranska encontró que miR-205, -18a, -31, -93, -221 y -224 están sobreexpresados en células neoplásicas y en líneas celulares de cáncer pancreático. Por lo tanto estos miRNAs pueden representar biomarcadores para cáncer de páncreas.

Bloomston encontró 21 miRNAs con mayor expresión y 4 con menos expresión que podían diferenciar cáncer de páncreas con muestras de páncreas sano y una alta expresión de miR-196a-2 se relaciona con una peor supervivencia en pacientes con cáncer de páncreas. Como se puede ver, son muchos los estudios que han indicado que los miRNAs pueden servir como objetivos terapéuticos para un gran número de enfermedades, incluido cáncer de páncreas [16]. Para miRNAs con capacidad oncogénica, el potencial terapéutico incluye silenciamiento de miRNA, bloqueo con moléculas antisentido, y modificaciones de los miRNAs. Para miRNAs con funciones supresoras de tumores, la sobreexpresión de estos miRNAs puede ser una estrategia para inhibir el crecimiento tumoral.

SOBRE LA IMPORTANCIA DE LA MODIFICACIÓN EPIGENÉTICA

En el endodermo del embrión existe una población de células progenitoras multipotentes que son inducidas a la formación del hígado, páncreas y otros tipos celulares, los mecanismos genéticos y epigenéticos, como la metilación del ADN y la modificación de las histonas son procesos cruciales en la reprograma-

ción del genoma y gametogénesis en la expresión de “genes tejido específico” permitiendo las funciones celulares diferentes. Los estudios en células aisladas de tejido de embrión y enfoques genéticos *in vivo* han revelado que la programación de estas células está regulada por vías de señalización específicas como FGF/MAPK y BMP. Cuando una célula se divide, en la mitosis o meiosis, la compactación de los extremos de la cromatina excluye a la mayoría de las proteínas reguladoras y lleva a un silenciamiento de genes [17]. Después de la mitosis, las proteínas reguladoras deben volver a ocupar sus lugares de destino genómico y restablecer la adecuada expresión de los genes. El medio por el cual la cromatina mitótica y meiótica re-active debidamente ciertos genes es un aspecto central de la regulación epigenética, existe un intenso enfoque en la metilación del ADN y en ciertas modificaciones de las histonas que se conserven a través de la mitosis y por lo tanto actúa como marcas epigenéticas [18]. Sin embargo, un pequeño subconjunto de factores de transcripción se mantienen también en la cromatina mitótica [19]. De hecho, se ha visto directamente a la familia de proteínas FoxA y los factores de transcripción GATA, actuar en las células del endodermo indiferenciado como “factores iniciantes” en los mecanismos reguladores transcripcionales de la cromatina para la especificación de los tipos celulares, lo que sugiere que podrían servir como una marca epigenética [20].

En las células madre embrionarias, que carecen de FoxA, puede ser ocupado por FoxD3, que a su vez ayuda a mantener una desmetilación local de la cromatina. De esta manera, una cascada de factores de Fox ayuda a las células progenitoras para activar genes en respuesta a señales inductivas de tejidos. Comprender estos mecanismos epigenéticos de competencia transcripcional junto con el conocimiento de las señales relevantes para la especificación del tipo de célula suponen un avance con fines biomédicos en el proceso de renovación celular en el epitelio intestinal llevada a cabo por los progenitores y células madres para evitar su iniciación y progresión a cáncer de páncreas.

Como ya hemos dicho, la formación de la mayoría de los tumores se debe a la adquisición de alteraciones genéticas y epigenéticas que producen cambios, tanto en la secuencia como en la estructura de los genes, en el número de copias o en la expresión de éstos. En la última década, la disponibilidad de un mapa completo del genoma humano acompañado de grandes avances tecnológicos ha permitido un gran progreso en la búsqueda de alteraciones somáticas en los genomas tumorales. Recientes estudios punteros basados en la resecuenciación de todos los exones codificantes tanto en cáncer de páncreas como en otros tipos de tumores han permitido esclarecer el papel genómico en el cáncer. Normalmente en los tumores hay muchos genes mutados que son poco frecuentes y unos pocos genes cuya mutación es muy frecuente, esto se traduce en una enorme heterogeneidad genética. Sin embargo, cuando los genes alterados intervienen en procesos

biológicos o en rutas bioquímicas clave, la complejidad se reduce bastante y se pueden distinguir las rutas que se ven afectadas comúnmente en la mayoría de los cánceres.

Las rutas de desarrollo son algunas de las que frecuentemente se ven alteradas en cáncer. De hecho, una de las vías de señalización implicadas en el desarrollo que se ven afectadas en el cáncer de páncreas es la vía de Hedgehog que suele estar sobreactivada de forma aberrante. Esta vía está finamente regulada mediante bucles de retroalimentación positiva vía GLI1 y negativa vía PTCH1, PTCH2 y HHIP1. Alteraciones genéticas y epigenéticas pueden llevar a la desregulación de la vía de señalización de Hedgehog afectando a todas las rutas en las que esta participa. La señalización de Hedgehog induce la proliferación celular vía N-Myc, induce también marcadores de célula madre como BMI, CD44, CD133, etc. colaborando con la vía WNT y otras señalizaciones. Hedgehog, mediante las proteínas BCL2 y CFLAR, promueve la supervivencia celular, la transición epitelio-mesénquima y la metástasis osteolítica ósea.

Otras de las mutaciones somáticas específicas relacionadas con las rutas del desarrollo que son frecuentes en el cáncer pancreático se encuentran en el silenciamiento epigenético o la delección genética de los genes *EBF1* y *EBF3* que son factores de células B tempranas. Estos factores pertenecen a una familia de factores de transcripción relacionados con la diferenciación y maduración de varios linajes celulares. Sin embargo, se sabe que estos factores reprimen la expresión de genes involucrados en la proliferación celular y activan la expresión de genes involucrados en el arresto del ciclo celular dando como resultado la supresión del crecimiento y la apoptosis. Por tanto, los factores EBF están codificados por genes supresores y su inactivación conlleva un desarrollo anormal y contribuye a la tumorigénesis pancreática.

Las tecnologías de secuenciación de nueva generación permitirán secuenciar genomas tumorales completos para poder examinar genes codificantes de proteínas, genes de RNA no codificante, regiones no génicas y los genomas mitocondriales. En la próxima década el estudio sistemático de los genomas tumorales permitirá catalogar todas las alteraciones genéticas presentes en los tumores y poder evaluar así el papel causal que tienen los oncogenes en la tumorigénesis. Este conocimiento llevaría a una mejora en el diagnóstico, el pronóstico y la terapia oncológica.

Hasta el momento el único marcador utilizado en la monitorización del cáncer de páncreas es el antígeno CA19-9 (sialylated Lewis antigen). Sin embargo, este antígeno no está presente en toda la población a diagnosticar sino que existe un 5-10% de la población que no lo expresa. Además se ha puesto de manifiesto la existencia de falsos positivos en pacientes que padecen desórdenes pancreático-biliares. De hecho, este antígeno está elevado solo en un 65% de pacientes con cáncer resecable y en el 40% de pacientes con pancreatitis crónica.

Por ello se hace necesario el estudio de nuevos marcadores, y la puesta en marcha de nuevos ensayos que pongan de manifiesto su efectividad en predicción del cáncer de páncreas así como en predicción de la respuesta al tratamiento terapéutico actualmente en uso.

MARCADORES GENÉTICOS EN CÁNCER DE PÁNCREAS.

Dentro de los marcadores genéticos utilizados, el gen K-ras aparece mutado en el 90% de los adenocarcinomas pancreáticos ductales, así como en enfermos con pancreatitis crónica y en individuos fumadores. Inicialmente se intentó poner en marcha un protocolo que detectaba este marcador en sangre de pacientes con enfermedad avanzada, pero no en la detección precoz de la enfermedad. La gran mayoría de las mutaciones puntuales observadas en los adenocarcinomas pancreáticos, capaces de activar al proto-oncogen K-ras, ocurren en el codón 12, aunque también existen mutaciones del mismo tipo en los codones 13 y 61. Estas mutaciones ocurren temprano en el desarrollo de la neoplasia pancreática, otorgando una ventaja proliferativa a las células antes de que se desarrolle el cáncer invasivo [21]. Las mutaciones puntuales de K-ras pueden detectarse en suero plasmático en pacientes con enfermedad neoplásica pancreática, sin embargo se suele detectar con mayor frecuencia en aquellos pacientes con enfermedad avanzada [22]. La cantidad de DNA en sangre de pacientes afectados de cáncer aumenta a medida que progresa la enfermedad. Los estudios que indican la presencia de k-ras mutado en DNA circulante en sangre periférica se iniciaron a finales de los años '90. Yamada y colaboradores fueron capaces de detectar mutaciones en el codón 12 de k-ras en el suero de 9 de cada 15 (60%) pacientes con tumores positivos para mutaciones de este codón [23;24]. Aquellos pacientes que presentaban mutaciones en el DNA obtenido de la sangre periférica eran significativamente mayores y presentaban peor pronóstico tras la resección quirúrgica del tumor frente a aquellos que eran negativos. La presencia de mutaciones de k-ras en el suero de 6 de 9 pacientes (67%) tendió a desaparecer tras el tratamiento, mientras que tres pacientes con k-ras persistente en suero antes y después del tratamiento presentaron recurrencias tempranas o enfermedad progresiva [23]. Mulcahy y colaboradores encontraron resultados similares en el plasma de 17 de 21 pacientes, indicando que las mutaciones en k-ras pueden aislarse directamente del suero plasmático [24]. Sin embargo, posteriores estudios [25] se han mostrado contrarios a los hallazgos iniciales, postulando que existe una correspondencia baja entre las mutaciones de k-ras en el tejido y el DNA circulante en sangre.

MODIFICACIONES POST-TRANSCRIPCIONALES IMPLICADAS EN CÁNCER DE PÁNCREAS.

Las ribonucleasas o RNAsas son proteínas cuya función va más allá de la degradación del RNA. Además ejercen funciones básicas en el *splicing* o pro-

cesado de los ARN mensajeros. De hecho, en algunos casos donde las RNAsas están implicadas en el procesado alternativo, pueden cambiar considerablemente la estructura de una proteína codificada por determinado gen, y por tanto no sólo sintetizar una proteína, sino variantes de la misma. Se ha comprobado que la actividad de las RNAsas esta disminuida en aquellas células que están proliferando debido a la necesidad de aumentar la síntesis de RNA. Habitualmente, la actividad de las RNAsas esta disminuida en las células tumorales, pero no así en el carcinoma pancreático. Este aumento se ha detectado tanto en el suero como en el propio tumor de pacientes con cáncer pancreático, y por tanto este podría ser un buen marcador bioquímico sérico [26], siempre y cuando la función renal del paciente no se encuentre alterada. Sin embargo, se debe tener en cuenta que este aumento de la cantidad de RNAsas en el suero también se da en aquellos individuos que poseen alterada la función hepática. Por otra parte, las RNAsas regulan la epigenética de algunos genes y esta actividad se puede modular mediante inhibidores de RNAsas, aunque estos todavía no están aplicados en clínica.

Existen otros procesos celulares desregulados en las células pancreáticas que parecen estar implicados en la aparición del cáncer de páncreas[27]. El complejo asociado a la RNA polimerasa II de humanos se compone de cinco subunidades: PD2/Hpaf1, parafibromina, hLeo1, hCtr9, hSki8. Este complejo interviene en el control de calidad del mRNA y regula el ciclo celular y por lo tanto el inicio del cáncer. Además, este complejo se asocia tanto al promotor como a las regiones codificantes de los genes transcripcionalmente activos jugando un papel en la elongación eficiente de la RNA polII mediante la monoubiquitinación de la histona H2B, tras el reclutamiento de la maquinaria de monoubiquitinación de esta histona. Todavía no se conoce la relación que posee este complejo con el desarrollo del cáncer, sin embargo, si se ha constatado una relación directa entre las diferentes subunidades del complejo y la aparición de fenotipos malignos.

La subunidad PD2 (Pancreatic Differentiation 2) está sobreexpresada en el 10-20% de carcinomas pancreáticos. Esta sobreexpresión se corresponde con un aumento en el número de copias del gen debido a la amplificación del locus donde se encuentra (19q13). El amplicón contiene además al oncogen AKT, cuya activación promueve la tumorigénesis, así como la progresión a través del ciclo celular y la supervivencia. De hecho, la sobreexpresión de AKT en las líneas pancreáticas conlleva la aparición de un fenotipo muy agresivo. La subunidad de la parafibromina participa en la señal de la familia de proteínas Wnt. Chang y sus colaboradores en 2005 ref, vieron como existía una ganancia en el locus del gen de la parafibromina en tumores pancreáticos de la cabeza del páncreas. Esto sugiere una posible relación con la PD2 en la historia del desarrollo del carcinoma pancreático. Por último, la subunidad Ctr9 aparece delecionada en el carcinoma pancreático, con lo que se le ha otorgado una función supresora de tumores.

El cáncer pancreático es resistente tanto a efectos inhibitorios del creci-

miento celular, como a la apoptosis inducida por los efectos de la quimioterapia [28]. Como hemos visto, en el caso del cáncer de páncreas existen numerosos cambios epigenéticos que permiten ignorar las señales normales de crecimiento. Estos cambios incluyen una regulación al alza y una activación de señales así como la pérdida de expresión de genes supresores tumorales. La resistencia a la apoptosis se debe principalmente a la no funcionalidad del receptor de Fas-ligando y/o proteínas en la vía de activación de Fas-L, así como una regulación al alza de Bcl-XL. Esta resistencia permite la evasión frente a la respuesta inmune. Del mismo modo, la regulación al alza de XIAP (x-linked inhibitory of apoptosis Protein), y las proteínas FLIP (FADD-like ICE inhibitory proteins) aumenta la resistencia frente a la apoptosis. Las señales de crecimiento habitualmente alteradas en el proceso neoplásico pancreático suelen ser las vías de PI3K, AKT, NF- κ B y p53. La mayoría de inhibidores de estas vías de activación del crecimiento celular, aumenta la actividad de la gemcitabina, haciendo el tratamiento del cáncer más eficaz.

Una revisión de las distantes vías celulares implicadas, incluyendo la transducción de señales, la inhibición del proteosoma, el ciclo celular, las vías anti-angiogénesis, las terapias inmunológicas, la terapia vírica, terapia epigenética y el análisis de microarrays se puede consultar en [29]. En esta revisión se incluyen datos sobre la implicación de las vías de transducción de señales del receptor del factor de crecimiento epidérmico, como su inhibición con los tratamientos con cetuximab y Tarceva, entre otras. La inhibición del proteosoma incluye la inhibición del proteosoma 26S con la droga PS-341. En general, las terapias intentadas incluyen los inhibidores del ciclo celular de todas las proteínas involucradas en el paso de la célula a través del ciclo celular. Por otra parte, las terapias virales se refieren principalmente al uso de los adenovirus, como ONYX-015, y Reolysin, un tipo de cepa con poca patogenicidad. Las terapias inmunológicas incluyen las citocinas, vacunas y terapias basadas en células y las terapias epigenéticas están fundamentalmente centradas en las deacetilasas de histonas. Por último, de cara al avance en la detección precoz, el análisis mediante el empleo de la técnica de Microarrays analiza la expresión de miles de genes para crear un perfil del tumor, sobre todo encaminado al pronóstico o la predicción.

FIGURAS

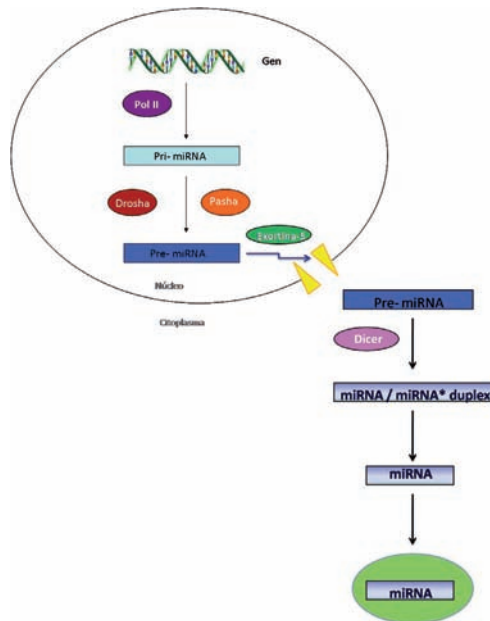


Figura 1: Los microRNA (miRNA) se producen a partir de un microARN precursor (pre-miRNA), que a su vez se forma a partir de un transcrito de microARN primario (pri-miRNA).



Figura 2: Procesos y vías de señalización. Los 12 procesos y vías de señalización cuyos genes involucrados están genéticamente alterados en la mayoría de los cánceres de páncreas. En cada uno de ellos se pueden observar ejemplos de aquellos genes que mutan en cada vía o proceso. Nótese que no todos los procesos y vías de señalización que aparecen en la figura están alterados en todos los cánceres pancreáticos. Jones et. Al. Science 2008: 321: 1801-1806 (149).

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Welsch T, Kleeff J, Friess H. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer: advances and challenges. *Curr Mol Med* 2007; 7(5):504-521.
- 2 Krop I, Player A, Tablante A, Taylor-Parker M, Lahti-Domenici J, Fukuoka J, Batra SK, Papadopoulos N, Richards WG, Sugarbaker DJ, Wright RL, Shim J, Stamey TA, Sellers WR, Loda M, Meyerson M, Hruban R, Jen J, Polyak K. Frequent HIN-1 promoter methylation and lack of expression in multiple human tumor types. *Mol Cancer Res* 2004; 2(9):489-494.
- 3 Fuks F, Burgers WA, Godin N, Kasai M, Kouzarides T. Dnmt3a binds deacetylases and is recruited by a sequence-specific repressor to silence transcription. *EMBO J* 2001; 20(10):2536-2544.
- 4 Yamada N, Nishida Y, Tsutsumida H, Goto M, Higashi M, Nomoto M, Yonezawa S. Promoter CpG methylation in cancer cells contributes to the regulation of MUC4. *Br J Cancer* 2009; 100(2):344-351.
- 5 Wehrum D, Grutzmann R, Hennig M, Saeger HD, Pilarsky C. Recent patents concerning diagnostic and therapeutic applications of aberrantly methylated sequences in pancreatic cancer. *Recent Pat DNA Gene Seq* 2008; 2(2):97-106.
- 6 Goggins M. Identifying molecular markers for the early detection of pancreatic neoplasia. *Semin Oncol* 2007; 34(4):303-310.
- 7 Gao J, Zhu F, Lv S, Li Z, Ling Z, Gong Y, Jie C, Ma L. Identification of pancreatic juice proteins as biomarkers of pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2010; 23(6):1683-1692.
- 8 Jiang P, Watanabe H, Okada G, Ohtsubo K, Mouri H, Tsuchiyama T, Yao F, Sawabu N. Diagnostic utility of aberrant methylation of tissue factor pathway inhibitor 2 in pure pancreatic juice for pancreatic carcinoma. *Cancer Sci* 2006; 97(11):1267-1273.
- 9 Matsubayashi H, Sato N, Fukushima N, Yeo CJ, Walter KM, Brune K, Sahin F, Hruban RH, Goggins M. Methylation of cyclin D2 is observed frequently in pancreatic cancer but is also an age-related phenomenon in gastrointestinal tissues. *Clin Cancer Res* 2003; 9(4):1446-1452.
- 10 Ohtsubo K, Watanabe H, Okada G, Tsuchiyama T, Mouri H, Yamaguchi Y, Motoo Y, Okai T, Amaya K, Kitagawa H, Ohta T, Gabata T, Matsuda K, Ohta H, Sawabu N. A case of pancreatic cancer with formation of a mass mimicking alcoholic or autoimmune pancreatitis in a young man. Possibility of diagnosis by hypermethylation of pure pancreatic juice. *JOP* 2008; 9(1):37-45.
- 11 Rivenbark AG, Coleman WB. Epigenetic regulation of cystatins in cancer. *Front Biosci* 2009; 14:453-462.
- 12 Ranganathan P, Harsha HC, Pandey A. Molecular alterations in exocrine neoplasms of the pancreas. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133(3):405-412.
- 13 Harsha HC, Kandasamy K, Ranganathan P, Rani S, Ramabadran S, Gollapudi S, Balakrishnan L, Dwivedi SB, Telikicherla D, Selvan LD, Goel R, Mathivanan S, Marimuthu A, Kashyap M, Vizza RF, Mayer RJ, Decaprio JA, Srivastava S, Hanash SM, Hruban RH, Pandey A. A compendium of potential biomarkers of pancreatic cancer. *PLoS Med* 2009; 6(4):e1000046.
- 14 Hanoun N, Delpu Y, Suriawinata AA, Bournet B, Bureau C, Selves J, Tsongalis GJ, Dufresne M, Buscail L, Cordelier P, Torrisani J. The Silencing of MicroRNA 148a Production by DNA Hypermethylation Is an Early Event in Pancreatic Carcinogenesis. *Clin Chem* 2010.
- 15 Mees ST, Mardin WA, Sielker S, Willscher E, Senninger N, Schleicher C, Colombo-Benkmann M, Haier J. Involvement of CD40 targeting miR-224 and miR-486 on the progression of pancreatic ductal adenocarcinomas. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(8):2339-2350.
- 16 Li M, Marin-Muller C, Bharadwaj U, Chow KH, Yao Q, Chen C. MicroRNAs: control and loss of control in human physiology and disease. *World J Surg* 2009; 33(4):667-684.
- 17 Gottesfeld JM, Forbes DJ. Mitotic repression of the transcriptional machinery. *Trends Biochem Sci* 1997; 22(6):197-202.
- 18 Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007; 128(4):693-705.
- 19 Christova R, Oelgeschlager T. Association of human TFIID-promoter complexes with silenced mitotic chromatin in vivo. *Nat Cell Biol* 2002; 4(1):79-82.
- 20 Yan J, Xu L, Crawford G, Wang Z, Burgess SM. The forkhead transcription factor FoxI1 remains bound to condensed mitotic chromosomes and stably remodels chromatin structure.

- Mol Cell Biol 2006; 26(1):155-168.
- 21 Hruban RH, van Mansfeld AD, Offerhaus GJ, van Weering DH, Allison DC, Goodman SN, Kensler TW, Bose KK, Cameron JL, Bos JL. K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization. *Am J Pathol* 1993; 143(2):545-554.
 - 22 Goggins M. Identifying molecular markers for the early detection of pancreatic neoplasia. *Semin Oncol* 2007; 34(4):303-310.
 - 23 Yamada T, Nakamori S, Ohzato H, Oshima S, Aoki T, Higaki N, Sugimoto K, Akagi K, Fujiwara Y, Nishisho I, Sakon M, Gotoh M, Monden M. Detection of K-ras gene mutations in plasma DNA of patients with pancreatic adenocarcinoma: correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res* 1998; 4(6):1527-1532.
 - 24 Mulcahy HE, Lyautey J, Lederrey C, qi C, X, Anker P, Alstead EM, Ballinger A, Farthing MJ, Stroun M. A prospective study of K-ras mutations in the plasma of pancreatic cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998; 4(2):271-275.
 - 25 Marchese R, Muleti A, Pasqualetti P, Bucci B, Stigliano A, Brunetti E, De Angelis M, Mazzoni G, Tocchi A, Brozzetti S. Low correspondence between K-ras mutations in pancreatic cancer tissue and detection of K-ras mutations in circulating DNA. *Pancreas* 2006; 32(2):171-177.
 - 26 Shlyakhovenko VA. Ribonucleases in tumor growth. *Exp Oncol* 2009; 31(3):127-133.
 - 27 Chaudhary K, Deb S, Moniaux N, Ponnusamy MP, Batra SK. Human RNA polymerase II-associated factor complex: dysregulation in cancer. *Oncogene* 2007; 26(54):7499-7507.
 - 28 Adrian TE. Inhibition of pancreatic cancer cell growth. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64(19-20):2512-2521.
 - 29 Wadler S. Molecular targeting in pancreatic cancer. *Rev Recent Clin Trials* 2007; 2(1):69-75.

Capítulo 3

3 MECANISMOS MOLECULARES DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Dra. Rosa Peracaula Miró

Bioquímica del Cáncer
Departamento de Biología
Universidad de Gerona

1. El cáncer de páncreas

El adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC) es un tumor agresivo y de mal pronóstico, ya que es difícil de predecir, detectar y diagnosticar en estadios iniciales. Es resistente a todos los tratamientos actuales, excepto la cirugía en etapas tempranas de la enfermedad. Posee el ratio de mortalidad/incidencia más alto de todas las neoplasias puesto que en el momento del diagnóstico el 93% de los pacientes ya presenta metástasis (regional o distante) (Jemal *et al.*, 2009). Tiene además el *ratio* de supervivencia a 5 años más bajo (aproximadamente el 5% de los pacientes). Las razones para este sombrío pronóstico subyacen en su extrema agresividad y rápida progresión (Real, 2003).

En la actualidad no se dispone de un método adecuado para la detección precoz del PDAC, que es cuando los tratamientos actuales son más efectivos. El marcador tumoral más común para el PDAC, el CA19-9, se encuentra restringido por sus falsos positivos (Grote and Logsdon 2007; Misek *et al.*, 2007) y es incapaz de diferenciar el cáncer de páncreas de otros desordenes pancreaticobiliares como

puede ser la pancreatitis crónica (CP). Por lo tanto, existe una gran necesidad de descubrir nuevos biomarcadores que sean específicos y sensibles para el PDAC.

Puesto que el 80-90% de los pacientes se diagnostican demasiado tarde, en tan sólo un 10-20% de los casos se presenta la posibilidad de la resección quirúrgica. Además la mayoría de dichos pacientes mueren debido a recurrencias o al proceso metastático. Es por lo tanto necesario buscar también biomarcadores que identifiquen los pacientes que presentan riesgo de recurrencias y de metástasis, así como aquellos que se beneficiarían de una resección quirúrgica completa. Asimismo también es necesario el desarrollo de biomarcadores, que permitan la identificación de pacientes que potencialmente responderán a tratamientos específicos, y que monitoricen la respuesta al tratamiento (Ujiki and Talamonti 2005; Ghaneh *et al.*, 2007; Misek *et al.*, 2007).

Se conocen las principales alteraciones genéticas y moleculares que acompañan la progresión del PDAC (Ghaneh *et al.*, 2007; Hernández-Muñoz *et al.*, 2008), así como algunas de sus características fisiopatológicas, como la reacción desmoplástica (Sund *et al.*, 2009) o el alto componente inflamatorio (Farrow and Evers 2002). Sin embargo los mecanismos moleculares que subyacen bajo esas mutaciones y alteraciones específicas, que dan lugar a la extrema agresividad del PDAC, son aún desconocidas.

No obstante, el mayor conocimiento de las bases genéticas y moleculares del PDAC que se ha ido acumulando a lo largo de estas últimas décadas está conduciendo al desarrollo de tratamientos dirigidos y de nuevas aproximaciones diagnósticas.

2. Progresión del PDAC

En el PDAC las células neoplásicas epiteliales con varios grados de diferenciación ductal forman glándulas y se encuentran rodeadas de un estroma denso, fibrótico y reactivo (desmoplasia) que constituye el microambiente tumoral.

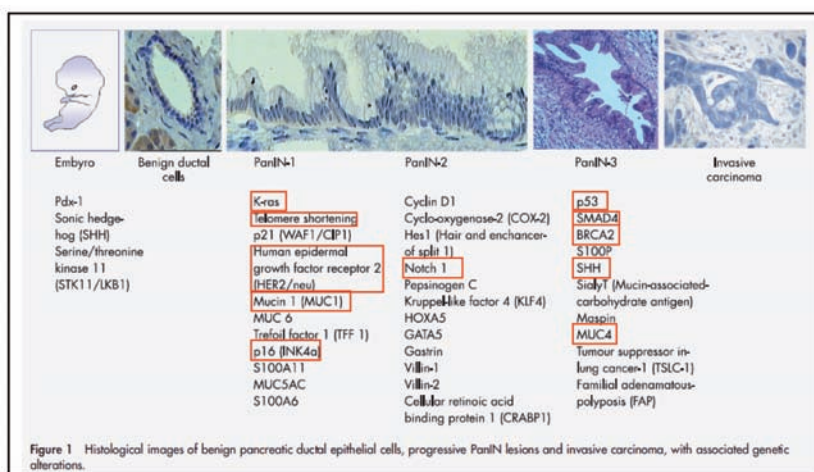
A nivel histopatológico, existe progresión en el páncreas desde el epitelio ductal normal, a lesiones ductales, hasta el adenocarcinoma ductal invasivo (PDAC), pasando por precursores definidos histológicamente llamados “neoplasia pancreática intraepitelial” (PanINs).

Las alteraciones genéticas que definen el cáncer de páncreas se han identificado en PanINs. Existe una clara acumulación de alteraciones genéticas asociadas con la progresión histológica desde PanINs de grado bajo (I), intermedio (II) y elevado (III) hasta carcinoma invasivo (Maitra *et al.*, 2006, Ghaneh *et al.*, 2007 y referencias allí citadas).

A nivel genético, las principales alteraciones encontradas en el PDAC están relacionada con la mutación y/o sobreexpresión de protooncogenes con ganancia

de función (oncogenes) y la inactivación de genes supresores de tumores perdiendo su función supresora; así como con anomalías en los factores de crecimiento y sus receptores, que afectan las distintas etapas relacionadas con el crecimiento y diferenciación.

Destacar que en lesiones ductales pancreáticas con mínima atipia (PanIN I) ya se presentan mutaciones puntuales del gen k-ras y se sobreexpresa el gen Her2/neu, ambos oncogenes. La inactivación del gen supresor de tumores p16 (INK4a) suele ocurrir posteriormente, en etapas intermedias. La pérdida de los genes supresores de tumores p53, DPC4/Smad4 y BRCA2 tiene lugar en etapas finales del desarrollo del PDAC (PanIN III).



Extraído y modificado de Ghaneh *et al.*, 2007

La presencia de oncogenes y pérdida de función de genes supresores de tumor en el PDAC, todos ellos relacionados con el control de ciclo celular (especialmente en la fase de transición G1/S) explica la elevada capacidad proliferativa de las células tumorales del PDAC. Referencias en Maitra *et al.*, 2006 y Ghaneh *et al.*, 2007.

Los oncogenes poseen propiedades mitogénicas. Algunos de los que se encuentran más ampliamente modificados en PDAC y que se comentan a continuación son: **K-ras**: El gen K-ras codifica por una proteína de membrana de 21 kDa de unión a GTP (proteína Ras), que cuando está activada es capaz de estimular multitud de cascadas de señalización que conducen a la proliferación celular. Se encuentra mutado en más del 75-90% de los casos de PDAC y ello provoca que la proteína Ras pierda su actividad GTPasa y se mantenga unida a GTP, induciendo cascadas de señalización celular con actividad mitogénica.

ErbB2/Her: El gen *erbB2*, *neu* o *HER2* codifica por una proteína de 185 KDa que es un receptor con actividad tirosina quinasa (p-185) y es un miembro de la familia de los receptores de factores de crecimiento epidérmico. *ErbB2* no presenta ningún ligando directo, sino que se activa por heterodimerización con otros tipos de receptores, o homodimerizando consigo mismo cuando está sobreexpresado. Cuando un ligando se une a este complejo, el receptor *HER2* transmite señales de crecimiento del exterior de la célula al núcleo regulando aspectos del crecimiento y división celular. Se sobreexpresa en la mayoría de PDACs.

Genes supresores de tumores. Son genes que controlan la proliferación celular, frenando el paso de G1 a S. Cuando sufren mutaciones, se produce pérdida de su acción inhibitoria y por tanto regulación anormal del crecimiento. En PDAC destacan los siguientes:

p16 juega un papel fundamental en el punto de control G1 del ciclo celular. El producto del gen *INK4A*, p16 (*INK4A*), se une a la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (*CDK4/6*) y evita la formación del complejo activo ciclina D-*CDK4/6*, que media la fosforilación de la proteína del retinoblastoma, pRb. Cuando pRb está fosforilada libera factores de transcripción como E2F que inducen la expresión de genes necesarios para la síntesis de DNA, y la célula entra en la fase S. La acción de p16 es pues la de frenar el inicio del ciclo celular. p16 se encuentra inactivado en el 80-90% de PDACs.

p53 interviene en el control del ciclo celular parándolo en G1, a través de p21, y en la inducción de apoptosis, como respuesta al daño celular. Aparece inactivado en más del 50% de PDACs. Su inactivación se produce en etapas finales de la tumorigénesis.

p21. p21 se induce por p53 y su función es la de inhibir *CDK2*, que al final de G1 puede fosforilar la pRb. Está inactivado en el 30-60% de los cánceres de páncreas.

SMAD4/DPC4. Está involucrado en la señalización de los miembros de la superfamilia de citoquinas TGFb (*transforming growth factor x*). Smad 4 aparece inactivado en el 50% de PDACs. La pérdida de su función conduce a la parada del ciclo celular y a la migración - ambos efectos inducidos por TGFb-, aunque no conduce a la transición epitelio-mesénquima inducida por TGFb; lo que en conjunto confiere a la célula mayor capacidad migratoria e invasiva. La pérdida de la función de Smad 4 elimina alguna de las funciones supresoras de tumor mediadas por TGFb, mientras que mantiene alguna de las funciones promotoras de tumor mediadas por TGFb. Su inactivación se produce en etapas avanzadas de la formación del tumor.

Genes involucrados en desarrollo:

La reactivación del gen *Notch* promueve la vascularización, mientras que la del *Hedgehog* está relacionada con las células madre tumorales (cancer stem cells).

Genes de mantenimiento del genoma:

BRCA2: Pertenece a una familia de genes que codifican proteínas de reparación del DNA. Está mutado en menos de un 10% de PDACs. Sin embargo estas mutaciones hereditarias están asociadas a un mayor riesgo de sufrir PDAC. Detectar su alteración es importante ya que estos tumores son más sensibles a algunos agentes quimioterapéuticos (los que causan uniones cruzadas en el DNA-*DNA crosslinks*-).

Acortamiento de telómeros, efecto que se produce en las primeras etapas del desarrollo del PDAC. Este acortamiento se cree que es una de las principales causas que genera las pérdidas de genes supresores de tumores y las ganancias de oncogenes.

Los factores de crecimiento y sus receptores son un grupo de moléculas que transmiten señales entre células y funcionan como inductores o inhibidores de la división celular, diferenciación y migración. Diversos factores de crecimiento y sus receptores actúan en la regulación del PDAC y pueden estar relacionados con la agresividad del cáncer. La sobreexpresión de factores como EGF (*Epidermal Growth Factor*), TGF α (*Transforming Growth Factor alpha*), IGF (*Insulin-like Growth Factor*) o VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) y la alteración de factores inhibidores del crecimiento lleva a la evasión de la apoptosis, inducción del crecimiento, angiogénesis y metástasis.

Implicaciones diagnósticas/terapéuticas

Teniendo en cuenta las alteraciones genéticas y moleculares del PDAC, muchos de los genes y proteínas alteradas se han estudiado como dianas terapéuticas y/o como posibles marcadores del PDAC.

A modo de ejemplo se comentan brevemente algunos casos:

En el caso de K-ras (que se encuentra mutado en más del 75-90% de los PDACs), una de las aproximaciones terapéuticas ha sido bloquear la síntesis de la proteína ras utilizando inhibidores de la farnesiltransferasa:

Ello se basa en el hecho que la farnesilación del extremo C-terminal de la proteína Ras (que es una modificación post-traducciona que tiene lugar sobre la misma) es mediada por la acción de proteína farnesiltransferasa y es necesaria para que ras se una a la membrana celular. En este sentido la farnesiltransferasa puede considerarse una diana terapéutica y se han ensayado diferentes inhibidores de la misma, aunque no han pasado con éxito los ensayos clínicos de fase III.

Por otro lado, las mutaciones de K-ras son fáciles de detectar en fluidos biológicos como jugo pancreático o plasma, por lo que se pensó como un posible candidato a un test de *screening* para el PDAC, ya que a menudo dichas mutaciones aparecen en lesiones benignas del páncreas. Ensayos de detección de K-ras mutado en jugo pancreático en pacientes con PDAC y con pancreatitis crónica mostraron una elevada sensibilidad y especificidad para identificar PDAC (Shi et al., 2004),

aunque otros estudios cuestionaron la elevada sensibilidad, por lo que de momento no se utiliza en la práctica clínica. La detección de las mutaciones de K-ras en DNA circulante en plasma es indicativa de pacientes con metástasis, no siendo útil como marcador de diagnóstico precoz.

Otra de las aproximaciones terapéuticas basadas en las alteraciones moleculares antes comentadas, consiste en bloquear la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ya que los principales ligandos de este receptor, el EGF y el TGF- α se encuentran sobreexpresados en PDAC. La unión de estos ligandos al receptor provocan la homo- o hetero-dimerización del mismo y posterior fosforilación de sus residuos de tirosina intracelulares, que actuarán de sitios de anclaje para mediadores intracelulares, los cuales activarán rutas de señalización conducentes a la proliferación celular. Uno de los potenciales inhibidores de esta vía es el Erlotinib o Tarceva, que inhibe la actividad tirosina quinasa del receptor. La combinación de Erlotinib con gemcitabina (quimioterapéutico estándar en los tratamientos habituales de PDAC) aumentó ligeramente la supervivencia de los pacientes con PDAC; aunque su uso está restringido a pacientes con metástasis.

3. Características distintivas del adenocarcinoma pancreático (PDAC):

Algunas de las características distintivas del PDAC respecto a otros carcinomas son su elevada respuesta desmoplástica, elevado componente inflamatorio y su glicosilación alterada.

3.1. Elevada respuesta desmoplástica

En PDAC se induce una reacción desmoplástica que consiste en un estroma rico en componentes de matriz extracelular y que contiene diferentes tipos celulares que secretan mayoritariamente componentes de matriz extracelular y citoquinas proinflamatorias.

A destacar la presencia de fibroblastos activados que secretan colágeno; de células estrelladas pancreáticas, que producen y depositan fibronectina y colágenos tipos I y III; y de células del sistema inmune como macrófagos que producen citoquinas y quimioquinas, que actúan como mitógenos para los fibroblastos y las células estrelladas pancreáticas. Asimismo las células tumorales producen también colágeno y secretan metaloproteasas de la matriz extracelular (MMPs) y sus inhibidores, contribuyendo a la remodelación del estroma. También producen citoquinas proinflamatorias interaccionando con células inflamatorias del sistema inmune.

En este contexto se crea un microambiente único donde hay una comunicación entre las células tumorales y los diversos componentes del estroma. Se activan vías paracrinas y autocrinas que promueven el crecimiento de las células del tumor, su capacidad invasiva y metastática así como la angiogénesis.

Por ejemplo, los factores de crecimiento y las metaloproteasas de matriz extracelular (MMPs) secretados por las células tumorales sirven para estimular la angiogénesis la proliferación de fibroblastos y el reclutamiento de las células inflamatorias del sistema inmune. Estos factores de crecimiento pueden quedar retenidos y almacenados en el estroma y las MMPs pueden liberarlos promoviendo la proliferación e invasión de las células tumorales, a modo de un bucle paracrina que se retroalimenta. También se dan interacciones paracrinas entre los constituyentes del estroma que amplifican estas señales y promueven el crecimiento del tumor.

Implicaciones diagnósticas/terapéuticas

Esta particularidad del PDAC se ha aprovechado para desarrollar estrategias tanto terapéuticas como diagnósticas. En el primer caso se han ensayado inhibidores de las MMPs como el marimastat, aunque no han superado con éxito los ensayos clínicos.

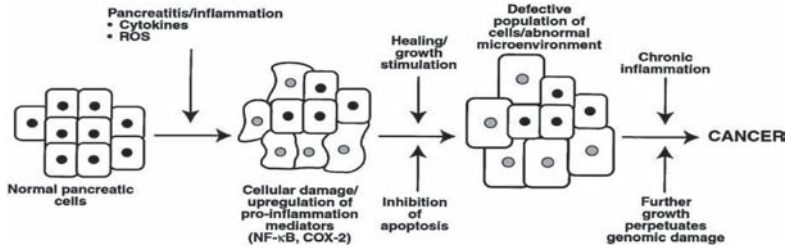
Recientemente se ha descrito un aumento de los niveles de colágeno de tipo IV (abundante en tejido desmoplástico) en plasma de pacientes con PDAC en comparación con controles (enfermedades no malignas). Asimismo los niveles de colágeno IV en los pacientes operados correlacionó con su pronóstico y supervivencia (Ohlund *et al.*, 2009). Estos estudios se han hecho con un bajo número de pacientes y se necesitan cohortes superiores para su validación.

3.2. Elevado componente inflamatorio

Durante muchos años se ha intuido la posible relación entre inflamación y desarrollo de cáncer; ya en 1863 Rudolf Virchow encontró leucocitos en tejido neoplásico sugiriendo que esto reflejaba el desarrollo del cáncer en sitios de inflamación crónica.

La inflamación crónica, con la consiguiente liberación de citoquinas y especies de oxígeno reactivas -ROS-, produce daño en las células del estroma, como daño en el DNA, que puede provocar mutaciones en los genes relacionados con el cáncer. Posteriormente, durante el proceso de curación del daño celular, las células dañadas están expuestas a factores de crecimiento. Al combinarse daño celular y proliferación se genera un microambiente que puede favorecer la expansión clonal de células transformadas lo que lleva al desarrollo celular maligno (Farrow and Evers 2002).

Pancreatic Cancer: Inflammation and the Landscape Theory



Cáncer de páncreas: Inflamación y la teoría “landscape”

(Adaptado de Farrow and Evers 2002)

Es probable, que los mediadores de la inflamación que se liberan en la pancreatitis crónica, produzcan cambios que finalmente lleguen a producir cáncer de páncreas. De hecho, pacientes con pancreatitis crónica tienen una probabilidad superior de desarrollar cáncer de páncreas, por lo que la inflamación crónica se considera un factor que predispone para el desarrollo del PDAC.

El estroma asociado a la reacción desmoplástica en cáncer de páncreas también se encuentra en la pancreatitis crónica. Este estroma fibrótico está formado por los mismos tipos celulares en cáncer de páncreas y pancreatitis crónica por lo que pueden ser el origen de citoquinas y factores de crecimiento que promuevan el desarrollo y progresión desde pancreatitis crónica hasta cáncer de páncreas.

La inflamación pancreática se asocia con la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), liberación de citoquinas, como TNF α (*Tumour Necrosis Factor alpha*), interleuquina 6 (IL-6), interferón- γ y especialmente interleuquina 8 (IL-8), y desregulación de factores de transcripción pro-inflamatorios como el Factor nuclear κ B (NF- κ B). Estos mediadores pueden producir daño genético, proliferación celular e inhibición de la apoptosis en células del páncreas (Farrows and Evers 2002). Además también se liberan factores angiogénicos como VEGF tanto por parte de las células tumorales como por parte de las del estroma. La expresión de VEGF ocurre en el 90% de los PDACs y se correlaciona con la densidad microvascular y cuando sus niveles son moderados-altos con la menor supervivencia de los pacientes.

La expresión de COX-2, que es un enzima involucrado en la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, (al igual que su homólogo COX-1), se induce por factores de crecimiento, citoquinas y factores promotores de tumor. Se encuentra sobre regulado en una amplia mayoría de PDACs (44-90%) y contribuye al crecimiento del tumor.

Implicaciones diagnósticas/terapéuticas

Algunos de los componentes de la inflamación asociada al PDAC se han estudiado para desarrollar nuevos agentes terapéuticos y/o estrategias diagnósticas.

Por ejemplo, y dada la importancia del VEGF en la angiogénesis (generación de nuevos vasos sanguíneos) y por tanto en el crecimiento tumoral, se ha evaluado la acción de agentes que bloqueen su acción como posibles terapéuticos. Sin embargo, los ensayos con anticuerpos monoclonales anti-VEGF como el Bevacizumab (Avastin), ya sea solos o en combinación con otros tratamientos, todavía no han superado las fases clínicas pertinentes.

Los inhibidores de COX-2 también se están evaluando como posibles terapéuticos, en combinación con otros tratamientos, aunque por el momento no han llegado a la clínica.

Asimismo se han estudiado los niveles en plasma de VEGF y se ha descrito que se encuentran aumentados en pacientes con PDAC, siendo mayores en aquellos con metástasis a distancia. Es por ello que se considera un factor de pronóstico independiente asociado con el tiempo promedio de supervivencia (Kobayashi *et al.*, 2005).

Los niveles de diversas citoquinas inflamatorias en suero también se han evaluado en pacientes con PDAC y con pancreatitis crónica, encontrándose muchas de ellas también elevadas en este segundo grupo (Zeh *et al.*, 2005).

3.3. Glicosilación alterada

La glicosilación alterada es una de las características del PDAC. La expresión de los antígenos sialil-Lewis^a (SLe^a) y sialil-Lewis^x (SLe^x) se encuentra incrementada en la superficie de glicoproteínas o glicoesfingolípidos de las células de PDAC (Hosono *et al.*, 1998, Mas *et al.*, 1998, Peracaula *et al.*, 2003, 2005) y la expresión de estos ligandos presenta una correlación negativa con la supervivencia del paciente (Kannagi *et al.*, 2004, Varki 2007). Estos antígenos glucídicos, ligandos de interacción específicos para la molécula de adhesión E-Selectina, se encuentran involucrados en la extravasación de las células tumorales y por tanto contribuyen a la metástasis hematogénica (Kannagi *et al.*, 2004).

El suero de pacientes de PDAC, pero no el de sujetos sanos, es capaz de inhibir la unión de las células tumorales pancreáticas a la E-Selectina (Sawada *et al.*, 1994), hecho que indica una sobreexpresión de los antígenos sialidados SLe^x y SLe^a en las glicoproteínas séricas de pacientes de PDAC. Estos datos sugieren que las proteínas séricas secretadas por el tumor y que presentan SLe^x o glicanos aberrantes pueden utilizarse como marcadores tumorales para el PDAC. De hecho, se ha descrito un incremento en la fucosilación y la sialilación de algunas proteínas séricas en pacientes de PDAC al compararlas con las de individuos sanos y pacientes con pancreatitis crónica, utilizando microarrays de captura de

glicoproteínas y detección de su glicosilación mediante múltiples lectinas (Li *et al.*, 2009 y Zhao *et al.*, 2007)

En las últimas etapas de la ruta biosintética de SLe^a y SLe^x varias glicosiltransferasas (alfa2,3-sialiltransferasas y alfa 3/4-fucosiltransferasas) compiten por transferir el ácido siálico y la fucosa respectivamente a los monosacáridos terminales de cadenas glucídicas precursoras de Tipo I (Gal(β1-3)GlcNAc) y de Tipo II (Gal(β1-4)GlcNAc) (Harduin-Lepers *et al.*, 2001). Las fucosiltransferasas se consideran enzimas clave en la progresión tumoral del PaC, tal y como demuestran los estudios que analizan el papel de las fucosiltransferasas en la regulación de la biosíntesis de los antígenos Lewis en líneas de cáncer de páncreas (Aubert *et al.*, 2000, Mas *et al.*, 1998). Sin embargo, no se ha prestado la suficiente atención al papel que desempeñan las alfa2-3-sialiltransferasas (ST3) en la regulación de este proceso, así como su posible implicación en la progresión tumoral.

Nuestro grupo ha descrito que la actividad de la alfa-2,3-sialiltransferasa ST3Gal III y de la ST3Gal IV correlacionan con la expresión de los antígenos Lewis en células de adenocarcinoma pancreático, sugiriendo un papel clave de estas enzimas en la progresión tumoral (Peracaula *et al.*, 2005). Recientemente, hemos investigado el papel que desempeña ST3Gal III en las capacidades adhesivas, migratorias y metastáticas de las células de adenocarcinoma pancreático (Perez-Garay *et al.*, 2010).

Para ello se trabajó con dos líneas celulares de adenocarcinoma pancreático, Capan-1 y MDA-Panc-28, que poseen distintos niveles de expresión de los antígenos Lewis. Ambas líneas se transfectaron con los genes que codifican para ST3Gal III y se eligieron dos transfectantes para cada línea celular. Las líneas de adenocarcinoma pancreático Capan-1 y MDA-Panc-28 que sobreexpresan ST3Gal III muestran asimismo un incremento en la expresión de SLe^x. La capacidad de los transfectantes de unirse a la E-Selectina es proporcional a los niveles de expresión de SLe^x en membrana, y la migración celular correlaciona positivamente con los niveles de ST3Gal III y SLe^x. Además, la inyección intraesplénica en ratones atímicos muestra una disminución en la supervivencia y una mayor formación de metástasis para las células que sobreexpresan ST3Gal III al compararlas con las células control. En resumen, la sobreexpresión de ST3Gal III en estas líneas celulares de adenocarcinoma pancreático subraya el papel de este enzima y su producto (SLe^x) en los pasos clave de la progresión tumoral, como son la adhesión, la migración y la formación de metástasis.

Implicaciones diagnósticas/terapéuticas

Se está estudiando la expresión en suero de antígenos glucídicos tipo sialil-Lewis en glicoconjugados (especialmente glicoproteínas) para definir su posible utilidad

diagnóstica.

De hecho, el marcador más utilizado en la práctica clínica es el CA19.9, que corresponde al antígeno glucídico sialil-Lewis a. Aun siendo el marcador de elección en el cáncer de páncreas, su sensibilidad y especificidad son limitadas, ya que sus valores son normales en estadios iniciales del cáncer y puede presentar valores elevados en otros cánceres gastrointestinales y en patologías no malignas como colangitis y pancreatitis crónica. Es por ello que no se puede usar como un test independiente para el diagnóstico, pero sí es útil para seguimiento y pronóstico (Magnani 2004), ya que niveles en ascenso indican progreso de la enfermedad, mientras que niveles estabilizados o en descenso indican estabilidad del tumor, ausencia de recurrencias y mejor pronóstico.

Nuestro grupo ha investigado la glicosilación alterada de la ribonucleasa pancreática humana (RNasa 1) sérica y de las proteínas de fase aguda (APP): alfa-1-glicoproteína ácida, haptoglobina, alfa-1-antitripsina, fetuina y transferrina, procedentes de sueros de pacientes con PDAC, y la ha comparado con la de pacientes con CP y controles sanos, para determinar su posible utilidad como marcador del adenocarcinoma pancreático.

Las APP presentaron un incremento en la fucosilación externa (que da lugar a SLe^x) y de la ramificación (en CP y pacientes con PDAC en un estadio avanzado, sugiriendo que estos cambios están ligados a la inflamación (Sarrats et al., 2010, Peracaula et al., 2010). Sin embargo, tanto para RNasa 1 como para APP se detectó un incremento en la fucosilación interna de los *N*-glicanos (fucosilación *core*) en los pacientes de cáncer avanzado, hecho que indica que las glicofomas que presentan fucosilación *core* estarían asociadas al tumor y podrían ser útiles como marcadores (Barrabés et al., 2007; Sarrats et al., 2010). Estos resultados deben ser investigados en un grupo mayor de pacientes para definir su posible utilidad clínica.

Sumario:

Se conocen las principales alteraciones genéticas y moleculares que tienen lugar a lo largo de las etapas de progresión del adenocarcinoma pancreático así como algunas de sus características más distintivas como la elevada reacción desmoplástica, el elevado componente inflamatorio y su glicosilación alterada. Este conocimiento se está traduciendo en el hecho que los genes y/o proteínas asociados a estos procesos están siendo investigados como nuevas dianas terapéuticas y/o prometedoras herramientas para el diagnóstico del PDAC.

Agradecimientos:

Agradezco el soporte de todos los miembros del grupo de Bioquímica del Cáncer de la Universidad de Girona, especialmente los involucrados directamente con la línea de investigación de Glicobiología y Cáncer. Agradecer también la

financiación por parte del Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto BIO2007-61327) y de la Fundación La Marató de TV3 (proyecto 2005-050932).

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Aubert M, Panicot L, Crotte C, Gibier P, Lombardo D, Sadoulet MO and Mas E. Restoration of alpha(1,2) fucosyltransferase activity decreases adhesive and metastatic properties of human pancreatic cancer cells. *Cancer Res.* 2000, 60: 1449-1456.
- 2 Barrabés S, Pagès-Pons L, Radcliffe CM, Tabarés G, Fort E, Royle L, Harvey DJ, Moenner M, Dwek RA, Rudd PM, De Llorens R, Peracaula R. Glycosylation of serum ribonuclease 1 indicates a major endothelial origin and reveals an increase in core fucosylation in pancreatic cancer. *Glycobiology.* 2007;17: 388-400.
- 3 Chu GC, Kimmelman AC, Hezel AF, DePinho RA. Stromal biology of pancreatic cancer. *J Cell Biochem.* 2007;101:887-907.
- 4 Farrow B, Evers BM. Inflammation and the development of pancreatic cancer. *Surg Oncol.* 2002;10: 153-69.
- 5 Ghaneh P, Costello E, Neoptolemos JP. Biology and management of pancreatic cancer. *Gut.* 2007; 56:1 134-52.
- 6 Grote, T, Logsdon, CD., Progress on molecular markers of pancreatic cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2007, 23: 508-514.
- 7 Harduin-Lepers A, Vallejo-Ruiz V, Krzewinski-Recchi MA, Samyn-Petit B, Julien S and Delannoy P. The human sialyltransferase family. *Biochimie* 2001, 83: 727-737.
- 8 Hernández-Muñoz I, Skoudy A, Real FX, Navarro P. Pancreatic ductal adenocarcinoma: cellular origin, signaling pathways and stroma contribution. *Pancreatol.* 2008; 8:462-9.
- 8 Hosono J, Narita T, Kimura N, Sato M, Nakashio T, Kasai Y, Nonami T, Nakao A, Takagi H, Kannagi R. Involvement of adhesion molecules in metastasis of SW1990, human pancreatic cancer cells. *J Surg Oncol.* 1998; 67: 77-84.
- 10 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009, 59: 225-49.
- 11 Kannagi, R., Izawa, M., Koike, T., Miyazaki, K. & Kimura, N. Carbohydrate-mediated cell adhesion in cancer metastasis and angiogenesis. *Cancer Sci.* 2004, 95: 377-384.
- 12 Kobayashi A, Yamaguchi T, Ishihara T, Ohshima T, Baba T, Shirai Y, Tadenuma H, Nakamura K, Saisho H. Usefulness of plasma vascular endothelial growth factor in the diagnosis of pancreatic carcinoma: differential diagnosis, tumor progression, and patient survival; *Pancreas.* 2005, 31: 74-8.
- 13 Li, C., Simeone, D. M., Brenner, D. E., Anderson, M. A., et al., Pancreatic cancer serum detection using a lectin/glyco-antibody array method. *J Proteome Res* 2009, 8: 483-492.
- 14 Magnani JL. The discovery, biology, and drug development of sialyl Lea and sialyl Lex. *Arch Biochem Biophys.* 2004; 426:122-31.
- 15 Maitra A, Kern SE, Hruban RH. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006, 20: 211-26.
- 16 Mas E, Pasqualini E, Caillol N, El Battari A, Crotte C, Lombardo D, Sadoulet MO. Fucosyltransferase activities in human pancreatic tissue: comparative study between cancer tissues and established tumoral cell lines. *Glycobiology* 1998; 8: 605-13.
- 17 Misek, D. E., Patwa, T. H., Lubman, D. M., Simeone, D. M., Early detection and biomarkers in pancreatic cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007, 5: 1034-1041.
- 18 Ohlund D, Lundin C, Ardnor B, Oman M, Naredi P, Sund M. Type IV collagen is a tumour stroma-derived biomarker for pancreas cancer. *Br J Cancer.* 2009;101: 91-7.
- 19 Peracaula R, Royle L, Tabares G, Mallorqui-Fernández G, Barrabés S, Harvey DJ, Dwek RA, Rudd PM, de Llorens R. Glycosylation of human pancreatic ribonuclease: differences between normal and tumor states. *Glycobiology.* 2003;13: 227-44.
- 20 Peracaula R, Tabarés G, López-Ferrer A, Brossmer R, de Bolós C, de Llorens R. Role of sialyltransferases involved in the biosynthesis of Lewis antigens in human pancreatic tumour

- cells. *Glycoconj J.* 2005; 22: 135-44.
- 21 Peracaula, R., Sarrats, A. Rudd, PM., Liver proteins as sensor of human malignancies and inflammation. *Proteomics Proteomics Clin. Appl.* 2010 (In press)
 - 22 Perez-Garay, M., Arteta, B., Pagès, L., de Llorens, R., de Bolós C., Vidal-Vanaclocha, F., Peracaula, R., Alpha2,3-sialyltransferase ST3Gal III modulates pancreatic cancer cell motility and E-selectin adhesion in vitro and enhances its metastatic potential in vivo. *Glycobiology* 2010 (submitted)
 - 23 Real FX. A “catastrophic hypothesis” for pancreas cancer progression. *Gastroenterology* 2003 124: 1958-1964.
 - 24 Sarrats, A., Saldova, R., Pla, E., Harvey, D., Struwe, WB., De Llorens, R., Rudd, PM., Peracaula, R. Glycosylation of liver acute-phase proteins in pancreatic cancer and chronic pancreatitis, *Proteomics Clin. Appl.* 2010, 4: 1-17.
 - 25 Sawada, T., Ho, J. J., Chung, Y. S., Sowa, M., Kim, Y. S., E-selectin binding by pancreatic tumor cells is inhibited by cancer sera. *Int J Cancer* 1994, 57: 901-907.
 - 26 Sund M, Kalluri R. Tumor stroma derived biomarkers in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2009, 28: 177-83.
 - 27 Ujiki MB, Talamonti MS. Surgical management of pancreatic cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2005, 15: 218-25.
 - 28 Varki, A., Kannagi, R., Bryan, P. T., in: Varki, A., Cummings, R.D, Esko, J.D. (Eds.) *Glycosylation Changes in Cancer in Essentials of Glycobiology* (2nd Edition), Cold Spring Harbour Laboratory press, New York 2008, pp. 617-632.
 - 29 Zeh HJ, Winikoff S, Landsittel DP, Gorelik E, et al., Multianalyte profiling of serum cytokines for detection of pancreatic cancer. *Cancer Biomark.* 2005, 1: 259-69.
 - 30 Zhao J, Patwa TH, Qiu W, Shedden K, et al., Glycoprotein microarrays with multi-lectin detection: unique lectin binding patterns as a tool for classifying normal, chronic pancreatitis and pancreatic cancer sera. *J Proteome Res* 2007, 6:1864-74.

Capítulo 4

4 BASES GENÉTICAS DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Dr. Antonio Fernández Aramburo (Jefe Sección Oncología Médica CHUA),
Dr. José Luis Sánchez Sánchez (MIR Oncología Médica CHUA)
Dr. José M^a García Bueno (Oncólogo de la Sección Oncología medica del CHUA)

El cáncer de páncreas es, como todas las neoplasias, una enfermedad genética, causada por la acumulación, durante el desarrollo tumoral, de diversas mutaciones en el ADN, que pueden ser de línea germinal o, más frecuentemente, somáticas (adquiridas) (1). Estas mutaciones pueden estar relacionadas con diversas categorías de genes: oncogenes, genes supresores de tumores, o genes reparadores del ADN o tisulares. Además, pueden coexistir alteraciones cromosómicas (pérdida o ganancia de alelos en varios cromosomas, o de regiones definidas dentro de los mismos), cambios epigenéticos y alteraciones en la expresión de diversos genes, que pueden afectar a diversos factores de crecimiento y sus receptores, a factores angiogénicos y a moléculas de adhesión y de la matriz extracelular. Todas estas anomalías alteran diversos mecanismos celulares de regulación, y son finalmente responsables de los procesos de crecimiento tumoral, invasión y metástasis (1-4). En el presente capítulo se analizarán las bases genéticas del adenocarcinoma de páncreas.

EL CICLO CELULAR

Las células eucariotas se dividen en respuesta a señales inductoras de diverso tipo, entre las que encontramos los factores de crecimiento. También detienen su división en respuesta a diversos factores inhibidores que, a su vez, actúan a través de diversas vías de señalización.

El ciclo de división celular (figura 1) se ha separado en cuatro fases, siendo las más caracterizadas la *fase S*, o de síntesis, en la que se duplica el material genético, y la *fase M*, o de mitosis, en la que se produce la separación del mismo, asegurando que cada célula hija reciba un juego de cromosomas. Las fases G1 (que precede a la de síntesis) y G2 (tras la fase S, y precediendo a la mitosis), tradicionalmente consideradas silentes, son realmente periodos de gran actividad, en los que se realizan importantes funciones reguladoras del ciclo celular.

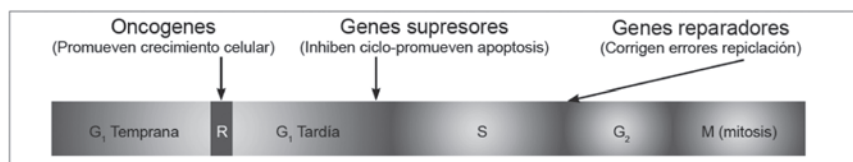


Figura 1. Función normal de genes relacionados con cáncer y ciclo celular.

CONTROL DEL CICLO CELULAR

En la regulación del ciclo celular juegan un papel fundamental las quinasas ciclina-dependientes (*cyclin-dependent kinases*, o CDK), unas protein-quinasas con escasa actividad enzimática intrínseca, que necesitan, para ejercer su función catalítica, de la unión de una subunidad activadora, la ciclina (6). Estas ciclinas se denominan así porque alternan periodos de acumulación y desaparición, que son precisamente los que determinan los intervalos funcionantes de las CDK a las que se unen. Un segundo mecanismo de regulación consiste en la exigencia de una fosforilación para que el complejo CDK-ciclina se active. Finalmente, esos complejos CDK-ciclina pueden inactivarse mediante fosforilación adicional, o a través de su unión con una proteína inhibidora de CDK (CKI).

Más allá de la mitad de G₁, diversas ciclinas tipo D (D1, D2, D3) activan CDK 4 y CDK6 para fosforilar al inhibidor del ciclo celular pRb (proteína del retinoblastoma) y las proteínas relacionadas p107 y p130, inactivándolos, liberando así el freno que permite la progresión hacia la fase S. Las ciclinas E1 y E2 se acumulan al final de G₁, y su unión con CDK2 acelera la entrada en la fase S (figura 2). Esa CDK2, activada por las ciclinas tipo E y por ciclina A, promueve

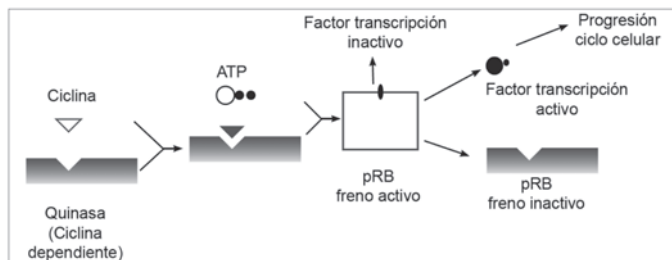


Figura 2. Regulación del ciclo celular.

el avance hasta el final de G2, cuando la ciclina B, uniéndose a CDK1, promueve la entrada en la mitosis (6-8).

Hay diversos puntos de control en el ciclo celular. Hacia la mitad de G1 se encuentra el punto de restricción R, en el que juega un papel fundamental pRb, y que es donde se define si se continúa el ciclo, progresando hasta la fase S, o se detiene en G1. Por otra parte, puesto que los daños en el ADN pueden ser perjudiciales en su duplicación en la fase S y en la mitosis, se han desarrollado puntos de control (*checkpoints*), para poder demorar la progresión del ciclo celular hasta completar la reparación del ADN.

Un regulador esencial de esos puntos de control es p53, originada a partir del gen TP53, perteneciente a la categoría de genes supresores tumorales. En las células con severo daño del ADN, peligroso para la descendencia, la p53 se encarga de la muerte celular programada o apoptosis. En respuesta a las alteraciones del ADN, se activa y estabiliza, con aumento de sus niveles, actuando como factor de transcripción, aumentando los niveles de otras proteínas reguladoras (p21, p16, p27) que actúan como inhibidores de quinasas (CKIs), bloqueando la actividad de los complejos de ciclinas con CDK2, CDK4 y CDK6 e impidiendo la progresión a través de G1 hasta la fase S (figura 3) (9).

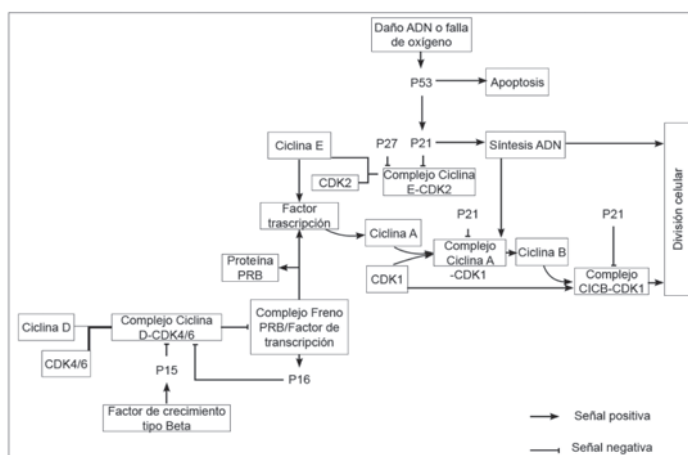


Figura 3. Interacciones moleculares del ciclo celular.

BASES GENÉTICAS DE LA CARCINOGENÉISIS

Las mutaciones que se presentan hasta la fase de cigoto se denominan *mutaciones en línea germinal*. El defecto puede ser heredado, o haberse presentado de forma espontánea en el espermatozoide, óvulo o cigoto, y entonces no encontraríamos antecedente familiar previo, pero sí podría afectar a la futura descendencia. Estas mutaciones están en la base del cáncer hereditario. Se denominan *somáticas* las mutaciones espontáneas que se presentan, en células ya

diferenciadas, durante el desarrollo. La mayoría de las neoplasias malignas esporádicas resultan de la acumulación de varias de estas mutaciones en una célula. Los genes comúnmente mutados en el cáncer humano se clasifican en tres tipos: oncogenes, genes supresores de tumores o genes reparadores (figura 1)

- a. **Oncogenes.** Los protooncogenes son genes que, en condiciones normales, codifican proteínas que promueven la división o el crecimiento celular. Su alteración por mutaciones (también por amplificación, u otros mecanismos) puede ocasionar proliferación celular incontrolada, favoreciendo el desarrollo tumoral. El patrón de herencia de sus mutaciones suele ser dominante. En la actualidad existe un número creciente de oncogenes identificados con potencial implicación en el cáncer de páncreas (1,8).
- b. **Genes supresores de tumores.** Son genes que generalmente codifican reguladores negativos del crecimiento y proliferación celular, protegiendo a las células de la proliferación incontrolada. Su inactivación puede promover el crecimiento tumoral. Sus mutaciones suelen ser de herencia recesiva, por lo que las dos copias deben estar alteradas para que haya pérdida de la función. El proceso tendría lugar en dos pasos: la mutación en uno de los alelos permanecería silente desde el punto de vista fenotípico hasta que se alterase el segundo alelo, cuando sobreviene la pérdida definitiva de la función (figura 4). Existen diferentes mecanismos de inactivación de estos genes: mutaciones intragénicas en un alelo y pérdida del segundo alelo (*loss of heterozygosity*, LOH), delección de ambos alelos (delección homocigota) o cambios epigenéticos, como la hipermetilación del promotor, que actúan silenciando la expresión genética (1,8).

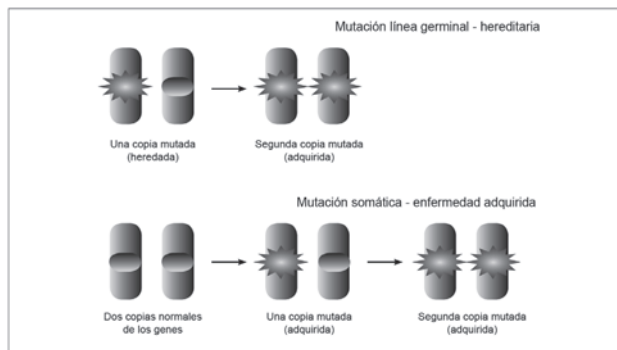


Figura 4. Pérdida de función de genes supresores.

- c. **Genes reparadores de ADN.** Denominados en inglés *DNA mismatch repair*, o *MMR*, regulan las enzimas que monitorizan el ADN formado y corrigen errores de replicación. Las mutaciones que afectan a las dos copias del gen hacen acumulan errores en el ADN, errores que cuando afectan a genes regu-

ladores del crecimiento celular pueden originar cáncer.

LESIONES PRECURSORAS DEL CÁNCER PANCREÁTICO

En el año 1999 se unificó la clasificación de las lesiones precursoras del cáncer pancreático, denominadas como neoplasias intraepiteliales pancreáticas (PanINs). La clasificación considera cuatro grupos, que reflejan los cambios histológicos progresivos desde el epitelio normal hasta el adenocarcinoma. PanIN1 se corresponde con la hiperplasia ductal, no papilar (1A) y papilar (1B), y se caracteriza por la ausencia de atipia. En la PanIN2, además de elementos papilares, se evidencian atipias nucleares, con infrecuentes mitosis. En la PanIN3, también denominada carcinoma in situ, hay pérdida de la polaridad, atípias nucleares y mitosis frecuentes (figura 5) (1,2).

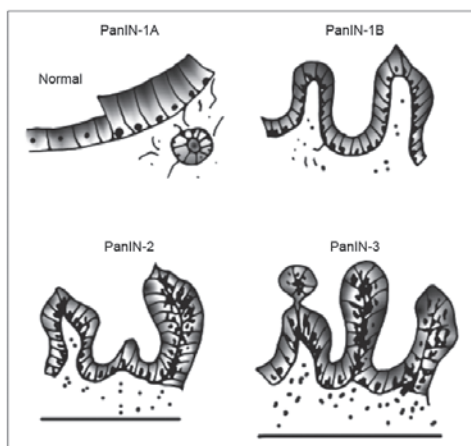


Figura 5. Lesiones precursoras del cáncer pancreático.

Está ampliamente aceptado que estas PanINs constituyen la lesión precursora inicial del cáncer de páncreas. Cada estadio asocia una acumulación progresiva de alteraciones genéticas, de línea germinal o somáticas, que afectan a oncogenes y genes supresores. El conjunto de estos cambios acumulados es el responsable final del crecimiento tumoral incontrolado, la invasión y la metástasis.

Las alteraciones que encontramos con más frecuencia en cáncer de páncreas son las anomalías de los telómeros y signos de inestabilidad cromosómica, con aneuploidía, y ganancias o deleciones de cromosomas completos o de regiones de los mismos. Entre las mutaciones, destacan por su frecuencia la de K-Ras (90-100%), p16 (90-95%), TP53 (50-85%), DPC4/SMAD4 (50%) y BRCA2 (10%). La progresión del tumor requeriría, al menos, la alteración del oncogen K-Ras, en combinación con el gen supresor INK4a (p16), que junto a TP53 estaría frenando la progresión de PanIN a adenocarcinoma (7).

PROTOONCOGENES EN CÁNCER PANCREÁTICO

K-Ras

K-Ras (abreviatura de *Kirsten Rat Sarcoma virus oncogen*) es un proto-oncogén perteneciente a la familia Ras y localizado en el cromosoma 12p12.1. Normalmente actúa como mediador de la transducción de diversas señales, incluidas las procedentes de los receptores de factores de crecimiento. Las formas mutadas permanecen siempre en su forma activa, favoreciendo la proliferación celular. Se encuentra mutado en la inmensa mayoría de carcinomas ductales pancreáticos, aunque no parece que se encuentre entre las alteraciones genéticas más precoces del este tumor (10). Desde el punto de vista clínico esta mutación ha sido relacionada con peor supervivencia (1).

Notch-1 y Hedgehog

En los mamíferos existe una familia de proteínas de señal secretora denominada Hedgehog. Otra vía es la de Notch-1, protooncogén localizado en 9q34.3. Ambas tienen funciones importantes para la regulación del crecimiento y el desarrollo durante la vida embrionaria. En etapas posteriores, Hedgehog se mantiene inhibida por una proteína supresora de tumor denominada *Patched (PTC)*, mientras que Notch-1 interviene en la regulación del balance entre la proliferación, la diferenciación y la apoptosis (1).

La desregulación/activación de estas vías y sus genes relacionados puede encontrarse tanto en fases tempranas como avanzadas de cáncer de páncreas. Pueden relacionarse con la inducción de actividad de NF-KB, presente en la mayoría de los tumores de pancreáticos. Adicionalmente, la vía del Notch regula la neovascularización en el cáncer de páncreas (4). Es probable que exista una comunicación entre las vías del K-RAS activado y las vías de señal Sonic (Shh) de Hedgehog, cuyos errores conducirían a la formación de un tumor indiferenciado de características mesenquimales (7).

GENES SUPRESORES DE TUMORES EN CÁNCER DE PÁNCREAS

p16 / INK4

El gen p16 (también conocido como INK4, o CDKN2A) es un gen supresor de tumor, localizado en el cromosoma 9p21. Su proteína es un inhibidor de CDK4 y CDK6 que, impidiendo la fosforilación de pRb, ejerce un papel fundamental en el punto de control del ciclo celular en G1. Encontramos pérdida de su expresión y función en la inmensa mayoría de adenocarcinomas de páncreas, por diversos mecanismos: deleciones homocigotas, mutación/LOH e hipermetilación del promotor. Esta pérdida de expresión parece ser un evento relativamente precoz en el desarrollo del tumor. La mayoría de los estudios lo han relacionado con una menor supervivencia y mayor tamaño y frecuencia de metástasis (11,12). Además, mutaciones heredadas del gen pueden causar cáncer de páncreas/melanoma familiar (13).

SMAD 4 / DPC 4

SMAD 4 es un gen supresor de tumores, localizado en el cromosoma 18q, perteneciente a la familia SMAD, que regula la transducción de señal de proteínas extracelulares de la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β , potente inhibidor de la proliferación celular). Encontramos inactivación de esta vía hasta en el 55% de adenocarcinomas pancreáticos (delección homocigota en el 35%, mutación/LOH en el 20%) (13). Esta inactivación, que parece un evento relativamente tardío en el desarrollo tumoral, es relativamente específica del adenocarcinoma de páncreas, presentando una baja incidencia en otros tumores pancreáticos y extrapancreáticos, lo que podría tener utilidad clínica, mediante la utilización de inmunomarcadores de la inactivación del gen en el estudio de pacientes con metástasis con sospecha de origen pancreático.

TP53

Este gen supresor de tumores, localizado en el cromosoma 17p, juega, como hemos visto, un papel importante en el punto de control de la interfase G1/S del ciclo celular y en la inducción apoptosis en respuesta a los daños severos en el ADN. Su inactivación impide la reparación del ADN, a la vez que las células no inician el proceso apoptótico. En el adenocarcinoma pancreático encontramos alteraciones inactivadores de este gen en el 50-85% de los casos, generalmente LOH junto a mutación inactivadora en el otro alelo, que parece ser un evento tardío en la carcinogénesis. Su presencia no ha demostrado valor pronóstico en el cáncer de páncreas.

OTRAS ALTERACIONES GENETICAS

En el adenocarcinoma de los ductos pancreáticos podemos encontrar otras alteraciones genéticas, que se presentan con una frecuencia menor que las anteriores: amplificación del gen AKT2, que se encuentra en el 10-20% de los casos; la sobreexpresión de CCNE1 (ciclina E) presente en el 6% de los casos, bien por amplificación de su gen o bien secundaria a una mutación inactivadora de FBXW7, que normalmente se encarga de degradarla; alteraciones del gen supresor RB1, presentes en menos del 10% de casos; independientemente de su implicación en los casos de cáncer hereditario, encontramos alteraciones de BRCA2, importante gen para el mantenimiento del genoma, hasta en el 7-10% de adenocarcinomas de páncreas considerados “esporádicos”, siendo lo más frecuente, en estos casos, la existencia de una mutación inactivadora heredada en un alelo que posteriormente se acompaña de LOH (10)

FACTORES DE CRECIMIENTO EN CÁNCER DE PÁNCREAS

Entre ellos encontramos la familia Erb, HER (*Human Epidermal Receptor*) o EGF (*Epidermal growth factor*), genes que codifican los distintos receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cuya misión es promover el crecimiento y la diferenciación celular. La amplificación de estos oncogenes, con

sobreexpresión de sus productos, puede facilitar una proliferación incontrolada de las células. Entre el 16-65% de los carcinomas pancreáticos presentan alteraciones en la expresión génica de diversos receptores y factores de esta familia: HER2, ErbB3 y sus ligandos EGF, TGF- α y anfiregulina, aunque no se ha encontrado relación con el pronóstico ni la supervivencia.

Otros factores de crecimiento y receptores implicados en el cáncer de páncreas son los de la familia FGF (*fibroblast growth factor*), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que facilita la angiogénesis en la progresión tumoral, y el ya mencionado TGF- β .

TELÓMEROS Y TELOMERASA EN CÁNCER DE PÁNCREAS

Los telómeros son regiones de ADN no codificante en los extremos de los cromosomas, que se van acortando con cada división, perdiendo entre 50 y 200 nucleótidos. Este acortamiento en el transcurso de los ciclos celulares impide su función protectora del cromosoma, con lo que éste se vuelve inestable, se fusiona o se pierde. Las células que presentan estos defectos son incapaces de duplicarse, y se activan los procesos de muerte celular programada (apoptosis). Esto constituye un mecanismo de control, que limita el número de divisiones que puede experimentar una población celular, para impedir la acumulación sucesiva de errores genéticos. La telomerasa es una enzima que actúa como transcriptasa inversa y produce la restitución de la longitud de los telómeros. Es producida en células germinales embrionarias, pero las células somáticas, con excepción de algunos tejidos de alta capacidad de autorregeneración, no presentan actividad de telomerasa, lo que conduce a un acortamiento progresivo de los telómeros, causando inestabilidad cromosómica y aparición de diversos tipos de mutaciones, circunstancias que activan secundariamente los procesos de apoptosis. Por el contrario, muchos tumores malignos expresan altos niveles de telomerasa, cuya activación parece ser importante para perpetuar el crecimiento tumoral (3).

El acortamiento de los telómeros es un evento temprano en la carcinogénesis y constituye, posiblemente, la mayor causa de inestabilidad cromosómica en los tumores pancreáticos, con la consiguiente alteración de la función de genes supresores de tumor y oncogenes. En la mayoría de los casos esta inestabilidad genómica es eliminada por vía apoptótica, pero cuando hay mutaciones que afectan a p53 estos dos defectos cooperan en la génesis del cáncer (1). En el 95% de carcinomas de páncreas hay actividad detectable de telomerasa, por otra parte indetectable en tejido pancreático normal y en lesiones benignas.

METALOPROTEINASAS DE MATRIZ EXTRACELULAR

Las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs) constituyen una familia de al menos 20 miembros, con actividad enzimática, entre las que des-

tacan las colagenasas, estromelinas y gelatinasas. Participan en el desarrollo embrionario, y en la remodelación y cicatrización de los tejidos. Varias citoquinas, factores de crecimiento y factores de estrés mecánico pueden inducir su estimulación. Son de crucial importancia en la carcinogénesis, porque degradan la membrana basal y los componentes de la matriz extracelular, favoreciendo los procesos de invasión tumoral y de metástasis. Favorecen también la expresión de factores proangiogénicos como VEGF y bFGF. Su expresión aumentada en cáncer de páncreas se asocia con peor pronóstico y supervivencia, invasión local y metástasis (14). Todas estas circunstancias convierten la inhibición de las MMPs en una diana atractiva en el desarrollo de fármacos contra el cáncer de páncreas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kroorstra JBM, Hustinx SR, Offerhaus GJ. Pancreatic Carcinogenesis. *Pancreatology* 2008; 8: 110-125.
2. Winter JM, Maitra A, Yeo C. Genetics and pathology of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2006; 8(5): 324-336.
3. Saif MW, Karapanagiotou L, Syrigos K. Genetic alterations in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13(33): 4423-4430.
4. Strimpakos A, Saif MW. Pancreatic cancer: from molecular pathogenesis to targeted therapy. *Cancer Metastasis Rev* 2008; 27: 495-522.
5. Omary MB, Lugea A, Lowe AW, Pandol SJ. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J Clin Invest* 2007; 117: 50-59.
6. Hipertextos de Biología Molecular. Regulación del Ciclo Celular. http://fai.unne.edu.ar/biologia/cel_euca/regulacion.htm
7. Rugstgi AK. The molecular pathogenesis of pancreatic cancer: clarifying a complex circuitry. *Genes & Dev* 2006; 20: 3049-53.
8. Reed SI. Cell cycle. In: *Principles and Practice of Oncology*, 8th edition. Eds: De Vita VT, Lawrence TS and Rosenberg SA. Lippincott, Williams and Wilkins; Philadelphia (USA), 2008; 79-92.
9. Harper JW, Adams PD. Cyclin-dependent kinases. *Chem Rev* 2001; 101: 2511.
10. Kern SE, Hruban RH. Molecular biology of pancreas cancer. In: *Principles and Practice of Oncology*, 8th edition. Eds: De Vita VT, Lawrence TS and Rosenberg SA. Lippincott, Williams and Wilkins; Philadelphia (USA), 2008; 1079-86.
11. Soto JL, Barbera VM, Saceda M et al: Molecular biology of exocrine pancreatic cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 2006; 8(5): 306-12.
12. Garcea G, Neal CP, Pattenden CJ, et al: Molecular prognostic markers in pancreatic cancer: A systematic review. *Eur J Cancer*, 2005; 41: 2213-36.

Capítulo 5

5

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS: INCIDENCIA, SUPERVIVENCIA Y MORTALIDAD.

Albacete. Castilla – La Mancha. Periodo 1.991-2.007

Autores:

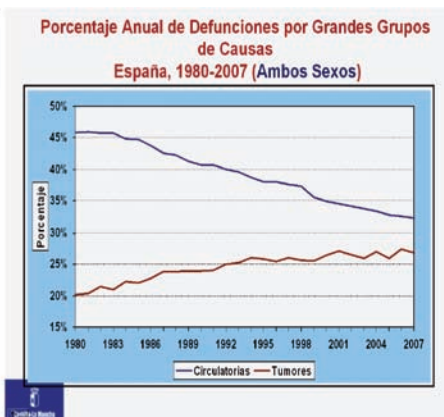
Gonzalo Gutiérrez Ávila
Servicio de Epidemiología
Consejería de Salud y Bienestar Social

Enrique Almar Marqués
Registro de Cáncer de Albacete. Castilla La Mancha
Consejería de Salud y Bienestar Social

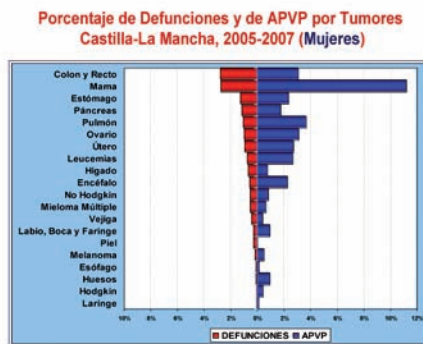
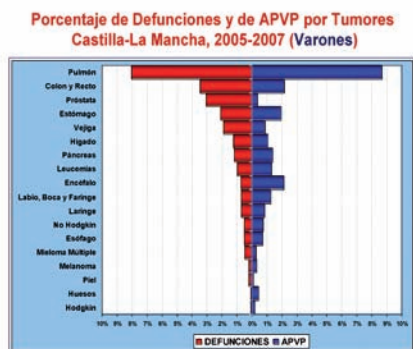
Adela Vasco Mogorrón
Residente de Medicina Preventiva y Salud Pública
Sescam. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

1. Mortalidad por Cáncer de Páncreas. Castilla-La Mancha, 1975-2007

- El Cáncer es una causa de mortalidad que está aumentando en España, tanto en número de defunciones, como el de años potenciales de vida perdidos (APVP).

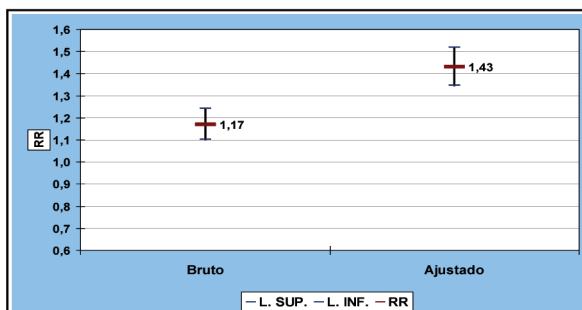


- El cáncer de páncreas ocupa el séptimo lugar como causa de muerte en hombres y el cuarto en mujeres. En varones causa más APVP que el cáncer de próstata o el de vejiga, ya que estas defunciones se producen a edad más avanzada que el de páncreas.



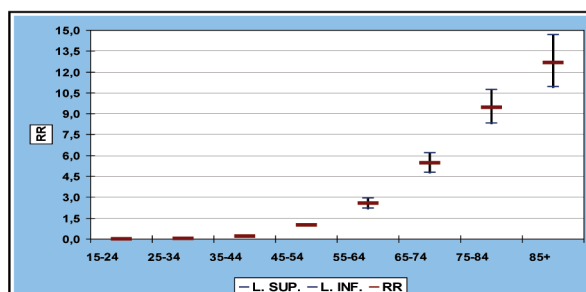
- El riesgo de morir es mayor en los varones que en mujeres.

Riesgo Relativo de Mortalidad por Cáncer de Páncreas según Sexo
Castilla-La Mancha, 1975-2007 (Varón/Mujer)



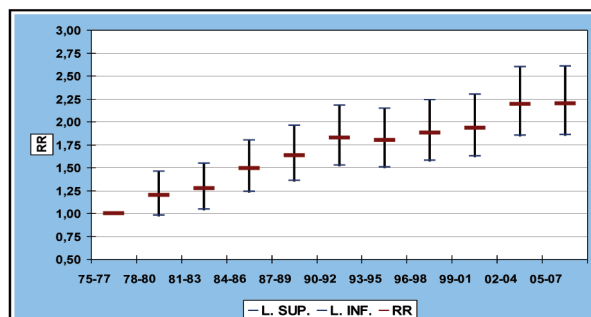
- Dicho riesgo de muerte aumenta con la edad.

Riesgo Relativo de Mortalidad por Cáncer de Páncreas según Edad
Castilla-La Mancha, 1975-2007 (Ambos Sexos)



- El riesgo de morir es casi el doble en el periodo 2002-07, que en periodo 1975-77, que se toma como referencia.

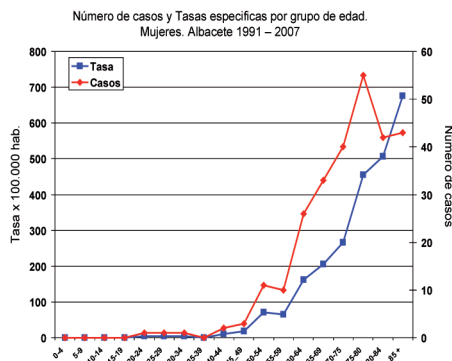
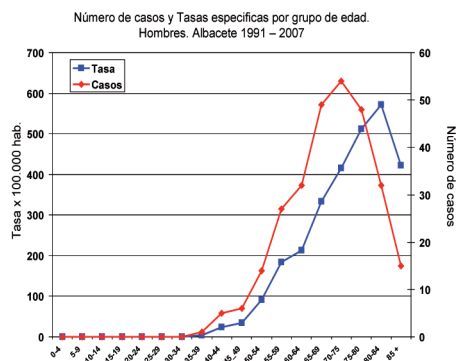
Riesgo Relativo de Mortalidad por Cáncer de Páncreas según Trienio
Castilla-La Mancha, 1975-2007 (Ambos Sexos)



2. Incidencia de Cáncer de Páncreas. Albacete. 1991-2007

Resumen de indicadores del cáncer páncreas.
Albacete 1998-2002

	Cáncer de páncreas	
	Hombres	Mujeres
No. casos	66	52
Posición	11	11
Frecuencia relativa	2.07%	2.56%
Tasa bruta	9.2 por 10 ⁵	4.1 por 10 ⁵
Tasa ajustada a la población mundial	5.3 por 10 ⁵	2.6 por 10 ⁵
Riesgo acumulado 0-74	0.68%	0.28%



Comparación de tasas ajustadas a la población mundial
Registros de cáncer españoles. 1998-2002

Registros de cáncer españoles	Hombres	Mujeres
Albacete	5.3	2.6
Asturias	5.5	3.1
País Vasco	5.4	4.6
Canarias	8.0	4.5
Cuenca	5.5	2.7
Girona	6.6	4.2
Granada	4.8	3.3
Murcia	6.0	3.2
Navarra	8.3	4.3
Tarragona	5.9	4.6
Zaragoza	4.3	2.7

Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX

3. Supervivencia del Cáncer de Páncreas

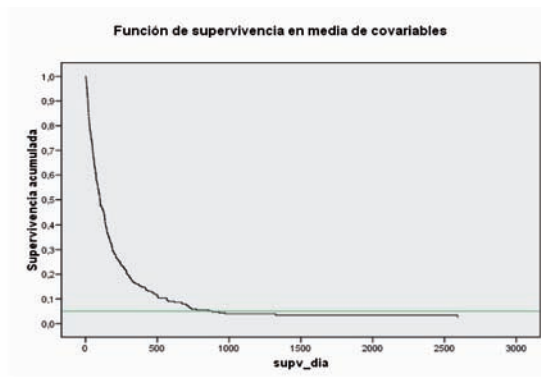
□ Material y métodos:

- Sujetos residentes en la provincia de Albacete que fueron diagnosticados de cáncer de páncreas en los años 1991 a 2007.
- Fecha de Inicio del Estudio: 1 de Enero de 1991.
- Fecha de Fin del Estudio: 31 de Diciembre de 2009.
- Los contrastes de hipótesis, para las variables más relevantes desde el punto de vista epidemiológico, Modelo de Regresión de Cox.
- Para obtener los indicadores del estudio se ha utilizado el programa estadístico SPSS (Ver 15).

Tabla de Supervivencia del cáncer de páncreas Albacete 1991-2007

Duración	Proporción que sobrevive	Proporción acumulada de supervivencia
0 - 30 días	79,8%	79,8%
30 - 60 días	82,5%	65,8%
60-90 días	82,9%	54,6%
4 - 6 meses	61,4%	34,2%
7 a 9 meses	71,4%	24,4%
11 a 12 meses	73,8%	18,0%
1 a 2 años	46,2%	10,1%
2 a 3 años	60,0%	6,1%
3 a 4 años	86,7%	5,3%
4 a 5 años	100,0%	5,3%

Resultados:



Sujetos del Estudio

Excluidos	Numero	%
Sin fecha último contacto	2	0.4
Solo BED	87	15.8
Incluidos	461	83.8
Total	550	

Sujetos Incluidos = 550 – 89 = 461

Modelo de Regresión de Cox

Variable	Haz.Ratio	P > z	L. Inf	L. Sup
Sexo				
Mujer	1			
Varón	1,06	0,6	0,9	1,3
Edad				
< 75	1			
75 y +	1,6	>0,001	1,4	2
LOCALIZACION				
Cabeza de páncreas	1			
Otras localizaciones	1,11	0,348	0,7	1,1
Años				
1991-2000	1,3	0,02	1,04	1,57
2001-2007	1			

Conclusiones:

- ☐ La incidencia de cáncer de páncreas está aumentando tanto en hombres como en mujeres.
- ☐ La frecuencia relativa no se ha incrementado, lo que indica que el aumento es similar al del conjunto de todas las localizaciones.
- ☐ Al igual que ocurre en el cáncer de pulmón la frecuencia en mujeres está sobrepasando a la de los hombres.
- ☐ Albacete se encuentra en una posición intermedia al comparar con los registros de cáncer españoles.
- ☐ El páncreas es la localización mas grave de un cáncer, ya que tiene la supervivencia más baja (solo el 5% sobrevive a los 5 años).
- ☐ La supervivencia es mayor en mujeres, en edades jóvenes.
- ☐ La supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas ha aumentado en los últimos 10 años estudiados.
- ☐ Los datos de supervivencia del registro de cáncer de Albacete son similares a la de los registros Europeos (Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period análisis of EURO CARE-4 data. Lancet Oncol 2007; 8: 784–96).

Capítulo 6

6 FACTORES DE RIESGO Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Dr. José María Moreno Planas** Dra. Ana Belén Galera Rodenas*, Dr. Ricardo Pérez Flores**, Dr. José María Moreno Resina †**

Servicio de Aparato Digestivo Complejo Hospitalario Universitario de Albacete*

Jefe de Servicio de Cirugía General Complejo Hospitalario Universitario de Albacete†

Profesores Asociados de Medicina Universidad de Castilla La Mancha**
josemariamoren@yahoo.es

1. **Introducción**
2. **Factores de Riesgo de Cáncer de Páncreas**
3. **Prevención del Cáncer de Páncreas**
4. **Screening y Detección Precoz del Cáncer de Páncreas**
5. **Lesiones Precursoras del Cáncer de Páncreas**
6. **Bibliografía**

1. **Introducción**

Desde el punto vista global el cáncer de páncreas no es uno de los tumores malignos más frecuentes (el 13º: 2-3% del total de tumores). Sin embargo, dicha neoplasia se sitúa en el 4º-5º lugar en el ranking de mortalidad por cáncer (4-5% de la mortalidad por tumores en nuestro país). Esto es así porque

es el tumor de menor supervivencia de entre todos los tumores malignos, de tal manera que su incidencia es similar a su letalidad¹.

Para recalcar la gravedad de dicho tumor, citar que la supervivencia media de estos enfermos oscila entre 4 y 6 meses, que tan sólo el 10-20% de los casos son susceptibles de resección quirúrgica, y que incluso la supervivencia en casos muy seleccionados sólo alcanza el 20%.

El cáncer de páncreas (CP) es más frecuente en el sexo masculino, con una edad media en el momento del diagnóstico de entre 60 y 75 años. La estirpe adenocarcinoma es responsable de más del 90% de los casos de CP.

La incidencia y mortalidad del CP es mayor en países desarrollados. Dicha incidencia continúa en ascenso en la mayoría de dichos países, aunque en algunos de ellos, como algunos del Norte de Europa y Estados Unidos, debido a la restricción en el consumo tabáquico, está comenzando a declinar. En España la incidencia es intermedia (3,5-5 casos por 1000.000 habitantes/año): aproximadamente se diagnostican 3.800-4.000 casos anuales, cifra similar a la letalidad anual de dicho tumor¹. En nuestro país dicha incidencia está en ascenso desde los años 50 y dicho ascenso continúa en la actualidad.

Como se ha comentado en el párrafo anterior, el principal factor de riesgo medioambiental asociado con el desarrollo de CP es el hábito tabáquico (se le atribuyen aproximadamente el 20-25% de los casos). Pero no debemos olvidar que aproximadamente el 5-10% de los cánceres de páncreas son hereditarios.

2. Factores de Riesgo de Cáncer de Páncreas

Los factores de riesgo asociados a la posterior aparición de un cáncer de páncreas (tabla 1) los podemos clasificar en tres tipos:

1.1 Demográficos

1.2 Medioambientales

1.3 Relativos al Huésped

1.1 Factores Demográficos

1.1.1 Edad Avanzada

Aproximadamente el 80 % de los cánceres de páncreas aparecen entre los 60 y 80 años de edad. Tan sólo el 10 % aparecen en menores de 50 años.

1.1.2 Sexo Masculino (OR: 1,2-1,8)

Se especula con la importancia del consumo tabáquico en esta predominancia del sexo masculino.

1.1.3 Descendencia Judía

1.1.4 Raza Negra

Se desconoce el motivo de esta mayor incidencia pero podría

estar en relación con el hábito tabáquico, con la mayor prevalencia de obesidad en personas de dicha raza en EEUU, o con diferencias en la capacidad de detoxificación de carcinógenos presentes en el tabaco.

1.1.5 Grupo Sanguíneo

Comparado con las personas del grupo 0 el aumento de la probabilidad de aparición de CP en personas con otros grupos es: A (HR: 1,32), B (HR: 1,72), AB (HR: 1,51).

1.2 Factores Medioambientales

1.2.1 Hábito Tabáquico

Fumar cigarrillos es un factor de riesgo claramente establecido de cáncer de páncreas (OR: 1,5-5; media: 2). De hecho, se le considera el responsable del 20-25% de los cánceres de páncreas², y del aumento en la incidencia de CP acontecido en la 2ª mitad del siglo XX (actualmente en descenso en EEUU y Norte de Europa con las políticas de restricción de su consumo).

El riesgo de desarrollar un carcinoma pancreático aumenta con **la intensidad** (más de 30 cigarrillos/día: OR: 1,75), duración (más de 50 años de consumo: OR: 2,13), y con la dosis acumulada (más de 40 paquetes anuales: OR: 1,78)³. Afortunadamente el riesgo de aparición de CP a los 10-15 años del abandono del consumo tabáquico es similar al riesgo de aquellas personas que no han fumado nunca.

Hábitos como fumar puros o masticar tabaco causan un discreto aumento del riesgo de cáncer de páncreas de significación dudosa, mientras que el fumar en pipa no parece aumentar el riesgo de CP⁴. Los fumadores pasivos tienen un débil aumento no significativo de riesgo de CP.

En pacientes con pancreatitis hereditaria el fumar cigarrillos condiciona un aumento del riesgo de CP y determina una aparición 20 años más temprana del cáncer pancreático. Así mismo, algunos estudios relacionan el hábito tabáquico materno con un aumento del riesgo de CP (OR: 1,42).

2.2.2 Dieta

Existe mucha controversia en la influencia de la alimentación en la posterior aparición de cáncer de páncreas. Existen más de 500 publicaciones al respecto con resultados dispares entre unas y otras. De forma resumida podemos considerar que las dietas ricas en fruta fresca (OR: 0,59), pescado (OR: 0,65), y aceite de oliva (OR: 0,58) están asociadas con un menor riesgo de cáncer de páncreas. Así mismo, el consumo de abundante carne roja (OR: 1,27-1,43), hígado (OR: 1,43), jamón y salchichas (OR: 1,64), productos lácteos (OR: 1,19), y en

general, todas las grasas saturadas (HR: 1,36), pero fundamentalmente las de origen **animal** (HR: 1,43) está asociado a un mayor riesgo de aparición de cáncer pancreático.

1.1.3 Alcohol

También existe una importante controversia en la relación entre el abuso en el consumo etílico y la aparición de cáncer de páncreas. La dificultad en determinar la magnitud de dicha asociación viene determinada por la asociación del etilismo con factores como el consumo importante de tabaco o la pancreatitis crónica, que son factores de riesgo establecidos de CP.

En general, se podría establecer un RR de desarrollar CP de 1,2 a 1,6 en personas consumidoras de 3 ó más bebidas/día (> 30-40 g/d), y de 1,62 en bebedores de bebidas de alta graduación. Lo que si se conoce con certeza es que la asociación del consumo de tabaco y alcohol se relaciona con la aparición precoz de cáncer.

1.1.4 Café

Tampoco está clara la influencia del consumo de café en la aparición de cáncer de páncreas. En un estudio realizado en nuestro país⁵, en aquellos pacientes con un consumo regular de café (superior a 14 tazas a la semana) se ha observado una mayor prevalencia de la mutación k-ras, asociada con el desarrollo de cáncer de páncreas. Esta asociación entre el consumo de café y la aparición de CP no se ha observado en otros estudios, aunque se especula dicha relación, fundamentalmente en bebedores de más de tres tazas diarias⁶.

1.1.5 Exposición ocupacional

Diferentes factores de riesgo ocupacionales han sido estudiados para evaluar su relación con el desarrollo posterior de un cáncer de páncreas. Entre ellos los que han demostrado una mayor asociación han sido⁷:

- 1.1.5.1 Pesticidas (OR: 3,17), fundamentalmente arsenicales (OR: 3,4)
- 1.1.5.2 Derivados de la anilina
- 1.1.5.3 Pigmentos orgánicos
- 1.1.5.4 Tintes
- 1.1.5.5 Plomo
- 1.1.5.6 Componentes volátiles de los sulfuros
- 1.1.5.7 Benzopirenos

1.3 Factores Dependientes del Huésped

1.3.1 Pancreatitis Crónica

La pancreatitis crónica tiene distintas causas, pero la más común

en Occidente es la sobreingesta ética. No obstante, todos los tipos de pancreatitis crónica se han asociado con un mayor riesgo de aparición de cáncer de páncreas (RR: 2,3-18,5)⁶. El riesgo acumulado de cáncer pancreático oscila entre un 1,8% a los 10 años del diagnóstico y un 4% a los 20 años⁸. En los pacientes con pancreatitis hereditaria el riesgo vital de CP es 50 veces superior al de la población control, con un riesgo acumulado de desarrollar un CP del 40 % a los 70 años de vida⁹. El consumo de tabaco en estos pacientes condiciona un aumento del riesgo de CP.

1.3.2 Diabetes Mellitus

Hasta el 80% de los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas tiene una diabetes mellitus o una intolerancia a la glucosa, aunque se desconoce si la diabetes es causa o consecuencia del cáncer¹⁰.

La incidencia de cáncer de páncreas está aumentada en pacientes con DM (OR: 2,16). El riesgo es mayor en los pacientes con DMID (OR: 3,74) que en los que tienen DMNID (OR: 1,53)¹¹. El riesgo es mayor en aquellos pacientes con el diagnóstico de DM realizado el último año (OR: 6,68)¹¹.

Como se ha citado previamente, una de las grandes dudas acerca de la relación entre diabetes y CP es la concerniente a la causalidad. Esto es así porque se sabe que la diabetes puede ser una manifestación precoz del cáncer de páncreas. De hecho el 1% de las DM de aparición en mayores 50 años son debidas a un CP. Por este motivo debemos pensar en la posibilidad de dicha asociación en aquellos casos de diabetes atípica, como la no asociada con obesidad, sin antecedentes familiares, o con una progresión rápida¹².

2.3.3 Obesidad

Dos grandes estudios Norteamericanos de cohortes atribuyen un riesgo aumentado de cáncer de páncreas a aquellas personas con un IMC superior a 25-30 kg/m²¹³. En ese mismo subgrupo de pacientes el grado de actividad física se correlaciona de forma inversa con el riesgo potencial de CP. Curiosamente esa disminución del riesgo no se observa en personas con un IMC < 25. En otro estudio realizado en Austria la presencia de un IMC > 30 se asoció a un mayor riesgo de CP (HR: 1,42-2,34)¹⁴.

2.3.4 Cáncer de Páncreas Hereditario

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de un cáncer de páncreas es la predisposición genética. Aproximadamente el 10% de los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas tienen antecedentes de uno o más familiares de 1^{er} ó 2^o grado afectados^{15,16}.

Se han publicado múltiples estudios de familias con una

transmisión autosómica dominante del cáncer de páncreas¹⁷. Sin embargo, otros estudios apuntan a una mayor influencia de los factores hereditarios en la aparición del cáncer pancreático, sugiriendo la ausencia de conocimiento en torno a la existencia de genes de baja penetrancia o herencia recesiva.

En general, es característico de los tumores pancreáticos hereditarios su aparición a una edad inferior a los no hereditarios. Además, algunos de estos CP familiares (10-20%) aparecen en el contexto de síndromes de cáncer hereditario, como se detallará posteriormente en este capítulo.

2.3.4.1 Escenarios del Cáncer de Páncreas Hereditario

El cáncer de páncreas hereditario puede ocurrir en el seno de tres contextos:

- 1. *Síndromes de Cáncer Familiar***
- 2. *Condiciones hereditarias asociadas con aumento de riesgo de cáncer de páncreas***
- 3. *Cáncer de Páncreas Familiar***

1. *Síndromes de Cáncer Familiar*

1. Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Familiar

Aparece como consecuencia de mutaciones Germinales en los genes BRCA1 y BRCA2, que son genes reparadores del ADN.

1. Portadores de la mutación BRCA2

Los portadores de esta mutación tienen un alto riesgo de desarrollar un cáncer de mama y ovario, y a su vez tienen un aumento de riesgo de 3 a 9 veces de cáncer de páncreas. En familias con al menos 2 familiares de primer grado con CP la prevalencia de esta mutación es del 3-17%¹⁸. El riesgo vital aproximado de desarrollar un CP en portadores de la mutación germinal BRCA2 se sitúan en torno al 5%¹⁹. Por último, en todos los estudios reportados se han descrito casos de pacientes con CP y la mutación BRCA2 sin antecedente de cáncer de mama u ovario.

2. Portadores de la mutación BRCA1

Los portadores de esta mutación parece que también tienen un aumento modesto del riesgo de desarrollar un cáncer de páncreas (RR: 2,26).

2. Síndrome del Nevus Melanocítico Múltiple Familiar Atípico (FAMMM)

Síndrome de transmisión autosómica dominante caracterizado por la presencia de múltiples nevus atípicos displásicos (más de 50), melanomas malignos familiares, y un aumento en la incidencia de tumores no cutáneos.

En la mayoría de las familias con FAMMM con cáncer de páncreas, la mutación germinal causante consiste en la delección 19bp del Gen Supresor Tumoral INK4a (también llamada mutación de Leiden)¹⁹. El riesgo vital de desarrollar un cáncer de páncreas en los pacientes con la mutación del Leiden es del 17% a los 75 años de edad²⁰.

En los últimos años al síndrome que agrupa las familias con melanoma y cáncer de páncreas por mutaciones germinales INK4a se le ha acuñado un nuevo nombre: Síndrome Cáncer de Páncreas-Melanoma (PCMS) o Síndrome FAMMM-CP.

3. Síndrome de Peutz-Jeghers

Síndrome raro, de herencia autosómica dominante, caracterizado por la aparición de pólipos gastrointestinales hamartomatosos, hiperpigmentación mucocutánea y elevado riesgo vital de desarrollar cánceres, afectando al tracto gastrointestinal y extraintestinales. En la mitad de las familias la patogenia está causada por mutaciones germinales en el gen STK11/LKB1 (gen supresor tumoral).

El riesgo relativo de desarrollar cáncer de páncreas es de 132, siendo el riesgo vital del 36%¹⁹.

4. Síndrome de Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (Síndrome de Lynch)

El Cáncer Hereditario Colorrectal No Polipósico (síndrome de Lynch) tiene una herencia autosómica dominante. Se caracteriza por la aparición de cánceres predominantemente en colon derecho a edades precoces (menores de 45 años). Es común la presencia de varios cánceres colorrectales (CCR), sincrónicos y metacrónicos.

Existen dos subtipos: el síndrome de Lynch tipo I se caracteriza por la aparición únicamente de CCR y el tipo II, que asocia CCR y otros tumores extracolónicos, como páncreas, estómago, mama, ovario, endometrio, vejiga, o intestino delgado.

El Cáncer Hereditario Colorrectal No Polipósico es causado por mutaciones en genes reparadores del ADN. Las mutaciones más

frecuentes ocurren en los genes hMLH1 (30%) y en el hMSH2 (60%).

5. Síndrome de Li-Fraumeni

Síndrome de herencia autosómica dominante asociado con la aparición de múltiples cánceres a edades precoces¹⁹. El defecto genético responsable de este síndrome son mutaciones germinales en el gen supresor tumoral Tp53, que codifica una proteína supresora tumoral crucial para la regulación del ciclo celular y la apoptosis.

6. Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)

Síndrome de herencia autosómica dominante causado por mutaciones germinales en el Gen de la Poliposis Adenomatosa (APC). Los individuos afectados tienen miles de pólipos adenomatosos que comienzan a una edad precoz, habitualmente durante la segunda o tercera décadas de vida. Se han descrito casos de cáncer de páncreas en familias con PAF, aunque el número de ellos es pequeño para establecer una asociación definitiva entre PAF y cáncer de páncreas¹⁹.

7. Ataxia Telangiectasia

Enfermedad de herencia autosómica recesiva caracterizada por la presencia de telangiectasias oculocutáneas, ataxia cerebelosa, y deficiencias de la inmunidad celular y humoral. Mutaciones en el gen mutado de la ataxia-telangiectasia (gen ATM) son las responsables de esta enfermedad, y de un discreto aumento de riesgo de padecer cáncer de páncreas.

8. Mutación del gen palladin

Mutación descrita en una familia con herencia autosómica dominante con adenocarcinoma de páncreas asociado a diabetes mellitas insulina-dependiente e insuficiencia exocrina. La importancia de este gen en la carcinogénesis del CP se sugiere por la sobreexpresión de RNA palladin en tejidos de CP familiar y esporádico y en la displasia precancerosa.

2. Condiciones hereditarias asociadas con aumento de riesgo de cáncer de páncreas

1. Fibrosis Quística

Enfermedad hereditaria, debida a una mutación del gen CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística), que da lugar a obstrucción de conductos por secreciones mucosas espesas a nivel pulmonar, pancreático, intestinal y hepático. Esta enfermedad parece asociarse a un discreto aumento de riesgo de CP a edades precoces (2/28000*)²¹.

2. Pancreatitis hereditaria (PH)

Forma rara de pancreatitis crónica transmitida con herencia

autosómica dominante que, a excepción de su aparición a edades jóvenes y progresión lenta no difiere respecto al cuadro clínico, análisis de laboratorio, e histología de la pancreatitis crónica alcohólica.

La causa de esta enfermedad se asocia con la aparición de mutaciones del gen PRSS1 (gen del tripsinógeno catiónico) que producen activación prematura intrapancreática del tripsinógeno.

Se estima que el riesgo vital de aparición de cáncer de páncreas en estos pacientes es 50 veces superior al de la población control (RR desconocido)²². No obstante, no hay un protocolo establecido de screening de CP en estos pacientes, aunque se les debe aconsejar el abandono del hábito tabáquico.

3. *Cáncer de Páncreas Familiar*

Síndrome caracterizado por la presencia de al menos 2 familiares de primer grado con adenocarcinoma ductal de páncreas en ausencia alta incidencia de otros cánceres o enfermedades hereditarias¹⁹. La proporción de CP familiar entre el total de casos de CP es de 1-3,5%.

La transmisión es autosómica dominante, y aunque algunos de ellos presentan la mutación BRCA2, en la mayoría no se identifican mutaciones genéticas conocidas. Es característica de esta enfermedad la aparición de CP a edades precoces¹⁹.

1.1.5 Otros factores dependientes del huésped

Aparte de los citados previamente existen otros múltiples factores del huésped que se han relacionado con un mayor o menor riesgo de cáncer de páncreas, entre los que podemos destacar:

1. Infecciosos

1. Helicobacter pylori

Bien conocido carcinógeno del cáncer gástrico, parece que aumenta discretamente el riesgo de cáncer de páncreas^{23,24} (RR: 1,87-2,1).

2. Virus de la parotiditis

Asociado a la aparición de pancreatitis crónica, aunque no demostrada su asociación con cáncer de páncreas.

2. Alergias

La historia de alergia (fundamentalmente asma bronquial y eczema) se asocia con una disminución del riesgo de cáncer de páncreas¹¹ (OR: 0,64). Las células T, que tienen un papel importante en la defensa frente al cáncer, están estimuladas en los procesos alérgicos.

3. Colelitiasis/Colecistectomía

El antecedente de patología vesicular parece relacionarse con un aumento discreto de riesgo de presentar CP¹¹.

4. Gastrectomía

Algunos estudios han encontrado relación entre este antecedente y la aparición de cáncer de páncreas²⁵. Podría estar relacionado con un exceso de producción de nitrosaminas en el estómago operado.

5. Úlcera péptica

En un estudio el antecedente de úlcera gástrica (RR: 1,83), pero no duodenal (RR: 1,15) **se asoció a un aumento de el riesgo de CP en hombres**²⁶.

6. Polimorfismos Genéticos

Existen algunos genes polimórficos con potencial de detoxificar el tabaco u otros carcinógenos de la dieta. En pacientes con cáncer pancreático se ha objetivado un aumento de niveles de enzimas pertenecientes al citocromo P450, y se ha especulado con que este aumento podría estar relacionado con la aparición del CP¹⁹.

Diferentes estudios han evaluado la relación entre diferentes polimorfismos de genes que codifican enzimas metabolizadoras de carcinógenos. La presencia de una delección del gen de la glutatión S-Transferasa T1 asociada con un importante hábito tabáquico se relaciona con un aumento de riesgo de CP en caucásicos²⁷. Asimismo la presencia del alelo UGT1A7*3, poco detoxificador se asocia a un aumento de riesgo de CP²⁸. Finalmente algunos polimorfismos genéticos de las N-Acetil Transferasas se asocian con un aumento modesto del riesgo de cáncer de páncreas.

7. Otros Tumores

Se ha demostrado una mayor incidencia de CP en pacientes diagnosticados de otros tumores⁶.

3. Prevención del Cáncer de Páncreas

La prevención del cáncer de páncreas la podemos realizar mediante:

1. Reducción de factores de riesgo

- Cese del hábito tabáquico
- Pérdida de peso
- Dieta equilibrada (rica en fruta y verdura y pobre en grasas saturadas)
- Ejercicio físico
- La erradicación de *Helicobacter pylori* se podría considerar en pacientes de alto riesgo
- El aumento del consumo de Vitamina D, fundamentalmente por encima de 300 UI/día podría disminuir el riesgo de CP²⁹.

2. Fármacos

- Aspirina y AINEs

Los resultados de los diferentes estudios no han sido concluyentes, e incluso en alguno de ellos se han asociado con un aumento del riesgo de CP⁴.

4. Screening y detección precoz del Cáncer de Páncreas

Para que un determinado programa de screening sea útil la enfermedad debe tener una alta prevalencia y gravedad, deben de existir pruebas útiles para su diagnóstico precoz y el programa debe de tener un justificado coste-beneficio. Por todo ello, no existe justificación en la actualidad para la realización de Screening de cáncer de páncreas dada su baja incidencia, su localización inaccesible en el retroperitoneo que dificulta su diagnóstico precoz, la ausencia de buenos marcadores tumorales, e incluso de estudios que demuestren la utilidad del Screening en estos pacientes. Dicho cribaje sólo estaría justificado en grupos de alto riesgo de cáncer de páncreas.

Los objetivos de cualquier programa de screening de cáncer Páncreas deben ser:

1. Identificar grupos de alto riesgo de aparición de CP,
2. Identificar pacientes con cáncer de páncreas precoz susceptibles de cirugía curativa (menores de 1 cm o *in situ*), y
3. Evitar falsos positivos que conlleven la realización de una cirugía de alta

1. Lesiones precursoras del cáncer de páncreas

Dada la alta mortalidad del cáncer de páncreas sería de gran utilidad diagnosticar las lesiones precursoras de dicho tumor, que se pueden clasificar en³⁰⁻³².

1. Lesiones Precursoras Microscópicas

Son lesiones que se desarrollan en los ductos pancreáticos de pequeño calibre, e incluyen, de menor a mayor gravedad:

- **Neoplasia Intraepitelial Pancreática 1 (PanIN-1** o Hiperplasia Intraepitelial Ductal), grados 1A y 1B.
- **Neoplasia Intraepitelial Pancreática 2 (PanIN-2** o Displasia de Bajo Grado).
- **Neoplasia Intraepitelial Pancreática 3 (PanIN-3**, Displasia de Alto Grado o Carcinoma In Situ).

2. Lesiones precursoras Macroscópicas

1. Neoplasia Mucinoso Intraductal Papilar (NMIP)

Son neoplasias con diferentes patrones histológicos, que

se caracterizan por tener una configuración epitelial papilar, un crecimiento intraductal, y una sobreproducción de mucina. Aparecen habitualmente entre la 7ª y la 8ª décadas de la vida, con mayor frecuencia en hombres.

Pueden comportarse histológicamente como benignas, borderline y malignas, y afectar al conducto pancreático principal, a sus ramas, o a ambos. El epitelio de revestimiento puede ser gástrico, pancreatobiliar, intestinal y oncocítico. Los epitelios de revestimiento intestinal y pancreatobiliar tienen más riesgo de desarrollar carcinomas coloides y adenocarcinoma de páncreas³¹.

2. Neoplasia Mucinoso Quística (NMQ)

Son neoplasias que ocurren casi exclusivamente en mujeres en la 5-6ª década de vida, que consisten histológicamente en un epitelio productor de mucina sobre un estroma de tipo ovárico. Microscópicamente, pueden categorizarse en tres tipos: benignas (cistoadenoma), borderline y malignas (cistoadenocarcinoma)³¹. La NMQ y la NMIP se consideran lesiones precursoras del cáncer de páncreas.

2. Screening del cáncer de páncreas

En la actualidad, en la mayoría de los centros se realiza en sujetos con un riesgo aumentado más de 10 veces de desarrollar un cáncer de páncreas, que son principalmente¹⁵:

1. Personas con tres ó más familiares de 1^{er}, 2^o ó 3^{er} grado con CP,
2. Dos ó más familiares diagnosticados de CP, al menos uno de 1^{er} grado,
3. Portadores de las mutaciones BRCA1, BRCA2 ó p16, con un familiar de 1^{er} ó 2^o grado CP,
4. Miembros de familias con Síndrome de Peutz-Jeghers (sobre todo, aquellos con mutaciones germinales en el gen STK11/LKB1),
5. Pacientes con pancreatitis hereditaria

No existe consenso en la forma de llevar a cabo el screening del CP en dichos pacientes, aunque las pruebas habitualmente empleadas varían en los distintos centros entre las siguientes:

1. **Ultrasonografía Endoscópica (UES)**
2. **Tomografía Computarizada (TC) Abdomen multicorte**
3. **Resonancia Magnética (RM) Abdomen con Colangiografía por Resonancia**
4. **Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE), con citología y análisis molecular del jugo pancreático**

1. Ultrasonografía Endoscópica (UES)

Es la exploración más empleada en la mayoría de los centros, puesto que es capaz de detectar masas menores 1 cm (su sensibilidad es mayor del 90%), y tiene muy pocos efectos secundarios¹⁹. La presencia concomitante de pancreatitis crónica dificulta la precisión diagnóstica de esta técnica.

La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomienda para el screening del cáncer de páncreas la realización de una ultrasonografía endoscópica anual seguida en caso de sospecha clínica de CPRE, TC, o punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por EUS.

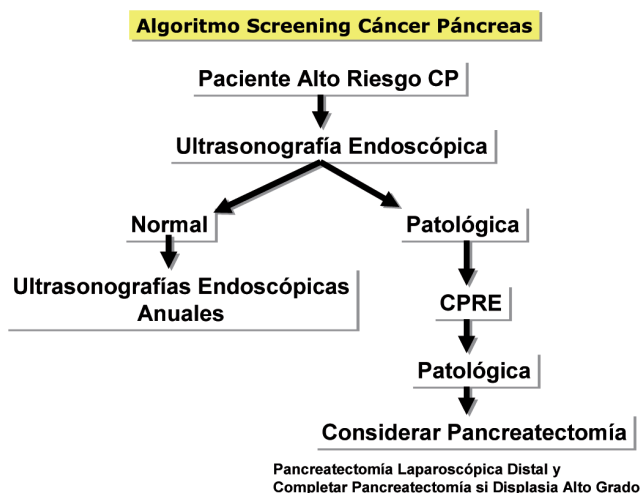
2. Tomografía Computarizada (TC) Abdomen multicorte

Es una técnica menos sensible que la UES en la detección de lesiones pequeñas, potencialmente curables. Su sensibilidad oscila entre el 70 y 75% para la detección de lesiones menores de 2 cm.

A diferencia de la UES, permite la detección de lesiones extrapancreáticas, aunque no es una prueba buena de screening porque supone irradiación para el paciente.

3. Resonancia Magnética (RM) Abdomen con Colangiorresonancia

Permite visualizar el páncreas y los conductos pancreáticos. Esto es importante puesto que el 60% de los adenocarcinomas menores de 1 cm muestran dilatación del conducto pancreático principal (Wirsung) sin masas visibles en EUS o TC. Asimismo, al igual que la TC permite detectar lesiones extrapancreáticas.



4. Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE)

Permite visualizar los conductos pancreáticos y la vía biliar. Es una técnica con una sensibilidad muy alta (92%) para la detección del cáncer de páncreas. Además, permite la realización de citología (sensibilidad: 33-57%) y biopsia, e incluso la recogida de jugo pancreático para el estudio molecular.

Dados los cambios moleculares que ocurren durante la progresión hacia el desarrollo de un cáncer de páncreas, el objetivo del screening molecular sería la detección de alteraciones en un punto anterior a la aparición de un CP invasivo (detección de lesiones precursoras). En la gran mayoría de los cánceres pancreáticos se detectan mutaciones en el oncogén k-ras. Asimismo, los genes supresores tumorales Ink4ap16, Tp53, DPC4 y BRCA2 se encuentran frecuentemente mutados en estos pacientes. La detección de pacientes portadores de estas mutaciones tiene relevancia para establecer grupos de muy alto riesgo de desarrollo de CP.

No obstante, la CPRE no es una exploración óptima de screening, dada la posibilidad de aparición de complicaciones potencialmente graves (riesgo de pancreatitis: 4-7%, con una mortalidad del 0,2%)¹⁹.

En la figura 1, se presenta un algoritmo de screening del cáncer de páncreas en los grupos de riesgo.

Para concluir con el screening del cáncer de páncreas, no está tampoco establecido el momento de comenzar dicho cribaje. Aunque no existe un consenso, la opción más aceptada es comenzar a los 45-50 años de edad, ó 10-15 años antes de la edad de diagnóstico de CP en el familiar más joven. En fumadores sería recomendable comenzar antes dicho screening.

Figura 1: Algoritmo de screening del cáncer de páncreas en los grupos de riesgo

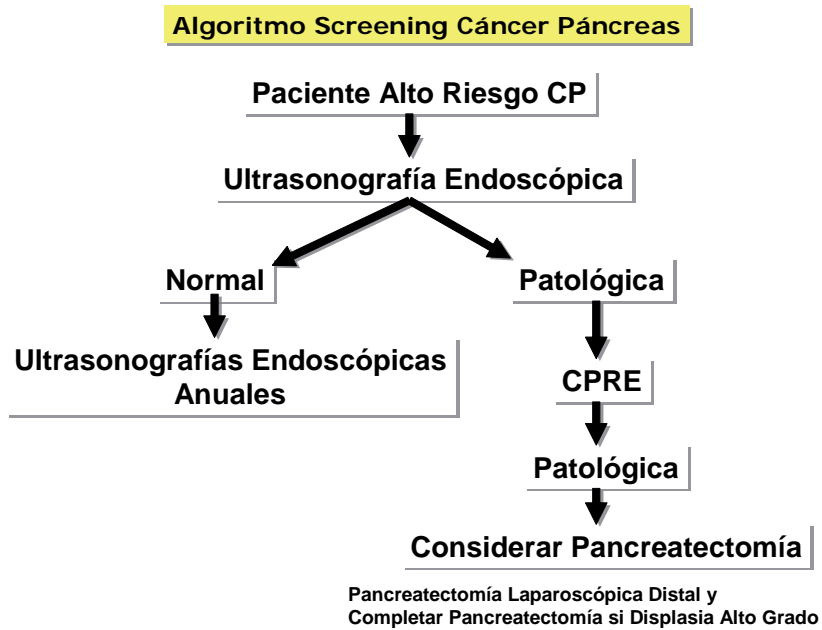


Tabla 1: Factores de Riesgo de Cáncer de Páncreas

Demográficos
Edad Avanzada
Sexo Masculino
Descendencia Judía
Raza Judía
Grupo Sanguíneo
Factores Medioambientales
Hábito Tabáquico
Dieta rica pescado, fruta fresca, aceite de oliva
Alcohol
Café
Exposición Ocupacional (pesticidas arsenicales)
Factores del Huésped
Pancreatitis Crónica
Diabetes Mellitus
Obesidad
Cáncer de Páncreas Hereditario
Síndromes de Cáncer Familiar
Síndrome de Cáncer Mama y Ovario Familiar
Síndrome del Nevus Melanocítico Múltiple Familiar Atípico (FAMMM)
Síndrome de Peutz-Jeghers
Síndrome de Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (Sd. Lynch)
Síndrome de Li-Fraumeni
Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)
Ataxia-Telangiectasia
Mutación Gen Palladin
Condiciones Hereditarias asociadas con aumento de riesgo de Cáncer de Páncreas
Fibrosis Quística
Pancreatitis Hereditaria
Cáncer de Páncreas Familiar
Infecciosos
Helicobacter pylori
Alergias (protector)
Colelitiasis/Colecistectomía
Gastrectomía
Úlcera Gástrica
Polimorfismos Genéticos
Otros tumores

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Fundación aecc. El cáncer de páncreas en cifras. Octubre 2007.
2. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393 (4): 535-545.
3. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: A pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 403-413.
4. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2006; 20 (2): 197-209***.
5. Porta M, Malats N, Guarnier L, et al. Association between coffee drinking and k-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53 (11): 702-709.
6. Mössner J. What is the epidemiologic impact of pancreatic cancer? *Clinical Pancreatolgy for Practising Gastroenterologists and Surgeons*. JE Dominguez-Muñoz. Chapter 41:331-350***.
7. Alguacil J, Kauppinen T, Porta M, et al. Risk of pancreatic cancer and occupational exposures in Spain. PANKRAS II Study Group. *Ann Occup Hyg* 2000; 44 (5): 391-403.
8. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993; 328 (20): 1433-1437.
9. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Nat Cancer Inst* 1997; 89: 442-446.
10. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 1605-1609.
11. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Bueno de Mesquita HB, et al. Past medical history and pancreatic cancer risk: results from a multicenter case-control study. *Ann Epidemiol* 2010; 20(2):92-98.
12. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129 (2): 504-511.
13. Michaud DS, Giovannucci E, Willet WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286: 921-929.
14. Rapp K, Schroeder J, Klerk J, et al. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145.000 adults in Austria. *Br J Cancer* 2005; 93: 1062-1067.
15. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* 2007; 56: 1460-1469***.
16. Norton ID, Petersen BT, Miller IJ, et al. Frequency of a family history of pancreatic malignancy in patients with pancreatic malignancy. *Pancreas* 1998; 17: 451.
17. Lynch HT, Fitzsimmons ML, Smyrk TC, et al. Familial pancreatic cancer: clinicopathologic study of 18 nuclear families. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 54-60.
18. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4,

- ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer : deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res* 2002; 62: 3789-3793.
19. Vitone LJ, Greenhalf W, McFaul CD, et al. The inherited genetics of pancreatic cancer and prospects for secondary screening. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2006; 20 (2): 253-283***.
 20. Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, et al. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leyden). *Int J Cancer* 2000; 87: 809-811.
 21. Neglia JP, Fitzsimmons SC, Maisonneuve P, et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. *N Eng J Med* 1995; 332: 494-499.
 22. Teich N, Mössner J. Hereditary chronic pancreatitis. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2008; 22 (1): 115-130.
 23. Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, et al. Helicobacter pylori seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (12): 937-941.
 24. Raderer M, Wrba F, Kornek G, et al. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer. *Oncology* 1998; 55 (1): 16-19.
 25. Tascilar M, van Rees BP, Sturm PD, et al. Pancreatic cancer after remote peptic ulcer surgery. *J Clin Pathol* 2002; 55 (5): 340-345.
 26. Bao Y, Spiegelman D, Li R, et al. History of peptic ulcer and pancreatic cancer risk in men. *Gastroenterology* 2010; 138: 541-549.
 27. Duell EJ, Holly EA, Bracci PM, et al. A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 297-306.
 28. Ockenga J, Vogel A, Teich N, et al. UDP glucuronosyltransferase (UGT1A7) gene polymorphisms increase the risk of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2003; 124: 1802-1808.
 29. Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci E, et al. Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1688-1695.
 30. Singh M, Maitra A. Precursor lesions of pancreatic cancer: molecular pathology and clinical implications. *Pancreatology* 2007; 7 (1): 9-19.
 31. Prasad S, Zeng R. Epidemiology and genetics of pancreatic cancer. *Pancreatic Cancer*. Ed. Jay Heiken. Cambridge University Press 2009; 1-9.
 32. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *New Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617.

Capítulo 7

7 Cuadro clínico, estadiaje y algoritmo diagnóstico del Cáncer de Páncreas

Dr. José María Moreno Planas*, Dr. José María García Bueno (1), Dr. Gaspar Esquerdo Galiana (2)

Servicio de Aparato Digestivo*, (1) Sección de Oncología Médica Complejo Hospitalario Universitario de Albacete; (2) Servicio de Oncología del Hospital Clínica de Benidorm

Profesor Asociado de Medicina Universidad de Castilla La Mancha*

e-mail: josemariamoren@yahoo.es*; jmgb1967@hotmail.com

- 1. Cuadro clínico del cáncer de páncreas**
- 2. Estadiaje del cáncer de páncreas**
- 3. Algoritmo diagnóstico del cáncer de páncreas**
- 4. Bibliografía**

1. Cuadro clínico del cáncer de páncreas

El adenocarcinoma de páncreas supone entre el 80 y 90% del total de neoplasias malignas pancreáticas^{1,2}. No es uno de los cánceres más frecuentes y, sin embargo, dicha neoplasia se sitúa en las distintas series publicadas entre el quinto y sexto puesto en el ranking de mortalidad por cáncer^{3,4}. Esto es así porque es el tumor de menor supervivencia de entre todos los cánceres, de tal manera que su incidencia es similar a su letalidad, siendo en la mayoría de las series publicadas inferior al 5% a los 5 años del diagnóstico^{4,5}.

La pobre supervivencia de los enfermos diagnosticados de cáncer de páncreas (CP) es debida a su poca expresividad clínica en fases iniciales, su localización inaccesible en el retroperitoneo, y a la ausencia de buenos marcadores tumorales, todo ello motivando la realización de un diagnóstico tardío.

Actualmente, la mayoría de pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas son identificados a partir de los síntomas por los que acuden al médico⁶. La presencia de ictericia y/o dolor abdominal se detecta en más del 90% de los enfermos. Desgraciadamente, no existen síntomas específicos de alarma capaces de detectar el tumor en fases iniciales².

Los tumores localizados en la cabeza del páncreas (aproximadamente el 80 % del total⁷) producen síntomas en fases más tempranas de la enfermedad. Por el contrario, los tumores distales sólo suelen dar síntomas cuando han desarrollado metástasis⁸.

La ictericia suele ser el primer signo por el que el paciente consulta a su médico⁸. Aparece en más del 50% de los pacientes, fundamentalmente en tumores localizados en la cabeza del páncreas, y se debe a la obstrucción de la vía biliar extrahepática. En menos de un tercio de los pacientes se puede encontrar una vesícula biliar distendida no dolorosa, el denominado signo de Courvoisier.

No obstante, el dolor abdominal es el síntoma más frecuente en los pacientes con CP, apareciendo en el 80% de los enfermos¹. Se debe fundamentalmente a la infiltración del plexo celiaco y mesentérico superior⁸. Suele ser un dolor sordo, localizado en epigastrio o hemiabdomen superior, que puede irradiarse a la espalda. Es típicamente más severo en decúbito supino y se suele aliviar al inclinarse². La presencia de dolor en los enfermos con cáncer de páncreas es un síntoma de mal pronóstico, asociados con menor probabilidad de resecabilidad y de supervivencia⁹.

Hasta el 80% de los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas tiene una diabetes mellitus o una intolerancia a la glucosa. De hecho el 1% de las DM de aparición en mayores 50 años son debidas a un CP (en hasta el 10% de los CP el primer signo de debut es la aparición de DM). Por este motivo, debemos pensar en la posibilidad de dicha asociación en aquellos casos de diabetes atípica, como la no asociada con obesidad, sin antecedentes familiares, o con una progresión rápida¹⁰.

Aunque no es frecuente, la pancreatitis aguda puede ser el síntoma de debut de un cáncer de páncreas. Debemos fundamentalmente pensar en CP ante la aparición de un episodio de pancreatitis aguda sin causa explicada en una persona mayor de 50 años¹¹.

Otras manifestaciones menos frecuentes que suelen aparecer en tumores avanzados son: dispepsia, por retraso en el vaciamiento gástrico, los vómitos por obstrucción duodenal, o la esteatorrea por insuficiencia pancreática exocrina y por obstrucción biliar^{2,8}.

La aparición de pérdida de peso, ascitis, o la palpación de una masa abdominal

o de adenopatías supraclaviculares son signos de muy mal pronóstico².

Analíticamente, es frecuente hallar elevaciones de la bilirrubina, fundamentalmente directa, y de las enzimas de colestasis (GGT y fosfatasa alcalina) en los tumores de cabeza de páncreas, mientras que en los de cuerpo y cola la analítica suele ser normal¹².

El marcador tumoral más empleado en estos pacientes es el antígeno carbohidrato (CA) 19-9. Su principal utilidad es como marcador pronóstico y para el seguimiento de los pacientes tras iniciar el tratamiento^{13,14}. Con un valor de corte de 37 U/mL tiene una sensibilidad del 86% y una especificidad del 87%¹⁵. Sin embargo, en patología benigna biliopancreática, fundamentalmente en la colangitis aguda se pueden producir importantes elevaciones del CA 19-9¹.

2. Estadíaaje del cáncer de páncreas

La atención al enfermo oncológico conlleva un grado de complejidad importante que precisa de un enfoque multidisciplinar de la enfermedad, es decir, del trabajo en equipo de distintos especialistas (gastroenterólogo, radiólogo, oncólogo, anatomopatólogo, radioterapeuta, cirujano, etc.) que aseguren los mejores resultados.

El conocer la extensión de la enfermedad permite clasificar los tumores en estadios, que tienen gran importancia por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas. Los sistemas de estadiaje se llevan a cabo mediante una clasificación que nos permite estadificar a los pacientes de forma homogénea, lo cual facilita la elección de tratamiento, la comparación de factores pronósticos y de resultados terapéuticos entre grupos, así como facilitar la evaluación estadística de datos clínicos. Pero también conlleva unas limitaciones, como la interpretación subjetiva por la enorme variabilidad de las características tumorales que puede llevar a una sub o supraestadificación.

El progresivo avance de las técnicas diagnósticas supone una mejora en los resultados de supervivencia aunque no haya cambios significativos en los tratamientos, debido a que previamente se consideraban como estadios precoces los que con los nuevos métodos diagnósticos se clasifican como avanzados, y mejoran tanto el pronóstico de su anterior grupo como el del actual; es el llamado fenómeno de Will-Rogers o migración de estadios.

Existen numerosos sistemas de estadiaje, pero el más extendido es el desarrollado por la UICC y la AJCC: la clasificación TNM (tumor-ganglio-metástasis). Fue introducida por Denoix entre 1943 y 1952, siendo revisada y actualizada en 1992 y nuevamente modificada en 2002¹⁶. La clasificación o sistema TNM se basa en tres variables:

- T: extensión del tumor primario. Determina el tamaño tumoral y su relación con estructuras vecinas.
- N: estado de los ganglios linfáticos regionales.
- M: presencia o ausencia de metástasis a distancia.

El sistema TNM presenta unas reglas generales para todas las localizaciones:

- Todos los casos se deben confirmar histológicamente.
- Se describen dos clasificaciones: una clínica preterapéutica, cTNM, basada en datos obtenidos mediante la exploración clínica, pruebas de laboratorio y exploraciones radiológicas o endoscópicas; y otra clasificación histológica postquirúrgica, pTNM.
- El TNM una vez establecido debe permanecer invariable.
- Los distintos TNM se agrupan en estadios, habitualmente cuatro.

La estadificación correcta es esencial para un adecuado manejo terapéutico del cáncer de páncreas, de forma que se pueda identificar los candidatos a tratamiento quirúrgico y evitar a los no candidatos el riesgo y costes asociados a la cirugía. La enfermedad irresecable se define por la presencia de metástasis a distancia (hepática, extraabdominal, peritoneal, linfática fuera de la zona de resección), la invasión de la arteria mesentérica superior, la vena cava inferior, la aorta o el tronco celíaco, o en el caso de englobar u ocluir el complejo venoso portal-mesentérico superior¹⁶.

El sistema de clasificación T (tumor), N (ganglios regionales), M (metástasis a distancia) puede ser utilizado para el cáncer de páncreas, pero a efectos prácticos en la toma de decisiones clínicas el cáncer de páncreas se clasifica en resecable, localmente avanzado y metastásico¹⁶ (tablas 1 y 2, figuras 1 a 4). Tabla 1: Definiciones TNM

Tumor primario (T)

Tx: El tumor primario no puede evaluarse

T0: No hay prueba de tumor primario

Tis: Carcinoma *in situ*

T1: Tumor está limitado al páncreas y mide de 2 cm o menos en su diámetro mayor

T2: Tumor está limitado al páncreas y mide de 2 cm o más en su dimensión mayor

T3: El tumor se extiende más allá del páncreas pero sin implicación alguna del tronco celíaco o la arteria mesentérica superior

T4: El tumor comprende el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior (irresecable)

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse

N0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales

N1: Existe metástasis a los ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)

MX: La metástasis a distancia no puede evaluarse

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Existen metástasis a distancia

Tabla 2: Clasificación del cáncer de páncreas por estadios.

Estadio	Clasificación	Clasificación clínica	Distribución por estadios (%)	Supervivencia a 5 años
0	Tis N0 M0	Resecable	7'5	15,2
IA	T1 N0 M0	Resecable		
IB	T2 N0 M0	Resecable		
IIA	T3 N0 M0	Resecable		
IIB	T1-3 N1* M0	Localmente avanzado	29'3	6'3
III	T4 N0-1 M0	Localmente avanzado		
IV	Tis-4 N0-1 M1	Metastásico	47'2	1'6

*Los tumores con afectación ganglionar regional metastásica se consideran en ocasiones resecables quirúrgicamente si los ganglios están localizados dentro del área de resección.

Tis: carcinoma *in situ*; N0: ausencia de metástasis ganglionares regionales; M0: no metástasis a distancia; T1: tumor limitado a páncreas entre no mayor de 2 cm; T2: tumor limitado a páncreas mayor de 2 cm; T3: el tumor se extiende más allá del páncreas y no afecta al tronco celíaco o arteria mesentérica superior; N1: metástasis ganglionares regionales; T4: el tumor afecta al tronco celíaco o arteria mesentérica superior; M1: metástasis a distancia.

Figura 1: estadio I, T1 (limitado al pancreas ≤ 2 cm) ó T2 (limitado al pancreas > 2 cm)

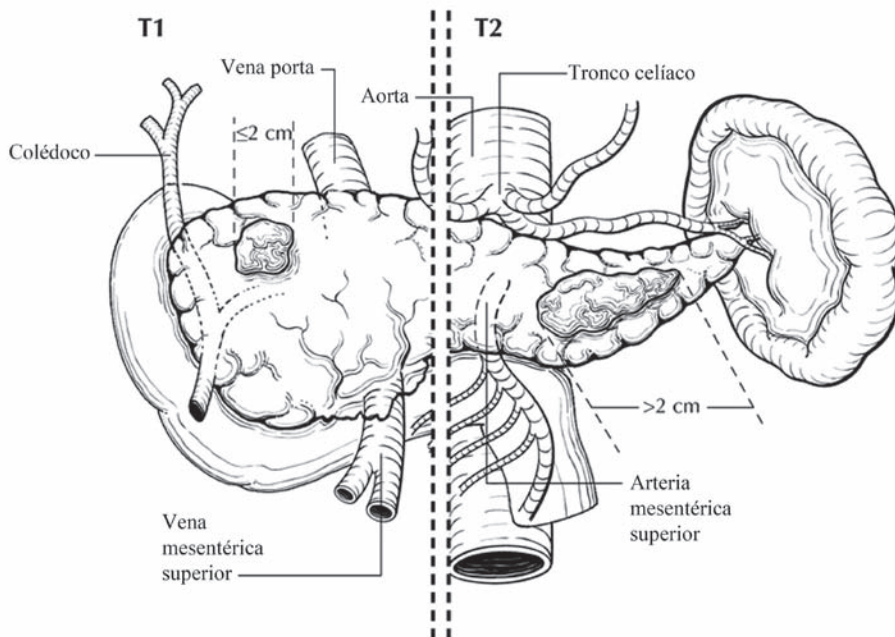


Figura 2: estadio IIA (T3 N0 M0), el tumor se extiende mas alla del pancreas sin afectar arteria mesentérica o tronco celíaco.

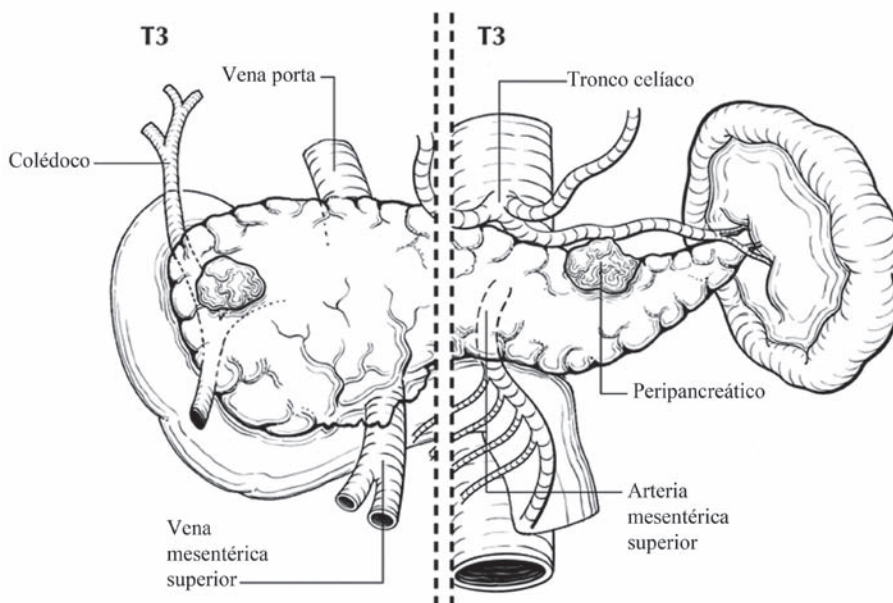


Figura 3: estadio IIB (T1-3 N1 M0), metástasis en ganglios regionales.

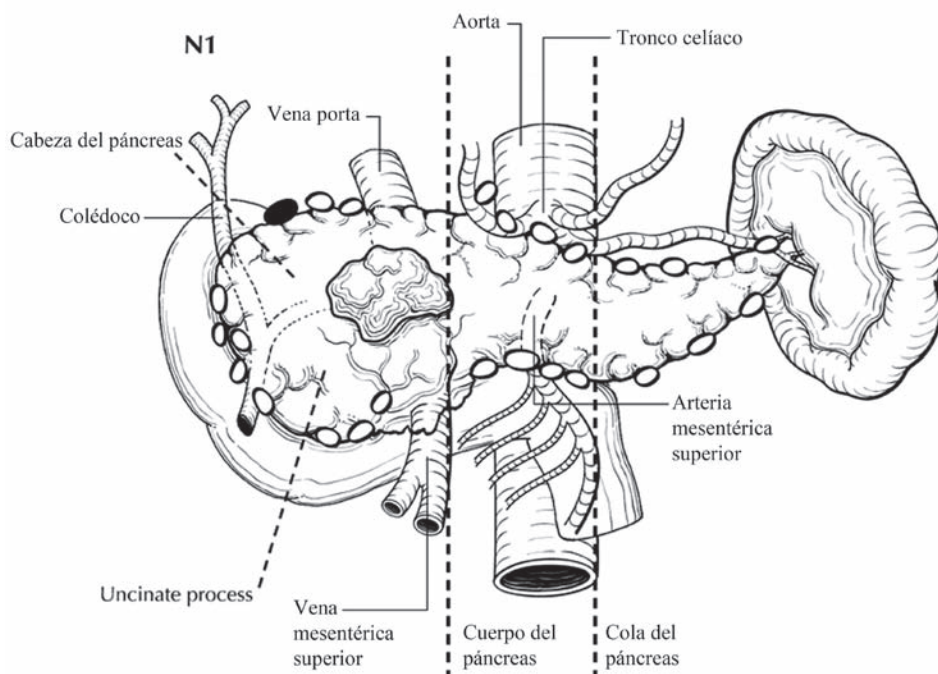
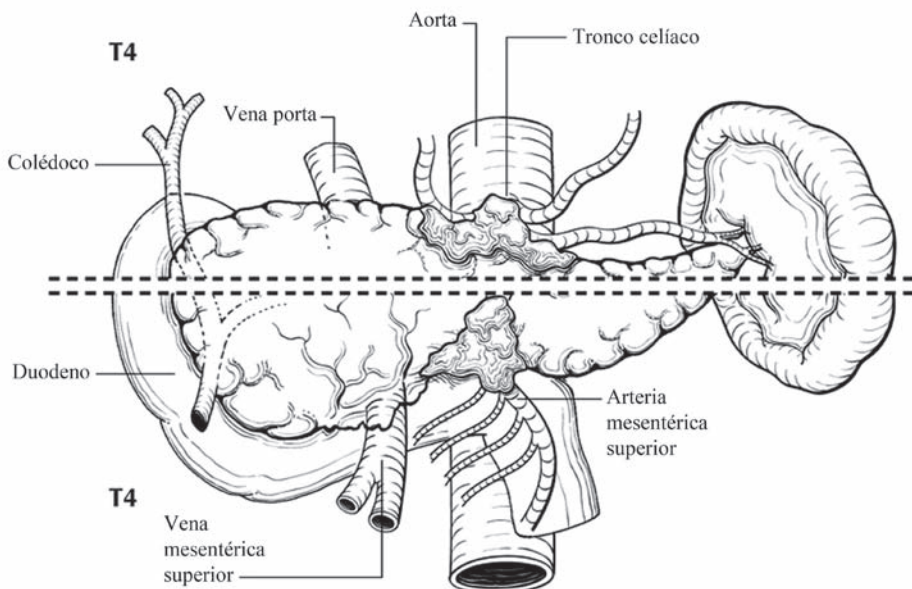


Figura 4: estadio III (T4 N0-1 M0), el tumor afecta la arteria mesentérica o el tronco celiaco, con o sin afectación ganglionar.



3. Algoritmo diagnóstico del cáncer de páncreas

Los avances en el desarrollo de las técnicas de diagnóstico de imagen han mejorado mucho la evaluación radiológica de la glándula pancreática y sus alrededores. A día del hoy el gold standard en la evaluación del paciente con cáncer de páncreas es el TC multidetector con contraste y fases arterial y venosa^{6,17}. Sin embargo, el TC tiene defectos como la emisión de radiación ionizante, y las posibles alergias o nefropatía causadas por los contrastes yodados. Además, tiene poca sensibilidad para la detección de lesiones menores de 1 cm, como los implantes peritoneales⁶.

La utilidad de la Resonancia Magnética en el estudio del cáncer de páncreas es similar a la del TC¹⁸. Se han desarrollado técnicas con secuencias de mantenimiento sin respiración rápidas, y empleo de contrastes como el gadolinio, para evaluar la patencia arterial y venosa, o el manganeso que no es captado por los cánceres de páncreas¹⁸. La resonancia es más sensible que el TC en la detección de pequeñas metástasis hepáticas. Sin embargo, no ha desplazado a aquel porque es más cara y su realización consume mucho más tiempo que el TC⁶. La resonancia con colangiografía ha reemplazado en algunos casos a la CPRE en el plano diagnóstico, aunque a diferencia de aquella, no permite la toma de muestras para citología ni la colocación de stents biliares.

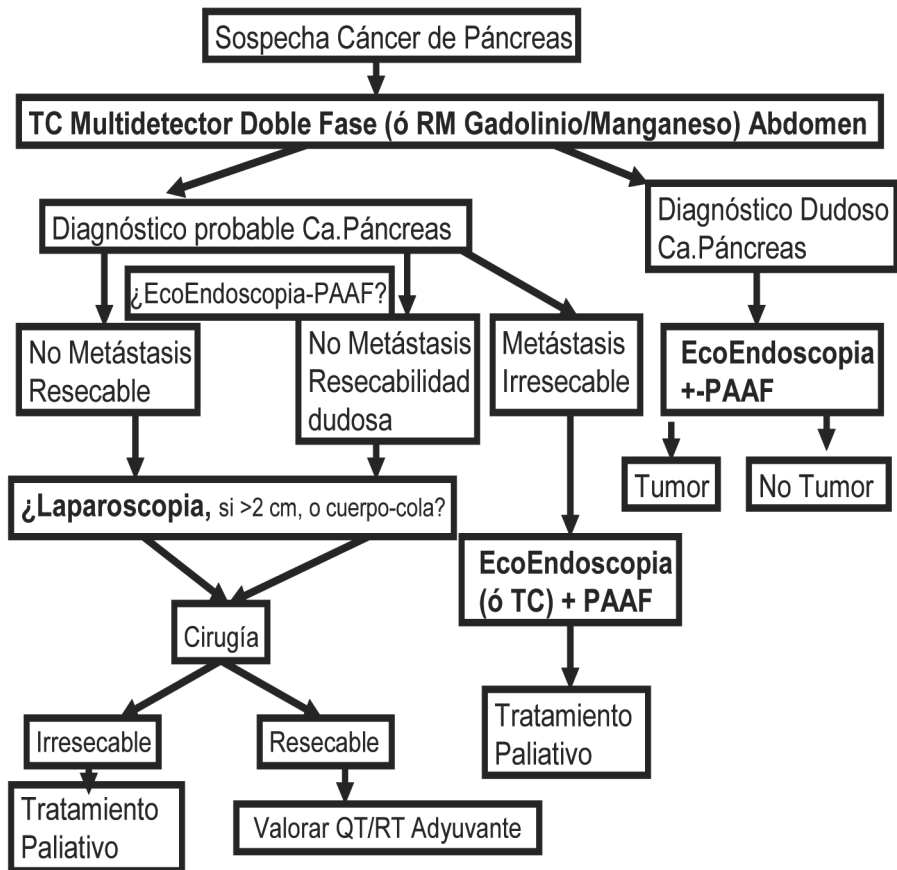
En aquellos pacientes con hallazgos dudosos en el TC, la técnica de elección suele ser la ultrasonografía/ecografía endoscópica. Además, esta técnica permite la realización de una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) para la obtención de material pancreático para su estudio citológico. Esta no es imprescindible si el tumor se considera curable quirúrgicamente, aunque en los últimos años cada vez se está utilizando con mayor frecuencia por la baja tasa de complicaciones, y la morbilidad asociada a la pncreatectomía.

La principal utilidad de la laparoscopia diagnóstica reside en su capacidad para detectar y biopsiar implantes peritoneales o hepáticos no visualizados con la radiología. Es útil, fundamentalmente en tumores localizados en cuerpo y cola de páncreas o en tumores grandes (mayores de 2 cm) en la cabeza⁶. Actualmente no existe indicación para realizar un PET/TC en el algoritmo habitual diagnóstico del cáncer de páncreas.

Finalmente, en algunos casos la decisión de resear un tumor pancreático la toma el propio cirujano en el acto quirúrgico, previa evaluación de la vasculatura pancreática, y de la superficie hepática y peritoneal⁶.

En la figura 1 se sugiere un algoritmo diagnóstico del cáncer de páncreas.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de cáncer de páncreas



4. Bibliografía

1. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999; 117: 1464-1484.
2. Germanos S, Gourgiotis S, Stavrothanasopoulou A, et al. Diagnostic and therapeutic approach to pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Liv Dis* 2006; 15 (3): 257-263.
3. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38: 99-166.
4. Fundación aecc. El cáncer de páncreas en cifras. Octubre 2007.
5. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 5-27.
6. Ruben Rodriguez J, Warshaw AL, Fernandez del Castillo C. Clinical assessment and staging of pancreatic cancer. En: *The pancreas. An integrated textbook of basic science, medicine and surgery*. Second edition. Edited by Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, et al. 2008. 643-647.
7. Pancreatic carcinoma. En: *Diseases of the pancreas*. Edited by: Büchler, Uhl, Malfertheiner, Sarr. 2004. 136-155.
8. Fernández del Castillo C, Jiménez RE. Cáncer de páncreas, neoplasias quísticas pancreáticas y otros tumores pancreáticos neuroendocrinos. En: *Sleisenger and Fordtran*. Octava edición. 2008. 1309-1330.
9. Kelsen DP, Portenoy R, Thaler H, et al. Pain as a predictor of outcome in patients with operable pancreatic carcinoma. *Surgery* 1997; 122: 53-59.
10. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129 (2): 504-511
11. Mujica VR, Barkin JS, Go VL. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas* 2000; 21 (4): 329-332.
12. Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, et al. Pancreatic cancer. *Curr Probl Cancer*. 2002; 26 (4):176-275.
13. Glenn J, Steinberg WM, Kurtzman SH, et al. Evaluation of the utility of a radioimmunoassay for serum CA 19-9 levels in patients before and after treatment of carcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1988; 6: 462-468.
14. Maisey NR, Norman AR, Hill A, et al. CA 19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials. *Br J Cancer* 2005; 93: 740-743.
15. Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, et al. CA 19-9 serum course and prognosis of pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1996; 20: 155-161.
16. Greene FL. American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC cancer staging manual*. 6ª Ed. New York: Springer; 2002.
17. Horton KM, Fishman EK. Adenocarcinoma of the pancreas: CT imaging. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 1263-1272.
18. Diehl SJ, Lehmann KJ, Gaa J, et al. MR imaging of pancreatic lesions. Comparison of manganese-DPDP and gadolinium chelate. *Invest Radiol* 1999; 34: 589-595.

Capítulo 8

8 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS Y CÁNCER DE PÁNCREAS

Lorenzo Gómez-Aldaraví Gutiérrez, Jesús Domingo Acedo Sánchez y Rodrigo Segovia

Sección de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

1.- Introducción:

Síndrome paraneoplásico es todo síntoma o signo que presenta un paciente portador de un tumor y que no puede ser atribuido a la acción local directa del tumor primario ni a sus metástasis, y que están en relación, en la mayoría de casos, con la producción por el crecimiento del tumor de sustancias biológicamente activas que actúan a distancia (1). La importancia de los síndromes paraneoplásicos radica en que, con una alta frecuencia, son el marcador más precoz de un cáncer subyacente subclínico, o de una recidiva tumoral (2). Por lo tanto, su descubrimiento obliga al clínico a la realización de un amplio estudio del paciente con el fin de realizar un diagnóstico precoz del proceso maligno (3).

Analizaremos en detalle los síndromes paraneoplásicos endocrinometabólicos (en especial el Síndrome de Cushing), el Síndrome de Trousseau, la paniculitis y la dermatomiositis, ya que son los más frecuentemente asociados al cáncer de páncreas.

2.- Síndromes Paraneoplásicos Endocrinometabólicos:

Algunos tumores no endocrinos, tanto benignos como malignos, son capaces de secretar diversas hormonas, produciendo síndromes que en ocasiones pueden constituir las primeras manifestaciones del tumor o aparecer en fases tardías de su evolución (4). La intensidad de los síntomas suele ser paralela a la evolución del cáncer; sin embargo, en algunos tumores de crecimiento lento, el síndrome hormonal puede ser el principal factor de morbilidad (5).

La secreción hormonal ectópica se conoce desde hace más de 75 años. De hecho, la producción excesiva, paraneoplásica, de corticoides endógenos se publicó antes de que Harvey Cushing describiera la enfermedad que lleva su nombre (6). En 1941, Fuller Albright, propuso la idea de que los tumores pueden causar síndromes endocrinos secretando hormonas de forma inapropiada (7). GW Liddle, 28 años después, acuñó el término “síndrome hormonal ectópico” para referirse a este tipo de situaciones. En realidad, las hormonas producidas por tumores ya están generalmente presentes en las células precursoras sanas, aunque habitualmente en pequeñas cantidades. Por ello el término ectópico es incorrecto, no obstante, dado que se utiliza asiduamente en medicina, lo seguiremos empleando. Los síndromes hormonales paraneoplásicos comparten una serie de características:

1. La secreción hormonal raramente responde a los tests de supresión (con la excepción de tumores carcinoides de pulmón o timo) (8).
2. El síndrome hormonal puede conducir al diagnóstico de una neoplasia subyacente previamente desconocida, puede dominar el cuadro clínico, dificultando el diagnóstico etiológico, y/o puede ser útil para monitorizar la evolución tumoral sirviendo como marcador (9).
3. No obstante, en ocasiones, los síndromes clínicos se presentan cuando la enfermedad maligna ya está muy avanzada, porque en esos casos los tumores extraglandulares producen hormonas relativamente ineficientes. Por la misma razón, las hormonas a veces no son útiles como marcadores tumorales en los tumores no endocrinos.
4. Algunos tumores malignos imitan síndromes de hipersecreción hormonal no porque segreguen la hormona habitual sino porque producen péptidos parecidos (relacionados) que imitan sus acciones biológicas (10).

Las hormonas producidas por tumores malignos no endocrinos son habitualmente péptidos, aunque sólo son secretados por tumores extraglandulares aquellos péptidos cuyo engranaje de producción es relativamente simple y no está expuesto a una compleja supresión transcripcional. La sobreexpresión de proteínas funcionales, incluyendo las enzimas, es frecuente como expresión de la transformación neoplásica. Las hormonas tiroideas y los corticoides no son secretados por tumores extraglandulares aunque pueden ser producidos por teratomas que contienen elementos glandulares. En cambio, la 1,25 dihidroxi vitamina D es segregada por linfomas y macrófagos de diversas enfermedades granulomatosas.

Los criterios clínicos para establecer el diagnóstico de secreción hormonal ectópica son los que se exponen a continuación. Deben cumplirse el primero y por lo menos otro de los siguientes:

1. Un síndrome clínico y bioquímico de exceso hormonal se asocia con una neoplasia.
2. Los niveles de hormona en sangre y orina están inapropiadamente elevados junto con una producción hormonal endógena normal o suprimida.
3. Se han excluido otros posibles mecanismos causales.
4. Se demuestra la presencia de RNA mensajero de la hormona y el correspondiente producto hormonal en las células tumorales y, por tanto, la producción hormonal es mayor en el tejido tumoral que en los tejidos de alrededor.
5. El síndrome revierte al resecar el tumor y, en cambio, persiste al resecar la glándula endocrina habitualmente responsable del síndrome de hipersecreción hormonal.
6. Existe un gradiente arteriovenoso de la concentración hormonal a través del tumor.

En su etiopatogenia, es probable que representen la confluencia de diversos mecanismos genéticos y epigenéticos. Entre ellos, se ha propuesto que las mutaciones que subyacen en las células tumorales pueden ser responsables no sólo del inicio de la transformación neoplásica sino también de la activación o reexpresión de genes responsables de la producción hormonal. Adicionalmente, otros acontecimientos que afectan a los genes tales como la metilación, pueden ser la causa del desarrollo de estos síndromes.

Como norma general, y para considerar a los tumores funcionantes o no, seguiremos los criterios de Kaltsas GA y col. Son funcionantes cuando se asocian con síndromes clínicos de hiperfunción. Los que expresan inmunopositividad para marcadores endocrinos y/o elevados marcadores séricos, pero no están asociados con un síndrome clínico característico, se consideran tumores no funcionantes.

La mayoría de los síndromes aparecen en los tumores procedentes del tejido neuroendocrino o derivados de la cresta neural (cáncer microcítico de pulmón o tumores carcinoides). Los principales mecanismos responsables de estos síndromes son: producción tumoral de hormonas y precursores, producción de citocinas y metabolización por el tumor de precursores esteroides que se convierten en sustancias bioactivas (Tabla 1). A pesar de que son muchas las proteínas y precursores hormonales producidos por los tumores, estos síndromes clínicos son recortados y de incidencia baja. Esto se debe a que la mayoría de estas sustancias son biológicamente inactivas o no alcanzan niveles séricos capaces de producir síntomas.

Tabla 1. Síndromes paraneoplásicos por producción tumoral de hormonas		
Síndromes	Hormonas	Tumor
Hipercalcemia	PTH-like	Pulmón no microcítico, mieloma renal, mama, cabeza y cuello
Síndrome de Cushing	ACTH CRH	Pulmón microcítico, carcinóide, timoma
SIADH	ADH, PNA	Microcítico pulmón, cabeza y cuello, no microcítico pulmón
Hipoglucemia	IGFS somatomedina	Sarcoma hepático pulmón
Acromegalia	GH, GRH	Carcinóide, microcítico pulmón y páncreas
Ginecomastia	HCG	Testicular, pulmón, carcinóide pulmonar y del tracto GI
Hipertiroidismo	HCG, TSH-like	Coriocarcinoma testículo, pulmón

Síndrome de Cushing ectópico:

Establecer tanto el simple diagnóstico como el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing es uno de los problemas clínicos más importantes. Aunque la mayoría de los casos de hipercortisolismo endógeno es de origen hipofisario (50-80%), los tumores ectópicos, no hipofisarios, representan del 10 al 15% de los pacientes afectados de síndrome de Cushing (11), siendo la segunda causa más frecuente.

Está causado en la mayoría de casos por la secreción por parte de las células tumorales de una prohormona (proopiomelanocortina) que contiene: secuencias de beta-lipoproteínas, hormona estimulante de melanocitos, corticotropina (ACTH), endorfinas y encefalinas, pero sólo una pequeña parte de tales tumores secreta cantidades suficientes de ACTH como para producir un síndrome de Cushing clínico ectópico (12). La ACTH produce hiperplasia adrenal e hipercortisolismo. Los tumores responsables del síndrome de Cushing ectópico se detallan en la siguiente tabla.

Pulmón	Carcinoma de pulmón, especialmente carcinoma de células pequeñas, adenoma bronquial o carcinóide.
Páncreas	Cistoadenoma, carcinoma, carcinóide, adenoma y carcinoma de células de los islotes.
Timo	Carcinoma, carcinóide.
Suprarrenal	Feocromocitoma y carcinoma suprarrenal cortical ¹⁷ .
Tiroides	Carcinoma medular de tiroides.
Miscelánea	Tumores hematológicos malignos. Ca de hígado, próstata, mama, melanoma. Carcinoides gastrointestinales. Adenocarcinoma de origen indeterminado.

La secreción ectópica de ACTH se ha descrito en casi todos los tumores (carcinoma de timo, páncreas, feocromocitoma, neuroblastoma, carcinoides, ganglioma, carcinoma medular de tiroides), aunque el más frecuente es el carcinoma microcítico de pulmón, responsable del 50% de todos los casos. Aunque la incidencia de producción ectópica de ACTH es mucho mayor, sólo un pequeño porcentaje (7%) de estos pacientes exhiben la clínica florida del Cushing. Esta discrepancia podría explicarse por la imposibilidad de ruptura de las moléculas precursoras.

Los tumores benignos, especialmente carcinoides, causantes de este síndrome, se presentan con una clínica más sutil que los malignos y a menudo pasan meses o años hasta que el tumor es identificado. Este tipo de comportamiento ha sido definido por algunos autores como síndrome de ACTH ectópico “oculto”. Su presentación clínica más gradual junto con unas alteraciones bioquímicas más sutiles, suponen un problema a la hora de establecer el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Cushing (de origen hipofisario) y el síndrome de Cushing ectópico.

En ocasiones el origen de la enfermedad reside en la producción ectópica de CRH (hormona liberadora de corticotropina) o de ACTH y CRH a la vez, lo que complica aún más el diagnóstico diferencial. La producción ectópica de CRH se ha descrito en carcinoides bronquiales, Ca medular de tiroides y Ca metastático de próstata.

Clínica del síndrome de Cushing:

Se ha de considerar primero la clínica clásica del síndrome de Cushing: obesidad troncular, estrías violáceas, hipertensión arterial, astenia, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, osteopenia u osteoporosis, debilidad muscular, cara de luna llena, aparición de hematomas con facilidad, “cuello de búfalo”, depresión, hirsutismo y edemas.

Los pacientes con síndrome de Cushing ectópico pueden presentar todos o sólo parte de estos síntomas y signos, dependiendo del tumor subyacente. Desde las descripciones de los primeros casos se considera que los datos característicos de estos pacientes son: miopatía, pérdida de peso, hiperpigmentación y disturbios electrolíticos (alcalosis hipopotasémica) y metabólicos (intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus) ya que los presentan con mayor frecuencia que el síndrome de Cushing clásico. Por otra parte, en algunos casos de síndrome de Cushing de origen ectópico, existe una gran elevación de los niveles plasmáticos de cortisol, lo que les coloca en riesgo de padecer graves infecciones oportunistas sobreañadidas, a menudo de origen fúngico, que pueden conllevar el fallecimiento del paciente.

Los hallazgos que sugieren secreción ectópica de ACTH son: hiperpigmentación cutánea, debilidad muscular y atrofia secundaria a miopatía, psicosis, edemas, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, trastornos hidroelectrolíticos (alcalosis hipopotasémica), siendo, sin embargo, el hábito cushingoide (estrías, «joroba de búfalo» y «facies de luna llena») menos frecuente que en el síndrome de Cushing típico.



El diagnóstico viene determinado por una hipercortisolemia ($> 1.000 \text{ nmol/l}$) con elevación de deshidroepiandrosterona y ACTH (a diferencia del hipercortisolismo primario o suprarrenal), que no se frena con dexametasona (lo que descarta el hipercortisolismo secundario o hipofisario) (13).

Las causas de síndrome de Cushing pueden ser dependientes de ACTH (hipofisaria —en cuyo caso se llama enfermedad de Cushing— o ectópica) o independientes de

ACTH (adenoma o Ca suprarrenal, hiperplasia nodular pigmentada primaria y receptores suprarrenales ectópicos con hiperplasia adrenal macronodular). Una vez sospechado el diagnóstico por la clínica y confirmado bioquímicamente, hay que establecer el diagnóstico diferencial entre las diversas causas mencionadas de hipercortisolismo, lo que, en ocasiones, no resulta sencillo. Remitimos al lector a las diversas y excelentes revisiones presentes en la literatura sobre los procesos diagnósticos en el síndrome de Cushing. No obstante, procederemos en este apartado a una revisión somera de los procesos diagnósticos de la enfermedad y su localización.

En primer lugar hay que comprobar la existencia de hipercortisolismo endógeno inapropiado. Esto se consigue midiendo el nivel de cortisol libre en orina de 24 horas. Si éste está elevado, se procede a realizar el test de Nugent: supresión del cortisol plasmático o salivar en ayunas tras la administración de 1 mg de dexametasona a las 23 horas. También es útil medir el ritmo circadiano de cortisol y ACTH y comprobar el descenso vespertino de las concentraciones de cortisol. En caso de síndrome de Cushing, la cortisolemia y el cortisol salivar suelen estar elevados en cualquier momento del día y especialmente en la tarde-noche. Los valores de ACTH serán ilustrativos puesto que estarán elevados si el origen del hipercortisolismo es hipofisario y sobre todo si es ectópico, y disminuidos en caso de origen suprarrenal o por receptores ectópicos (al GIP, vasopresina, agonistas beta-adrenérgicos, LH e interleukina 1). No obstante, los niveles plasmáticos de ACTH por sí solos no permiten distinguir la enfermedad de Cushing del síndrome de Cushing ectópico, puesto que, si bien en caso de tumores malignos clínicamente evidentes los valores de ACTH suelen estar muy elevados (casi siempre >200 pg/ml), si se trata, en cambio, de tumores “ocultos” de crecimiento lento, las cifras se superponen entre ambos procesos (14).

En segundo lugar se procede a los tests de supresión con dexametasona con dosis más altas: 0,5 mg cada 6 horas durante 2 días. La falta de supresión de cortisol y ACTH confirma el diagnóstico de síndrome de Cushing. Si administramos 8 mg, sea mediante 2 mg cada 6 horas (durante 2 días) o en dosis única, entramos ya en el diagnóstico de localización puesto que en caso de enfermedad de Cushing el descenso del cortisol plasmático a las 8 horas del día siguiente y del cortisol libre urinario (el segundo día si es la prueba de 2 días) será igual o superior al 50%, mientras que en el Cushing ectópico este descenso no se produce. Sin embargo, existe también un solapamiento en la respuesta a este test de supresión entre ambas enfermedades, puesto que existen falsos positivos en casos ectópicos y falsos negativos en pacientes con enfermedad de Cushing. El test con dosis única nocturna se considera que tiene mayor sensibilidad y especificidad que el test de 2 días y lo está sustituyendo.

Se han propuesto 2 nuevas pruebas para mejorar la discriminación diagnóstica entre enfermedad de Cushing (hipofisaria) y síndrome de Cushing de origen ectópico. La primera es el test de CRH. Los corticotropos hipofisarios responden

normalmente a la CRH en la enfermedad de Cushing y no responden en presencia de una producción ectópica de ACTH o un origen adrenal. Se entiende por respuesta positiva a CRH un incremento del 50% o más en la ACTH plasmática o un incremento del 20% o más en las concentraciones de cortisol plasmático. Un incremento en la ACTH del 100% y en el cortisol de >50% hace poco probable el diagnóstico de Cushing ectópico. No obstante existen falsos positivos y negativos (alrededor del 10%). Además, en los raros casos de producción ectópica de CRH, este test no discrimina en absoluto. La segunda prueba consiste en el muestreo (“sampling”) de senos petrosos inferiores para determinación de ACTH basal y tras estímulo con CRH a fin de confirmar el origen hipofisario del hiper cortisolismo e incluso de concretar en qué lado de la hipófisis está el tumor. El gradiente entre la sangre de los senos petrosos y la periférica tomadas al unísono, (relación ACTH central/periférica) nos da el diagnóstico: en la enfermedad de Cushing el cociente basal es 3/2 y tras estímulo 3/3. En los casos de producción ectópica de ACTH, el cociente basal puede superponerse pero no tras CRH. Esta prueba, criticada en diversos artículos de la literatura endocrinológica, ha dado buenos resultados en nuestro hospital. De todos modos generalmente se utilizan varias pruebas sucesivas para obtener el diagnóstico (15).

Para la detección del tumor productor de ACTH ectópica, las pruebas diagnósticas más importantes son: la radiografía de tórax y la TC torácica y abdominal, que localizan más del 90% de los tumores pulmonares responsables, y la gammagrafía con octreótido, cuando se sospeche un tumor carcinoide.

El tratamiento va dirigido inicialmente al control del tumor. En estadio precoz (timomas, adenomas, carcinoides) el tratamiento es la extirpación quirúrgica,

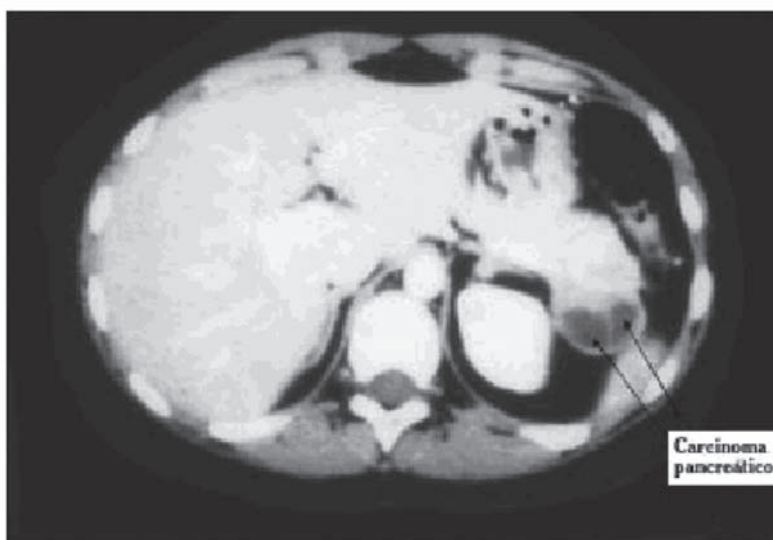


Figura 1. TAC abdominal mostrando un tumor de células de islotes pancreáticos secretor de ACTH y productor de síndrome de Cushing ectópico.

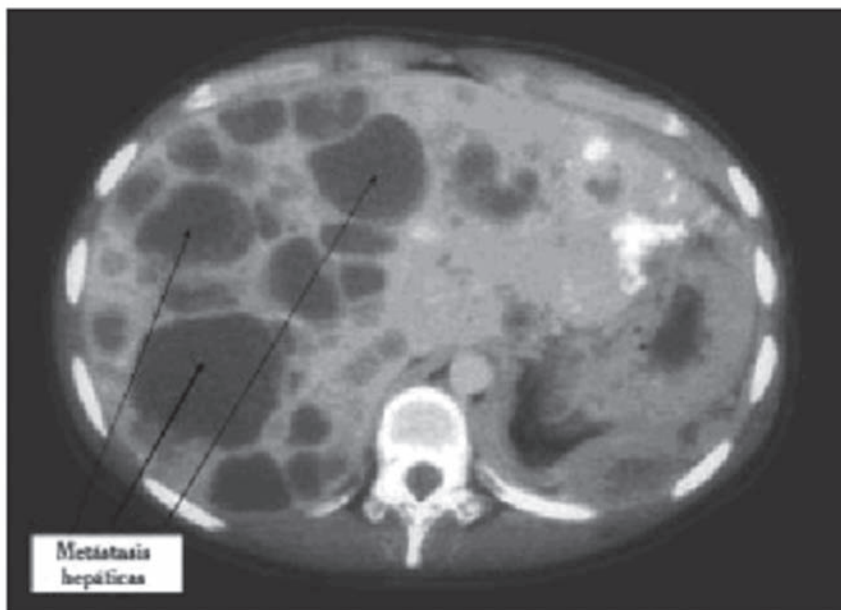


Figura 2. TAC abdominal mostrando las metástasis hepáticas presentes en el caso anterior.

si es posible, y en enfermedad diseminada (carcinoma microcítico de pulmón), quimioterapia antitumoral específica. Cuando fallan estos tratamientos o el tumor no se localiza, la mejor opción es la suprarrenalectomía farmacológica mediante inhibidores enzimáticos como: ketorolaco (400-1.200 mg/d), aminoglutetimida (500-2.000 mg/d), mitotano (4-12 g/d), metopirona (500-4.000 mg/d) o sandostatín (300-1.500 mg/d). Si ésta fracasa o aparece toxicidad intolerable, suprarrenalectomía quirúrgica.

3.- Síndrome de Trousseau en cáncer de páncreas

Definición: Síndrome Paraneoplásico caracterizado por una Coagulopatía adquirida que ocasiona una tromboflebitis migratoria. A menudo es observada en pacientes con una Enfermedad Crónica y /o Maligna (16). Esta condición fue descrita por primera vez en 1865 por Armand Trousseau (1801-1867), prestigioso Médico Francés, de ahí su nombre; y fue asociada a una patología Maligna en estado avanzado.

Epidemiología: Tiene una incidencia en portadores de neoplasias que varía de un 1-11%. En el caso de Cáncer de Páncreas esto es variable, existen series que hablan de un 10%, mientras que otras de hasta un 15%, de ahí su relación más frecuente con esta neoplasia. También puede asociarse al Cáncer de Pulmón, al Cáncer de Mama, al Cáncer Colorectal y al Cáncer de Riñón.

Etiopatogenia: Si bien la etiología aun es desconocida, existen una serie de factores protrombóticos generales y específicos que podrían asociarse con este síndrome; como factores generales se incluyen los siguientes:

- *Producción de sustancias procoagulantes que actúen sobre la activación del factor VII de la coagulación, activación del factor X de la coagulación y mediadores de inflamación.
- *Alteraciones de la vascularización en los tumores.
- *Situación de inmovilización que genera la enfermedad.
- *Daño vascular que produce la Quimioterapia y la Radioterapia.
- *Riesgo asociado a la Hormonoterapia (Tamoxifeno).
- *Infecciones intercurrentes.
- *Portadores de catéteres intravasculares.
- *Intervenidos quirúrgicamente por su proceso neoplásico.
- *Trastornos de la función plaquetaria como hiperadhesividad e hiperagregación.
- *Hiperviscosidad sanguínea resultante de la eritrocitosis e hiperglobulinemia.

Mientras que desde el punto de vista específico del cáncer de páncreas, las hipótesis son las siguientes (17):

- *Una mayor expresión del factor tisular que, como es sabido, es un activador del mecanismo extrínseco de la coagulación.
- *Una excreción por parte del tumor de una cisteína-proteinasa (cisteínproteasa tumoral) llamada procoagulante tumoral que activa directamente el factor X, independientemente del factor VII.
- *La inducción de un estado de relativa resistencia a la proteína C
- *La activación directa de las plaquetas por fragmentos de la membranas tumorales
- *El efecto indirecto de las citocinas derivadas o inducidas por las células tumorales sobre la expresión del factor tisular, la trombomodulina u otros factores.

Sintomatología: La presentación clínica típica afecta a las venas de las extremidades inferiores, pero en una forma migratoria, (Tromboflebitis *Migrans*), que afecta a territorios venosos superficiales y profundos y en sitios atípicos, como el tórax o las extremidades superiores (18). Los síntomas que lo caracterizan son los siguientes:

- *Enrojecimiento e inflamación de la piel a lo largo de una vena que está justo debajo de la piel (fig.1)
- *Calor en el tejido
- *Sensibilidad o dolor a lo largo de una vena que está justo debajo de la piel (el dolor empeora cuando se aplica presión)
- *Dolor en la extremidad.
- *Endurecimiento de una vena.(fig.2)



Figura 1



Figura 2

El diagnóstico de tromboflebitis superficial está basado, en primer lugar, en la apariencia del área afectada. Pueden ser necesarios estudios complementarios como la Ecografía Doppler y/o la Venografía (ya en desuso prácticamente). En caso de Fiebre se podrían realizar cultivos de secreciones de la piel y Hemocultivos seriados.

Tratamiento: El tratamiento principal es erradicar la Enfermedad de Base que causa el estado de Hipercoagulabilidad, lo que en el caso del Cáncer de Páncreas es bastante complicado. Para el episodio agudo, usualmente se utiliza la heparina, específicamente la de bajo peso molecular, ya que los anticoagulantes Cumarínicos son muchas veces refractarios. Se pueden asociar Antibióticos si hay signos manifiestos de Infección. El tratamiento anticoagulante se debe continuar hasta la eliminación del cáncer subyacente.

4.- Paniculitis pancreática

La paniculitis pancreática es una rara manifestación cutánea de diversas enfermedades pancreáticas, caracterizada por nódulos eritemato-violáceos y dolorosos que resultan por la licuefacción del tejido celular subcutáneo (19). Se suele presentar entre la 4ª y la 6ª décadas de la vida. Los casos asociados a mayor edad, se relacionan más frecuentemente con carcinoma pancreático. Cuando se asocia a carcinoma de páncreas, es más frecuente en histologías de tipo acinar, si bien se han descrito casos asociados a carcinomas ductales e incluso a tumores insulares (20).

La pancreatitis pancreática cursa clínicamente con lesiones inespecíficas de predominio en extremidades inferiores, si bien su tendencia a la ulceración es mayor que la de otras pancreatitis y puede exudar material oleoso. Pueden asociarse síntomas sistémicos como fiebre, poliartritis o serositis, y los debidos a la afectación abdominal. El diagnóstico diferencial comprende otras pancreatitis (pancreatitis infecciosa, vasculitis nodular, eritema nodoso...) y entidades como el eritema nudoso o la tromboflebitis.

La patogenia está relacionada con la liberación de enzimas al torrente sanguíneo desde el páncreas inflamado. La actividad lipasa parece la más relevante en la producción de las lesiones de pancreatitis; se ha demostrado su actividad en los adipocitos necróticos mediante anticuerpos monoclonales antilipasa. Sin embargo, es posible que medien otros factores. Potts y Zellman propusieron que sería necesario un daño previo en la pared de los vasos sanguíneos, con edema e inflamación a este nivel; se proponen como causantes de la noxa inicial la presencia de infecciones o inmunocomplejos. El estasis venoso podría favorecer estos mecanismos al permitir un contacto más prolongado de las enzimas pancreáticas con la pared vascular.

Los estudios analíticos muestran alteraciones en la práctica totalidad de los casos. Se aprecian leucocitosis, eosinofilia, hiperamilasemia y hiperlipasemia (21). Las elevaciones enzimáticas pueden ser temporales, intermitentes o no detectables en sangre; en estos casos puede ser útil la medición de amilasa en orina (niveles o aclaramiento amilasa/creatinina). La eosinofilia periférica es más frecuente en la pancreatitis cuando el origen es tumoral.

La histología muestra hallazgos patognomónicos; se observa una pancreatitis lobulillar sin vasculitis asociada, con la presencia de “células fantasmas” que corresponden a las membranas celulares residuales de los adipocitos parcialmente digeridos. Asocian calcificaciones distróficas se deben a la saponificación de ácidos grasos.

El tratamiento de la pancreatitis pancreática por carcinoma de páncreas es la extirpación quirúrgica del tumor (22-24). Se ha utilizado octreótido con la intención de disminuir la producción de enzimas pancreáticas. El tratamiento sintomático incluye analgesia y antiinflamatorios, reposo y elevación y compresión de la extremidad afectada.

5.- Dermatomiositis

La dermatomiositis pertenece junto con la polimiositis y la miopatía por cuerpos de inclusión a las miopatías inflamatorias sin afectación de la transmisión

neuromuscular (25). Se caracterizan por la presencia de inflamación no supurada de la musculatura estriada y debilidad proximal. Pueden presentarse a cualquier edad, pero se aprecian dos picos de incidencia: uno en la infancia y otro en entre los 45 y los 60 años. Es dos veces más frecuentes en mujeres que en hombres y suele presentarse a edad más tardía en mujeres. Su incidencia global oscila entre 1 y 30 casos por 10⁶ habitantes. En el estudio de Hill, de un total de 618 casos de dermatomiositis o polimiositis, se objetivó la presencia de tumores en 198, lo cual supone un aumento en el riesgo relativo de tener un tumor de 3 veces; para el caso concreto de cáncer de páncreas este aumento del riesgo era de 3,8 veces (1,6-9) y se asociaba con dermatomiositis, pero con polimiositis.

La dermatomiositis asociada al cáncer de páncreas pertenece al grupo III (polimiositis o dermatomiositis asociada a malignidad) de la clasificación clínica de Bohan y Peter (26-28).

Aunque la etiopatogenia sigue siendo poco conocida, el componente autoinmune se evidencia por la asociación de estas enfermedades con otras enfermedades autoinmunes, la respuesta inflamatoria en los órganos diana, la producción de autoanticuerpos (anti-Jo-1, anti-SRP, anti-hPMS1/hMSH2) y el beneficio derivado del tratamiento con inmunosupresores. En la dermatomiositis, se produce una activación de la cascada del complemento tanto por la vía clásica como por la alternativa, con el consiguiente depósito de su fracción C5b9 en los capilares musculares (29). El daño en dichos capilares ocasiona una disminución de los mismos y con la consiguiente isquemia muscular que derivará en su evolución a la disolución de los miofilamentos y a microinfartos con atrofia perifascicular. Es frecuente además la presencia de infiltrados inflamatorios compuestos por linfocitos B, linfocitos T y macrófagos alrededor de microvasculatura. Las células endoteliales muestran sobreexpresión de ICAM-1 y VCAM, proteínas de adhesión que median en la migración de las células inflamatorias.

La afectación muscular se manifiesta inicialmente como debilidad de tronco y cinturas escapular y pélvica; posteriormente se puede manifestar la afectación distal. Su desarrollo es subagudo por lo general. También es posible la afectación faríngea o lingual, que se manifiesta como disfagia o rinolalia.

La afectación cutánea más característica son las papulas de Gottron, presentes en el 70% de los pacientes; es un eritema maculopapular que puede evolucionar a placas eritematovioláceas descamativas y con ocasionales telangiectasias sobre nudillos, codos, rodillas y áreas periungueales; finalmente pueden evolucionar a atróficas y despigmentadas. El eritema en heliotropo se presenta en un 60% de los pacientes; se localiza en párpados y zona periorbicular y ocasionalmente en regiones malares, frontales o temporales y su coloración es rojo-violácea. Otras

afectaciones cutáneas son la fotosensibilidad, alteraciones periungueales, eritema de cuero cabelludo y alopecia, edema, dermatografismo, lesiones ampollasas, urticariformes, eritema nodoso, eritema multiforme, queratosis folicular, hipertrichosis-hiperhidrosis, etc.

Las afectaciones sistémicas apenas suelen tener repercusión pronóstica, dada la enfermedad de base. Incluyen calcinosis, enfermedad pulmonar intersticial, miocardiopatía, afectación de la musculatura estriada esofágica, artralgias, bursitis, fenómeno de Raynaud, neuropatía del trigémino...

El diagnóstico se confirma con análisis de sangre, biopsia muscular y electromiografía. En el análisis se aprecia elevación de la creatinquinasa (CPK) muscular (30). La biopsia característica muestra necrosis segmentaria de fibras musculares, inflamación intersticial y vasculopatía; dado que estos cambios suelen ser parcheados, se recomienda dirigir la biopsia con resonancia magnética. El electromiograma muestra potenciales polifásicos.

El tratamiento es con inmunosupresores. Los corticoides constituyen el pilar fundamental del mismo. Otros inmunosupresores (metotrexato, azatioprina, ciclosporina, inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis...) se plantean ante el fracaso terapéutico, efectos secundarios por corticoides o en los casos de evolución más rápida. El inicio precoz del tratamiento se asocia con un aumento en las remisiones, periodos más cortos y menos complicaciones. A pesar de la relación con el tumor, no existe evidencia que el tratamiento del tumor se acompañe de una mejoría en el cuadro paraneoplásico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 27461. N Engl J Med 1941; 225: 789-791.
2. Liddle GW, Nicholson WE, Island DP et al. Clinical and laboratory studies of ectopic humoral syndromes. Recent Prog Horm Res 1969; 25: 283-314.
3. Strewler GJ. Humoral manifestations of malignancy. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM y Larsen PR Editores. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia Saunders 1998: 1693-1710.
4. Bollanti L, Riondino G, Strollo F. Endocrine Paraneoplastic Syndromes with special reference to the elderly. Endocrine 2001; 14: 151-157.
5. DeLellis RA, Xia L. Paraneoplastic Endocrine Syndromes: A review. Endocrine Pathol 2003; 14: 303-317.
6. Newell-Price J. Proopiomelanocortin gene expression and DNA methylation: implications for Cushing's syndrome and beyond. J Endocrinol 2003; 177: 365-372.
7. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced Neuroendocrine Tumors. Endocr Rev 2004; 25: 458-511.
8. Perreault L. Cushing's syndrome from thymic neuroendocrine carcinoma: Case report and

- literature review. *Endocrinologist* 2002; 12: 285-288.
9. Shoback D, Funk J. Humoral manifestations of malignancy. En: Greenspan FS y Gardner DG Editores. *Basic and Clinical Endocrinology*. New York Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, 1997: 778-791.
 10. Pallardo LF, Sánchez Franco F, Fernández Mariño A, González Gancedo P, Cuevas J, Sáez del Castillo I et al. Carcinoma suprarrenal productor de ACTH. *Rev Clin Esp* 1981; 162: 189-192.
 11. Brandt LJ, Mark EJ. Weekly clinicopathological exercises: Case 4-2000: A 64- year-old man with Cushing's syndrome and a pancreatic mass. *N Eng J Med* 2000; 342: 414-420.
 12. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998, 19: 647-672.
 13. Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 511-537.
 14. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593-5602.
 15. Odell WD, et al. Endocrine/metabolic syndromes of cancer. *Sem Oncol*. 1997;24:299-307.
 16. Laguna A, Alegre V, Pérez A. Superficial migratory thrombophlebitis: a clinical and histologic review of 8 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2008 Jun;99(5):390-5.
 17. Pinzon R, Drewinko B, Trujillo JM, Guinee V, Giacco G. Pancreatic carcinoma and Trousseau's syndrome: experience at a large cancer center. *J Clin Oncol* 1986 Apr;4(4):509-14.
 18. Samlaska CP, James WD et al. Superficial trombophlebitis; secondary hypercoagulable states. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Jul;23(1):1-18.
 19. Fernández-Jorge B, Vereá-Hernando MM, Alvarez-Rodríguez R, Paradela S, Fonseca E. Presentación de un caso de paniculitis pancreática y revisión de la bibliografía. *An Med Interna*. 2006 Sep;23(9):431-4
 20. Dahl PR, Su WP, Cullimore KC, Dicken CH. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Sep;33(3):413-7.
 21. Beltraminelli HS, Buechner SA, Häusermann P. Pancreatic panniculitis in a patient with an acinar cell cystadenocarcinoma of the pancreas. *Dermatology*. 2004;208(3):265-7.
 22. Potts DE, Mass MF, Iseman MD. Syndrome and pancreatic disease, subcutaneous fat necrosis and polyserositis. Case report and review of literature. *Am J Med*. 1975 Mar;58(3):417-23.
 23. Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Sep;45(3):325-61.
 24. Heykants B, Anseeuw M, Degreef H. Panniculitis caused by acinous pancreatic carcinoma. *Dermatology*. 1999;198(2):182-3.
- Strauss KW, Gonzalez-Bitirica H, Khamashta MA. Polimiositis: a clinical review.
25. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100.
 26. Naji P, Shahram F, Nadjai A, Davatchi F. Effect of early treatment in polymyositis and dermatomyositis. *Neurol India* 2010;58:58-61.
 27. Okada T, Noji S, Goto Y. Immune responsis to DNA mismatch repair enzymes hMSH2 and hPMS1 in patients with pancreatic cancer, dermatomyositis and polymyositis. *Int J Cancer* 2005;116:925-33.
 28. Mcpherson A, Berth-Jones J, Graham-Brown RA. Carcinoma-associated dermatomyositis responding to plasmapheresis. *Clin Exp Dermatol* 1989;14(4):304-5.
 29. Iriarte LM, Lozano de Leon F, Garcia-Bragado F. Trigeminal sensory neuropathy with dematomyositis associated with pancreatic malignancy. *J Reumatol* 1999;17(2):276-7.
 30. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1975;292:344-7, 403-7.

Capítulo 9

9 Diagnóstico radiológico del cáncer de páncreas

María del Rosario Pastor Juan, Ana Gema Blanco Cabañero y Elena Lozano Setién)

Servicio de Radiodiagnóstico. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

El adenocarcinoma ductal es la forma más frecuente de cáncer pancreático. Aproximadamente el 60% se desarrollan en la cabeza pancreática, causando un cuadro clínico de ictericia por obstrucción de la vía biliar. El 15% aparecen en el cuerpo pancreático y el 5% lo hacen en la cola; en estos casos el pronóstico es peor, ya que frecuentemente son asintomáticos hasta alcanzar estadios muy avanzados. El 20% restante de los cánceres pancreáticos afectan a la glándula de forma difusa (1).

La resección quirúrgica es la única alternativa terapéutica potencialmente curativa, pero la mayoría de las veces (80% de los casos) el cáncer de páncreas se diagnostica en fases avanzadas cuando ya la cirugía no está indicada, porque hay metástasis a distancia (50%) o porque el tumor está localmente avanzado (40%) (2). La mortalidad de la cirugía ha disminuido mucho en los últimos años, pero la morbilidad sigue siendo considerable por lo que es muy importante identificar previamente a los pacientes a los que se les puede realizar una resección tumoral completa.

Las técnicas de imagen que nos van a ser útiles para identificar a estos pacientes son la ecografía, la tomografía computarizada (TC), la resonancia

magnética (RM) y, recientemente, se han incorporado la ultrasonografía endoscópica, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía por emisión de positrones combinada con TC (PET-TC).

Los objetivos de las técnicas de imagen en estos pacientes son:

1. Detectar la neoplasia de páncreas en una fase inicial para que los pacientes se puedan beneficiar de tratamiento quirúrgico.
2. Tener una alta precisión en la predicción de la resecabilidad tumoral para evitar cirugías innecesarias en pacientes con cáncer irresecable.

Por lo tanto las técnicas de imagen van a tener un papel muy importante tanto en el diagnóstico del tumor como en su estadificación prequirúrgica.

1. Detección tumoral

1. Ecografía abdominal

La ecografía abdominal suele ser la técnica exploratoria inicial en pacientes con sospecha clínica de neoplasia de páncreas debido a que es una técnica inocua y muy disponible. Con la ecografía es muy fácil valorar la existencia de dilatación de la vía biliar e identificar el nivel de la obstrucción. Se puede explorar también el páncreas, aunque es frecuente encontrarse con dificultades para visualizarlo, como la interposición de gas intestinal. Otra importante limitación de la ecografía es que se trata de una exploración muy operador-dependiente.

La mayoría de los adenocarcinomas pancreáticos son lesiones hipoeoicas con respecto al parénquima pancreático normal que presentan márgenes mal definidos y alteran el contorno de la glándula (figura 1). Otros hallazgos asociados son la dilatación de vía biliar y del conducto pancreático con terminación ductal abrupta.

El rendimiento de la ecografía abdominal puede variar en función de la experiencia del explorador. Balci et al (3) refieren una sensibilidad de la ecografía para la detección de tumores de más de 3 cm del 95%, para tumores entre 1-3 cm del 81% y para los menores de 1 cm del 50%.

La ecografía con contraste es una técnica relativamente nueva que está todavía evolucionando. El contraste más utilizado es el hexafluoruro de azufre, cuya dosis habitual es de 2,4 mL y se administra por vía intravenosa en forma de bolo. La lesión pancreática puede ser estudiada en fase arterial, pancreática y venosa tras la inyección del contraste en tiempo real. Tras esta fase se puede estudiar también el hígado. Con el contraste ecográfico el tumor presenta pobre realce en todas las fases por la marcada desmoplasia que tiene. Los márgenes y el tamaño de la lesión son mejor visualizados que con la ecografía convencional sin contraste.

2. Tomografía computarizada (TC)

La TC ha experimentado en los últimos años un gran desarrollo tecnológico mejorando el rendimiento en la detección del cáncer de páncreas, siendo en la actualidad una de las técnicas más empleadas ante la sospecha diagnóstica de

esta entidad (4).

Cuando se sospecha un adenocarcinoma de páncreas el protocolo a realizar es un estudio dinámico, con dos fases, tras la inyección de contraste yodado intravenoso a una velocidad alta, 3-4ml/s. La primera adquisición se hará en fase arterial tardía, que coincide con el pico de realce de la glándula pancreática. En esta fase el contraste entre el tumor, que es hipocaptante, y el parénquima es máximo y además las arterias tienen un realce suficiente para su adecuada valoración.

Posteriormente se adquieren imágenes en fase portal, unos 70 segundos, en las que el mayor realce parenquimatoso hepático facilita la detección de posibles metástasis y se evalúa mejor la posible infiltración vascular venosa. Si el tumor no se distingue en estas fases o para caracterizar mejor algunas lesiones hepáticas se puede hacer una tercera fase más tardía. Es necesario adquirir cortes finos y realizar reconstrucciones multiplanares para una adecuada evaluación, sobre todo vascular.

Así mismo, se administra agua como contraste oral, que mejora la visualización entre la pared gástrica y el cuerpo pancreático, y entre la pared duodenal y la cabeza pancreática, y las reconstrucciones vasculares quedan libres de artefactos.

El adenocarcinoma pancreático típicamente es hipodenso con respecto al tejido pancreático normal en todas las fases, siendo mayor el contraste con el resto del parénquima en fase parenquimatosa (figura 2).

Aunque la mayoría de los carcinomas pancreáticos captan menos contraste que el resto de la glándula, siendo hipodensos, a veces los tumores pequeños (menores de 2cm) son isodensos con respecto al resto del parénquima y son difíciles de detectar. En estos casos nos pueden ayudar una serie de signos indirectos (figura 3):

1. Dilatación e interrupción ductal abrupta de los conductos biliar y pancreático en ausencia de litiasis.
2. Efecto masa y/o convexidad del contorno pancreático.
3. Atrofia distal del parénquima pancreático.

Las reconstrucciones multiplanares curvas nos van a ayudar a identificar estos signos indirectos.

Aparte de la dificultad en la detección de lesiones pequeñas, la TC tiene otras limitaciones. Se debe realizar antes de drenar la vía biliar ya que si se hace posteriormente es más difícil localizar exactamente el nivel de obstrucción biliar y además, la aparición de cambios inflamatorios locales que podrían aparecer pueden ser confundidos con una lesión neoplásica pancreática. Otra de las limitaciones de la TC es diferenciar entre adenocarcinoma y pancreatitis crónica focal.

La TC convencional ido sido sustituyéndose, al principio por la TC

dinámica con secciones finas, posteriormente por la TC helicoidal y el último avance en TC ha sido la TC multidetector (TCMD). Este avance ha permitido alcanzar tasas de detección tumoral con la TC muy altas, de 94-98% (5).

3. Resonancia magnética

El estudio de RM ante la sospecha de cáncer de páncreas se debe realizar en un equipo de alto campo, 1-1,5 Tesla o superior. Los equipos de 3,0 T mejoran la relación señal-ruido y permiten obtener imágenes de mayor calidad que las de menor campo (6).

Se utilizan bobinas de superficie con técnicas de imagen en paralelo para mejorar dicha relación señal-ruido.

Se deben utilizar secuencias con secciones finas y un área de interés (FOV) lo más pequeña posible. Debe incluir secuencias rápidas en gradiente-echo (GE) obtenidas en apnea potenciadas en T1 en fase y fase opuesta, T1 con saturación grasa, secuencias potenciadas en T2 *single-shot fast-spin echo* (SSFSE o HASTE) y secuencias colangiopancreatográficas (CPRM) para delimitar el colédoco y el conducto pancreático.

Tras la administración de contraste se realiza una secuencia volumétrica-3D en fase arterial tardía (fase pancreática), en fase venosa portal y fase intersticial hepática, que debe incluir en una única apnea el hígado y el páncreas. El contraste paramagnético más ampliamente utilizado es el extracelular como gadolinio a una dosis de 0,2mmol/Kg por vía intravenosa a velocidad alta, 3ml/s. Preferiblemente esta secuencia dinámica se hará con saturación grasa que mejora el contraste vascular. La adquisición de una secuencia tardía facilita la identificación de implantes peritoneales.

La detección del tumor se lleva a cabo fundamentalmente en las secuencias potenciadas en T1 con saturación grasa, donde la lesión aparece hipointensa con respecto al resto de la glándula. En T2 la apariencia es variable debido al contenido desmoplásico y fibroso denso del adenocarcinoma pancreático; la lesión puede aparecer mínimamente hipointensa en las secuencias potenciadas en T2, a diferencia de la mayoría de tumores en otras localizaciones que aparecen hiperintensos, lo cual hace más difícil detectarlo. En la secuencia dinámica postcontraste, debido a la escasa vascularización del tumor, aparece hipointenso en relación al resto del páncreas.

La apariencia de las lesiones de pequeño tamaño tras la administración de contraste puede ser variable, desde hipo hasta hiperintensas. Con frecuencia se puede observar un fino anillo de tejido pancreático peritumoral que puede ayudar a identificar la lesión.

La administración de contrastes órgano-específicos como el mangafodipir trisodium permite una mejor delimitación del cáncer de páncreas de pequeño tamaño aumentando la confianza diagnóstica en la detección o exclusión de tumores pancreáticos, sobre todo pequeños, en pacientes con hallazgos dudosos

en TC (7). No obstante, no se ha demostrado que aumente significativamente la detección tumoral comparativamente con la RM sin este contraste órgano-específico. Este contraste se administra vía intravenosa a una dosis de 0,5ml/Kg en perfusión lenta y es captado por el parénquima hepático normal, seguido por el páncreas y el riñón.

El parénquima pancreático normal se realza después de la inyección del mangafodipir, apareciendo hiperintenso en las secuencias potenciadas en T1 a diferencia de la neoplasia, que permanece con la misma intensidad de señal que en el estudio basal con lo que conseguimos un aumento del contraste entre la señal del tumor y la del tejido.

Se deben añadir secuencias CPRM (figura 4) porque, aunque en el resto de secuencias ya se visualiza la dilatación de la vía biliar y del conducto pancreático principal, en la CPRM se observa con más facilidad. Es muy frecuente en el cáncer de páncreas encontrarnos con el “signo del doble conducto” que consiste en la dilatación marcada simultánea del colédoco y conducto pancreático con interrupción brusca (8).

Con la CPRM obtenemos imágenes similares a las de la CPRE. Actualmente la CPRE en el cáncer de páncreas está principalmente indicada para la colocación de un stent biliar para derivación de la vía biliar.

Warshaw et al en 1990 (9) concluyeron que la RM no aportaba información adicional sobre la TC. La RM mejoró con la utilización de nuevas secuencias y posteriormente (10) se publicaron mejores resultados, añadiendo secuencias T1 con saturación grasa, que los obtenidos por la TC helicoidal monofásica para el diagnóstico y estadificación del cáncer de páncreas. Otros estudios posteriores han presentado resultados discordantes comparando la RM dinámica con la TC, en este caso, helicoidal bifásica con cortes finos.

Nishiharu et al (11) describen mayor precisión diagnóstica de la TC con respecto a la RM, aunque en este estudio se utilizan reconstrucciones de 2 mm para la TC, mientras que las secciones en RM son mayores, de 8 mm de grosor. Otros estudios (12) concluyen que la TC y la RM tienen un rendimiento similar en la detección de la neoplasia de páncreas, mientras que la RM es significativamente mejor que la TC en el diagnóstico de la resecabilidad de los tumores pancreáticos.

Recientemente, Park et al (13) muestran que la RM con secuencias dinámicas 3D y CPRM es superior a la TCMD para la detección del cáncer de páncreas y similar para evaluar la resecabilidad.

En general, todos estos estudios comparativos tienen un valor limitado, ya que depende de las características técnicas de los equipos utilizados y de los parámetros de adquisición empleados. Actualmente las diferencias en el rendimiento diagnóstico de la TC y la RM en el cáncer de páncreas son muy pequeñas y fácilmente superables por las continuas mejoras tecnológicas. La

TCMD, el último avance de la TC, permite llevar a cabo estudios con varias fases tras la administración de contraste con grosores de corte muy pequeños (de 1-2 mm). En cuanto a la RM, el desarrollo de secuencias volumétricas 3D ofrecen una mejor resolución temporal y espacial.

Si se emplean los protocolos adecuados en equipos de última generación tanto en TC como en RM probablemente no existan diferencias significativas en el rendimiento de estas técnicas. La TC es la técnica más utilizada para el diagnóstico y estadificación del cáncer de páncreas probablemente por la mayor disponibilidad de los equipos y el menor coste económico.

4. Ultrasonografía endoscópica

La ecografía endoscópica permite acercar el transductor de la alta frecuencia a la proximidad del páncreas mediante un endoscopio. Obtenemos imágenes de mayor calidad del páncreas y sus proximidades que con la ecografía por vía abdominal al acercar el transductor y al evitar los artefactos por interposición de gas.

Además, la ultrasonografía endoscópica permite también la realización de punciones diagnósticas. Las complicaciones son poco frecuentes y el riesgo de diseminación tumoral con PAAF guiada por ecografía endoscópica es menor que la realizada de forma percutánea (14). Sus inconvenientes son: la baja disponibilidad, la amplia experiencia que se requiere por parte del explorador y, sobre todo, su incapacidad para localizar metástasis a distancia fuera de su campo de visión.

Algunos estudios (15) muestran una mayor sensibilidad de la ecografía endoscópica en la detección de tumores pancreáticos y periampulares, sobre todo los pequeños, comparando con otras técnicas de imagen. Aunque con el desarrollo del TC y RM se han ido reduciendo estas diferencias.

5. Tomografía por emisión de positrones

El cáncer de páncreas, como la mayoría de las neoplasias, presenta una incorporación de radiotrazador FDG muy intensa y definida. Se han descrito sensibilidades para la PET en el diagnóstico del cáncer de páncreas de entre 71 y 100%, y una especificidad del 88% (16).

Debido al pobre detalle anatómico de esta técnica la utilidad para detectar lesiones de pequeño tamaño (<2cm) es incierta. La posibilidad de combinar TC y PET mejora la sensibilidad en la detección de cáncer de páncreas aunque su valor en el diagnóstico está todavía por aclarar.

2. Diagnóstico diferencial

En una pancreatitis crónica, la destrucción del parénquima pancreático puede dar lugar a formación de masas inflamatorias focales que son muy difíciles de diferenciar del cáncer. La pancreatitis focal puede aparecer como un aumento de la cabeza pancreática y una obstrucción del conducto pancreático y biliar al igual que el cáncer. En el estudio dinámico las dos entidades pueden ser hipovasculares.

Además, un tumor pequeño puede obstruir el conducto pancreático y dar lugar a cambios de pancreatitis severa que pueden ocultar el tumor. Al igual que el cáncer, los cambios inflamatorios también pueden asociarse a adenopatías locales y signos de infiltración de vasos.

La terminación abrupta del conducto pancreático o biliar, así como la dilatación lisa del conducto pancreático van a favor de carcinoma, mientras que la dilatación irregular, arrosariada es frecuentemente vista en la pancreatitis.

Ichikawa et al (17) describieron en la CPRM el signo del «ducto penetrante» para el diagnóstico diferencial entre la masa pancreática inflamatoria y el cáncer de páncreas, que se basa en que el cáncer no contiene conductos pancreáticos en su interior, mientras que hay numerosos conductos atravesando la masa inflamatoria de la pancreatitis crónica. La sensibilidad y especificidad de este signo fue de 85 y 96%, respectivamente. Puede realizarse la CPRM tras la administración de secretina, que estimula la secreción de jugo pancreático y permite visualizar con más detalle el conducto pancreático.

Las calcificaciones son raras en el cáncer, sin embargo no descartan que exista tumoración ya que puede coexistir un tumor con pancreatitis crónica. Si las calcificaciones son dispersas sí que nos descarta con alta probabilidad el tumor.

Contrastes como el mangafodipir trisodium, que es un contraste captado por las células pancreáticas, puede ayudar a diferenciar tumores hipocaptantes de masas no tumorales. No obstante, las series publicadas son muy cortas y la pancreatitis crónica puede no captar este contraste simulando un tumor.

La secuencia de difusión en RM también puede ayudar al diagnóstico diferencial. La espectroscopia por RM del abdomen no está tan desarrollada como la de otras regiones del cuerpo pero hay estudios muy recientes que citan su probable valor para diferenciar lesión maligna de pancreatitis crónica focal (18).

Se ha publicado la utilidad de la ecografía con contraste en el diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma y pancreatitis focal detectando patrones de perfusión diferentes. Mientras el adenocarcinoma se mantiene hipoeoico en todas las fases, la masa de pancreatitis focal capta igual que el resto del parénquima en fase precoz (19,20).

La elastografía por ecografía endoscópica es una nueva técnica que se basa en el análisis de la rigidez de los tejidos. Parece ser útil en el diagnóstico diferencial de masas pancreáticas, pudiéndose diferenciar el adenocarcinoma de

una masa inflamatoria. Existen estudios muy preliminares, aunque con resultados prometedores para hacer este diagnóstico diferencial. Los tumores malignos con frecuencia producen cambios en las propiedades mecánicas del tejido, siendo sus propiedades elásticas más heterogéneas que las que producen las lesiones benignas (21).

En cuanto a la PET, hay estudios (22) que encuentran solapamiento entre las dos entidades y otros (23) una alta precisión diagnóstica para diferenciar cáncer de pancreatitis focal.

Actualmente es difícil hacer el diagnóstico diferencial y a veces es necesaria la combinación de varias técnicas o incluso recurrir a la realización de una biopsia guiada por ecografía endoscópica o CPRE. Sin embargo, aunque la biopsia tiene un valor predictivo positivo >95%, su valor predictivo negativo es más limitado, alrededor del 50% por lo que un resultado negativo no nos descarta cáncer.

3. Estadificación

Para la estadificación del cáncer de páncreas se utiliza el sistema TNM. El principal factor que determina el estadio del tumor es el grado de invasión locorregional o a distancia. Existe otra clasificación publicada por la Japan Pancreas Society (JPS) que es mejor para valorar el pronóstico (24).

Debido a la falta de una cápsula pancreática bien definida, el adenocarcinoma de páncreas infiltra frecuentemente tejidos adyacentes. Los criterios de irresecabilidad aceptados por la mayoría de estudios son la presencia de enfermedad metastásica peritoneal o hepática, la invasión de la grasa peripancreática y de órganos extrapancreáticos con excepción del duodeno y la vía biliar y la invasión vascular arterial peripancreática (tronco celiaco, arteria hepática y arteria mesentérica superior). También hay consenso de no considerar como un criterio de irresecabilidad las adenopatías de las cadenas ganglionares peripancreáticas (25,26). Sin embargo, la infiltración venosa constituye un criterio definitivo de irresecabilidad para algunos equipos quirúrgicos, mientras que otros intentan llevar a cabo una cirugía radical resecando el segmento venoso infiltrado. La afectación de un segmento largo (mayor de 2cm) o la trombosis de la vena mesentérica superior o de la porta o la afectación de ramas yeyunales es contraindicación a la resección para casi todos (27).

El papel del radiólogo, más que informar en términos de resecabilidad o irresecabilidad, es determinar con la mayor precisión posible si existe o no invasión vascular y en qué grado, para posteriormente decidir con el cirujano si se puede o no intentar cirugía curativa.

1. Ecografía Abdominal

Respecto a la estadificación, la ecografía va a permitir detectar metástasis hepáticas y ascitis, e incluso a veces, implantes peritoneales.

Con la ecografía con técnica Doppler se ha mejorado el rendimiento para evaluar la extensión tumoral a los vasos peripancreáticos. No obstante, la experiencia en el diagnóstico y la estadificación del cáncer de páncreas de la ecografía Doppler es limitada (28).

La ecografía tras la administración de contraste permite ver mejor su relación con los vasos venosos y arteriales para la estadificación local y también estudiar el hígado para mejor detección de lesiones o caracterización de lesiones focales que hayan sido visualizadas en la ecografía sin contraste.

2. Tomografía computarizada

La capacidad de la TC para el diagnóstico y la estadificación del cáncer de páncreas ha mejorado mucho con la aparición de la TCMD, siendo la técnica de imagen más utilizada. La TCMD puede definir el grado de infiltración vascular con mucha precisión.

El estudio angiográfico por TC en TCMD ha eliminado la necesidad de realizar angiografías para estadificación del carcinoma de páncreas ya que se puede definir muy bien la verdadera infiltración (29). Vargas et al (30) presentan un valor predictivo negativo para la detección de infiltración vascular local del 100%.

Se han descrito varios criterios por TC que indican probabilidad de infiltración vascular usando la relación del tumor con los vasos adyacentes. Loyer et al en 1996 (31) describen varios tipos según el contacto del tumor con el vaso.

Los criterios definidos por Lu et al (32), que son los más aceptados, consideran infiltración vascular cuando existe contigüidad del tumor que excede 50% de la circunferencia del vaso. Así obtuvieron un VPP del 95% y un VPN para irresecabilidad del 93%. Con estos resultados y a los de O'Malley (33), si no hay contacto entre tumor y el vaso o si el contacto es menor del 25% es muy improbable que haya infiltración. Al contrario, si hay contacto mayor del 50% de la circunferencia la probabilidad es muy alta.

Phoa et al (34) describen como criterios de TC más fiables de invasión venosa la estenosis e irregularidad de la vena porta o la vena mesentérica superior, así como una contigüidad circunferencial del tumor con la vena porta superior a 90°. Los autores concluyen que la mejor combinación de criterios de TC fue la concavidad tumoral con afectación circunferencial vascular, que presentan una sensibilidad del 61% y especificidad del 90%.

Hough et al (35) describieron el “signo de la lágrima” de la vena mesentérica superior, que consiste en una deformidad de la morfología redondeada de la vena adyacente al tumor en las secciones axiales, como indicativo de invasión venosa. Añadiendo este signo a los ya descritos de invasión venosa, consiguen aumentar la sensibilidad (60-91%) y el rendimiento diagnóstico de la TC (79-95%) sin modificar significativamente la especificidad (100-98%).

Otros signos de infiltración venosa son la presencia de circulación colateral, dilatación de pequeñas venas pancreatoduodenales o del tronco gastrocólico sin otra causa que lo justifique. Los signos más fiables de afectación vascular son el contacto con el tumor en 50% de la circunferencia y la trombosis, deformidad o irregularidad del vaso (36) (figura 5).

No obstante, todos estos criterios tienen el inconveniente de que los casos extremos no presentan problemas, pero la valoración del tumor rodeando al vaso puede ser difícil en otros casos. Además, pueden existir bandas de infiltración de la grasa peripancreática que pueden rodear parcialmente un vaso o incluso continuarse sin plano graso de separación con el tejido tumoral. Estas bandas pueden representar únicamente cambios edematosos o inflamatorios locales y no tumor.

Para la valoración de la infiltración ganglionar, la mayoría de estudios consideran metastásicas las adenopatías que miden más de 1 cm de eje corto, pero ganglios de tamaño normal pueden contener micrometástasis y ganglios aumentados de tamaño pueden ser reactivos. No obstante, como los ganglios regionales a menudo pueden ser resecados en la cirugía no representan una contraindicación quirúrgica, aunque su tamaño sea superior a 1 cm.

Las metástasis hepáticas son típicamente hipovasculares y por tanto mejor visualizadas en fase portal. Las metástasis peritoneales se visualizan normalmente como múltiples nódulos peritoneales junto con ascitis. Algunos estudios han sugerido la incapacidad de la TC para detectar lesiones metastásicas de pequeño tamaño (24).

3. Resonancia Magnética

La realización en RM de secuencias 3D volumétricas con saturación grasa tras la administración de un contraste paramagnético extracelular como es el gadolinio, permite una precisa visualización de las estructuras vasculares arteriales y venosas para valorar la extensión vascular. Se ha descrito un valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para neoplasia irresecable del 90 y 83%, y una sensibilidad y especificidad de 69 y 95% para la RM y CPRM (37).

La utilización en RM de contrastes órgano-específicos, como el mangafodipir trisodium ha mejorado la detección de pequeñas metástasis

hepáticas (38).

Como ya se ha comentado existen muchos estudios comparativos para valorar el rendimiento de la TC y RM tanto en el diagnóstico como en la estadificación con diferentes resultados. En un estudio reciente la realización de RM con secuencias 3D dinámicas y CPRM ha demostrado ser similar a la TCMD en evaluar la resecabilidad del cáncer de páncreas (13).

Si se emplean los protocolos adecuados en equipos de última generación tanto en TC como en RM probablemente no existan diferencias significativas en el rendimiento de ambas técnicas. La TC es la técnica más utilizada para el diagnóstico y estadificación del cáncer de páncreas probablemente por la mayor disponibilidad de los equipos y el menor coste económico.

4. Ultrasonografía endoscópica

Al comparar el rendimiento de la ecografía endoscópica en la estadificación del cáncer de páncreas con el de la TC hay estudios donde los resultados son mejores para la ecografía endoscópica (39) y otros para la TC (40).

Clásicamente se ha considerado que la ecografía endoscópica es una de las exploraciones más precisas en valorar la infiltración vascular del eje venoso mesentérico-portal y de los vasos esplénicos, pero que evalúa peor la infiltración de vena mesentérica superior, tronco celíaco, arteria hepática y arteria mesentérica superior (41).

5. Tomografía por emisión de positrones

La PET permite la realización de un rastreo de todo el cuerpo, teniendo la ventaja de poder demostrar metástasis a distancia. Se ha demostrado también su utilidad en valorar el pronóstico. La PET/TC es todavía una nueva técnica que está obteniendo mejores resultados que la PET en el diagnóstico, estadificación y seguimiento del adenocarcinoma ductal pancreático (42).

La sensibilidad de la TC y la RM para diagnosticar ganglios metastásicos es baja, y podemos tener problema en diferenciar recurrencia tumoral de cambios postquirúrgicos. La PET y la PET/TC pueden ayudar en estos casos.

Varios artículos han mostrado buenos resultados, aunque muy preliminares en predecir el efecto terapéutico en oncología de técnicas como la TC-perfusión y la espectroscopia-RM. La TC-perfusión es una nueva técnica que permite una valoración funcional de la vascularización de los tejidos. La presencia de alta vascularización normalmente sugiere agresividad y está asociada a malos resultados. La TC-perfusión tiene aplicaciones en el diagnóstico, estadificación, valoración de pronóstico y monitorización de la respuesta a los tratamientos en el campo de la oncología (43).

4. Conclusiones

El algoritmo diagnóstico óptimo para el diagnóstico y la estadificación del cáncer de páncreas no está totalmente establecido debido a la continua evolución tecnológica que existe en la actualidad en cuanto a las técnicas de imagen.

La ecografía es la prueba inicial que se realiza ante la sospecha de cáncer de páncreas, es inocua, muy disponible y valora muy bien la dilatación de vía biliar. La TC es la más utilizada tanto para el diagnóstico como para la estadificación, por su alta precisión y porque el campo de visión es muy amplio. Además, es una exploración más rápida y más disponible que la RM.

La RM en un equipo adecuado y con las secuencias más novedosas puede tener la misma precisión que la TC, no obstante, se puede reservar para los casos de lesiones dudosas en TC o para detectar tumores o metástasis de pequeño tamaño usando contrastes órgano-específicos como el mangafodipir trisodium.

La ecografía endoscópica puede ayudar en la estadificación, nos es útil si existen dudas con las otras técnicas en cuanto a la extensión local o para confirmar los hallazgos ya visualizados con TC o RM. Su mayor inconveniente es que no tiene un campo de visión tan grande, pero por otra parte facilita la realización de punción por lo que es la técnica que se utiliza normalmente para la confirmación patológica.

La PET y la PET/TC tienen la ventaja de realizar un rastreo de todo el cuerpo, y también están indicadas cuando la TC o RM son poco concluyentes en la valoración de recidivas.

Finalmente, técnicas nuevas, como la ecografía con contraste, la elastografía por ecografía, así como la TC-perfusión y la RM espectroscopia, están evolucionando y pueden ser útiles en realizar el diagnóstico diferencial con la pancreatitis crónica y en predecir el efecto terapéutico.

5.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Clark LR, Jaffe MH, Choyke PL, Grant EG, Zeman RK. Pancreatic imaging. *Radiol Clin North Am.* 1985;23:489-501.
2. Yeo CJ, Hruban RH, Conlon KC et al (1999). Pancreatic cancer: 1998 update. *Am J Coll Surg* 187:429-442
3. Balci NC, Semelka RC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Radiol.* 2001;38:105-12.
4. Ayuso C, Sánchez M, Ayuso JR, de Caralt TM, de Juan C. Diagnóstico y estadificación del carcinoma de páncreas. *Radiología* 2006;48(5):273-94.
5. Fletcher JG, Wiersema MJ, Farrell MA, Fidler JL, Burgart LJ, Koyama T, et al. Pancreatic malignancy: value of arterial, pancreatic, and hepatic phase imaging with multi-detector row CT. *Radiology.* 2003; 229:81-90.
6. Erturk SM, Alberich-Bayarri A, Herrmann KA, Marti-Bonmati L, Ros PR. Use of 3.0-T MR imaging for evaluation of the abdomen. *Radiographics.* 2009 Oct;29(6):1547-63.
7. Schima W, Fugger R. Evaluation of focal pancreatic masses: comparison of mangafodipir-enhanced MR imaging and contrast-enhanced helical CT. *Eur Radiol.* 2002;12:2998-3008.
8. Freeny PC, Bilbao MK, Katon RM. «Blind» evaluation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in the diagnosis of pancreatic carcinoma: the «double duct» and other signs. *Radiology.* 1976;119:271-4.
9. Warshaw AL, Gu ZY, Wittenberg J, Waltman AC. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg.* 1990;125:230-3.
10. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Ohtomo K, Kinoshita T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: preoperative assessment with helical CT versus dynamic MR imaging. *Radiology.* 1997; 202:655-62.
11. Nishiharu T, Yamashita Y, Abe Y, Mitsuzaki K, Tsuchigame T, Nakayama Y, et al. Local extension of pancreatic carcinoma: assessment with thin-section helical CT versus with breath-hold fast MR imaging-ROC analysis. *Radiology.* 1999;212:445-52.
12. Sheridan MB, Ward J, Guthrie JA, Spencer JA, Craven CM, Wilson D, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT in the preoperative assessment of suspected pancreatic cancer: a comparative study with receiver operating characteristic analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173:583-90.
13. Park HS, Lee JM, Choi HK, Hong SH, Han JK, Choi BI. Preoperative evaluation of pancreatic cancer: comparison of gadolinium-enhanced dynamic MRI with MR cholangiopancreatography versus MDCT. *J Magn Reson Imaging.* 2009 Sep;30(3):586-95.
14. Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:690-5.
15. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170:1315-22.
16. Zimny M, Schumpelick V. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in the differential diagnosis of pancreatic lesions. *Chirurg.* 2001;72:989-94.
17. Ichikawa T, Sou H, Araki T, Arbab AS, Yoshikawa T, Ishigame K, et al. Duct-penetrating sign at MRCP: usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas. *Radiology.* 2001;221:107-16.
18. Kwon RS, Scheiman JM. New advances in pancreatic imaging. *Curr Opin Gastroenterol* 2006 Sep;22(5):512-9.
19. D'Onofrio M, Zamboni G, Faccioli N, Capelli P, Pozzi Mucelli R. Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging. *Abdom Imaging.* 2007 Mar-Apr;32(2):171-81.

20. Kersting S, Konopke R, Kersting F, Volk A, Distler M, Bergert H, Saeger HD, Grützmann R, Bunk A. Quantitative perfusion analysis of transabdominal contrast-enhanced ultrasonography of pancreatic masses and carcinomas. *Gastroenterology*. 2009 Dec;137(6):1903-11.
21. Iglesias García JJ, Lariño Noia J, Alvarez Castro A, Cigarrán B, Domínguez Muñoz JE. Second-generation endoscopic ultrasound elastography in the differential diagnosis of solid pancreatic masses. Pancreatic cancer vs inflammatory mass in chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009 Oct;101(10):723-30.
22. Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Kogire M, Doi R, et al. Delayed 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. *Cancer*. 2000;89:2547-54.
23. Nitzsche EU, Hoegerle S, Mix M, Brink I, Otte A, Moser E, et al. Non-invasive differentiation of pancreatic lesions: is analysis of FDG kinetics superior to semiquantitative uptake value analysis? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:237-42.
24. Diehl SJ, Lehmann KJ, Sadick M, Lachmann R, Georgi M. Pancreatic cancer: value of dual-phase helical CT in assessing resectability. *Radiology*. 1998;206:373-8.
25. Imbriaco M, Megibow AJ, Camera L, Pace L, Mainenti PP, Romano M, et al. Dual-phase versus single-phase helical CT to detect and assess resectability of pancreatic carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178:1473-9.
26. Zeman RK, Cooper C, Zeiberg AS, Kladakis A, Silverman PM, Marshall JL, et al. TNM staging of pancreatic carcinoma using helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169:459-64.
27. Valls C, Andia E, Sánchez A, Fabregat J, Pozuelo O, Quintero JC, et al. Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178:821-6.
28. Angeli E, Venturini M, Vanzulli A, Sironi S, Castrucci M, Salvioni M, et al. Color Doppler imaging in the assessment of vascular involvement by pancreatic carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168:193-7.
29. Prokesch RW, Schima W, Chow LC, Jeffrey RB. Multidetector CT of pancreatic adenocarcinoma: diagnostic advances and therapeutic relevance. *Eur Radiol*. 2003;13:2147-54.
30. Vargas R, Nino-Murcia M, Trueblood W, Jeffrey RB Jr. MDCT in Pancreatic adenocarcinoma: prediction of vascular invasion and resectability using a multiphasic technique with curved planar reformations. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182:419-25.
31. Loyer E, David C, DuBrow RA. Vascular involvement in pancreatic adenocarcinoma: reassessment by thin-section CT. *Abdom Imaging* 1996;21:202-206
32. Lu DS, Reber HA, Krasny RM, Kadell BM, Sayre J. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168:1439-43.
33. O'Malley ME, Boland GW, Wood BJ, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL, Mueller PR. Adenocarcinoma of the head of the pancreas: determination of surgical unresectability with thin-section pancreatic-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Dec;173(6):1513-8.
34. Phoa SS, Reeders JW, Stoker J, Rauws EA, Gouma DJ, Lameris JS. CT criteria for venous invasion in patients with pancreatic head carcinoma. *Br J Radiol*. 2000;73:1159-64.
35. Hough TJ, Raptopoulos V, Siewert B, Matthews JB. Teardrop superior mesenteric vein: CT sign for unresectable carcinoma of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173:1509-12.
36. Nakayama Y, Yamashita Y, Kadota M, et al. Vascular encasement by pancreatic cancer: correlation of CT findings with surgical and pathologic results. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:337-42.
37. López HE, Amthauer H, Hosten N, Ricke J, Böhmig M, Langrehr J, et al. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR

- cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology*. 2002;224:34-41.
38. Schima W, Fugger R, Schober E, Oetl C, Wamser P, Grabenwoger F, et al. Diagnosis and staging of pancreatic cancer: comparison of mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging and contrastenhanced helical hydro-CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179: 717-24.
 39. Maluf-Filho F, Sakai P, Cunha JE, Garrido T, Rocha M, Machado MC, et al. Radial endoscopic ultrasound and spiral computed tomography in the diagnosis and staging of perampullary tumors. *Pancreatol*. 2004;4:122-8.
 40. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170:1315-22.
 41. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 367-71.
 42. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*. 2000;41:1369-79.
 43. Park MS, Klotz E, Kim MJ, Song SY, Park SW, Cha SW, Lim JS, Seong J, Chung JB, Kim KW. Perfusion CT: noninvasive surrogate marker for stratification of pancreatic cancer response to concurrent chemo- and radiation therapy. *Radiology*. 2009 Jan;250(1):110-7. Epub 2008 Nov 4.

FIGURAS:

Figura 1. Adenocarcinoma de páncreas. Ecografía abdominal: masa sólida en cabeza de páncreas, hipoeoica con márgenes mal definidos.

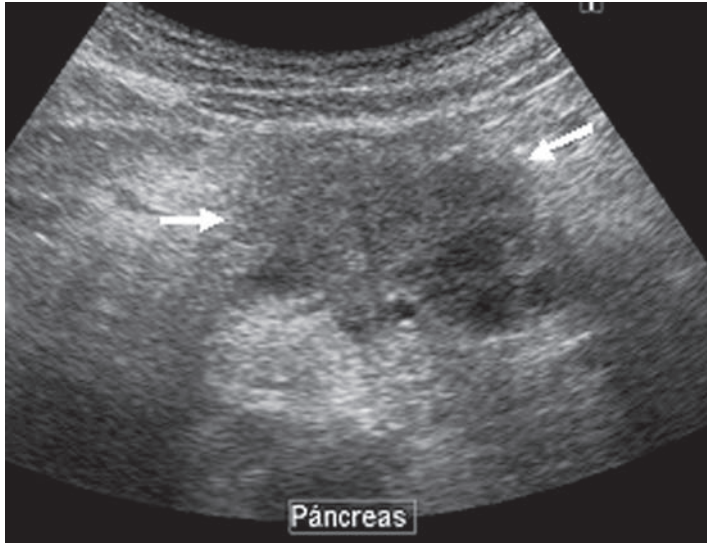


Figura 2. Adenocarcinoma de páncreas. TC tras la administración de contraste yodado: masa en cabeza de páncreas hipovascular.

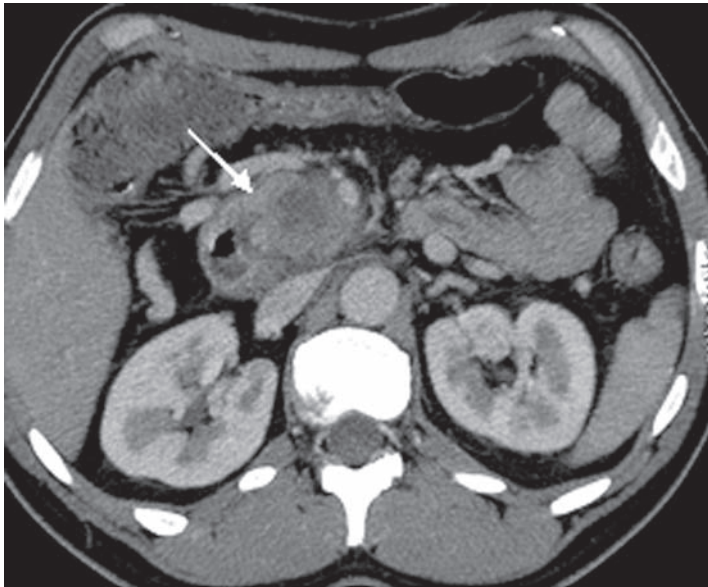


Figura 3. Adenocarcinoma de páncreas. TC tras la administración de contraste yodado: masa en cuerpo pancreático que deforma el contorno pancreático y produce atrofia de parénquima pancreático distal y dilatación de conducto pancreático principal distal.

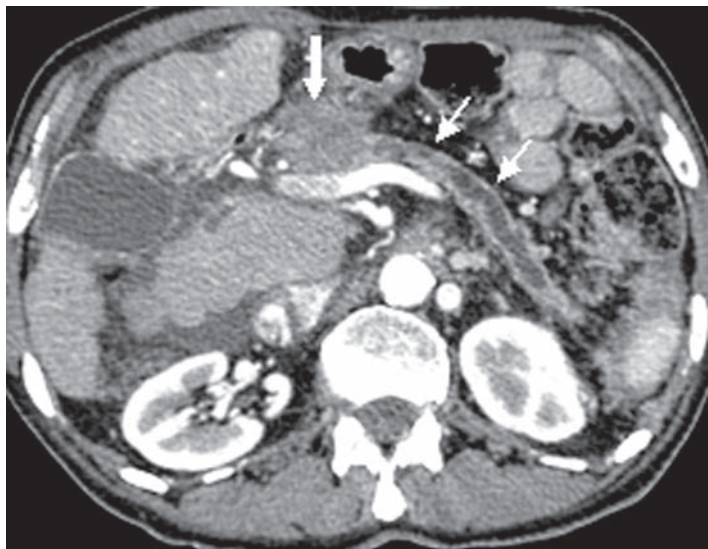


Figura 4. Colangiopancreatografía por RM (CPRM): dilatación de vía biliar y de conducto pancreático, secundario a obstrucción por cáncer en cabeza de páncreas.

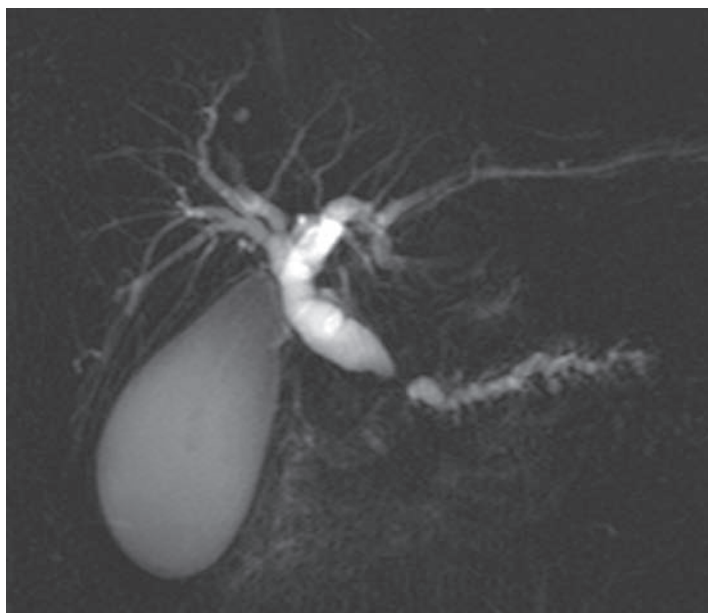


Figura 5. Adenocarcinoma de páncreas con infiltración de venas peripancreáticas. TC, reconstrucción multiplanar: masa pancreática que produce infiltración de vena porta y vena mesentérica superior, con contacto con el vaso de >50% de su circunferencia asociado a estenosis e irregularidad de la vena.



Capítulo 10

10 Diagnóstico endoscópico del cáncer de páncreas

Alejandro Repiso Ortega, Rafael Gómez-Rodríguez.

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital “Virgen de la Salud”. Toledo.

Correspondencia: Alejandro Repiso Ortega, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital “Virgen de la Salud”. Avda Barber 30, 45004 Toledo (E-mail. arepiso@sescam.jccm.es).

1. Introducción

Tradicionalmente el páncreas y el sistema biliar han sido estructuras anatómicas de difícil abordaje para su estudio por las distintas técnicas de imagen. Hasta la década de los ochenta cuando se generalizó el uso de la ecografía abdominal, para el estudio de la vía biliar y el área pancreática con frecuencia era necesario recurrir a la laparotomía o en determinados casos a la laparoscopia en paciente con sospecha de enfermedad biliopancreática. Con el desarrollo de las técnicas radiológicas, quirúrgicas y endoscópicas se dispone en el momento actual de un amplio arsenal diagnóstico-terapéutico, sin quedar claramente establecido, en la práctica clínica, las posibilidades reales de cada técnica, ni el lugar que han de ocupar en los algoritmos diagnóstico-terapéuticos de las enfermedades del páncreas y el sistema biliar.

2. Colangiopancreatografía RetrÓgrada Endoscópica (CPRE)

Hasta hace poco tiempo la CPRE era la técnica de elección en el estudio y caracterización de las estenosis de la vía biliar. Pero debido al porcentaje no despreciable de complicaciones asociadas a la técnica y a que la información diagnóstica que aporta es limitada, en la actualidad existe consenso reservar la CPRE para aquellos pacientes en los que se indica un tratamiento endoscópico (1,2).

Una neoplasia pancreática se sospecha por CPRE al identificar una estenosis irregular a nivel del colédoco intrapancreático, una obstrucción o estenosis irregular del conducto pancreático principal o la afectación de ambos conductos, lo que ha venido denominándose signos del “doble conducto”. Cuando se ha evaluado la rentabilidad diagnóstica de estos hallazgos se describe una exactitud variable del 50 al 95%, en función de que se consiguiese la opacificación de ambos conductos (pancreático y biliar), la localización del tumor, la prevalencia de pancreatitis crónica y la experiencia de los endoscopistas (1,2).

Sin embargo, el diagnóstico definitivo de aquellos pacientes con sospecha de tumores biliopancreáticos depende de la obtención de material para estudio histológico o citológico. La citología de la vía biliar obtenida por CPRE, que puede resultar técnicamente compleja y precisar la realización de una esfinterotomía, tiene una sensibilidad diagnóstica que no suele superar el 40% y un valor predictivo negativo del 40%. De tal modo que un resultado negativo no permite descartar se trate de un tumor. Entre las causas de esta baja sensibilidad se incluyen que las estenosis de la vía biliar en el cáncer de páncreas suelen estar causadas por una compresión extrínseca, y que con frecuencia las estenosis son tortuosas e irregulares y no permiten la progresión del cepillo de citología (1,2).

3. Ultrasonografía Endoscópica (Ecoendoscopia; USE)

La USE permite obtener imágenes ecográficas de las estructuras adyacentes al tubo digestivo y explorar completamente el páncreas y estructuras peripancreáticas, motivo por el que está siendo utilizada con un alto rendimiento en el estudio de las enfermedades biliopancreáticas.

La correcta identificación de las estructuras vasculares peripancreáticas es la referencia para identificar por ecoendoscopia las distintas regiones del páncreas. Con el transductor situado en el cuerpo gástrico es posible identificar la vena esplénica, desde el hilio esplénico hasta su confluencia con la vena mesentérica superior. Avanzando pocos milímetros se obtienen imágenes de cuello, cuerpo y cola del páncreas, entre la pared gástrica y los vasos esplénicos. Avanzando el endoscopio hasta el bulbo o la rodilla duodenal superior se obtienen imágenes que corresponden a la vena mesentérica superior, que se continúa con la vena porta. La cabeza del páncreas queda localizada entre el transductor y estas estructuras vasculares, pudiéndose distinguir, en ocasiones, a este nivel, páncreas ventral y dorsal. Colocando el extremo distal del endoscopio en la segunda porción duodenal se identifica la arteria mesentérica superior en su origen en la aorta, y la vena renal izquierda localizada entre duodeno, aorta y arteria mesentérica superior. La porción del páncreas que se visualiza en esta localización corresponde al proceso uncinado (3,4).

a. Diagnóstico ecoendoscópico de los tumores pancreáticos

Las neoplasias pancreáticas se suelen identificar por ecoendoscopia como lesiones focales de aspecto sólido en el parénquima pancreático, hipocogénicas,

y de bordes irregulares (figura 1). A este respecto, la sensibilidad de la técnica en el diagnóstico de cáncer de páncreas varía del 93 al 100% en las diferentes series publicadas, mostrándose claramente superior a otras técnicas diagnósticas, como la TC helicoidal, con una mayor sensibilidad diagnóstica, pudiendo identificar incluyendo pequeños tumores de un diámetro menor o igual a 2 cm, no visibles por otras técnicas (figura 2). Es posible que alguno de estos estudios iniciales estén algo obsoletos debido a la mejora en la técnica radiológica; sin embargo, en los estudios más recientes en los que se utiliza el TC abdominal multicorte se sigue describiendo una sensibilidad superior para la ultrasonografía endoscópica (98% vs 86%) (5) (tabla 1).

De igual modo la ecoendoscopia es útil para descartar la presencia de neoplasias pancreáticas en pacientes con hallazgos dudosos en otras técnicas de imagen. En un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 80 pacientes con hallazgos dudosos en TC y ausencia de lesión focal en USE, tras un periodo de seguimiento de dos años, en ninguno de los pacientes en los que se describió en la ultrasonografía endoscópica un páncreas normal presentaron cáncer. En un paciente en el que se describió por ecoendoscopia pancreatitis crónica se demostró posteriormente la presencia de una neoplasia pancreática. Por lo tanto, en ausencia de ningún hallazgo patológico en ecoendoscopia se puede descartar fiablemente la presencia de una neoplasia pancreática (5).

b. Punción guiada por ultrasonografía endoscópica de las lesiones pancreáticas

Ninguna característica de las masas pancreáticas observadas por ultrasonografía endoscópica tiene una exactitud diagnóstica suficiente para permitir una clasificación satisfactoria de una masa como benigna o maligna. La introducción en los últimos años de los ecoendoscopios lineales, que permiten realizar biopsias bajo control ultrasonográfico en tiempo real, ha ampliado las posibilidades diagnósticas, al permitir establecer un diagnóstico citohistopatológico de certeza de una manera mínimamente invasiva y con muy escasa morbilidad (figura 3).

La USE con PAAF posee una sensibilidad del 85-95% y una especificidad cercana al 100%. Sin embargo, se han publicado estudios que demuestran un valor predictivo negativo inferior (de entre el 20 y el 50%) para el diagnóstico de malignidad y por tanto una biopsia negativa no descarta necesariamente el cáncer de páncreas (3).

Las indicaciones para la punción de masas pancreáticas han sido ampliamente debatidas por los diferentes autores. En general, se recomienda la realización de USE-PAAF en las siguientes situaciones (3,6,7):

1. Tumores irresecables, antes de la instauración de tratamientos paliativos (quimioradioterapia, neurolisis del plexo celiaco); no todos los tumores irresecables del páncreas son adenocarcinomas, sino que existen tumores

- neuroendocrinos o linfomas, de mejor pronóstico y apariencia similar.
2. Diferenciación entre pancreatitis focal y neoplasia de páncreas, especialmente en pacientes con pancreatitis crónica.
 3. Diagnóstico diferencial con otro tipo de tumores poco frecuentes, como linfoma, metástasis o neuroendocrinos. Establecer un diagnóstico definitivo antes de decidir el tratamiento más adecuado.
 4. Antes de la resección quirúrgica existen dudas sobre la conveniencia de realizar punción. Puede ocurrir que un tumor aparentemente resecable por técnicas de imagen, desarrolle pancreatitis o sangrado postpunción y, por dicho motivo, la resección resulte más compleja. Además, como consecuencia del bajo valor predictivo negativo de la punción, un resultado negativo para malignidad en un paciente con una masa pancreática no descarta la presencia de un tumor, y la resección continuaría estando indicada a pesar del resultado negativo (6). Aún así, puesto que se trata de un procedimiento seguro y con alto rendimiento diagnóstico obtener un diagnóstico citológico de certeza sería deseable antes de una cirugía asociada a una alta morbilidad (7).

c. Diagnóstico ecoendoscópico de extensión de las neoplasias pancreáticas

La ecoendoscopia no puede ser utilizada para la estadificación completa de los cánceres de páncreas debido a su incapacidad para obtener una imagen completa del hígado. Sin embargo, respecto a la extensión locorregional, la ecoendoscopia tiene una precisión del 85% para la estadificación T y del 70% para la N, lo que es superior a otras técnicas de imagen. Permite determinar la existencia de invasión vascular del sistema venoso portal con la misma precisión que la TC helicoidal, y mejor que la ecografía abdominal, la TC dinámica, la angiografía y la RM. En cuanto a la invasión de la vena mesentérica superior (figura 1), el tronco celíaco y la arteria mesentérica superior, la ecoendoscopia radial se considera menos precisa que la TC o la angiografía cuando el diámetro del tumor es mayor de 4 cm, y es similar a la TC helicoidal para los tumores pequeños.

En el algoritmo diagnóstico de los pacientes con cáncer de páncreas, la realización de una TC helicoidal en primer lugar permite descartar la existencia de metástasis hepáticas o la invasión de grandes vasos. En el grupo restante de pacientes (un 30% del total), la USE permite identificar a los pacientes candidatos a resección quirúrgica con intención curativa (p. ej., aquellos sin afectación vascular o sin metástasis ganglionares a distancia). Además, una vez que se confirma la naturaleza irresecable del tumor, es posible llevar a cabo una punción aspirativa con aguja fina guiada por USE en la misma sesión y así obtener histología del tumor, lo que puede ser utilizado para guiar la mejor opción terapéutica posterior (3,8) (tabla 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hawes RH. Diagnostic and therapeutic uses of ERCP in pancreatic and biliary tract malignancies. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: S201-6.
2. Flamm CR, Mark DH, Aronson N. Evidence-based assesement of ERCP approaches to managing pancreatobiliary malignancies. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: S218-25.
3. Palazzo L. Ecoendoscopia del páncreas. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 26-34.
4. Fernández-Esparrach G, Gines A, Pellisé M, et al. Papel de la ultrasonografía endoscópica en el estudio de las colestasis extrahepáticas. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 633-8.
5. Kida M. Pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: S102-9.
6. Yasuda K. Imaging alone is sufficient in most circumstances-making the case for limited need for FNA. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: S155-6.
7. Chang KJ. Imaging is overrated: early and frequent use of FNA in pancreatic tumors. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: S157-8.
8. Puli SR, Singh S, Hagedorn CH, et al. Diagnostic accuracy of EUS for vascular invasion in pancreatic and periampullary cancers: a meta-analysis and systemic review. *Gastrointes Endosc* 2007; 65: 788-97.

FIGURAS

Figura 1. Ecoendoscopia radial. Neoplasia en cabeza de páncreas con afectación segmentaria de la vena mesentérica superior.



Figura 2. Ecoendoscopia radial. Neoplasia de 9mm en cabeza de páncreas que condiciona dilatación proximal de la vía biliar.

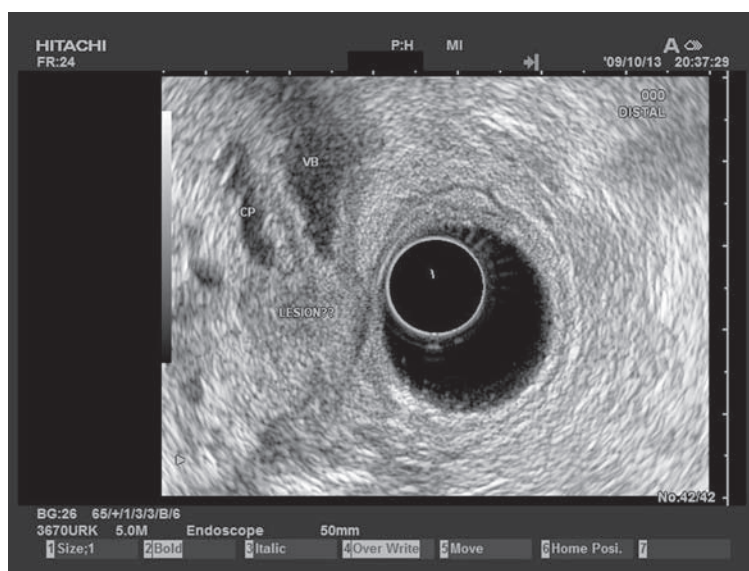


Figura 3. Ecoendoscopia sectorial. Punción guiada por ecoendoscopia se masa en cabeza de páncreas.

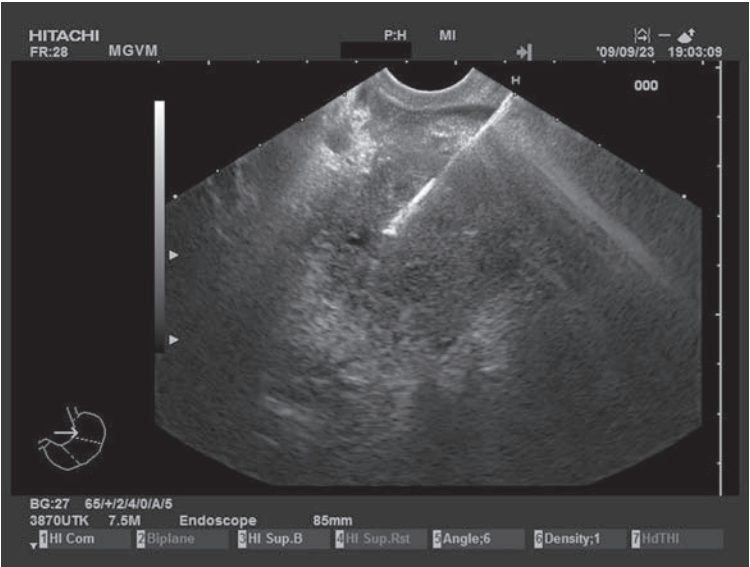


Tabla 1. Sensibilidad de la ecoendoscopia comparada con otras técnicas de imagen en la detección de tumores pancreáticos.

	N	USE (%)	TC abdominal (%)	RMN (%)	CPRE (%)
Rosch 1991	102	99	77	---	90
Palazzo 1993	49	91	66	---	---
Muller 1994	33	94	69	83	---
Legmann 1998	30	100	96	---	---
Midwinter 1999	34	97	76	---	---
Mertz 2000	31	93	53	---	---
Ainsworth 2003	22	87	---	96	---
DeWitt 2004	80	98	86	---	---

Capítulo 11

11 CARCINOMA DE PANCREAS HEREDITARIO

Ana Isabel Ferrer Pérez, M^a Carmen Soriano Rodríguez. José M^a García Bueno
Sección Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

El adenocarcinoma de páncreas (CP) constituye la 4^o causa de muerte por cáncer en los países occidentales, lo que supone casi 5000 muertes al año en España, según los últimos datos epidemiológicos del Instituto de Salud Carlos III.

Aunque la mayor parte de los casos tienen un carácter esporádico, se calcula que hasta en un 10% de los casos de adenocarcinoma de páncreas puede existir una predisposición genética.

Existen varios síndromes hereditarios en los que se ha identificado un aumento del riesgo de cáncer de páncreas, aunque este tumor no sea la manifestación fenotípica más frecuente del síndrome. Estos síndromes incluyen el Melanoma Atípico Múltiple familiar (FAMMM), Síndrome Peutz-Jeghers, Pancreatitis Hereditaria (PH), Síndrome de Lynch (CCHNP), Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Familiar (CMOF), Fibrosis Quística (FQ), Ataxia-teleangiectasia (AT) y Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP).

Además se reserva el término de “cáncer de páncreas familiar” para aquellas familias con al menos dos miembros de primer grado afectados de adenocarcinoma ductal de páncreas sin la presencia de otros cánceres o enfermedades familiares asociadas.

Además existen otros síndrome en los que el CP está asociado, como el síndrome de Von-Hippel-Lindau, aunque no está estimado el riesgo. También el riesgo de CP en el síndrome de Li-Fraumeni parece estar ligeramente aumentado, aunque las estimaciones son contradictorias.

Síndromes asociados a un aumento de riesgo de adenocarcinoma de páncreas

FAMMM (Familial Atypical Múltiple Mole Melanoma)

Se asocia al desarrollo de múltiples (más de 50) nevus cutáneos atípicos y melanomas. La mutación más frecuente asociada a estas familias se da en el gen CDKN2A, que codifica para la proteína p16 que inhibe la unión de la CDK4 a la ciclina D. Parece ser que el patrón de herencia de este síndrome es autosómico dominante. En familias con esta mutación detectada parece ser que el riesgo de desarrollar CP es hasta 22 veces el de la población.

Síndrome de Peutz-Jeghers

Se trata de un síndrome autosómico dominante caracterizado por pigmentación mucocutánea en labios, mucosa oral, axilas y dedos, junto con múltiples pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal. Es una entidad rara, con una incidencia de 1:25000. Se ha visto que entre los carcinomas que forman parte del síndrome, el carcinoma de páncreas es el más frecuente, con un riesgo de desarrollarlo del 36% a lo largo de la vida¹.

En el 50% de las familias con este síndrome, existe una mutación germinal el gen STK11/LKB1, lo que sugiere que pudiera haber otros genes causantes que todavía no se conocen.

Pancreatitis Hereditaria

Se trata de una enfermedad autosómica dominante con expresión variable y una penetrancia estimada del 80%. Cursa con episodios de pancreatitis aguda que se inician incluso en la infancia y con frecuencia evoluciona a pancreatitis crónica, lo cual se considera factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma de páncreas.

Esta enfermedad se origina por mutaciones en el gen PRSS1², aunque se han descrito otros genes que podrían ejercer la función de genes modificadores³. El riesgo de desarrollar carcinoma de páncreas a lo largo de la vida en estos pacientes es alto, de aproximadamente un 40%, riesgo que además se ve incrementado por el tabaquismo⁴.

Carcinoma colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP)

El CCHNP está causado por una mutación germinal en alguno los genes del sistema de reparación de ADN *mismatch repair system* (MMR). Aunque

existen pocos estudios poblacionales que calculen el riesgo de carcinoma de páncreas en estas familias, se estima que es 9 veces mayor que en la población general y que este riesgo aumenta después de los 40 años. Parece ser que el riesgo de CP es diferente dependiendo del gen de MMR mutado. Se cree que para las familias con mutación en MLH1 el RR es de 7.5, mientras que cuando existe mutación en MSH2 sería de 10.9⁵.

Síndrome de cáncer de mama y ovario familiar (CMOF)

Esta entidad está causada fundamentalmente por mutaciones germinales en los genes BRCA1 o BRCA2. Diferentes estudios coinciden en la existencia de mayor riesgo de CP en los portadores de BRCA1, se estima que es 2.26 veces el de la población normal⁶. No existen estudios tan amplios en portadores BRCA2 pero se calcula que en estos el RR es 2.2. Además se sugiere que el aumento del riesgo de cáncer de páncreas, estómago, colorrecto y próstata está asociado a mutaciones dentro del *ovarian cancer-cluster region* (OCCR) del exón 11⁷.

A pesar de los datos que apuntan a una predisposición al CP en portadores BRCA1 y 2, lo cierto es que en conjunto el riesgo acumulado a lo largo de la vida en estos sujetos es relativamente bajo.

Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP)

Es un síndrome bien conocido, de herencia autosómica dominante producido por una mutación en el gen APC. Además de su clásica manifestación colónica existe una gran probabilidad de presentar carcinomas periampulares, estimado en 100-200 veces el riesgo de la población general⁸. Sin embargo, respecto al CP no hay tantos datos aunque los últimos datos apuntan a un riesgo de 4 veces la población general (RR 4.46 CI 95% 1.2 a 11.4)⁹, con un riesgo acumulado a lo largo de la vida de un 2%, lo cual no se considera muy elevado.

Ataxia Teleangiectasia

Se trata de un síndrome de herencia autosómica recesiva caracterizado por ataxia cerebelosa, teleangiectasias oculocutáneas y deficiencia inmune. Se produce por mutación en el gen ATM y se ha visto un aumento ligero del riesgo de CP¹⁰.

Fibrosis quística

Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva en la que se produce una alteración de las glándulas exocrinas por mutación en el gen CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). La enfermedad se expresa en diferentes tejidos como el pulmón, las glándulas sudoríparas y el páncreas (habitualmente como insuficiencia pancreática). Recientemente se ha documentado que los pacientes con CP tienen con más frecuencia mutación en el gen CFTR. Además se ha visto que pacientes con diagnóstico clínico de FQ tienen

un aumento de riesgo de CP¹¹. A pesar de que este riesgo no está cuantificado, parece ser que aumenta con el tabaquismo¹².

Síndrome	Gen implicado (cromosoma)	Riesgo Relativo (IC 95%)
Peutz-Jeghers	STK11 (19p13.3)	132 (44-261)
Pancreatitis Hereditaria	PRSS1 (7q35)	50
	SPINK1 (5q31)	
Fibrosis Quística	CFTR (7q35)	30
FMMM	CDKN2A (9p21)	13-22
CMOF	BRCA1 (17q21)	2.26
	BRCA2 (13q12)	2
FAP	APC (5q21)	4.46 (1.2-11.4)
HCCNP	MSH2 (2p22-21)	7.5
	MLH1 (3p21)	10.9
Ataxia telangiectasia	ATM (11q22-23)	No estimado

Tabla 1. Síndromes genéticos asociados a cáncer de páncreas.

Cáncer de páncreas familiar

El término de cáncer de páncreas familiar (CPF) agrupa a aquellas familias con al menos dos miembros de primer grado afectados de adenocarcinoma ductal de páncreas sin otros tumores o patologías atribuidos a la herencia. Ésta es una definición funcional, propuesta inicialmente por Hruban et al¹³ y que se viene utilizando por todos los investigadores en este campo desde entonces.

La existencia de un CPF inicialmente se sustentó en series de casos clínicos de agregación familiar de CP. El primer estudio con un número importante de pacientes se publicó en 1989 y se consideró que existía un componente hereditario en un 10% de CP. Más recientemente se han publicado dos estudios en los que se estima que la proporción de CPF entre todos los casos de CP sería de un 1%¹⁴ a un 3,5%¹⁵.

En un estudio prospectivo, el riesgo de desarrollar CP entre los familiares de primer grado de un paciente con CP se calculó en 18 veces en familias con dos individuos afectados y en 57 veces en familias con tres o más miembros afectados¹⁶. Por el contrario, a pesar de que el tabaco es el principal factor ambiental causante de CP, varios estudios no han conseguido demostrar asociación estadísticamente significativa entre el tabaquismo y la historia familiar de CP¹⁷. Todo esto refuerza la hipótesis de que haya algún gen implicado en el CPF que hoy en día se desconoce.

Se han investigado muchos genes implicados en la carcinogénesis

del CP, como el TP53, CDKN2A y BRAF entre otros, para intentar filiar la predisposición a esta patología, sin éxito por el momento. Las mutaciones en germinales en el gen BRCA2 son las más frecuentemente identificadas hasta la fecha, en un 15-20% de pacientes con historia familiar. Sin embargo, en el único estudio realizado en población española no se ha podido demostrar la presencia de mutaciones patogénicas en BRCA2, si bien el número de familiares afectos era escaso¹⁸. Recientemente se ha identificado un nuevo locus de susceptibilidad en el cromosoma 4q32-34 en un pedigrí de gran tamaño. Este locus no incluye ninguno de los genes implicados hasta la fecha en la tumorigénesis pancreática y se está caracterizando actualmente¹⁹.

No cabe duda de que se necesitan más estudios sobre el CPF para identificar la causa genética y cuantificar correctamente el riesgo de CP en estas familias.

Consejo genético en el CPF

A los pacientes con historia familiar compatible con CPF se les puede ofrecer estudio de BRCA2 en una consulta de consejo genético especializado. Existen muchas dificultades para realizar el asesoramiento genético en estos pacientes ya que no están claros los riesgos y los beneficios del seguimiento. Son varios los factores que afectan las decisiones: el desconocimiento de la penetrancia de CP en estas familias por lo que es difícil identificar los individuos de alto riesgo, el no disponer de pruebas diagnósticas fiables de forma precoz, tampoco sabemos si el diagnóstico precoz de este tumor aumenta la supervivencia.

Parece que el método más fiable es por el momento la ecografía endoscópica combinada con CPRE, que parece ser el método de diagnóstico más sensible y específico, aunque no puede recomendarse actualmente como método de screening.

En el caso de confirmarse en un miembro de la familia una displasia grado III, se puede optar por seguimiento o pancreatectomía total, ya que la displasia suele afectar a todo el páncreas²⁰. Sin embargo, la pancreatectomía total profiláctica no debe practicarse si no hay signos de displasia, ya que esta cirugía profiláctica se basa en protocolos de investigación clínica y siempre debe restringirse a centros con amplia experiencia.

La recomendación actual elaborada por un panel de expertos en el tema recomienda incluir a los individuos de alto riesgo en programas de screening dentro de ensayo clínico²¹.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Giardello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447-53.
- 2 Etemad B, Withcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic

- developments. *Gastroenterology* 2001; 120:682-707.
- 3 Audrezet MP, Chen JM, Le Marechal C, et al. Determination of the relative contribution of three genes-the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene- to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis. *Eur J Hum Genet* 2002; 25: 213-6.
 - 4 Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442-6.
 - 5 Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of Pancreatic Cancer in Families with Lynch Syndrome. *JAMA* 2009; 302: 1790-5.
 - 6 Thompson D. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358-65.
 - 7 Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68:700-10.
 - 8 Sanabria JR, Croxford R, Berk TC, Cohen Z, et al. Familial segregation in the occurrence and severity of periampullary neoplasms in familial adenomatous polyposis. *Am J Surg* 1996; 171:136-41.
 - 9 Giardello FM, Offerhaus GJ, Lee H, Krush AJ, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993; 34:1394-6.
 - 10 Lynch HT. Genetics and pancreatic cancer. *Arch Surg* 1994; 129:266-8.
 - 11 Pezzilli R, et al. Mutations of the CFTR gene in pancreatic disease. *Pancreas* 2003; 27:332-6.
 - 12 Fricker J. In American Society of Clinical Oncology's 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO GI), January 2008. *Mol Oncol* 2008; 2:5-7.
 - 13 Hruban RH, Petersen GM, Ha PK, Hern SE. Genetics of pancreatic cancer: from genes to families. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7:1-23.
 - 14 Hemminki K, Li X. Familial and second primary pancreatic cancers: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer* 2003; 103:525-30.
 - 15 Bartsch DK, Kress R, Sina-Frey M, et al. Prevalence of familial pancreatic cancer in Germany. *Int J Cancer* 2004; 110:902-60.
 - 16 Tersmette AC, Petersen GM, et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:738-44.
 - 17 Gold EB, Goldin SB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7:67-91.
 - 18 Real FX, Malats N, Lesca G, et al. Family history of cancer and germline BRCA2 mutations in sporadic exocrine pancreatic cancer. *Gut* 2002; 50:653-7.
 - 19 Eberle MA, Pflutzer R, et al. A new susceptibility locus for autosomal dominant pancreatic cancer maps to chromosome 4q32-34. *Am J Hum Genet* 2002; 70:1044-8.
 - 20 Koliopoulos A, Wirtz M, Buchler MW. The role of surgery in the prevention of familial cancer syndromes of the gastrointestinal tract. *Dig Dis* 2002; 20:91-101.
 - 21 Brand R, Rubinstein C, Lerch MM, et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* 2007;56:1460-9.

Capítulo 12

12 **Cáncer de páncreas: Tratamiento quirúrgico**

Dr. José María Moreno Resina. Jefe de Servicio de Cirugía General y Digestiva del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Profesor Asociado de Medicina Universidad de Castilla La Mancha

Dr. José María Moreno Planas. Servicio de Aparato Digestivo Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Profesor Asociado de Medicina Universidad de Castilla La Mancha

Dr. José Ignacio Miota de Llama. Médico Adjunto Servicio de Cirugía General Complejo Hospitalario de Albacete.

1. Introducción al cáncer de páncreas:

- **Epidemiología**

El cáncer de páncreas es la neoplasia maligna de peor pronóstico del tracto digestivo. No se conoce su origen. A este respecto se tienen esperanzas en nuevas líneas de investigación que se orientan hacia la acción combinada de factores genéticos y ambientales.

Es un tumor que, a pesar de la resección curativa, presenta una supervivencia a 5 años de entre el 10%-20%, con una supervivencia media inferior al 5%. Supone la 4ª causa de muerte en USA, donde en 2008 se diagnosticaron 37.700 nuevos casos, siendo la mortalidad de 34.300¹. Más frecuente en varones, entre los 55-70 años.

Entre 80-90% son adenocarcinomas ductales: 70% se localizan en la cabeza. En el momento del diagnóstico 80% presentan enfermedad extendida; por lo que tienen opción quirúrgica menos del 20%, debido a la diseminación temprana a ganglios linfáticos, perineural y vascular.²

Su evolución natural, sin tratamiento; presenta una supervivencia a 5 años menor del 2%, a 2 años del 8% e inferior al 50% a 3 meses. Con cirugía la supervivencia global está entre 10-20%.

Factores de riesgo establecidos son

- A. Tabaco; efecto carcinogénico del humo.
- B. Dieta pobre en fibra y verduras y rica en grasas.
- C. Diabetes II, aumenta el riesgo, y también la de nueva aparición en adultos no obesos³
- D. Pancreatitis crónica⁴.
- E. Cáncer de páncreas familiar.

Genética del cáncer de páncreas En el adenocarcinoma de páncreas se produce tras la aparición de múltiples mutaciones. Siendo las más frecuentes la activación del oncogén K-ras, y la inactivación de los genes supresores tumorales CDKN2A, TP53 y DPC4^{1,5,6}. Los carcinomas pancreáticos, además, presentan alteración en la expresión de factores de crecimiento y sus receptores⁷.

Carcinogénesis pancreática:

Se desconoce la célula de origen del carcinoma de páncreas, siendo lo habitual la relación con las células ductales, pero teniendo en cuenta que entre las células acinares y las de los islotes de Langerhans suponen más del 90% de la celularidad pancreática, y que estudios realizados en modelos animales sugieren la posibilidad de transformación las células de los islotes de Langerhans en células de adenocarcinoma ductal, existe la sospecha de que la célula que origina el carcinoma ductal sea pluripotencial, capaz de diferenciarse en la línea endocrina o exocrina.

Estudios de los tejidos peritumorales, describen tres tipos de lesiones preneoplásicas: neoplasias pancreáticas intraductales (PanIN) -grados 1A y 1B, 2 y 3-, tumor mucinoso papilar intraductal (TMPI), y neoplasia quística mucinosa (MCN), que en su evolución de forma escalonada, pueden pasar a displasia severa/ carcinoma “in situ”⁸ (cambios que también se han observado en los tumores ampulares duodenales⁹ e incluso del colédoco distal.

2. Diagnóstico: Evaluación preoperatoria, y estadificación del cáncer de páncreas:

• Manifestaciones Clínicas

- Sintomatología:

○ Síndrome Ictérico:

Ictericia, coluria, acolia y prurito. Común en tumores periampulares no pancreáticos, si bien en los ampulares y del colédoco distal, la ictericia es más frecuente y más precoz.

○ Dolor y trastornos dispépticos:

En ocasiones preceden al cuadro icterico en los pancreáticos. Dolor epigástrico, náuseas, etc.

- Síndrome constitucional

- **Exploración física:**

Dolor a la palpación, (ocasional). Signo de Courvoisier-Terrier (palpación de vesícula biliar distendida).

- **Exploraciones complementarias:**

- **Alteraciones analíticas:**

- Hiperbilirrubinemia A expensas de la bilirrubina. directa.
- Enzimas hepáticas elevadas con aumento de la fosfatasa alcalina.
- Hiperglucemia, a veces.
- Marcadores tumorales: CEA, CA-19.9.

No existe un marcador específico.

- **Pruebas de imagen:**

Los hallazgos clínico-analíticos llevan a la realización de métodos de diagnóstico por imagen. Debe tenerse un umbral bajo para solicitar estudios por imagen con un “protocolo pancreático” en adultos en edad superior a los 60 años, con dolor vago e impreciso en el abdomen, con o sin diabetes de reciente aparición, considerando que no existen pruebas más eficaces para un diagnóstico temprano. Estudios que comienzan por:

- **Ecografía abdominal:**

Que suele ser anómala, detectando una dilatación de la vía biliar y pancreática, descartando enfermedad litiásica, en ocasiones encontrando una masa, que nos lleva a la realización de otros métodos de diagnóstico:

Es a partir de este momento cuando, cambia la metodología diagnóstica que se va a centrar en la realización de aquellos procedimientos, más útiles, para avanzar en el diagnóstico y conocer las relaciones del tumor con los tejidos vecinos, estado de afectación ganglionar, la presencia o no de metástasis a distancia, o lo que es lo mismo la posibilidad de la solución quirúrgica. Ante la presencia de una masa en páncreas, es preciso hacer las siguientes reflexiones:

¿Es un tumor maligno, o un proceso focal benigno?

¿Está localizado?

¿Existe afectación ganglionar regional?

¿Contacta o infiltra los vasos vecinos?

¿Existen metástasis a distancia?

¿Es precisa la colocación de endoprótesis?.

Finalmente, ¿se necesita biopsia?

Y con el fin de aclarar estas interrogantes se siguen pasos encaminados a conocer:

A. La naturaleza de la lesión.

B. Extensión loco-regional (Diseminación linfática e invasión vascular.)

C. Metástasis a distancia.

- **Ecografía abdominal** Habitualmente la primera exploración que se realiza en estos pacientes, con los hallazgos descritos previamente.
- **TC tóraco-abdominal multicorte de tres fases, con reconstrucción vascular.**

Que nos permite además de avanzar en el conocimiento de la naturaleza de la lesión, valorar la extensión a ganglios linfáticos y la relación con los vasos: venas del eje mesentérico–portal, vena esplénica, vena cava y renales, y con las arterias hepática común, tronco celiaco y arteria mesentérica superior. Y también descartar metástasis hepáticas y pulmonares.

- **RM con colangiorresonancia.** No sustituye a la TC. Necesaria solo cuando las imágenes de los conductos obtenidas con la TC ofrecen dudas, es útil para valorar la afectación de los conductos¹⁰ o cuando hay alergia a los contrastes yodados. (fig.1)



Fig. 1 Colangio-RM de Carcinoma cabeza de páncreas

- **Eco-endoscopia.**

Puede ser de gran utilidad para la detección de tumores subcentimétricos, para valorar las relaciones del tumor con los vasos más próximos a estomago y duodeno, y para la realización de estudio citológico y biopsia, y de forma especial ante tumores avanzados, con vistas al tratamiento quimioterápico.

- **CPRE** Se debe realizar siempre después de la TC para evitar artefactos en la imagen. Tiene una doble opción: diagnóstica cuando en ausencia de masa, existe dilatación de conductos: y terapéutica, cuando en presencia de una hiperbilirrubinemia muy alta con deterioro de la función hepática se aconseja la colocación de una prótesis plástica provisional, hasta la mejoría de la situación

del paciente, con vistas a la intervención definitiva. Opinión esta, que es cada vez más común. (fig. 2)



Fig. 2 CPRE

- **Angiografía** Actualmente no se utiliza, es un proceder invasivo, y que no aporta nada que no muestre el angioTC.
- **TC-PET** Presenta escasa sensibilidad para el diagnóstico. Más útil para las metástasis.

De todas estas pruebas la que más datos va aportar con vistas a la intervención quirúrgica es la TC helicoidal multicorte, con reconstrucción vascular, por cuanto va a ofrecer imágenes referentes a las relaciones del tumor con los vasos y a la afectación ganglionar, ya que con respecto a la afectación perineural no se dispone de ningún método para conocerla antes de la cirugía.

Aunque el aumento de tamaño de los ganglios, que apreciamos en TC muchas veces no dice nada concluyente, el estado de afectación de los vasos si puede ser definitivo a la hora de decidir la resecabilidad o no de la lesión. Por ello se han tratado de establecer unos parámetros sobre el grado de la afectación de los vasos mesentéricos superiores y vena porta etc.

- **Determinación de la afectación vascular**

Se ha tratado hacer una interpretación de las imágenes de la TC por Lu, con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 98%.

- a. Ausencia de contacto con los vasos.
- b. Afectación inferior al 25% de la circunferencia del vaso.

- c. Afectación de entre el 25-50% de la circunferencia del vaso.
- d. Afectación entre el 50-75% del vaso.
- e. Afectación superior al 75%,

El cirujano busca una estadificación más práctica y acepta por más operativa y simple la siguiente:

- A. Ausencia de contacto con los vasos.(fig. 3)
- B. Contacto menor al 50% con el vaso.(fig.4)
- C. Infiltración evidente de la vena o arteria o ambas.(figs. 5 y 6)

Para conocer esta relación, es determinante la utilización del TC dinámico multicorte de tres fases, que nos proporciona unas imágenes de las estructuras vasculares de la región, que nos permiten una aproximación importante al estado que encontraremos durante la intervención.



Fig. 3 Ausencia de contacto con los vasos

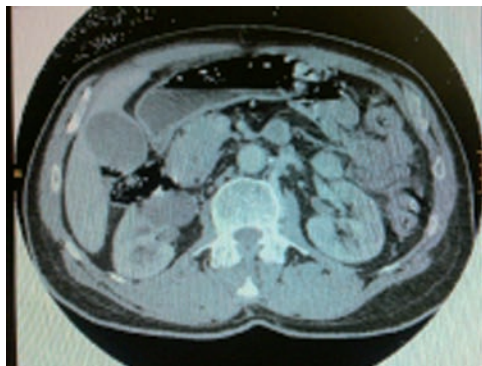


Fig. 4 Contacto con VMS/ borderline

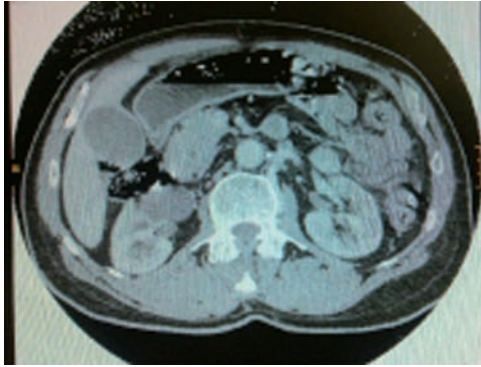


Fig. 5 Infiltración V porta, MS y Art.Hepática

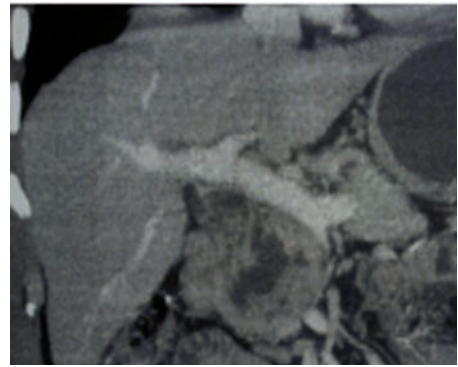
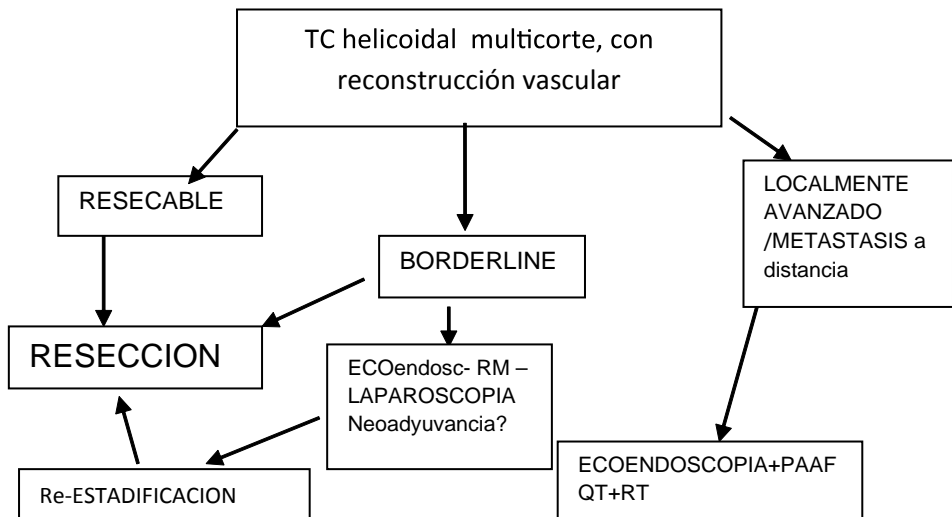


Fig. 6 Infiltración de la vena mesentérica Sup.

Completados estos estudios es el momento de realizar la estadificación sobre la clasificación TNM para el Carcinoma de Páncreas. En definitiva, y ante la sospecha de un cáncer de páncreas la sistemática a seguir puede ser la que exponemos a continuación:

ALGORITMO ante una MASA pancreática

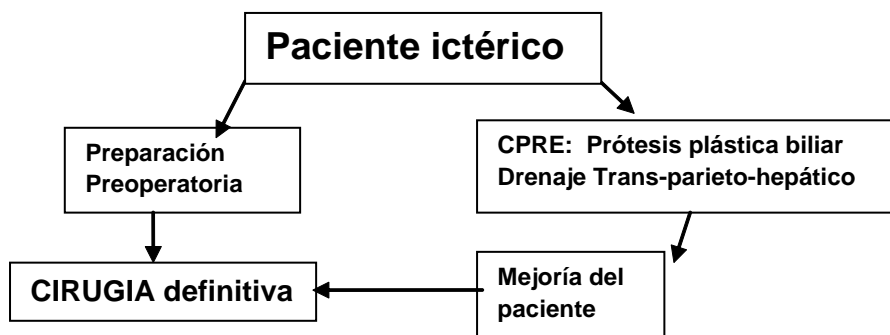


3. Tratamiento quirúrgico

Continúa siendo el procedimiento terapéutico de elección y el único con opciones curativas. Tratamiento que no va depender del estudio histológico preoperatorio, que ha dejado de ser un problema desde hace algunos años, y que en el protocolo de la mayoría de los grupos, no se incluye en los pacientes, que son

considerados resecables, en los que se realiza directamente la resección. Estudio histológico previo que, es obligado, en el adenocarcinoma ductal avanzado, con vistas a la QT.

Ante un paciente que presenta una masa pancreática, que produce obstrucción biliar y la consiguiente ictericia, se establece un algoritmo que estará condicionado por la situación del paciente; cuando la bilirrubina está muy elevada y la función hepática está alterada nos planteamos la colocación de una endoprótesis provisional, si no es el caso, se debe evitar por sistema, siendo la opción prioritaria la cirugía



Una vez establecido un diagnóstico y decidida la intervención quirúrgica, a la vista de los hallazgos pre e intraoperatorios y ante las escasas opciones terapéuticas, hay que planificar la intervención y extensión de la resección, decisión que va estar condicionada por:

- Situación del paciente (edad, patologías asociadas importantes etc.) que va a ser decisiva a la hora de fijar los límites de resección en la intervención quirúrgica.
- Extensión de la enfermedad (afectación ganglionar, vascular, metástasis a distancia).
- Amplitud de la resección.
- **Técnicas de resección quirúrgica**

Condicionadas por la localización y la extensión del tumor en el páncreas.

1. Pancreatectomía parcial o total, con linfadenectomía regional o retro-peritoneal extendida.
2. Cirugía radical.

1. Pancreatectomía parcial o total

Tumores de la cabeza y del área periampular:

- **Duodeno-pancreatectomía-cefálica:**

a) DPC estándar KAUSCH-WHIPPLE¹¹⁻¹² (fig. 7)

b) DPC con preservación pilórica TRAVERSO-LONGMIRE¹³, (fig.8) con linfadenectomía.

Tumores del cuerpo y la cola:

- **Pancreatectomía corporo-caudal.**

Con linfadenectomía regional o extendida.

Tumores del cuerpo que afectan el istmo:

Pancreatectomía total, con linfadenectomía regional/retro-peritoneal, en casos seleccionados y en el medio adecuado¹⁴⁻¹⁵.

La duodenopancreatectomía cefálica es la intervención más frecuentemente realizada, por cuanto está indicada, no sólo para los adenocarcinomas de la cabeza del páncreas, sino para todos aquellos que asientan en la encrucijada duodeno-pancreato-biliar (tumores que se engloban dentro de la denominación tumores periampulares: ampulares, duodenales, de la vía biliar intra-pancreática y de la cabeza del páncreas).

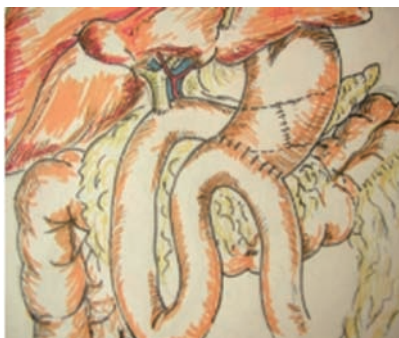


Fig. 7. DPC estándar (Kausch- Whipple)

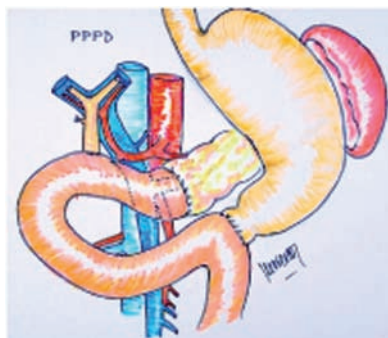


Fig. 8. DPC con preservación pilórica

La técnica de Kausch.- Whipple (fig.7) fue la más utilizada, cuando se empezó a aplicar de forma más frecuente, durante las décadas 60, 70 y 80. En ésta última, a instancias de la publicación de Traverso y Longmire en 1978¹³, de la duodenopancreatectomía cefálica con preservación pilórica, (fig. 8) se empieza a considerar esta posibilidad, que una vez demostrado que no había diferencias en la supervivencia y, sobre todo, que ofrecía mejor calidad de vida, y menor morbilidad se ha ido popularizando y extendiendo, siendo en la actualidad la técnica más utilizada. Las ventajas que se atribuyen a la técnica de Traverso y Longmire¹⁶ son: Evita el reflujo biliar al mantener la barrera pilórica, previene el síndrome postgastrectomía y ofrece una mejor función digestiva. No obstante, la operación de Kausch-Whipple es necesaria en los tumores localizados en la proximidad del píloro.

Especial interés tiene el modo de realización de la anastomosis del muñón pancreático al tracto digestivo y a este respecto se barajan tres opciones:

1. Pancreatico-yeyunostomía ducto-mucosa con o sin tutorización.(fig. 9)
- 2.Pancreato-yeyunostomía con invaginación.
- 3.Pancreato-gastrostomía.

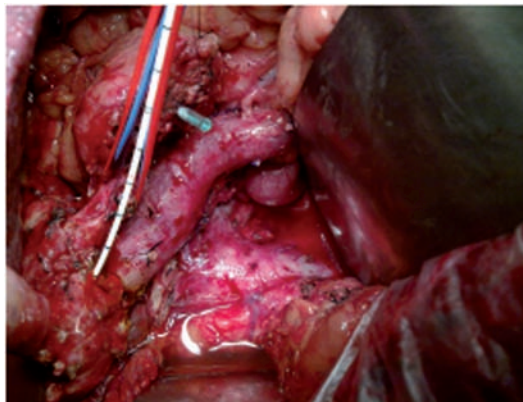


Fig. 9 Tutor en c. Wirsung. Hepatico con sonda Fogarty (blanca)

La **linfadenectomía regional** es la aceptada como estándar, la más utilizada y consiste en extirpar el tejido linfograso del ligamento hepato-duodenal, arteria hepática y eje del tronco celiaco y el margen derecho de la AMS, junto con el tejido linfograso que ocupa la superficie anterior de la vena cava inferior y vena renal izquierda.(fig. 9 y 10)



Fig. 10 DPC: Resección- linfadenectomía estandar.

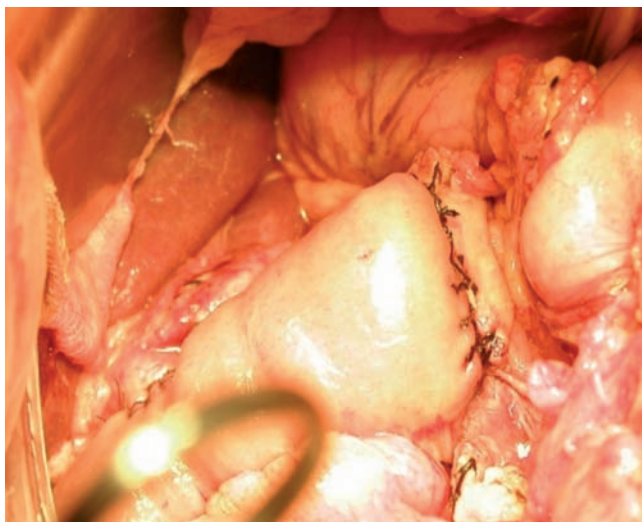


Fig 11 Anastomosis pancreato-yeyunal y hepático -yeyunal TL

La **Linfadenectomía retro-peritoneal extendida**, (que incluye el margen izquierdo de la AMS, el espacio intercavo-aortico, desde la AMS hasta el diafragma) puede estar indicada en determinadas ocasiones cuando en el curso de la resección, nos encontramos en el dilema, de que es necesaria para obtener una resección R0 (con márgenes libres de enfermedad). Actitud con la que muchos autores^{17,18,19} están de acuerdo. Pero recientemente aparecen estudios importantes que vienen a demostrar que aumenta la morbilidad, que aumenta poco la mortalidad y que no aumenta la supervivencia^{20,21}

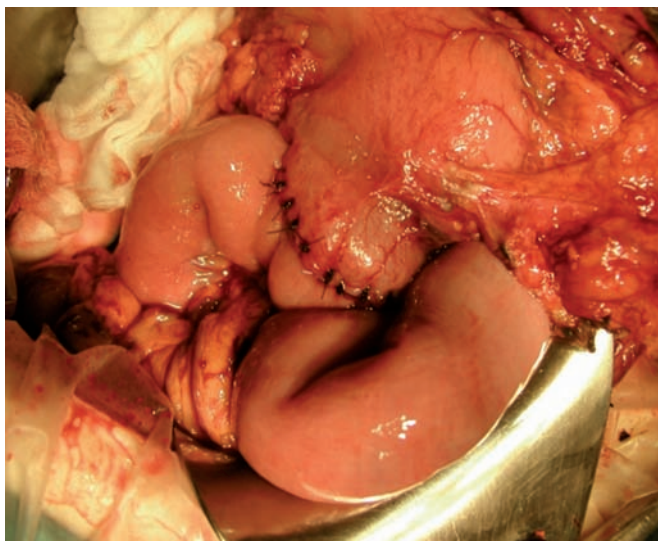


Fig.12 Anastomosis duodeno-yeyunal termino-L

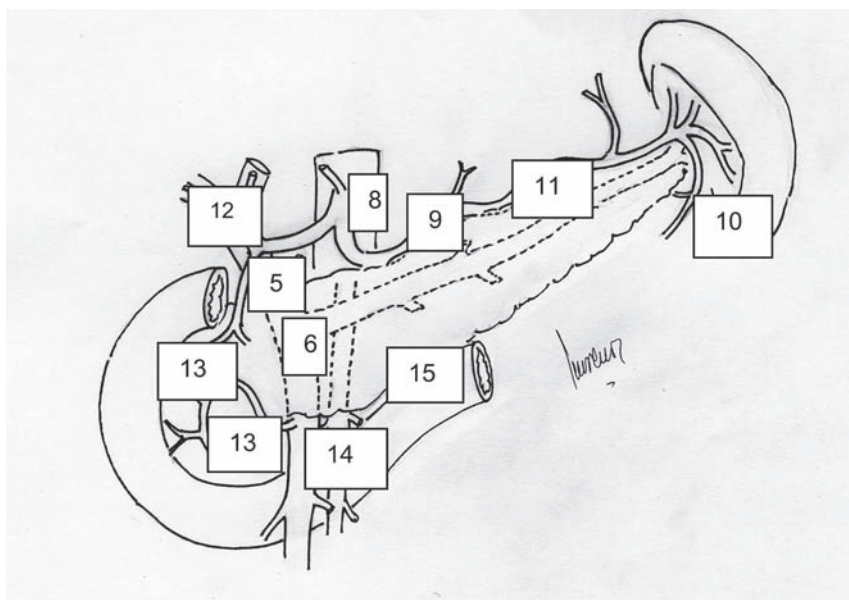


Fig. 13. Grupos ganglionares

2. Resección radical

La resección en bloque, que incluía vasos, fue descrita hace más de 35 años por Fortner²² y fue refrendada en 1996 por el MD Anderson Cancer Center y el propio Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Es otro concepto que adapta la extensión de la resección, incluida la de la linfadenectomía, a la necesidad de resección R0. Sobre la base de estudios publicados en los últimos años, sobre todo por autores japoneses, con aportaciones en el mismo sentido de autores europeos y americanos^{20,23,24 25} que han señalado una supervivencia a 5 años, tras la resección venosa portal en porcentajes que van desde 10 a 35%

Es una resección que incluye: exéresis vascular mayor (vena porta, mesentérica o vasos arteriales), extirpación de plexos nerviosos extra-pancreáticos y del tejido linfo-graso retro-peritoneal con los grupos para-aórticos. Con estos criterios aumenta la resecabilidad hasta un 69%, con una mortalidad del 3,8%.²⁶

Resección venosa

Es aceptada siempre que con ella se logre una resección R0 (en ausencia de afectación de márgenes). Es a veces obligada cuando el cirujano en su objetivo de realizar la resección R0, se encuentra en una situación sin retorno: sección del istmo y ligadura de vasos, etc. La resección de la vena no suele ser necesaria cuando está afectado menos del 50% de su circunferencia, lográndose despegar, en ausencia de infiltración de la pared venosa. Cuando la afectación supera dicho porcentaje, la resección suele ser la norma. La resección es segura y eficaz, mejorando la supervivencia^{23 26}.

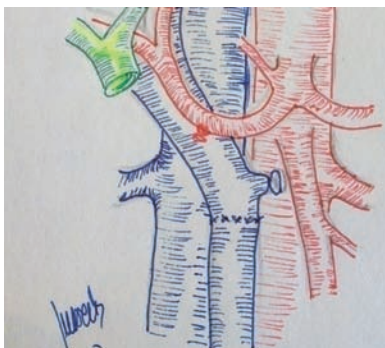


Fig. 14 Resección venosa por infiltración tumoral

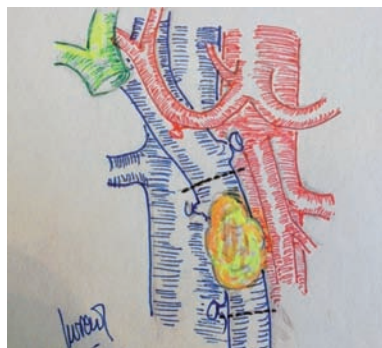


Fig. 15. Reparación término-terminal

La resección radical no está indicada cuando los plexos nerviosos extrapancreáticos están invadidos, sin posibilidad de márgenes libres de tumor. La resección venosa debe realizarse, sólo para obtener márgenes libres de tumor, la indicación de resección arterial es limitada^{23 26}. Situación que viene avalada por los resultados que ofrecen centros de referencia que presentan una mortalidad muy baja, lo que es asumible, aunque la morbilidad sea elevada, en relación con un mayor dominio de la técnica, mejoras importantes en la anestesia y el manejo postoperatorio de las complicaciones. Esta relación entre volumen quirúrgico y resultados ha sido refrendada por distintos estudios multicéntricos^{27,28}.

- **Morbimortalidad quirúrgica**

La **mortalidad** perioperatoria, que se produce dentro de los 30 días de postoperatorio, ha pasado de cifras prohibitivas en los años 60, a las actuales, que en relación con los avances mencionados en el apartado anterior se mueven entre el 3 y 10%.

La **morbilidad** que es elevada en todas las estadísticas, oscila entre el 35 y 60%. Hay una morbilidad general en relación con las condiciones del paciente, y otras complicaciones específicas en relación con el tipo de cirugía.

- **Complicaciones Específicas**

1. **Fístulas Digestivas**
2. **Hemorragias**
3. **Infecciones abdominales**
4. **Pancreatitis aguda del remanente pancreático**
5. **Retraso en el vaciamiento gástrico**

1. Fístulas Digestivas

• Fístula pancreática

Fuga a nivel de la anastomosis pancreático-yeyunal. Es una complicación frecuente (15-40%), que se evidencia mediante la determinación de amilasa en el drenaje abdominal, que se mantiene más allá del 7º día con un débito diario >30 cm.

En la mayoría las ocasiones se resuelven bien con tratamiento médico. Pero en algunas es temible, y requiere solución quirúrgica. Utilizamos octeótrido de forma profiláctica, aunque su uso es controvertido, y en ocasiones, el alto débito exige el uso de somatostatina y, además, mantener nutrición parenteral.

• Fístula biliar e intestinal

Menos frecuentes, se suelen resolver bien con tratamiento médico, aunque algunas veces precisan tratamiento quirúrgico.

2. Hemorragias

• Hemoperitoneo

Complicación muy grave, pero afortunadamente poco frecuente. Cuando aparece a la semana, está relacionada con fuga pancreática, por la digestión de los vasos retroperitoneales; a veces se produce en dos tiempos y según la intensidad, tras la realización de TC urgente, precisa intervención.

• Hemorragia digestiva alta

Es poco frecuente, y se trata como es habitual, para las HDA de origen péptico.

3. Infecciones abdominales

• Peritonitis aguda

Complicación grave, y en relación con fugas intra-abdominales, de distintos orígenes: fistulas, dehiscencias de anastomosis, sangrado, etc. La solución es generalmente quirúrgica.

• Abscesos abdominales

La aparición de colecciones intra-abdominales, con signos de infección, habitualmente son mas tardías (después de la primera semana) y menos graves y el tratamiento es el drenaje percutáneo radioguiado (Eco o TC).

4. Pancreatitis aguda del remanente pancreático

Puede ser una complicación muy grave, sobre todo si se acompaña de necrosis que suele infectarse con facilidad, y para su resolución necesitar reintervención, que además del drenaje necesario puede exigir la pancreatectomía del remanente.

5. Retraso en el vaciamiento gástrico

Complicación muy frecuente, que no grave, pero que obliga a mantener nutrición parenteral, y sonda nasogástrica lo que prolonga la estancia hospitalaria. Se desconoce la causa. Se relacionó con la técnica,

con la realización o no de antrectomía, lo que no se ha comprobado, y también con déficit de una hormona duodenal estimulante del peristaltismo gástrico (motilina), lo que tampoco está claro, pero sobre esa base se utiliza para el tratamiento la eritromicina, que ha demostrado su eficacia en el vaciamiento gástrico.

- **Paliación quirúrgica**

Teniendo en cuenta la agresividad del tumor, mal pronóstico y corta supervivencia, cada vez se recurre menos a la derivación bilio-yeyunal:

- Colédoco yeyunostomía en Y de Roux, cuando el problema es la ictericia.

- La derivación gastro-yeyunal es aún menos utilizada, excepcionalmente cuando existe obstrucción duodenal.

Hoy día, ante la corta supervivencia, la alternativa es la colocación de endoprótesis por CPRE; o por vía TPH, plásticas o metálicas. También es la opción en la estenosis u obstrucción duodenal. Pero, en alguna ocasión, en casos seleccionados se puede plantear la resección paliativa, que ha demostrado mayor supervivencia y mejor calidad de vida²⁹.

Capítulo aparte es el dolor, sobre todo en el carcinoma del cuerpo del páncreas, donde además de frecuente puede ser muy intenso. Al uso de la medicación analgésica controlada por las unidades del dolor, de eficacia incuestionable, el cirujano, el endoscopista y el radiólogo intervencionista pueden actuar mediante las técnicas de bloqueo del plexo celiaco, la esplanicectomía química intraoperatoria, endoscópica o percutánea (neurolysis percutánea postoperatoria del plexo celiaco).

- **Papel de la quimioradioterapia**

Se realizaron distintos estudios multicéntricos^{30,31} y desde 1994 el American College of Surgeons Meeting acepta como tratamiento la quimioterapia adyuvante después de la resección.

El alto riesgo de recurrencia de la enfermedad local y sistémica, así como el mal pronóstico en general, establecen la base para el tratamiento adyuvante, luego de la resección. Estudios realizados posteriormente con mayor volumen y tiempos de seguimiento, retrospectivos y prospectivos, reflejan beneficios alentadores (CONKO-01, ESPAC-1).

En el meeting anual de la ASCO celebrado en Orlando en mayo 2009, se han analizado estos estudios/ensayos clínicos referentes al uso de QT adyuvante, comparado con la observación y entre distintos quimioterápicos y del papel de la RT; ensayos que con sus limitaciones, demuestran cierta ventaja de la QT adyuvante, sobre la cirugía sola, no estando claro que QT es más eficaz (estudios que comparan el 5-Fu con la Gemcitabina, etc.) ni el papel de la RT. En la misma situación está la neoadyuvancia, donde existe controversia, en tumores borderline, hay

grupos que la realizan, existiendo informes favorables a este criterio³².

La tendencia actual es considerar la QT adyuvante como parte del tratamiento, después de la resección con intención curativa³³. En nuestro país la tendencia es la QT adyuvante con gemcitabina, siguiendo la norma de CONKO-01.

Si bien, para muchos grupos, más escépticos y su opinión sobre esta indicación, es diferente, reconociendo que si bien tras unas primeras pruebas que mostraron que las terapias adyuvantes podrían ser beneficiosas en cáncer de páncreas, investigaciones posteriores no confirmaron aquellos hallazgos, y por ello la terapia adyuvante no ha sido validada para el cáncer de páncreas, y debe ser considerada solo en el marco de ensayos clínicos.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617.
2. Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T, et al: Effectiveness of multimodality treatment for respectable pancreatic cancer. *Int J Pancreatol.* 1990; 7 (1-3):195-200.
3. Fisher WE. Diabetes: Risk factor for the development of pancreatic cancer or manifestation of the disease? *World J Surg* 2001; 25 (4):503-8.
4. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328 (20):1433-7.
5. Jean ME, Lowy AM, Chiao PJ, et al: The molecular biology of pancreatic cancer: M.D. Anderson Solid tumor Oncology Series: Pancreatic Cancer. New York: Springer-Verlag 2002.
6. Ebert MP, Hoffmann J, Schneider-Stock R, et al; Analisis of K-ras gene mutations in rare pancreatic and ampullary tumors: *Eur J Gastroentrol Hepatol.* 1998; 10 (12):1025-29.
7. Friess H, Wang L, Zhu Z, et al. Growth factor receptors are differently expressed in cancers of the papilla of vater and pancreas. *Ann Surg* 1999; 230 (6):767-74.
8. Biankin AV, Kench JG, Dijkman FP, et al: Molecular pathogenesis of precursor lesions of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pathology.* 2003; 35 (1):14-24.
9. Ryan PR, Schapiro RH, Warshaw AL, et al: Villous tumors of duodenum. *Ann Surg* 1986; 203:301.
10. Soto JA, Barish MA, Yucel EK, et al. Pancreatic duct MR Cholangiopancreatography with a tree-dimensional fast spin-echo technique. *Radiology* 1995; 196 (2):459-464.
11. Kausch W: Das carcinom der papilla duodeni und seine radikale Entfernung.Beiträge zur clinischen. Chirurgie 78:439. 1912.
12. Whipple O, Parson WB, Mullins CR: treatment of carcinoma of the ampulla of Vater: *Ann Surg* 102:723 1935.
13. Traverso LW, Longmire WP Jr.: Preservation of the pylorus in pancreatoduodenectomy of pancreas *Gynecol Obstet* 146:959. 1978.
14. Reddy S, Wolfgang CL, Cameron JL, et al:Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival. *Ann Surg* 2009; 250(2):282-7.
15. Nakao A, Kaneko T, Takeda S, et al: The role of extended radical operation for pancreatic in malignant dcancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(40): 949-52.
16. Klinkenbijnl JH, van der Schelling GP, Hop WC, et al: The Advantages of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg* 216:142-145, 1992.
17. Yeo CJ, Cameron JL, Shon TA, et al. Pancreatoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome: *Ann Surg* 1999; 229 (5):613-22.
18. Nakao A, Takeda S, Inoue S, et al: Indications and thecniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J Surg* 2006; 30(6): 976-82.
19. Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki I, et al: Practical usefulness of lymphatic and connective

- tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg* 1988; 208 (2):215-20.
20. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al :Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: A multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group.: *Ann Surg* 1998; 228(4):508-17.
 21. Yokoyama Y, Nimura Y, Nagino M. Advances in the treatment of pancreatic cancer: Limitations of surgery and Evaluation of New Therapeutic Strategies: *Surgery Today* 2009; 39 (6):466-75.
 22. Fortner JG. Regional resection of pancreatic cancer: A new surgical approach. *Surgery* 1973; 73 (5): 799-800.
 23. Carrere N, Sauvanet A, Goere D, et al. Pancreatoduodenectomy with mesenterico portal vein resection in pancreatic cancer; *World J Surg* 2006; 30(8):1526-35.
 24. Jaeck D, Bachellier P, Oussoultzoglou E, et al. Analysis of a series of 100 mesenterico portal resection a pancreatic resection. *Bull Acad Natl Med* 2006; 190(7): 1495-506 .
 25. Harrison LE, Klimstra DS, Brennan MF: Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma: A contraindication for resection? : *Ann Surg* 224:342, 1996.
 26. Nakao A, Kaneko T, Takeda et al: The role of extended radical operation for pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. Jul-Aug: 48(40) 949-52. 2001.
 27. Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, et al. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998; 228(3): 429-38.
 28. Cunningham JD, O'Donnell N, Starker P. Surgical outcomes following pancreatic resection at a low-volume community hospital: do all patients need to be sent to a regional cancer center? *Am:J Surg* 2009; 198(2): 227-30.
 29. Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Pancreticoduodenectomy: Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer. *Ann Surg* 1996; 223 (6): 718-25.
 30. Kalser MH, Ellemberg SS: Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120(8): 899-903.
 31. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sakhmoud T, et al: Adjuvant radiotherapy and 5-Fluorouracil after curative resection of cancer the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999; 230(6):776-82.
 32. Brown KM, Siripurapu V, Davidson M. et al: Chemoradiation followed by chemotherapy before resection for borderline pancreatic adenocarcinoma. *Am. J Surg* 2008; 195(3):318-21.
 33. Alexakis N, Halloran C, Raraty M, et al. Current standars of surgery for pancreatic cancer. *Br. J. Surg* 2004; 91(11): 1410-27.

Capítulo 13

13 Tratamiento Médico del Cáncer de Páncreas

Jaime Feliú Batlle
S. Oncología Médica. H. La Paz

Dirección: J. Feliu, (jfeliu.hulp@salud.madrid.org).
Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Paz
Pº de la Castellana, 261- 28046 Madrid (España)

El adenocarcinoma de páncreas (CP) representa la quinta causa de muerte por cáncer de manera que tan sólo el 1-5% de los pacientes permanecen vivos a los 5 años.

Esto se debe a que en el momento del diagnóstico el 80-90% de los enfermos padece un tumor inoperable, bien sea por la extensión locorregional (30-40%) o por presentar metástasis a distancia (50%). Las estadísticas nos muestran que la mediana de supervivencia global (SG) para los pacientes con CP localizado es de 15-19 meses, para el CP localmente avanzado es de 6-10 meses, mientras que si existen metástasis es de 4-6 meses. Lamentablemente, este panorama permanece prácticamente invariable desde hace años, siendo las novedades terapéuticas muy escasas y con una dudosa repercusión sobre la supervivencia.

Cáncer de páncreas localizado

El único tratamiento capaz de lograr la curación del CP es la resección quirúrgica. Sin embargo, la supervivencia a los 5 años de los pacientes operados

es inferior al 20%, y la mayoría fallecen como consecuencia de la enfermedad. Las recidivas se producen tanto a nivel local como a distancia. Por ello se están investigando diversas estrategias basadas en la utilización de quimioterapia con o sin radioterapia administrada de forma adyuvante o neoadyuvante.

Hasta la fecha se han realizado cuatro estudios aleatorizados que han investigado el posible papel de la quimio-radioterapia tras la cirugía. De ellos, sólo uno, que incluyó 43 enfermos, demostró un beneficio para los enfermos que recibían el tratamiento combinado con 5-fluorouracilo más radioterapia tras la cirugía (supervivencia global 20 meses vs. 11 meses) (1). Sin embargo, otros tres estudios más recientes y con un mayor número de enfermos no pudieron confirmar estos beneficios (2-4) (tabla 1). De ellos, cabe destacar el estudio europeo denominado ESPAC-1 (European Study Group for Pancreatic Cancer) que demostró por primera vez que la quimioterapia adyuvante permitía mejorar la supervivencia en comparación con la no administración de tratamiento adyuvante o con el empleo de quimio-radioterapia (4). Aunque desde el punto de vista metodológico este estudio suscita cierta controversia, demostró que el tratamiento adyuvante con 5FU tras la cirugía permitía alcanzar una mediana de supervivencia de 20 meses. Para intentar aclarar el posible papel de la radioterapia en el tratamiento adyuvante se ha realizado un meta-análisis que analizó conjuntamente los resultados obtenidos en esos cuatro estudios. Aunque no se detectaron ventajas para el tratamiento combinado, sí se observó que podía ser útil en los pacientes con márgenes de resección positivos tras la cirugía (5). Más recientemente se han comunicado los resultados del estudio RTOG 9704 que incluyó 444 pacientes operados de CP y que fueron distribuidos a recibir 5FU más radioterapia (RT) o gemcitabina más RT (con 5FU como sensibilizante). Aunque no se detectaron diferencias en la supervivencia para el global de la serie, en el subgrupo de 381 pacientes con cáncer localizado en la cabeza de páncreas se observó que la mediana de SG de los pacientes tratados con gemcitabina fue significativamente superior a la de los pacientes que recibieron 5FU (20.6 m vs 16.9 m; $p<0.05$) (6,7).

Por lo que se refiere a la quimioterapia adyuvante, cabe destacar los resultados del ensayo CONKO-1. Se trata de un estudio aleatorizado que comparó la administración de gemcitabina (GEM) 1g/m^2 días 1, 8 y 15 cada 28 días durante 6 meses tras la cirugía frente a un grupo control. Tras incluir 183 enfermos en el brazo con tratamiento y 185 en el de control, se detectaron unas diferencias significativas tanto en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (13.4 vs. 6.9 m) como en la SG (22.8 vs 20.2) favorables al tratamiento adyuvante con GEM. (8). En el análisis por subgrupos se observó que los beneficios de la GEM eran independientes del estado ganglionar, márgenes de resección o de la T. A raíz de estos resultados, se considera que el tratamiento estándar tras la resección quirúrgica de un CP debe ser 6 meses de quimioterapia adyuvante con GEM. Estos resultados se han visto confirmados en el estudio ESPAC-3, que comparó

en 1088 pacientes la administración adyuvante de 5FU-LV o de GEM durante 6 meses. Aunque no hubo diferencias significativas en la SLE ni en la SG, el perfil de toxicidad fue diferente, destacando que el 5FU-LV se asoció al desarrollo de mucositis y diarrea grado 3-4 respectivamente en el 10% y el 13% de los pacientes, mientras que la GEM se asoció a trombopenia grado 3-4 en el 1.5%. Los autores concluyeron que por su menor toxicidad, el tratamiento adyuvante estándar continuaba siendo la GEM (9).

Actualmente, el tratamiento neoadyuvante en el CP debe considerarse como experimental. Aunque se dispone de los resultados de algunos estudios en fase II que sugieren que puede ser eficaz, no existen ensayos en fase III que respalden su empleo (10).

Cáncer de Páncreas localmente avanzado

En el CP localmente avanzado el tratamiento habitual consiste en la administración de quimioterapia y radioterapia, aunque sin evidencias sólidas que respalden esta estrategia. De hecho, recientemente se ha comparado esta estrategia con la administración de monoterapia con gemcitabina, obteniendo los pacientes tratados con gemcitabina una SG significativamente superior (14.3 vs 8.3; $p<0.05$) y una menor toxicidad (11), lo que cuestiona la necesidad de incluir la radioterapia en esta situación. Por su parte el grupo ECOG, comparó la administración de GEM vs GEM-RT en 74 pacientes (ECOG 4201). Aunque la mediana de SG fue favorable para los pacientes tratados con GEM-RT (11 vs 9.2 m), sin embargo, el 40% de los pacientes experimentaron una toxicidad gastrointestinal o hematológica grado 4 (12). Más recientemente se ha sugerido una estrategia diferente con el fin de evitar someter a ese riesgo elevado de toxicidad a pacientes que por su mal pronóstico no se iban a beneficiar del tratamiento combinado. Dicha estrategia consiste en la administración de una quimioterapia de inducción durante 3 meses, seguida de la administración de QT-RT sólo para aquellos pacientes cuya enfermedad ha respondido o permanece estable. Esto permite aumentar la SG desde los 11 meses cuando se da sólo QT hasta los 15 m cuando se asocia QT-RT (13).

Cáncer de páncreas diseminado

Por lo que se refiere al CP diseminado, para muchos autores la gemcitabina sigue siendo el tratamiento estándar. Se han realizado numerosos ensayos en fase III combinando la gemcitabina con otros fármacos sin que se haya logrado mejorar la SG. Tan sólo dos estudios recientes, uno con gemcitabina-erlotinib y otro con gemcitabina-capecitabina han conseguido demostrar una pequeña mejoría en la SG que alcanzó la significación estadística (tabla 2). En el caso del erlotinib este incremento, en términos absolutos, fue de 2 semanas (6.37 vs 5.91 meses; $p<0.05$) (14). En el caso de la capecitabina fue de 1 mes, aunque no alcanzó la significación estadística (7.1 vs 6.2 meses; $p=0.077$) (15). Por todo ello, cabe preguntarse por la trascendencia clínica de estos progresos y si esos tratamientos son coste-efectivos.

Se ha intentado mejorar estos resultados mediante la combinación de GEM con otras terapias dirigidas como bevacizumab, cetuximab o incluso erlotinib más bevacizumab, sin que se haya conseguido prolongar significativamente la supervivencia. Otro tanto ha ocurrido con sorafenib, sunitinib o everolimus. Un abordaje prometedor puede ser el empleo de fármacos como el Nab-paclitaxel ó Abraxane® (nanopartícula de albúmina unida a paclitaxel). Se ha descrito que el CP sobre-expresa con frecuencia una proteína secretada rica en cisteína (SPARC) lo que se asocia a una mayor sensibilidad a estos fármacos. Se han comunicado en estudios fase I-II tasas de respuestas de hasta el 45% (16).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Kalser MH, Ellenberg SS. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer* 1987;59:2006-2010.
- 2- Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776-782.
- 3- Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:1576-1585.
- 4- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-1210.
- 5- Stocken DD et al. Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1372-1391.
- 6- Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al. RTOG 9704: A phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation 5-FU vs gemcitabine for resected pancreatic adenocarcinoma. *Proc ASCO* 2006;24: Abstr 4007.
- 7- Berger AC, García M Jr, Hoffman JP, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008;26:5918-22.
- 8- Neuhaus P, Riess H, Post S, 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). *Proc ASCO* 2008; 26: Abstr LBA4504.
- 9- Neoptolemos
- 10- Hidalgo M, Abad A, Aranda E, et al. Consensus on the treatment of pancreatic cancer in Spain. *Clin Transl Oncol* 2009;11:290-301.
- 11- Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, 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 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol.* 2008;19:1592-9.
- 12- Lohrer M et al. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *Proc ASCO* 2008;26: 4506
- 13- Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy alter disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III Studies. *J Clin Oncol* 2007;25:326-31.
- 14- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J 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;25:1960-6
- 15- Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:5513-8.
- 16- Drengler RL, Smith LS, Wood TE, et al. Phase I study of nab-paclitaxel and gemcitabine combination in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc ASCO* 2008;26:15523.

Tabla 1. Adyuvancia en el cáncer de páncreas localizado: estudios seleccionados

Autor	Tratamiento	Nº Enfermos	Supervivencia Global (mediana)	p
GITS (1985)	5FU-RT Control	49	21 11	0.005
EORTC (1994)	5FU-RT Control	114	17 12.6	0.09
ESPAC-1 (2004)	5FU-RT Control	358	15.5 16.7	0.075
ESPAC-1 (2004)	5FU-LV Control	289	20.1 14.7	0.009
CONKO-001 (2005)	Gemcitabina Control	368	22.8 20.2	0.005
ESPAC-3	Gemcitabina	537	23.6	0.94
	5FU-LV	551	23	

Tabla 2. Cáncer de páncreas avanzado: combinaciones con gemcitabina

Fármaco	Nº enf.	Supervivencia (meses)		p
		Combinación	Gemcitabina	
		Gemcitabina		
5-Fluorouracilo (bolo)	322	5.4	6.7	0.11
5-Fluorouracilo (i.c.)	455	6.2	5.8	0.68
Pemetrexed	565	6.3	6.2	0.85
Irinotecán	360	6.6	6.3	0.78
Exatecán	349	6.2	6.7	0.52
Marimastat	239	5.5	5.5	0.95
BAY 12-9566	377	3.7	6.6	<0.01*
Tipifanib	688	6.5	6	0.75
Cisplatino	198	6	7.6	0.12
Capecitabina	316	8.4	7.3	0.31
Capecitabina	533	7.1	6.2	0.07
Erlotinib	569	6.4	5.9	0.025
Cetuximab	735	6.4	5.9	NS
Bevacizumab	602	5.2	5.8	NS

*Diferencias a favor de Gemcitabina

Capítulo 14

14 Marcadores Moleculares y Nuevas Terapias en Cáncer de Páncreas

Dr. Pere Gascón Vilaplana
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínic
Barcelona

El Cáncer de Páncreas posee posiblemente la peor prognosis de todos los cánceres, con una incidencia/muerte del 0.99. La historia natural se caracteriza por invasión local de las estructuras adyacentes y metástasis muy tempranas a ganglios linfáticos e hígado. Desafortunadamente, en el momento del diagnóstico, en la mayoría de las ocasiones, se presenta ya en un estadio avanzado y no resecable quirúrgicamente. Por todo ello, las posibilidades de curación son muy escasas por no poderse beneficiar de una cirugía curativa y por no disponer de fármacos que aumenten significativamente la supervivencia. Así, la tasa de supervivencia a los 5 años es de tan solo un 5 %. Por todo ello, es necesario un mejor conocimiento del proceso tumoral pancreático así como los mecanismos de invasión y metástasis. La obtención de biomarcadores nuevos más sensibles y específicos es absolutamente crítico para conocer mejor la biología del cáncer de páncreas a la vez que poder identificar nuevas dianas terapéuticas.

Marcadores moleculares

A pesar del amplio uso clínico del marcador CA 19-9 durante más de 30 años,

sigue siendo un marcador cuya utilidad clínica se centra en el seguimiento post quirúrgico y en la detección temprana de recaídas. Aunque posee una sensibilidad del 81% y una especificidad del 90%, no se aconseja su uso para el cribaje de pacientes asintomáticos y muy en particular para detectar formas incipientes de la enfermedad (1). Muchos marcadores han sido propuestos para ser introducidos en la clínica del cáncer de páncreas entre ellos la semoforina 5A, el receptor $\alpha 2$ de la interleukina 13, Bt-H3, la mesotelina, Tu-M2-PK, REG4 y p120 catenina (mRNA y proteína) (2-12). Recientemente la *European Group on Tumor Markers (EGTM)* ha publicado un informe del estado de la cuestión sobre marcadores tumorales en cáncer de páncreas (13, tabla 1). De la larga lista propuesta por la EGTM destaca el capítulo de proteómica, de microarrays genómicos de tejidos y de micro RNAs como los de mayor potencial a la hora de identificar marcadores tumorales altamente específicos y que puedan tener un gran impacto clínico en la detección precoz del tumor.

Nuevas terapias

A pesar de que el cáncer de páncreas representa la cuarta causa de mortalidad por esta enfermedad, poco se ha avanzado en su tratamiento quimioterápico en los últimos años que haya tenido un impacto en la supervivencia. La combinación de gemcitabina con erlotinib demostró una mejora en la tasa de supervivencia al año de 23% vs. 17% en primera línea, pero demostró ser inactiva en cáncer de páncreas refractario a la gemcitabina. Así mismo, la combinación entre bevacizumab y erlotinib se mostró inefectiva en cáncer de páncreas metastático refractario a la gemcitabina (14-20). Por todo ello, las esperanzas en nuevos agentes o combinaciones se centran en la utilización de agentes contra dianas que han demostrado un gran potencial en estudios preclínicos (tabla 1): agentes contra dianas de vías de señalización, contra las vías de la stem cell y contra moléculas del microambiente tumoral, algunos ya en fase avanzada de desarrollo clínico. Por otra parte, existen en la actualidad una larga serie de ensayos clínicos en fase III, la gran mayoría en combinación con gemcitabina (tabla 2). Un agente de interés también en fase III es el TNF erade, un vector-adenovirus que contiene el gen del TNF- α controlado por un gen inducible por quimiorradiación. Se utiliza en combinación con radioterapia.

Habrà que esperar los resultados de los estudios ya en marcha y de los nuevos agentes que van apareciendo de manera importante debido a la identificación de nuevas moléculas y vías de activación y progresión en el cáncer de páncreas que nos da una visión más positiva de futuro que la que hemos tenido en las últimas décadas

BIBLIOGRAFÍA

1. Klaptor R, Aronson AC, Duffy MJ, et al. Tumor markers in gastrointestinal cancers, EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999;19:2785-2820
2. Tsavaris N, Kosmas C, Papadoniou N, et al. CEA and CA-19.9 serum tumor markers as prognostic factors in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a retrospective analysis. *J Chemother*. 2009;21(6):673-80.
3. Chang ST, Zahn JM, Horecka J, et al. Identification of a biomarker panel using a multiplex proximity ligation assay improves accuracy of pancreatic cancer diagnosis. *J Transl Med*. 2009;7:105 (1-12)
4. Sadanandam A, Varney ML, Singh. High gene expression of semaphorin 5A in pancreatic cancer is associated with tumor growth, invasion and metastasis. *Int J Cancer*. 2010 Jan 13. [Epub ahead of print]
5. Fujisawa T, Joshi B, Nakajima A, et al. A novel role of interleukin-13 receptor alpha2 in pancreatic cancer invasion and metastasis. *Cancer Res*. 2009;69(22):8678-85.
6. Vilardell F, Iacobuzio-Donahue CA. Cancer gene profiling in pancreatic cancer. *Methods Mol Biol*. 2010;576:279-92.
7. Yamato I, Sho M, Nomi T, et al. Clinical importance of B7-H3 expression in human pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2009 Nov 17;101(10):1709-16.
8. Johnston FM, Tan MC, Tan BR Jr, et al. Circulating mesothelin protein and cellular anti-mesothelin immunity in patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(21):6511-8.
9. Joergensen MT, Heegaard NH, Schaffalitzky de Muckadell OB. Comparison of Plasma TuM2-PK and CA19-9 in Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2009 Oct 7. [Epub ahead of print]
10. Takayama R, Nakagawa H, Sawaki A, et al. Serum tumor antigen REG4 as a diagnostic biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastroenterol*. 2010;45(1):52-9.
11. Fei Y, Cheng Z, Liu S, et al. Expression and clinical significance of p120 catenin mRNA and protein in pancreatic carcinoma. *Bosn J Basic Med Sci*. 2009;9(3):191-7
12. Wasan HS, Springett GM, Chodkiewicz C, et al. CA 19-9 as a biomarker in advanced pancreatic cancer patients randomised to gemcitabine plus axitinib or gemcitabine alone. *Br J Cancer*. 2009;101(7):1162-7
13. Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncol*. 2009 Sep 8
14. Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, et al. A pilot study for combination chemotherapy using gemcitabine and S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology*. 2009;77(5):300-3.
15. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, 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 May 20;25(15):1960-6.
16. Ko AH, Venook AP, Bergsland EK, et al. A phase II study of bevacizumab plus erlotinib for gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 Feb 4.
17. Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010 Jan 26. [Epub ahead of print]
18. Bayraktar S, Bayraktar UD, Rocha-Lima CM. Recent developments in palliative chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreas cancer. *World J Gastroenterol*. 2010;16(6):673-82
19. Siminianu VV, Zyromski NJ, Nakeeb A, Lillemoe KD. Pancreatic cancer: Progress made. *Acta Oncologica* 2010 January 8 [Epub ahead of print]
20. Philip PA, Mooney M, Jaffe D, et al. Consensus Report of the National Cancer Institute Clinical Trials planning meeting on pancreas cancer treatment. *J Clin Oncol* 2009, 27:5660-5669

Tabla 1.

Marcadores tumorales propuestos en cáncer de páncreas*

Marcador (en suero)

- CA 242
- CEA
- TPS
- TPA
- M2-piruvato kinasa
- Mic-1
- IGFBP-1
- Du-Pan
- Haptoglobina
- Amiloide A del suero
- Proteomics

Marcador (en tejido)

- K-Ras
- P53
- Mucinas específicas (MUC1, 2, 5AC)
- Micro RNAs
- P21
- SMAD4
- BCL-2
- Microarray de expresión génica

* todavía sin uso clínico

Tabla 2. Dianas moleculares de interés preclínico y clínico en cáncer de páncreas

Vía o sistema	Diana
Señalización de la célula tumoral	<ul style="list-style-type: none"> • k-ras • Raf • MEK • PI3-K • c-Met <div> <input type="checkbox"/> TGF-beta <input type="checkbox"/> VEGF/VEGFR <input type="checkbox"/> EGFR <input type="checkbox"/> HIF-1alpha <input type="checkbox"/> IGF-1R </div>
Señalización de la célula Stem	<ul style="list-style-type: none"> • Notch • Hedgehog • CXCR4 <div> <input type="checkbox"/> Wnt <input type="checkbox"/> Bmi-1 </div>
Microambiente	<ul style="list-style-type: none"> • COX-2 • VEGF/VEGFR y otras dianas vasculares • CTLA-4 • OX-40 • PD-1 y VEGF • B7-H1 / B7-H4 • STATs • Tregs • MDSC • MMP2, 3, 9, 13

Tabla 3.

Nuevos agentes utilizados actualmente en combinación con gemcitabina en ensayos clínicos fase III

Agente	Mecanismo de acción
Rubitecan	Inhibidor topoisomerasa I
GV1001	Vacuna péptido de telomerasa
Curcumin	Inhibe Ciclo-oxigenasa-2
Celecoxib	Inhibe Ciclo-oxigenasa-2
TS-1	Pro-drug del 5-FU combinada con 2 moduladores para aumentar actividad y reducir toxicidad
Sorafenib	Inhibidor tirosín quinasa VEGFR2, PDGFRb
Afilbercept	Antiangiogénico (anti VEGFR1/VEGFR2)
Masitinib	Inhibidor tirosín quinasa (kit, FGFR, PDGFRb)

Capítulo 15

15

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS EN CÁNCER DE PÁNCREAS.

Dra. Esther Noguerón Martínez, Dra. Carmen Alonso López
Sección Oncología Médica, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete.

El 5-fluorouracilo fue durante muchos años el único agente utilizado para el tratamiento del cáncer de páncreas, con tasas de respuestas menores del 20%, que no aumentaban cuando se combinaba con otros fármacos (1).

La **Gemcitabina** demostró ser superior en supervivencia y mejoría sintomática respecto al tratamiento con 5-fluorouracilo, pasando a ser el fármaco estándar en cáncer de páncreas metastático (2). En los últimos años, 2 fármacos combinados con Gemcitabina: la **Capecitabina** (5-fluorouracilo vía oral) y el **Erlotinib** (tratamiento biológico dirigido a una diana molecular) han conseguido en los ensayos cierta mejoría respecto al tratamiento con gemcitabina sola.

Tras la progresión al tratamiento inicial con Gemcitabina, algunos pacientes pueden beneficiarse de una segunda línea de quimioterapia. Aunque por ahora, no hay un tratamiento estándar en segunda línea, los fármacos más utilizados en pacientes que han progresado a gemcitabina son **capecitabina y oxaliplatino**.

En este capítulo repasaremos los mecanismos de acción de estos fármacos y sus efectos secundarios.

1. Gemcitabina

Mecanismo de Acción. Se trata de un análogo de la citosina, que inhibe la síntesis de ADN (fig 1). Gemcitabina penetra en la célula siguiendo la vía del transportador de nucleósidos, y tras sucesivas fosforilaciones se transforma en gemcitabina-trifosfato. Esta última se incorpora a la cadena de ADN o de ARN, y altera la síntesis de ADN, destruyendo células que estén sintetizando ADN (fase-S) bloqueando la progresión de las células dentro del ciclo celular. La polimerasa épsilon del ADN es esencialmente incapaz de retirar la gemcitabina y reparar las cadenas de ADN en crecimiento, acabando en una inhibición completa de la síntesis posterior de ADN. Después de ello, gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

Efectos secundarios. La Gemcitabina es un fármaco generalmente bien tolerado. La leucopenia y la trombopenia son los efectos adversos limitantes de dosis, pero suelen ser grado leve a moderado. Se han comunicado náuseas en 1/3 de los pacientes, pero los vómitos escasos son menos frecuente, y solo requieren tratamiento en un 20% de los pacientes, puede controlarse fácilmente con antieméticos (3). La alopecia (normalmente una mínima pérdida de cabello) se produce en el 13% de los pacientes.

Aproximadamente 2/3 de los pacientes presentan anomalías en las transaminasas hepáticas, pero éstas suelen ser leves, no progresivas y en muy raras ocasiones es necesaria la suspensión del tratamiento. No obstante, gemcitabina debe ser usada con precaución en pacientes con alteración de la función hepática.

Se han comunicado proteinuria y hematuria leves en aproximadamente la mitad de los pacientes, aunque raramente son clínicamente significativas y normalmente no se asocian a ningún cambio en la creatinina sérica. Se han comunicado casos aislados de fallo renal de relacionados con el síndrome hemolítico-urémico (SHU), que cursa con anemia y trombocitopenia, aumento de bilirrubina, creatinina y LDH, que pueden desembocar en un fallo renal irreversible y precisar diálisis (4-6).

La gemcitabina también suele producir erupción cutánea leve en un 25% de los pacientes, a veces con picor.

Y aproximadamente un 20% de los pacientes desarrollaron una sintomatología pseudogripal (fiebre, dolor de cabeza, dolor de espalda, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia) normalmente leve, de corta duración. También han sido frecuentemente referidos, como síntomas aislados, fiebre y astenia. En estos casos, la administración de paracetamol puede producir alivio de los síntomas. En aproximadamente un 30% de los pacientes ha aparecido edema periférico y/o facial de leve a moderado, raramente es limitante de dosis, y algunas veces se ha comunicado como doloroso siendo normalmente reversible después de suspender el tratamiento con gemcitabina. El mecanismo de esta toxicidad es desconocido. No está asociado con ninguna evidencia de alteración cardiaca, hepática o renal.

En raras ocasiones, se han recibido informes de afectación pulmonar, que en alguna ocasión fue grave [p. ej. edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA)] asociada a la terapia con gemcitabina. Se desconoce la etiología de estos efectos. Si se produjeran, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con gemcitabina. Esta situación puede mejorar con el uso de esteroides.

2. Fluoropirimidinas: 5-fluorouracilo (5-FU) y capecitabina.

El 5-fluorouracilo pertenece a la categoría de fármacos de quimioterapia llamados antimetabolitos. Se trata de un análogo de la base pirimidínica uracilo que incorpora un átomo de fluor en posición 5 en lugar de hidrógeno (fig. 2). Lesiona las células por dos mecanismos: inhibe la timidilato-sintetasa y se incorpora al ARN. Se sintetizó y conoció su actividad biológica a finales de la década de los años cincuenta. Fue uno de los primeros fármacos utilizados en [oncología](#) y, desde que se descubrió, se ha seguido estudiando su mecanismo de acción en busca de la mejor manera de mejorar su actividad antitumoral. La capecitabina es un derivado del 5-fluoruracilo (5-FU) que se puede administrar por vía oral, ocasionando unos niveles plasmáticos de 5-FU similares a los que se consiguen mediante una infusión continua de este último (fig.3). Se absorbe rápidamente después de su administración oral siendo metabolizada en el hígado en tres pasos. En el tercer paso, mediante la enzima timidina fosforilasa, se transforma en el fármaco activo, el 5-fluoruracilo (7). Un factor que influye en la mejor actividad de la capecitabina en comparación con el 5-FU es que los tejidos tumorales expresan la timidina fosforilasa en mayor proporción que los tejidos normales, lo que ocasiona unas concentraciones más altas del antimetabolito en el tumor.

Mecanismo de Acción. La capecitabina y el 5FU son antimetabolitos, que se unen de forma irreversible a la [enzima timidilato sintasa](#) inhibiendo la síntesis de la [timidina](#). La timidina es una de las cuatro [bases nitrogenadas](#) que forman parte del ADN, y su carencia implica que el ADN no se puede replicar, lo que inhibe la división celular, y por tanto, el crecimiento tumoral. Interviene, por tanto, inhibiendo la síntesis de [ADN](#) y, en menor grado, la formación de [ARN](#), lo que resulta en la muerte de la [célula](#). Durante las primeras 24 h de exposición al 5-fluoruracilo, se observa una citotoxicidad en la fase S del ciclo celular, probablemente debida a los efectos del fármaco sobre el DNA. A las 24 horas, la citotoxicidad tiene lugar en la fase G-1, probablemente a consecuencia de la incorporación del 5-FU en el RNA. La selectividad del 5-fluoruracilo hacia las células en división rápida se debe a que las concentraciones de timidilato sintasa son 20 veces mayores en las células en división que en las células no proliferantes.

Efectos secundarios. Los efectos secundarios del 5FU difieren en relación con la forma de administración. La mielosupresión es la principal toxicidad con el

esquema *bolus* que es el esquema que se utiliza en el cáncer de páncreas, mientras que los esquemas de *infusión continua* (más usados en cáncer de colon) producen mucositis y diarrea.

En general los más comunes de ambas fluorpirimidinas son las alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), fatiga y síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar).

La eritrodisestesia palmo-plantar se presenta en el 57% de los pacientes que se tratan con capecitabina, y puede ser de grado leve o moderado (enrojecimiento de las palmas y/o de las plantas de los pies, hinchazón, una sensación de ardor u hormigueo y rash) o grave (grietas, ampollas, llagas y úlceras e intenso dolor) (fig.4). Debe prevenirse mediante hidratación enérgica de la piel y evitar calzados estrechos.

La diarrea puede ser moderada a grave en más del 40% de los pacientes. Debe realizarse tratamiento antidiarreico (p.ej loperamida) y administrarles fluidos y reposición de electrolitos para evitar la deshidratación.

La estomatitis (daño de la mucosa oral), aunque suele ser leve, puede ir desde irritación, escozor en la mucosa oral, hasta llagas dolorosas y sobreinfectadas por hongos, que dificulten la alimentación (8). Es preciso una buena higiene oral para evitar su desarrollo, realizar medidas dietéticas (comidas suaves, no muy calientes ni muy frías), y antifúngicos tópicos y analgésicos (que en casos graves llegan a requerir uso de mórficos).

Estos fármacos no suelen producir alopecia. Sobre el sistema nervioso central se han descrito cefalea (4%), letargia (1%), y vértigo (5%); Y a nivel oftalmológicos se han descrito aumento del lagrimeo (5%), conjuntivitis (4%), e irritación ocular (1%).

Cardiotoxicidad: Se ha comunicado algunos casos de toxicidad cardíaca durante el tratamiento con fluoropirimidinas, incluyendo infarto de miocardio, angina, shock cardiogénico, o muerte súbita. Son muy infrecuentes y parecen ser secundarias a vasoespasmos de los vasos coronarios. Estas reacciones adversas son más comunes en pacientes con un historial previo de enfermedad coronaria.

Interacción con Anticoagulantes: en los pacientes que reciben terapia concomitante con capecitabina y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral se debe monitorizar estrechamente su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante.

3. Oxaliplatino

Mecanismo de acción: El oxaliplatino pertenece a la tercera generación de derivados del platino, con un mecanismo de acción similar al de otros derivados del platino, pero su espectro de actividad es diferente. Es un potente inhibidor de la síntesis de DNA. Los estudios acerca del mecanismo de acción del oxaliplatino, muestran que los derivados hidratados resultantes de la biotransformación del

oxaliplatino interaccionan con el ADN formando puentes intra e intercatenarios que entrañan una interrupción de la síntesis de ADN, causante de la actividad citotóxica y antitumoral (9).

Efectos secundarios: En monoterapia entraña poca toxicidad hematológica grave. Puede causar anorexia, náuseas, y vómitos, para los que se recomienda profilaxis y/o tratamiento con antieméticos potentes. También puede producir mucositis, y elevación de las enzimas hepáticas.

Pero la toxicidad limitante del Oxaliplatino es la Neurotoxicidad. Se trata, de una neuropatía periférica sensitiva caracterizada por disestesias y/o parestesias de las extremidades acompañadas o no de temblores, y en general, exacerbadas por el frío. Estos síntomas aparecen en un 85-95% de los pacientes tratados (10). La duración de los síntomas aumenta con el número de ciclos, y aunque inicialmente son reversibles entre los ciclos de tratamiento, finalmente pueden desembocar en un daño neurológico establecido, con dolores y deterioro funcional (de la sensibilidad y tacto, sobre todo en manos y pies) que obliga a un ajuste de dosis, o incluso la suspensión del tratamiento. El riesgo de aparición de deterioro funcional para una dosis acumulada superior a 800 mg/m² (p. ej., 10 ciclos), es ≤ 15% y 20% para una dosis acumulativa de 1020 mg/m² (12 ciclos). Con dosis superiores a 1.200 mg/m² aumenta el riesgo de pérdida propioceptiva grave. La sintomatología neurológica mejora la mayoría de las veces al suspender el tratamiento.

Se ha comunicado un síndrome agudo de disestesia faringolaríngea. Su incidencia es del 1-2% y suele aparecer unas horas después de la administración, y a menudo tras exposición al frío. Este síndrome se caracteriza por las sensaciones subjetivas de disfagia y disnea, sin ninguna evidencia objetiva de distrés respiratorio (hipoxia, laringoespasma, broncospasmo). Se han observado espasmos de mandíbula, sensación anormal en la lengua con posible disartria y una sensación de presión en el tórax. Aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estas situaciones, la sintomatología es rápidamente reversible, incluso en ausencia de tratamiento. El aumento de la duración de la perfusión en los ciclos siguientes favorece la disminución de la incidencia de dicho síndrome.

Las reacciones alérgicas, poco frecuentes, van del rash cutáneo al shock anafiláctico, descritas en un 0,5%. Y también se ha descrito Ototoxicidad en menos de un 1% de los pacientes tratados con oxaliplatino. Neutropenia febril tiene lugar en menos de un 2% de los pacientes, y Alopecia moderada en un 2% de los pacientes tratados con oxaliplatino.

4. Erlotinib.

Mecanismo de Acción: Erlotinib es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR, también conocido como HER1), que pone en marcha la actividad tirosin quinasa a nivel intracelular). El Erlotinib

inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR, que se encuentra en la superficie de células normales y cancerosas. La inhibición de la fosforización del EGFR da lugar a que la célula quede en fase de equilibrio y/o conduce a la muerte celular.

Efectos secundarios: Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos de Cáncer de páncreas tratados con Erlotinib (Tarceva) con Gemcitabina en combinación: fueron fatiga, pero sobre todo rash y diarrea (11).

Rash cutáneo: El efecto más frecuente del tratamiento con Erlotinib. En algunos ensayos, el 90 % de los pacientes desarrollaron rash en los primeros 44 días de tratamiento, aunque sólo llega a ser grave sobre un 5 % de los pacientes. La mediana del tiempo de aparición de rash fue de 10 días. El rash suele ser más marcado en zonas de cara y cuerpo, y se acompaña de picor. Precisa medidas tópicas (hidratación, cortioides) y en algunos casos antibióticos orales (minociclina). Curiosamente en un análisis de los datos de los ensayos de Gemcitabina y Erlotinib en cáncer de páncreas, se observó que los pacientes en tratamiento con Erlotinib que desarrollaron rash, tuvieron una supervivencia global más larga comparada con los pacientes que no tuvieron rash (mediana de supervivencia global de 7.2 meses frente a 5 meses). Se han notificado otros tipos de alteraciones en la piel, tales como ampollas, vesiculación y descamación, incluyendo casos muy raros de síndrome de Stevens-Johnson (o necrosis epidérmica tóxica, con erupción y descamación cutánea generalizada), que en algunos casos fueron mortales.

Diarrea: Se ha observado diarrea en aproximadamente el 50 % de los pacientes en tratamiento con Erlotinib. La diarrea suele ser moderada y suele acompañarse además de dolor abdominal, y aumento de ruidos intestinales, y debe ser tratada con antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). Pero en casos graves, puede provocar deshidratación grave, con fallo renal secundario, requiriendo rehidratación por vía intravenosa. En los pacientes con riesgo de deshidratación, se deberá monitorizar la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio.

EPI: Una complicación poco frecuente, pero devastadora del tratamiento con Erlotinib es el desarrollo de reacciones semejantes a enfermedad pulmonar intersticial (EPI), con infiltrados pulmonares progresivos, con insuficiencia respiratoria similar a un cuadro de neumonitis, distress respiratorio, o fibrosis pulmonar avanzada, que pueden provocar incluso la muerte del paciente. En los ensayos de cáncer de páncreas en combinación con gemcitabina, la incidencia de EPI fue del 2.5% en el grupo de Erlotinib + gemcitabina (frente al 0.4 % en el grupo sin

Erlotinib). Los síntomas se presentaron en un intervalo que fue desde unos pocos días o varios meses tras iniciar el tratamiento con Erlotinib (12). En pacientes que presenten un comienzo agudo de síntomas pulmonares inexplicables, nuevos y/o progresivos, tales como dificultad respiratoria, tos y fiebre, se debe interrumpir el tratamiento con erlotinib a e iniciar el tratamiento apropiado necesario.

Fallo hepático: Durante el uso de Erlotinib se han notificado casos raros de fallo hepático (incluidos fallecimientos). Pero muchos pacientes tenían factores de confusión (como existencia de enfermedad hepática previa, o medicación concomitante hepatotóxica). Por lo tanto, se debe considerar la realización de un examen de la función hepática de forma periódica.

Perforaciones: Se ha observado con poca frecuencia que los pacientes en tratamiento con Tarceva tienen un mayor riesgo de aparición de perforación gastrointestinal. El riesgo es mayor en los pacientes que reciben de forma concomitante agentes anti-angiogénicos, corticosteroides, AINEs y/o que tengan antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular en colon. Y también se ha notificado casos muy raros de ulceración o perforación de la córnea. Con el tratamiento con Erlotinib también se han observado otros trastornos oculares incluyendo crecimiento anormal de las pestañas, queratitis o queratoconjuntivitis seca, que son también factores de riesgo para la ulceración/perforación corneal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burris III, H. A. *et al.* Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 15, 2403—2413, 1997.
2. Cunningham D, Chau I, Stocken C, et al: Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27:5513-5518, 2009.
3. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J 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.* 25: 1960–1966, 2007.
4. Devita, Hellman, And Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 8th Edition.
5. Fluorinated pyrimidines: A New Class of Tumor-inhibitory Compounds. Autores: C. Heidelberger y colaboradores. *Nature.* 1957.
6. G Milano, JM Ferrero, E François. Comparative pharmacology of oral fluoropyrimidines: a focus on pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacomodulation. *British Journal of Cancer* 91: 613 – 617 , 2004.
7. C. Louvet, T. André, G. Lledo, P. Hammel, H. Bleiberg, C. Bouleuc, E. Gamelin, M. Flesch, E. Cvitkovic, and A. de Gramont: Gemcitabine Combined With Oxaliplatin in Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Final Results of a GERCOR Multicenter Phase II Study *JCO* Mar 15: 1512-1518, 2002.
8. Boeck, S. & Heinemann, V. Second-line therapy in gemcitabine-pretreated patients with advanced pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 26: 1178—1179, 2008.
9. Patelli M, Falcone F, Poletti V Acute lung injury associated with 5-fluorouracil and oxaliplatin combined chemotherapy. *Eur Respir J* Jul 18:1 243-245, 2001.
10. Hidalgo M, Abad A, Aranda E, Diez L, Feliú J, Gomez C, Irigoyen A, López R, Rivera F, Rubio C, Sastre J, Tabernero J, Diaz-Rubio E. Consensus on the treatment of pancreatic cancer in Spain. *Clin Transl Oncol* May;11(5):290-301, 2009.
11. Melosky B, Burkes R, Rayson D, Alcindor T, Shear N, Lacouture M. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr Oncol.* Jan;16(1):16-26, 2009.
12. Renuka Iyer; Anubha Bharthuar; A review of erlotinib – an oral, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* February, Vol. 11, No. 2: 311-320, 2010.

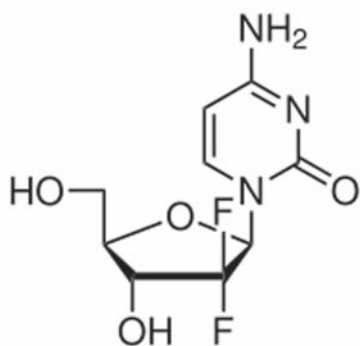


Fig.1

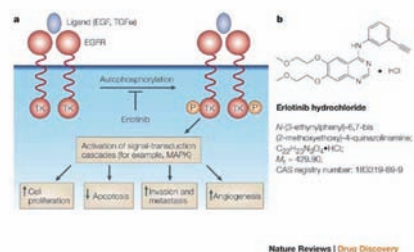


Fig.2

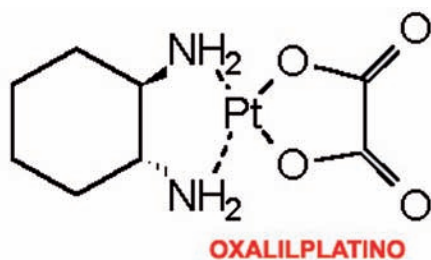


Fig.3



Fig.4

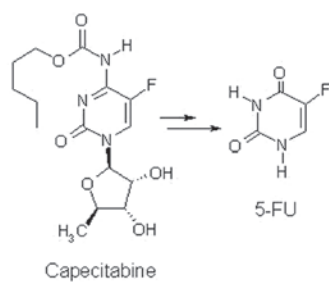
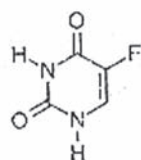


Fig.5



5-fluorouracil
(5-FU)

Fig. 6

Capítulo 16

16

CANCER DE PANCREAS RESECABLE: PAPEL DE LA RADIOTERAPIA ADYUVANTE Y NEOADYUVANTE

Encarna Mur Restoy[‡], Arnaldo Alvarado Astudillo[†], Sebastià Sabater Martí*.

[‡] Servicio de Radioterapia. Institut Oncològic del Vallès (Consorti Sanitari de Terrassa, Hospital General de Catalunya i Consorci Parc Taulí)

[†] Servicio de Radioterapia. Cipro Hospital General de Catalunya

* Servicio de Radioterapia. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

El cáncer de páncreas es una de las neoplasias más agresivas, de diagnóstico tardío y con un pronóstico extremadamente pobre. La resección quirúrgica ofrece la única posibilidad de curación (Grado A)(ver tabla 1 con niveles de evidencia y en tabla 2 los grados de recomendación), pero sólo entre un 15 a 20 por ciento de los pacientes con cáncer de páncreas son potencialmente resecable en el momento del diagnóstico. Los pacientes que se han podido operar y conseguir una cirugía R0 tienen una supervivencia a 5 años del 20%, esta supervivencia varía si se analiza el estado de los ganglios extirpados. En pacientes con una cirugía R0 y que no tienen los ganglios invadidos la supervivencia a 5 años es del 30% y pasa a un 10% si después de una cirugía R0 los ganglios están afectados. La agresividad de este tumor se evidencia en la observación que los pacientes operados y con un estadiaje T1N0M0 la supervivencia a 5 años es del 36% [1-5].

La quimioterapia (QT), la radioterapia (RT) o una combinación de QT y RT han sido utilizadas después de la cirugía en un esfuerzo para mejorar los resultados en los pacientes sometidos a resección potencialmente curativa (R0). Si bien los beneficios de la terapia adyuvante se han hecho más evidentes en los últimos años, la elección óptima de la modalidad de tratamiento (quimioterapia o radioterapia asociada a quimioterapia) sigue siendo intensamente controvertida. No hay consenso respecto al enfoque adyuvante óptimo de los pacientes después de la resección de un adenocarcinoma de páncreas, y el enfoque es diferente en Europa y en los Estados Unidos.

Después de la resección quirúrgica R0 se recomienda adyuvancia con radioterapia y 5-Fluoruracilo (5-FU) concomitante (Grado C) o gemcitabina sola (Grado B). Después de una resección R1 está indicado el tratamiento adyuvante con radioterapia y 5-FU concomitante (Grado A)

La evolución en los últimos 25 años en el soporte de los pacientes operados, el reconocer que el número de pacientes tratados por año mejora los resultados del tratamiento quirúrgico (Grado B) [6], el desarrollo tecnológico que ha mejorado los tratamientos de radioterapia y como se ha modificado el concepto de cirugía R0 (la importancia que actualmente se da al margen retroperitoneal positivo) [7,8-10] hace que sea difícil la valoración de la eficacia de los diferentes tratamientos y también la comparación de los diferentes estudios

El fundamento del tratamiento de modalidad combinada con quimioradioterapia adyuvante a la cirugía es proporcionado por el patrón de fallo después de la resección quirúrgica, más de la mitad de los pacientes desarrollan una recidiva local. Los otros lugares frecuentes de recidiva son la cavidad peritoneal y el hígado. [11].

RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Los efectos de la radioterapia postoperatoria en el cáncer de páncreas se han estudiado en un número de ensayos aleatorios. Sin embargo, los resultados de estos ensayos variaron, en gran parte debido al pequeño tamaño de la muestra y/o el pobre diseño del estudio.

El primer ensayo aleatorio que demuestra un beneficio a favor del tratamiento adyuvante fue realizado por Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) a finales de 1970 y principios de 1980. En este ensayo, Kalser y Ellenberg (1985) [12] compararon observación versus 5-fluorouracil en bolus (5-FU 500 mg / m² / día, los tres primeros y últimos tres días de RT) y radioterapia externa (EBRT) en split-course (40 Gy) seguido de 2 años de 5-FU (5-FU 500 mg / m² / día durante tres días al mes). Un total de 43 pacientes fueron evaluados, 22 en el brazo de observación y 21 en el que recibió tratamiento adyuvante. A pesar de la dosis de

RT relativamente baja, el bajo número de pacientes y el hecho de que el 25% de los pacientes del brazo de tratamiento no lo iniciaron hasta más de 10 semanas después de la resección, se vio una mejoría en la mediana de supervivencia de 11 frente a 20 meses ($p = 0,35$), y la supervivencia a los 2 años paso del 15 al 42% en favor del grupo de Quimioradioterapia adyuvante (Nivel II). Este estudio se suspendió prematuramente porque el grupo de radioterapia adyuvante ofrecía mejores resultados. Tras el cierre del estudio, otros 32 pacientes fueron tratados como en el brazo de modalidad combinada y en una publicación posterior, que incluía estos y los 43 pacientes originales se confirmó el beneficio de supervivencia inicial. Este estudio se ha actualizado y la ventaja de la supervivencia persiste a 10 años.

El ensayo EORTC 40891 compara observación frente a 5-FU adyuvante en infusión (25 mg/Kg./día) y radioterapia en split course 40 Gy. Valora 114 pacientes de los 127 entrados en el estudio. La supervivencia a los 2 años entre el grupo que recibió tratamiento adyuvante y para el grupo control fue de 51% versus 41%, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Cuando solo se valoran los pacientes con cáncer de la cabeza de páncreas, la supervivencia a 2 años fue del 37% frente a 23%, a favor del grupo que recibió adyuvancia (Nivel II) [13]. Este estudio es a menudo criticado debido a la inclusión de los pacientes con márgenes positivos después de la resección, pacientes con ampulomas, la falta de quimioterapia de mantenimiento, la utilización de radioterapia en forma de split-course (que potencialmente permite para la repoblación del tumor entre las dos partes del tratamiento), la dosis no era óptima y la falta de control de calidad del tratamiento de RT. Por otra parte, el 20 % de los pacientes randomizados a recibir tratamiento no fueron tratados.

A pesar de todas las críticas y por la tendencia a ofrecer el beneficio el tratamiento adyuvante, algunos investigadores creen que apoya los resultados obtenidos por el estudio del GITSG.

En el ensayo RTOG 9704, se entraron 538 pacientes con cáncer de páncreas resecado de los que 442 fueron analizados. Todos recibieron Quimioradioterapia concomitante con 5-FU en infusión continua (5-FU IC), RT 50,4 Gy a 1,8 Gy/Fx/día con 5-FU 250 mg/día durante el tratamiento de radioterapia. Se randomizaron a recibir pre y post quimioradioterapia 5-FU o gemcitabina. Los pacientes con tumores de la cabeza del páncreas, la supervivencia a tres años mejora en el grupo que recibió gemcitabina comparado con el grupo que recibieron 5-FU (32% versus 21%) ($p = 0,33$), con un hazard ratio de 0,76 (IC = 0.61-0.97). Cuando el análisis incluye tumores del cuerpo y la cola del páncreas, no se observa una mejoría significativa en la supervivencia. Más del 85% de los pacientes completaron el tratamiento en ambos brazos (Nivel I) [14]

ESPAC-1 fue un estudio patrocinado por investigadores europeos y diseñado

para comprobar si los pacientes se benefician de la quimioterapia adyuvante sola (5-FU/leucovorin), de la quimioradioterapia adyuvante (40 Gy en split-course con 5-FU) u observación. El estudio incluyó 541 pacientes (incluyo pacientes con márgenes positivos). No todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente ya que los investigadores podían escoger el brazo del ensayo que querían para sus pacientes y el estudio fue de diseño 2×2 .

Los autores concluyeron que la quimioterapia adyuvante beneficia la supervivencia y que la quimioradioterapia adyuvante tenía un efecto adverso. La supervivencia a 5 años fue del 20% en los dos brazos de la quimioterapia, y 10% en las dos ramas de RT.

Hay una serie de críticas de este estudio a parte de la falta de asignación aleatoria, estas son: la falta de garantía de calidad, el hecho de que sólo 90 pacientes recibieron la dosis RT prescrita y el administrarse en split course. Además, el diseño de 2×2 sólo es válido si no hay ninguna interacción entre los dos brazos de tratamiento y dado que el 5-FU es un agente con radiosensibilidad conocida, hay una interacción entre los dos brazos de tratamiento que pueden invalidar las conclusiones (Nivel II) [15, 16] El grupo de pacientes que recibió radioterapia con quimioterapia concomitante no recibió quimioterapia adyuvante, por lo que los resultados no pueden compararse directamente con los resultados del ensayo del GITSG. En resumen, es difícil sacar conclusiones firmes con respecto al beneficio de la quimioterapia en el ensayo ESPAC-1.

Aunque no existen grandes ensayos randomizados contemporáneos que confirman los datos GITSG, cabe señalar que en otros cánceres gastrointestinales que el fallo local es un problema común (por ejemplo, cáncer gástrico y cáncer de recto), se ha demostrado un beneficio de la supervivencia en ensayos randomizados con un gran número de pacientes para la rama que recibe una combinación de Quimioradioterapia adyuvante.

Estudios no randomizados

Johns Hopkins (1993 y 2005). La mayor de estas series incluyo 616 pacientes que tras pancreatoduodenectomía se sometían a observación o a recibir radioquimioterapia con 5-FU [17]. Los pacientes fueron excluidos si tenían T4 o M1, si morían dentro de los 60 días de la cirugía, o si habían recibido terapia neoadyuvante, o la quimioterapia postoperatoria o la RT sola. Radioquimioterapia con 5-FU adyuvante fue administrada a 271 pacientes. El esquema de RT recibían 50 Gy a 1,8 Gy/fx/día concomitante con 5-FU, la mayoría recibió post quimioradioterapia 5-FU en monoterapia durante un período de dos a seis meses. A los restantes 345 pacientes se negó

cualquier terapia postoperatoria. Los márgenes de resección fueron positivos en el 45 %, mientras el 80% tenía afectación de los ganglios linfáticos. La mediana de seguimiento del grupo cohorte fue de 17,8 meses. En comparación con los que no recibieron tratamiento adyuvante, los que fueron tratados con quimioradioterapia adyuvante tuvieron un aumento significativo de la supervivencia (mediana de 21,2 frente a 14,4 meses, la supervivencia a dos años 44 frente al 32%; la supervivencia a cinco años 20 frente a 15%).

Mayo Clinic. Una serie de 472 pacientes consecutivos sometidos resección completa (R0) por cáncer de páncreas, durante un período de 30 años en la Clínica Mayo. 274 recibieron RT adyuvante (dosis media 50,4 Gy) y el 98 % de ellos con 5-FU concomitante. Tanto la mediana (25 frente a 19 meses) como la supervivencia a un año (50 frente a 39%) fueron significativamente mayores entre aquellos que recibieron radioquimioterapia adyuvante. [18].

Interferón con 5-FU y cisplatino con Radioterapia. Los beneficios del interferón con 5-FU y cisplatino concomitante con RT como tratamiento adyuvante en el cáncer de páncreas se sugirieron en un estudio prospectivo con 43 pacientes que se sometieron a pancreatoduodenectomía por un adenocarcinoma de páncreas (el 84% tenían ganglios linfáticos positivos, el 72 % eran estadios III [19]. El régimen postoperatorio consistió en RT (50 a 54 Gy en cinco semanas) más 5-FU concomitante (200 mg/m² en infusión continua durante el tratamiento de RT), cisplatino (30 mg/m² en bolus semanal, los días 1, 8, 15, 22 y 29) y el interferón alfa (3 millones unidades por vía subcutánea diaria durante la RT); este régimen de modalidad combinada fue seguida por dos ciclos de 5-FU en infusión (200 mg / m² / día durante las semanas 9 a 14 y 17 a 22). Con un seguimiento medio fue de 32 meses, el 67% de los pacientes estaban vivos. La supervivencia actuarial a dos, tres y cinco años fue del 64, 64, y 55%, respectivamente. Aunque estos resultados son favorables en comparación con la supervivencia de las series históricas, la toxicidad de este régimen fue importante. Un 70% de los pacientes tratados presentaron una toxicidad de moderada a severa (fundamentalmente gastrointestinal), con un 42% de pacientes que requirieron hospitalización en algún momento. Aunque debe interpretarse con cautela, estos resultados apoyan el uso de quimioradioterapia adyuvante en los pacientes con cáncer de páncreas tras una cirugía R0

Conclusiones del uso de radioterapia en combinación con quimioterapia en el cáncer de páncreas resecado.

El enfoque estadounidense del tratamiento adyuvante en cáncer de páncreas favorece la utilización de tratamiento combinado con quimioradioterapia basándose en los siguientes puntos: el alto riesgo de fracaso local, la alta tasa

de márgenes positivos retroperitoneales y el impacto de este hallazgo tiene en la supervivencia, el beneficio en la supervivencia observado en el uso de radioquimioterapia adyuvante del ensayo del GITSG, la tendencia hacia una mejora de la supervivencia observada con quimioradioterapia en el ensayo de la EORTC y en los defectos de diseño del ensayo ESPAC-1 así como la dificultad de extraer conclusiones.

Fuera de ensayo clínico, las guías del NCCN sugieren radioquimioterapia concomitante con 5-FU más gemcitabina o quimioterapia sola (5-FU o gemcitabina). Los resultados del ensayo RTOG 9704 junto con los resultados del ensayo CONKO apoyan el uso de gemcitabina adyuvante a radioquimioterapia, especialmente en los pacientes con tumores de cabeza del páncreas. La ventaja de este enfoque no está comprobada para tumores del cuerpo y la cola del páncreas, aunque se tiene tendencia a tratar a estos pacientes de manera similar.

Estudio año	Accrual	Nº	Régimen	mOSV meses	mDFS meses
GITSG 1985	1974 - 1982	21 22	QTRT (5-FU) SX	21 11	11 9
NPCT 1993		31 30	QT (5-FU/D/MMC) SX	23 11	- -
EORTC-40891 1999	1987 - 1995	110 108	QTRT (5-FU) SX	17 13	17 16
SEATTLE 2003	1995 - 2002	27 16	QTRT (5-FU/CDDP/IFN α) QTRT (5-FU)	>32 19	- -
ESPAC-1 2004	1994 - 2000	147 142	QT(5-FU) NO QT	20 16	15 9
ESPAC-1 2004	1994 - 2000	145 144	QTRT(5-FU) NO QTRT	16 18	11 15
CONKO-1 2007	1998 - 2004	179 175	QT (GZB) SX	22 20	13 7
RTOG-9704 2008	1998 - 2002	221 230	QTRT GZB QTRT 5-FU	21 17	- -
EORTC-40013 2009	2004 - 2007	45 45	QTRT (GZB) GZB	24 24	12 11
JAPON 2009	2002 - 2005	58 60	QT (GZB) SX	22 18	11 5

NEOADYUVANCIA EN EL CANCER DE PANCREAS RESECABLE

La baja tasa de resecabilidad y los pobres resultados obtenidos después de pancreatoduodenectomía han conducido a que se valoraran tratamientos preoperatorios en combinación con postoperatorios en un intento de identificar aquellos pacientes que no se beneficiarán de la cirugía (los que avanzan rápidamente hacia una enfermedad metastásica durante el tratamiento preoperatorio), de mejorar la resecabilidad y de mejorar los resultados a largo plazo.

A pesar de los resultados iniciales de la radioterapia preoperatoria (RT) con o sin 5-FU concomitante que veían que este enfoque no empeora la morbilidad y mortalidad perioperatoria, no se observó una mejora evidente ni en resecabilidad, ni en supervivencia global [20-24]. Estudios posteriores se han centrado en mejorar el régimen de tratamiento mediante el aumento de la dosis de RT, añadiendo RT intraoperatoria (IORT), y optimizando el régimen de quimioterapia. Estos nuevos enfoques parecen ser tolerable, con bajas tasas de toxicidad pero su eficacia sigue siendo incierta: [25-31].

Una serie con 53 pacientes con cáncer pancreático potencialmente resecable recibieron RT preoperatoria (50,4 Gy), concomitando con 5-FU en infusión (1000 mg / m²/día los días 2 a 5 y 29 a 32) más Mitomicina (10 mg/m² el día 2) y, a continuación, seguida de cirugía [26]. La resección completa fue posible en sólo 24 de los 41 pacientes que fueron tratados. La supervivencia media para todo el grupo y para los 24 pacientes resecados fue de 10 y 16 meses, respectivamente. Una de las razones de estos resultados decepcionantes fue que muchos pacientes sometidos a resección tenían enfermedad avanzada: citología peritoneal positiva, márgenes quirúrgicos cercanos, ganglios positivos y necesidad de resección de la vena mesentérica superior.

Un enfoque diferente fue probado por los investigadores del MD Anderson con la combinación de radioquimioterapia preoperatoria seguida de la resección y IORT [27]. La EBRT preoperatoria fue administrado a 39 pacientes, ya sea convencional (50,4 Gy en fracciones de 1,8 Gy) o fraccionamiento rápido (30 Gy en fracciones de 3,0 Gy) simultáneamente con la quimioterapia, seguido de IORT en el acto quirúrgico. El control local se alcanzó en el 79 %, un 19% de los pacientes seguían vivos a los cuatro años, y la mediana de supervivencia fue de 19 meses. Sin embargo, este régimen se asoció con efectos tóxicos gastrointestinales que requirieron hospitalización en un tercio de los pacientes.

Estos mismos investigadores modificaron el régimen de tratamiento para disminuir la toxicidad gastrointestinal, y otros 35 pacientes fueron estudiados [29]. La RT preoperatoria fue de 30 Gy a 3 Gy/fx/día concomitante con 5-FU en infusión (300 mg/m²/día, cinco días por semana) y seguido por la resección más IORT (10 a 15 Gy). De los 27 pacientes que se sometieron a cirugía, 20 fueron resecados por completo, y la recurrencia loco-regional se vio en sólo 2 de los 20 con resección

completa. La mediana de supervivencia para los 20 pacientes resecados fue de 25 meses, y el 23% seguían vivos a tres años.

Un estudio francés con 61 pacientes, valoraba la suma de cisplatino y 5-FU a la RT preoperatoria i vio una respuesta patológica importante en nueve pacientes (tres de ellos completa) [30]. La mediana de supervivencia para 40 pacientes resecados con éxito fue de 11,7 meses. Sin embargo, en un segundo estudio francés, con un régimen casi similar al previo en 41 pacientes con enfermedad potencialmente resecable, los resultados observados fueron menos favorables (supervivencia media de 9,4 meses) [32].

En un estudio, 86 pacientes con enfermedad potencialmente resecable recibieron siete dosis semanales de gemcitabina (400 mg/m²) más RT concomitante (30 Gy en diez fracciones durante dos semanas) [33]. La hospitalización fue requerida por casi la mitad de los pacientes durante el tratamiento preoperatorio. En el postoperatorio, se vieron un 9% de complicaciones mayores. La mediana de supervivencia para todos los pacientes fue de 22,7 meses, aunque entre los que se sometieron a pancreatoduodenectomía fue de 34 meses y 7,1 meses para los que no lo hicieron. Hay un 36% de supervivencia a 5 años entre los pacientes que se resecan.

Otros estudios han valorado la gemcitabina preoperatoria con la RT concomitante, modificando el campo RT para minimizar la toxicidad relacionada con el tratamiento [34]. En un estudio multi-institucional, 20 pacientes con cáncer pancreático potencialmente resecable recibieron dos ciclos de 21-días de gemcitabina 1000 mg/m² en los días 1 y 8, se administra uno antes y el otro ciclo después de administrar radioquimioterapia (RT 36 Gy en 15 fracciones durante 19 días coincidiendo con gemcitabina 1000 mg/m² en los días 1,8, y 15). Los campos de RT se ajustaban al GTV (gross tumor volume) con un cm. de margen y no se hacía irradiación ganglionar electiva. Diecinueve pacientes completaron el tratamiento sin interrupción, y hubo uno con toxicidad gastrointestinal grado 3. Diecisiete pacientes fueron sometidos a resección, en 16 fue completa, y hubo una respuesta patológica completa. Con una mediana de seguimiento de 18 meses, la supervivencia mediana fue de 26 meses y la supervivencia a 2 años del 61%, respectivamente.

La quimioradioterapia neoadyuvante puede suministrarse de manera segura a los pacientes con cáncer de páncreas localizado sin que influya negativamente en la morbilidad o la mortalidad perioperatoria. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado claramente que mejore la resecabilidad o la supervivencia en comparación con los pacientes tratados con cirugía solamente, y no queda claro si este enfoque ofrece beneficios en comparación con el tratamiento adyuvante.

Tabla 1

Nivel	Tipo de evidencia
I	Meta-análisis de múltiples estudios, bien diseñados y controlados, o de estudios clínicos con diseño aleatorio, alta potencia y controlados
II	Al menos un estudio experimental bien diseñado o un estudio clínico controlado con diseño aleatorio de bajo poder
III	Estudios bien diseñados, casi experimentales, como estudios que no fueran de diseño aleatorio, controlados con un único grupo, pre/post, de cohorte, tiempo o series de caso-control correlacionados
IV	Estudios bien diseñados no experimentales, como estudios descriptivos y descripciones correlativas y estudios de casos clínicos
V	Casos y ejemplos clínicos

Tabla 2

Grado	Tipo de recomendación
A	Existe evidencia de tipo I o hallazgos coherentes de múltiples estudios de tipo II, III o IV
B	Existe evidencia de tipos II, III o IV y los hallazgos son, en general, coherentes
C	Existe evidencia de tipos II, III o IV, pero los hallazgos no son coherentes
D	Hay poca o nula evidencia empírica sistemática

BIBLIOGRAFIA

- 1 Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990; 211:447.
- 2 Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: results of a controlled, prospective, randomized multicenter study. *Eur J Cancer* 1993; 29A:698.
- 3 Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 165: 68.
- 4 Tsao JI, Rossi RL, Lowell JA. Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. Is it an adequate cancer operation [published erratum appears in *Arch Surg* 1994 Nov;129(11):1164]. *Arch Surg* 1994; 129:405.
- 5 Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 1995; 221:721.
- 6 Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002; 346:1128.
- 7 Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 1995; 221:721.
- 8 Willett CG, Lewandowski K, Warshaw AL, et al. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg* 1993; 217:144.
- 9 Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, van Heerden JA. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? *Ann Surg* 1995; 221:59.
- 10 Nishimura Y, Hosotani R, Shibamoto Y, et al. External and intraoperative radiotherapy for resectable and unresectable pancreatic cancer: analysis of survival rates and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:39.
- 11 Tepper J, Nardi G, Sutt H. Carcinoma of the pancreas: review of MGH experience from 1963 to 1973. Analysis of surgical failure and implications for radiation therapy. *Cancer* 1976; 37:1519.
- 12 Kalser MH, Ellenberg SS. (1985) Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120:899–903 Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1987; 59:2006.
- 13 Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T et al. (1999) 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* 230:776–784
- 14 Regine WF, Winter KW, Abrams R et al. (2006) RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. Gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24[18S, Part I]:4007
- 15 Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD et al. (2001) Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 358:1576–1585
- 16 Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. (2004) A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350:1200–1210
- 17 Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008; 26:3503.
- 18 Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 2008; 26:3511.

- 19 Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LW. Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 2003; 185: 476.
- 20 Pilepich, MV, Miller, HH. Preoperative irradiation in carcinoma of the pancreas. *Cancer* 1980; 46:1945.
- 21 Kopelson G. Curative surgery for adenocarcinoma of the pancreas/ampulla of Vater: the role of adjuvant pre or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:911.
- 22 Ishikawa O, Ohhigashi H, Teshima T, et al. Clinical and histopathological appraisal of preoperative irradiation for adenocarcinoma of the pancreatoduodenal region. *J Surg Oncol* 1989; 40:143.
- 23 Jessup JM, Steele G Jr, Mayer RJ, et al. Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 1993; 128:559.
- 24 Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1992; 127:1335.
- 25 Pisters PW, Hudec WA, Lee JE, et al. Preoperative chemoradiation for patients with pancreatic cancer: toxicity of endobiliary stents. *J Clin Oncol* 2000; 18:860.
- 26 Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16:317.
- 27 Staley CA, Lee JE, Cleary KA, et al. Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg* 1996; 171: 118.
- 28 Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:3843.
- 29 Pisters PW, Wolff RA, Janjan NA, et al. Preoperative Paclitaxel and concurrent rapid-fractionation radiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: toxicities, histologic response rates, and event-free outcome. *J Clin Oncol* 2002; 20:2537.
- 30 Moutardier V, Magnin V, Turrini O, et al. Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:437.
- 31 White RR, Hurwitz HI, Morse MA, et al. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:758.
- 32 Le Scodan R, Mornex F, Girard N, 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; 20:1387.
- 33 Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative Gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26:3496.
- 34 Talamonti MS, Small W Jr, Mulcahy MF, et al. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose Gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:150.
- 35 Roldan GE, Gunderson LL, Nagorney DM, et al. External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1988; 61:1110.

Capítulo 17

17 Tratamiento del carcinoma de páncreas localmente avanzado y borderline resecable.

Arnaldo Alvarado Astudillo[†], Encarna Mur Restoy[‡], Sebastià Sabater Martí*.

[†] Servicio de Radioterapia. Capió Hospital General de Catalunya

[‡] Servicio de Radioterapia. Institut Oncològic del Vallès(Consorci Sanitari de Terrassa, Hospital General de Catalunya i Consorci Parc Taulí)

* Servicio de Radioterapia. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Introducción

Alrededor de 33,730 personas desarrollan adenocarcinoma de páncreas cada año en los Estados Unidos y casi todos fallecen de la enfermedad. La cirugía ofrece la única posibilidad de control a largo plazo. Sin embargo, sólo un 15 a 20% de pacientes tienen enfermedad resecable al diagnóstico. Aproximadamente 40% tienen enfermedad metastásica y otro 30 a 40% tienen tumores localmente avanzados irresecables. Típicamente estos pacientes tienen tumor adherido o que invade las estructuras adyacentes, particularmente el tronco celiaco y la vasculatura mesentérica superior (T4 o E III). La supervivencia mediana es de 8 a 12 meses en pacientes con enfermedad localmente avanzada y menos para aquellos con enfermedad metastásica al diagnóstico.

El tratamiento óptimo para el cáncer de páncreas localmente avanzado irresecable es controversial. Las opciones terapéuticas incluyen radioterapia sola, quimioterapia sola, y radioquimioterapia combinada con o sin cirugía.

Criterios de irresecabilidad.

La valoración de la resecabilidad, está basada en la tomografía helicoidal preoperatoria y menos comúnmente al momento de la laparotomía. Otras modalidades de imagen, incluyendo MRI, ultrasonido endoscópico, así como la laparoscopia, pueden ser necesarias en algunas circunstancias.

Como regla general, un cáncer de páncreas es considerado categóricamente no resecable si presenta uno de los siguientes criterios (2):

- 1.- Invasión extra pancreática, incluyendo invasión extensa de los linfáticos peri pancreáticos, afectación ganglionar más allá de los peri pancreáticos, y/o metástasis a distancia.
- 2.- Afectación (más de la mitad de la circunferencia del vaso) u oclusión que la vena mesentérica superior o de la confluencia de la vena mesentérica superior y la vena porta. Algunos centros están revisando estos criterios ya que han demostrado la posibilidad de una reconstrucción de la de mesentérica superior. (3).
- 3.- Invasión directa de la arteria mesentérica superior, de la vena cava inferior, aorta, tronco celiaco, definida como la ausencia de plano graso entre el tumor y a estas estructuras en el TAC.

Borderline resecables:

Algunos casos son considerados borderline resecables, aunque la definición es variable (4,5). Algunos reservan el término borderline resecables para aquellos casos donde hay (menos del la mitad del la circunferencia) afectación focal de las arterias viscerales o un segmento corto de oclusión del la vena mesentérica superior o de la confluencia de la vena mesentérica superior y la vena porta. (4, 6,7).

La NCCN considera los siguientes criterios de carcinoma borderline resecable, más que enfermedad claramente no resecable (5):

- 1.- Para tumores de la cabeza o el cuerpo:
 - a.-Afectación severa unilateral o bilateral de la vena mesentérica superior o porta.
 - b.- Menos de la mitad de la circunferencia (180 grados) de contacto en la arteria mesentérica superior.
 - c.- Compresión o invasión de la arteria hepática si puede ser reconstruida.
 - d.- Oclusión en un segmento corto de la vena mesentérica superior, si existe un segmento adecuado por encima y por debajo de la afectación tumoral, que permita una resección y reconstrucción venosa.

- 2.- Para los tumores de la cola:

Menos de 180 grados de invasión de la arteria mesentérica superior o del tronco celiaco.

Radioterapia externa exclusiva.

Los tumores localmente avanzados pueden ser incluidos en los campos de radioterapia externa. Sin embargo, en muchos casos, la RT externa sola no ofrece paliación óptima o control tumoral; los fallos locales son tan altos como un 72% [8]. Estos resultados tan desesperanzadores han impulsado esfuerzos para mejorar los resultados mediante la administración concomitante de fármacos radio sensibilizantes, incluyendo 5-fluoracilo (5-FU), Gemcitabina, y más recientemente Paclitaxel.

Quimioradioterapia concomitantes.

Tal como se ha visto en una variedad de tumores del tracto gastro-intestinal, la adición de quimioterapia concomitante a la RT externa mejora los resultados, comparados con RT sola en pacientes con tumores localmente avanzados. Desde el punto de vista de la paliación de los síntomas, el dolor relacionado con el cáncer es disminuido en un 35 a 65% de los pacientes, y la caquexia y los síntomas obstructivos también pueden mejorar. Sin embargo, el beneficio de la supervivencia de la quimioradioterapia comparado con la RT sola es modesto, y el control local continúa siendo un problema.

Quimioradioterapia con 5-FU:

Muchos estudios han valorado la combinación de 5-FU y RT externa, que es sinérgica en otros tumores del tracto gastro-intestinal. Mientras la mayoría han comparado quimioradioterapia versus RT sola, el brazo control en pocos estudios fueron cuidados paliativos o quimioterapia sola.

Ensayos iniciales versus RT exclusiva. Dos estudios randomizados antiguos comparando directamente RT externa con/sin quimioterapia 5-FU, llegan a resultados opuestos:

El ensayo del Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) randomiza 106 pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado para recibir RT externa sola (60 Gy) vs. RT externa (tanto 40 o 60 Gy) concomitante a 5-FU en bolus [9,10]. El reclutamiento del brazo de RT sola fue suspendido cuando un análisis interino demostró claramente la superioridad de la mediana del tiempo hasta la progresión y la supervivencia global en los dos grupos de tratamiento combinado. La supervivencia a 1 año fue del 11% para RT sola, comparada con 38 y 36% para 40 Gy y 60 Gy más 5-FU, respectivamente.

Después de un reclutamiento adicional de 88 pacientes en los brazos de tratamiento combinado, hubo una tendencia hacia una mejor supervivencia con 60 Gy más 5-FU, pero la diferencia en el tiempo hasta la progresión y la supervivencia global no fue estadísticamente significativa cuando se comparó con el brazo de 40 Gy más 5-FU.

Basados en la amplia experiencia de otros tumores gastrointestinales tales como el de recto, el 5-FU en infusión continua más que en bolus ha llegado a ser la forma más comúnmente utilizada de radio sensibilización.

5-FU en infusión continua fue usado en un ensayo del ECOG que randomiza 114 pacientes entre radioterapia sola (59,4 Gy) o con 5-FU concomitante (1000 mg/m² día, los días 2 a 5 y 28 a 31) más Mitomicina (10 mg/m² el día 2) (11). En contraste con el ensayo GITSG, la adición de quimioterapia a la radioterapia aumenta la toxicidad sin proporcionar ningún beneficio en términos de tasa de respuestas (9 versus 6 %), mediana de supervivencia libre de enfermedad (5 versus 5,1 meses) o supervivencia global (7,1 versus 8,4 meses, respectivamente). El método de administración del 5-FU (dosis altas intermitentes, a diferencia de la infusión continua a dosis bajas tales como 200 mg/m² durante la radioterapia externa) así como la inclusión de Mitomicina C puede haber contribuido a los resultados relativamente pobres en el brazo experimental.

Un análisis conjunto de estos dos ensayos concluye que la supervivencia con quimioradioterapia fue significativamente mejor en relación a la radioterapia sola (HR 0.69, 95% CI 0.51 a 0.94) (12).

Análisis retrospectivo de Medicare/SEER. El beneficio de la quimioradioterapia comparada con la radioterapia sola fue posteriormente avalada por series retrospectivas de 1700 pacientes con enfermedad localmente avanzada, derivados de la base de datos Medicare/SEER (13). Cuarenta y cuatro por ciento de los pacientes recibieron alguna forma de tratamiento, y la duración de la media de supervivencia ajustada para los pacientes con quimioradioterapia, radioterapia sola, quimioterapia sola, y no tratamiento fueron 47, 29, 27, y 15 semanas, respectivamente. Aunque no derivados de un ensayo randomizado, estos datos avalan la perspectiva de que la quimioradioterapia proporciona beneficio sobre otra modalidad de tratamiento sola; y, que el tratamiento es mejor que los cuidados paliativos.

Los autores realizan un análisis estadístico sofisticado usando métodos de scores de propensión para minimizar el impacto del sesgo de selección. Sin embargo, la posibilidad de que pacientes que son considerados buenos candidatos para quimioradioterapia pueden sobrevivir más tiempo debido a otros factores no mensurables, solamente pueden ser excluidos en un ensayo randomizado.

Versus cuidados paliativos exclusivamente. El relativamente modesto beneficio del tratamiento, también cuestiona si la quimioterapia y radioterapia externa combinadas son mejores que el cuidado paliativo exclusivo. Con el objetivo de aclarar este punto, investigadores japoneses conducen un pequeño estudio en el cual 31 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado irresecable fueron randomizados a radioterapia externa (50,4 Gy en 28 fracciones) con 5-FU concomitante versus no quimioradioterapia (14). A pesar del pequeño número de pacientes,

el tratamiento fue asociado con una mejor supervivencia mediana estadísticamente significativa (13,2 versus 6,4 meses), supervivencia a un año (53 versus 0 %), Karnofsky score promedio mensual (77,1 versus 65,5), y el número de días en el hospital por mes de supervivencia (12,3 versus 19,0 días). El brazo de tratamiento en este ensayo refleja el método más frecuentemente usado de administración concomitante de 5-FU.

Capecitabine como sustituto del 5-FU en infusión continua.

Como se ha visto previamente, largamente basados en la experiencia de otros tumores del tracto gastrointestinal tales como el recto, el 5-FU en infusión continua más que en bolus ha llegado a ser el método usado más comúnmente para la radiosensibilización. Datos acumulados apoyan la creencia de que la capecitabina oral puede con seguridad reemplazar a la infusión continua de 5-FU como radio sensibilizador en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado (15-17)].

Sin embargo, ensayos randomizados comparando este esquema con el estándar 5-FU no han sido investigados.

Quimioradioterapia con Gemcitabina.

La observación de que la Gemcitabina tiene potentes efectos radio sensibilizadores, conjuntamente con su demostración de beneficio clínico en cáncer de páncreas metastásico, sustenta la base para la investigación de su uso en pacientes con cáncer localmente avanzado (18).

Una variedad de esquemas y dosis de tratamiento con gemcitabina han sido estudiados, limitando la comparación de los resultados entre los estudios publicados.

En los estudios iniciales, la combinación de Gemcitabina con radioterapia externa fue inesperadamente tóxica a relativamente bajas dosis (19-21). Esto fue atribuido, al menos en parte, a los campos de radioterapia relativamente grandes.

En base a estos resultados, el CALGB conduce un estudio fase 2 con dosis bajas dos veces por semana de Gemcitabina (40 mg/m² dos veces por semana) más radioterapia concomitante (50,4 Gy) en 43 pacientes con cáncer no metastásico localmente irresecable (22). El tratamiento fue relativamente tóxico: con toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 60%, toxicidad gastrointestinal grado 3 o 4 en el 42%, y una muerte atribuida a sepsis, relacionada con el tratamiento. Aunque la mediana de supervivencia global fueron unos decepcionantes 8,2 meses, dos pacientes están vivos a 35 y 41 meses post tratamiento.

Perfiles tóxicos más favorables han sido reportados en otros estudios fase 2 usando dosis altas de Gemcitabina, administradas una o dos veces por semana con campos de radioterapia más ajustados (23-26). Como ejemplo, un estudio prospectivo fase 2 conducido en Italia ha investigado Gemcitabina semanal (100 mg/m² en 24 horas) más radioterapia

conformada 3D concomitante (50,4 Gy), seguida por cinco ciclos de dosis estándar de Gemcitabina sola en 40 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado (26). Toxicidad aguda grado 3 a 4 fue observada en 21 (53%), pero la supervivencia mediana fue de 15,5 meses, y el 25% están vivos a los dos años.

Una estrategia alternativa está siendo analizada por otros investigadores utilizando dosis estándar de Gemcitabina (1000 mg/m² semanal) más radioterapia con campos pequeños (27-29). Los resultados iniciales son esperanzadores, particularmente en el contexto de enfermedad localmente avanzada potencialmente resecable.

Gemcitabina versus 5-FU. Estos pequeños ensayos no han clarificado que agente (Gemcitabina versus 5-FU) es el óptimo para usar concomitantemente con radioterapia, en pacientes con enfermedad localmente avanzada. Este punto fue investigado en una serie retrospectiva del MDACC, que compara los resultados de 53 pacientes con carcinoma localmente avanzado que recibieron Gemcitabina (250 a 500 mg/m² semanal) concomitante a relativamente dosis bajas de radioterapia externa (30 Gy en 10 fracciones), con 61 pacientes recibiendo de manera similar 5-FU en infusión continua (200 a 300 mg/m² día) concomitante a las mismas dosis de radioterapia externa (30). La toxicidad aguda relacionada con el tratamiento fue más común en los pacientes tratados con Gemcitabina (23 versus 2%), y las tasas de progresión local (62 versus 61 %), metástasis a distancia (55 versus 47%), supervivencia a un año (42 versus 28%), supervivencia mediana (11 versus 9 meses) no fueron significativamente diferentes.

El único estudio randomizado que directamente compara ambos esquemas, aleatoriamente asigna 34 pacientes con enfermedad localmente avanzada a quimioradioterapia con Gemcitabina (Gemcitabina 600 mg/m² semanal por 6 semanas más radioterapia externa conformada 3D 50,4 a 61,2 Gy) o bolus de 5-FU (5-FU 500 mg/m² diarios por tres días cada dos semanas por 6 semanas, más el mismo esquema de radioterapia) (31). No hubo diferencias significativas en la toxicidad entre los dos grupos. Los pacientes que recibieron Gemcitabina lograron significativamente mejor control del dolor (39 versus 6%), y también tuvieron una mediana de supervivencia significativamente mayor (14,5 versus 6,7 meses). El pequeño tamaño de la muestra en este estudio y el esquema no convencional de administración de 5-FU hacen difícil interpretar las diferencias en los resultados.

Así, existe pequeña evidencia para apoyar mejores resultados en pacientes que reciben quimioradioterapia para enfermedad localmente avanzada con Gemcitabina concomitante, comparada con la infusión continua de 5-FU (el esquema habitual) (30). Una revisión sistemática del 2009

concluye que el 5-FU es todavía la quimioterapia de referencia para usar concomitantemente a la radioterapia (32).

Combinación de Gemcitabina y 5-FU. El ECOG puso en marcha un ensayo en el cual 5-FU, Gemcitabina y radioterapia fueron combinadas en el tratamiento de la enfermedad localmente irresecable, sin embargo, un exceso de toxicidad forzó a un cierre prematuro del ensayo cuando solamente habían sido tratados siete pacientes (33). Por otro lado, en un reporte preliminar de un posterior ensayo fase 2 de este esquema conducido por el CALGB sugiere toxicidad aceptable y una supervivencia mediana de 11,4 meses (34). Experiencia futura con este esquema es necesaria.

Paclitaxel mas radioterapia externa.

El Paclitaxel es un potente radio sensibilizador y puede ser de particular beneficio en muchos de los tumores pancreáticos que albergan la mutación del p53 (35,36). La experiencia con este esquema es limitada pero prometedora.

En un reporte inicial, 11 de 42 pacientes con enfermedad localmente avanzada que fueron tratados con Paclitaxel 50 mg/m² por semana y radioterapia externa concomitante (50,4 Gy), obtuvieron una respuesta parcial (35). Catorce pacientes con enfermedad inicialmente irresecable fueron sometidos a re-exploración quirúrgica y cuatro pudieron ser completamente resecados.

Un estudio posterior de la RTOG aplica el mismo régimen a 122 pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable, en 109 de estos fue valorada la respuesta (37). Hubieron siete respuestas clínicas completas y 28 respuestas parciales (tasa de respuesta global 32%), mediana de supervivencia de 11,2 meses. La quimioradioterapia presento una reacción de hipersensibilidad grado 3 o 4 en 7, mielosupresión en 16, y un paciente tuvo una neutropenia infecciosa mortal. Un estudio posterior de RTOG usando Paclitaxel y radioterapia externa combinada a Gemcitabina concomitante está ahora en curso.

Ensayos comparando quimioterapia versus quimioradioterapia.

Pocos ensayos han comparado directamente la quimioradioterapia con la quimioterapia sola (sea 5-FU o Gemcitabina), ninguno de ellos proporcionan una respuesta definitiva de cuál de los esquemas es mejor.

Tabla 1. Estudios randomizados fase III de quimioradioterapia en cáncer de páncreas localmente avanzado.

Autor	No. de Pacientes	Tratamiento	Mediana de SV (meses)
Mayo Mörtel 1969	32	35-40 Gy	6.3
	32	35-40 Gy + 5-FU	10.4
GITSG 1981	83	40 Gy split + 5-FU	9.6
	86	60 Gy split + 5-FU	9.2
	25	60 Gy split	5.2
GITSG 1988	24	54 Gy + Secuencial SMF	10.5
	24	SMF	8.0
GITSG 1985	73	60 Gy split + 5-FU	8.4
	72	60 Gy split + Adriamicina	7.5
ECOG Klaassen, 1985	47	40 Gy + 5-FU	8.3
	44	5-FU	8.2
GERCOR Huguet 2005	56	55 Gy + 5-FU+ FOLFUGEM, GEMOX	15.0
	72	FOLFUGEM, GEMOX	11.7
FFCD-SFRO Chauffert 2006	59	60 Gy + 5-FU/CDDP	9.1
	60	GZB	14.0
ECOG 4201 Loehrer 2008	34	50.4 Gy + GZB	11.0
	35	GZB	9.2

Quimioterapia con 5-FU. Tres ensayos comparando quimioradioterapia con quimioterapia 5-FU conducidos en los 80s llegan a conclusiones opuestas (tabla 1):

En un estudio inicial del ECOG, la quimioradioterapia con 5-FU tuvo eficacia similar al 5-FU sólo, en pacientes con enfermedad localmente avanzada (42). Este estudio fue criticado por usar dosis sub óptimas de radioterapia (40 Gy).

De igual manera, un pequeño ensayo (15 pacientes por brazo) con quimioradioterapia con 5-FU (RT 46 Gy) seguida de 5-FU más Metil-CCNU versus 5-FU mas Metil-CCNU sola, fallaron en demostrar beneficio en la supervivencia con la adición de quimioradioterapia a la quimioterapia (43).

Beneficio en la supervivencia para el tratamiento combinado comparado con la quimioterapia sola 5-FU fue demostrado en un estudio del GITSG, 43 pacientes con enfermedad localmente avanzada fueron randomizados entre radioterapia externa con bolus de 5-FU seguido de quimioterapia con SMF (Estreptozocina, Mitomicina y 5-FU) versus SMF sola (44). El beneficio de supervivencia (mediana 42 versus 32 semanas) fue modesto, pero estadísticamente significativo. El régimen de SMF ha desaparecido en la actualidad del arsenal terapéutico de la enfermedad avanzada.

Quimioterapia con Gemcitabina. En contraste con aquellos resultados, beneficio en la supervivencia no pudo ser demostrado por la quimioradioterapia seguida de Gemcitabina comparada con Gemcitabina sola en el ensayo francés FFCD-SFRO

(45). El brazo de Quimioradioterapia consistió en radioterapia externa (60 Gy en 30 fracciones) más 5-FU concomitante (300 mg/m² en 24 horas cinco días por semana) y cisplatino (20 mg/m² los días uno a cinco durante las semanas uno y 5) seguida de Gemcitabina (1000 mg/m² semanal, por tres de cada cuatro semanas) hasta la progresión. El grupo de quimioterapia sola recibió Gemcitabina (1000 mg/m² semanal, por 7 de las primeras ocho semanas, entonces por tres de cada cuatro semanas), también hasta la progresión.

El ensayo fue parado a causa del pobre reclutamiento después de 109 de los 176 pacientes planeados. Con una mediana de seguimiento de 31 meses, el grupo que recibió Gemcitabina sola tuvo una supervivencia a un año significativamente mejor (53 versus 32%) y una supervivencia mediana (13 versus 8,6 meses), así como también significativamente menos toxicidad relacionada con el tratamiento (particularmente hematológica).

La interpretación de estos resultados está limitada por la relativamente alta dosis de radioterapia (60 Gy comparada con la más usada 54 Gy en el contexto de la enfermedad localmente avanzada) y la probable contribución del Cisplatino en la toxicidad. Así, este ensayo debería ser interpretado como que la radioterapia con 60 Gy y quimioterapia concomitante con 5-FU y cisplatino parece ser inferior a Gemcitabina sola; pero esto no demuestra que la Gemcitabina sola es superior a todos los tipos de quimioradioterapia con 5-FU o Gemcitabina concomitantes.

Un estudio randomizado del ECOG (ECOG 4201) de Gemcitabina con o sin radioterapia externa (50,4 Gy in 28 fracciones) en pacientes con enfermedad localizada irresecable fue prematuramente terminado a causa de que pobre reclutamiento. Un reporte preliminar de los 74 pacientes reclutados fue presentado en ASCO 2008 (46). Hubo una mejoría de la supervivencia mediana estadísticamente significativa con quimioradioterapia (11 versus 9,2 meses) pero también una significativa mayor tasa de toxicidad grado 4 (41 versus 6%).

Meta-análisis.

Dos meta análisis separados de ensayos comparando quimioradioterapia (con o sin quimioterapia subsiguiente) versus quimioterapia sola, concluyen que no hubo beneficio en la supervivencia (pero si mayor toxicidad) para la quimioradioterapia comparada con la quimioterapia sola (12, 32). Sin embargo, la obvia heterogeneidad en los ensayos en términos de régimen de quimioterapia y dosis de radioterapia, así como el pequeño tamaño de la muestra, limita la validez de estas conclusiones.

Quimioterapia seguida de Quimioradioterapia.

Una nueva estrategia propuesta, para limitar el uso de la quimioradioterapia a aquellos que se podrían beneficiar mayormente de su uso, incluye tratamiento inicial con quimioterapia basada en Gemcitabina seguida de quimioradioterapia en aquellos sin evidencia de progresión de la enfermedad. Ensayos randomizados no han sido realizados para comparar este esquema con quimioradioterapia o quimioterapia sola, pero datos de al menos dos series retrospectivas sugieren

que el período inicial de quimioterapia puede permitir la selección de aquellos pacientes que derivarían en beneficio con la quimiorradioterapia.

Experiencia del GERCOR. Esta estrategia fue evaluada en una serie retrospectiva de 181 pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable pero no metastásica, los cuales han sido tratados con quimioterapia sola con Gemcitabina como parte de los ensayos fase 2 y 3 conducidos por el GERCOR (47). En cada protocolo, la quimioterapia fue inicialmente administrada por tres meses, y la decisión de continuar esta o administrar quimiorradioterapia (55 Gy radioterapia externa con 5-FU concomitante en infusión continua) fue dejada a discreción de los investigadores. Entre los 128 pacientes que no progresaron después de los tres meses de quimioterapia y que mantuvieron un adecuado performance status, 72 recibieron quimiorradioterapia mientras que 56 continuaron con quimioterapia. Cuando los dos grupos fueron comparados, la quimiorradioterapia fue asociada con un significativo aumento en las supervivencia media libre de enfermedad (10,8 versus 7,4 meses con quimioterapia) y una supervivencia global (15 versus 11,7 meses). Estos datos sugieren que la quimiorradioterapia podría mejorar la supervivencia relativa versus la quimioterapia sola después de un período inicial de control de la enfermedad con quimioterapia. Otra interpretación es que esta quimioterapia inicial permite la selección de los pacientes que no tienen micro metástasis ocultas, así limitando la radioterapia a aquellos que se pueden beneficiar de una mejoría en el control local.

Experiencia del M. D. Anderson. Resultados similares fueron encontrados en un análisis de 323 pacientes consecutivos con enfermedad localmente avanzada tratados en el MDACC, 76 de los cuales recibieron una mediana de 2,5 meses de quimioterapia con Gemcitabina previos a la quimiorradioterapia (48). La mediana de la supervivencia global fue significativamente mayor en aquellos que recibieron un período inicial de quimioterapia previos a la quimiorradioterapia (11,9 versus 8,5 meses), así como supervivencia libre de enfermedad (6,4 versus 4,2 meses) y la mediana de supervivencia libre de progresión local y a distancia.

Sumario.

Tomados en conjunto, estos datos avalan el uso de un período inicial de quimioterapia previo a la quimiorradioterapia en pacientes con enfermedad localmente avanzada (32). Valoración prospectiva de esta estrategia de tratamiento es necesaria para validar el beneficio de este esquema; tal ensayo esta en marcha en este momento en Europa (GECOR LAP-07).

Radioterapia esterotáxica (SBRT).

La SBRT es capaz de deliberar con precisión altas dosis de radiación a volúmenes tumorales pequeños. El Cyber Knife es un ejemplo de tecnología SBRT que usa rastreo de marcadores fiduciales en tiempo real para integrar los movimientos del órgano en un tratamiento.

La SBRT ha sido explorada en un limitado número de estudios clínicos como un tratamiento alternativo a la radioterapia externa fraccionada con quimioterapia

concomitante en el manejo de la enfermedad localmente avanzada. Sin embargo, el posible beneficio de la SBRT permanece incierto, ya que no está claro que la supervivencia mediana sea mejor que aquella obtenida con otras formas de tratamiento, y la toxicidad parece ser peor (49-53).

Un ensayo de un solo hospital incluye 22 pacientes con enfermedad localmente avanzada no resecable, y fueron tratados con SBRT (45 Gy divididos en tres dosis de 15 Gy en cinco a diez días). La toxicidad aguda fue importante, con deterioro del performance status, náusea, e incremento del dolor a los 14 días. Cuatro pacientes desarrollaron mucositis gástrica severa o ulceración, y un paciente tuvo una perforación gástrica no fatal. Seis pacientes desarrollaron progresión local del tumor, la supervivencia mediana fue de sólo seis meses.

Otro estudio trató 77 pacientes (81 % localmente avanzados, incluyendo ocho tumores recurrentes, 19 % enfermedad metastásica) con Cyber Knife (fracción única de 25 Gy) (51). Algunos pacientes recibieron radioterapia previa o quimioterapia. La supervivencia global a 6 y 12 meses fueron 56 y 21 %. La tasa de toxicidad tardía a los 12 meses (principalmente ulceración del trato gastro intestinal) fue 25%.

La tasa bruta de toxicidad tardía de la mucosa fue aún más alta (44%) en un segundo ensayo prospectivo de esta misma institución, de los 16 pacientes que fueron tratados con una fracción única de SBRT (25 Gy) usando Cyber knife entre el ciclo uno y dos de Gemcitabina (52).

La supervivencia mediana reportada en estos estudios (6 a 7 meses) no se comparan favorablemente con las supervivencias medianas vistas en los ensayos fase 3 modernos de quimioterapia sola o quimioradioterapia con fraccionamiento convencional en pacientes con enfermedad localmente avanzada (10 meses o más)(53).

Además, la SBRT está también asociada con una toxicidad local importante. Como resultado de esto, el uso de la SBRT fuera de un ensayo clínico no puede ser recomendada en la actualidad.

Papel de la Cirugía y manejo de la enfermedad borderline resecable.

La afectación (más de la mitad de la circunferencia del paso) de los vasos mesentéricos, tronco celiaco o vena porta u oclusión de la vena mesentérica superior o de la vena porta representan una clara indicación de no resecabilidad. En tal caso, el papel de la cirugía después de una buena respuesta a una quimioterapia y/o quimioradioterapia iniciales, es incierta. El interés en aplicar los principios de neoadyuvancia como terapia de inducción en tales pacientes provienen de su pobre pronóstico (supervivencia mediana de 10 a 12 meses) y a la potencial supervivencia a largo plazo si la enfermedad puede ser resecada.

Mientras que es razonable evaluar tales pacientes con una probable resecabilidad después de quimioradioterapia, la frecuencia con la cual los resultados culminan en una resección completa es baja (6, 23,54-58). Además, la supervivencia a largo plazo parece ser muy rara estas circunstancias, mayoritariamente debido al

desarrollo de enfermedad metastásica (59).

Así, la terapia de inducción no es todavía un manejo estándar para el tratamiento de pacientes con enfermedad localmente avanzado, categóricamente clasificados como no resecables. Cuando sea posible, a estos pacientes se les debe ofrecer tratamiento en el contexto de un ensayo clínico.

El manejo neoadyuvante en pacientes con carcinoma de páncreas potencialmente resecable será discutido más adelante.

Por otro lado, el tratamiento neoadyuvante es una opción para los pacientes con tumores borderline resecables, la definición de los cuales es variable. En algunos centros, estos pacientes son tratados con exploración quirúrgica y resección del inicio, si es técnicamente posible. Sin embargo, en otros centros, tales pacientes son tratados inicialmente con quimioterapia, quimioradioterapia o las dos seguidas de un re estadaje y una revaloración quirúrgica. Los datos disponibles de pacientes con enfermedad borderline resecable tratados con terapia neoadyuvante son escasos y consisten principalmente en pequeñas series de estudios uní céntricos (4, 6, 7, 23, 30,54-58,60-63). Los más grandes son descritos en detalle:

Un estudio del MDACC incluyó 160 pacientes que fueron clasificados como borderline resecables por contacto del tumor con las arterias viscerales u oclusión de un segmento corto de la vena mesentérica superior, hallazgos sugestivos pero no diagnósticos de enfermedad metastásica o un performance status marginal (4). De estos, 125 completaron tratamiento neoadyuvante (quimioterapia de inducción en 82; quimioradioterapia en 117) y fueron reevaluados. Ochenta y dos tuvieron tumores potencialmente operables, de los cuales 79 fueron operados; 66 fueron resecados, 62 con márgenes microscópicamente negativos (38% de la cohorte inicial). Con un seguimiento mediano de 27 meses, la supervivencia mediana para las cortes de no resecables y resecables fueron 13 y 40 meses, respectivamente. Entre los 66 pacientes que completaron todo el tratamiento, la supervivencia a cinco años fue del 36%, y 27 pacientes permanecen libres de progresión de la enfermedad en el último seguimiento.

En otro análisis centrado en la factibilidad de una resección posterior en un grupo de 67 pacientes con enfermedad localmente avanzada no metastásica (18 catalogados como borderline resecables) que fueron tratados con una variedad de regímenes, todos los cuales incluyeron Gemcitabina concomitante a radioterapia externa (23). Diecisiete fueron sometidos a exploración quirúrgica post tratamiento, en nueve de los cuales (13% de los 67 originales) se pudo realizar una resección tipo Kausch-Whipple, 6 con márgenes negativos. La supervivencia mediana de los 58 pacientes no resecables fue 11, 9 meses versus 17,6 meses en los pacientes resecados.

En un estudio alemán prospectivo, 47 pacientes con enfermedad localmente no resecable (principalmente por afectación vascular) recibieron quimioradioterapia con Gemcitabina y Cisplatino seguidas de dos ciclos de quimioterapia sola (60). De los 27 pacientes que fueron catalogados como resecables después de

quimioradioterapia, 25 fueron explorados, y 13 tuvieron una resección completa con márgenes negativos. La supervivencia mediana fue de 10,7 meses para todos los pacientes y 24,2 para aquellos que recibieron resección completa.

Estos resultados sugieren que en algunos casos donde la resecabilidad es borderline por afectación vascular, la quimioterapia de inducción mas la quimioradioterapia, son factibles y pueden contribuir a una resección completa y a una supervivencia a largo plazo. Sin embargo, si este manejo es superior a la cirugía de inicio seguida de tratamiento adyuvante no está clara.

Papel de la Radioterapia Intra Operatoria (IORT).

La radioterapia intraoperatoria (IORT) permite administrar dosis altas de radioterapia directamente en áreas de afectación por el tumor sin la morbilidad asociada de la irradiación de los tejidos sanos adyacentes, en particular el intestino delgado. Algunas publicaciones de centros hospitalarios y grupos cooperativos han explorado la IORT, por lo general en conjunto con quimioradioterapia pre operatoria (6,64-68). Tomados en conjunto los datos disponibles sugieren que mientras las tasas de control local pueden ser altas con IORT comparadas con radioterapia externa sola, este beneficio es contrarrestado por el rápido desarrollo de enfermedad metastásica en la mayoría de los estudios, y no está claro que la IORT contribuya a supervivencias mayores. El beneficio de la IORT ha sido marginal o ausente en otras publicaciones (6).

Una revisión sistemática de la IORT en el tratamiento del cáncer de páncreas incluyó 14 publicaciones entre 1995 y 2007 (la mayoría series de casos, no ensayos randomizados) incluyendo pacientes tanto con enfermedad localizada resecable o localmente avanzada (69). Los autores concluyen que mientras el uso de la IORT puede estar asociada a una ligera (estadísticamente no significativa) mejoría en la supervivencia mediana de los pacientes con enfermedad localizada, potencialmente resecable, ningún beneficio pudo ser observado en enfermedad localmente avanzada. Los estudios publicados no mencionan aspectos de la calidad de vida.

Al momento, en ausencia de ensayos randomizados que demuestren beneficio, la IORT no puede ser considerada un tratamiento estándar, y desde estar reservada para los pacientes que son enrolados en ensayos clínicos.

Paliación de los síntomas.

Aunque la quimioradioterapia puede frecuentemente aliviar el dolor y puede controlar los síntomas obstructivos, un tratamiento específico puede ser necesario para aliviar la ictericia obstructiva, la obstrucción gástrica, y el dolor no controlado.

Ictericia obstructiva.

Ensayos randomizados han demostrado que los stents colocados endoscópicamente son tan efectivos como los by-pass quirúrgicos aliviando la ictericia obstructiva causada por el cáncer de páncreas, pero con menor morbilidad y tasas de mortalidad relacionadas con el procedimiento. La mayoría de pacientes ictericos pueden ser

manejados exitosamente con el uso de stents, y relativamente pocos requieren un by-pass quirúrgico bilio-entérico como procedimiento paliativo planificado.

Los stents pueden ser colocados percutáneamente o endoscópicamente. En un ensayo randomizado comparando estas dos técnicas en 75 pacientes con obstrucción maligna de la vía biliar, los tratados endoscópicamente tuvieron una tasa de efectividad mayor en la resolución de la ictericia (81 versus 61%) y una significativa más baja tasa de mortalidad a los 30 días (15 versus 33%) (70). Sin embargo, en algunos pacientes, especialmente aquellos que habían sido intervenidos quirúrgicamente, la colocación endoscópica del stent no fue posible, y el acceso percutáneo fue necesario para una paliación adecuada.

El stent endoscópico preferido para la paliación que es un stent metálico expansible, que es superior a los stents plásticos en términos de paliación a largo plazo. Los stents metálicos deben ser usados únicamente cuando la posibilidad de una resección quirúrgica ha sido excluida. Los stents plásticos (fabricados con polietileno) están disponibles y pueden ser removidos, pero tienen la desventaja de requerir un cambio frecuente (cada tres meses).

Los stents metálicos sin embargo pueden no proporcionar una paliación permanente. La oclusión del stent se desarrolla en 7 a 42% de los pacientes, siendo la causa más frecuente el crecimiento tumoral intraluminal. La cobertura de la red metálica con una capa de poliuretano puede reducir la tasa de oclusiones, aunque estudios examinando este posible beneficio han dado resultados dispares. Un posible beneficio de los stents metálicos recubiertos comparados con los no recubiertos es que pueden ser más fácilmente removidos.

Los stents ocluidos son por lo general mejor tratados por la inserción endoscópica de un segundo stent metálico o un stent plástico.

Obstrucción gástrica.

La obstrucción gastroduodenal causada por el cáncer de páncreas puede ser manejada con gastro-yeyunostomía, aunque experiencia con stents metálicos expansibles colocados endoscópicamente va aumentando. Los pacientes que tienen tanto obstrucción gástrica como de la vía biliar son mejor tratados mediante un by-pass quirúrgico.

Paliación del dolor.

La paliación del dolor causado por el carcinoma de páncreas puede ser generalmente logrado con tratamiento farmacológico. El bloqueo del plexo celiaco puede ser necesario para controlar el dolor en pacientes seleccionados y puede ser necesario un acceso quirúrgico o por vía percutánea guiada radiológicamente o por vía endosonografica.

Sumario y recomendaciones.

Aproximadamente el 40% de pacientes con cáncer de páncreas presentan enfermedad localmente avanzada, no resecable sin metástasis a distancia. El manejo óptimo de estos pacientes es controversial. Las opciones terapéuticas incluyen radioterapia sola, quimioradioterapia y quimioterapia sola.

Nosotros sugerimos una combinación de radioterapia externa más quimioterapia concomitante en infusión continua de 5-FU (200 mg/m² día) más que radioterapia o quimioterapia solas. Comparada con no tratamiento, la quimioradioterapia con 5-FU incrementa la supervivencia mediana de aproximadamente 10 a 13 meses, pero raramente resulta en supervivencia a largo plazo.

Nosotros sugerimos que la sustitución de infusión continua de 5-FU por Capecitabina en pacientes que no pueden llegar una bomba de forma ambulatoria, debe ser considerada.

Como alternativa, un esquema en incremento es el uso de Gemcitabina sola. Sin embargo, ya que no existe ensayo clínico que muestre que la Gemcitabina sola es superior a la quimioradioterapia con 5-FU, nosotros preferimos este esquema de quimioradioterapia. Otra estrategia de tratamiento es un período inicial de quimioterapia seguido de quimioradioterapia en aquellos pacientes que no progresan. Este esquema tiene la ventaja de separar a aquellos pacientes que rápidamente progresan en el hígado o en el peritoneo de ser sometidos a radioterapia.

Mientras que es razonable el re estadaje y la re evaluación de la resecabilidad después de quimioradioterapia, la frecuencia de una resección completa y supervivencia a largo plazo es baja para aquellos pacientes que inicialmente fueron clasificados como tumores irresecables.

Un intento inicial para lograr dowstaging con quimioterapia, quimioradioterapia, o una combinación de ellas, seguida de un re estadaje y exploración quirúrgica en los que responden, es un manejo razonable para aquellos pacientes que inicialmente fueron catalogados como borderline resecables. Siempre que sea posible, estos pacientes deberían ser recomendados incluidos los que en ensayos clínicos que investigue en nuevos tratamientos (5).

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106.
2. Czito BG, Willett CG, Clark JW, Fernandez Del Castillo C. Current perspectives on locally advanced pancreatic cancer. *Oncology (Huntingt)* 2000; 14:1535.
3. Bold RJ, Charnsangavej C, Cleary KR, et al. Major vascular resection as part of pancreaticoduodenectomy for cancer: Radiologic, intraoperative, and pathologic analysis. *J Gastrointest Surg* 1999; 3:233.
4. Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008; 206:833.
5. National Comprehensive Cancer Network guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed May 12, 2009).
6. Greer SE, Pipas JM, Sutton JE, et al. Effect of neoadjuvant therapy on local recurrence after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2008; 206:451.
7. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1035.
8. Roldan GE, Gunderson LL, Nagorney DM, et al. External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1988; 61:1110.
9. A multi-institutional comparative trial of radiation therapy alone and in combination with

- 5-fluorouracil for locally unresectable pancreatic carcinoma. The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1979; 189:205.
10. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, 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; 48:1705.
 11. Cohen SJ, Dobelbower R Jr, Lipsitz S, 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; 62:1345.
 12. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007; 96:1183.
 13. Krzyzanowska MK, Weeks JC, Earle CC. Treatment of locally advanced pancreatic cancer in the real world: population-based practices and effectiveness. *J Clin Oncol* 2003; 21:3409.
 14. Shintchi H, Takao S, Noma H, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:146.
 15. Saif MW, Eloubeidi MA, Russo S, et al. Phase I study of capecitabine with concomitant radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic cancer: expression analysis of genes related to outcome. *J Clin Oncol* 2005; 23:8679.
 16. Schneider BJ, Ben-Josef E, McGinn CJ, et al. Capecitabine and radiation therapy preceded and followed by combination chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1325.
 17. Vaishampayan UN, Ben-Josef E, Philip PA, et al. A single-institution experience with concurrent capecitabine and radiation therapy in gastrointestinal malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:675.
 18. Lawrence TS, Eisbruch A, Shewach DS. Gemcitabine-mediated radiosensitization. *Semin Oncol* 1997; 24:S7.
 19. Wolff RA, Evans DB, Gravel DM, et al. Phase I trial of gemcitabine combined with radiation for the treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7:2246.
 20. Blackstock AW, Bernard SA, Richards F, et al. Phase I trial of twice-weekly gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:2208.
 21. Joensuu TK, Kiviluoto T, Karkkainen P, et al. Phase I-II trial of twice-weekly gemcitabine and concomitant irradiation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:444.
 22. Blackstock AW, Tepper JE, Niedwiecki D, et al. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2003; 34:107.
 23. 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.
 24. Moore AM, Cardenes H, Johnson CS, et al. A phase II study of gemcitabine in combination with radiation therapy in patients with localized, unresectable, pancreatic cancer: a Hoosier Oncology Group study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22:339s.
 25. 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.
26. Mattiucci GC, Morganti AG, Valentini V, et al. External beam radiotherapy plus 24-hour continuous infusion of gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma: long-term results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; .
 27. McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I, et al. Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:4202.
 28. Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, et al. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:801.
 29. Talamonti MS, Small W Jr, Mulcahy WF, et al. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:150.
 30. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1293.
 31. Li CP, Chao Y, Chi KH, 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; 57:98.
 32. Huguet F, Girard N, Guerche CS, et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009; 27:2269.
 33. Talamonti MS, Catalano PJ, Vaughn DJ, et al. Eastern Cooperative Oncology Group Phase I trial of protracted venous infusion fluorouracil plus weekly gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with locally advanced pancreas cancer: a regimen with unexpected early toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18:3384.
 34. Mamon HJ, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al.. Preliminary Analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80003: A Phase II Trial of Gemcitabine, 5-Fluorouracil (5FU), and Radiation Therapy (RT) in Locally Advanced Non-Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:S13.
 35. Safran H, Moore T, Iannitti D, et al. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:1275.
 36. King TC, Estalilla OC, Safran H. Role of p53 and p16 gene alterations in determining response to concurrent paclitaxel and radiation in solid tumor. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9:4.
 37. 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.
 38. Louvet C, Labianca R, Hammel P, 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.
 39. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1430.
 40. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004; 22:3776.
 41. Moore M, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer

- Institute of Canada Clinical Trials Group (NCNC-CTG) (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:1s.
42. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. 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; 3:373.
 43. Hazel JJ, Thirlwell MP, Huggins M, et al. Multi-drug chemotherapy with and without radiation for carcinoma of the stomach and pancreas: a prospective randomized trial. *J Can Assoc Radiol* 1981; 32:164.
 44. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:751.
 45. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, 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 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008; 19:1592.
 46. Loehrer PJ Sr, Powell ME, Cardenes HR, et al. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201 (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26:214s.
 47. Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. 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.
 48. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007; 110:47.
 49. Koong AC, Christofferson E, Le QT, et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:320.
 50. Hoyer M, Roed H, Sengelov L, et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol* 2005; 76:48.
 51. Chang DT, Schellenberg D, Shen J, et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 2009; 115:665.
 52. Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, et al. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:678.
 53. Crane CH, Willett CG. Stereotactic radiotherapy for pancreatic cancer?. *Cancer* 2009; 115:468.
 54. Massucco P, Capussotti L, Magnino A, et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1201.
 55. Aristu J, Canon R, Pardo F, et al. Surgical resection after preoperative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2003; 26:30.
 56. Kim HJ, Czischke K, Brennan MF, Conlon KC. Does neoadjuvant chemoradiation downstage locally advanced pancreatic cancer?. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:763.
 57. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Stani SC, et al. Chemoradiotherapy as preoperative treatment in locally advanced unresectable pancreatic cancer patients: results of a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:285.
 58. Small W Jr, Berlin J, Freedman GM, et al. Full-dose gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with nonmetastatic pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:942.

59. Turrini O, Viret F, Moureau-Zabotto L, et al. Neoadjuvant chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for initially locally advanced head pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2009; .
60. Wilkowski R, Thoma M, Schauer R, et al. Effect of chemoradiotherapy with gemcitabine and cisplatin on locoregional control in patients with primary inoperable pancreatic cancer. *World J Surg* 2004; 28:1011.
61. Kamthan AG, Morris JC, Dalton J, et al. Combined modality therapy for stage II and stage III pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15:2920.
62. White RR, Hurwitz HI, Morse MA, et al. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:758.
63. Brown KM, Siripurapu V, Davidson M, et al. Chemoradiation followed by chemotherapy before resection for borderline pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 2008; 195:318.
64. Shipley WU, Wood WC, Tepper JE, et al. Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1984; 200:289.
65. Willett CG, Del Castillo CF, Shih HA, et al. Long-term results of intraoperative electron beam irradiation (IOERT) for patients with unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2005; 241:295.
66. Mohiuddin M, Regine WF, Stevens J, et al. Combined intraoperative radiation and perioperative chemotherapy for unresectable cancers of the pancreas. *J Clin Oncol* 1995; 13:2764.
67. Garton GR, Gunderson LL, Nagorney DM, et al. High-dose preoperative external beam and intraoperative irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:1153.
68. Reni M, Panucci MG, Ferreri AJ, et al. Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:651.
69. Ruano-Ravina A, Almazan Ortega R, Guedea, F. Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2008; 87:318.
70. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, et al. Randomized trial of endoscopic vs percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987; 2:57.

Capítulo 18

18 ASPECTOS TECNICOS DE LA IRRADIACION PANCREATICA.

Sebastià Sabater Martí*, Arnaldo Alvarado Astudillo†, Encarna Mur Restoy‡.

* Servicio de Radioterapia. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

† Servicio de Radioterapia. Capió Hospital General de Catalunya

‡ Servicio de Radioterapia. Institut Oncològic del Vallès(Consorci Sanitari de Terrassa, Hospital General de Catalunya i Consorci Parc Taulí)

La irradiación del páncreas precisa de una depurada técnica de tratamiento debido a su localización retroperitoneal y a las relaciones anatómicas que mantiene con diversos órganos del abdomen superior.

Tejidos dosis-limitantes

Los órganos dosis limitantes en la irradiación del abdomen superior son el intestino delgado, estómago, hígado, riñones y la médula espinal (tabla 1). . El duodeno se encuentra en especial riesgo debido a la proximidad con el páncreas y baja tolerancia a la irradiación.

La utilización de tratamientos fraccionados y una meticulosa planificación del tratamiento permitirán administrar dosis altas irradiación, aunque se deberá tener en cuenta el volumen de estos órganos limitantes, especialmente el intestino delgado y estómago, incluidos en las zonas de altas dosis. Con todo no debemos olvidar que debido a la actual baja supervivencia a largo plazo de los pacientes afectos de esta patología,

el número de los pacientes a riesgo de desarrollar toxicidad tardía será pequeño y por tanto el número de complicaciones clínicas también lo será.

Técnica y dosis de irradiación.

En la actualidad se han sustituido las clásicas técnicas 2D por técnicas 3D, basadas en TC e incluso con la fusión de imágenes metabólicas, que permiten un tratamiento más preciso junto con la utilización de haces no coplanares.

1. Consideraciones previas.

Es importante una valoración previa de la función hepática y renal; la valoración con un renograma isotópico renal será necesaria en aquellos casos en que un volumen importante de alguno de los dos riñones se encuentre incluido en la zona de altas dosis. En pacientes con cirugía previa el empleo de clips vasculares delimitando la extensión tumoral inicial facilitará el diseño de los volúmenes a irradiar. En las simulaciones clásicas 2D se precisaba el empleo de contraste yodado para la visualización de los riñones, asociándose además la administración de contraste oral para la visualización gástrica y del intestino delgado. Con la utilización de los sistemas planificación 3D, el contraste endovenoso facilitará la visualización vascular, y el uso de contraste oral mejorará la visualización gástrica e intestinal.

2.- Volúmenes de tratamiento y dosis.

El objetivo del tratamiento es la administración de una dosis final de 50.4 - 60 Gy tras una reducción del campo a irradiar a los 45-60 Gy, administrados a un fraccionamiento diario de 1.8-2 Gy.

El campo de irradiación inicial debe incluir el lecho tumoral, restos tumorales, y áreas ganglionares de drenaje. Toda la circunferencia del marco duodenal deberá incluirse completamente debido a que las lesiones de la cabeza pancreática pueden invadir su pared medial. Los tumores de la cabeza pancreática presentan como áreas ganglionares a riesgo de afectación tumoral: la pancreaticoduodenal, hilio hepático, tronco celiaco, y suprapancreática. El grupo ganglionar suprapancreático ya queda incluido con la irradiación del cuerpo pancreático con un margen de 3-5 cm. alrededor de la enfermedad macroscópica. El volumen de irradiación final incluirá la enfermedad residual o el lecho tumoral excluyendo en la medida de lo posible la mayor parte de volumen gástrico y asas intestinales. (Tabla 2).

En la irradiación de tumores del cuerpo pancreático el margen superior incluirá los vasos celíacos y el límite inferior los ganglios mesentéricos superiores y la 3ª porción duodenal. Los márgenes laterales deberán situarse 1.5-2 cm. más allá de la enfermedad macroscópica. El margen posterior permitirá la irradiación de los ganglios para-aórticos con unos márgenes adecuados. El margen anterior debe incluir los vasos mesentéricos superiores.

El riesgo de daño renal es pequeño si se limita a ≤ 18 Gy la mitad del volumen renal. En lesiones tumorales del cuerpo o cola puede ser necesario incluir hasta el 50% del riñón izquierdo en la zona de altas dosis, pero podrán preservarse al menos 2/3 partes del riñón derecho, ya que no está indicada la inclusión de la totalidad del marco duodenal.

El diseño de los volúmenes de irradiación postoperatoria se realizará en función de la extensión prequirúrgica, ubicación de los clips quirúrgicos y las áreas ganglionares que sea preciso irradiar.

En la irradiación concomitante con quimioterápicos se recomienda diseñar volúmenes más reducidos; y en la irradiación postoperatoria concomitante con Gencitabina se aconseja evitar irradiar la reconstrucción duodenal o yeyunal, además de no exceder de 850 cc el volumen de irradiación. El volumen de sobredosis incluirá los vasos mesentéricos superiores, el lecho tumoral y el tronco celiaco.

En tumores localmente avanzados asociada, especialmente con asociación de quimioterapia, puede obviarse la irradiación de las áreas linfáticas profilácticas al conducir a un incremento del volumen irradiado y secundariamente de la posible toxicidad asociada (1-2). La administración de dosis mayores a 60 Gy precisa la utilización de técnicas de control de la respiración que conlleven a una reducción del volumen irradiado (3).

Las restricciones dosimétricas usuales en la administración concomitante con quimioterápicos, se ofrecen en la tabla 3.

Intensificación de dosis.

La presencia de múltiples órganos dosis-limitante también impide una escalada de dosis con técnicas de irradiación convencionales

1.- Control de la movilidad de los órganos abdominales

Como paso inicial a la intensificación de dosis debe procederse a la cuantificación o control de la movilidad de los tumores pancreáticos y a la precisa delimitación anatómica de los volúmenes a irradiar. Con la disponibilidad de técnicas 4D con control respiratorio (“gating”) será posible incluir en la planificación del tratamiento información personalizada de la movilidad de los órganos.

Respecto a los volúmenes a irradiar Brunner (4) encontró una gran variabilidad en la localización anatómica de los vasos abdominales superiores, especialmente de la arteria mesentérica inferior, con la repercusión que conlleva en la planificación de los tratamientos radioterápicos. Esta situación puede conducir a un mayor volumen de irradiación, representando un conflicto respecto a las recomendaciones de utilizar volúmenes limitados en aquellos tratamientos en que se asocien quimioterápicos (≤ 850 cc con el uso de gencitabina concomitante).

Respecto a la movilidad pancreática y el control de la respiración, se ha observado que el mayor desplazamiento se produce a nivel cráneo-

caudal, con un desplazamiento de unos 10 mm. Feng (5) estudió, con cine-MRI, el efecto de la movilidad intrafraccional de los tumores pancreáticos en 17 pacientes respirando superficialmente. Cuantificó la movilidad de los márgenes tumorales; el desplazamiento máximo del margen superior e inferior fue de 20 mm (rango margen superior 13-42 mm, margen inferior 13-38 mm), anterior 8 mm (rango 3-13 mm), posterior 6 mm (3-9 mm), el desplazamiento lateral fue insignificante. Según sus datos para proporcionar un 99% de cobertura geométrica los márgenes necesarios serían 20 mm inferiormente, 10 mm anteriormente, 7 mm superiormente, y 4 mm posteriormente. Bussels (6) también analizó la influencia de la respiración, en 12 pacientes, con RM dinámica deduciendo los desplazamientos del movimiento del centro de gravedad tumoral en imágenes bidimensionales. Los mayores desplazamientos observados también se obtuvieron en dirección cráneo-caudal (23.7 ± 15.9 mm). Por su parte Jayachandran (7) Analizó la variación interfraccional en 5 pacientes tratados con IMRT y gating junto con control de posicionamiento con imágenes de kilovoltage de semillas fiduciales implantadas en el tumor o lecho tumoral. Una vez realizados los desplazamientos en relación con la anatomía ósea, los desplazamientos de las semillas fueron de 1.6 mm (rango 0-9 mm), 1,8 (rango 0-13 mm) y 4.1 mm (rango 0-19 mm) en dirección antero-posterior, izquierda-derecha y supero-inferior respectivamente. Tan solo en el 20% de sesiones no se precisó un desplazamiento una vez realizada alineación respecto a la anatomía ósea. El estudio de la movilidad de los tumores pancreáticos con CT multicorte de 256 detectores Mori (8) demostró como la respiración induce principalmente la movilidad de la parte abdominal anterior y además de un desplazamiento del aire intestinal, aunque este último no podía ser reproducido posteriormente. Además observó como el GTV sufría deformaciones en dirección inferior en su parte anterior resultado del movimiento respiratorio; esta deformación fue mayor en la cara anterior que en la cara posterior.

Aruga (9) propone realizar el CT en exhalación media, con rotaciones de 1 segundo, obteniendo 8-9 cortes en 15-20 segundos tras lo cual se repite el proceso entre 6-8 veces. Toda la adquisición se repite posteriormente en inhalación media con las mismas características. Con este método obtiene un desplazamiento del tumor entre 0.4-5.9 mm, 2.2-24.5 mm, 0.2-11.7 mm en sentido lateral, longitudinal y vertical respectivamente. Como método menos elaborado para disminuir la movilidad abdominal se ha propuesto el posicionamiento del paciente en decúbito prono. Aunque el tratamiento habitual de los pacientes se realiza en decúbito supino, posición que permite un mayor confort, Young (10) demostró como un posicionamiento de decúbito prono reduce en 3 mm los desplazamientos

de las distintas porciones pancreáticas respecto a un posicionamiento en supino.

También merece mención la modificación que las actuales técnicas de imagen están produciendo en el diseño de los GTV's, así Topkan (11) demostró una modificación en la delineación del GTV en 5 de 14 pacientes al utilizar PET-CT.

2.- Técnicas de intensificación de dosis.

Las técnicas que permiten administrar mayores dosis a los volúmenes diana, pueden corresponder a técnicas que ya están ampliamente disponibles como la radioterapia conformada y la radioterapia de intensidad modulada (IMRT); o a técnicas especiales restringidas a centros de referencia como la radioterapia intraoperatoria, braquiterapia intraoperatoria, radiocirugía estereotáctica o irradiación con partículas pesadas. Los resultados clínicos con estas técnicas poseen como característica común el tratarse de series con un número limitado de pacientes y la ausencia de estudios randomizados con lo que la valoración de los beneficios descritos deberán ser evaluados en sus justos términos.

Los resultados de la braquiterapia intraoperatoria o a la irradiación intraoperatoria han mejorado el control local y la supervivencia en pequeñas series (12). La radioterapia intraoperatoria se administra durante el mismo acto quirúrgico, y en una sola sesión, posibilita la preservación de los tejidos a riesgo, que son separados físicamente del campo de irradiación, a la vez que se administra una elevada dosis a la zona diana. Recientemente Ruano-Ravina (13) ha realizado una revisión sistemática de esta técnica de tratamiento concluyendo que su utilización junto con la cirugía no ofrece una gran efectividad, ya que hasta la actualidad los estudios no han demostrado unos resultados consistentes favoreciendo esta modalidad de tratamiento, sin un claro aumento de la supervivencia.

Otras técnicas usadas para poder aumentar la dosis en tumores suficientemente alejados de la mucosa gastrointestinal son la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o la radioterapia estereotáctica. Estas técnicas son capaces de administrar una dosis de irradiación de manera muy precisa, permitiendo una escalada de dosis hasta 63 Gy a nivel de la afectación arterial (que se encuentra alejada de la mucosa duodenal) (14). La IMRT que de manera extensa significa la producción de distribuciones de fluencia no homogéneas en relación con especificaciones dosimétricas y objetivos clínicos, con la ayuda de sistemas informáticos, ha permitido la obtención de distribuciones dosimétricas más conformadas que con las técnicas clásicas o de conformación 3D. Evidentemente estos tratamientos con intensidad modulada han sido comparados favorablemente frente a los producidos clásicamente (15).

Van der Geld (16) comparó las técnicas de radioterapia conformacional,

IMRT y con control de la respiración en 10 pacientes. La técnica de IMRT produjo, respecto a la radioterapia conformacional una reducción del volumen del riñón derecho expuesto a una dosis de 20 Gy, así como una reducción de las dosis medias a nivel gástrico, hepático, y de intestino delgado. No se observó una reducción dosimétrica adicional con el empleo de técnicas de control de la respiración.

La irradiación con protones, que tienen la característica de un rango finito de penetración en los tejidos, ha demostrado una mejoría en la distribución dosimétrica respecto a los fotones, incluso cuando se compara con una planificación inversa (15).

Bouchard (17) al comparar los planes de tratamiento generados para radioterapia conformacional, IMRT y protones, concluye que se obtiene una mejor conformación con la IMRT en la zona de alto gradiente de dosis, pero fueron las localizaciones tumorales con el intestino delgado situado anteriormente las que se beneficiaron con los planes generados para protones. Por tanto la IMRT produce una distribución de dosis más conformada en las zonas de alta dosis, facilitando una escalada de dosis en aquellos casos en que los órganos a riesgo se encuentran en la cercanía del GTV en casi todas sus direcciones, mientras los protones reducen las bajas dosis a nivel gastrointestinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Michael M, Price T, Ngan S Y, et al. A phase I trial of Capecitabine + Gemcitabine with radical radiation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 37.
2. Hudson E, Hurt C, Mort D, et al. Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiation in Locally Advanced Pancreatic Cancer: an Effective and Well-tolerated Treatment. *Clin Oncol* 2010; 22: 27.
3. Balter J, Lam K, McGinn C, Lawrence T, Ten Haken R. Improvement of CT-based treatment-planning models of abdominal targets using static exhale imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 939.
4. Brunner T, Baum U, Grabenbauer G, Sauer R, Lambrecht U. Large topographic variability of upper abdominal lymphatics and the consequences for radiation treatment planning. *Radiother Oncol*. 2006; 81: 190.
5. Feng M, Balter JM, Normolle DP, Adusumilli S, Cao Y, Chenevert TL, Ben-Josef E. Characterization of Pancreatic Tumor Motion Using 4D MRI: Surrogates for Tumor Position Should be Used with Caution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (supp 1): s3.
6. Bussels B, Goethals L, Feron M, Bielen D, Dymarkowski S, Suetens P, Haustermans K. Respiration-induced movement of the upper abdominal organs: a pitfall for the three-dimensional conformal radiation treatment of pancreatic cancer. *Radiother Oncol*. 2003, 68: 69.
7. Jayachandran P, Minn AY, Van Dam J, Norton J, Koong A, Chang D. Interfractional Uncertainty in the Treatment of Pancreatic Cancer with Radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 603.

8. Mori S, Hara R, Yanagi T, et al. Four-dimensional measurement of intrafractional respiratory motion of pancreatic tumors using a 256 multi-slice CT scanner. *Radiother Oncol.* 2009; 92: 231.
9. Aruga T, Itami J, Aruga M, et al. Target volume definition for upper abdominal irradiation using CT scans obtained during inhale and exhale phases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 465.
10. Kim YS, Park SH, Ahn SD. Differences in abdominal organ movement between supine and prone positions measured using four-dimensional computed tomography. *Radiother Oncol.* 2007; 85: 424.
11. Topkan E, Yavuz AA, Aydin M, Onal C, Yapar F, Yavuz MN. Comparison of CT and PET-CT based planning of radiation therapy in locally advanced pancreatic carcinoma. *J Experimental Clin Ca Res.* 2008; 27:41
12. Crane CH, Varadhachary G, Settle SH, Fleming JB, Evans DB, Wolff RA. The integration of chemoradiation in the care of patient with localized pancreatic cancer. *Cancer/ Radiothérapie*, 2009; 13: 123.
13. Ruano-Ravina A, Almazán Ortega R, Guedea F. Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: A systematic review. *Radiother Oncol.* 2008; 87: 318.
14. M W Saif, MA Eloubeidi, S Russo, et al. Phase I Study of Capecitabine With Concomitant Radiotherapy for Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer: Expression Analysis of Genes Related to Outcome. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 8679.
15. Zurlo A, Lomax A, Hoess A, et al. The role of proton therapy in the treatment of large irradiation volumes: a comparative planning study of pancreatic and biliary tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 277.
16. van der Geld YG, van Triest B, Verbakel WFAR, et al. Evaluation of Four-Dimensional Computed Tomography-Based Intensity-Modulated and Respiratory-Gated Radiotherapy Techniques for Pancreatic Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1215.
17. Bouchard M, Amos RA, Briere TM, Beddar S, Crane CH. Dose escalation with proton or photon radiation treatment for pancreatic cancer. *Radiother Oncol.* 2009; 92: 238.

Tabla 1: Parámetros dosimétricos de toxicidad

	TD 5/5 *	TD 50/5 *	Endpoint *	Parámetro dosimétrico #	Endpoint #
Medula espinal	5 cm: 50 Gy 10 cm: 50 Gy 20 cm: 47 Gy	5 cm: 70 Gy 10 cm: 70 Gy	Mielitis, necrosis	Max < 50 Gy	<5% toxicidad G ≥3
Hígado	1/3: 50 Gy 2/3: 35 Gy 3/3: 50 Gy	1/3: 55 Gy 2/3: 40 Gy	Fallo hepático	1/3: 40-80 Gy 2/3: 30-50 Gy 3/3: 25-35 Gy	< 5% toxicidad G3-4
Riñón	1/3: 50 Gy 2/3: 30 Gy 3/3: 23 Gy	1/3: -- 2/3: 40 Gy 3/3: 28 Gy	Nefritis clínica	Dosis media < 17.5 Gy	Anemia, azotemia, HTA y edema
Intestino delgado	1/3: 50 Gy 2/3: -- 3/3: 40 Gy	1/3: 60 Gy 2/3: -- 3/3: 55 Gy	Obstrucción, perforación		
Estomago	1/3: 60 Gy 2/3: 55 Gy 3/3: 50 Gy	1/3: 70 Gy 2/3: 67 Gy 3/3: 65 Gy	Obstrucción, perforación		

Adaptado de: * Emami 1991 y # Milano 2007.

Tabla 2: Áreas ganglionares según la localización tumoral

Cabeza	Pancreático-duodenal Hilio hepático Tronco celiaco Suprapancreática
Cuerpo y cola	Suprapancreática Hilio esplénico

Tabla 3: Volúmenes y restricciones en la prescripción concomitante con quimioterapia

Volúmenes	
GTV	Gros tumor volume: enfermedad macroscópica tumoral pancreática + ganglios > 1 cm.
CTV	Clinical target volumen: GTV ± ganglios profilácticos
PTV	CTV + 1-2 cm.
Restricciones	
Riñón	≤35 Gy a 1/3 volumen de cualquier riñón ≤20 Gy a 2/3 volumen de cualquier riñón dosis media de cualquier riñón ≤23 Gy
Hígado	≤50 Gy a 1/3 volumen ≤35 Gy a 2/3 volumen dosis media ≤31 Gy
Medula espinal	Dosis máxima ≤45 Gy
Intestino delgado	≤45 Gy al 10% volumen

Capítulo 19

19

Tratamiento de la ictericia condicionada por el cáncer de páncreas

Manuel Pérez-Miranda Castillo

Jefe de Sección de Endoscopia Digestiva

Hospital Universitario Río Hortega

Profesor Asociado de Medicina

Facultad de Medicina de Valladolid

Carlos de la Serna Higuera

Médico Especialista de Aparato Digestivo

Hospital Universitario Río Hortega

Valladolid

1. La ictericia en el cáncer de páncreas

El adenocarcinoma ductal de páncreas representa el 90% de las neoplasias pancreáticas. Por este motivo, la expresión “cáncer de páncreas” viene a considerarse sinónima. Sin embargo, no debe perderse de vista el 10% restante de neoplasias que asientan sobre el páncreas o en su vecindad, tanto primarias (ampuloma, colangiocarcinoma, cistoadenoma y cistoadenocarcinoma, neoplasia mucinosa papilar intraductal, linfoma y tumores de células insulares) como metastásicas (mama, colon, riñón, pulmón). El pronóstico y la actuación terapéutica en este pequeño subgrupo de “tumores pancreáticos” son muy

diferentes. Por lo tanto, es de suma importancia obtener un diagnóstico lo más fiable posible sobre la naturaleza de un presunto cáncer de páncreas –idealmente, por métodos menos invasivos que la laparotomía-. Dado que las manifestaciones clínicas de este heterogéneo grupo de tumores son muy parecidas a las del cáncer de páncreas, el diagnóstico exacto supone con frecuencia un reto.

La ictericia es no sólo la manifestación del cáncer de páncreas que con más frecuencia lleva a su diagnóstico¹, sino que constituye el objetivo principal de la paliación². La paliación es, a su vez, el único enfoque terapéutico posible para la mayoría de los pacientes, ya que sólo entre el 10-20% tendrán un cáncer potencialmente curable mediante resección quirúrgica³. La ictericia en el cáncer de páncreas se debe casi siempre a obstrucción de la vía biliar por una estenosis secundaria a infiltración tumoral de la misma a nivel del colédoco medio y distal. Otras causas menos frecuentes son la compresión biliar extrínseca por adenopatías en el hilio hepático y las metástasis hepáticas, bien por infiltración del parénquima hepático o bien por compresión de ramas segmentarias de la vía biliar intrahepática.

La ictericia obstructiva del cáncer de páncreas se asocia con prurito, riesgo de colangitis y otras alteraciones con un impacto clínico menos evidente, como malabsorción, deterioro de la inmunidad y de la función renal². Su paliación repercute en una significativa mejoría de la calidad de vida^{2,4}, y es necesaria para administrar la quimioterapia, bien sea neoadyuvante –con intención de mejorar la posibilidad de resección quirúrgica- o paliativa⁵.

Históricamente, la paliación de la ictericia se ha llevado cabo quirúrgicamente mediante diversos tipos de derivaciones bilioentéricas⁶. Esto ha sido así no sólo porque todavía no se habían desarrollado las técnicas alternativas de descompresión biliar de carácter menos invasivo, sino también porque la cirugía era -antes de la aparición de las modernas técnicas de imagen- el método final de confirmación diagnóstica y de valoración de la “resecabilidad” de la lesión. Los pacientes con ictericia y sospecha de cáncer de páncreas se sometían a una laparotomía, donde se confirmaba la naturaleza de la lesión, se intentaba su extirpación y –en la gran mayoría de casos en que ello no resultaba posible- al menos se resolvía la obstrucción biliar mediante una derivación.

2. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

Durante las tres últimas décadas la inserción de prótesis (*stents*) por vía endoscópica mediante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) ha ido ganando terreno hasta establecerse como el método paliativo de elección de la ictericia obstructiva secundaria al cáncer de páncreas³. La inserción endoscópica de prótesis permite la resolución de la ictericia en más del 90% de los casos con una tasa de complicaciones de entre el 5-10%, habitualmente leves^{7,8}. Esta eficacia es igual a la de la cirugía^{8,9} y el drenaje percutáneo¹⁰, mientras que las complicaciones inmediatas son significativamente menores. Al

igual que la exploración quirúrgica, la CPRE también proporciona una elevada exactitud diagnóstica en el cáncer de páncreas¹¹. No obstante, la CPRE es una exploración invasiva, que conlleva un riesgo de complicaciones de entre el 2 y el 10%. Este riesgo depende de las características del paciente y de la experiencia del endoscopista¹², y aunque ha disminuido en los últimos años, es inherente a la propia técnica¹³.

- CPRE diagnóstica

La CPRE es una técnica mixta endoscópico-radiológica que consiste en avanzar un endoscopio especialmente diseñado (de visión lateral) hasta la papila de Vater, donde drenan la vía biliar y el conducto pancreático al duodeno³. Tras cateterizar la papila, la inyección de contraste permite obtener una radiografía de los conductos biliar y/o pancreático (colangiografía y/o pancreatografía). En el cáncer de páncreas la colangiopancreatografía es casi siempre anormal. Mediante colangiopancreatografía puede distinguirse el cáncer de páncreas de otras entidades que también se manifiestan como masa pancreática e ictericia obstructiva, ya sean de origen inflamatorio (pancreatitis autoinmune¹⁴, pancreatitis crónica¹⁵ o tuberculosis pancreática¹⁶) o neoplásico (ampulomas¹, neoplasias pancreáticas quísticas¹¹, linfomas pancreáticos¹⁷ o metástasis pancreáticas de otros tumores). Habitualmente, los hallazgos radiográficos son más bien sugestivos que patognomónicos del diagnóstico concreto. Sin embargo, la CPRE permite también la toma de muestras mediante biopsias del área papilar y de los conductos biliar y pancreático, o mediante cepillado y aspiración para citología de las estenosis o del segmento ductal proximal a la obstrucción³. El rendimiento diagnóstico de estas muestras tiene limitaciones en cuanto a sensibilidad. El resultado puede confirmar un diagnóstico con certeza en los casos positivos, y al menos apoyarlo indirectamente en los negativos cuando se sospecha patología benigna.

La faceta diagnóstica de la CPRE ha sido muy importante hasta hace poco tiempo para confirmar la naturaleza de la lesión antes de la cirugía. Hoy día, la mejora en las técnicas de imagen no invasivas como la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RM) o menos invasivas que la propia CPRE, como la ultrasonografía endoscópica (USE), han relegado a un segundo plano esta faceta de la CPRE¹¹. Aunque los riesgos inherentes a la CPRE no justifican hoy día su uso con fines exclusivamente diagnósticos, su valor diagnóstico –superior en los casos específicos antes mencionados al de otras técnicas- no debe despreciarse en el paciente concreto que se va a someter a ella con fines terapéuticos, es decir, para drenaje biliar. En el contexto específico del cáncer de páncreas el beneficio diagnóstico colateral puede ser muy significativo -aunque sea en un porcentaje de casos muy pequeño-, evitando así cirugías superfluas¹⁵. Hasta en el 5% de las resecciones pancreáticas practicadas por cáncer de páncreas, el diagnóstico final corresponde a esas otras entidades. La CPRE permite identificarlas correctamente y dirigir el paciente hacia el tratamiento adecuado (corticoides para la pancreatitis

autoinmune, quimioterapia para el linfoma de páncreas, o tuberculostáticos para la tuberculosis).

- CPRE terapéutica

Los catéteres que se usan para practicar la colangiopancreatografía permiten alojar una guía e introducirla a través de la estenosis tumoral. Retirando el catéter, se enhebra la prótesis sobre la guía, que se empuja por el canal del endoscopio con un catéter hasta alojarse finalmente en el colédoco a través de la estenosis³. Aunque no es imprescindible, habitualmente suele practicarse antes de la inserción de la prótesis una esfinterotomía endoscópica. Algunos autores prefieren omitirla, por el riesgo de hemorragia (1%) o de perforación (0.5%) que conlleva. La mayoría la practican porque disminuye el riesgo de otra complicación también infrecuente, la pancreatitis (3%), pero sobre todo porque facilita la inserción de la prótesis y las futuras revisiones o recambios de la misma que, como veremos más adelante, suelen ser necesarios en un 20-30% de los casos. Una vez liberada la prótesis en el conducto biliar, la bilis drena a través de la misma hasta el duodeno. Clínicamente, la “despigmentación” (desaparición del tinte icterico) suele ser evidente a partir del tercer o cuarto día. La bilirrubina vuelve a los niveles normales al cabo de una semana, aunque este tiempo varía tanto en función de la duración y la intensidad de la elevación previa como de la presencia o no de lesión parenquimatosa hepática asociada⁷.

El drenaje biliar puede resultar fallido por varios motivos: la presencia de una estenosis duodenal que impida hacer progresar el endoscopio hasta la papila, o la infiltración de la propia papila por el tumor que dificulte cateterizarla, o bien una estenosis biliar muy cerrada, que impida el paso de la guía o de la prótesis sobre la guía. La frecuencia con la que estos factores contribuyen al fracaso de la CPRE –así como la frecuencia de sus complicaciones- dependen mucho de la experiencia del explorador¹⁸. La CPRE es una técnica compleja, que requiere un adiestramiento exhaustivo y una práctica asidua. Los endoscopistas que practican más de 50 esfinterotomías anuales -o los hospitales que hacen más de 200 CPRE al año- obtienen tasas de éxito mucho mayores (hasta el 99%) con menos complicaciones (2%) que los que tienen un volumen menor^{12, 13}. Para las unidades de endoscopia que ofrecen la CPRE este hecho conlleva la responsabilidad de organizarse para concentrar en pocas manos las exploraciones. Este cambio organizativo se está llevando a cabo en la mayoría de los centros, aunque es posible que todavía se den excepciones. Es conveniente que el clínico que solicita la CPRE conozca tanto la variabilidad descrita en los resultados como el nivel de CPRE que ofrece su centro, ya que en algunos casos este dato puede alterar las pautas generales de actuación –bien sea remitiendo al paciente a otro hospital con mayor volumen, o bien sea optando por una alternativa a la CPRE en el propio hospital-.

3. Tipos de prótesis: ventajas e inconvenientes

Existen tres tipos de prótesis biliares: plásticas, metálicas y metálicas recubiertas⁷.

- Prótesis plásticas

El modelo más usado se denomina tipo Ámsterdam, configurada como un cilindro recto con una luz en su interior, y dos solapas para anclarla a través de la estenosis. El calibre más común es el de 10 French (F), 3 milímetros.

Históricamente fueron las primeras en desarrollarse, empleándose por primera vez en 1979. Sus principales ventajas son su bajo coste (10 veces menor que el de las prótesis metálicas) y la posibilidad de extraerlas fácilmente mediante la CPRE. Su principal inconveniente es que se obstruyen con cierta facilidad por el depósito de barro biliar. Su permeabilidad media es de 4 meses⁸.¹⁹. La probabilidad de obstruirse es proporcional al tiempo transcurrido desde su inserción. Dependiendo de la población de pacientes tratada mediante prótesis plásticas, la obstrucción puede afectar a más del 40%. La obstrucción de la prótesis conlleva la recidiva de la ictericia, frecuentemente asociada a signos y síntomas de infección (colangitis), y obliga a recambiarla mediante una nueva CPRE. Todo ello implica un deterioro en la calidad de vida de los pacientes y ocasionalmente puede contribuir a la mortalidad de la enfermedad de base.

Se han probado múltiples estrategias para prevenir el taponamiento de las prótesis plásticas por barro biliar, como modificar su diseño y el material plástico del que están hechas, o añadir tratamientos farmacológicos. La única que ha mejorado en parte el problema ha sido la de aumentar el calibre hasta 10F (las prótesis de menor diámetro se atascan antes), sin que las de mayor calibre mejoren los resultados.

- Prótesis metálicas

Están constituidas por una malla metálica cilíndrica autoexpandible, muy parecidas a los stents implantados en las arterias coronarias. Difieren entre sí en la configuración, tipo de metal, longitud y diámetro. Las diferencias entre los distintos tipos de prótesis metálicas existentes, sin embargo, no afectan a su funcionamiento. Todas son relativamente sencillas de implantar, ya que ello se hace en su forma “comprimida”, con un diámetro de entre 6-7F. Y todas permanecen permeables mucho más tiempo que las prótesis plásticas, ya que alcanzan diámetros muy superiores (8-10 milímetros, es decir, 24-30F). Su permeabilidad media es de unos 7-8 meses, y el porcentaje de oclusiones está en torno al 20%. Estas cifras son, respectivamente, la mitad y el doble que las equivalentes obtenidas con prótesis de plástico^{7, 19-21} (4 meses y 40% de oclusiones).

Además de los dos inconvenientes ya mencionados (superior coste económico y persistencia del riesgo de oclusión), las prótesis metálicas provocan

una reacción hiperplásica del tejido circundante, que acaba englobándolas y haciendo casi imposible su extracción endoscópica. A estos fenómenos se les denomina “ingrowth” (infiltración) y “embedding” (imbibición o incrustamiento). El *ingrowth* es el principal mecanismo de disfunción de las prótesis metálicas, y ocurre tanto con tejido tumoral como con tejido no tumoral. Por este motivo se ha evitado utilizar prótesis metálicas en estenosis benignas, ya que la infiltración acababa taponándolas al cabo de 1-2 años. La incrustación de la prótesis (*embedding*) obligaba a cirugías muy complejas para su extracción y así prevenir la aparición de colangitis recidivantes. La consecuencia práctica es que los endoscopistas han sido reacios a utilizar estas prótesis de entrada durante la CPRE, ya que no siempre estaba claro entonces el diagnóstico de malignidad, o la posibilidad de resección de la lesión.

Las prótesis metálicas, desarrolladas en la década de 1990, no acabaron de cumplir sus expectativas a pesar de su coste significativamente mayor. En la práctica, casi siempre obligaban a una segunda CPRE para recambio electivo de una prótesis plástica previa, una vez establecida de forma concluyente el carácter maligno y no resecable de la lesión.

- **Prótesis metálicas recubiertas**

Durante la última década, el fenómeno del *ingrowth* se ha logrado prevenir recubriendo la malla de las prótesis metálicas con membranas de material plástico²². Aunque algunos estudios comparativos sugieren la superioridad de estas prótesis metálicas recubiertas frente a las no cubiertas²³, en la mayoría de las series la tasa de disfunción (recidiva de la ictericia o colangitis) ha sido prácticamente la misma²². El motivo ha sido la migración espontánea hacia el duodeno de estas prótesis. Otro problema añadido ha sido un posible aumento de la incidencia de colecistitis (por obstrucción del conducto cístico) o de pancreatitis (por obstrucción del conducto pancreático), ambas en cualquier caso muy bajas²³.

Aunque el resultado clínico, por lo tanto, no es superior al de las prótesis metálicas convencionales, las prótesis metálicas recubiertas pueden extraerse endoscópicamente con bastante facilidad²⁴. Ello ha hecho que la incertidumbre diagnóstico-terapéutica (¿será maligno?, ¿será resecable?) que frenaba el uso de prótesis metálicas de entrada, obligando a una segunda CPRE, ya no sea tan relevante. La inserción de una prótesis metálica recubierta ante una estenosis altamente sospechosa de malignidad no sólo no dificulta una posterior cirugía con intención radical (el cirujano puede extraer la prótesis fácilmente), sino que parece la estrategia más costo-eficaz²⁵. Tampoco supone ningún problema en caso de que la estenosis sea finalmente benigna²⁶ o debida a otra neoplasia (por ejemplo, linfoma; la prótesis puede extraerse endoscópicamente tras regresar la lesión con quimioterapia, y minimiza el riesgo de colangitis durante la misma⁵).

4. Pacientes distintos con distintas indicaciones de CPRE

La población de pacientes con cáncer de páncreas e ictericia obstructiva no es homogénea. Las dos variables que la definen son la carga tumoral y el estado general de salud¹⁸. Este segundo aspecto está influido no sólo por la extensión de la enfermedad neoplásica, sino también por la edad y la comorbilidad del paciente. Los pacientes muy ancianos o con enfermedades severas que contraindiquen una cirugía mayor son claramente tributarios de paliación mediante CPRE, independientemente de la extensión tumoral. En los pacientes candidatos a cirugía por su edad y la ausencia de comorbilidad significativa, debe hacerse el máximo esfuerzo por identificar los cánceres resecables mediante técnicas de imagen, incluyendo la USE en los casos en que la TC demuestre enfermedad aparentemente resecable¹¹. Como se ha dicho antes, la cirugía representa la única opción curativa -a pesar del pequeño porcentaje de pacientes con cáncer de páncreas potencialmente resecables-. Las resecciones pancreáticas no están indicadas con fines paliativos y la cirugía derivativa paliativa debería reservarse hoy día sólo para los casos erróneamente etiquetados como resecables durante la evaluación preoperatoria, en los que finalmente se identifica la irresecabilidad durante la laparotomía²².

Se ha expuesto ya la necesidad de tratar la ictericia obstructiva del cáncer de páncreas, la superioridad de los métodos endoscópicos frente a otras modalidades alternativas, y el mejor resultado funcional de las prótesis metálicas, preferiblemente recubiertas, frente a las plásticas. Ahora bien, todo ello está bastante claro sólo en el caso de los pacientes con enfermedad neoplásica no candidatos a cirugía (por su comorbilidad o por tratarse de un cáncer irresecable). En cuanto a los pacientes candidatos a cirugía radical con intención curativa, la necesidad de tratar la ictericia preoperatoriamente no está tan clara, y ha sido objeto de numerosos estudios.

- Drenaje biliar preoperatorio

La ictericia aumenta el riesgo de complicaciones sépticas y de otro tipo (hemorragia, fracaso renal, retraso en la cicatrización) de la cirugía resectiva pancreática. Este dato ha llevado a plantearse la hipótesis de si la descompresión biliar (por métodos endoscópicos o percutáneos) previa a la cirugía podría disminuir de forma eficaz la incidencia de complicaciones postquirúrgicas. Aunque algunos estudios en los que se ha probado esta hipótesis han sugerido un posible beneficio del drenaje biliar preoperatorio, los estudios mejor diseñados no han demostrado ventajas cuando el drenaje biliar se ha llevado a cabo con prótesis plásticas^{27, 28}. Si los endoscopistas que llevaban a cabo la CPRE no eran suficientemente expertos (midiendo la experiencia por sus tasas de éxito y complicaciones), la incidencia de complicaciones post-CPRE convertía a la opción de drenaje preoperatorio incluso en perjudicial²⁸.

Por lo tanto, en la práctica, el drenaje preoperatorio mediante prótesis

plásticas no está indicado de rutina en aquellos pacientes operables con cáncer de páncreas e ictericia en los que la cirugía pueda programarse en el plazo de dos semanas. Queda todavía por determinar si la incidencia de complicaciones postquirúrgicas pudiese disminuir cuando la CPRE la llevan a cabo operadores expertos usando prótesis metálicas cubiertas²². En los pacientes en los que la ictericia se presenta con signos de colangitis, que van a ser sometidos a quimioterapia neoadyuvante o están sintomáticos y la cirugía no puede llevarse a cabo antes de dos semanas (circunstancia bastante habitual en la práctica), la descompresión biliar mediante prótesis endoscópicas estaría indicada. También es necesaria siempre que se introduzca contraste radiológico por encima de la estenosis, es decir, siempre que se practique una CPRE –lo que puede requerirse en el caso de que la TC o la USE no terminen de resolver las dudas diagnósticas¹¹–.

5. Paliación endoscópica integral en el cáncer de páncreas

Además de la ictericia obstructiva, hay otros dos importantes síntomas en el cáncer de páncreas que también representan un objetivo paliativo de primer orden: el dolor y la intolerancia oral por obstrucción del vaciamiento gástrico secundaria a estenosis duodenal⁴. Este segundo problema se debe a la infiltración del duodeno por el tumor, y se desarrolla en una minoría de los casos⁸, entre el 5-10%. Tanto el dolor como la obstrucción al vaciamiento gástrico son susceptibles de paliación endoscópica. El abordaje endoscópico presenta ventajas frente a otras opciones (menor invasividad que la cirugía, con resultados superponibles^{29, 30}), y la ventaja logística de que se puede llevar a cabo en la misma sesión de CPRE o CPRE y ecoendoscopia combinadas para la confirmación diagnóstica, la estadificación local y el drenaje biliar³¹.

- Paliación endoscópica del dolor secundario al cáncer de páncreas

Existen dos modalidades endoscópicas paliativas:

- a) *Inserción de prótesis pancreáticas por CPRE*. Entre el 15 y el 25% de los pacientes con cáncer de páncreas presentan dolor de tipo “obstructivo” -definido por su irradiación a la espalda y exacerbación con la ingesta-, asociado a una dilatación del conducto pancreático por encima de la estenosis neoplásica. En este pequeño porcentaje de casos, la inserción de una prótesis plástica en el conducto pancreático a través de la estenosis mediante la CPRE tiene una eficacia superior al 90%, con disminución de los requerimientos analgésicos de opiáceos y mejora cuantificable en la calidad de vida^{32, 33}.
- b) *Neurolisis del plexo celiaco por USE*. Mediante ecoendoscopia sectorial, se localizan desde el estómago los ganglios del plexo celiaco, inyectando bajo visión directa una mezcla de anestésico y alcohol absoluto. El objetivo es practicar la “neurolisis” o destrucción de los ganglios que transmiten la sensibilidad dolorosa del páncreas. Esta técnica es mucho más sencilla

que los abordajes intraoperatorios o percutáneos guiados por TAC. Tiene una eficacia superior al 80% (mantenida unos 3-4 meses), y parece estar exenta de las complicaciones inherentes al abordaje posterior^{34, 35} (lesión de las raíces nerviosas, con paraparesia y otras complicaciones neurológicas).

- **Paliación endoscópica de la obstrucción al vaciamiento gástrico**

Como se ha dicho, esta complicación es relativamente infrecuente en el cáncer de páncreas (5-10%), sin embargo empeora significativamente la calidad de vida de los pacientes afectados. Tradicionalmente se ha tratado mediante derivaciones gastroentéricas, bien de forma profiláctica en los pacientes sometidos a derivaciones biliares paliativas por la ictericia obstructiva, bien de forma paliativa cuando el paciente desarrollaba los síntomas. Con el tratamiento quirúrgico paliativo de esta complicación existen tres problemas: la mayor invasividad e incidencia de complicaciones inherente a la cirugía (minimizada con la posibilidad de un abordaje laparoscópico), el resultado funcional no siempre satisfactorio (los estudios con contraste oral muestran una tendencia preferente al vaciamiento gástrico hacia el píloro, en lugar de hacia la gastroyeyunostomía lateral que suele llevarse a cabo), y la imposibilidad de realizar la cirugía en pacientes muy deteriorados (cuando esta complicación aparece típicamente de forma muy tardía en la evolución de la enfermedad).

Por contraposición, la inserción endoscópica de prótesis metálicas autoexpandibles (similares a las de la vía biliar, pero de un diámetro mayor, hasta de 22 mm) es una maniobra sencilla, que puede realizarse con éxito técnicamente en el 99% de los casos^{29, 30}. El éxito clínico es algo menor, en torno al 90% de los casos, pues además de la obstrucción mecánica al paso del contenido gástrico existen en ocasiones otros factores no susceptibles de paliación (carcinomatosis peritoneal, infiltración gástrica extensa...).

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Norwegian Pancreatic Cancer Trial. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:317-325.
2. Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, et al. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. *Gut* 1994;35:467-470.
3. Conio M, Demarquay JF, De LL, et al. Endoscopic treatment of pancreatico-biliary malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;37:127-135.
4. Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc* 2002;56:835-841.
5. Takasawa O, Fujita N, Kobayashi G, et al. Endoscopic biliary drainage for patients with unresectable pancreatic cancer with obstructive jaundice who are to undergo gemcitabine chemotherapy. *World J Gastroenterol* 2006;12:7299-7303.

6. Hyoty MK, Nordback IH. Biliary stent or surgical bypass in unresectable pancreatic cancer with obstructive jaundice. *Acta Chir Scand* 1990;156:391-396.
7. Prat F, Chapat O, Ducot B, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc* 1998;47:1-7.
8. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *Lancet* 1994;344:1655-1660.
9. Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, et al. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2031-2037.
10. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987;2:57-62.
11. Rosch T, Meining A, Fruhmorgen S, et al. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2002;55:870-876.
12. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-918.
13. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10.
14. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, et al. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:494-499.
15. Zamboni G, Capelli P, Scarpa A, et al. Nonneoplastic mimickers of pancreatic neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:439-453.
16. Obama K, Kanai M, Taki Y, et al. Tuberculous lymphadenitis as a cause of obstructive jaundice: report of a case. *Surg Today* 2003;33:229-231.
17. Lin H, Li SD, Hu XG, Li ZS. Primary pancreatic lymphoma: report of six cases. *World J Gastroenterol* 2006;12:5064-5067.
18. Cotton PB. Evaluating ERCP is important but difficult. *Gut* 2002;51:287-289.
19. Nakamura T, Hirai R, Kitagawa M, et al. Treatment of common bile duct obstruction by pancreatic cancer using various stents: single-center experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;25:373-380.
20. Wagner HJ, Knyrim K, Vakil N, Klose KJ. Plastic endoprotheses versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A prospective and randomized trial. *Endoscopy* 1993;25:213-218.
21. Weber A, Mittermeyer T, Wagenpfeil S, et al. Self-expanding metal stents versus polyethylene stents for palliative treatment in patients with advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2009;38:e7-e12.
22. Baron TH, Kozarek RA. Preoperative biliary stents in pancreatic cancer--proceed with caution. *N Engl J Med* 2010;362:170-172.
23. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, et al. A prospective randomised study of «covered» versus «uncovered» diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 2004;53:729-734.
24. Kahaleh M, Tokar J, Le T, Yeaton P. Removal of self-expandable metallic Wallstents. *Gastrointest Endosc* 2004;60:640-644.
25. Chen VK, Arguedas MR, Baron TH. Expandable metal biliary stents before pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a Monte-Carlo decision analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1229-1237.
26. Kahaleh M, Behm B, Clarke BW, et al. Temporary placement of covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: a new paradigm? (with video). *Gastrointest Endosc* 2008;67:446-454.
27. Lai EC, Mok FP, Fan ST, et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *Br J Surg* 1994;81:1195-1198.

28. Van der Gaag NA, Rauws EA, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010;362:129-137.
29. Jeurnink SM, Steyerberg EW, Van Hooft JE, et al. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2010;71:490-499.
30. Dormann A, Meisner S, Verin N, Wenk LA. Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness. *Endoscopy* 2004;36:543-550.
31. Peter S, Eloubeidi MA. Feasibility of combined EUS-FNA and ERCP for obstructive jaundice from presumed pancreatic malignancy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009;6:132-133.
32. Costamagna G, Gabbrielli A, Mutignani M, et al. Treatment of "obstructive" pain by endoscopic drainage in patients with pancreatic head carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1993;39:774-777.
33. Wehrmann T, Riphaus A, Frenz MB, et al. Endoscopic pancreatic duct stenting for relief of pancreatic cancer pain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1395-1400.
34. Ashida R, Chang KJ. Interventional EUS for the treatment of pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16:592-597.
35. Buscail L, Faure P, Bournet B, et al. Interventional endoscopic ultrasound in pancreatic diseases. *Pancreatology* 2006;6:7-16.

Capítulo 20

20 Manejo del dolor en el paciente con cáncer de páncreas

José Javier de Arriba

Médico Adjunto de la Unidad de Medicina Paliativa.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

El dolor es uno de los síntomas más importantes y que más condicionan la calidad de vida en los pacientes con cáncer de páncreas¹. En torno a un 30% de los pacientes presenta dolor ya al diagnóstico, y más del 80% lo presenta en fases avanzadas de la enfermedad^{2,3}.

Se sabe que el dolor es un factor pronóstico en el curso de la enfermedad: los pacientes sin dolor o con dolor leve al diagnóstico tienen supervivencias más largas que los pacientes con dolor moderado o severo⁴. Esto se no sólo debe a que los pacientes con dolor tienen una enfermedad más extendida ya al diagnóstico: incluso en pacientes a los que se realiza resección del tumor, la supervivencia es mayor si no tenían dolor antes de la intervención. Probablemente, esto se relaciona con la llamada “neuropatía pancreática”, es decir, la invasión precoz de los espacios perineurales, que puede condicionar dolor y a la vez constituir una

vía de extensión de las células tumorales⁵.

Tradicionalmente, se ha descrito el dolor como localizado en cinturón, con irradiación hacia la espalda. Sin embargo, las diferentes series publicadas describen múltiples localizaciones, siendo raro el dolor aislado en la espalda⁶. Normalmente es un dolor continuo, aunque a veces cursa con exacerbaciones. Un tipo especial es el llamado “dolor de tipo obstructivo”, por oclusión del conducto pancreático principal, que cursa con predominio postprandial, irradiación a la espalda y a veces elevación de enzimas pancreáticas. Cuando se documenta dicha obstrucción, mediante CPRE o colangiorresonancia, debería considerarse la colocación de un stent pancreático, con finalidad antiálgica⁷. Junto con este dolor visceral pancreático, otros muchos tipos de dolor (viscerales, somáticos o neuropáticos) pueden estar presentes en los pacientes con cáncer de páncreas (tabla 1)⁸.

El tratamiento del dolor del cáncer de páncreas es similar al de otras neoplasias⁹. Se basa en una adecuada valoración de la etiología, así como de la intensidad y repercusión funcional. Es importante detectar determinados factores que dificultan el control del dolor en pacientes con cáncer (tabla 2)¹⁰. La presencia de alguno de estos factores nos pondrá en alerta en cuanto a que el control va a ser más difícil y probablemente debamos utilizar múltiples recursos terapéuticos.

La utilización de la escala analgésica de la OMS (figura 1) permite el control de hasta un 90% de los pacientes. En función de la intensidad del dolor, los fármacos usados serán los antiinflamatorios y el paracetamol, o bien los distintos opioides (fundamentalmente morfina, fentanilo, buprenorfina, oxicodona, hidromorfona y metadona), acompañados o no de fármacos adyuvantes, como la gabapentina. La vía oral sigue considerándose como primera opción por su comodidad. En pacientes en los que no es posible la administración oral, el uso de opioides por vía transdérmica o parenteral hace posible el control sintomático⁸. La vía subcutánea es una de las más utilizadas en Cuidados Paliativos por su comodidad y la posibilidad de ser usada en el domicilio.

No hay estudios que demuestren superioridad de un opioide sobre otro en cáncer de páncreas. En los últimos años se ha visto la importancia de los receptores opioides de tipo kappa en dolor visceral, por lo que fármacos que actúen sobre ellos, como la oxicodona, pueden tener teóricamente cierta ventaja sobre otros¹¹.

Técnicas más invasivas, como la administración de opioides por vía espinal, se reservan para casos de mal control con el resto de medidas. También la interrupción de la transmisión simpática del dolor, por técnicas como el bloqueo del plexo celíaco, permite mejorar el control algico¹². Aunque se han descrito múltiples técnicas y abordajes, la realización de esta neurolisis guiada por ecoendoscopia está cobrando cada vez mayor importancia¹³.

Por último, recordar que el tratamiento específico de la enfermedad mediante quimioterapia o radioterapia paliativas puede mejorar el dolor, por lo

que debe ser considerado en función del estado del paciente, y que, junto con el dolor, el paciente puede presentar otros muchos síntomas interrelacionados, cuyo control requerirá una visión integral y un equipo multidisciplinario.

TABLA 1. TIPOS DE DOLOR EN CÁNCER DE PÁNCREAS
(Modificado de Caraceni 1996)

1.- Producido por la propia enfermedad:

-Dolor visceral:

Infiltración del páncreas
Infiltración de otros órganos: estómago, duodeno, hígado
Oclusión intestinal
Isquemia intestinal (afectación de vasos mesentéricos)

-Dolor somático:

Retroperitoneo (afectación directa o por adenopatías)
Pared abdominal y peritoneo parietal
Distensión abdominal por ascitis
Metástasis óseas

-Dolor neuropático:

Radiculopatía por afectación retroperitoneal o por metástasis
óseas
Plexopatía lumbosacra
Compresión medular

2.- Producido por el tratamiento de la enfermedad:

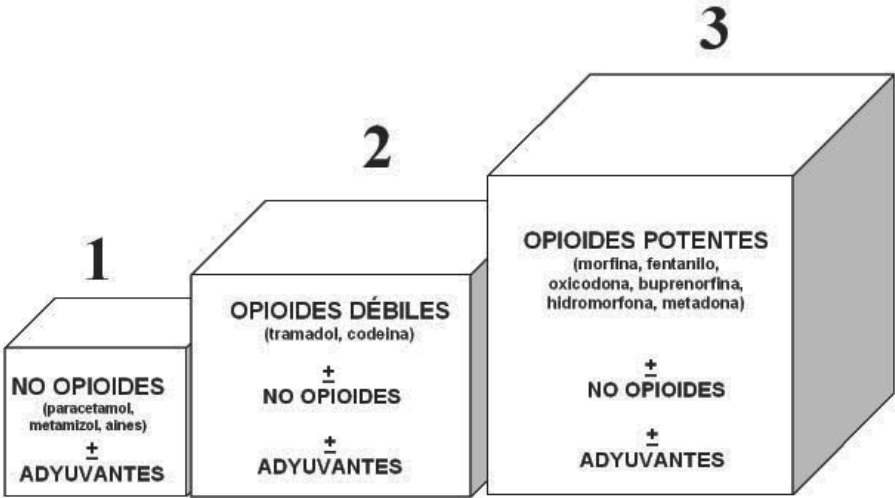
Síndromes postquirúrgicos, o toxicidad por radioterapia o quimioterapia.

TABLA 2. FACTORES DE MAL CONTROL DEL DOLOR ONCOLÓGICO (Bruera 1995)

- Dolor neuropático, mixto o de origen desconocido
- Dolor incidental
- Presencia de distrés emocional
- Incremento rápido de la dosis de opioide
- Historia previa de adicción al alcohol u otras drogas

FIGURA 1

ESCALA ANALGÉSICA DE LA OMS



BIBLIOGRAFÍA

1. Brescia FJ. Palliative care in pancreatic cancer. *Cancer Control* 2004; 11: 39-45.
2. Ceyhan GO, Michalski CW, Demir IE, Müller MW, Friess H. Pancreatic pain. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2008; 22: 31-44.
3. Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Shimada K, Yamamoto J, et al. Abdominal pain in patients with resectable pancreatic cancer with reference to clinicopathologic findings. *Pancreas* 2001; 22: 279-284.
4. Kelsen DP, Portenoy R, Thaler H, Tao Y, Brennan M. Pain as a predictor of outcome in patients with operable pancreatic carcinoma. *Surgery* 1997; 122: 53-59.
5. Di Mola FF, Di Sebastiano P. Pain and pain generation in pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 919-922.
6. Krech RL, Walsh D. Symptoms of pancreatic cancer. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 360-367.
7. Costamagna G, Mutignani M. Pancreatic stenting for malignant ductal obstruction. *Digest and Liver Disease* 2004; 36: 635-638.
8. Caraceni A, Portenoy RK. Pain management in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 639-653.
9. Ellison NM, Chevlen E, Still CD, Dubaginta S. Supportive care for patients with pancreatic adenocarcinoma: symptom control and nutrition. *Hematol Oncol Clin N Am* 2002; 16: 105-121.
10. Bruera E, Schoeller T, Wenk R, MacEachern T, Marcelino S, Hanson J, et al. A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 348-355.
11. Staahl C, Dimcevski G, Andersen SD, Thorsgaard N, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, et al. Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 383-390.
12. Moore JC, Adler DG. Celiac plexus neurolysis for pain relief in pancreatic cancer. *J Supportive Oncol* 2009; 7: 83-90.
13. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2330-2337.

Capítulo 21

21 Tratamiento quirúrgico paliativo del cáncer de páncreas

Eduardo E. Rubio González * §, Oscar Alonso Casado*, Santiago González Moreno*, Javier Nuño Vázquez-Garza*

MD Anderson International España, Departamento de Cirugía Digestiva Oncológica *

Hospital Universitario 12 de Octubre, Cirugía Digestivo “B” §

1. Introducción

El adenocarcinoma ductal es la neoplasia maligna más frecuente del páncreas. Se diagnostican aproximadamente 30,000 nuevos casos al año en los EEUU, con una incidencia anual de 9 por cada 100,000 habitantes (1). Sin embargo, a pesar del progreso en ambos campos, los resultados postoperatorios y la supervivencia de pacientes operados con fines curativos a largo plazo, el panorama en general es bastante gris. Solo entre el 15 y el 20% de los pacientes serán resecados con intención curativa en el momento de presentación, ya que con frecuencia los pacientes presentan enfermedad metastásica a distancia, o afectación local o vascular extensa. Por esta razón el cáncer de páncreas constituye una entidad patológica altamente letal, con una supervivencia en general a 5 años inferior al 5%.(Figura 1).

En los años 2000, 1920 mujeres y 2069 hombres murieron en España como consecuencia de un cáncer de páncreas (2). En nuestro país las cifras

señalan una mortalidad en los últimos 40 años que ha aumentado un 164% en las mujeres y un 200% en los varones. Más concretamente, en el área de referencia del Hospital 12 de Octubre han sido diagnosticados 58 nuevos casos de cáncer de páncreas al año (8,3% respecto al total de tumores del aparato digestivo). La frecuencia de esta enfermedad únicamente se encuentra superada por los cánceres de pulmón, colon y recto, próstata y mama. (3)

La minoría de pacientes que se pueden resear hace que la paliación de los síntomas sea una alternativa imprescindible para maximizar la calidad de vida de éstos pacientes en el manejo de su enfermedad. El aspecto radiológico más frecuente es la irresecabilidad.

Figura 1

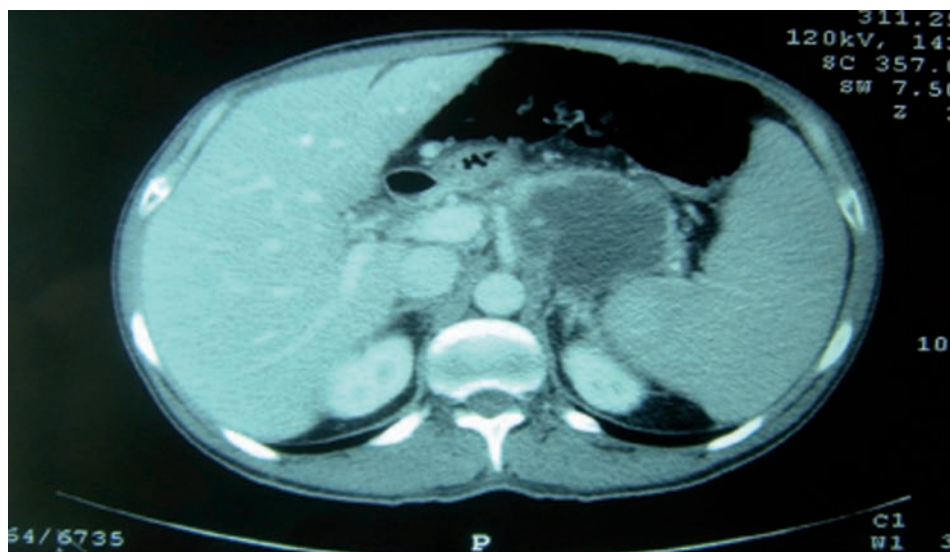


Figura 1. Cáncer de páncreas irresecable.

La paliación en los pacientes con cáncer de páncreas irresecable debe ser enfocada a tres síntomas principales: la ictericia obstructiva, la obstrucción duodeno- gástrica, y el dolor. Históricamente, la cirugía ha sido empleada inicialmente en la paliación del cáncer de páncreas (CP). Sin embargo, como en la cirugía, han surgido diversos avances endoscópicos y radiológicos que se están empleando ampliamente como tratamiento no quirúrgico de aquellos síntomas.

La determinación de la resecabilidad permanece como una indicación importante para la exploración quirúrgica en pacientes con CP. Muchas veces, sólo la exploración cuidadosa por un cirujano hepatobiliopancreático experimentado puede excluir definitivamente la resecabilidad. En muchos centros la paliación quirúrgica solo se realiza en el contexto de enfermedad irresecable en el momento

de la cirugía con fines resectivos (4). Adicionalmente, la cirugía debe ser realizada en pacientes que son buenos candidatos a cirugía o en pacientes que no pueden ser bien manejados con las técnicas endoscópicas, y/o radiológicas. A continuación revisaremos la indicación quirúrgica en los tres síntomas principales.

2. Indicación quirúrgica en el manejo de la ictericia

La mayoría de los cánceres de páncreas (65-75%) se localizan en la cabeza pancreática, por lo que con mucha frecuencia desarrollan ictericia secundaria a obstrucción de la porción intrapancreática del colédoco. Si la ictericia no es tratada el paciente desarrollará disfunción hepática progresiva, que evolucionará a fallo hepático y muerte. El paciente icterico experimenta anorexia, náuseas, diarrea, prurito, y desnutrición progresiva. El prurito es desarrollado con frecuencia de manera paralela y es un síntoma debilitante y muchas veces refractario a tratamiento médico.

El alivio de la ictericia obstructiva puede proporcionar una mejoría dramática a corto plazo en la calidad de vida del paciente. En una revisión de más de 8,000 pacientes en la literatura inglesa de 1965 a 1980 Sarr y Cameron (5) encontraron que el alivio de la obstrucción biliar por medio de una derivación biliar quirúrgica se asoció con mayor y más confortable sobrevivida (5,4 meses) comparado con la laparotomía sin derivación biliar (3,5 meses). Por estas razones la derivación biliar está indicada en casi todos los pacientes con obstrucción biliar y como consecuencia ictericia.

La ictericia, puede tratarse en casi todos los pacientes de manera rápida y eficaz, realizando una derivación biliar quirúrgica o por medio de la utilización de stents, ya sean plásticos o metálicos. De los síntomas asociados con el cáncer de páncreas (CP) la ictericia es el síntoma que con mayor frecuencia puede ser tratado sin cirugía. El tratamiento no quirúrgico es adecuado en pacientes que presentan enfermedad irresecable y/o metastásica previa a la cirugía, o en pacientes con mal estado general y con tal deterioro que cualquier procedimiento anestésico y/o quirúrgico está contraindicado. La descompresión biliar no quirúrgica puede ser realizada por una u otra vía, ya sea endoscópica o percutánea y en ocasiones con una combinación de ambas, habitualmente con un porcentaje de éxito de más del 90%.

La paliación quirúrgica quedaría reservada para pacientes en los que el diagnóstico de irresecabilidad es realizado durante una laparotomía con fines resectivos o en pacientes seleccionados en los que se prevé una sobrevivida prolongada y/o en pacientes en los que los procedimientos no quirúrgicos están contraindicados.

- *Paliación quirúrgica de la ictericia obstructiva*

Las opciones quirúrgicas para la paliación de la ictericia obstructiva incluyen bypass biliar interno a través de:

- A) Coledocoduodenostomía
- B) Colecistoyunostomía

C) Hepaticoyeyunostomía.

Una coledocoduodenostomía puede proporcionar alivio efectivo de la ictericia obstructiva en situaciones benignas, sin embargo, a causa de la proximidad del tumor pancreático a la anastomosis y el potencial obstructivo tras la progresión duodenal la coledocoduodenostomía está asociada con índices elevados de ictericia recurrente. Por otra parte la aparición de una fístula tras el procedimiento es una severa complicación con un manejo difícil de las secreciones duodeno-biliares.

A pesar de todo lo anterior Potts y cols (6) en una serie de 61 pacientes tratados con coledocoduodenostomía, solo uno desarrolló ictericia recurrente. Di Fronzo y cols (7) reportaron 60 pacientes con cáncer irresecable quienes fueron sometidos a paliación quirúrgica. El 85% (n=51) tenían una coledocoduodenostomía realizada y ningún paciente desarrolló ictericia recurrente previa a la muerte. Estos resultados, sin embargo, no son universales. Singh y cols (8) describieron la experiencia de la Universidad de los Ángeles, California, donde encontraron que el 80% de los pacientes permanecían ictericos y un tercio de ellos desarrollaron ictericia recurrente tras someterse a cirugía derivativa utilizando el duodeno. Estos son los resultados habituales por lo que, en general, los equipos quirúrgicos evitan el uso de la coledocoduodenostomía en el manejo de la ictericia maligna.

En muchos pacientes la derivación yeyunal es una alternativa, sin embargo, la colecistoyeyunostomía se puede realizar de manera rápida, eficaz y no precisa disección del hilio hepático, sin embargo el crecimiento tumoral en la vecindad es preocupante; para hacer una anastomosis segura debe haber una distancia mayor de 3 cm del conducto cístico al tumor. Una hepaticoyeyunostomía o coledocoyeyunostomía es necesaria en pacientes sin vesícula biliar o cuando el conducto cístico está afecto o cercano.

El bypass yeyunal es el método preferido de muchos cirujanos hepatobiliopancreáticos, ya sea una hepaticoyeyunostomía o una coledocoyeyunostomía con colecistectomía concomitante. La reconstrucción se puede realizar subiendo una simple asa yeyunal o en Y de Roux; sin embargo, ninguna ofrece ventajas sobre otra en varios estudios clínicos. (5) Existen varias ventajas teóricas tras una reconstrucción en Y de Roux (9):

- a) Mejor movilidad del asa intestinal para alcanzar el hilio hepático
- b) Manejo teórico sencillo de una posible fístula postoperatoria
- c) Índice bajo de colangitis

Un número de estudios retrospectivos han comparado los resultados a corto y largo plazo de la anastomosis colecistoyeyunal vs hepaticoyeyunal. En una revisión publicada por Sarr y Cameron (5), la mortalidad operatoria de la colecistoenterostomía fue de 16% y de la Hepaticoyeyunostomía 20%. Por otra parte, la supervivencia a largo plazo fue similar, de 5,3 meses tras derivación colecistoentérica, y de 6,5 tras Hepaticoyeyunostomía. Sin embargo, la incidencia de ictericia recurrente fue significativamente más baja con la

hepaticoyeyunostomía (0 versus 8%).

Un metanálisis publicado por Watanapa y cols (10) encontró que la colecistoenterostomía presentaba una tasa de éxito del 89%, sin embargo, la coledocoenterostomía un 97%. Por otra parte, a largo plazo un 20% de los pacientes con colecistoenterostomía desarrollaron ictericia recurrente o colangitis. Para resolver estas diferencias se realizó un estudio randomizado prospectivo (6). La mayoría de los pacientes en las series previas tenían obstrucción biliar secundaria a cáncer pancreático, sin embargo, pacientes con patologías obstructivas benignas y malignas habían sido incluidas en los estudios. Aquel estudio demostró que el tiempo operatorio y la pérdida sanguínea intraoperatoria fueron significativamente más bajas en los pacientes sometidos a colecistoyeyunostomía. En contraposición, ocurrieron significativamente más complicaciones en el grupo de colecistoyeyunostomía, incluyendo mayor mortalidad. Además, la obstrucción biliar recurrente ocurrió con más frecuencia. En ocho de nueve reportes la obstrucción recurrente fue secundaria a la progresión del CP, y cinco colecistoyeyunostomías fallaron tras 90 días de la cirugía inicial. Una ventaja final de la hepaticoyeyunostomía está en la determinación de la reseccabilidad. En muchos pacientes, la valoración de la afectación mesentericoportal es esencial, la colecistectomía precoz y sección de la vía biliar facilita la disección y la valoración de la reseccabilidad en éste difícil área. Por estas razones, la hepaticoyeyunostomía y la coledocoyeyunostomía han llegado a tomar un lugar irremplazable en la paliación de obstrucción biliar maligna en pacientes con irreseccabilidad del CP.

- **Estudios comparativos: Tratamiento quirúrgico versus no quirúrgico**

Los resultados generales de las técnicas, percutáneas, endoscópicas y quirúrgicas son buenos con un índice de éxito inicial del 90%. La mortalidad, morbilidad y días de ingreso hospitalario a corto plazo parecen aceptables para las diversas técnicas y son mayores para los procedimientos quirúrgicos que para las técnicas no operatorias. Los resultados mejoran en centros de alto volumen. Pitt y cols (11) examinaron los resultados en un solo centro de alto volumen y demostraron disminución de la mortalidad, morbilidad, días de estancia hospitalaria y costes hospitalarios tras implementar una vía clínica. La principal ventaja de los procedimientos quirúrgicos es el bajo índice de complicaciones a largo plazo, tales como la colangitis y la ictericia recurrente. (Tabla 1)

En los años 80s cuatro estudios randomizados fueron realizados para comparar el bypass biliar quirúrgico con derivación biliar no quirúrgica, para ictericia obstructiva secundaria a cáncer pancreático y otras neoplasias periampulares. Los pacientes enrolados en estos ensayos fueron adecuados para la cirugía. Los criterios de exclusión incluyeron evidencia clínica y/o endoscópica de obstrucción duodenal. Los stents endoscópicos fueron utilizados primariamente en tres de los estudios, en el cuarto se emplearon stents transhepáticos. Los métodos quirúrgicos y no quirúrgicos mostraron la misma eficacia a corto plazo para

paliar la ictericia. Sin embargo, los stents no quirúrgicos se asociaron con menor mortalidad relacionada con el procedimiento y menor estancia hospitalaria. Tres de los cuatro estudios mostraron también índices menores de mortalidad, pero estas diferencias no alcanzaron significancia estadística, probablemente porque la muestra era pequeña. Los estudios fueron criticados por presentar una elevada mortalidad comparativamente con otras series norteamericanas más recientes. Los resultados a largo plazo en pacientes no operados permanecen como una de las principales controversias en estos trabajos.

Tabla 1. Comparación de resultados entre la colocación de stent percutáneo y/o endoscópico versus bypass quirúrgico en pacientes con obstrucción de la vía biliar principal.

VARIABLES	Stent Percutáneo (N=490)		Stent Endoscópico (N=689)		Bypass quirúrgico (N=180)	
	Rango	Media	Rango	Media	Rango	Media
Mortalidad 30 d (%)	6-33	9	0-20	14	0-31	12
Estancia hosp (días)	14-18	14	3-26	7	9-30	17
Éxito (%)	76-100	92	82-100	90	75-100	93
Compl. Precoces (%)	4-67	16	8-34	21	6-56	31

Origen: Modificado de Watanapa P y cols. Br J Surg 1992; 79: 8-20

El 17-38% de los pacientes sin stents desarrollaron ictericia recurrente previa a la muerte (12-15) comparados con el 10% de muchas series con descompresión quirúrgica (4-10). A pesar de que la ictericia recurrente puede ser manejada con recambios del stent, la ictericia asociada presenta una morbimortalidad significativa.

Entre 1987 y 1997 se realizaron dos revisiones en las Instituciones Johns Hopkins (4-16). En los dos estudios un total de 374 pacientes se sometieron a exploración quirúrgica durante la cual se comprobó la irresecabilidad de la enfermedad. Solo 242 (65%) pacientes fueron tratados con hepático o coledocoyeyunostomía por obstrucción biliar y solo 8 (3%) pacientes desarrollaron ictericia biliar recurrente previa a la muerte. La colocación de stents biliares alivió la ictericia en todos los casos. Los resultados preliminares utilizando stents autoexpandibles en los 90s mejoraron en problema de ictericia recurrente en pacientes irresecables (17). Varios estudios han evaluado posteriormente la permeabilidad a largo plazo de varios stents autoexpandibles, encontrando índices de reoclusión del 24-37% similares a lo encontrado con los stents internos-externos. (18-20).

La preocupación final que no puede ser resuelta por técnicas no operatorias es la obstrucción duodenal. A pesar de que al inicio los pacientes no muestran

evidencia de obstrucción, la incidencia de obstrucción duodenal tardía es de 9-14%. La potencial obstrucción duodenal puede ser manejada concurrentemente con una derivación gastroyeyunal en los pacientes tratados quirúrgicamente, la obstrucción duodenal tardía tras estos procedimientos rara vez ocurre. El manejo profiláctico de este problema tardío ha llevado a muchos cirujanos a decantarse por el tratamiento quirúrgico en éstos pacientes que son irresecables. (Tabla 2)

Tabla 2. Resultados de estudios randomizados prospectivos de paliación no quirúrgica vs quirúrgica por obstrucción biliar maligna.

VARIABLES	Sudáfrica(12)		Reino unido(15)		Dinamarca(11)		Reino unido(13)	
	Stent	Cirugía	Stent	Cirugía	Stent	Cirugía	Stent	Cirugía
Número	25	25	23	25	25	25	65	62
Éxito (%)	84	76	82	92	96	88	94	94
Complicación(%)	28	32	30	56	36	20	23	50
Mortalidad (%)							6	15
Días estancia (d)	8	20	9	20	20	24	11	15
Complicaciones Tardías(%)	18	24	5	13	26	27		
Ictericia/colangitis	38	16	30	0	0	0	17	3
Obstrucción G-D	14	0	9	4	0	0	14	3
Supervivencia (semanas)	19	15	22	18	12	14	22	16

Modificado de Lillemoe KD. Palliative therapy for pancreatic cancer. Surg Oncol. Clin N. Am. 1998; 7 199-216.

3. Indicación quirúrgica en el manejo de la obstrucción duodenal

En las últimas décadas la historia natural de la obstrucción duodenal en el carcinoma periampular ha sido ampliamente estudiada. En el momento del diagnóstico entre el 30 y el 50% de los pacientes con cáncer de páncreas experimentarán náuseas o vómitos. Sin embargo, la obstrucción duodenal documentada endoscópica o radiológicamente es menos frecuente; la obstrucción ocurre en la C duodenal (1^a,2^a,3^a porción) en tumores de la cabeza de páncreas, y en la tercera o cuarta porción en tumores del proceso uncinado, cuerpo y cola de páncreas.

Si no se realiza ninguna maniobra al diagnóstico entre el 10 y el 25 % de los pacientes con cáncer de páncreas requerirán una gastroyeyunostomía previa a la muerte y entre un 15 y un 20% mueren con síntomas de obstrucción duodenal. (10, 8, 5, 21) Tres metanálisis han revisado este aspecto: En una revisión de Sarr y Cameron (5), de más de 8 000 pacientes tratados quirúrgicamente con cáncer irresecable, el 13% de quienes no se sometieron a bypass gástrico precisaron una derivación gastroyeyunal previa a la muerte. Un 20% adicional murió con síntomas de obstrucción duodenal. Wanatapa y Williamson (10) realizaron

un metanálisis en 1,600 pacientes e identificaron una incidencia del 17% de obstrucción duodenal (4-44%). En 950 pacientes analizados por Singh y Reber (8) el 21% precisó derivación gastroyeyunal tardía. No se analizó la mortalidad de una derivación gastroyeyunal adicional, sin embargo, en pacientes que precisaron una segunda intervención la mortalidad ascendió al 25%.

A pesar de estas cifras reportadas en los distintos estudios, el realizar una derivación gastroyeyunal es controvertido. En un estudio realizado por Espat y cols. (21) en 155 pacientes, solo el 2% precisó una derivación digestiva o biliar previa a la muerte; sin embargo, el 35% de los pacientes tenían lesiones tumorales de cuerpo y cola. Weaver y cols. (22) demostraron un incremento en la morbilidad postoperatoria, específicamente retardo en el vaciamiento gástrico tras una gastroyeyunostomía y encontraron que está asociada a una mortalidad del 70%. En otras series la mortalidad ronda el 5%(4, 16, 21), aunque estos resultados son atípicos. En una serie posterior de 256 (4) pacientes operados con criterio paliativo, 180 pacientes fueron sometidos a derivación gastroyeyunal. A pesar de que solo el 9% presentó retardo en el vaciamiento gástrico tras la gastroyeyunostomía, en general, la mortalidad, morbilidad, y días de estancia fueron similares cuando se compararon pacientes en lo que solo se había derivado la vía biliar. De manera importante, solo el 2% de los pacientes que desarrollaron obstrucción gástrica o duodenal precisaron una gastroyeyunostomía previa a la muerte.

El papel de la gastroyeyunostomía profiláctica fue revisado en un estudio del Johns Hopkins (23). Los pacientes incluidos no tenían evidencia de obstrucción duodenal. Ochenta y siete pacientes con cáncer periampular fueron randomizados para recibir una gastroyeyunostomía gastrocólica isoperistáltica (n=44) o una gastroyeyunostomía (n=43). A pesar de que el tiempo operatorio se incrementó con la realización de la gastroyeyunostomía, no hubo incremento en la morbilidad, mortalidad ni estancia hospitalaria. En el grupo sometido a la derivación gástrica ningún paciente desarrolló obstrucción gástrica tardía, sin embargo, en el grupo de no derivación el 19% desarrolló obstrucción y precisó una intervención quirúrgica ($p<0,01$).

Tradicionalmente, muchos cirujanos realizaban una anastomosis antecólica gastroyeyunal para evitar una anastomosis cerca del lecho tumoral, sin embargo, en un estudio de Lillemoe y Pitt (16) en 107 pacientes encontraron que comparando 48 retrocólicas vs 23 antecólicas, un 6% de los pacientes con derivación retrocólica desarrolló retardo postoperatorio en el vaciamiento gástrico (antecólicas 17%), y un 2% un problema de vaciamiento tardío (antecólicas 9%). Se puede concluir con esto que la anastomosis ideal es retrocólica, isoperistáltica a 30 cm del Treitz. La vagotomía no es practicada rutinariamente. Todos los pacientes recibirán inhibidores de la bomba de protones. También los stents autoexpandibles pueden utilizarse y ofrecen una interesante alternativa en el manejo de ésta patología. (17-24)

4. Indicación quirúrgica en el manejo del dolor

El dolor asociado al cáncer de páncreas es muchas veces continuo, incapacitante y resistente al tratamiento. En los trabajos iniciales se identificaba dolor abdominal o lumbar en más del 90% de los pacientes con CP. Con el incremento en el diagnóstico en fases más precoces, en fechas recientes el dolor lumbar o abdominal oscila entre el 30 y 40 %. Cuando se presenta tiene un mal pronóstico y es generalmente un signo de enfermedad avanzada.

En una serie de 77 pacientes del MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) la resecabilidad se asoció a la presencia de dolor: el 54 % de pacientes presentaban dolor y el 75 % de los pacientes del grupo de irresecabilidad presentaban dolor ($p=0,04$). Aún más, la presencia de dolor en los pacientes sometidos a resección se asoció con peor pronóstico tras la resección, con una supervivencia media de 9,2 meses en comparación con los 21,9 meses en los pacientes sin dolor ($p=0,05$). En el trabajo de Sohn y cols. (4) el 64% de los pacientes irresecables presentaban dolor abdominal, en contraposición con el 36% de los pacientes resecables ($p<0,0001$). Por otra parte, el dolor lumbar fue un síntoma poco frecuente en pacientes sometidos a resección (2%), pero fue más común en tumores irresecables (26%) ($p<0,0001$).

En la actualidad, existe un amplio número de opciones útiles en el manejo del dolor que se presentan los pacientes con CP irresecable. Tras la introducción por Copping de la esplanicectomía (26) química intraoperatoria, reportando los resultados de un trabajo no controlado de 41 pacientes de los cuales el 41% presentó alivio tras el procedimiento, que cursó sin complicaciones. En 1993 Lillemo y cols (27) describieron los resultados de un trabajo prospectivo, randomizado, comparando la esplanicectomía química versus placebo. Usando una escala analógica visual y explorando al paciente con CP, en el preoperatorio se identificó el dolor y su repercusión sobre la calidad de vida. Durante la laparotomía se randomizó a uno u otro grupo: esplanicectomía o placebo. La esplanicectomía fue realizada inyectando 20 ml de alcohol al 50% o suero salino a ambos lados de la aorta al nivel del tronco celíaco. Ciento treinta y ocho pacientes fueron randomizados: 65 recibieron alcohol y 72 placebo, dos pacientes fueron excluidos por extensión tumoral masiva al retroperitoneo. La morbilidad, morbilidad y estancia hospitalaria fueron similares en ambos grupos. El dolor disminuyó significativamente en los pacientes con esplanicectomía y, curiosamente, este grupo mostró una mejoría en la supervivencia. Por otra parte, el alcohol redujo el inicio del dolor postoperatorio.

En pacientes con enfermedad irresecable conocida y que son sometidos a laparotomía exploradora, el dolor es mejor tratado con analgésicos derivados de la morfina de acción prolongada o tópicos. El mal control del dolor a veces es consecuencia de una dosis inadecuada y es mejor un horario concreto que administrarlos tras un episodio de dolor. Para el tratamiento del dolor también existen otras alternativas, como el bloqueo celíaco por vía percutánea (TC-punción)

o por vía endoscópica (ecoendoscopia), radiación externa o esplanicectomía laparoscópica. E TC punción es efectivo en el 80-90% de los pacientes (28).

5. Duodenopancreatectomía paliativa

Tradicionalmente, la resección pancreática en cáncer de páncreas ha sido reservada para pacientes en los cuales es posible la potencial resección completa y curación. La elevada morbilidad del procedimiento en el pasado ha hecho inviable el procedimiento en el seno de enfermedad metastásica y/o localmente avanzada, en quienes la curación no es posible. Sin embargo, la mortalidad ha disminuido en muchos centros con una disminución que oscila entre el 0-5% (29-32). Esta mejoría en los resultados ha conducido al cuestionamiento de la duodenopancreatectomía cefálica (DPC) como técnica paliativa en el CP.

El papel de la DPC para la paliación de CP irresecable se analizó en una revisión retrospectiva de 1996 (33): en un periodo de 8 años, 62 pacientes eran irresecables en el momento de la laparotomía, debido a enfermedad localmente avanzada, sin evidencia de metástasis a distancia. El 87% se sometieron a paliación quirúrgica que consistió en doble derivación; gástrica y biliar. Este grupo fue comparado con 64 pacientes concurrentes que se sometieron a DPC con márgenes macroscópicos y/o microscópicos positivos (DPC paliativa). Los datos demográficos y síntomas de presentación fueron similares en ambos grupos. El 68% de los pacientes paliados y el 58% de los pacientes con DPC presentaron complicaciones postoperatorias, pero ésta diferencia no alcanzó significación estadística. La mortalidad operatoria fue de 1,6% en ambos grupos, y la estancia hospitalaria en días fue mayor para el grupo de la DPC (18,4 vs 15 días; $p < 0.02$). El análisis actuarial de la supervivencia reveló una mejoría tras la resección el 1^{er}, y 2^o año con un porcentaje de 62,55%, 15,6%, respectivamente, comparado con el grupo no resecado al año y dos años con 38,7% y 8,1%. El 20% de los pacientes que se sometieron al procedimiento paliativo clásico reingresaron al hospital tras el alta inicial, sin embargo, solo el 11% de los pacientes con una DPC reingresaron. Este estudio sugiere que la DPC paliativa puede tener un sitio en la paliación del cáncer de páncreas. Las limitaciones de este estudio, son las distintas variables para compararlos homogéneamente.

Una DPC sin complicaciones depende de la capacidad del cirujano para realizarla, con mínima morbilidad. Los resultados de tres estudios (34-36) han demostrado que el volumen quirúrgico se refleja directamente sobre los resultados perioperatorios. Así mismo la DPC paliativa debería estar limitada a centros de volúmenes altos, bajo protocolos estrictos, con instrumentos que midan eficazmente la calidad de vida.

6. Paliación laparoscópica del cáncer de páncreas

La cirugía mínimamente invasiva ha sido aplicada en el tratamiento del CP como en casi todas las áreas de la cirugía. El papel de la laparoscopia

diagnóstica para la estadificación del CP ha sido bien establecido y se utiliza de manera rutinaria en varios centros (22, 37, 38-40). Otros grandes centros han demostrado que puede haber un beneficio con la utilización de la laparoscopia del 10 al 15% sólo en pacientes con cáncer periampular, por lo que no recomiendan su uso de manera rutinaria en pacientes de cabeza, cuello y proceso uncinado (4, 41).

También se ha descrito la paliación, que incluye la colecistoyeyunostomía y la gastroyeyunostomía (42-44). Los resultados iniciales demostraron precisión técnica con aceptable morbilidad y resultados satisfactorios. Estos reportes preliminares representan pequeños números de pacientes en centros laparoscópicos de excelencia.

Aún no está determinado si estos resultados pueden ser extendidos a un gran número de pacientes y a los cirujanos generales que no ejercen en centros especializados esta aún sin determinar.

7. Resultados generales

Con el desarrollo de técnicas no quirúrgicas y mínimamente invasivas efectivas, el papel de la cirugía como tratamiento primario para el CP irresecable ha disminuido, reservándola únicamente para pacientes cuya supervivencia será mayor de seis meses (45).

La cirugía ofrece dos alternativas que no ofrecen los tratamientos no quirúrgicos: La primera es la posibilidad de exploración quirúrgica con posibilidades curativas; a pesar de las ventajas actuales en la estadificación, solo la cuidadosa exploración quirúrgica por un cirujano experimentado puede excluir la irresecabilidad en muchos pacientes. La segunda es la capacidad de paliar en una sola laparotomía los tres síntomas principales.

Afortunadamente, un buen número de trabajos recientes han mostrado excelentes resultados a largo plazo con respecto a la morbilidad, mortalidad y la paliación a largo plazo de los síntomas mayores, justificando el papel de la paliación quirúrgica en los pacientes con CP. En relación a los costes, hay un estudio realizado por Mortenson y cols (46) en 96 pacientes que concluye que a pesar de que los tratamientos quirúrgicos son más efectivos a largo plazo, son más caros. Un trabajo reciente publicado por Müller y cols (47) sugiere la utilización de ASA, metástasis hepáticas, dolor, niveles de Ca 19-9 y Antígeno Carcinoembrionario como marcadores de mal pronóstico y podrían ser una guía para elegir el tratamiento óptimo.

8. Conclusiones

El papel de la cirugía paliativa ha disminuido como consecuencia del avance en las técnicas endoscópicas y percutáneas en pacientes con CP. La decisión para realizar un procedimiento quirúrgico o no quirúrgico es multifactorial. En muchos casos claramente los síntomas marcan las pautas de tratamiento.

A pesar de que el tratamiento siempre debe ser individualizado, muchos

pacientes con CP con buen estado general y sin evidencia de enfermedad sistémica y/o localmente avanzada son buenos candidatos para exploración quirúrgica, para definitivamente excluir la resecabilidad y, si es irresecable realizar una paliación quirúrgica apropiada. En muchos pacientes la mejor paliación está fundamentada en tres procedimientos: una anastomosis hepático o coledocoyeyunal, una gastroyeyunostomía y una esplanicectomía química. Esta combinación ofrece la mejor oportunidad de paliación a largo plazo de la ictericia obstructiva, corrección o prevención de la obstrucción duodenal, y alivio del dolor intratable. También proveen de una valoración más exhaustiva de la resecabilidad. Finalmente, en manos experimentadas estos procedimientos pueden ser realizados con una mortalidad, morbilidad y días de estancia aceptables.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:7-33.
- 2.- La situación del cáncer en España.
- 3.- M. Hidalgo Pascual, E. Ferrero Herrero, M. J. Castillo Fé. et al. Cáncer de páncreas. Epidemiología y diagnóstico. *Rev. esp. enferm. dig.* v.96 n.10 Madrid oct. 2004.
- 4.- Sohn T. et al. Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma in the 1990s. *J Am Coll Surg* 1999; 188:658-669.
- 5.- S arr MG, Cameron JL. Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1982; 91: 123-33.
- 6.- Potts JR, Broughan TA, Hermann RE. Palliative operations for pancreatic carcinoma. *Am J Surg* 1990; 159:72-8
- 7.- Di Fronzo LA, Cymerman J, Egrari S, et al. Unresectable pancreatic carcinoma: correlating length of survival with choice of palliative bypass. *Am Surg.* 1999; 65: 955-8.
- 8.- Singh SM, Longmire WP, Reber HA. Surgical palliation for pancreatic cancer: the UCLA experience. *Ann Surg* 1990; 212:132-9.
- 9.- Yeo CJ, Cameron JL. Pancreatic cancer. *Curr Probl Surg* 1999; 36:69-162.
- 10.- Watanapa P, Williamson RCN. Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades. *Br J Surg* 1992; 79:8-20.
- 11.- Pitt HA, Murray KP, Bowman HM, et al. Clinical pathway implementation improves outcomes for complex biliary surgery. *Surgery* 1999;126: 751-8.
- 12.- Andersen JR, Sorneson SM, Kruse A, et al. Randomized trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 1989; 30:1132-5.
- 13.- Bornman PC, Harries-Jones EP, Tobias R, et al. Prospective controlled trial of transhepatic biliary endoprosthesis versus biliary bypass surgery for incurable carcinoma of the head of pancreas. *Lancet* 1986; 1(8472):69-71.
- 14.- Dowsett JF, Russell RCG, Hatfield ARW, et al. Malignant obstructive jaundice: a prospective randomized trial of by-pass surgery versus endoscopic stenting. *Gastroenterology* 1989; 96: 128A.
- 15.- Shepard HA, Royle G, Ross APR, et al. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg* 1988; 75: 1166-8.
- 16.- Lillemoe KD, Sauter P, Pitt HA, et al. Current status of surgical palliation of periampullary carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:1-10
- 17.- Lichtenstein DR, Car-Locke DL. Endoscopic palliation for unresectable pancreatic carcinoma. *Surg Clin North Am* 1995; 75:969-88.
- 18.- Dumonceau JM, Cremer M, Auroux J, et al. A comparison of Ultraflex Diamond stents and Wallstents for palliation of distal malignant biliary strictures. *Is J Gastroenterology* 2000; 95:670-6.
- 19.- Oikarinen H, Leinonen S, Karttunen A, et al. Patency and complications of percutaneously inserted metallic stents in malignant biliary obstruction. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10:1387-93.
- 20.- Hausegger KA, Thurner S, Bodendorfer G, et al. Treatment of malignant biliary obstruction with polyurethane-covered Wallstents. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 170:403-8.
- 21.- Espat NJ, Brennan MF, Conlon KC. Patients with laparoscopically staged unresectable pancreatic adenocarcinoma do not require subsequent surgical biliary or gastric bypass. *J Am Coll Surg* 1999; 188:649-55.
- 22.-Weaver DW, Wiencek MD, Bouwman DL, et al. Gastrojejunostomy: is it helpful for patients with pancreatic cancer? *Surgery* 1987; 102:608-13.
- 23.- Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated

- for unresectable periampullary cancer? A prospective, randomized trial. *Ann Surg* 1999; 230:322–30.
- 24.- Maetani I, Ogawa S, Hoshi H, et al. Self-expanding metal stents for palliative treatment of malignant biliary and duodenal stenoses. *Endoscopy* 1994; 26:701–4.
 - 25.- Kelsen DP, Portenoy R, Thaler H, et al. Pain as a predictor of outcome in patients with operable pancreatic carcinoma. *Surgery* 1997; 122: 53–9.
 - 26.- Copping J, Willix R, Kraft R. Palliative chemical splanchnicectomy. *Arch Surg* 1978; 113:509
 - 27.- Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1993; 217:447–57.
 - 28.- Scharfman WH, Walsh TD. Has the analgesic efficacy of neurolytic celiac plexus block been demonstrated in pancreatic cancer pain? *Pain* 1990; 41: 267–71.
 - 29.- Crist DL, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg* 1987; 206:358–65.
 - 30.- Trede M, Shwall G, Saeger H. Survival after pancreaticoduodenectomy. 118 consecutive resections without mortality. *Ann Surg* 1990; 221:447–58.
 - 31.- Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, outcomes. *Ann Surg* 1997; 226:248–60.
 - 32.- Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, et al. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without a mortality. *Ann Surg* 1993; 217:43–9.
 - 33.- Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Pancreaticoduodenectomy. Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer? *Ann Surg* 1996; 223:718–28.
 - 34.- Gordon TA, Burleyson GP, Tielsch JM, et al. The effects of regionalization on cost and outcome for one general high-risk surgical procedure. *Ann Surg* 1995; 221:43–9.
 - 35.- Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, et al. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998; 228:429–38.
 - 36.- Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995; 222:638–45.
 - 37.- Warshaw AL, Gu Z-Y, Wittenberg J, et al. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 1990; 125: 230–3.
 - 38.- Awad SS, Colletti L, Mullholland M, et al. Multimodality staging optimizes resectability in patients with pancreatic and ampullary cancer. *Am Surg* 1997; 63:634–8.
 - 39.- Warshaw AL, Tepper JE, Shipley WU. Laparoscopy in the staging and planning for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1986; 151:76–80.
 - 40.- Merchant NB, Conlon KC. Laparoscopic evaluation in pancreatic cancer. *Semin Surg Oncol* 1998; 15: 155–65.
 - 41.- Friess H, Kleeff J, Silva JC, et al. The role of diagnostic laparoscopy in pancreatic and periampullary malignancies. *J Am Coll Surg* 1998; 186:675–82
 - 42.- Fletcher DR, Jones RM. Laparoscopic cholecystojejunostomy as palliation for obstructive jaundice in inoperable carcinoma of the pancreas. *Surg Endosc* 1992; 6: 147–9.
 - 43.- Nathanson LK. Laparoscopy and pancreatic cancer: biopsy, staging and bypass. *Baillieres Clin Gastroenterology* 1993; 7:941–60.
 - 44.- Rhodes M, Nathanson L, Fielding G. Laparoscopic biliary and gastric bypass: a useful adjunct in the treatment of carcinoma of the pancreas. *Gut* 1995; 36: 778–80.
 - 45.- Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut* 2005; 54: 1-16.
 - 46.- Mortensen M, Ho S, Bold R. An analysis of cost and clinical outcome in palliation for advanced pancreatic cancer. *Is J Surg.* 2005; 190: 406-411?
 - 47.- Müller M, Friess H, Köninger J, et. Factors influencing survival after bypass procedures in patients with advanced pancreatic adenocarcinomas. *Am J Surg* 2008; 195: 221–228.

Capítulo 22

22 Tratamiento de la Desnutrición asociada al Cáncer de Páncreas

Dr. Francisco Botella Romero
Jefe de la Sección de Endocrinología y Nutrición CHUAB.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
fbotellar@sescam.jccm.es

1. Introducción

El cáncer de páncreas es un tumor habitualmente agresivo caracterizado por extensa invasión loco-regional, metástasis precoces y caquexia intensa. El grado de supervivencia a 5 años es inferior al 5%(1). Durante la evolución, la caquexia tumoral implica un profundo deterioro funcional y de la calidad de vida y es una fuerte predictor de mortalidad y de mala respuesta al tratamiento. El paciente con cáncer de páncreas entra en un estado de debilidad progresiva, pérdida involuntaria de peso, consunción tisular, malnutrición e incapacidad para la ingestión normal de alimentos que ha sido definido como síndrome de anorexia-caquexia cancerosa y cuya principal característica es la pérdida de masa muscular y de capacidad funcional como resultado de aumento en el catabolismo proteico y la disminución de los procesos de síntesis. Comparado con otros tumores sólidos, el cáncer de páncreas presenta una de las mayores

incidencias de caquexia tumoral, superior al 80% de los casos, en el momento del diagnóstico. Esta situación, condiciona con frecuencia las opciones terapéuticas (cirugía agresiva, quimio/radioterapia) que, a su vez, pueden agravar el deterioro del estado nutricional(2).

En la patogenia de la caquexia intervienen dos procesos principales: aquellos relacionados con la menor ingestión de alimentos, y los relacionados con las alteraciones del metabolismo del huésped causadas por el tumor, entre los que cabe destacar el efecto del Factor Inductor de Proteólisis (PIF), una glicoproteína presente en la orina de los pacientes y producida por el tumor, que inicia la degradación de las proteínas musculares a través de la vía intracelular proteolítica ATP-ubiquitina en fases precoces del proceso canceroso. El PIF estimula la producción de prostaglandina 15-HETE (hidroxieicosatetraenoico) que activa los proteasomas donde tiene lugar la proteólisis(3) (Tabla 1).

El apoyo nutricional al paciente con cáncer de páncreas supone un importante reto para la Unidad de Nutrición Clínica, ya que presenta los siguientes inconvenientes:

- La expectativa de vida es corta
- Los pacientes sufren caquexia y deterioro funcional profundo
- La caquexia es un predictor independiente de mortalidad, mala respuesta terapéutica, disminución de la capacidad funcional y mala calidad de vida.
- El paciente caquéctico sufre de más efectos secundarios tras el tratamiento oncológico, lo que hace que el número de abandonos sea mayor.

2. Apoyo nutricional en el perioperatorio del cáncer de páncreas.

Una intervención nutricional precoz y sostenida puede ayudar a prevenir la desnutrición y la pérdida de peso, por lo que puede tener una importante repercusión sobre la calidad de vida y la sensación de bienestar del paciente, así como en su tolerancia al tratamiento. Los objetivos del tratamiento nutricional son minimizar la pérdida de peso, preservar la masa muscular y prevenir los déficits nutricionales. En este sentido, se debería administrar una cantidad de calorías suficiente para cubrir las necesidades energéticas de los pacientes, y minimizar la utilización de reservas energéticas y el catabolismo proteico. Así mismo, deberíamos administrar los aminoácidos suficientes para mantener la síntesis de proteínas y reducir el déficit nitrogenado. Por último, existen evidencias de que el uso de nutrientes específicos (ácidos grasos poliinsaturados w-3, aminoácidos ramificados, arginina, antioxidantes) pueden influir directamente en el proceso de la caquexia tumoral, más allá de los efectos conseguidos con una alimentación convencional(4).

Actualmente está ampliamente aceptado que los pacientes con riesgo importante de desnutrición (como ocurre en la práctica totalidad de los pacientes

con cáncer de páncreas) se benefician de apoyo nutricional en los 10-14 días previos a la cirugía, incluso si esta se retrasa por diversos motivos. Diferentes metaanálisis han valorado el efecto del apoyo nutricional previo a la cirugía demostrando una menor incidencia de complicaciones postoperatorias. En un amplio estudio publicado en 2006, que incluyó un número significativo de pacientes con cáncer de páncreas, se demostró que la nutrición artificial es capaz de reducir significativamente las complicaciones postcirugía (18% vs 33,5%, $p<0,012$), la mortalidad (2,1 vs 6%, $p<0.003$) y el tiempo de hospitalización (22 vs 29 días. $P=0,014$) de los pacientes desnutridos con cáncer gastrointestinal comparado con un grupo control. Aunque la vía de soporte nutricional recomendable de forma habitual es la nutrición enteral (oral, por sonda o mediante yeyunostomía), en el grupo de pacientes con desnutrición severa la NPT perioperatoria (7-15 días previos y 3 días después de la cirugía) se ha demostrado más eficaz reduciendo las complicaciones infecciosas y no infecciosas tras la cirugía, probablemente por la corrección más rápida de los déficits nutricionales en el preoperatorio. Tras la cirugía, el cambio precoz a la ruta enteral (principalmente a través de yeyunostomía realizada durante el acto quirúrgico) disminuyó la incidencia de complicaciones en comparación con el apoyo nutricional con NPT prolongada (34% vs 49%, $p<0.005$). En el paciente sin desnutrición previa, la NPT durante el perioperatorio no ha mostrado beneficios y puede estar asociada a un aumento en el número de complicaciones infecciosas(5).

En función del tipo de cirugía, la transición a dieta oral dependerá de la preservación de la función pilórica. Si se ha utilizado esta técnica, la tolerancia oral suele ser más lenta en el postoperatorio inmediato por la mayor frecuencia de náuseas y vómitos; pero una vez recuperada la función gástrica permite una alimentación progresiva del paciente hasta la práctica normalidad. Si se ha realizado alguna técnica quirúrgica que incluya gastrectomía parcial o total, la rehabilitación alimentaria debe tener en cuenta la presencia de síndrome de dumping e implementar las medidas dietéticas para corregirlo (tomas fraccionadas y de poco volumen, evitar alimentos osmóticamente activos, líquidos fuera de las comidas, etc).

La leche es el alimento que se tolera peor y, en algunos casos, no se recupera una actividad de lactasa suficiente para incluirla en la dieta habitual. Dada la importancia de los lácteos en la alimentación se recomienda la secuencia de prueba queso fresco--- yogur---leche cuando se ha reanudado la alimentación completa por vía oral.

La resección parcial del páncreas puede ocasionar déficit insulínico e hiperglucemia, sobre todo en pacientes con alteraciones previas del metabolismo hidrocarbonado. El uso juicioso de insulina para evitar descompensaciones metabólicas agudas y evitar el agravamiento de la desnutrición por la glucosuria debe integrarse con el tratamiento nutricional en estos casos.

3. Apoyo nutricional en pacientes con cáncer de páncreas en tratamiento con quimioterapia.

El efecto nocivo de la quimioterapia sobre el estado nutricional está originado por su toxicidad hacia los tejidos con un ritmo de división celular rápido (Ej.: mucositis), por su interferencia con el metabolismo de determinados nutrientes y por sus efectos sistémicos (náuseas, vómitos, anorexia). En el paciente con cáncer de páncreas, este tratamiento puede agravar la desnutrición previa que, a su vez, potencia la peor tolerancia a la quimioterapia y aumenta el número de abandonos.

Con el fin de mejorar el estado inmunitario, metabólico y los resultados clínicos, algunos investigadores han estudiado los efectos de diversas modificaciones dietéticas que consiguieran mejores resultados que las fórmulas estándar en los pacientes con cáncer de páncreas. El desarrollo de preparados energéticamente densos e hiperproteicos suplementados con aceite de pescado (rico en ácidos grasos w-3) y antioxidantes ha demostrado en diferentes estudios, a corto plazo y en un número pequeño de pacientes, reducir la pérdida de peso y el proceso de caquexia mejorando el apetito, la ingesta total de energía y los test de calidad de vida. Estudios más detallados explican este efecto por la atenuación de la progresión de la respuesta proteica de reactantes de fase aguda y mayor defensa frente al estrés oxidativo(6-10).

Por otra parte, existen estudios a corto plazo que demuestran que la evolución de los pacientes en tratamiento quimioterápico por cáncer de páncreas que presentan desnutrición previa puede mejorarse con NPT. Así mismo, se ha demostrado un efecto sinérgico entre la quimioterapia y la NPT con mejores resultados clínicos y de los índices de calidad de vida. Por desgracia, la mayoría de las publicaciones incluyen a pacientes con diferentes tipos de tumor y/o no definen claramente las estrategias de tratamiento oncológico por lo que los resultados no son concluyentes. En la actualidad, no puede recomendarse de forma rutinaria el uso de NPT en el paciente con cáncer de páncreas durante la quimioterapia. Existe en marcha un ensayo clínico abierto en fase III que incluye a 120 pacientes aleatorizados a recibir apoyo nutricional convencional en el grupo control versus extensión a usar NPT cuando no se consigue cubrir los requerimientos nutricionales en el grupo de intervención. Todos los pacientes del estudio reciben quimioterapia en segunda línea con el mismo esquema de tratamiento que esperamos que arroje luz sobre el papel de la intervención nutricional en este grupo de pacientes(11).

4. La nutrición en la fase terminal del cáncer de páncreas

En los pacientes con estadios avanzados de cáncer de páncreas, la desnutrición severa es, con gran frecuencia, el síntoma dominante. En tales casos, el apoyo nutricional está encaminado no sólo a aspectos clínicos (mejora de la fuerza muscular o de la inmunodepresión) si no también humanos.

Conseguir que un paciente caquéctico con anorexia intensa aumente su ingesta energética por vía oral no es tarea fácil, mientras que el uso de técnicas agresivas de nutrición artificial raramente está justificado en esta fase de la enfermedad, por su profundo impacto en la calidad de vida. Los estudios realizados hasta ahora han valorado marcadores clínicos como el balance nitrogenado, la pérdida de peso, la mejoría de parámetros bioquímicos o la duración de la estancia hospitalaria. Sin embargo, actualmente se consideran resultados más relevantes la cantidad y calidad de vida ya que una mejoría en los parámetros biológicos no necesariamente se acompaña de beneficio para el paciente(12).

El aporte de una comida apetitosa y personalizada, tanto en el hospital como en el domicilio, y el control farmacológico del dolor y las náuseas debe ser el primer escalón del apoyo nutricional en estos pacientes, a la vez que permite su integración social(13). Los estimulantes del apetito (medroxiprogesterona, corticoides) pueden conseguir una notable mejoría en el balance energético durante cortos periodos de tiempo, pero su efecto no es sostenido. El uso de suplementos nutricionales mediante fórmulas comerciales hipercalóricas es un método muy útil para aumentar el aporte calórico en volúmenes pequeños en pacientes con anorexia y náuseas(5).

La puesta en práctica de todas estas medidas encaminadas a mejorar la alimentación oral de los pacientes son frecuentemente olvidadas por los cuidadores, a pesar de que pueden conseguir una notable mejoría en la calidad de vida en el último período de la enfermedad.

En casos seleccionados, de acuerdo con la voluntad de un paciente que conserve un buen grado de conciencia, se pueden utilizar la nutrición enteral (por sonda nasogástrica o mediante yeyunostomía) o la nutrición parenteral domiciliaria, dada la consideración de la retirada del soporte nutricional como un abandono de cuidados en nuestro entorno sociocultural, aunque el desarrollo de las diversas técnicas de medicina paliativa, hace cada vez más infrecuente esta situación.

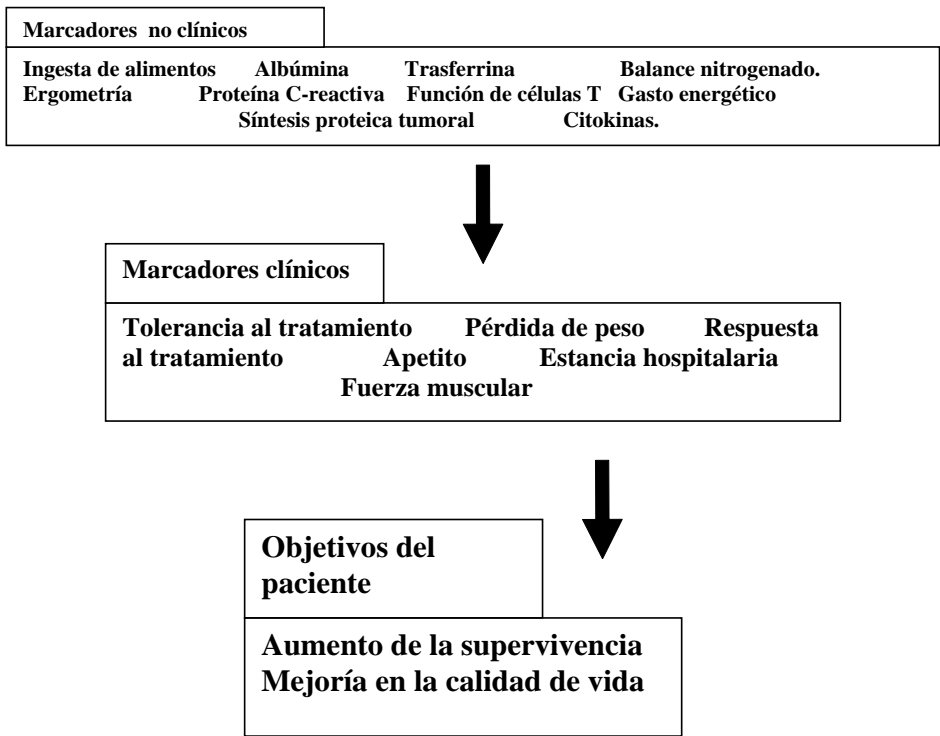
Como conclusión, el paciente con cáncer de páncreas suele presentar una desnutrición severa susceptible de recibir un abordaje nutricional complejo adaptado a las distintas fases de la enfermedad. Las investigaciones acerca de la patogenia de la caquexia tumoral y el desarrollo de nutrientes específicos para revertir esta situación nos proporciona nuevas herramientas para mejorar el apoyo nutricional que ha de acompañar al resto de las estrategias terapéuticas durante todo el curso de la enfermedad, permitiendo disminuir las complicaciones, mejorar la tolerancia a los tratamientos agresivos y aumentar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de páncreas.

Tabla 1.: Causas de la desnutrición en el paciente con cáncer de páncreas(3;14)

Disminución de la ingesta	Alteraciones metabólicas inducidas por el tumor	Fisiopatología de la caquexia
Anorexia	Producción tumoral de PIF ¹ , LMF ² y PMF ³	Alteración del metabolismo de la glucosa. Resistencia a la insulina
Dolor abdominal	Síntesis de TNF- α , IL-1, IL-6 y IFN- γ por el sistema inmune en respuesta al tumor	Lipólisis aumentada. Hiperlipemia
Náuseas/vómitos	Atrapamiento tumoral de nutrientes	Aumento del recambio proteico. Aumento de catabolismo muscular Mantenimiento de las proteínas viscerales
Disgeusia	Anaerobiosis parcial	
Malabsorción		
Suboclusión intestinal		

- 1: Factor Inductor de Proteólisis
- 2: Factor Movilizador de Lípidos
- 3: Factor Movilizador de Proteínas

Figura 1.- Objetivos del tratamiento nutricional en el cáncer de páncreas(12).-



BIBLIOGRAFÍA

- 1 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4):225-249.
- 2 Cooperman AM, Chivati J, Chamberlain RS. Nutritional and metabolic aspects of pancreatic cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3(1):17-21.
- 3 Baracos VE. Regulation of skeletal-muscle-protein turnover in cancer-associated cachexia. *Nutrition* 2000; 16(10):1015-1018.
- 4 Barrera R. Nutritional support in cancer patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26(5 Suppl):S63-S71.
- 5 Senesse P, Assenat E, Schneider S, Chargari C, Magne N, Azria D et al. Nutritional support during oncologic treatment of patients with gastrointestinal cancer: who could benefit? *Cancer Treat Rev* 2008; 34(6):568-575.
- 6 Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KC. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 81(1):80-86.
- 7 Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003; 52(10):1479-1486.
- 8 Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 2000; 36(2):177-184.
- 9 Marten A, Wente MN, Ose J, Buchler MW, Rotzer I, Decker-Baumann C et al. An open label randomized multicentre phase IIIb trial comparing parenteral substitution versus best supportive nutritional care in subjects with pancreatic adenocarcinoma receiving 5-FU plus oxaliplatin as 2nd or higher line hemotherapy regarding clinical benefit - PANUSCO. *BMC Cancer* 2009; 9:412.
- 10 Barber MD, Fearon KC, Delmore G, Loprinzi CL. Should cancer patients with incurable disease receive parenteral or enteral nutritional support? *Eur J Cancer* 1998; 34(3):279-285.
- 11 García de Luna P, Parejo Campos J. Cuidados nutricionales antes, durante y después del tratamiento oncológico. 2004. Nova Sidonia. AECC. Ref Type: Pamphlet
- 12 Fearon KC, McMillan DC, Preston T, Winstanley FP, Cruickshank AM, Shenkin A. Elevated circulating interleukin-6 is associated with an acute-phase response but reduced fixed hepatic protein synthesis in patients with cancer. *Ann Surg* 1991; 213(1):26-31.

Capítulo 23

23 Cirugía laparoscópica en el tratamiento del cáncer de páncreas

Eduardo Rubio*+, Oscar Alonso*, Santiago González*, Javier Nuño Vázquez-Garza*

Centro Oncológico MD Anderson. Departamento de Cirugía Oncológica Digestiva.*

Hospital Universitario “12 de Octubre” +

1. Introducción

En las tres últimas décadas, el crecimiento exponencial de tecnología y desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva ha facilitado el progreso y revolucionado muchos aspectos de la cirugía abdominal. La resección laparoscópica de órganos sólidos es ahora ampliamente aceptada en cirugía endocrina, urológica y colorrectal (1-4). Sin embargo, hasta fechas recientes, otros órganos como el esófago, el estómago, el hígado, las vías biliares y el páncreas han recibido poca atención en la utilización de cirugía laparoscópica. Las razones de la falta de utilización en cirugía laparoscópica son multifactoriales: más allá de la complejidad quirúrgica, la mayoría de los cirujanos entrenados en estos órganos tradicionalmente tienen poca experiencia en cirugía laparoscópica avanzada.

El progreso en las resecciones pancreáticas ha sido particularmente lento por varias razones; la localización retroperitoneal, la proximidad a grandes estructuras vasculares y la propensión a la formación de fístulas. Los primeros artículos de intervención laparoscópica para el páncreas vienen de Inglaterra y Alemania en los años 70s principalmente para la estadificación y el diagnóstico del cáncer de páncreas (5,6). Gagner y cols, publicaron en 1996 (5) la primera serie de resecciones corporocaudales, sin embargo, existía preocupación por la morbilidad, resección oncológicamente adecuada, y recurrencia. En los puertos de trabajo estos factores retardaron la adopción de la cirugía laparoscópica pancreática.

Desde entonces, mejoras en la tecnología, ganancia de experiencia, y validación y mejora de los resultados perioperatorios (disminución de la estancia hospitalaria, necesidad de narcóticos, y costes) para cirugías más amplias han estimulado el interés en la cirugía laparoscópica del páncreas (CLP). En este artículo se intentarán describir las variadas aplicaciones de la cirugía laparoscópica para la cirugía oncológica pancreática con una revisión de la reciente evidencia enfocada a los resultados.

2. Pancreatectomía distal

En la actualidad, el tipo de resección realizado laparoscópicamente con mayor frecuencia es la pancreatectomía izquierda (distal). El término pancreatectomía distal es el volumen de parénquima pancreático resecado a la izquierda del eje mesentérico portal. Esto puede ser variable ya que dependerá de tamaño y localización tumoral. Apesar de que en general la duodenopancreatectomía cefálica (DPC) es realizada con mayor frecuencia, la pancreatectomía distal (PD) es un buen procedimiento laparoscópico ya que no precisa reconstrucción. La técnica es sencilla y en ocasiones un handport es una herramienta útil, sobre todo en casos complejos como tumores grandes. D'Angelica y cols. (7) analizaron en 17 pacientes sometidos a pancreatectomía laparoscópica, el uso del handport, obteniendo buenos resultados con respecto a la morbilidad (25%) y un corto período hospitalario postoperatorio (media de 5 días) en comparación con los datos publicados en cirugía abierta para la misma cirugía.

La formación de fístula pancreática tras la cirugía, sin embargo, es similar en ambas técnicas, abierta y laparoscópica. El estudio que incluyó un mayor número de pacientes publicado por Kooby y cols (8) comparando 142 procedimientos laparoscópicos versus 200 abiertos, demostró índices similares de fístula (26% laparoscopia vs 32% abierta $p=0,28$). Cuando se analizaron solo las fístulas clínicamente significativas (B/C de la clasificación de Bassi (9)) hubo una tendencia no significativa de incremento de fístulas en el grupo abierto (11% laparoscópico vs 18% abierto, $p:0,10$). En un trabajo más reciente de origen Coreano (10) se evaluaron 93 casos laparoscópicos y 35 abiertos. Los índices de fístula fueron similares (8,6% laparoscópicos y 5% abiertos respectivamente, $p=0,32$).

Cuando es anatómicamente y biológicamente posible, la preservación esplénica durante la pancreatectomía izquierda ha sido asociada con una reducción en las complicaciones infecciosas y operatorias (11). La proporción de casos con preservación esplénica es mayor para las resecciones laparoscópicas que para las abiertas en dos series comparativas publicadas hasta ahora (40,8% vs 5,7% y 30% vs 12%) (8,10). Las ventajas relacionadas con la cirugía laparoscópica pueden ser una mejor visualización de la transcavidad y el espacio retropancreático proporcionado por el bisel de las cámaras que proporciona una excelente magnificación.

Numerosos artículos de experiencias institucionales con pancreatectomía izquierda laparoscópica (PIL) han sido publicados en la última década. En la Tabla 1 (Chu y cols.) se resumen los datos de varios trabajos (8,13-20) que al menos han realizado 25 procedimientos. La mayoría de estas series demuestran la posibilidad de realizar la pancreatectomía izquierda laparoscópica con aceptable morbilidad y mortalidad mínima. Hasta la fecha algunos estudios han comparado sistemáticamente los abordajes laparoscópico y abierto enfocados a resultados postoperatorios. Los análisis comparativos entre pancreatectomía izquierda abierta y PIL son revisados en la Tabla 2.

Dos tipos de resultados merecen observación: los perioperatorios y a largo plazo. La revisión de las tendencias de estudios comparativos entre cirugía laparoscópica y abierta revela que, en general, a pesar de la equivalencia y en algunos incremento en el tiempo operatorio, la laparoscopia es asociada a una reducción de la hemorragia intraoperatoria y la estancia hospitalaria. La mortalidad y la morbilidad son similares con ambos abordajes. Los estudios también han identificado la reducción del tiempo del retorno a la función intestinal, ingesta oral, deambulación y disminución de la analgesia. Estos hallazgos sugieren que, cuando se compara con abordaje abierto, la PIL es realizable y segura y puede estar asociada con una reducción en la hemorragia, menor estancia hospitalaria, reducción del dolor posoperatorio y mayor probabilidad de preservación esplénica.

Tabla 1. Artículos publicados de pancreatectomía izquierda laparoscópica (distal) incluyendo al menos 25 casos.

Estudio	casos (n)	Tiemp qx (min)	Hemorragia (ml)	Estancia (d)	Conversión (%)	Preservación esplénica (%)	Morbilidad/ mortalidad (%)	Fistula panc. (%)
Park 2002	25	222 222	274	4	8	48	16/0	4
Mabrut 2005	96	200	NR	7	10	71	53/0	16
Melotti 2007	58	165	NR	9	0	55	53/0	27,5
Eom 2008	31	218	NR	11,5	0	42	36/0	10
Fernande-Cruz 2007 Taylor 2008	82	NR	NR	7	7	64	20/0	9
	46	157	200	7	26	48	39/0	15
Laxa 2008	32	238	221	5	6	19	34/0	19
SaCunha 2008	31	246	100	12,7	19	80	31/0	45
Kooby 2008	167	230	357	5,9	13	31	40/0	11

Tomado de Chu y cols. Surg Oncol Clin N Am 2010; 19: 311-333.

Tabla 2. Comparación de pancreatectomía distal laparoscópica vs abierta.

Estudio	Casos		Tiempo op(min)		Hemorragia(ml)		Preservación esp. (%)		Estancia (días)		Fistula (%)		Morbilidad (%)		Mortalidad (%)	
	PIL	PIA	PIL	PIA	PIL	PIA	PIL	PIA	PIL	PIA	PIL	PIA	PIL	PIA	PIL	PIA
Velanovich,2006	15	15	NR	NR	NR	NR	0	0	5	8	13	13	20	27	0	0
OMisawa, 2007	8	9	255	205	14	307	12,5	0	10	16	0	22	NR	NR	0	0
Teh, 2007	12	16	278	212	193	609	62	17	6,2	10,6	8	6	17	56	0	0
Eom, 2008	31	62	218	195	NR	NR	42	NR	11,5	13,5	9,7	6,5	36	24	0	0
Kim, 2008	93	35	195	190	110	110	40,8	5,7	10	16	8,6	14,3	25	29	0	0
Matsumoto,2008	14	19	291	213	247	400	7	NR	12,9	23,8	0	10,5	NR	NR	0	0
Kooby, 2008	142	200	230	216	357	588	30	12	5,9	9	11	18	40	57	0	1
Nakamura, 2009	21	16	308	282	249	714	35	31	10	25,8	0	12,5	0	19	0	0

PIL: Pancreatectomía izquierda laparoscópica.

PIA: Pancreatectomía izquierda abierta.

3. Enucleación pancreática

Algunas lesiones pancreáticas benignas y malignas de bajo grado pueden ser subsidiarias de enucleación. En éste abordaje, la lesión es resecada y el parénquima pancreático preservado. Elementos clave en la utilización de ésta técnica son el tamaño tumoral, la biología tumoral y la localización con respecto al conducto principal, lesiones pequeñas, encapsuladas con conducta biológica poco agresiva (como el insulinoma), localizadas lejos del Wirsung, son las ideales para enucleación laparoscópica.

Los primeros artículos de enucleación pancreática laparoscópica fueron publicados por Amikura y cols (21) en 1995 para el tratamiento de un tumor pancreático productor de hormona adrenocorticotrópica, y Gagner y cols (5) en 1996 por un insulinoma. Desde entonces, varias series han sido publicadas, sobre todo de insulinomas solitarios, los tumores neuroendocrinos funcionales más frecuentes. La enucleación puede ser apropiada también para lesiones quísticas con bajo potencial maligno.

La técnica de enucleación pancreática laparoscópica es aplicada típicamente a lesiones de cuerpo y cola; también tumores superficiales anteriores de cabeza y cuello pueden ser enucleados. (17, 22-30). Como en la pancreatectomía izquierda, la fístula pancreática es una complicación frecuente. Varios métodos para evitarla sobre el lecho de enucleación han sido empleados, como la sutura del parénquima, “omental patching”, cauterización y aplicación de fibrina, algunas veces en combinación con la administración profiláctica de octreótido. (23,30) A pesar de estas medidas, el índice de formación de fístula tras enucleación oscila entre el 0 y el 78%.

Los trabajos existentes de enucleación pancreática laparoscópica y fístulas están limitados por las muestras, que son pequeñas, y por descripciones inadecuadas del tipo de fístula, pero el mensaje prevalente es que la enucleación laparoscópica está asociada con un índice más alto de fístula que la PIL. En un trabajo de Luo y cols. (23) reportaron fístulas en el 25% (4/16) tras enucleación comparado con 0% tras PIL. Ayav y cols. (30) demostraron una diferencia estadísticamente no significativa del 42% (8/19) y 17 % (3/17) tras enucleación y PIL, respectivamente ($P=.16$). En uno de los más numerosos trabajos reportados de enucleación laparoscópica de tumores neuroendocrinos pancreáticos, Fernández-Cruz y cols (22) usaron los criterios de Bassi (9) para identificar fístulas en un 38% (8/21), de las cuales la mitad eran B/C. En contraste, en la PIL el porcentaje de fístula fue del 8,7% (2/23) que en ningún caso fue clínicamente significativa ($p<.001$). En un análisis separado para evaluar todas las resecciones laparoscópicas en tumores pancreáticos, el mismo grupo encontró que en adición al porcentaje, la enucleación se acompañó de fístulas clínicamente más severas. (17). Este hallazgo es paralelo a lo publicado en cirugía abierta para enucleación y pancreatectomía izquierda (25,26).

A pesar de que convencionalmente la enucleación es reservada para tumores pequeños, las series retrospectivas no han identificado un corte en el

tamaño del tumor del insulinooma para ser sometido con éxito a PIL o enucleación. (30). A pesar del alto riesgo de formación de fístula tras la enucleación, el grado de complicaciones parece ser paralelo a la PIL, la estancia postoperatoria tras enucleación parece ser más corta o equivalente a la PIL. Las ventajas potenciales en la reducción en la insuficiencia exocrina y endocrina asociado a una mínima manipulación del parénquima pancreático no afectado han sido recientemente evaluadas. (26). Basados en la evidencia existente, la enucleación laparoscópica parece ser una técnica útil y realizable para el manejo de tumores pancreáticos superficiales benignos sin proximidad al conducto de Wirsung y/o a estructuras vasculares. Estudios prospectivos adicionales son necesarios para comparar la eficacia asociada y resultados para comparar la enucleación versus PIL en el mismo subgrupo de pacientes. Tabla 3.

4. Duodenopancreatectomía

La duodenopancreatectomía cefálica (DPC) es una técnica cambiante más demandante que la PIL y/o la enucleación, con más necesidades técnicas en la disección y en la reconstrucción por el número de anastomosis necesarias (intestinal, biliar y pancreática). La DPC laparoscópica está aún poco desarrollada a pesar de más de una década tras la primera descripción. (28). Se han descrito diversas modificaciones a la técnica (28, 31-34), pero las variaciones descansan en el grado de asistencia durante la disección, resección y subsecuente reconstrucción.

La serie más precoz de DPC laparoscópica fueron dos pacientes reportados por Gagner y Pomp (28) en 1997. Describe el uso de un handport en la región subcostal derecha durante la colocación de trocates (inicial) para retracción palpación y disección. En el trabajo de Dulucq y cols (31) la resección completamente laparoscópica fue realizada con anastomosis intracorpórea en seis pacientes y a través de una laparotomía media en cuatro. Otros autores completaron la anastomosis de manera extracorpórea tras extender la incisión y extracción de la pieza. (34). En la serie más grande publicada por Palanivelu y cols (32) abarcando entre 1998 a 2006, todos los pacientes (n=45) fueron sometidos a reconstrucción intracorpórea.

Antes del inicio de la duodenopancreatectomía cefálica laparoscópica (DPCL) los casos eran considerados en base a las comorbilidades, hábito corporal, historia quirúrgica, patología sospechada, tamaño de la lesión, y grado de invasión local. (33) La conversión a abordaje abierto es común a pesar del escrutinio de la selección de los pacientes, con dificultad en la disección y el control de la hemorragia, estos dos últimos como causa de conversión. (33). El trabajo de Palanivelu y cols. (32) remarca una índice de conversión del 0%. La evidencia útil no muestra un incremento en la incidencia de fístula pancreática tras DPCL. Los índices de referencia oscilan entre el 0-23%. Sobre todo, los índices de morbilidad descritos oscilan entre el 0 y el 60%, similar a los parámetros descritos en la cirugía abierta. (35)

A pesar del índice de complicaciones postoperatorias inmediatas de la duodenopancreatectomía cefálica laparoscópica son comparables a los controles históricos de la cirugía abierta, solo dos estudios han comparado cirugía abierta y laparoscópica. Cho y cols (34) examinaron los resultados de 15 DPCL versus 15 DPC abierta; ambos grupos fueron similares respecto a la edad, género, clasificación ASA (American Society of Anesthesia) e índice de masa corporal. Sin embargo, se observaron reducciones estadísticamente significativas en el uso de sangre transfundida (laparoscópica 0% vs abierta 20%, $p<0,05$) y administración de analgesia intravenosa (laparoscópica $1,1 \pm 1$ vs abierta $3,8 \pm 1,6$; $p<0,05$), el tiempo operatorio (laparoscópico 338 ± 48 minutos vs abierta 287 ± 117 minutos), hemorragia (laparoscópica 445 ± 384 ml vs abierta 552 ± 336), días de ayuno (laparoscópica $7,7 \pm 2,5$ días vs abierta $6,7 \pm 2,6$) y estancia postoperatoria (laparoscópica $16,4 \pm 3,7$ días vs abierta $15,6 \pm 1,3$ días) fueron todos similares. En otro estudio comparativo publicado por Pugliese y cols (33) comparando 13 DPCL vs 41 DPC abiertas, las complicaciones, tiempo de ayuno, tiempo de inicio de deambulación, y estancia hospitalaria no mostraron diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, las implicaciones oncológicas de estos estudios son limitadas.

Más allá de los beneficios cosméticos, los elementos claves para mejorar los resultados en cualquier cirugía laparoscópica son el tiempo de ingreso hospitalario y el tiempo de recuperación funcional. Ninguna medida ha sido establecida para los pacientes sometidos a DPCL aún. Finalmente, los datos de resultados oncológicos a largo plazo, como la recurrencia y la supervivencia no han sido definidos todavía. Los resultados de Palanivelu y cols (32) incluyen un análisis de la supervivencia de las 35 DPCL realizadas con 45 meses de seguimiento, sin embargo, solo el 26% ($n=9$), fueron adenocarcinomas del conducto pancreático, conduciendo a una difícil interpretación. A pesar de la dificultad técnica, en la ausencia de mejoras definitivas sobre el abordaje abierto y en la evidencia ausente de garantías oncológicas a largo plazo, debe tenerse precaución a la hora de indicar y realizar ésta cirugía.

En casos de enfermedad no resecable, la laparoscopia puede ofrecer una coledocoyeyunostomía, gastroyeyunostomía, gastrostomía descompresiva y/o una yeyunostomía de alimentación. Existen pocos trabajos que describan la aplicación del tratamiento laparoscópico paliativo del cáncer de páncreas para el tratamiento de la obstrucción biliar o gástrica en el contexto del adenocarcinoma de páncreas con resultados aceptables. (39-41). El análisis comparativo entre la gastrostomía abierta y laparoscópica ha mostrado disminución de la hemorragia y de la estancia hospitalaria a favor de la laparoscópica. (42,43). Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias (44). La paliación del dolor por medio del bloqueo del plexo celiaco por laparoscopia ha sido descrita (45).

5. Pancreatectomía central

En la década pasada, la pancreatectomía media (pancreatectomía central

laparoscópica) ha emergido como una resección ahorradora de parénquima, para lesiones del cuello y cuerpo proximal de potencial degenerativo en el límite de la malignidad, y benignas. Esta operación, al contrario de la enucleación permite la resección de tumores próximos al conducto pancreático, preservando el bazo y el parénquima no afectado. Los beneficios sobre la pancreatectomía izquierda extendida incluyen reducción en la insuficiencia endocrina y exocrina. La pancreatectomía central es realizada con poca frecuencia y precisa reconstrucción para el drenaje del páncreas izquierdo, vía pancreatogastrostomía o gastroyeyunostomía ducto-mucosa. Varios trabajos han citado el incremento en la formación de fistulas y complicaciones generales (36,37). El papel de la pancreatectomía central para enfermedad maligna está en evolución, y muchos cirujanos evitan este abordaje para el adenocarcinoma debido a la preocupación por los márgenes y valoración ganglionar.

La única serie de varios casos de pancreatectomía central es la de Sa Cunha y cols (20). Este trabajo incluía pancreatitis (n=1), neoplasia papilar intraductal mucinosa (NPIM) con carcinoma in situ (n=1), gastrinomas (3), y cistadenomas serosos (n=3). Un paciente fue sometido a reconversión por dificultad para obtener la pieza quirúrgica; el tiempo operatorio medio fue de 225 minutos, la hemorragia media de 125 ml, y la estancia hospitalaria media de 18 días. Todos los márgenes tumorales fueron negativos. El índice de fístula pancreática fue del 33%. Ningún paciente desarrollo evidencia clínica de insuficiencia endocrina o exocrina y ninguno falleció.

6. La influencia de la biología tumoral en la selección del tratamiento quirúrgico laparoscópico

Más que la incisión o los días de estancia hospitalaria, el último éxito de la cirugía oncológica debe residir en el intervalo de supervivencia relacionado con el cáncer. De suma importancia es decir que los resultados son típicamente dirigidos a la biología tumoral más que al abordaje operatorio. Muchas de las preocupaciones son los márgenes tumorales y la disección ganglionar, como consecuencia de la poca información existente al respecto. Los esfuerzos para adecuar la resección laparoscópica han sido dirigidos a lesiones benignas o con bajo potencial maligno.

a. Tumores Neuroendocrinos

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen una porción de tumores pancreáticos que por sus características pueden ser tratados laparoscópicamente. En un estudio publicado por Mabrut y cols. (16) en 116 pacientes sometidos a pancreatectomía laparoscópica entre 1995-2000, el 45% eran TNE. En la serie publicada por Fernández-Cruz y cols (17) se describieron 96 resecciones pancreáticas completadas laparoscópicamente, de las cuales el 42% eran TNE. En ambos estudios el insulinoma fue el tipo más común de tumor resecado. (38).

En los casos de conducta francamente maligna, los TNE manifiestan un curso prolongado, con supervivencia de varios años aunque exista enfermedad metastásica. La única cura potencial es la resección quirúrgica. En el trabajo de Mabrut y cols (16) el análisis histológico mostró un índice del 16% de malignidad incluyendo dos insulinomas considerados benignos preoperatoriamente. Por lo tanto, los autores recomiendan el uso rutinario de bolsas para extraer la pieza quirúrgica. En éste trabajo, todos los casos malignos fueron resecados con márgenes quirúrgicos negativos, sin evidencia de recurrencia a los 7-47 meses de seguimiento; sin embargo, la muestra aún es pequeña para extraer conclusiones contundentes.

En el trabajo de Fernández-Cruz y cols (22) incluyeron a 49 pacientes, reportando un índice de conversión del 8%; 23 (51%) fueron PLI, y 21 (48%) enucleaciones laparoscópicas incluyendo un caso de Neoplasia Endocrina Múltiple, un VIPoma y un glucagonoma. Los resultados perioperatorios estuvieron acorde a otros estudios. Todos los pacientes fueron resecados con márgenes negativos. Presentaron una buena supervivencia a los cinco años.

A pesar de los buenos resultados faltan aún estudios con más pacientes y con un periodo de seguimiento más prolongado. La localización preoperatoria de los TNE está cambiando: las opciones actuales de localización incluyen tomografía computada, resonancia magnética, ecoendoscopia, escintigrafía con octreótido, tomografía por emisión de positrones y angiografía con imágenes hepáticas y portales venosas. Estas herramientas han mejorado colectivamente la identificación de la lesión con el paso del tiempo. Sin embargo, la utilidad de los estudios de previos de localización para la cirugía del insulinoma ha sido cuestionada. La localización preoperatoria es menos frecuente en los gastrinomas.

b. Neoplasias quísticas pancreáticas

Las neoplasias quísticas pancreáticas constituyen un rango amplio de tumores. Estas lesiones constituyen en ocasiones un dilema, no solo diagnóstico, sino también terapéutico, ya que pueden ser quistes simples, cistadenomas serosos, pseudoquistes o lesiones con potencial maligno, como la neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI), ocistadenomas mucinosos, o francamente malignos, como la NMPI o el cistadenocarcinoma mucinoso. Dado que algunos tumores malignos pueden tener un curso indolente, la resección laparoscópica puede ser una alternativa en estos pacientes.

En un análisis multicéntrico, comparando 508 cirugías abiertas vs 159 PIL, las lesiones quísticas constituyeron el 59% del grupo laparoscópico y el 46% del abierto; las lesiones relacionadas a la conversión fueron más sólidas (50%) que quísticas (35%).

7. Conclusiones

Los datos actuales favorecen el uso de la laparoscopia en la

pancreatectomía izquierda, y la enucleación en el manejo de tumores pancreáticos indolentes. En contraste, la aplicación de las técnicas laparoscópicas en lesiones malignas agresivas como el adenocarcinoma de páncreas y lesiones pancreáticas complejas requieren estudios adicionales para su utilización de manera amplia y rutinaria.

Tabla 3. Trabajos recientes describiendo enucleación laparoscópica de tumores pancreáticos. (10 o más casos)

Estudio	Casos (n)	Patología	Conversión (%)	Tamaño medio(cm)	Localización	USG intraop (%)	Morbilidad/mortalidad (%)	Hemorragia (ml)	Tiempo/Qx (%)	Fístula panc. (%)
Ayav 2005	19	Insulinom	10,5	1,5	4 cabeza, 1 istmo, 9 cuerpo, 3 cola	NR	NR/0	NR	115	42
Mabrut 2005	22	NR	4,5	NR	NR	NR	NR/0	NR	120	29
Fernandez 2007	21	15 Insulinoma 6 neuroendocrino	4,8	3,0	4 cabeza, 1 cuello, 12 cuerpo y cola	66,7	42,8/0	<220	120	38
Roland 2008	10	Insulinoma	20	NR	NR	NR	NR/0	NR	120	12,5
Luo 2009	18	Insulinoma	11,1	NR	4 cabeza, 1 uncinado, 2 cuello, 9 cuerpo	NR	NR/0	255	85	25
Isla 2009	14	Insulinoma	7,1	NR	4 cabeza, 6 cuerpo, 3 cola	NR	NR/0	NR	NR	7,7

BIBLIOGRAFÍA

1. - Gagner M, Pomp A, Heniford BT, et al. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg* 1997; 226(3):238–46 [discussion: 246–7].
2. - Katkhouda N, Hurwitz MB, Rivera RT, et al. Laparoscopic splenectomy: outcome and efficacy in 103 consecutive patients. *Ann Surg* 1998; 228(4): 568–78.
3. - Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, et al. Laparoscopic nephrectomy [comment]. *N Engl J Med* 1991; 324(19):1370–1.
4. - Abrams RA, Yeo CJ. Combined modality adjuvant therapy for resected periampullary pancreatic and nonpancreatic adenocarcinoma: a review of studies and experience at The Johns Hopkins Hospital, 1991–2003. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13(4):621–38.
5. - Gagner M, Pomp A, Herrera MF. Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery* 1996; 120(6):1051–4.
6. - Flowers JL, Jacobs S, Cho E, et al. Comparison of open and laparoscopic live donor nephrectomy. *Ann Surg* 1997; 226(4):483–9 [discussion: 489–90].
7. - D'Angelica M, Are C, Jarnagin W, et al. Initial experience with hand-assisted laparoscopic distal pancreatectomy. *Surg Endosc* 2006;20(1):142–8.
8. - Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, et al. Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg* 2008; 248(3):438–46.
9. - Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138(1):8–13.
10. - Kim SC, Park KT, Hwang JW, et al. Comparative analysis of clinical outcomes for laparoscopic distal pancreatic resection and open distal pancreatic resection at a single institution. *Surg Endosc* 2008; 22(10):2261–8.
11. - Shoup M, Brennan MF, McWhite K, et al. The value of splenic preservation with distal pancreatectomy. *Arch Surg* 2002; 137(2):164–8.
12. - Chu C, Kooby D. Laparoscopic surgery for pancreatic tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2010; 19: 311–333.
13. - Park AE, Heniford BT. Therapeutic laparoscopy of the pancreas. *Ann Surg* 2002; 236(2):149–58.
14. - Mabrut J-Y, Fernández-Cruz L, Azagra JS, et al. Laparoscopic pancreatic resection: results of a multicenter European study of 127 patients. *Surgery* 2005; 137(6):597–605
15. - Melotti G, Butturini G, Piccoli M, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy: results on a consecutive series of 58 patients. *Ann Surg* 2007; 246(1):77–82.
16. - Eom BW, Jang JY, lee SE, et al. Clinical outcomes compared between laparoscopic and open distal pancreatectomy. *Surg Endosc* 2008; 22(5):1334–8.
17. - Fernández-Cruz L, Cosa R, Blanco L, et al. Curative laparoscopic resection for pancreatic neoplasms: a critical analysis from a single institution. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(12):1607–21 [discussion: 1621–2].
18. - Taylor C, O'Rourke N, Nathanson L, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy: the Brisbane experience of forty-six cases. *HPB (Oxford)* 2008; 10: 38–42.
19. - Laxa BU, Carbonell AM, Cobb WS, et al. Laparoscopic and hand-assisted distal pancreatectomy. *Am Surg* 2008; 74(6):481–7.
20. - Sa Cunha A, Rault A, Beau C, et al. A single-institution prospective study of laparoscopic pancreatic resection. *Arch Surg* 2008; 143(3):289–95 [discussion: 295].
21. - Amikura K, Alexander HR, Norton JA, et al. Role of surgery in management of adrenocorticotrophic hormone-producing islet cell tumors of the pancreas. *Surgery* 1995; 118(6):1125–30.
22. - Fernández-Cruz L, Blanco L, Cosa R, et al. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J Surg* 2008; 32(5): 904–17.
23. - Luo Y, Liu R, Hu MG, et al. Laparoscopic surgery for pancreatic insulinomas: a single-institution experience of 29 cases. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(5): 945–50.

24. Isla A, Arbuckle JD, Kekis PB, et al. Laparoscopic management of insulinomas. *Br J Surg* 2009; 96(2):185–90.
- 25.- Crippa S, Bassi C, Salvia R, et al. Enucleation of pancreatic neoplasms. *Br J Surg* 2007; 94(10):1254–9.
- 26.- Falconi M, Mantovani W, Crippa S, et al. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. *Br J Surg* 2008; 95(1):85–91.
- 27.- Sweet MP, Izumisato Y, Way LW, et al. Laparoscopic enucleation of insulinomas. *Arch Surg* 2007; 42(12):1202–4 [discussion: 1205].
- 28.- Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pancreatic resection: is it worthwhile? *J Gastrointest Surg* 1997; 1(1):20–5 [discussion: 25–6].
- 29.- Staudacher C, Orsenigo E, Baccari P, et al. Laparoscopic assisted duodenopancreatectomy. *Surg Endosc* 2005; 19(3):352–6.
30. Ayav A, Bresler L, Brunaud L, et al. Laparoscopic approach for solitary insulinoma: a multicentre study. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390(2):134–40.
- 31.- Dulucq JL, Wintringer P, Mahajna A. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy for benign and malignant diseases. *Surg Endosc* 2006; 20(7):1045–50.
- 32.- Palanivelu C, Jani K, Senthilnathan P, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: technique and outcomes. *J Am Coll Surg* 2007; 205(2):222–30.
- 33.- Pugliese R, Scandroglio I, Sansonna F, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a retrospective review of 19 cases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008; 18(1):13–8.
- 34.- Cho A, Yamamoto H, Nagata M, et al. Comparison of laparoscopy-assisted and open pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for periampullary disease. *Am J Surg* 2009; 198(3):445–9.
- 35.- Diener MK, Knaebel H-P, Heukauffer C, et al. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2007; 245(2):187–200.
- 36.- Ocuin LM, Sarmiento JM, Staley CA, et al. Comparison of central and extended left pancreatectomy for lesions of the pancreatic neck. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(8):2096–103.
- 37.- Pratt W, Maithel SK, Vanounou T, et al. Postoperative pancreatic fistulas are not equivalent after proximal, distal, and central pancreatectomy. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(9):1264–78 [discussion: 1278–9].
- 38.- Fernandez-Cruz L, Cesar-Borges G. Laparoscopic strategies for resection of insulinomas. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(5):752–60.
- 39.- Kuriansky J, Saenz A, Astudillo E, et al. Simultaneous laparoscopic biliary and retrocolic gastric bypass in patients with unresectable carcinoma of the pancreas. *Surg Endosc* 2000; 14(2):179–81.
- 40.- Ghanem AM, Hamade AM, Sheen AJ, et al. Laparoscopic gastric and biliary bypass: a single-center cohort prospective study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2006; 16(1):21–6.
- 41.- Khan AZ, Miles WF, Singh KK. Initial experience with laparoscopic bypass for upper gastrointestinal malignancy: a new option for palliation of patients with advanced upper gastrointestinal tumors. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005; 15(4):374–8.
- 42.- Navarra G, Musolino C, Venneri A, et al. Palliative antecolic isoperistaltic gastrojejunostomy: a randomized controlled trial comparing open and laparoscopic approaches. *Surg Endosc* 2006; 20(12):1831–4.
- 43.- Bergamaschi R, Marvik R, Thoresen JE, et al. Open versus laparoscopic gastrojejunostomy for palliation in advanced pancreatic cancer. *Surg Laparosc Endosc* 1998; 8(2):92–6.
- 44.- Guzman EA, Dags A, Bening L, et al. Laparoscopic gastrojejunostomy in patients with obstruction of the gastric outlet secondary to advanced malignancies. *Am Surg* 2009; 75(2):129–32.
- 45.- Strong VE, Dalal KM, Malhotra VT, et al. Initial report of laparoscopic celiac plexus block for pain relief in patients with unresectable pancreatic cancer. *J Am Coll Surg* 2006; 203(1):129–31

Capítulo 24

24 **Papel del Médico de Familia en el manejo del paciente con Cáncer de Páncreas**

Coral Santos Rodríguez. M. Dolores González Céspedes
Médicos de Familia Centro de Salud de Hellín II (Albacete)

1. Introducción

El cáncer de páncreas supone la cuarta causa de muerte por cáncer en la Unión Europea, tanto en hombres como en mujeres¹. Es la segunda neoplasia maligna más frecuente de tracto gastrointestinal².

La incidencia en Europa es de 9-12 casos/100000 habitantes/año. Según el estudio “Incidencia del cáncer de páncreas en la provincia de Albacete”, la incidencia en nuestra área fue 9 casos/100000 habitantes entre los años 2003 y 2006¹.

A pesar de los avances en las tecnologías diagnósticas, la mayoría de los casos de cáncer de páncreas se diagnostican en fases avanzadas de la enfermedad y sólo entre 7-20% de los enfermos tiene un tumor resecable (limitado a páncreas y menor de 2 cm.) en el momento del diagnóstico, pudiendo intentarse tratamiento curativo en menos del 15% de los pacientes¹. La supervivencia a 5 años se estima en un 3-5%, por lo que es una de las neoplasias con peor pronóstico³.

La Atención Primaria constituye la puerta de entrada de los pacientes al sistema sanitario. El médico de familia presta una atención multidimensional, atendiendo a factores biológicos, psicológicos, sociales, familiares y culturales, de forma accesible, continua, integral e integrada y con criterios de efectividad, por lo que se sitúa en un lugar estratégico para la atención al paciente en todas las fases del proceso salud-enfermedad: promocionando la salud, previniendo la enfermedad, curando o aliviando los síntomas, recuperando o rehabilitando los síntomas y acompañando en las fases finales de la vida.

Desde esta perspectiva podríamos decir que el papel del Médico de Familia en el cáncer de páncreas se establecería en tres niveles principales:

- Prevención primaria: control de factores de riesgo y promoción de hábitos saludables
- Diagnóstico precoz
- Cuidados paliativos

2. Control de factores de riesgo y promoción de hábitos saludables

Se pueden establecer una serie de factores de riesgo de desarrollo de cáncer de páncreas⁴ (Tabla 1). El tabaco es el factor de riesgo asociado de forma más constante: el riesgo aumenta según el número de cigarrillos y el tiempo de consumo.

Comparando distintos estudios existen controversias respecto al papel de la diabetes mellitus y la pancreatitis crónica no hereditaria como factores de riesgo. Actualmente se pone en duda que el alcohol y la enfermedad colelitíásica predispongan al desarrollo de un cáncer de páncreas¹.

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de páncrea

<ul style="list-style-type: none"> - Obesidad: - Dieta rica en grasas animales y pobre en frutas y verduras - Tabaquismo - Pancreatitis hereditaria, pancreatitis crónica, pancreatitis crónica tropical - Factores ambientales: industria petroquímica - Diabetes mellitus de larga evolución - Cáncer de páncreas familiar - Síndromes hereditarios: Sd. de Cáncer colorrectal hereditario no polipósico, Sd. de Peutz-Jeghers, Síndrome del Nevus Melanocítico Múltiple Familiar Atípico (FAMMM), Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Familiar - Edad avanzada - Sexo masculino - Grupo Sanguíneo

El Médico de familia debe hacer promoción de la salud a toda la población y detectar y hacer el seguimiento de aquellos pacientes pertenecientes a los grupos de riesgo:

- Registro y actualización de los antecedentes familiares
- Promoción de hábitos saludables:
 - Consejo antitabaco en la consulta, desarrollo del programa “clase sin humo”.
 - Dieta mediterránea: aumento del consumo de frutas y verduras, disminución de grasas animales.
 - Ejercicio físico.
- Programa de deshabituación del hábito tabáquico.
- Tratamiento de la obesidad.

3. Diagnóstico precoz

a. Cuadro clínico:

La dificultad para establecer un diagnóstico precoz está en la inespecificidad de los síntomas al inicio de la enfermedad, los síntomas vagos referidos al hemiabdomen superior suelen preceder en varios meses a la aparición de ictericia o dolor franco, momento en el cual el proceso está en fases avanzadas².

El cuadro puede debutar con una clínica de dispepsia: Sensación desagradable no dolorosa en hemiabdomen superior, como saciedad precoz, plenitud, distensión abdominal y náuseas. Es fundamental estar atentos a la aparición de signos o síntomas de alarma⁵ (Tabla 2) en un paciente con dispepsia para descartar, entre otros procesos, una neoplasia pancreática.

Tabla 2. Síntomas y signos de alarma en la dispepsia

<ul style="list-style-type: none"> - Dolor continuo predominantemente nocturno y/o intenso - Disfagia y odinofagia - Vómitos de repetición - Hemorragia gastrointestinal: hematemesis, melenas, rectorragia. - Pérdida de peso y anorexia - Masa abdominal, visceromegalia o linfadenopatías - Anemia - Palidez mucocutánea

Las formas más habituales de presentación del cáncer de páncreas son:

- Dolor abdominal epigástrico, pseudoulceroso, que puede irradiar a zona dorso-lumbar. Empeora con el decúbito y tras la ingesta. Es el síntoma más frecuente y en el 80% de inicio³.
- Pérdida de peso importante y progresiva, habitualmente acompañada de dolor abdominal inespecífico.
- Desarrollo de una diabetes mellitus tipo 2 en ausencia de historia familiar de diabetes; la DM aparece en el 80% de los casos de cáncer de páncreas a lo largo de su evolución.
- Ictericia por obstrucción de la vía biliar, más frecuente en el cáncer de

cabeza de páncreas, por infiltración o compresión.

- La depresión puede aparecer en el 50% de los casos retrasando el diagnóstico⁶.

En el estudio realizado en la provincia Albacete previamente referido¹, los síntomas de inicio más frecuentes fueron el dolor epigástrico, la ictericia y la pérdida de peso.

b. Exploraciones diagnósticas:

La accesibilidad a las distintas pruebas diagnosticas desde Atención Primaria es escasa y limitada, y en el caso del cáncer de páncreas aquellas a las que tenemos acceso dan poca información, con lo que se dificulta más la realización de un diagnóstico precoz ya que no existen marcadores específicos de este proceso.

- **Laboratorio:** la analítica general puede ser normal, aunque puede mostrar signos de alarma: anemia, o bien datos de colestasis por la compresión o la infiltración de la vía biliar, datos estos últimos de enfermedad avanzada.
- **Ca 19.9:** No es útil como marcador precoz de la enfermedad⁴, cuando alcanza niveles suficientemente elevados para detectarse el cáncer ya está en estadios avanzados. No es específico del cáncer de páncreas, encontrándose títulos elevados en otro tipo de neoplasias como el adenocarcinoma gástrico y colónico y en procesos benignos hepatobiliares y pancreáticos⁷. En el momento actual no existe evidencia científica para utilizarlo como marcador de screening en población asintomática.
- **Ecografía abdominal:** valorar el área pancreática por ecografía tiene dificultades, y habitualmente no detecta tumores menores de 2 cm. que serían los tributarios de cirugía. Puede aportar datos sobre dilatación de la vía biliar, metástasis hepáticas y ascitis (secundaria a carcinomatosis peritoneal).

Ante la sospecha clínica de un proceso neoplásico pancreático con pruebas complementarias normales o con signos indirectos, el Médico de Familia debe derivar al segundo nivel para completar el estudio mediante otras técnicas diagnósticas, como TC o RM abdominal y ultrasonografía (ecografía) endoscópica.

El papel del Médico de Familia no acaba al hacerse el diagnóstico; normalmente el paciente y la familia acuden a la consulta, bien para que le digamos qué tiene, bien para que le expliquemos el informe que le han dado en el hospital. Es esencial dar una buena información tras el diagnóstico, y para ello hay que dedicar el tiempo suficiente para hablar con el paciente, dado que nunca es fácil dar una mala noticia y no siempre el paciente quiere conocer lo que le pasa, por lo que es importante formarse en habilidades de comunicación

para ir descubriendo dónde está el paciente y a dónde quiere llegar e ir dando la información al ritmo que él necesita.

4. Cuidados paliativos

El cáncer de páncreas es el tumor con mayor mortalidad a un año; se estima que la supervivencia total a 5 años es del 3-5%, con una supervivencia media de 18-20 meses⁵. Incluso en aquellos casos en que se detecta más precozmente y son tributarios de cirugía, el 80% vuelve a manifestar la enfermedad al cabo de un año o año y medio de forma más agresiva. A largo plazo, sólo el 4% de los enfermos se cura de forma definitiva.

Como ya se comentó al describir la clínica, el 80% de los pacientes presentan dolor abdominal como síntoma de inicio y el 90% lo presentan en el transcurso de la enfermedad. A esto hay que sumar la astenia, hiporexia, el probable desarrollo de una diabetes, los problemas de digestión por insuficiencia del páncreas exocrino, la depresión como síntoma de la enfermedad o como reacción a la misma, en un camino que lleva hasta la muerte.

El paciente en fase terminal está en su casa, rodeado de su familia que también afronta y sufre la enfermedad, donde va a recibir cuidados paliativos. La OMS define los cuidados paliativos como “el cuidado activo y total de las enfermedades que no tienen respuesta al tratamiento curativo, con el objeto de conseguir la mejor calidad de vida posible, controlando los síntomas físico-psíquicos y las necesidades espirituales y sociales de los pacientes”⁸. Ha pasado el momento de la tecnología y de las intervenciones destinadas a reparar los mecanismos macromoleculares dañados para pasar a la medicina centrada en la persona y cambiar el “no hay nada más que hacer” por la certeza de que el bienestar es posible “aún estando enfermo y moribundo”.

Y es en este momento cuando el Equipo de Atención Primaria tiene un papel preponderante: es el que ha estado al lado del paciente en todas las fases de su enfermedad, el que ha vivido los éxitos y los fracasos de los tratamientos y en muchos de los casos ha sido el apoyo de las frustraciones y de los miedos tanto del paciente como de su familia y es quién seguirá atendiéndolo en el domicilio cuando ya no pueda salir de casa. Así pues nuestro papel como Médicos de Familia es conseguir la mejor calidad de vida para nuestros pacientes^{8,9}:

- Hablar con el paciente: qué sabe, qué quiere saber, qué espera de nosotros, cómo quiere que sea el final de su vida (si existe o no el documento de voluntades anticipadas), ayudarle a planificar el tiempo que tiene. El Médico de familia mediante la empatía y la escucha activa debe conocer en que fase se encuentra su paciente e irle dando lo que necesita en cada momento, haciéndole saber que puede contar con él cuando lo precise.
- Proporcionar alivio de los síntomas físicos.
- Proporcionar alivio del sufrimiento psicológico, social y espiritual al saberse atendidos, respetados y no abandonados.

- Ofertar soporte para que el paciente viva lo más activamente posible hasta su muerte, en su entorno: su domicilio.
- Ayudar al paciente a tener a una muerte digna.
- Ofertar un sistema de ayuda a la familia durante la enfermedad: un cáncer terminal es una situación límite para la familia y ésta es un elemento indispensable para el cuidado del paciente tanto físico, como espiritual y afectivo. Por ello el equipo debe integrar a la familia, sobre todo al cuidador principal, en los objetivos terapéuticos y en la toma de decisiones, y brindarles el apoyo técnico y emocional.
- Atención a la familia durante el duelo: ayudar a elaborar la pérdida, mostrar interés, escuchar, no reduciendo la importancia del sufrimiento que padece, comprendiendo sus reacciones y manifestando cariño y respeto.

En definitiva podemos mejorar la calidad de vida del paciente en situación terminal y hacer que realmente ésta sea una vida humana hasta el último instante.

En resumen, el Médico de Familia es la figura que aborda al paciente de forma integral, el que va a estar a su lado incluso antes del inicio de los síntomas, valorando la afectación orgánica que le produce la enfermedad, la afectación psicológica, cómo afecta también a la familia, los recursos médicos, sociales y familiares de los que dispone para afrontar su estado, y en una relación basada en el humanismo, la confianza, la comprensión, la cercanía y el respeto lograremos nuestro objetivo como médicos, si no curar al menos aliviar.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Torres Moreno MP, Tárraga López PJ, Rodríguez Montes JA.. Incidencia del cáncer de páncreas en la provincia de Albacete. Rev. Clin. Med. Fam. 2008; 2 (3):111-116.
2. Pautas de Atención Médica de la SSAT. "Tratamiento quirúrgico del Cáncer de Páncreas".
3. De la Haba J, Méndez MJ, Aranda E. Cáncer de Páncreas. Medicine 2005; 9(25): 1628-1633.
4. Mascort JJ, Carrillo R, Rodríguez F, Piqué JM. Problemas del tracto digestivo y del hígado. En: Casado V, Calero F, De Serdio E, Ezquerro M, Gálvez M, García L, García G, Saura J, Zarco J editores. Tratado de Medicina de Familia y Comunitaria. Barcelona: SemFYC ediciones; 2007: 609.
5. Ferrándiz J, Gómez JJ, Sáez M, Amador FJ. Protocolo Dispepsia. Formación Médica Continuada en Atención Primaria (FMC). Barcelona: Doyma. 2000.
6. Garcés Ballesteros P, Rubio Álvarez MJ. Depresión como manifestación inicial del Carcinoma de Páncreas. Medicina General, 2002; 48:837-842.
7. Pinel Mañas D, Mateo Juárez R. Diagnóstico del Cáncer de Páncreas. Jano 15-21, Abril 2005. Vol. LXVIII N° 1561: 1303-1305.
8. Benítez MA, Pérez N. Atención al paciente Terminal, al duelo y al cuidador. En: Casado V, Calero F, De Serdio E, Ezquerro M, Gálvez M, García L, García G, Saura J, Zarco J editores. Tratado de Medicina de Familia y Comunitaria. Barcelona: SemFYC ediciones; 2007:1669-1704.
9. Vidán L, Aldaniz B, Amor JR. Morir Dignamente. AMF 2008; 4(3): 136-142.

Capítulo 25

25 Cuidados de enfermería al enfermo con cáncer de páncreas

María Dolores Sánchez Córcoles

Supervisora de Enfermería del Servicio de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

1. Introducción

Al centrarnos en los cuidados de enfermería a la persona con cáncer de páncreas debemos tener presente que hablamos de un paciente complejo, tanto por el impacto emocional producido en el individuo y la familia una vez instaurado el diagnóstico, como por el pronóstico de la patología y por la calidad y complejidad de cuidados que se requieren.

El cáncer de páncreas es conocido por ser difícil de diagnosticar y tratar ya que usualmente no da ninguna señal temprana. En ese sentido, las investigaciones evidencian la necesidad de trascender de un modelo biomédico de atención a la salud, hacia un abordaje psicosocial, y utilizando éste como instrumento se planteará a continuación un plan de cuidados de enfermería que sea capaz de considerar la singularidad del sujeto con cáncer y su familia, en el modo de vivenciar sus experiencias, y los impactos que el cáncer provoca en la vida psíquica y social (1).

El paciente pasa por un proceso, en la mayoría de los casos duro, en el que el personal de enfermería lo acompaña en todo momento, desde el

establecimiento del diagnóstico, su paso por la patología, hasta el desenlace de los acontecimientos, bien sea la curación o, en la mayor parte de los casos desgraciadamente, la muerte. En base a esto se desarrollará un plan de cuidados de enfermería programando nuestras intervenciones siguiendo una metodología enfermera que debe marcar todas nuestras acciones.

2. Valoración inicial de enfermería

En el momento del ingreso, la enfermera toma contacto con el paciente realizando una anamnesis o valoración de enfermería inicial, en la que se valorarán las necesidades de salud que el individuo pueda tener alteradas, para así, una vez marcados unos criterios de resultado, establecer las intervenciones de enfermería encaminadas a resolver los problemas detectados.

Los síntomas más frecuentes de debut del cáncer de páncreas son la pérdida de peso y la ictericia (2), aunque también hay que mencionar otros síntomas que pueden estar presentes como el dolor, náuseas y vómitos y alteraciones en el estado emocional. Todos estos problemas que pueden darse a lo largo de todo el proceso y no sólo al inicio.

1. Pérdida de peso

Puede ser importante, y habitualmente es debida al déficit de absorción de nutrientes. Se suele acompañar con frecuencia de pérdida de apetito, alteraciones en las deposiciones (diarrea) y astenia (cansancio).

Los cuidados de enfermería en relación con la pérdida de peso irán encaminados a (3,4,5):

- Valorar y registrar características del patrón de alimentación.
- Detectar causas de ingesta insuficiente y actuar sobre ellas:
 - Comentar con el paciente sus preferencias alimentarias para pactar su dieta con el dietista si es posible.
 - Dar cantidades pequeñas y frecuentes de alimento.
 - Aliviar síntomas físicos como las náuseas o el dolor que pueden interrumpir la ingesta.
 - En general, proporcionar una atmósfera agradable, sin olores fuertes, intentando socializar el momento de la comida.
- Control y registro del peso corporal.
- Administración de suplementos dietéticos prescritos y registro de su tolerancia.

2. Ictericia

La ictericia suele ser el primer signo que lleva a la atención médica. Está presente en más del 50% de los casos y es el resultado de la obstrucción del colédoco por tumores localizados en la cabeza pancreática. A este nivel, invade muy pronto la vía biliar, lo que provoca la interrupción del flujo de bilis desde el

hígado al intestino, con lo cual el paciente adquiere una coloración amarillenta y, con frecuencia, tiene prurito generalizado, debido a la ausencia de eliminación de las sales biliares (2)

El problema potencial más relevante asociado a la ictericia es el riesgo de la alteración de la integridad cutánea relacionado con el prurito (se comporta como un factor mecánico). Se espera como resultado la ausencia de lesión y una piel intacta, con lo que la principal intervención de enfermería es la de vigilar la piel mediante la observación y poner en marcha las medidas preventivas que eviten cualquier tipo de lesión (3,4,5):

- Hidratación diaria de la piel.
- Baños con agua templada.
- Evitar que el paciente sude. La habitación debe de estar a una temperatura adecuada y bien ventilada.
- Mantener cortas las uñas. Es aconsejable que el paciente no se rasque.

3. Dolor

El dolor se debe principalmente a la invasión de los plexos celiaco y mesentérico superior. En los estadios iniciales no es habitual su aparición, pero si se presenta es de baja intensidad, se manifiesta generalmente como un dolorimiento sordo y se localiza de forma habitual en el abdomen superior, aunque puede aparecer también en la región lumbar. Es característica, pero no frecuente, su irradiación hacia la espalda en forma de cinturón (2).

El tratamiento del dolor es multidisciplinar, y el profesional tiene un papel fundamental no solo colaborando en su control sino ayudando a conseguir un óptimo nivel de comodidad tanto física como psicológica.

Las intervenciones de enfermería consistirán en (3,4,5):

- Valoración y registro del dolor como síntoma, en cuanto a frecuencia, intensidad, localización, factores relacionados con un aparición, etc., bien mediante la entrevista, recogiendo datos del paciente y/o familia, o bien mediante la observación directa.
- Manejo del dolor: alivio del dolor a un nivel tolerado por el paciente, mediante medidas como cambios posturales y técnicas de relajación (favorecer el descanso en el entorno hospitalario es un tema complejo, pero se debe intentar)
- Manejo y administración adecuada de la analgesia pautada e información al paciente y a la familia de cuales van a ser las pautas a seguir a este respecto. Registro de las actividades realizadas y de la efectividad de la medicación administrada.

4. Náuseas y/o vómitos

Se producen como consecuencia de la obstrucción intestinal provocada por el crecimiento de los tumores localizados en la cabeza pancreática. Las intervenciones de enfermería en este problema serán (5,6):

- Fomentar la relajación del individuo: proporcionaremos un ambiente relajado y tranquilo
- Colocar al paciente sentado o semisentado. Si el paciente está encamado, colocar en posición de Fowler durante la ingesta y hasta una hora después para favorecer el tránsito y evitar aspiraciones.
- No debemos obligar a comer al paciente, dar poca cantidad y a demanda. La dieta ha de ser de fácil masticación, con infusiones y bebidas carbonatadas. Dar preferentemente líquidos frescos y mantener en dieta absoluta si los vómitos no cesan.
- Mantener una higiene bucal adecuada.
- Valorar el estado de deshidratación para instaurar sueroterapia
- Administrar antieméticos prescritos si fuese necesario.
- Evitar los olores fuertes.

4. Alteración del estado emocional: ansiedad

Incluso antes de instaurarse el diagnóstico, una vez producido el ingreso hospitalario, el individuo se enfrenta a un proceso complejo hasta que se da nombre a la patología. Por todo ello, nos encontramos con problemas importantes relacionados con el plano emocional en los primeros momentos del ingreso, derivados del miedo al diagnóstico, a la realización de exploraciones, al proceso que pueda desencadenarse, y al propio entorno hospitalario, alteraciones que se van a dar durante todo el proceso.

El profesional de enfermería debe ser capaz de identificar aquellos factores que puedan estar provocando ansiedad en el individuo e intervenir sobre ellos (6,7):

- Valorar el nivel de ansiedad (en el entorno hospitalario en ocasiones es difícil contar con herramientas como escalas de valoración objetivas, pero si se puede valorar y registrar el estado subjetivo del paciente).
- Valorar y registrar todos aquellos factores que puedan desencadenar en un estado de ansiedad del individuo, para así intervenir sobre ellos.

- Valorar el apoyo familiar y social del individuo, para identificar si en éstos tenemos una fuente de reducción de la ansiedad.
- Proporcionar un ambiente tranquilo, cómodo y de confianza, estableciendo una relación colaboradora y de ayuda, utilizando sobre todo la empatía, para intentar comprender la situación por la que el paciente y su familia están pasando.
- Proporcionar la información necesaria con respecto al proceso y verificar que el paciente la ha asimilado.
- Estimular al paciente para que participe en la planificación y realización de sus cuidados para intentar reducir la sensación de dependencia.
- Enseñar y ayudar a realizar ejercicios de respiración y relajación muscular.
- Informar al facultativo si se debe contemplar la posibilidad de administrar ansiolíticos.
- Es primordial contar con apoyo psicoterapéutico en el ámbito hospitalario par este tipo de enfermos.

Otros problemas que pueden acompañar a este tumor y que requieren intervenciones de enfermería son:

- Ascitis: por afectación del peritoneo. La enfermera debe valorar y registrar signos de ascitis, y colaborar en técnicas diagnósticas y/o terapéuticas que la resuelvan, como la paracentesis.
- Pancreatitis aguda: patología que compromete diversos patrones de salud y donde el profesional de enfermería puede intervenir con numerosos cuidados.
- Diabetes mellitus: gran parte de los pacientes con cáncer de páncreas, presentan una alteración del metabolismo de la glucosa, que en ocasiones acontece meses antes del diagnóstico del tumor. La enfermera tiene un papel fundamental en la determinación de cifras de glucemia, control de alteraciones de éstas, administración de antidiabéticos o insulina, y educación al individuo en cuidados higiénico-dietéticos en su patología.

3. Instauración del diagnóstico

Una vez realizada la valoración inicial de enfermería, detectado los patrones de salud alterados al inicio y habiendo puesta en marcha las intervenciones para su la resolución de problemas, pasamos a la fase de instauración del diagnóstico.

Los procedimientos invasivos y no invasivos que se realizan para determinar el cáncer de páncreas, y donde el personal de enfermería interviene proporcionando la preparación previa requerida y los cuidados posteriores protocolizados son:

- Análisis sanguíneos y/o arteriales
- RX simple de abdomen
- Ecografía abdominal
- TC

- Ultrasonografía endoscópica
- CPRE
- RM
- PET
- PAAF

Además de proporcionar los cuidados relacionados con la realización de los estudios diagnósticos, el personal de enfermería tiene un papel fundamental en dos problemas potenciales:

- Conocimientos deficientes relacionado con el establecimiento del diagnóstico y pruebas complementarias.
- Ansiedad y/o temor relacionado con el miedo al dolor, incertidumbre sobre el diagnóstico y pronóstico de la patología.

Intervenciones de enfermería

- Explicar en que consiste el procedimiento y con que fines se realiza.
- Informar al paciente y a su familia sobre los profesionales que realizan el procedimiento
- Informar sobre las sensaciones asociadas a la técnica y la forma en que debe colaborar antes, durante y después del procedimiento.
- Proporcionar un ambiente tranquilo, de seguridad y confianza, que sea receptivo a su estado de ánimo y respete su intimidad, donde el individuo se enfrente en las mejores condiciones a las exploraciones requeridas.

4. Instaurado del diagnóstico: Reacción del individuo. Abordaje psicosocial de paciente y familia

Una vez concluido el diagnóstico las intervenciones de enfermería clave son las relacionadas con el abordaje psicosocial del paciente.

Los aspectos psicosociales son de suma importancia en las prácticas de los profesionales de la salud, y su valoración nos permite identificar pacientes que se muestren más vulnerables y con mayor riesgo a un ajustamiento frente a la nueva condición de vida.

De las numerosas fases del proceso de la enfermedad, el momento de la confirmación y comunicación al individuo y la familia del diagnóstico, es primordial para que el profesional de enfermería sirva de apoyo emocional, y para ello se deben tener siempre presente varias premisas:

- Aún teniendo en cuenta que factores como la edad, el sexo, el momento de la vida en que ésta acontece, el soporte emocional que posee, entre otros, determinan el desarrollo de la enfermedad, se constata que el enfermo con cáncer tiene su vida transformada y, muchas veces, cortada por el diagnóstico y tratamiento, lo que muestra a los profesionales que lo asisten que, más allá de los conocimientos y habilidades técnico-científicas, es imprescindible la capacidad de ser reservorio de los sentimientos del enfermo y su familia, y

estar disponibles para permitir la manifestación de éstos y sus dudas frente a la nueva condición de vida.

- Asistir al enfermo con cáncer requiere voluntad de ayudar al otro a vivir el cada día, dentro de sus posibilidades y limitaciones.
- Entre los familiares es frecuente la aparición de sentimientos de ansiedad, tristeza y miedo del futuro. Surge rabia por haberse manifestado el cáncer sobre determinada persona que le es próxima y no en otra, frustración por no conseguir hacer nada por el familiar que lo padece. Hay muchos momentos, durante el proceso de la enfermedad, en que pacientes y familiares se muestran ansiosos, asustados o deprimidos (1).

5. Fase de tratamiento: Tratamiento quirúrgico y complementario (quimioterapia y radioterapia)

Muchas de las modalidades terapéuticas adoptadas en el tratamiento del cáncer son profundamente adversas a los pacientes. En general existe una reacción al tratamiento, miedos asociados al control o cura de la enfermedad, a la mutilación consecuente de una cirugía, miedo los efectos causados por la pérdida de control de la propia vida.

1. Tratamiento quirúrgico

Una vez elegida la pancreatoduodenectomía como tratamiento de elección debemos tener en cuenta que es una cirugía relativamente larga y con un postoperatorio a veces complicado. Hoy en día, la mortalidad de la intervención es baja y los pacientes intervenidos llevan una vida normal a los pocos meses de operarse en cuanto a alimentación y sin necesidad de medicación (8).

El profesional de enfermería interviene con sus cuidados en los momentos preoperatorios, intra y postoperatorios.

1. Problemas en el preoperatorio:

- **Estado emocional:**

La cirugía compromete el estado emocional del paciente en los momentos prequirúrgicos:

- Existe la necesidad de tomar decisiones relacionadas con la autorización del procedimiento.
- Se produce un cambio de entorno que supone la hospitalización.
- Existe incertidumbre con respecto a la intervención y los resultados.

El individuo puede manifestar ansiedad relacionada con el miedo a la muerte, pérdida de función, dolor, anestesia y confirmación del diagnóstico que sugiera mal pronóstico y con la falta de conocimientos.

-Intervenciones de enfermería: Orientar al paciente en el espacio físico.

- Valorar el estado emocional y los conocimientos del paciente con respecto al proceso, para así adecuar la transmisión de conocimientos e informar de todo lo relacionado con la intervención.

- **Relacionadas con el entorno:**

El paciente sometido a intervención requiere un ambiente tranquilo y el apoyo de aquellas personas que lo ayudaran en las actividades de autocuidado y a recuperar el equilibrio emocional.

- **Cuidados de enfermería en el preoperatorio:**

- El profesional de enfermería lleva a cabo el protocolo preoperatorio estandarizado: mantenimiento del estado de ayunas, registro de alergias, toma de constantes vitales, administración de tratamiento farmacológico, higiene del individuo,...
- El profesional de enfermería participa en la comprobación de que el paciente firma el consentimiento informado, documento donde consta por escrito toda la información aportada por el especialista. En él, el enfermo reconoce haber recibido y comprendido la información expuesta y acepta recibir dicho tratamiento.

2. Cuidados postoperatorios:

El postoperatorio puede ser difícil, y habitualmente el paciente ve alterada de forma importante su calidad de vida. La persona operada vive una situación cambiante y lábil, tanto desde el punto de vista físico como emocional, que la hace susceptible de sufrir múltiples problemas y complicaciones. El enfermo pasa por dos fases bien diferenciadas:

- **Problemas e intervenciones de enfermería en el postoperatorio inmediato:**

Éste está caracterizado por la inestabilidad de las funciones vitales y la recuperación de la anestesia.

- Valoración y mantenimiento de las constantes vitales y del equilibrio hidroelectrolítico.
- Riesgo de aspiración relacionado con la alteración del nivel de conciencia y riesgo de patrón respiratorio ineficaz. El personal de enfermería intervendrá:
 - Mantenimiento de la posición de seguridad del individuo.
 - Mantenimiento de la vía aérea permeable mediante cánulas orofaríngeas y aspiración de secreciones
- Proporcionar fisioterapia respiratoria.
- Riesgo de hipotermia relacionado con la exposición al ambiente del quirófano, administración intravenosa de líquidos fríos y vasoconstricción secundaria a pérdida de volumen sanguíneo. Las intervenciones irán encaminadas a:
 - Mantener la temperatura ambiente adecuada.
 - Cubrir con ropa de cama.
 - Control y registro de la temperatura corporal.
- Riesgo de traumatismo relacionado con el estado de somnolencia, confusión e hipotensión. Las intervenciones de enfermería se basarán en:
 - Mantener un ambiente seguro.
 - Colocar al individuo en una posición adecuada.

– Utilizar instrumentos de seguridad y explicar al paciente su uso.

- **Problemas e intervenciones de enfermería en el postoperatorio tardío:**

De forma progresiva el paciente se recupera de la intervención y si es necesario se adapta a la nueva situación consecuencia del acto quirúrgico.

- ***Dolor agudo***

El dolor es para el paciente uno de los principales problemas del postoperatorio, además, actúa como factor estresante retardando la recuperación. Los pacientes que no sufren dolor participan mucho más en los cuidados postoperatorios, se sienten más seguros y menos ansiosos. Los cuidados de enfermería se caracterizan por la valoración y control del dolor en esta etapa.

- ***Riesgo de infección***

Relacionado con la incisión quirúrgica, vías venosas invasivas y pérdida de volumen sanguíneo. Las intervenciones de enfermería fundamentales serán:

- Utilizar medidas de asepsia y antisepsia en las técnicas realizadas (manejo de catéteres, drenajes y sondajes). El lavado de manos es una precaución universal imprescindible.

- Limpieza diaria y curas de la herida quirúrgica.

- ***Incapacidad para el autocuidado***

Relacionada con la alteración de la conciencia, deterioro de la movilidad y el dolor. En este aspecto el profesional de enfermería tiene una importantísima labor ya que valorará diariamente la capacidad de autocuidado del individuo, implicándolo en la realización de sus cuidados siempre que le sea posible y supliendo todos aquellos que no pueda realizar (aseo, eliminación,...).

- ***Riesgo de estreñimiento***

Relacionado con los efectos de la anestesia, la inmovilidad, y el cambio de hábitos por la hospitalización. El profesional intervendrá:

- Intentando proporcionar un ambiente íntimo y confortable para la eliminación intestinal.

- Valorando el patrón de alimentación e ingesta de líquidos, para modificar aquellos aspectos que favorezcan el estreñimiento.

- Administrando evacuantes prescritos si fuese necesario.

- ***Intolerancia a la actividad***

Relacionada con los efectos secundarios de la anestesia, la pérdida del volumen sanguíneo, el ayuno prolongado, la administración de nutrición parenteral o enteral, pérdida de masa, fuerza y tono muscular por el reposo prolongado. Las

intervenciones de enfermería fundamentales son:

- Procurar ejercicios de movilización activa y/o pasiva.
- Aumentar progresivamente la actividad y valorar la tolerancia del paciente.

- ***Retraso del vaciamiento gástrico***

Es un efecto secundario frecuente tras la cirugía del cáncer de páncreas. Se define como una incapacidad para tolerar la ingesta oral incluso pasados más de 10 días después de la intervención. Suele ser la causa más habitual de prolongación de la estancia hospitalaria.

El tratamiento es, fundamentalmente de sostén, manteniendo colocada una sonda nasogástrica que procure un vaciamiento gástrico y/o intestinal. Los cuidados de enfermería en este caso irán encaminados a la introducción y mantenimiento del sondaje.

- ***Alteración en el patrón nutricional***

En este caso el profesional de enfermería actuará en conjunto con otros profesionales del equipo, sobre todo con el Servicio de Nutrición, llevando a cabo los protocolos estandarizados de instauración y mantenimiento de nutrición parenteral y/o enteral.

Aunque la cirugía es el tratamiento fundamental en aquellos tumores de páncreas operables, En ocasiones, es necesario complementarla con otros tratamientos.

2. Cuidados de enfermería relacionados con los tratamientos complementarios

1. Quimioterapia:

Dependiendo del tipo de fármaco que se administre los ciclos pueden variar. La mayoría de los ciclos se administran en Unidades Hospitalarias de Día no precisando ingreso; tanto en éstas, como en las unidades de encamación las intervenciones de enfermería fundamentales serán (9):

- Extracción de determinaciones analíticas previas a la administración del fármaco.
- Canalización y mantenimiento de vía venosa periférica para la administración del fármaco.
- Manejo y mantenimiento de catéteres tipo porta-cath (protocolos de cuidados de enfermería estandarizados). (9)
- Administración del fármaco.
- Cuidados al paciente ingresado en cuanto a efectos secundarios a la quimioterapia y educación al paciente para el autocuidado en el manejo de éstos (náuseas y vómitos, diarrea, alteraciones de la mucosa oral, estados de anemia o neutropenia,...) y de los catéteres.

2. Radioterapia:

En el cáncer de páncreas, la radioterapia no se emplea como tratamiento exclusivo con intención curativa, ya que las dosis necesarias para destruir el tumor serían elevadas y los efectos secundarios muy serios.

El papel de enfermería en este caso es el manejo y educación al individuo de los cuidados en los efectos secundarios (estados de astenia, quemaduras superficiales, efectos de la gastritis rádica, como la anorexia, náuseas y vómitos). (9)

6. Fase de tratamiento paliativo, de cuidados domiciliarios y de atención al paciente terminal

1. Tratamiento paliativo

La paliación estará enfocada fundamentalmente a aliviar el dolor y solucionar la obstrucción biliar y en su caso digestiva, para aumentar la calidad de vida.

El dolor se controla habitualmente en las Unidades de Dolor y en ocasiones, puede ser necesario recurrir a procedimientos de “destrucción” de los nervios afectados, que se pueden hacer por punción con control ecoendoscópico o incluso, mediante cirugía.

La paliación de la ictericia se puede realizar mediante colocación de prótesis en la vía biliar obstruida, que facilitan el paso de la bilis al intestino. Estas prótesis, que pueden ser de plástico o metálicas, se colocan habitualmente mediante una endoscopia digestiva (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o CPRE).

2. Cuidados domiciliarios y atención al paciente terminal

El cáncer puede progresar y llegar a una fase avanzada, a pesar de haber sido tratado, y el personal de enfermería tiene una labor muy importante encargándose de los cuidados paliativos, atención específica activa e integral que consiste en cuidar al enfermo y a su familia (10).

Es de suma importancia que se produzca continuidad en los cuidados que hasta ahora se han llevado a cabo en el ámbito sanitario, y que se fomente la comunicación entre profesionales de atención especializada y primaria haciendo uso del alta de enfermería, donde se registran todos aquellos datos fundamentales para el cuidado del paciente.

La enfermedad en esta etapa se acompaña de múltiples síntomas que pueden ser cambiantes, intensos y debidos a diversas causas que pueden provocar un malestar importante en el enfermo y su familia. Es fundamentalmente en estos momentos cuando hay que facilitar el apoyo emocional, promover el bienestar y mejorar la calidad de vida de la unidad familiar, llevado esto a cabo por un equipo multidisciplinar (médicos, enfermeras, auxiliares de enfermería, psicólogos, trabajadores sociales) a los que se suman los voluntarios que prestan su apoyo. Todos ellos pueden:

- Facilitar ayuda y educación a la familia:

La familia es el mayor apoyo y soporte que tiene un enfermo de cáncer durante todo el proceso de la enfermedad. Debemos analizar sus necesidades informativas e identificar al cuidador principal para así adecuar nuestros mensajes educativos.

- Mejorar la comunicación y proporcionar apoyo emocional

Cuando la familia escucha al enfermo, permite que este libere determinados sentimientos, le ayuda a enfrentarse con su situación, eleva su autoestima y estimula el cumplimiento del tratamiento.

- Promocionar la dignidad y autonomía del paciente:

La familia puede colaborar eficazmente en el cuidado del enfermo no sólo en el control de los síntomas, sino también en otros aspectos higiénico-sanitarios como son la alimentación, los cambios posturales y la higiene personal. Los cuidados generales del paciente deben estar adaptados a su situación, pronóstico y ubicación y es necesario establecer las prioridades de cada momento.

Los cuidados generales más importantes incluyen:

- **Cuidados de la piel**

La deshidratación, la caquexia, la medicación, el encamamiento, etc, pueden provocar desde problemas leves aunque muy molestos, como el prurito por una piel seca, hasta problemas más serios y difíciles de tratar como pueden ser las úlceras por presión. Una vez que aparecen estas úlceras son difíciles de tratar, por lo que es fundamental prevenirlas. Para lograrlo es importante establecer y mantener una estrategia dirigida a:

- Disminuir la presión en las zonas de más riesgo de aparición de las úlceras, realizando cambios posturales y protegiendo las zonas de riesgo.

- Cuidar y mantener la higiene de la piel. El cuidado de otro tipo de lesión de la piel como las fístulas o úlceras complicadas correrá a cargo del profesional de enfermería.

- **Cuidados de la boca**

Los cuidados de la boca se encaminan fundamentalmente a la prevención de alteraciones en la mucosa, y a su tratamiento cuando aparecen. Un problema frecuente en estos pacientes es la boca seca (xerostomía) que puede aliviarse ofreciéndole líquidos a pequeños sorbos y realizando enjuagues. En el caso de mucositis o boca dolorosa se precibirá la medicación más adecuada para solucionar el problema o reducir los síntomas

- **Alimentación e hidratación**

Una idea habitual es que la familia piense que si no se alimenta adecuadamente el paciente no tendrá fuerzas para luchar contra la enfermedad. Sin embargo, esto no es así. El paciente terminal no necesita la misma cantidad de alimento que una persona sana, ya que su actividad se ha reducido considerablemente y sus necesidades también. Hay que respetar sus preferencias y adaptarse, en la medida de lo posible a su horario.

- **Estreñimiento**

Debido a la debilidad del paciente, la falta de movilidad y el empleo de determinados fármacos para el dolor es frecuente que el paciente presente dificultad a la hora de la evacuación de las heces, resultando en un proceso doloroso y estresante para algunos pacientes. Debemos poner en marcha medidas como estimular la ingesta de líquidos, la movilidad, administrar evacuantes y procurar un medio íntimo.

- **Actividad física y mental**

Debemos estimular al paciente para que realice aquellas actividades que pueda llevar a cabo él sólo y promocionar su participación del paciente en la toma de decisiones de su enfermedad y sus cuidados.

- **Cuidados del sueño**

Es fundamental favorecer un ambiente tranquilo, con una temperatura agradable, una iluminación adecuada y sin ruidos.

- **Tratamiento del dolor**

El tratamiento del dolor ha de ser **individualizado**. En la mayoría de los pacientes se conseguirá un control adecuado del dolor añadiendo a los fármacos empleados medidas de apoyo general (soporte emocional, atención continuada, facilitar el descanso del paciente, etc.). En aquellos casos en los que el dolor no cede se deben emplear estrategias más complejas, utilizando vías de administración distintas a la vía oral (subcutánea, intravenosa, etc.) y, en determinados casos puede ser preciso un ingreso hospitalario para buscar la máxima efectividad en el menor tiempo posible.

- **Necesidades Psicológicas:**

Muchas de las reacciones emocionales que aparecen en esta fase de la enfermedad son normales. La ansiedad, la tristeza, la rabia, la agresividad, el aislamiento, los sentimientos de culpa, etc. son generadas por la situación que se está viviendo. Aun así, hay que prestar atención a todos estos aspectos con apoyo psicológico, sobre todo cuando hay que ayudar a la unidad familiar a anticipar el afrontamiento de la etapa de duelo.

7. Conclusiones

En el contexto hospitalario las intervenciones psicosociales precoces pueden mejorar la calidad de vida del enfermo. Dar al enfermo de cáncer la oportunidad de hablar sobre sus preocupaciones y miedos es un momento difícil

de afrontar por el profesional, pero es un pilar fundamental en sus cuidados.

Aunque existan recursos terapéuticos capaces de prolongar la vida y curar, el cáncer continúa siendo asociado a la muerte por el enfermo y su entorno; por ello es fundamental recordarles que “un problema compartido es la mitad del problema” y que “no hay quimioterapia más eficiente que una palabra amena, ni radiaciones más benéficas que el toque mágico de una mano que acoge”(11).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Index de Enfermería.v.14.n.51.Granada mar.2005
2. HARRISON. Principios de Medicina Interna. Vol. II. 1996.
3. TOMAS VIDAL, A. Planes de cuidados de Enfermería: Modelo de referencia. Métodos e instrumentos. Ediciones Olalla. 1996.
4. NANDA, Diagnósticos Enfermeros: Definiciones y Clasificación 2005-2006. Editorial HARCOURT.
5. Clasificación de Intervenciones de Enfermería. (CIE). 4ª Edición.
6. Clasificación de Resultados de Enfermería (CRE) 3ª Edición. Editorial HARCOURT Y MOSBY.
7. CARPENITO, L.J.Diagnósticos de Enfermería. Aplicaciones a la práctica clínica.McGraw-Hill.Interamericana.2002.
8. <http://www.acs.com/tratamiento>.2010
9. <http://www.chospab.es/enfermería/protocolos>. 2010.
- 10.<http://www.todocancer.com>.2010
11. Oncolog, Julio/Agosto 2006. vol 51, Nº 7/8

Capítulo 26

26 Farmacoeconomía del Cáncer de Páncreas

M^a Luz Pombo Parada.

Oncología Médica, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

1- CONCEPTO DE FARMACOECONOMÍA

Se trata de una disciplina relativamente reciente que comienza en la década de 1960. Aborda el problema general de la Economía aplicado al terreno de la salud: cómo llegar a un equilibrio socialmente aceptable entre las demandas ilimitadas de la gente y la capacidad limitada de la sociedad de producir bienes y servicios (1).

Cuando comparamos dos fármacos o servicios y uno de ellos es más caro que el otro, tenemos que considerar múltiples aspectos: eficacia de los fármacos/servicios (en relación a la enfermedad concreta), recursos adicionales necesarios para el uso del fármaco/servicio (visita médica, administración del fármaco, hospitalización, monitorización mediante análisis de laboratorio u otros métodos, seguimiento), costes asociados con los efectos secundarios, perspectiva del paciente (calidad de vida, necesidades de transporte), y del sistema sanitario en el que se administra el fármaco/servicio (coste absoluto del tratamiento, tiempo de trabajo perdido)... (2).

Una evaluación económica ideal tendría alta calidad en sus modelos de efectividad y en sus datos; criterios económicos rigurosos; validez interna y externa;

buen análisis estadístico; estaría libre de sesgos; y contaría con una muestra suficientemente grande. Pero por desgracia la mayoría de las publicaciones actuales no cumplen estos criterios, lo que siempre debemos tener en cuenta cuando pretendemos analizar sus datos o extrapolarlos a otros escenarios, sobre todo si proceden de otros Sistemas de Salud (3).

Los ensayos clínicos actuales, además de evaluar desenlaces (“endpoints”) clásicos de eficacia y seguridad, tienden a incorporar otros parámetros más “humanistas”, como calidad de vida, o de tipo económico, como coste-efectividad, coste-beneficio, o coste-utilidad, que aportan una información más completa, pero en ocasiones son de difícil interpretación para el lector (4).

2- TIPOS DE ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS

Hay 4 tipos principales de análisis farmacoeconómicos: Minimización de Coste, Coste-Beneficio, Coste-Efectividad y Coste-Utilidad, siendo los dos últimos los más manejados en el campo de la Oncología, ya que tienen en cuenta parámetros como la supervivencia o la calidad de vida (5).

Análisis de Minimización de Coste

Analiza únicamente los costes cuando los resultados de dos tratamientos alternativos se consideran iguales. Este análisis intenta identificar el tratamiento más barato para conseguir el resultado deseado. Por ejemplo, podría utilizarse un análisis de minimización de coste para comparar un producto de marca con un genérico, si no existiesen diferencias en biodisponibilidad (6).

Análisis Coste-Beneficio

Valora si el beneficio derivado de un tratamiento compensa los costes. Los costes y beneficios habitualmente se miden en unidades monetarias, por lo que algunos beneficios deben convertirse previamente a unidades monetarias para poder realizar un análisis de este tipo. Los análisis coste-beneficio pueden calcularse como beneficios netos ($\text{beneficio [€]} - \text{coste [€]}$) o como una razón ($\text{beneficio [€]} / \text{coste [€]}$); en este último caso, un resultado mayor que 1 indica que la alternativa es rentable. Habitualmente este tipo de análisis se utilizan para justificar un servicio, como la actividad de campana de citostáticos de un hospital de día. Pero difícilmente pueden convertirse a unidades monetarias parámetros como el dolor o la calidad de vida (7).

Análisis Coste-Efectividad

Tiene en cuenta tanto el coste del tratamiento como el resultado. Puede utilizarse cuando dos tratamientos no producen resultados equivalentes. Los resultados no se miden en unidades puramente monetarias, sino en relación con unidades naturales como la supervivencia, por ejemplo, “€ por año de vida ganado (YLG)”, o “€ por paciente curado” (8).

Análisis Coste-Utilidad

Al igual que el anterior, tiene en cuenta tanto el coste en términos monetarios como el resultado; pero los resultados no se miden en unidades naturales, sino

en unidades de utilidad basadas en el paciente, o en calidad de los resultados ponderada según pacientes, expertos o la literatura, por lo que en ocasiones resultan poco intuitivas (9). Las medidas de utilidad más conocidas son el QALY (Quality-Adjusted Life-Year), o el DALY (Disability-Adjusted Life-Year), aunque pueden verse otras (QALM o Quality-Adjusted Life-Month...). Este tipo de análisis económico será el que más frecuentemente nos encontremos en nuestro campo, ya que la calidad de vida del paciente es un parámetro fundamental para la valoración de cualquier tratamiento en Oncología. A pesar de que existen escalas validadas clínicamente para medir la calidad de vida, incluso algunas de ellas específicamente para distintos tipos tumorales, su uso está todavía muy lejos de generalizarse en el diseño de los ensayos. Un número no despreciable de clínicos perciben todavía la calidad de vida como algo intangible o etéreo, difícilmente reflejado por escalas, estén validadas o no.

3- MEDIDA DEL EFECTO DE UN TRATAMIENTO SOBRE EL PACIENTE - CALIDAD DE VIDA - CONCEPTO DE “BENEFICIO CLÍNICO”.

Hemos visto que los análisis farmacoeconómicos más empleados en Oncología ponderan el coste económico frente a la utilidad clínica de los resultados, pero ¿cómo medir el impacto o relevancia que un tratamiento tiene sobre el paciente?

Según el artículo especial publicado por ASCO en 1996, los resultados de un tratamiento pueden dividirse en resultados medibles sobre el cáncer (tasa de respuestas) y resultados medibles sobre el paciente (supervivencia global y calidad de vida), priorizando estos últimos sobre los primeros, y sobre cualquier enfoque farmacoeconómico.

Pero últimamente existe entre los investigadores la tendencia a no describir el impacto de los tratamientos sobre el paciente de estas formas medibles “tradicionales” y clínicamente relevantes (supervivencia y calidad de vida), sino a utilizar otros desenlaces (“endpoints”) que se asumen equivalentes, denominándose desenlaces subrogados (“surrogate endpoints”). Éstos son mediciones intermedias que se emplean como sustitutos de desenlaces clínicamente significativos que miden directamente supervivencia o funcionalidad. Se asume que los cambios en los desenlaces subrogados en respuesta al tratamiento deben reflejar cambios en el desenlace clínico, pudiendo aportar datos preliminares sobre cuál será este desenlace, teniendo la ventaja de ser más fácilmente o más rápidamente medibles. Por ejemplo, son desenlaces subrogados de supervivencia global el intervalo libre de enfermedad en el contexto adyuvante, o la tasa de remisiones completas en el contexto de la enfermedad metastásica (10). Se intuye que una evaluación preliminar de la eficacia de un tratamiento con un desenlace subrogado puede ser extremadamente útil si efectivamente anticipa el resultado final en supervivencia o calidad de vida (en este último caso puede ser más intuitivo para algunos clínicos que una escala validada); pero existe el peligro real del uso y abuso de estas mediciones intermedias como si se tratase de un parámetro clínicamente

significativo y relevante por sí mismo, presentándolas como “resultados” de un tratamiento, en ausencia de descripciones de supervivencia o calidad de vida validadas (11).

El ejemplo más conocido: el concepto de “beneficio clínico” fue introducido en 1996 por Rothemberg y cols precisamente en el contexto del cáncer de páncreas metastásico. Llevaron a cabo un ensayo clínico fase II sobre la actividad de la gemcitabina en pacientes pretratados con 5FU, considerando como desenlace primario el beneficio clínico, entendiendo éste como la medida de tres signos o síntomas frecuentes en estos pacientes: dolor, pérdida de capacidad funcional, y pérdida de peso (12). Este estudio demostró actividad de este tratamiento paliativo, y se siguió por un ensayo fase III (Burris y cols) que demostró una mejoría en beneficio clínico y supervivencia para los pacientes tratados con gemcitabina en primera línea, en comparación con los tratados con 5FU “en bolus” (13). Ya en su día se formularon críticas a la metodología de estos estudios: Resumiendo, aunque el concepto de beneficio clínico se basaba en medidas objetivas (dolor, ECOG, peso), la única diferencia significativa entre pacientes respondedores y no respondedores estaba en el dolor, en concreto se demostró una reducción en el consumo de opioides en los pacientes respondedores. Se discutió si, al disponer de un tratamiento analgésico adecuado con opioides, la utilización de “reducción en el consumo de opioides en pacientes respondedores”, aunque servía sin duda como indicador subrogado de la actividad del fármaco, tenía relevancia clínica suficiente para compensar los costes y efectos secundarios del tratamiento. Basándose tanto en la mejoría estadísticamente significativa de supervivencia global como en el beneficio clínico, la FDA aprobó en 1997 la gemcitabina como el tratamiento de elección en cáncer de páncreas avanzado, asumiendo el beneficio clínico como desenlace subrogado para la calidad de vida. En general, insisto en que no es criticable en sí el uso de desenlaces subrogados (de hecho pueden ser de gran utilidad para anticipar, ampliar y confirmar los resultados de otras escalas); lo que es metodológicamente discutible es la tendencia a presentar desenlaces subrogados en lugar de medidas validadas de impacto clínico (14). En el campo concreto de la farmacoeconomía, podemos encontrarnos con que los resultados de un estudio no sean directamente comparables con los de otro por no utilizar las mismas unidades de utilidad, generando confusión, y dudas sobre la relevancia clínica de sus resultados (p ej al no considerar las toxicidades derivadas del tratamiento).

4- ¿QUÉ SE CONSIDERA COSTE-EFECTIVO?

El concepto de “umbral de coste-efectividad” representa un límite a partir del cual la relación entre coste de un fármaco/servicio y los efectos o beneficios sobre la salud derivados de su implementación dejan de ser aceptables en un sistema sanitario concreto. Se expresaría como un cociente entre unidades monetarias (\$, €) en el numerador y una medida de utilidad o efectividad sanitaria en el

denominador (QALY, DALY, YLG). Hasta el momento, ningún Sistema de Salud ha establecido límites explícitos a partir de los cuales no sería asumible un fármaco/servicio, aunque revisando retrospectivamente las decisiones tomadas por cada Sistema de Salud concreto sí se pueden intuir ciertos umbrales no expresados formalmente. Tradicionalmente en Estados Unidos se cita la cifra de \$50.000/QALY como límite de coste-efectividad, aunque teniendo en cuenta la inflación en el tiempo transcurrido desde la publicación de los primeros artículos sobre pacientes en diálisis, actualmente equivaldrían a unos \$95000/QALY, y entre \$25000-\$85000/YLG (15). En Canadá (Laupacis y cols) propusieron un coste máximo de (al cambio de 2002) \$87.800/QALY. En el Reino Unido, una encuesta entre economistas sanitarios sugirió un umbral medio referido de \$60.000/LYS (según Newhouse). En la revisión de Eichler y cols hay una tabla muy completa sobre los distintos umbrales inferidos. De todas formas, estas cifras se caracterizan por su arbitrariedad, siendo de sentido común que cualquier cifra determinada que propongamos puede ser adecuada en un Sistema de Salud concreto pero puede estar por completo fuera de contexto razonable en otro país con menos posibilidades económicas.

La Comisión de Salud y Macroeconomía de la Organización Mundial de la Salud (2002) propuso considerar coste-efectivas las intervenciones que supusieran menos de 3 veces el producto nacional bruto per capita por cada DALY evitado (“umbral 3 x PNB/DALY”). Citan para Estados Unidos un umbral asumible de \$108.600/DALY, para Canadá, Francia o Alemania alrededor de \$73.000/DALY, para el Reino Unido o Italia \$68.000/DALY, y para España \$54.000/DALY, entre otros. Hay que destacar que las recomendaciones de la OMS no son directamente comparables al parámetro clásico antes referido de \$50.000-95.000/QALY porque el denominador es diferente; de todas formas puede asumirse que en muchos países desarrollados el umbral “3 x PNB/DALY” es incluso más generoso que cualquier cifra arbitraria de las anteriormente descritas (16).

5- DISCUSIÓN SOBRE LOS DATOS FARMACOECONÓMICOS DISPONIBLES

La gemcitabina es considerada la piedra angular del tratamiento quimioterápico paliativo. Según estimación de las guías NICE (2001, revisadas en 2004), puede ser considerada una opción terapéutica en primera línea para pacientes con carcinoma pancreático avanzado con Karnofsky del 50% o más (no se recomienda para pacientes con Karnofsky inferior al 50%). Según su revisión económica independiente de los datos del estudio fase III de Burris y cols (13), el coste estimado del tratamiento de primera línea con gemcitabina puede encontrarse entre £7200 y £18700 (\$10550 a \$27500) por año de vida ganado (YLG), o bien un coste incremental de entre £1360 y £3550 (\$1995 a \$5200) adicionales por paciente dependiendo del tipo de régimen de 5FU utilizado con el que se compare, considerándose una alternativa razonablemente coste-efectiva en primera línea

(el informe original no aporta equivalencias a dólares, las he calculado yo según datos del Banco Central Europeo por esas fechas).

Pero en los últimos años se han abierto otras opciones terapéuticas al demostrar otros fármacos su actividad en cáncer de páncreas metastásico, con lo que la valoración farmacoeconómica del tratamiento de esta enfermedad se ha hecho más complicada. En primer lugar, la justificación del uso paliativo de la gemcitabina monoterapia está fuertemente basada no sólo en la ganancia de supervivencia global (alrededor de unos 2 meses de vida) sino también en la evidencia de beneficio clínico. Y ninguna combinación de fármacos ha demostrado mejoría en la calidad de vida respecto a la gemcitabina monoterapia (17).

Entre numerosos ensayos aleatorizados de poliquimioterapia con resultados negativos, destacan dos fármacos que muestran un modesto aumento de supervivencia respecto a gemcitabina monoterapia: la combinación gemcitabina-erlotinib (14)) y con menor evidencia gemcitabina-capecitabina (datos de metaanálisis; aunque los ensayos randomizados individuales no alcanzaron significación estadística). Hablaré de supervivencia como unidad de valor sanitario para poner en relación con el coste económico del tratamiento porque como he mencionado antes no existen datos justificando una ganancia de calidad de vida con ninguna combinación de fármacos respecto a la gemcitabina monoterapia: En el estudio de erlotinib-gemcitabina vs gemcitabina (Moore y cols, escala validada EORTC QLQ-C30) no hubo diferencias significativas en calidad de vida entre ambos grupos (salvo en el campo concreto de síntomas derivados de la diarrea, peor con la combinación). Y en el mayor estudio de capecitabina-gemcitabina vs gemcitabina (Cunningham y cols) no hubo diferencias significativas en calidad de vida (escala EORTC QLQ-C30) (18).

Hablando pues de la supervivencia, la combinación sobre la que existen más datos farmacoeconómicos es gemcitabina-erlotinib:

Según cálculos de Grubbs y cols, un tratamiento de 6 meses de gemcitabina cuesta unos \$23.493 (18-20). La adición de erlotinib aumenta el costo en \$16.613. Considerando un aumento en supervivencia mediana de 0.4 meses respecto a gemcitabina monoterapia, la adición de erlotinib costaría \$498.379/YLG, por lo que no se consideraría coste-efectivo bajo ninguno de los criterios descritos anteriormente, ni siquiera en un país con alto producto nacional bruto como Estados Unidos. Coinciden los cálculos de Miksad y cols, con un coste incremental por paciente de \$15.194 (teniendo en cuenta reducciones de dosis y suspensión del tratamiento), y considerando el aumento de supervivencia, un coste de \$410.000/YLG (\$7.885 por semana de vida ganada).

Según otras estimaciones (Danese y cols), teniendo en cuenta la baja incidencia en números absolutos del cáncer de páncreas avanzado, que sólo aproximadamente un 60% de los pacientes serían candidatos a recibir tratamiento quimioterápico activo con gemcitabina, y de éstos menos de la mitad serían candidatos a poliquimioterapia con gemcitabina-erlotinib, realmente el impacto

en los presupuestos de un sistema sanitario hipotético sería asumible (habría que reflexionar sobre si estas proporciones entre opciones terapéuticas son las que se dan en nuestro medio) (21).

Van Cutsem y cols apuntan que ante el coste (y toxicidad) crecientes de los tratamientos oncológicos es imprescindible mejorar la selección de pacientes, especialmente cuando se espera tan sólo una pequeña diferencia entre un tratamiento y otro en la población general, ya que los beneficios del tratamiento pueden ser más relevantes en pacientes cuyos tumores expresen unas determinadas características moleculares (22). En este sentido recomiendan que en todos los ensayos clínicos que evalúen nuevas opciones terapéuticas más caras se recojan bloques tumorales para posterior análisis molecular.

Cambiando de fármaco: No existen estudios que incluyan una evaluación económica de la capecitabina en cáncer de páncreas. Extrapolando de los datos disponibles en cáncer colorrectal comparando capecitabina con 5FU bolus (Ward y cols 2003; Cassidy y cols 2006) parece que los costes adicionales de la capecitabina son únicamente en relación a la adquisición del fármaco, resultando coste-efectivo respecto al 5FU al ahorrar desplazamientos y tiempo de administración en el hospital (estudio de minimización de costes). En el contexto del cáncer de páncreas, se sumaría el coste de la capecitabina al de la gemcitabina pero no evitaría otros gastos (ambos autores aportan cifras muy parecidas en cáncer de colon de alrededor de £2300 por 6 meses de tratamiento, unos \$3300; el esquema de Cunningham y cols utiliza dosis de capecitabina de 1660mg/m² diarios durante 21 días cada 28 días, por lo que para un paciente con superficie corporal de 1.7 m² el costo total de 6 meses de tratamiento rondaría los €2500 o \$2200; estos cálculos son míos por lo que no deben considerarse exactos). Se trata de cifras procedentes únicamente de un estudio de minimización de costes, que no nos permiten valorar su coste-efectividad, al no tener una medida de utilidad o efectividad sanitaria para el denominador. Al no existir datos significativos sobre aumento de supervivencia procedentes de un ensayo clínico aleatorizado, sino de metaanálisis de varios ensayos, ninguno de ellos significativo por separado, no creo estar en un terreno suficientemente sólido para aventurar cifras que no serían más que especulaciones (23-27).

Aparte de erlotinib o capecitabina, ningún otro fármaco o combinación de fármacos ha aportado hasta el momento datos objetivos de ganancia en términos sanitarios que puedan ponderarse en relación a su coste respecto a la monoterapia con gemcitabina (incluyo en este grupo a los derivados de platino), por lo que su descripción en términos no relacionados con la farmacoeconomía se dará en los capítulos correspondientes.

6- CONCLUSIONES

Ante el optimismo generado por los resultados de los ensayos clínicos, y la buena noticia indudable que es la disponibilidad de nuevos agentes activos, no debe dejar

de tenerse en cuenta la significación real, en la práctica clínica, de su uso. Sería deseable disponer de estudios farmacoeconómicos (preferiblemente de tipo coste-utilidad, con escalas validadas de calidad de vida) para poder valorar de forma ponderada las repercusiones de cada nuevo tratamiento no sólo para el paciente (¿aumento de toxicidad derivada del tratamiento versus aumento de calidad de vida?) sino también para el Sistema de Salud que debe proporcionarle cuidados. Aunque antes habría que determinar qué factores deben ser considerados más relevantes para justificar el coste de un tratamiento en un paciente con cáncer de páncreas avanzado: ¿supervivencia global?, ¿calidad de vida y en este caso medida con qué parámetros?, ¿las expectativas del paciente, -quien cada vez tiene mayor acceso a datos más o menos contrastados de los ensayos clínicos-, de ser tratado con “lo último”?,..... Terreno abonado para la discusión.

En todo caso no podemos perder de vista que el objetivo de contener el gasto farmacéutico (aunque importante y razonable) no debe conseguirse a costa de perder calidad en la atención al paciente, que a fin de cuentas es la finalidad última de nuestros cuidados. Tal vez únicamente debamos reflexionar sobre qué merece la pena ser llamado “atención médica de calidad” entre el maremágnum de información que amenaza con sepultar al oncólogo del siglo XXI.

7- BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Schrag D: The price tag on progress – chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 351, 317-319 (2004)
- 2.- Beltz SE y cols. Pharmacoeconomics of cancer therapy. *Cancer Control*. 1998;5:415-424.
- 3.- Greenberg PE y cols. Pharmacoeconomics and health policy. Current applications and prospects for the future. *Pharmacoeconomics*. 1999;16(5 pt 1):425-432.
- 4.- Jolicoeur LM y cols. Guidelines for performing a pharmacoeconomic analysis. *Am J Hosp Pharm*. 1992;49:1741-1747.
- 5.- ASCO Special Article: Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol* 1996, 14: 671-9
- 6.- De Maio E y cols. The new drugs advent: clinical or economic outcomes? *Annals of Oncology* 17 (Supplement 2): ii88–ii90, 2006
- 7.- Eichler HG y cols. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value in Health* Volume 7 • Number 5 • 2004
- 8.- Tassinari D. Surrogate Endpoints of Quality of Life Assessment: have we really found what we are looking for?. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1: 71.
- 9.- Verweij J. The benefit of clinical benefit: a European perspective. *Ann Oncol* 1996, 7: 333-334.
- 10.- Gelber RD. Gemcitabine for pancreatic cancer: how hard to look for clinical benefit? An American perspective. *Ann Oncol* 1996, 7: 335-7.
- 11.- Caraceni A, De Conno F. Analgesic effect of chemotherapy? *J Clin Oncol* 1998, 16: 803.
- 12.- Ballatori E y cols. Clinical Benefit as a primary efficacy endpoint. *J Clin Oncol* 1998, 16: 803-4
- 13.- Burris HA y cols. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997, 15: 2403-13
- 14.- Moore M y cols. 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, Vol 25, No 15: 1960-66
- 15.- Ward S y cols. Clinical and cost effectiveness of capecitabine and tegafur with uracil for the treatment of metastatic colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2003; 7: 1-93
- 16.- Cassidy J y cols. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs intravenous 5FU/LV in Duke's C colon cancer: the X-ACT trial. *Br J Cancer* 2006; 94: 1122-29
- 17.- Herrmann R y cols. 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. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 16 (June 1), 2007: pp. 2212-2217
- 18.- Cunningham D y cols. Phase III Randomized Comparison of Gemcitabine Versus Gemcitabine Plus Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *Journal of Clinical Oncology*,

- Vol 27, No 33 (November 20), 2009: pp. 5513-5518.
- 19.- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of gemcitabine for the treatment of pancreatic cancer. Technology Appraisal Guidance n° 25, 2001.
 - 20.- Miksad R y cols. Does a Statistically Significant Survival Benefit of Erlotinib Plus Gemcitabine for Advanced Pancreatic Cancer Translate Into Clinical Significance and Value? *Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 28 (October 1), 2007: pp. 4506-4507
 - 21.- Danese M y cols. Budget Impact Model of Adding Erlotinib to a Regimen of Gemcitabine for the Treatment of Locally Advanced, Nonresectable or Metastatic Pancreatic Cancer. *Clinical Therapeutics/Volume 30, Number 4*, 2008
 - 22.- Van Cutsem E y cols. Lessons Learned in the Management of Advanced Pancreatic Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 15 (May 20), 2007: pp. 1949-1952
 - 23.- Laupacis A y cols. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *Can Med Assoc J* 1992;146:473–81.
 - 24.- Newhouse JP. US and UK health economics: two disciplines separated by a common language? *Health Econ* 1998;7(Suppl):S79–92.
 - 25.- WHO Commission on Macroeconomics and Health. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization, 2001.
 - 26.- World Health Organization. World Health Report 2002. Geneva: World Health Organization, 2002.
 - 27.- Grubbs SS y cols. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 6048

Capítulo 27

27 Tumores quísticos de páncreas

M^a Nieves Martínez López*, José Pablo Rincón Fuentes** y Senador Morán Sanchez**

* Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

**Sección de Aparato Digestivo. Hospital Santa María del Rosell. Cartagena. Murcia.

Los tumores quísticos primarios del páncreas, son raros. Representan el 10-13% de las lesiones quísticas del páncreas (**Tabla 1**) y el 1% de los cánceres pancreáticos.

Los tumores quísticos primarios del páncreas engloban a varias entidades con diferente potencial de malignización. Aproximadamente el 90% de estas lesiones son neoplasias quísticas serosas o tumores productores de mucina.

1. Clasificación de los tumores quísticos de páncreas

En 1978 Campagno and Oertel¹ fueron los primeros que caracterizaron histológicamente ambas entidades y la importancia de diferenciar entre neoplasias serosas y mucinosas.

Actualmente se clasifican en varios subgrupos:

1.- Tumores quísticos serosos:

- a.- Adenoma microquístico seroso.
- b.- Adenoma oligoquístico seroso.
- c.- Adenoma seroso sólido.
- d.- Cistoadenocarcinoma seroso.
- e.- Tumor quístico asociado a von Hippel-Lindau.

2.- Tumores productores de mucina:

a.- Tumores quísticos mucinosos:

- Cistoadenoma mucinoso.
- Neoplasia quística mucinosa proliferativa no invasiva.
- Cistoadenocarcinoma mucinoso (**Figuras 5 y 6**).

b.- Tumor mucinoso papilar intraductal:

- Adenoma mucinoso papilar intraductal.
- Tumor mucinoso papilar intraductal con displasia moderada.
- Carcinoma mucinoso papilar intraductal.

3.- Tumores quísticos raros:

- a.- Tumor quístico de células de los islotes.
- b.- Cistoadenocarcinoma de células acinares.
- c.- Coriocarcinoma quístico.
- d.- Teratoma quístico.
- e.- Tumor linfangiomatoso quístico.
- f.- Neoplasia sólida pseudopapilar:

- Neoplasia sólida pseudopapilar con potencial maligno “borderline”.

- Carcinoma sólido pseudopapilar.

2. Aproximación diagnóstica a los tumores quísticos de páncreas

En la práctica clínica diaria es cada día más frecuente el hallazgo de lesiones quísticas de páncreas gracias al empleo rutinario de pruebas de imagen en el estudio de la cavidad abdominal, dentro de la evaluación de los síntomas específicos, o no, del abdomen superior con el fin de descartar patología hepática, biliar, pancreática o de vecindad. Dada su accesibilidad e inocuidad, a la cabeza de estas exploraciones se encuentra la ecografía, que se ha convertido en una herramienta básica en su evaluación. La complementan, según la orientación marcada, otras exploraciones como la TC, la RM, o la ultrasonografía endoscópica (USE) junto con una batería analítica apropiada.

No debemos olvidar que el primer acercamiento a este tipo de lesiones lo da una historia clínica orientada a discernir eventos manifestos en la historia natural de una posible enfermedad pancreática previa. Tanto es así que el primer paso para su catalogación consiste en aclarar si el paciente ha presentado en su

pasado reciente o remoto una posible pancreatitis, haya sido ésta claramente diagnosticada o no. El hecho de haber presentado esta patología nos orientara en la clasificación de una lesión quística como secundaria a la misma y la englobaremos en el capítulo de los pseudoquistes pancreáticos (**Foto 2**) cuyo desarrollo queda fuera de este capítulo.

Patológicamente los quistes pancreáticos se pueden dividir en quistes de retención (**Foto 1**), pseudoquistes y neoplasias quísticas. La identificación de un quiste en el páncreas (independientemente de su tamaño) lleva al clínico a determinar su naturaleza (con implicaciones pronósticas y terapéuticas totalmente distintas) y si se trata de un proceso benigno o maligno (o con potencial maligno) y si será necesaria una resección quirúrgica si el paciente es un candidato apropiado para ello (**Tabla 2**).

Únicamente una pequeña proporción de los pacientes con este tipo de lesiones tendrá síntomas atribuibles al quiste tales como dolor, ictericia, intolerancia digestiva o síndrome constitucional, todos ellos síntomas de alarma. Ello nos proporciona indicios sobre el riesgo de enfermedad maligna y orienta a remitir al paciente para una evaluación quirúrgica.

La TC y la RM ayudan a catalogar estas lesiones pero existe una importante variabilidad en el aspecto que adoptan las lesiones mucinosas y serosas y, a veces, los criterios superpuestos de imagen hacen difícil un diagnóstico concluyente. En líneas generales las neoplasias mucinosas quísticas (las más frecuentes de estos tipos de lesiones, **fotos 3 y 4**) aparecen como imágenes macroquísticas o uniloculares, mientras las lesiones serosas tienden a ser microquísticas, de pared fina y a veces con una cicatriz central calcificada, aunque no siempre es así².

Tras reconocer una lesión quística del páncreas es necesario tener en cuenta tres principios:

- 1.- Confirmar el origen intrapancreático de la lesión.
- 2.- Excluir el diagnóstico de pseudoquiste.
- 3.- Diferenciar los diferentes tipos de lesiones quísticas ya que su pronóstico y manejo es diferente.

Tras el hallazgo radiológico de la imagen quística, el siguiente paso es la realización de una ultrasonografía endoscópica, técnica que ofrece imágenes de alta resolución del páncreas. El aplicar el transductor de ecos de alta frecuencia en la misma vecindad de la lesión proporciona una iconografía detallada de la estructura del quiste (tabicaciones, masas asociadas, adenopatías, comunicación o no con el conducto pancreático principal, relaciones con estructuras vasculares de vecindad...) y además permite guiar una punción con aguja fina para obtener muestras citológicas y analizar el líquido del quiste. Dicha punción es un procedimiento seguro con un bajo índice de complicaciones (2% de pancreatitis) y ayuda a descartar un carcinoma precoz o a valorar el riesgo de transformación cancerosa. No obstante, aún existe bastante variabilidad interobservador con esta técnica y es por ello que la ecoendoscopia por sí misma no representa una

herramienta diagnóstica definitiva.

Las lesiones mucinosas [tumores mucinosos quísticos y la neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI)] contienen un líquido viscoso mientras que en las lesiones serosas éste es de color claro y/o amarillento. El líquido mucinoso es rico en glucoproteínas, con niveles de CEA elevados (Brugge et al⁶, mostró un posible punto de corte de 192 ng/ ml con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 84% para diferenciar mucinoso de no mucinoso).

Otros autores han evaluado el papel de CA 19.9, CA 72.4, CA 15.3 y CA 125⁹. Frossard et al⁷ mostraron que niveles >50000 U/ml de CA 19.9 representaba una sensibilidad del 15% y un 81% de especificidad para diferenciar entre quistes mucinosos y otras lesiones quísticas, y una sensibilidad del 86% y especificidad del 85% para distinguir un cistoadenocarcinoma de otras lesiones quísticas.

El análisis citológico podría poner de manifiesto un carcinoma (hallazgo de citología positiva para malignidad o de displasia como predicción de cáncer) pero dada la escasez de células epiteliales en el líquido aspirado, en ocasiones no es posible su diferenciación, mostrando con ello una alta especificidad pero no buena sensibilidad. Por ello el análisis del DNA para detectar mutaciones K-ras y de genes supresores tumorales en el líquido del quiste está surgiendo como una opción de futuro atractiva¹⁰. Así pues, la decisión de practicar una punción por ecoendoscopia está influida por factores clínicos y de otras pruebas de imagen, pero es la sospecha de lesiones potencialmente malignas la que prima en la decisión de practicarla.

3. Tumores quísticos serosos

Son los más frecuentes. En un alto porcentaje su evolución es benigna, aunque hay algunos casos publicados de malignidad (pocos). Representan el 30% de los tumores quísticos primarios del páncreas. Predominan en mujeres (65%) con una media de edad de 62 años³. Pueden medir desde unos pocos centímetros hasta 25cm (media 6-10cm) y se localizan con más frecuencia, en la cabeza del páncreas.

Histológicamente los cinco subtipos reconocidos (vease clasificación) están formados por el mismo tipo de célula cuboidal rica en glucógeno. El estroma que separa los quistes está formado por tejido conectivo, a veces calcificado. Cuando aparece una calcificación central en forma de estrella es patognomónica de esta lesión (30% de los casos). Son con frecuencia positivos para citoqueratinas y negativos a vimentina (naturaleza epitelial).

La forma de presentación más frecuente, en las pruebas de imagen, es como microquistes. El diagnóstico diferencial de estas lesiones se debe realizar, fundamentalmente, con tumores quísticos mucinosos. Para ello, además de su morfología y epidemiología, es fundamental la citología de estas lesiones (mediante PAAF, la mayoría de las ocasiones guiada por ecoendoscopia).

En las muestras de citología se debe valorar si hay células malignas, la presencia de mucina, inmunoreactividad a citoqueratinas AE1 y AE3, positividad

a la tinción de Schiff (positivo para glucógeno). Determinación de amilasa, CEA o CA 19.9 (**Tabla 2**).

Con los datos clínicos, analíticos, de las pruebas de imagen y del análisis del líquido/pared del quiste, se puede emitir un posible diagnóstico provisional y se estima el riesgo de patología maligna.

Los tumores quísticos serosos presentan un bajo riesgo de malignización (6.2%). Presentan un crecimiento lento a lo largo de bastantes años (salvo un pequeño grupo de crecimiento rápido). En estos casos son preferibles las revisiones periódicas según las necesidades del paciente (**Tabla 3**). En los sintomáticos o los de rápido crecimiento puede plantearse la resección quirúrgica. Desde luego en la decisión de operar influye la localización de la lesión, ya que no presenta el mismo riesgo quirúrgico una operación tipo Whipple que una resección en la cola del páncreas. En estos tumores, la resección completa es curativa no siendo necesario el seguimiento postoperatorio.

4. Tumores quísticos mucinosos

Representan un grupo heterogéneo de tumores. Son tumores raros, aunque representan 44-49% de los tumores quísticos primarios de páncreas. Son más frecuentes en mujeres, con una media de edad de 42-60 años. Se localizan con más frecuencia en cola-cuerpo de páncreas, con un tamaño variable entre 3 y 20cm.

La Clínica Mayo los subclasifica en⁴:

- 1.- Cistadenoma mucinoso (65%).
- 2.- Tumor quístico mucinoso proliferativo no invasivo (30%).
- 3.- Cistoadenocarcinoma mucinoso (8%).

Histologicamente, estos tumores presentan un epitelio de tipo columnar productor de mucina. Estas células se tiñen con CEA, serotonina y somatostatina que sugieren un origen ductal o de células madre. Es frecuente observar invaginaciones papilares con múltiples áreas de atipia, displasia, carcinoma in situ o invasivo.

Su degeneración maligna es relativamente frecuente, aunque con periodos de latencia largos. La supervivencia a los 5 años en el adenocarcinoma invasivo oscila entre 15-33%. Su tratamiento es fundamentalmente quirúrgico (**Tabla 3**).

En cuanto a su seguimiento a largo plazo, no es necesario cuando la resección ha sido completa y no existe evidencia de invasión de tejidos.

5. Neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI)

Representan el 20-25% de los tumores quísticos primarios del páncreas. Se localizan con más frecuencia en la cabeza del páncreas y predominan en el sexo masculino.

La NMPI se divide en lesiones que asientan en ramas secundarias del conducto pancreático (con un mayor número de pacientes y una prevalencia de carcinoma del 0-5%, con una incidencia anual de 1-2%), y enfermedad localizada

en el ducto principal (con una prevalencia de cáncer del 40-70%). Al realizar una duodenoscopia en la NMPI es típico visualizar abundante salida de material mucoso por el orificio papilar abierto.

Según los criterios de la OMS se clasifican en:

- 1.- Adenoma mucinoso papilar intraductal.
- 2.- NMPI con displasia moderada (tumor borderline).
- 3.- Carcinoma mucinoso papilar intraductal (carcinoma in situ o carcinoma invasivo).

Histológicamente está formado por un epitelio columnar productor de mucina que usualmente forma papilas junto con dilatación quística distal del conducto principal y/o secundarios. Pueden presentar varios patrones papilares: intestinal (35%), pancreatobiliar (22%) y nulo (31%). Se asocia con mutaciones del gen K-ras pudiendo considerarse, en un futuro, como marcador de dichos tumores.

La clínica de presentación de estos tumores es variable. La forma más frecuente de presentación es como dolor abdominal acompañado de datos de pancreatitis crónica e incluso insuficiencia exocrina pancreática. El dolor se puede explicar por la obstrucción del conducto principal debido a la hipersecreción de mucina.

La técnica más adecuada para su diagnóstico es la TC. La Ecoendoscopia puede ser más precisa para identificar nódulos en manos expertas. Las pruebas de imagen pueden poner de manifiesto una masa adyacente al quiste, asimetría en la pared, un nódulo o un conducto pancreático dilatado. Ello representa el crecimiento y el avance de la masa hacia la luz ductal con la obliteración de la misma.

Existen dificultades para realizar el diagnóstico diferencial entre tumores quísticos mucinosos y NMPI: la citología de ambos es similar. Puede ayudar su localización dentro del parénquima pancreático (NMPI es más frecuente en la cabeza del páncreas y en el sexo masculino); la NMPI provoca una dilatación del conducto pancreático principal y/o secundarios, mientras que los tumores quísticos mucinosos suelen ser solitarios sin dilatación. Histológicamente el estudio del estroma y del tejido pancreático adyacente también puede ayudar: si aparece displasia en el conducto pancreático a distancia suele ser típico de NMPI, la presencia de un estroma de tipo ovárico (aunque es raro) está presente en los tumores quísticos mucinosos y no en NMPI⁵.

La agresividad de la NMPI es similar al cáncer pancreático ductal. En aquellos localizados en ramas secundarias la resección es curativa. En los localizados en el conducto principal, si hay invasión, la recurrencia es del 50-90% a los 5 años con una supervivencia menor del 50%.

En líneas generales se recomienda realizar resección, aunque el paciente se encuentre asintomático, dado el riesgo de evolución maligna. Estudios realizados en Japón donde no se preconiza la PAAF de estas lesiones, citan que, incluso en

NMPI de ramas secundarias menores de 3 cm sin nódulos murales la progresión a cáncer invasivo es mínima. Por ello las guías recomiendan un seguimiento con pruebas de imagen en aquellos NMPI de ramas secundarias menores de 3 cm sin nódulos murales¹¹.

6. Tumor sólido pseudopapilar

Son tumores raros. Constituyen el 1-25% de los tumores pancreáticos y afectan predominantemente a mujeres (82%) con una media de edad de 30 años. Su localización, dentro del páncreas, es variable aunque con más frecuencia asientan en la cola del páncreas.

Se pueden subclasificar en dos subtipos:

1.- Tumor sólido pseudopapilar con potencial maligno borderline.

2.- Carcinoma sólido pseudopapilar.

Histológicamente son tumores que presentan una cápsula fibrosa. Son típicamente vimentina positivos y antitripsina y negativos a tripsina y quimotripsina.

Generalmente son asintomáticos y su diagnóstico es casual al realizar exploraciones abdominales por otras causas. Su diagnóstico requiere, además, de los estudios de imagen la realización de PAAF. Con ecoendoscopia son tumores encapsulados homogéneos o heterogéneos compuesto por áreas sólidas y quísticas.

Su tratamiento pasa por la exéresis del mismo, aunque su potencial maligno es bajo.

7. Tratamiento y seguimiento (Tabla 3).

El manejo de lesiones quísticas pancreáticas asintomáticas es complejo y controvertido debido al potencial maligno de algunas de estas lesiones. Por lo tanto, siguiendo las directrices actuales, se recomienda realizar exploraciones como colangiopancreatografía por RM o TC multicorte con el fin de delimitar el tamaño del quiste, la presencia de nódulos murales y el calibre del conducto principal para estimar el potencial maligno de la lesión. Ante un tamaño de la lesión mayor de 1cm las revisiones podrían ser anuales, de 1 a 2cms cada 6-12 meses y en mayores de 2cms cada 3-6 meses. Si el tamaño permaneciera estable en dos años, los controles pueden espaciarse.

La presencia de síntomas atribuibles al quiste, como por ejemplo, una pancreatitis, la presencia de nódulos intramurales, un tamaño del quiste superior a 3 cms o una dilatación del Wirsung superior a los 6mm serían indicaciones para una resección si el paciente es candidato a una cirugía.

Tabla 1. Clasificación de las lesiones quísticas del páncreas

Tipo de lesión.	% casos
PSEUDOQUISTES	80-90%
NEOPLASIAS	5-10%
- Cistoadenoma seroso	
- Cistoadenoma mucinoso	
- Cistoadenocarcinoma mucinoso	
- Neoplasia mucinosa papilar intraductal	
- Tumor endocrino quístico	
- Neoplasia quística sólida pseudopapilar	
- Cistoadenocarcinoma de células acinares	
CONGENITOS	5-10%
- Quiste simple	
- Enfermedad poliquística	
- Fibrosis quística	
- Quistes asociados a von Hippel-Lindau	
OTROS	
- Infecciones parasitarias	

Tabla 2

	Cistoadenoma seroso	Cistoadenoma/carcinoma mucinoso	NMPI	N. sólida pseudopapilar	Pseudoquiste	Quiste simple
Localización	Cabeza> cuerpo, cola.	Cuerpo/cola > cabeza.	Dentro de conducto principal o ramas secundarias. Cabeza > cuerpo/cola.	Cualquier lugar.	Cualquier lugar.	Cualquier lugar.
Potencial maligno	Muy bajo	Alto	Variable; alto.	Bajo (5-10%)	Nulo	Nulo
USE	Múltiples quistes, en panel de abeja, calcificación central.	Macroquistes, septos, nodularidad o proyecciones papilares.	Nódulo mural o masa dentro del conducto pancreático.	Mitad sólido y quístico, hemorragia central.	Unilocular, material ecogénico, datos de pancreatitis aguda o crónica.	Usualmente pequeños, anecogénico
Comunicación con el conducto pancreático	Rara	Rara	Sí con dilatación del mismo.	Rara	Algunas veces	No
Vascularidad	++	++	+/-	+/-	+/- (variable)	-
Citología	Células cuboidales, + glucógeno.	Células cuboidales, columnares, + mucina, con atipia, displasia o datos de malignidad	Células cuboidales, columnares, + mucina, con atipia, displasia o malignidad.	Heterogéneo, eosinófilos, células papilares, depósitos PAS +, vimentina +.	Macrofagos, células inflamatorias, detritus.	Hipo celular, células inflamatorias.
Líquido	Poco y claro	Mayor cantidad y viscoso.	Poco y viscoso.	Poco viscoso, hemorrágico, necrótico.	Claro, gran cantidad, a veces hemorrágico o turbio.	Volumen variable, claro.
Amilasa	bajo	bajo	Variable, alto	bajo	alto	Bajo
CEA	bajo	Variable, alto	Variable	Desconocido	bajo	Bajo
Otros	Bajo	Variable	Variable	Desconocido	Variable	Bajo

Tabla 3. Manejo de los tumores quísticos primarios del páncreas

1.- Manejo conservador: está justificado en cistoadenomas serosos asintomáticos y sin obstrucción de conducto pancreático, vascular y en aquellos pacientes con alto riesgo quirúrgico.
2.- Manejo quirúrgico: en aquellos tumores quísticos: <ul style="list-style-type: none">- No ha sido posible el diagnóstico diferencial preoperatorio entre benignidad y malignidad.- Baja mortalidad, baja morbilidad postoperatoria, buen pronóstico con la resección.- Mal pronóstico si no se resecta. <p>Las lesiones quísticas se deben reseca siguiendo los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none">- No existe historia de trauma o pancreatitis.- Características típicas en TC, RNM o USE.- Fallo del tratamiento con métodos intervencionistas.- Marcadores tumorales elevados en el líquido del quiste.- Citología positiva para malignidad.
3.- Quimioterapia adyuvante: <ul style="list-style-type: none">- Tumores malignos raros.- Presencia de invasión de tejidos.- En tumores aparentemente no resecables sin metástasis.- Neoplasias poco diferenciadas (aneuploides).

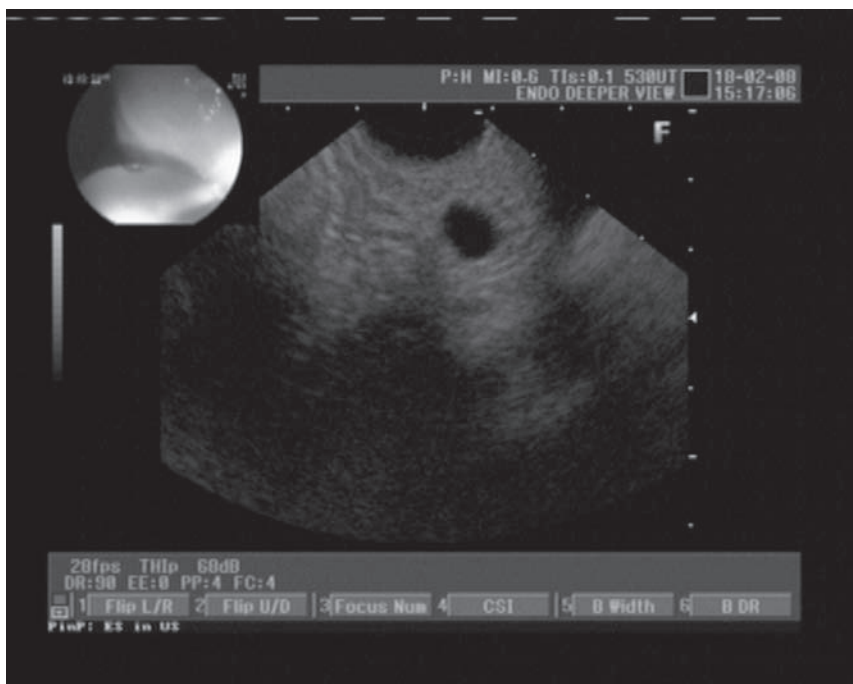


Foto 1. Ecoendoscopia: quiste de retención



Foto 2. Ecografía: pseudoquiste pancreático

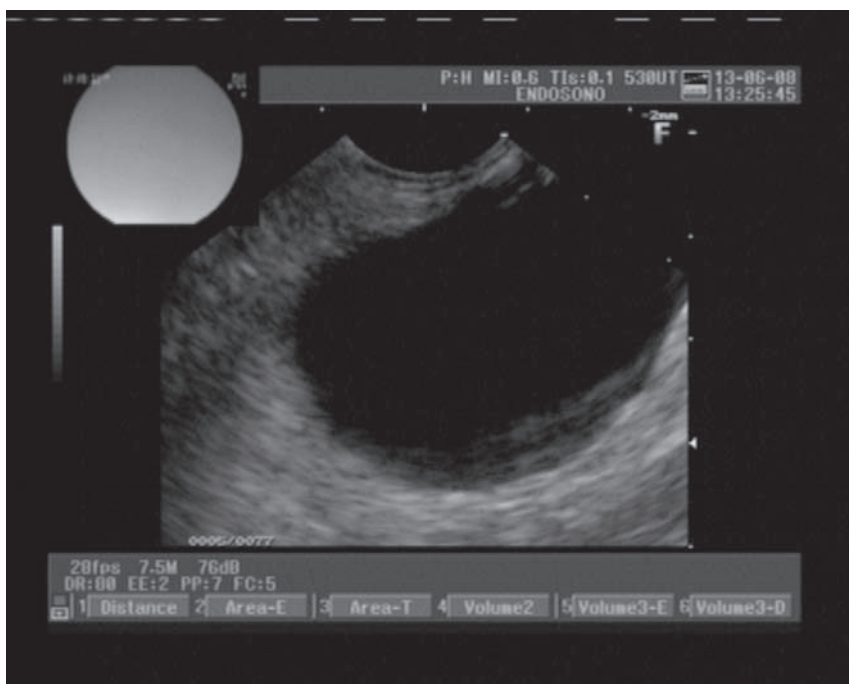
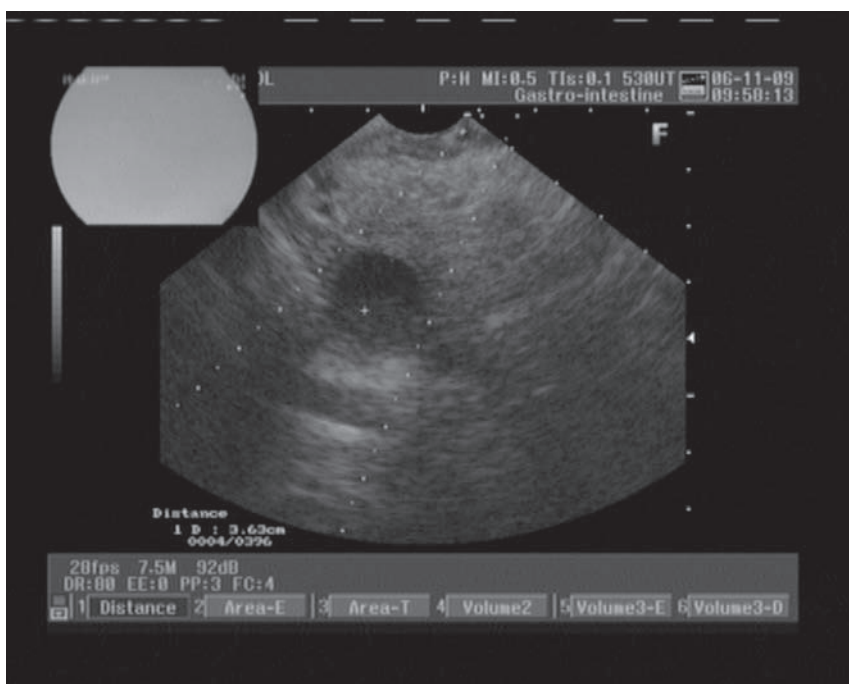


Foto 3 y 4 Ecoendoscopia: cistoadenomas mucinosos



Fotos 5 y 6: Cistoadenocarcinoma mucinoso (nódulos sólidos, calcificaciones)

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Compagno J, Oertel JE. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1978; 78:573-80.
- 2.- Kubo H, Nakamura K, Itaba S et al. Differential diagnosis of cystic tumors of the pancreas by endoscopic ultrasonography. 2009;41:684-89.
- 3.- Stamatakis M, Sargedi C, Angelousi A et al. Management of the rare entity of primary pancreatic cystic neoplasms. *Journal of gastroenterology and Hepatology.* 2009; 24:1203-10.
- 4.- Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP et al: Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas-can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms?. *Ann. Surg.*2000; 231:205-12.
- 5.- Lester J, Layfield et al. Cytopathology of the pancreas: neoplastic and nonneoplastic entities. *Annals of Diagnostic Pathology.* 2010; 14:140-151.
- 6.- Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126:1330-1336.
- 7.- Frossard JL, Amouyal P, Amouyal G et al. Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesion. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98:1516-1524.
- 8.- Robert H Hawes and Paul Fockens. EUS in the evaluation of pancreatic cysts. *Endosonography.* Ed Saunders.2006; 205-216.
- 9.- Laurent Palazzo, Dermot O'Toole, Pascal Hammel. Technique of pancreatic cyst aspiration. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2009 ;Vol 69, nº2 S146.
- 10.- Khalid A, Zahid M, Finkelstein SD et al. Pancreatic Cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009;69:1095-102.
- 11.- Tanaka M, Chari S, Adsay V et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006;6:17-32.

Capítulo 28

28 Tumores endocrinos pancreáticos

Fernando Pons Renedo y Aurelio Garrido Botella. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

1. Introducción:

Los tumores endocrinos pancreáticos (TEP) son un tipo de tumores mucho menos frecuentes que el adenocarcinoma de páncreas y lo que les caracteriza especialmente es la producción de un síndrome clínico derivado de la hiperproducción de una hormona o péptido.

Los tumores endocrinos pancreáticos suponen menos del 5% de todos los tumores pancreáticos primarios. Aparecen en el 0,5-1,5% de las autopsias, pero la mayoría de estos son tumores no funcionantes por lo que no producen síntomas. El páncreas es el lugar más frecuente de aparición de tumores endocrinos en el aparato digestivo, a excepción del carcinoide que suele ser extrapancreático. Algunos de estos tumores son exclusivamente pancreáticos, otros son más frecuentes en el páncreas, pero también se pueden encontrar en otras localizaciones, como es el caso del gastrinoma y VIPoma que se pueden localizar también en duodeno entre otros. (Tabla 1, figura 1).

Los más TEP más frecuentes son el insulínoma con una incidencia de 1-2 casos nuevos por millón de habitantes/año, el gastrinoma con 0,5-1,5 casos, el VIPoma 0,05-0,2, y el glucagonoma 0,001-0,1 casos. El ACTHoma,

somatostatinoma, y tumor secretor de GRF (factor estimulante de la hormona del crecimiento), son tumores muy raros de incidencia desconocida.

Los TEP pueden aparecer de forma aislada o asociados a otras neoplasias de origen endocrino dando lugar al síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo I, que asocia además de tumores endocrinos pancreáticos, hiperplasia de paratiroides, tumores hipofisarios y suprarrenales. Su incidencia también está aumentada en la neurofibromatosis de Von Recklinghausen, la enfermedad de von Hippel Lindau y la esclerosis tuberosa.

Los TEP se denominan con frecuencia tumores de células de los islotes, aunque no está demostrado que se originen en los islotes pancreáticos. Estos tumores suelen contener estructuras ductulares y producen, entre otras, hormonas que no están presentes normalmente en el páncreas adulto, como gastrina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), neurotensina, ACTH, etc.... Estas observaciones, se han interpretado como indicativas de que estos tumores representan una desdiferenciación de células germinales inmaduras. El hallazgo de estructuras ductulares en muchos de estos tumores y el hecho de que durante la ontogénesis normal del páncreas las células endocrinas brotan a partir de los conductillos sugieren que los tumores endocrinos podrían tener un origen en una célula madre ductal.

Histológicamente los tumores pancreáticos endocrinos consisten en láminas relativamente iguales de células redondas pequeñas con núcleo y citoplasma uniforme. Las figuras mitóticas son raras. En la microscopía electrónica estos tumores muestran gránulos densos que contienen los productos secretores, incluyendo péptidos hormonales, enolasa neuroespecífica, aminas y cromogranina A.

La malignidad o benignidad de estos tumores es difícil de establecer mediante su estudio histológico, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una clasificación de malignidad teniendo en cuenta el comportamiento biológico, el número de células que presentan positividad para Ki-67 (Un marcador de agresividad tumoral) y el número de mitosis por 10 campos de gran aumento. (Tabla 2).

Globalmente el pronóstico de los TEP es mucho mejor que el del adenocarcinoma pancreático incluso si han presentado ya metástasis en el momento del diagnóstico, lo que ocurre en más del 50-70% de los casos, a excepción del insulinoma, que metastatiza en menos del 10% de los casos.

Se clasifican como funcionales si se acompañan de un síndrome clínico debido a la liberación hormonal del tumor, o no funcionantes en caso contrario. En esta última categoría se incluyen también tumores que poseen rasgos histológicos de TEP pero no se asocian a elevación de hormonas plasmáticas ni a síndromes clínicos, así como los tumores endocrinos del páncreas que liberan sustancias que no producen un síndrome clínico característico como el polipéptido pancreático, grelina, neurotensina y otros péptidos.

Entre los pacientes con TEP, los síntomas debidos a la liberación hormonal excesiva suelen ser responsables de las primeras manifestaciones de la enfermedad. En general, solo en las fases finales de la enfermedad y en los tumores no funcionantes, predominan los síntomas debidos a la propia masa tumoral como dolor abdominal, dispepsia o ictericia.

2. Insulinoma:

Los insulinomas son tumores endocrinos de origen pancreático en el 97-99% de los casos. Se distribuyen en proporciones iguales en cabeza, cuerpo y cola. (Figura 2). La mayoría de ellos son benignos y no producen metástasis a distancia.

De forma similar a lo que ocurre con el gastrinoma, se realiza generalmente un diagnóstico tardío. Las manifestaciones clínicas se producen sobre todo durante el ejercicio y el ayuno y se deben a la secreción inapropiada de insulina que produce episodios de hipoglucemia con debilidad, amnesia, confusión e incluso coma y convulsiones, además de síntomas derivados de la hiperestimulación simpática como sudoración, temblores y palpitaciones.

Una glucosa sérica menor de 45mg/dl, insulinemia mayor de 6 mU/l y un péptido C > de 200 pmol/l en ausencia de una sulfonilurea, permiten establecer el diagnóstico bioquímico. Una vez realizado el diagnóstico se ha de localizar el tumor para planear el único tratamiento definitivo, que es la cirugía, ya sea la enucleación o una resección parcial pancreática.

Al tratarse generalmente de tumores pequeños (<1cm) la ecoendoscopia adquiere una especial importancia para su localización ya que es más sensible que TC o RM. La exploración manual quirúrgica junto con la ecoendoscopia, permiten localizar el 95% de los insulinomas.

Al contrario que para otros TEP con distribución más característica en cabeza o cola (Figura 2), su distribución por igual en todo el páncreas y su benignidad, hacen que la resección “ciega” en ausencia de localización definitiva no sea una opción aconsejable y generalmente se recomienda el seguimiento clínico y radiológico.

3. Gastrinoma:

El gastrinoma es el segundo TEP más frecuente. Se suele diagnosticar en la 5ª ó 6ª décadas de la vida. Su diagnóstico suele ser tardío, con una latencia de 5-6 años entre las primeras manifestaciones y el diagnóstico. Se trata de tumores de un tamaño medio (2-3 cm) que ya han presentado metástasis en el 50-60% de los casos.

Los gastrinomas secretan gastrina, que causa hiperclorhidria y un cuadro clínico que se conoce como síndrome de Zollinger-Ellison. Los pacientes presentan úlceras pépticas y esofagitis con mucha frecuencia y aparece diarrea en el 40% de los casos.

En presencia de hiperclorhidria, los niveles mayores de 1000 pg/ml en ayunas son muy sugestivos y el test de la secretina puede ayudar a realizar el

diagnóstico bioquímico. Es importante tener en cuenta que el uso cada vez más frecuente de inhibidores de la bomba de protones (IBP), y la gastritis atrófica entre otros, pueden acompañarse de niveles altos de gastrina. Tras las pertinentes pruebas radiológicas, el 90% de los gastrinomas se localizan en el llamado “triángulo de los gastrinomas” (Figura 1) y que comprende el área de 2ª-3ª porción duodenal, y cabeza y cuello pancreáticos.

Cuando es posible, la cirugía ya sea resectiva o la enucleación, es el tratamiento de elección, ya que en el caso de tumores localizados se pueden lograr cifras de supervivencia de hasta el 98% a largo plazo.

4. Glucagonoma:

Los glucagonomas son tumores muy poco frecuentes, en general de gran tamaño y con metástasis en el momento del diagnóstico. Secretan glucagón que en niveles excesivos produce intolerancia a la glucosa o diabetes, pérdida de peso, trombosis venosa y un exantema patognomónico denominado eritema necrolítico migratorio que se caracteriza por máculas eritematosas que se transforman en pápulas, se necrotizan y se dejan cicatrices hiperpigmentadas al curarse.

De forma similar a insulinomas y gastrinomas, los glucagonomas presentan un largo historial de síntomas antes de ser diagnosticados. A pesar del diagnóstico tardío, su pronóstico no es malo y en ocasiones los síntomas se pueden controlar con los análogos de la somatostatina. Unos niveles de glucagón mayores de 500-1000 pg/ml sugieren el diagnóstico. La cirrosis hepática, la pancreatitis y la diabetes entre otros, pueden acompañarse de niveles altos de glucagón, aunque en general suelen ser aumentos de menor grado.

5. VIPoma:

Los VIPomas son TEP que secretan VIP (péptido intestinal vasoactivo) que es un péptido que estimula la secreción de fluidos y electrolitos hacia la luz intestinal, causando el síndrome de Verner Morrison, caracterizado por diarrea acuosa muy abundante con hipopotasemia y deshidratación además de hipoclorhidria, hipercalcemia y eritema cutáneo. El cuadro clínico acompañado de niveles de VIP mayores de 500 pg/ml es muy sugestivo de este tumor. En su manejo clínico es fundamental la correcta hidratación y reposición de electrolitos; el octreótido puede controlar los síntomas en los casos no resecables.

6. Otros tumores endocrinos pancreáticos:

El GRFoma es un tumor que secreta de forma ectópica GRF (Factor liberador de hormona del crecimiento) produciendo acromegalia.

El somatostatina produce somatostatina que inhibe la secreción pancreática de insulina y glucagón, así como de colecistoquinina, causando diabetes, malabsorción, esteatorrea y colelitiasis, debido a la atonía de la vesícula biliar. Estos síntomas son muy inespecíficos, por lo que el diagnóstico suele ser

incidental y se confirma con niveles de somatostatina en ayunas $> 14\text{mmol/l}$.

Además existen tumores pancreáticos endocrinos que no se asocian a ningún síndrome hormonal. Por este motivo, su diagnóstico suele ser casual durante el estudio de síntomas inespecíficos o en fases muy tardías de su evolución, con grandes tumores primarios (mayores de 5cm) y metástasis. Presentan síntomas derivados del crecimiento o diseminación tumoral como dolor abdominal, pérdida de peso o ictericia. Se diagnostican al detectar una tumoración pancreática con niveles altos de cromogranina A o por gammagrafía con octreótido.

7. Diagnóstico de los tumores endocrinos pancreáticos:

a. Diagnóstico serológico:

La producción de diferentes hormonas por parte de estos tumores, les confiere cierta particularidad a la hora del diagnóstico, ya que además de realizar un diagnóstico radiológico para su localización, como en otros tumores, también se debe realizar un diagnóstico serológico o funcional, midiendo los niveles hormonales en sangre.

En el caso de cada tumor en concreto, los niveles de la correspondiente hormona (Tabla 2) estarán elevados y pueden ser detectados en sangre; además, existe un marcador común para muchos de ellos: la cromogranina A (CgA). La cromogranina A es una glicoproteína contenida en los gránulos de secreción de las células neuroendocrinas. Se encuentran niveles elevados de CgA en el 60-80% de los TEP ya sean funcionantes o no. La cromogranina A es actualmente el mejor marcador sérico para el diagnóstico, estadiaje y seguimiento de estos tumores, aunque existen otros marcadores como el polipéptido pancreático o la enolasa neuronal plasmática. Los niveles de CgA reflejan el tamaño de los tumores y se ha utilizado para el diagnóstico de las recidivas.

b. Diagnóstico por imagen: localización y estadiaje

Como en el diagnóstico de cualquier lesión pancreática, el estudio por imagen de estas lesiones se basa en las técnicas radiológicas convencionales: ecografía, TC y resonancia magnética. La sensibilidad de estas técnicas para tumores pequeños no es muy alta. En tumores menores de 1 cm es inferior al 20%, y del 30-40% para tumores entre 1 y 3cm. La mayoría de VIPomas, glucagonomas y somatostatinomas son grandes, pero no es raro que los insulinomas o gastrinomas sean menores de 1 cm; sin embargo, en la detección de metástasis hepáticas tanto TC como RM son muy eficaces, con una sensibilidad de hasta el 94%.

La ecoendoscopia juega un papel muy importante en la detección de tumores primarios pequeños, que son difíciles de detectar por TC y RM, ya que permite detectar lesiones pancreáticas de hasta 0,5 cm de diámetro, con la ventaja añadida de poder tomar una muestra para estudio citológico-histológico. La ecoendoscopia permite identificar los TEP intrapancreáticos primarios en hasta

el 90% de los casos.

La gammagrafía con octreótido es una técnica muy útil en la localización del tumor primario y de las metástasis de los TEP. Muchos TEP (100% de gastrinomas y 62% de insulinomas) expresan una elevada densidad de receptores tipo 2 y 5 de la somatostatina, con una gran afinidad para los análogos de la somatostatina: octreótido y lantreótido. El octreótido marcado con isótopos se puede inyectar vía intravenosa, uniéndose a dichos receptores y permite en ocasiones localizar los tumores endocrinos pancreáticos. Desafortunadamente, la gammagrafía con octreótido no permite valorar la resecabilidad ni el tamaño tumoral exacto y es poco sensible en el caso de los insulinomas. La tomografía con emisión de positrones (PET) está jugando un papel cada vez más importante en la localización de los TEP, gracias a los nuevos marcadores con afinidad por receptores de somatostatina, en algunas series ha presentado una sensibilidad de hasta el 97% comparada con 55% para el octreoscan.

Para la localización de insulinomas y gastrinomas se han utilizado técnicas angiográficas con medición de gradiente hormonal tras la inyección de calcio o secretina en las diferentes arterias que irrigan el páncreas, permitiendo así una localización aproximada de estos tumores; aunque gracias al avance de la ecoendoscopia es una técnica ya en desuso, aún permite localizar los insulinomas no detectables por otras técnicas hasta en un 90% de los casos.

La exploración manual o con ecografía intraoperatoria durante el acto quirúrgico es una técnica que puede valorarse en estos pacientes, ya que permite detectar algunos tumores ocultos a las pruebas radiológicas, isotópicas y a la ecoendoscopia.

En ocasiones, cuando se trata de tumores pequeños sin metástasis se puede producir el síndrome clínico por hiperproducción hormonal y se detectan niveles elevados de dicha hormona en sangre pero resulta imposible su localización por métodos de imagen.

8. Tratamiento de los tumores endocrinos pancreáticos:

El tratamiento de los tumores endocrinos pancreáticos se basa en dos pilares fundamentales. Por un lado, como en cualquier otro tumor, se ha de intentar extirpar el tumor con intención curativa, o en caso de tumores con metástasis, disminuir el volumen tumoral lo máximo posible. Por otro lado, en casos irresecables se ha de aplicar tratamiento médico para controlar y paliar el síndrome endocrino correspondiente.

- *Tratamiento quirúrgico y de las metástasis:*

Si es posible, la resección radical del tumor pancreático es la base del tratamiento de estos tumores. En algunos casos de benignidad la enucleación puede ser suficiente, pero otros casos precisarán pancreatectomía parcial cefálica o caudal. En tumores benignos como los insulinomas los índices de curación se

aproximan al 100%, y para los gastrinomas no asociados a MEN1 al 30-40% a los 5 años. En general, los resultados son peores para otros TEP ya que suelen diagnosticarse cuando ya son grandes y han desarrollado metástasis.

En el tratamiento de las metástasis se pueden aplicar diferentes tratamientos locales como resección quirúrgica, radiofrecuencia, quimioembolización o radioembolización o tratamientos sistémicos como quimioterapia convencional o antiangiogénicos.

Los TEP presentan vascularización principalmente a través de la arteria hepática, por lo que los casos con metástasis hepáticas y mala respuesta al tratamiento con octreótido u otros análogos de la somatostatina, la quimioembolización de las metástasis a través de la arteria hepática puede disminuir la carga tumoral y por tanto la producción hormonal, controlándose así los síntomas y mejorando el pronóstico. Hasta el 55-100% de los pacientes con TEP malignos tratados con quimioembolización presentaron una mejoría sintomática y el 20-80% presentaron respuesta tumoral parcial.

La radioembolización consiste en aplicar vía intravenosa radionúclidos como el Itrio o el Indio unidos a un análogo de la somatostatina, aplicando así la radiación de forma localizada sobre los TEP, alcanzando respuestas parciales entre el 8-37%. Aunque es un tratamiento seguro se desconoce su efecto sobre la supervivencia.

Dado que son tumores muy vascularizados se ha ensayado quimioterapia con agentes antiangiogénicos como bevacizumab, sunitinib o sorafenib entre otros; los resultados con estos tratamientos son aún preliminares y no existen estudios amplios randomizados.

En algunos casos seleccionados de pacientes con TEP se ha recurrido al trasplante hepático para eliminación de las metástasis, una vez eliminado el tumor primario. Es difícil extraer conclusiones sobre la utilidad de este planteamiento ya que la experiencia es escasa y se debe limitar a casos seleccionados en centros con experiencia, teniendo en cuenta los aspectos éticos de realizar un trasplante a enfermos con patología metastásica.

- *Tratamiento del síndrome hormonal:*

El tratamiento médico de los PET varía mucho según el grado de diferenciación del tumor. Los tumores bien diferenciados normalmente son funcionantes y en este caso como el crecimiento suele ser muy lento y la expectativa de vida es larga, los esfuerzos deben ir encaminados a controlar los síntomas endocrinos y mejorar así la calidad de vida.

El tratamiento de los gastrinomas se basa en el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) a dosis altas, que son eficaces en la mayoría de los casos; en general los pacientes están bien controlados con dosis de 40-60mg día de omeprazol o equivalentes.

Los escasos insulinomas malignos no resecables se tratan con diazóxido,

que es un inhibidor de la secreción de insulina y un estimulante de la glucogenolisis, se administra asociado con hidroclorotiazida ya que suele producir retención hidrosalina.

La somatostatina es una hormona que inhibe la secreción de varias hormonas y péptido. La mayoría de TEP, a excepción del insulinoma, suelen presentar receptores para la somatostatina. Actualmente se emplean dos análogos de la somatostatina en el tratamiento de los TEP: El octreótido de acción prolongada (30mg/mes) y el lantreótido, ambos con una vida media mucho más larga que la de la somatostatina. Son fármacos generalmente bien tolerados y con pocos efectos secundarios (diarrea, dolor abdominal, esteatorrea, colelitiasis) y se han utilizado con eficacia en el síndrome carcinoide, acromegalia, los VIPomas y los glucagonomas.

En los VIPomas el octreótido mejora la diarrea hasta en el 75% de los casos pero suele precisar aumento de dosis para mantener su efecto. En los glucagonomas disminuye las concentraciones plasmáticas de glucagón y mejora el eritema necrolítico migratorio en un 90% de los casos. También podría ser eficaz en los somatostatinomas y los GRFomas.

No se recomienda el uso de octreótido-lantreótido en los gastrinomas y en los insulinomas ya que en estos últimos además de no ser muy eficaces (30-50% de los casos) pueden empeorar la hipoglucemia posiblemente mediante la inhibición de los mecanismos contrarreguladores.

Tabla 1. Tumores endocrinos pancreáticos

Tumor	Hormona	Signos/síntomas	%Extrapaneocráticos	Metástasis
Insulinoma	Insulina	Hipoglucemia	Páncreas 99-100%	5-10%
Gastrinoma	Gastrina	Dolor abdominal	Páncreas 60%	60%
		Esofagitis, diarrea	Duodeno 30%	
			Otros 10%	
VIPoma	VIP	Diarrea acuosa, hipo K	Extra-pancreático 15%	0-80%
		Deshidratación	(adrenal, periganglionar)	
Glucagonoma	glucagón	Exantema, anemia,	Páncreas 99-100%	60-70%
		Diabetes, trombosis		
Somatostatinoma	Somatostatina	Diabetes, esteatorrea	Páncreas 50%	60-70%
		Colelitis	duodeno-yeyuno 50%	
GRFoma	GRF	Acromegalia	Páncreas 30%	30%
TEP que causa carcinoide	Serotonina	Diarrea, rash cutáneo	Páncreas 100%	70-80%
ACTHoma	ACTH ectópica	Síndrome de Cushing	Páncreas 4-16%	>90%
Paratirina	PTH-RH	Hipercalcemia,	Páncreas 100%	>90%
Neurotensinoma	Neurotensina	Hipotensión, cianosis	Páncreas 100%	80%
		Taquicardia, malabsorción		
No funcionantes	CromograninaA	Hepatomegalia, ictericia	Páncreas 100%	60-90%
	Polipéptido pancreático			
	Enolasa neuroespecífica			

Tabla 2. Clasificación de la OMS de los tumores endocrinos pancreáticos

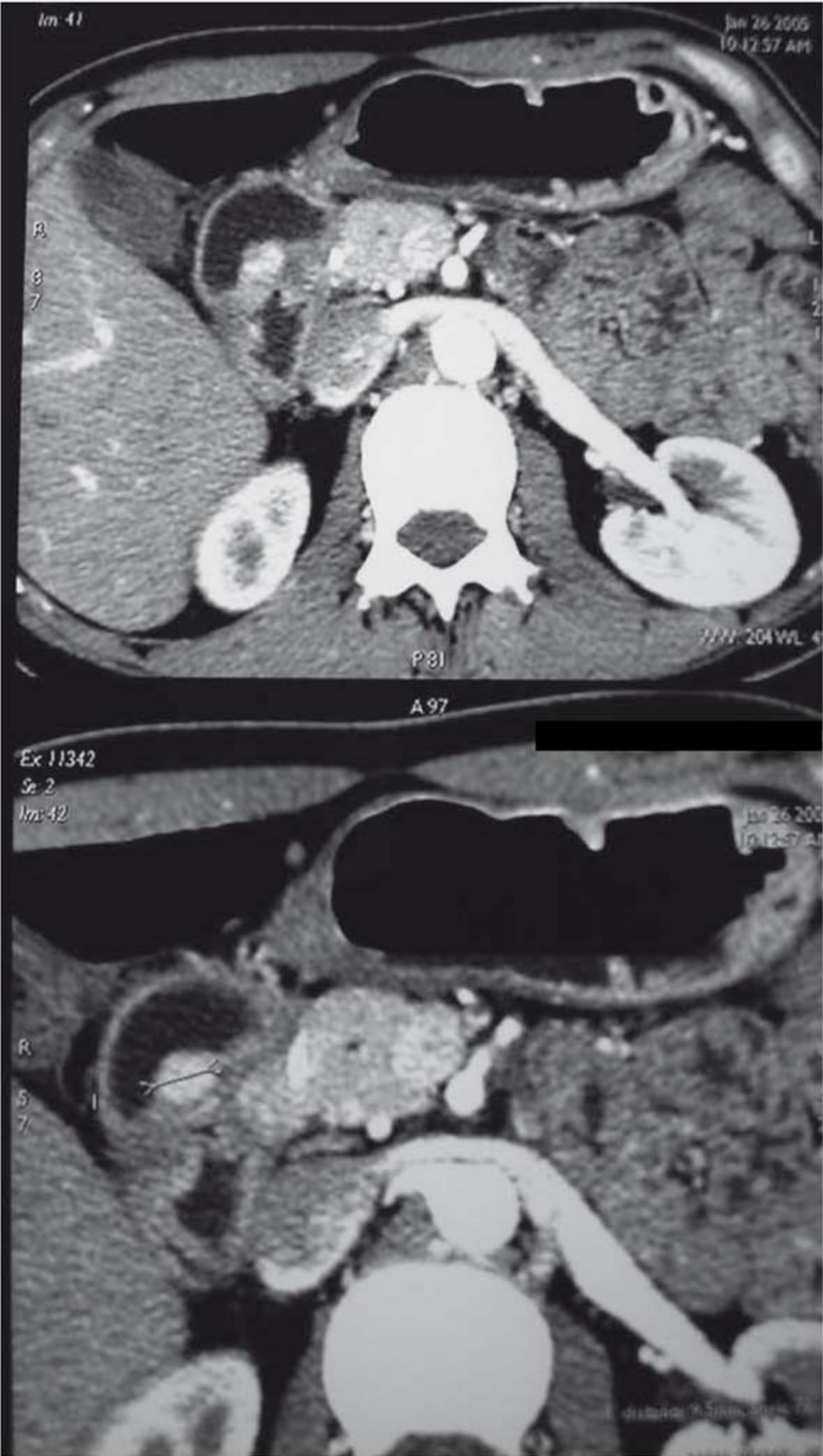
Tumor endocrino bien diferenciado		Carcinoma endocrino	Carcinoma endocrino
Benigno	indeterminado	bien diferenciado	mal diferenciado
<2cm	>2cm	Invasión local o metástasis	De células pequeñas
<2mitosis*	>2mitosis	2-10 mitosis	>10 mitosis
<2%Ki-67	>2%Ki-67	>5%Ki-67	>15%Ki-67
No invasión	Invasión vascular	Invasión vascular+/-metástasisInv.	vascular/perineural vascular

*Mitosis por 10 campos de gran aumento.

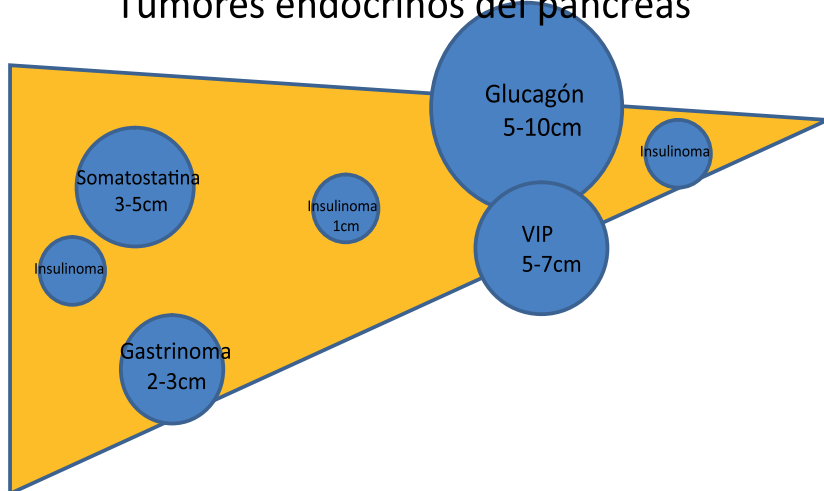
9. BIBLIOGRAFÍA:

1. Garrido A, Prados E, Galve M. Tumores pancreáticos endocrinos. En Actualidades en Gastroenterología y Hepatología. C Chantar y J Rodés Eds. J.R. Prous Editores 1994.
2. Jensen RT, Norton JA. Tumores endocrinos del páncreas y del tubo digestivo. Capítulo 31. Slessinger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. 8ª Edición. Elsevier. Madrid 2008.
3. O'Grady HL, Conlon KC. Pancreatic neuroendocrine tumours. EJSO 34 (2008) 324-332.
4. Massironi S, Sciola V, Peracchi M, et al. Neuroendocrine tumors of the gastro-enteric-pancreatic system. World J Gastroenterol. 2008. Sept 21; 14(35) 5377.
5. Metz DC, Jensen RT. Tumores neuroendocrinos gastrointestinales: Tumores endocrinos pancreáticos. Gastroenterology, Edición España 2009; 3: 17-41.

Gastrinoma en el triángulo de los gastrinomas, adyacente a segunda porción duodenal.



Tumores endocrinos del páncreas



Diferentes tumores endocrinos del páncreas según su localización más frecuente y tamaño medio en el momento del diagnóstico

Capítulo 29

29 Tumores pancreáticos poco frecuentes

Dra. Ana Belén Galera Rodenas, Dr. José María Moreno Planas, Dr. Ricardo Pérez Flores
Servicio de Aparato Digestivo Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

El adenocarcinoma ductal pancreático representa el tumor pancreático más frecuente y mejor estudiado. Asimismo, los tumores neuroendocrinos y los tumores quísticos pancreáticos han sido motivo de múltiples revisiones durante los últimos años. Sin embargo, existen otros muchos subtipos de tumores de páncreas, que debido a su baja incidencia han sido poco estudiados.

El conocimiento dichos tumores pancreáticos poco frecuentes ha mejorado mucho en los últimos años, fundamentalmente por los avances en las técnicas de imagen y la mejoría de sus criterios diagnósticos. La diferenciación de estos tumores del adenocarcinoma ductal pancreático es importante, ya que tiene implicaciones en el posterior manejo terapéutico y en el pronóstico de los pacientes.

1. Tumor sólido pseudopapilar (TSP)

Inicialmente descrito por Franz en 1959¹, el tumor sólido pseudopapilar había recibido múltiples denominaciones a lo largo de la historia, en relación con la naturaleza quística y papilar de este tipo de tumor^{2,3}. En 1996 la Organización Mundial de la Salud nominó a estos tumores como TSP y más tarde estableció unos criterios de malignidad, consistentes en la invasión vascular, perineural e

infiltración del parénquima pancreático circundante⁴. El número de pacientes diagnosticados de tumor sólido pseudopapilar ha aumentado en la última década, debido fundamentalmente al mejor conocimiento de las características clínico-patológicas de estos tumores.

Los tumores sólidos pseudopapilares constituyen el 0,13-2,7%^{2,5} de los tumores pancreáticos y el 5,54-12%^{6,7} de las neoplasias quísticas pancreáticas. Afectan fundamentalmente a mujeres jóvenes de raza negra y asiática^{8,9}. Son tumores considerados de bajo potencial maligno: en un estudio publicado por Papavramidis³ la supervivencia a los 2 y 5 años era del 97% y 95%, respectivamente. No obstante, se han descrito algunos casos en la literatura que presentaban áreas de carcinoma indiferenciado y que se comportaron de manera agresiva, con una supervivencia media inferior al año y medio tras el diagnóstico. Estos tumores más agresivos, se presentan más frecuentemente en hombres y de edad avanzada.

Los síntomas clínicos que presentan los pacientes con TSP son muy inespecíficos e incluyen disconfort abdominal, plenitud postprandial o náuseas. Ocasionalmente se han descrito casos de pancreatitis, obstrucción biliar, o incluso hemoperitoneo^{3,6}. En cuanto a los datos de laboratorio, es infrecuente la elevación de enzimas pancreáticas o hepáticas. Tampoco se han identificado marcadores tumorales específicos para TSP^{2,10}.

Los tumores sólidos pseudopapilares se pueden localizar en cualquier lugar del páncreas, aunque mayoritariamente asientan en la cola⁷. En el momento del diagnóstico, dado su lento crecimiento, presentan habitualmente un tamaño superior a 6 cm, habiéndose descrito casos de hasta 30 cm. Ecográficamente suele apreciarse una masa encapsulada, heteroecogénica, con componentes sólidos hiperecogénicos y quísticos hipoecogénicos, así como calcificaciones periféricas y desplazamiento de estructuras adyacentes^{2,3}. La tomografía computerizada muestra una masa bien definida, con baja atenuación y realce periférico, con áreas quísticas y necróticas con focos de hemorragia. En la resonancia magnética los TSP se presentan con imágenes potenciadas en T2 con señal de intensidad variable en T1.

La realización de punción-aspiración con aguja fina (PAAF) en los Tumores sólidos pseudopapilares puede ser muy útil, ya que estas neoplasias presentan unas características citológicas específicas⁷: se observan estructuras papilares con ejes conectivo-vasculares recubiertos por células cilíndricas o cuboidales, inclusiones intracitoplasmáticas y celularidad uniforme. Las células son monomorfas con escaso citoplasma. Macroscópicamente se trata de tumores encapsulados con zonas sólidas, quísticas y áreas hemorrágicas. En el estudio inmunohistoquímico, los TSPs presentan un patrón diferente al resto de los tumores pancreáticos¹¹. Los TSPs son inmunorreactivos frente a vimentina,

enolasa neuronal específica, CD10, CD56 y alfa-1 antitripsina. Asimismo, expresan receptores de progesterona e invariablemente receptores de estrógenos.

El origen de los TSP es controvertido. Diversos autores han sugerido que podrían proceder de las células pluripotenciales pancreáticas o de células gonadales. Genéticamente, muestran un patrón diferente al de los tumores acinares ductales (TAC). Los TSP no presentan mutaciones en las vías K-ras, DPC4 o p53, a diferencia de los TAC. Por el contrario, la mayoría expresan la mutación para el gen APC/ β catenina¹²

La cirugía es el tratamiento de elección de los pacientes con tumores sólidos pseudopapilares^{2,11}. En el 95% de los pacientes la cirugía es curativa³. La pancreaticoduodenectomía y la pancreatectomía distal son los procedimientos más habituales. El 10-20% de los pacientes puede presentar metástasis en el momento del diagnóstico, afectando principalmente a hígado y peritoneo. El grado de recurrencia de este tipo de tumores es muy bajo, incluso cuando existe diseminación metastásica. Por el contrario, debido a la eficacia del tratamiento quirúrgico, la quimioterapia ha sido relegada a un segundo plano. Existen casos anecdóticos en la literatura de pacientes tratados con cisplatino, 5-fluorouracilo y gemcitabina¹³. Asimismo, se ha sugerido que estos tumores podrían ser radiosensibles; sin embargo, existe poca experiencia al respecto⁴.

2. Carcinoma de células acinares (CCA)

El carcinoma de células acinares supone únicamente el 1-2% del total de los tumores pancreáticos¹⁴. El CCA se caracteriza por la hipersecreción de enzimas pancreáticas, incluyendo tripsina, quimotripsina, amilasa y lipasa, aunque sus niveles séricos no siempre están elevados. Afecta predominantemente a hombres, con una media de edad en torno a 50-70 años. Suele presentarse como un tumor unifocal, localizado habitualmente en la cabeza pancreática.

Los pacientes con carcinoma de células acinares pueden presentar síntomas inespecíficos, como dolor abdominal, vómitos postprandiales, flatulencia, o encontrarse asintomáticos en el momento del diagnóstico, hallándose en alguna ocasión una masa abdominal palpable. El síndrome de hipersecreción de lipasa se encuentra en el 15% aproximadamente de los pacientes y se considera un síndrome paraneoplásico caracterizado por nódulos subcutáneos, eosinofilia y artralgias¹⁴. Los nódulos subcutáneos pueden localizarse a cualquier nivel, son dolorosos y plantean diagnóstico diferencial con el eritema nodoso y las metástasis cutáneas.

Respecto a los datos de laboratorio en los pacientes con CCA, los niveles de lipasa están elevados en el 25% de los casos; la elevación de los mismos no se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad. Los marcadores tumorales

como el CA 19.9, CEA o la AFP pueden estar elevados¹⁵. Los niveles de AFP se utilizan como marcador de recurrencia y respuesta al tratamiento.

Dada su poca expresividad clínica, en el momento del diagnóstico, los carcinomas de células acinares pueden alcanzar un tamaño de 10 a 15 cm¹⁶. En TC y RM, los CCA suelen aparecer como masas bien definidas con un patrón hipovascular, con crecimiento exofítico.

Hasta un tercio de los carcinomas de células acinares pueden expresar en la inmunohistoquímica marcadores neuroendocrinos¹⁷. Aquellos CCA que contienen el 30% o más de células neuroendocrinas se denominan carcinomas mixtos acinar-endocrino. Este tipo de tumores raramente expresan hormonas pancreáticas, a diferencia de los carcinomas de células acinares. Sin embargo, comparten algunas características como son la positividad en la inmunohistoquímica para tripsina, el tamaño tumoral, la alta proliferación celular y la falta de expresión proteica de p53 o receptores de estrógenos o progesterona.

Histológicamente, los CCA tienen una estructura acinar característica, con hiper celularidad y un patrón trabecular. En la inmunohistoquímica estos tumores muestran positividad para tripsina, lipasa, amilasa, fosfolipasa y quimotripsina. Sin embargo, son negativos o focalmente positivos para sinaptofisina y cromogranina, lo que permite diferenciarlos de los tumores endocrinos pancreáticos. Asimismo, a diferencia de los tumores ductales pancreáticos (TDP) no expresan CEA ni mucicarmina¹⁷. Respecto a las características moleculares de los carcinomas de células acinares, no se conoce un patrón específico. A diferencia de los TDP raramente expresan mutaciones en K-ras, p53, p16 o DPC4¹⁷.

El tratamiento del carcinoma de células acinares se basa en el estadio tumoral al diagnóstico. En tumores localizados y resecables, la cirugía es el tratamiento de elección. Se trata de tumores con un comportamiento agresivo. Hasta el 50% de los pacientes pueden presentar metástasis al diagnóstico, siendo el hígado y los ganglios linfáticos los órganos principalmente afectados. En un estudio publicado por Holen et al¹⁴, 39 pacientes con CCA tratados presentaron globalmente una supervivencia de 19 meses. Varios agentes quimioterápicos (entre los que destacan 5-fluorouracilo, cisplatino, o doxorubicina) se han utilizado en tumores localmente avanzados, irresecables o con diseminación metastásica a distancia; sin embargo, ninguno ha demostrado eficacia terapéutica¹⁶.

3. Linfoma pancreático primario (LPP)

El linfoma pancreático es un tumor extremadamente raro, que supone menos del 0,5% del total de tumores pancreáticos¹⁸. La mayoría de los LPP son

linfomas de células grandes difusos de grado intermedio o alto. Esta patología afecta predominantemente a varones de mediana edad¹⁹. El LPP ha de distinguirse de la afectación pancreática secundaria a infiltración por linfoma, algo que ocurre hasta en un tercio de los pacientes con linfoma no-Hodgkin.

Clínicamente, en el LPP los síntomas B como la fiebre o la sudoración nocturna son infrecuentes. Los pacientes refieren dolor abdominal, pérdida de peso, náuseas o vómitos¹⁸. Menos habitual es la presencia de ictericia, pancreatitis, diarrea u obstrucción intestinal. Analíticamente, las enzimas pancreáticas y hepáticas están alteradas. Los niveles de LDH se encuentran elevados en el 50% de los casos. El marcador tumoral CA 19.9 ocasionalmente puede elevarse en el LPP.

Respecto a las pruebas de imagen en el estudio del linfoma pancreático, en la TC se suele observar una masa de gran tamaño, homogénea en la cabeza pancreática, con o sin linfadenopatías asociadas. Habitualmente los vasos mesentéricos están afectados. La localización en cuerpo o cola es infrecuente. El LPP ha de sospecharse ante la presencia de una masa de gran tamaño, de rápido crecimiento, asociada o no a la existencia de adenopatías multifocales regionales²⁰.

La ultrasonografía endoscópica con PAAF puede ser útil para el diagnóstico del LPP, siendo recomendable la realización de un análisis de la muestra con citometría de flujo y citomorfología. Las biopsias muestran hiper celularidad, con células con nucléolo prominente, mitosis y, un patrón monoclonal de inmunoglobulinas de cadena ligera por citometría de flujo. En el diagnóstico también es útil el empleo de inmunohistoquímica con un panel de distintos anticuerpos, incluyendo los anticuerpos anti-CD20.

Antes de iniciar tratamiento, es crucial confirmar histológicamente el diagnóstico de LPP, ya que en estos casos la quimioterapia, y no la cirugía, es la terapia de elección. El régimen más común incluye ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona. El porcentaje de remisión completa oscila según las series entre el 63 y el 77%²¹. Recientemente, el rituximab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20) ha sido utilizado junto con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona alcanzando valores de hasta el 85% de supervivencia libre de enfermedad. Actualmente se están llevando a cabo diferentes ensayos clínicos con anticuerpos radiosensibles denominados Y90-Ibritumomab e I131-tositumomab²¹.

La cirugía es un tratamiento alternativo en aquellos casos que no son candidatos a quimioterapia o radioterapia. Algunos autores afirman que la pancreatectomía junto con quimioterapia neoadyuvante o radioterapia en linfomas primarios resecables mejoraría la supervivencia. Koniaris et al¹⁹ publicaron un

estudio con 122 casos de LPP: 58 casos en estadio I o II fueron tratados médicamente con un 46% de curación, y 15 casos fueron tratados quirúrgicamente, con una respuesta completa del 46 y 94%, respectivamente. Sin embargo, estos estudios fueron realizados antes de la introducción de nuevos agentes quimioterápicos mucho más potentes.

4. Carcinoma metastásico de células renales

Las metástasis pancreáticas constituyen el 2-3% del total de las neoplasias pancreáticas²². El carcinoma de células renales (CCR) es el tumor que más frecuentemente metastatiza en el páncreas. Este tumor se caracteriza porque existe un largo período libre de enfermedad (a menudo 10 años) desde la nefrectomía hasta la aparición de metástasis pancreáticas. A diferencia de las metástasis de otros tumores sólidos, el CCR metastásico conlleva un mejor pronóstico. La media de supervivencia de los pacientes con metástasis pancreáticas de CCR resecaadas es 68-75% a 5 los años²³.

Histológicamente, las metástasis pancreáticas del CCR se presentan como conglomerados celulares con núcleos hipercromáticos redondos rodeados de un citoplasma claro, separados por septos fibrosos e hipervascularizados²⁴.

La presentación clínica es similar a la de otros tumores pancreáticos, incluyendo dolor abdominal, ictericia, náuseas y vómitos, pérdida de peso o hemorragia gastrointestinal. No obstante, en algunos casos, los pacientes se encuentran asintomáticos. En la TC, las metástasis del CCR suelen aparecer como una masa de gran tamaño, hipervascular, con márgenes definidos y un área central de baja atenuación²⁵. En ocasiones, se pueden confundir con otros tumores hipervasculares pancreáticos como los tumores neuroendocrinos o el adenocarcinoma pancreático ductal. La biopsia puede ser útil cuando existen dudas diagnósticas, sin embargo, en la mayoría de los casos los hallazgos de la TC son suficientes para establecer el diagnóstico.

En relación al tratamiento, el primer paso es realizar un adecuado estadiaje tumoral para descartar metástasis a otros niveles. Aquellos pacientes con presencia únicamente de metástasis pancreáticas pueden beneficiarse de tratamiento quirúrgico mediante pancreatectomía. En diversas series se ha estimado una supervivencia a 5 años del 75%, a menudo en presencia de metástasis sincrónicas en otras localizaciones²³. En el estudio realizado por Law et al²⁶ en el que se incluyeron un total de 15 resecciones pancreáticas en 14 pacientes con metástasis de CCR, tres de ellos tenían metástasis no pancreáticas previamente resecaadas, uno precisó tumorectomía de una metástasis hepática y cinco pacientes tenían metástasis pancreáticas multifocales. La media de seguimiento fue de 32 meses:

cinco pacientes presentaron recidiva pancreática, y a los 5 años la supervivencia fue del 75%. Según el autor, el porcentaje de recurrencia en el remanente pancreático variaba del 29 al 36%²⁶.

El tratamiento quirúrgico del CCR metastásico pancreático debe ser individualizado, debiendo prestarse especial atención al riesgo quirúrgico, la comorbilidad del paciente, la extensión de la enfermedad y el período libre de enfermedad desde la nefrectomía. El objetivo primario de la cirugía ha de ser la resección completa de las metástasis con márgenes de resección negativos y la mayor preservación posible del parénquima pancreático para evitar la insuficiencia endocrina. En función del número y localización de las metástasis, la cirugía puede consistir en pancreaticoduodenectomía, pancreatectomía distal, resección segmentaria y, en algunos casos, pancreatectomía total.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Franz VK. Tumors of the pancreas. Armed Forces Institute of Pathology; 1959.
2. Madan AK, Weldon CB, Long WP, et al. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. *J Surg Oncol* 2004; 85: 193- 8.
3. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 965- 72.
4. Kloppel G, Solcia E, Longnecker D, Capella C. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. In World Health Organization international histological classification of tumors. 1996: 9-12.
5. Martin RC, Klimstra DS, Brennan MF. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a surgical enigma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 35- 40.
6. Casadei R, Santini D, Calculli L. Pancreatic solid cystic papillary tumor: clinical features, imaging findings and operative management. *World J Surgery* 2006; 7: 137- 44.
7. Klimstra DS, Wening BM, Heffess CS. Solid- pseudopapillary tumor of the pancreas: a typically cystic carcinoma of low malignant potential. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17: 66- 80.
8. Catalano G, Puglisi F, De Fazio M. Solid papillary neoplasm of the pancreas: a case report. *Tumori* 2006; 92: 459-61.
9. Lam KY, Fan ST. Pancreatic solid cystic papillary tumor: clinicopathologic features in eight patients from Hong Kong and review of the literature. *World J Surg* 1999; 23: 1045-50.
10. Zhang H, Liang TB, Wang WL. Diagnosis and treatment of solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *Hepatobiliary Pancreat Dis* 2006; 5: 454-8
11. Santini D, Poli F, Lega S. Solid papillary tumors of the pancreas histopathology. *J Surg Oncol* 2006; 7: 131-6.
12. Abraham SC, Klimstra DS, Wilentz RE. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160: 1361-9.
13. Strauss JF, Hirsch VJ, Rubey CN. Resection of a solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas following treatment with cis-platinum and 5- fluorouracil: a case report. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 365-7.
14. Holen KD, Klimstra DS, Hummer A. Clinical characteristics and outcomes from an institutional series of acinar cell carcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 2002; 20:4673-8.
15. Chiou YY, Chiang JH. Acinar cell carcinoma of the pancreas: clinical and computed tomography manifestations. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 180-6.
16. Riechelmann RP, Hoff PM, Moron RA. Acinar cell carcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2003; 34: 67-72.
17. Ohike N, Kosmahl M. Mixed acinar endocrine carcinoma of the pancreas. *Ann Oncol* 2004; 445: 231-5.
18. Nayer H, Weir EG, Sheth S. Primary pancreatic lymphomas: a cytopathologic analysis of a rare malignancy. *Cancer* 2004; 102: 315-21.
19. Koniaris LG, Lillemoe KD, Yeo CJ. Is there a role for surgical resection in the treatment of early stage pancreatic lymphoma. *Am Surg* 1993; 59: 513-8.
20. Behrns KE, Sarr MG. Pancreatic lymphoma: is it a surgical disease. *Pancreas* 1994; 9: 662-7.
21. Coiffier B. Monoclonal antibody as therapy for malignant lymphomas. *World J Gastroenterol* 2006; 329: 241-54.
22. Wente MN, Kleeff J. Renal cancer cell metastasis into the pancreas: a single center experience. *Pancreas* 2005; 30: 218-22.
23. Jarufe N. Surgical treatment of metastases to the pancreas. *Surgeon* 2005; 3: 79-83.

24. Sperti C, Pasqueali C, Liessi G. Pancreatic resection for metastatic tumors to the pancreas. *J Surg Oncol* 2003; 83: 161-6
25. Klein KA, Ghavamian R. Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas: clinical and radiological features. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 581-5.
26. Law CH, Wei AC, Hanna SS. Pancreatic resection for metastatic renal cell carcinoma: presentation, treatment and outcome. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 922-6