

Manejo actual del cáncer de páncreas

Martín de Santibañes y Oscar María Mazza

RESUMEN

El cáncer de páncreas (CP) representa la cuarta causa de muerte por cáncer en países occidentales. En las últimas décadas se han obtenido múltiples avances respecto del entendimiento de la biología tumoral, así como en el diagnóstico, tratamiento y paliación del CP; esto demuestra que el abordaje multidisciplinario de dicha patología es esencial. La cirugía representa la mejor opción terapéutica para aquellos pacientes con enfermedad localizada. Lamentablemente, más del 85% de ellos son diagnosticados cuando el CP se encuentra en estadios avanzados de la enfermedad. El tratamiento adyuvante, especialmente la quimioterapia, ha mejorado significativamente la supervivencia de los pacientes con CP.

Palabras clave: cáncer de páncreas, diagnóstico, tratamiento, cirugía, quimioterapia, paliación.

CURRENT MANAGEMENT OF PANCREATIC CANCER

ABSTRACT

Pancreatic cancer remains as the fourth leading cause of cancer related mortality. Substantial progress has been made in the understanding of the tumor biology of pancreatic cancer as well as in diagnosis, staging, and palliation of symptoms, showing that interdisciplinary approach is essential to achieve best results. Surgery offers the only chance of cure and long-term survival. A major problem is early detection since 85% of pancreatic cancers are locally or systemically advanced at the time of diagnosis. Adjuvant treatment, especially chemotherapy, has increased dramatically the survival of patients with pancreatic cancer within the recent years.

Key words: pancreatic cancer, diagnosis, treatment, surgery, chemotherapy and palliation.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas (CP) representa la cuarta causa de muerte por cáncer, con más de 100 000 muertes anuales, en países occidentales.¹

Se calcula que el 85% de los pacientes con CP presentarán enfermedad irreseccable al momento del diagnóstico, ya sea por causas locales o sistémicas. Sin embargo, aquellos pacientes sometidos a una resección quirúrgica radical con intención curativa presentan un rango de supervivencia a 5 años que puede alcanzar el 25%, marcando la pauta de que la cirugía representa la única alternativa de curación y supervivencia prolongada para estos pacientes.^{2,3}

En la última década se han realizado importantes avances en el entendimiento de la biología molecular de esta patología, así como en el diagnóstico, estadificación y tratamiento para aquellos pacientes con tumores en estadios iniciales. Sin embargo, aún existe una deuda en prevención, diagnóstico precoz y tratamiento, para aquellos pacientes con enfermedad avanzada.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El CP en estadios iniciales suele tener una clínica silente; la enfermedad suele manifestarse luego de la invasión de estructuras vecinas al tumor o metástasis a distancia (estadios avanzados).

Los síntomas típicos de presentación suelen incluir: dolor abdominal y/o dorsal inespecífico, ictericia de tipo obstructivo y pérdida de peso. Ocasionalmente, la obstrucción tumoral de conducto pancreático principal puede generar pancreatitis. La intolerancia digestiva, acompañada de náuseas y vómitos, puede estar presente en las formas evolutivas de la enfermedad. Menos frecuentemente el paciente puede presentarse con pancreatitis o depresión. La diabetes mellitus sería también la primera manifestación de esta enfermedad, a veces hasta un año antes de la detección del tumor (hasta 25%)⁴ y ha sido asociada como un factor de mal pronóstico alejado.⁵

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

La evaluación del paciente con sospecha de CP debe enfocarse en el diagnóstico y estadificación de la enfermedad, para detectar a aquellos pacientes con enfermedad reseccable. Los estudios de sangre de rutina habitualmente son inespecíficos y pueden mostrar anomalías de la función hepática, anemia e hiperglucemia.

Se han descrito múltiples marcadores tumorales para CP. Sin embargo, el único que ha demostrado tener valor diagnóstico, como factor pronóstico y para seguimiento oncológico, es el antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9).⁶ Pero este marcador serológico también tiene ciertas

limitaciones. Puede expresarse en otras neoplasias malignas digestivas y sus valores pueden estar elevados en condiciones benignas de colestasis. Además, un 10% de la población no posee el gen que lo codifica, por lo cual el valor puede ser normal, aun en presencia de patología avanzada. Por tal motivo no tiene utilidad en el *screening* de esta patología. El verdadero valor de ese antígeno se manifiesta durante el control posterior a una resección oncológica. El marcador debería volver a valores normales dentro de las 4 semanas de resección el tumor, mientras que un nuevo repunte en el seguimiento debe sugerir recurrencia de la enfermedad.

La estadificación preoperatoria incluye generalmente una combinación de estudios por imágenes como: tomografía computarizada dinámica de páncreas (TC), colangiorresonancia magnética nuclear (CRMN), ecoendoscopia y tomografía por emisión de positrones (PET). Estos métodos tienen como finalidad detectar aquellos

pacientes con enfermedad resecable que se beneficiarían de una cirugía con criterios oncológicos (Tabla 1).

La TC con protocolo pancreático trifásico es un excelente método de estadificación preoperatoria y de planeamiento quirúrgico estratégico (Fig. 1). A nivel local permite establecer con precisión invasión vascular venosa (vena cava, vena renal izquierda, vena mesentérica superior y vena porta) y arterial (tronco celíaco, arteria hepática, arteria mesentérica superior) para seleccionar aquellos pacientes candidatos a cirugía. Permite también definir la invasión de órganos vecinos al páncreas (colon, estómago, glándula suprarrenal, etc.) anticipando de esta manera resecciones multiviscerales. Además permite evaluar variables anatómicas biliares y sobre todo arteriales (arteria hepática derecha con origen en arteria mesentérica superior), que pueden repercutir en los resultados postoperatorios. Asimismo pueden mostrar carcinomatosis peritoneal y metástasis hepáticas (Fig. 2).

TABLA 1. Estadificación en cáncer de páncreas

Estadio	Grado	Ganglios	Mts	Características
IA	T1	N0	M0	Tumor restringido al páncreas, ≤ 2cm
IB	T2	N0	M0	Tumor restringido al páncreas, > 2cm
IIA	T3	N0	M0	Se extiende más allá del páncreas, sin compromiso del tronco celíaco o AMS (o compromiso VMS o vena porta o AMS pero aún resecable)
IIB	T1, T2 o T3	N1	M0	Metástasis regionales ganglionares
III	T4	N0 o N1	M0	Tumor que compromete tronco celíaco o AMS (tumor primario irreseccable)
IV	T1, T2, T3 o T4	N0 o N1	M1	Metástasis a distancia

T, tumor primario; N, ganglios; M, metástasis; VMS, vena mesentérica superior; AMS, arteria mesentérica superior.



Figura 1. Tomografía axial computarizada de abdomen con contraste endovenoso. Se observa el tumor en la cabeza del páncreas (flecha blanca larga) y su relación con la vena mesentérica superior (flecha blanca corta) y la arteria mesentérica superior (cabeza de flecha). Ambas estructuras vasculares se encuentran, en este caso, libres de tumor.



Figura 2. TC de abdomen con contraste intravenoso. CP estadio avanzado. La flecha muestra metástasis hepática.

La utilización de TC sin contraste intravenoso carece de valor, tanto diagnóstico como estadificador, por lo que no debe indicarse.

La CRMN tiene una aplicabilidad similar a la TC en CP; su uso en primera línea suele estar indicado para aquellos pacientes con intolerancia a la TC (alergia a medios de contraste) o para definir ciertas características del tumor (tumores quísticos invasores). Si bien la resonancia permite estudios cada vez más anatómicos, lo prolongado del estudio, y la claustrofobia en algunos pacientes, ha hecho que el método sea de segunda opción frente a la TC. Algunos pacientes requieren estudios diagnósticos adicionales. La ecoendoscopia es útil para aquellos casos en los que se sospecha CP y no puede demostrarse una masa clara en los estudios convencionales por imágenes. Brinda imágenes de alta resolución, con una sensibilidad elevada (98%) para detectar pequeñas lesiones malignas en comparación con la TC (86%).⁷

La tomografía por emisión de positrones en combinación con la TC (PET-TC) no representa un estudio de rutina para la estadificación del CP. Se utiliza ante sospecha de enfermedad metastásica no demostrada por imágenes convencionales.⁸

La biopsia pancreática preoperatoria no estaría indicada para aquellos pacientes con sospecha de CP y que van a ser explorados quirúrgicamente. La variable sensibilidad de esta, debido a la reacción desmoplásica en el páncreas generada por el tumor, puede llevar a conductas erróneas y a perder la oportunidad de reseccionar un paciente con enfermedad incipiente. Su indicación estaría reservada para pacientes irresecables (confirmación diagnóstica) o que vayan a iniciar tratamiento neoadyuvante. Este procedimiento puede ser realizado bajo control ecoendoscópico o guiado por tomografía computarizada.

TRATAMIENTO

El manejo ideal de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un equipo multidisciplinario en el cual cirujanos, oncólogos, especialistas en imágenes, radioterapeutas, gastroenterólogos, intensivistas, nutricionistas y especialistas en cuidados paliativos interactúen permanentemente. Múltiples estudios han demostrado una disminución considerable de la morbilidad-mortalidad en aquellos centros familiarizados con la alta complejidad.^{9,10} El objetivo del tratamiento quirúrgico debe ser lograr una resección radical con márgenes de resección negativos (R0). La cirugía de resección paliativa no debe considerarse como opción válida de primera intención. Por tal motivo, todos los esfuerzos de estadificación deben orientarse a no llevar al paciente a quirófano sin la certeza suficiente de que se pueda realizar una resección R0.

Tumor resecable

Para aquellos pacientes resecables, la cirugía constituye la mejor opción terapéutica a largo plazo. Dependiendo de la

localización, la cirugía puede variar desde una duodeno-pancreatectomía (operación de Whipple), una esplenopancreatectomía corporocaudal o una pancreatectomía total. El drenaje biliar preoperatorio (DBP) debe ser indicado solamente en aquellos pacientes colangíticos sintomáticos (con prurito severo o con disfunción hepática) o que vayan a iniciar tratamiento neoadyuvante. Su utilización de manera rutinaria no estaría indicada, debido a que recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico, controlado, aleatorizado que incluía 202 pacientes con ictericia secundaria a CP cefálico (96 fueron a cirugía directa temprana sin DPB y los otros 106 fueron a cirugía luego de DPB). Los resultados mostraron un mayor número de complicaciones severas a favor de la utilización de DBP frente a cirugía temprana.¹¹

Desde el punto de vista oncológico, el número mínimo de ganglios que deberían incluirse en la pieza quirúrgica para establecer una correcta estadificación anatomopatológica es de 10-12 ganglios.¹² También debe existir un esfuerzo por conseguir márgenes negativos de resección (R0).

Algunos estudios recientes han demostrado que la resección vascular venosa (vena mesentérica superior y vena porta), con su respectiva reconstrucción, está justificada como terapéutica quirúrgica rutinaria, ya que los resultados oncológicos a largo plazo son similares a los de los pacientes sin infiltración venosa.¹³

La infiltración de órganos vecinos al páncreas (colon, estómago, glándula suprarrenal, etc.) no representa una contraindicación para cirugía y tampoco afectaría la supervivencia a largo plazo.¹⁴

Los factores de mal pronóstico asociados a CP incluyen: metástasis ganglionar, márgenes positivos de resección (R1), mala diferenciación tumoral, infiltración neural, valores elevados preoperatorios de CA 19-9 y su persistencia elevada en el postoperatorio.

El tratamiento adyuvante en el cáncer de páncreas incluye la quimioterapia con distintos agentes (p. ej., 5-fluorouracilo [5-FU] + leucovorina, gemcitabina), radioterapia o la combinación de ambos. El tratamiento suele iniciarse una vez que el paciente ha superado el evento quirúrgico y debe ser considerado estándar de tratamiento para esta enfermedad. El beneficio de la quimioterapia ha sido demostrado en múltiples estudios controlados aleatorizados (GITSG,¹⁵ CONKO-001¹⁶ y RTOG-9704¹⁷). Sin embargo, la suma de radioterapia a estos protocolos sigue siendo motivo de controversia, sobre todo en países europeos. Los estadounidenses fundamentan el uso de radioterapia en el hecho de que muchos pacientes van a tener una recidiva de la enfermedad a nivel local.

Los pacientes que más se van a beneficiar del tratamiento adyuvante son aquellos con margen R0. Existe cada vez mayor consenso para diferir el uso de radioterapia adyuvante, hasta después de un curso de quimioterapia, previniendo así la aparición de metástasis. Aquellos pacientes libres de

enfermedad luego de 4-6 meses del tratamiento sistémico recibirán radioterapia adyuvante. Esta estrategia está siendo evaluada en un estudio fase III (EORTC, US Intergroup, RTOG-0848). Para aquellos pacientes con margen positivo de resección (R1), esta metodología no sería conveniente debido al riesgo de recurrencia local.

Tumor localmente avanzado

Este grupo de pacientes suelen caracterizarse por la infiltración tumoral del tronco celíaco, la arteria mesentérica superior (AMS) o la afectación venosa que imposibilita su reconstrucción vascular. La media de supervivencia para ellos es de 6-10 meses, sin tratamiento quirúrgico.

Diversos estudios recientes sugieren que este tipo de pacientes pueden beneficiarse del tratamiento neoadyuvante con radioterapia asociada o sin ella. Después de esta estrategia terapéutica, los pacientes son estadificados nuevamente (marcadores tumorales e imágenes) para determinar el grado de respuesta terapéutica.¹⁸ El grupo de la Universidad de Heidelberg ha publicado recientemente un estudio de un total de 257 pacientes con CP localmente avanzado; de él surge que lograron alcanzar la resección quirúrgica en 120 pacientes (46.7%) con resultados oncológicos a largo plazo similares a los de aquellos pacientes con enfermedad resecable de inicio.¹⁹ Hecho que abre un panorama alentador para esta población de individuos.

Tumor metastásico

La mayoría de los pacientes que tienen CP se presentan con metástasis (50-60%) o estas van a surgir en el curso natural de la enfermedad, sobre todo a nivel hepático o en la cavidad peritoneal. La supervivencia es de 3-6 meses. La quimioterapia para ellos es el tratamiento indicado, siempre y cuando su estado general lo permita. La droga más aceptada en estos casos es la gemcitabina, que puede inducir respuestas terapéuticas parciales y aliviar síntomas en tumores avanzados.²⁰ Al presente, el tratamiento quimioterápico para pacientes con enfermedad pancreática avanzada incluye la utilización de gemcitabina sola o en combinación con un platino, erlotinib o una fluoropiridina.

Tratamiento paliativo

El tratamiento paliativo tiene como finalidad aliviar los síntomas relacionados con la enfermedad tumoral avanzada. El dolor suele estar presente hasta en un 80% de los pacientes con CP avanzado. Suele ser bien controlado mediante bloqueos selectivos de los nervios espláncicos. Estos procedimientos son guiados frecuentemente bajo TC.

La ictericia puede paliarse mediante la colocación de un *stent* (plástico o metálico) por vía endoscópica. Los metálicos son más costosos, pero suelen ser de elección para aquellos pacientes en los que se prevé una supervivencia mayor de 6 meses, ya que presentan menor índice de obstrucción.²¹

La intolerancia digestiva, asociada a obstrucción gástrica, puede estar presente hasta en un 50% y deberse a invasión tumoral o afectación del plexo celíaco. Los pacientes pueden beneficiarse a través de métodos mínimamente invasivos, como la colocación de *stents* duodenales.

El manejo quirúrgico de cualquiera de esos síntomas suele ser de elección para aquellos pacientes con una expectativa de vida más prolongada.

SEGUIMIENTO ONCOLÓGICO

La incidencia de recurrencia local o a distancia es aproximadamente del 80% a dos años de la cirugía resectiva. El seguimiento oncológico para detectar indicios de recurrencia suele realizarse a través de controles clínicos periódicos (3-6 meses), de marcadores tumorales (CA 19-9 y CEA) y estudios por imágenes (TC y CRMN). Habitualmente, con la utilización de marcadores y estudios por imágenes transversales, el diagnóstico de recurrencia es fácilmente detectable. Sin embargo, ciertos pacientes se presentarán con diagnóstico clínico de recurrencia oculta, con elevación del marcador y estudios normales. El papel de la PET-TC es fundamental en estos casos, y su mayor utilidad estriba en diferenciar recurrencia local de cambios posquirúrgicos, con una elevada sensibilidad y especificidad.²²

La cirugía de la recurrencia local en el cáncer de páncreas tiene ciertas indicaciones en casos muy seleccionados de pacientes. La mayoría de las recidivas son ganglionares y se producen en la proximidad de la AMS, el tronco celíaco y a nivel intercavo-aórtico. Existe cierto grado de evidencia científica que avala la exploración de estos pacientes y eventualmente la resección del tumor local. La morbilidad de tales procedimientos suele ser aceptable debido a que, en la mayoría de los casos, no requieren nuevas anastomosis. El procedimiento puede asociarse a radioterapia intraoperatoria.²³

PRONÓSTICO

El cáncer de páncreas sigue siendo una enfermedad agresiva, con resultados poco alentadores. Pero este no debe ser un motivo para no ofrecerles a los pacientes la única opción con intención curativa que es la quirúrgica. La mediana de supervivencia de pacientes resecaos no ha variado en las 3 últimas décadas: es de aproximadamente 22 meses. Sin embargo, en los últimos años aparecen cada vez más informes con pacientes que presentan supervivencias alejadas a 5 años. Los factores asociados con esta mejor supervivencia son inherentes a la patología, pero también al tratamiento instituido. El menor grado de diferenciación tumoral, la ausencia de adenopatías tumorales, el tamaño del tumor (menor de 2 centímetros) y los márgenes negativos son factores de mejor pronóstico. Pero la cirugía llevada a cabo en centros que atienden muchos pacientes con esta patología y la realización de tratamiento adyuvante también han influido en mejorar la supervivencia. Estos pacientes deben ser tratados en unidades con mucha experiencia en esta patología, dentro del contexto de un abordaje multidisciplinario.

REFERENCIAS

- Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *Ca Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300. Errata en: *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2):133-4.
- 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(12):1200-10. Errata en: *N Engl J Med.* 2004;351(7):726.
- Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(3): 267-77.
- Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 2008;134(4):981-7.
- Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg.* 2011;254(2):311-9.
- Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ. Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg.* 2003;138(9):951-6.
- DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):753-63.
- Maemura K, Takao S, Shinchi H, et al. Role of positron emission tomography in decisions on treatment strategies for pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13(5): 435-41.
- Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2002;346(15):1128-37.
- McPhee JT, Hill JS, Whalen GF, et al. Perioperative mortality for pancreatotomy: a national perspective. *Ann Surg.* 2007;246(2):246-53.
- van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med.* 2010;362(2): 129-37.
- Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatotomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(1):165-74.
- Siriwardana H, Siriwardana A. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatotomy for cancer. *Br J Surg.* 2006;93(6):662-73.
- Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al. Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome. *Ann Surg.* 2009;250(1):81-7.
- Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120(8):899-903. Errata en: *Arch Surg.* 1986;121(9):1045.
- 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). Presentado en: ASCO Annual Meeting; 2008 May 30 - June 3; Chicago, IL, USA. Abstract LBA4504.
- Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(9):1019-26. Errata en: *JAMA.* 2008;299(16):1902.
- Habermehl D, Kessel K, Welzel T, et al. Neoadjuvant chemoradiation with Gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol.* 2012;7:28.
- Strobel O, Berens V, Hinz U, et al. Resection after neoadjuvant therapy for locally advanced, "unresectable" pancreatic cancer. *Surgery.* 2012;152(3 Suppl 1):S33-42.
- Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, et al. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer.* 1999;85(6):1261-8.
- Moss AC, Morris E, MacMathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD004200.
- Sperti C, Pasquali C, Bissoli S, et al. Tumor relapse after pancreatic cancer resection is detected earlier by 18-FDG PET than by CT. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(1):131-40.
- Kleeff J, Reiser C, Hinz U, et al. Surgery for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2007;245(4):566-72.