

# Neoplasias del páncreas

Dr. Carlos Chan,\* Dr. Ismael Domínguez\*

\* Departamento de Cirugía General. Clínica de Páncreas. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

## CÁNCER DE PÁNCREAS

En el mundo entero, alrededor de 200,000 personas mueren anualmente por cáncer de páncreas. En México y Estados Unidos el cáncer de páncreas es la 4a. causa de muerte por cáncer, en Japón ocupa el 5o. lugar y en Europa la 6a. posición. Su letalidad es tan alta, que la incidencia (nueve casos por cada 100,000 habitantes) es prácticamente igual a la tasa de mortalidad.

### Etiología

Los únicos factores de riesgo consistentemente reportados para esta neoplasia son la edad avanzada y el tabaquismo; sin embargo, se considera que existen otros factores de riesgo: demográficos, ambientales y genéticos.

#### **Factores genéticos y otras condiciones médicas.**

Historia familiar de cáncer de páncreas, pancreatitis crónica hereditaria, cáncer colorrectal hereditario no polipósico, síndrome de ataxia-telangiectasia, síndrome de Peutz-Jeghers, cáncer de mama familiar (BRCA-2), síndrome de mola melanoma múltiple familiar, síndrome de Li-Fraumeni, pancreatitis crónica no hereditaria, diabetes mellitus, obesidad e historia de gastrectomía previa.

### Fisiopatogenia

El crecimiento progresivo del cáncer de páncreas, condiciona un estado de hipoxia tumoral, lo cual induce un aumento en el metabolismo anaerobio. Se expresan factores inducidos por hipoxia (Ej. HIF-1) que facilitan el transporte de glucosa. Apigenin es un flavonoide de las plantas con franco efecto antiproliferativo y se ha mostrado que inhibe la expresión de HIF-1 disminuyendo así el transporte de glucosa. Esto explica también el beneficio de la dieta alta en frutas y vegetales ricos en apigenina como protección contra el cáncer de páncreas y otros cánceres.

## Marcadores tumorales en cáncer de páncreas

Actualmente el Ca 19-9 es el único marcador tumoral en cáncer de páncreas con cierta utilidad clínica. Un nuevo marcador tumoral M2-piruvato cinasa (Tu-M2-PK) se basa en el conocimiento de que la mayor parte de los cánceres de páncreas expresan una enzima tumoral piruvato cinasa componente del ciclo aeróbico de la glucólisis. A diferencia de la expresión de Ca 19-9 que es expresado principalmente por células del endotelio biliar, esta nueva enzima es expresada por todas la células tumorales. Su utilidad podría estar en la identificación de pacientes con enfermedad diseminada oculta.

La hTERT es una subunidad catalítica de la telomerasa, su determinación por inmunohistoquímica puede ser una herramienta diagnóstica preoperatoria de utilidad en cáncer de páncreas. En una serie de 136 pacientes se hicieron determinaciones de hTERT por IHQ encontrándose en 87.5% (40) de adenocarcinoma invasivo, 85.7% (14) en neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) invasiva, 35% (14) en NMPI no invasiva, 10%(10) en NMPI limítrofe, neoplasias neuroendocrinas 20% (5), 0% en neoplasias quística mucinosa, neoplasia sólida pseudopapilar, pancreatitis crónica y epitelio pancreático normal.

### Diagnóstico

Aún con los avances en imagenología, muchos pacientes con cáncer de páncreas aparentemente resecable son sometidos a procedimientos quirúrgicos no curativos. En un estudio de 98 pacientes con adenocarcinoma de páncreas se encontraron como factores predictores de resección completa la ausencia de invasión vascular ( $p = 0.02$ ) y el tamaño tumoral ( $p = 0.04$ ) documentados por TAC, así como el estadio con base en los criterios de la AJCC documentados por USE ( $p = 0.02$ ). La invasión vascular disminuía la tasa de resección de 80 a 45%. La tasa de resección entre los estadios IIA y IIB en USE disminuyó de

70 a 45%.<sup>3</sup> Tomando en cuenta los efectos aditivos de la TAC y el USE en el diagnóstico de reseabilidad, se propone un sistema de puntaje con base en cinco criterios.

### Pronóstico

La pérdida de peso progresiva es un factor pronóstico importante en múltiples procesos neoplásicos. En pacientes con cáncer de páncreas, el síndrome caquético es un factor pronóstico importante frecuentemente subestimado. En casos reseables, impacta negativamente en la tasa de resección, la mortalidad perioperatoria y la sobrevida. La caquexia ocurre independientemente del tamaño tumoral e invasión a ganglios linfáticos, pero se correlaciona significativamente con la agresividad tumoral y potencial metastático. En un estudio se informaron 227 pacientes con adenocarcinoma de páncreas. Los procedimientos realizados fueron: 83% PD, 12% P. distal, 5% P. total. Se compararon 21 pacientes con mortalidad por recurrencia temprana contra 34 pacientes con sobrevida a tres años en busca de variables clinicopatológicas que predijeran recurrencia tumoral temprana. No hubo diferencias en tamaño tumoral, estadio, invasión vascular, tiempo operatorio y transfusiones sanguíneas. Se identificaron como predictores independientes de recurrencia temprana: diferenciación tumoral (OR 9.4 IC 1.2-73,  $p = 0.03$ ), extensión de resección (OR 35.5 IC 2.8-449,  $p = 0.006$ ) y pérdida sanguínea (OR 1.002 IC 1-1.003,  $p = 0.04$ ). La sobrevida a tres años de la serie fue 19% y a cinco años 5%. La pérdida sanguínea y la extensión de la resección (márgenes positivos) son variables de recurrencia tumoral temprana que pueden ser modificadas por el cirujano e impactar en una menor recurrencia tumoral temprana.<sup>6</sup>

### Imagen

En relación con los estudios de imagen, la TAC dinámica trifásica continúa siendo el estándar de oro en patología pancreática particularmente en cáncer de páncreas. Sin embargo, se ha establecido claramente el papel del US endoscópico como parte de la evaluación preoperatorio, tanto aumentando la sensibilidad y especificidad en determinar posibilidad de resección, como en el aspecto terapéutico y diagnóstico con posibilidad de realizar biopsias. Recientemente se ha introducido el concepto de US transoperatorio, el cual, incluso, en cirujanos experimentados ayuda a confirmar el diagnóstico, determinar reseabilidad, localizar la lesión o el

conducto pancreático e incluso para elegir el tipo de operación a realizar. El papel de la RM también se ha incrementado de manera notable, particularmente en casos en donde la utilización de contraste IV pueda ser no deseable como en pancreatitis aguda.

### TRATAMIENTO

Desafortunadamente la mayoría de pacientes son irresecables al momento del diagnóstico y principalmente aquéllos que se localizan en cuerpo y cola de páncreas por tener un diagnóstico tardío. El procedimiento de RAMPS (radical antegrade modular pancreto-splenectomy) fue diseñado con la intención de realizar una resección R0 en cáncer de cuerpo y cola de páncreas, particularmente en la parte posterior en donde se extiende hasta la glándula suprarrenal. Las curvas de sobrevida son cortas, pero podría ser el tratamiento quirúrgico estándar para cáncer de cuerpo y cola de páncreas.

Es clara la relación entre el volumen de cirugías realizadas en los resultados. Particularmente en el procedimiento de Whipple y tratamiento de cáncer de páncreas. Un estudio de la Universidad de Miami dividió 21,981 pacientes en tres grupos: I > 30 pacientes por año (nueve centros), II entre 10 y 30 pacientes por año (69 centros) y III < 10 pacientes por año (177 centros). Los pacientes tratados en centros de alto volumen (I) tuvieron significativamente mayor sobrevida que el resto, además de otras diferencias en variables perioperatorias. Esto sugiere fuertemente el beneficio de la regionalización y canalización de pacientes a centros de alto volumen.

### Complicaciones

La fístula pancreática es una de las principales complicaciones del procedimiento de Whipple. Un avance importante es la unificación en la definición de esta complicación por el Grupo Internacional de Estudio para Fístula Pancreática. La definición de fístula pancreática postoperatoria varía mucho en la literatura por lo que los trabajos publicados en relación con la cirugía pancreática no tienen la misma interpretación en relación con esta complicación. La clasificación hecha por este grupo internacional permite el estandarizar la definición de esta complicación y además con gran utilidad clínica.

La clasificación se basa en la presencia de cualquier cantidad de drenaje en el día 3 postoperatorio o posterior y con amilasa > 3 veces la sérica y se divide en cuatro grados:

1. Grado NF: ausencia de fístula pancreática.
2. Grado A: fístula bioquímica sin ninguna secuela clínica.
3. Grado B: fístula que requiere algún tipo de intervención terapéutica
4. Grado C: aquella con graves secuelas clínicas.

En un trabajo realizado en el Beth Israel Deaconess Medical Center, en Boston, MA, se encontró correlación entre el grado de fístula pancreática y el impacto clínico y económico en el paciente. La simple evidencia bioquímica de una fístula no tiene ningún impacto mientras que una fístula de mayor grado tiene un impacto negativo tanto clínico como económico en el paciente y sus recursos. Otra variable recientemente estudiada en relación con fístula pancreática es la colocación de endoprótesis transampular en el conducto pancreático previo a una pancreatectomía distal. Se compararon 50 pacientes, 12 con colocación de prótesis y 38 sin ella previo a una pancreatectomía distal. Se encontró un beneficio aparente del uso de estas prótesis teniendo un menor número de fístulas y menor tiempo de estancia hospitalaria. Estos resultados no son contundentes y se requieren estudio con mayor número de pacientes para validarlo. Del mismo modo, se ha estudiado el uso de mallas de material bioabsorbible reforzando la sección con engrapadora del parénquima pancreático en resección distal. Se encontró una mucha menor incidencia de fístulas en el grupo con malla; sin embargo, no es un estudio prospectivo ni aleatorio.

Otra complicación frecuente de la cirugía pancreática son las infecciones y se ha establecido que éstas aumentan la morbimortalidad, tiempo de hospitalización y costos. Los factores involucrados son adecuados, uso de antibióticos preoperatorios, control de temperatura de la sala de operaciones y albúmina preoperatoria, entre otros.

Se sabe que posterior a un procedimiento de Whipple la posibilidad de desarrollar diabetes secundaria es baja, aunque siempre es motivo de pregunta o angustia por parte del paciente, particularmente en pancreatoduodenectomía por enfermedad benigna. Se ha investigado que los niveles de hemoglobina A 1 C (HgA1c) preoperatorios pueden predecir en forma más precisa la posibilidad de desarrollar diabetes postoperatoria.

Los pacientes con enfermedad maligna tienen mayor riesgo de presentar hemorragia importante, así como mayor mortalidad posterior a cirugía pancreática mayor. La angiografía intervencionista muestra buenos resultados en el control de la hemorragia visceral grave. En

otro trabajo de 220 pacientes se analizó la utilidad de un Stent "perdido" a través de la anastomosis enteropancreática con el fin de disminuir la incidencia de fístula pancreática posterior a pancreatoduodenectomía. La incidencia de fístula pancreática fue de 20% en el grupo sin Stent y 25% con Stent. Entre los dos grupos no hubo diferencia significativa entre la tasa de fístula pancreática, estancia intrahospitalaria (siete vs. ocho días) y muerte perioperatoria (3 vs. 2%). Los factores predictores por análisis de regresión logística fueron: páncreas de consistencia blanda OR 4.5 P 0.8 y tamaño de conducto pancreático < 5 mm OR 0.2 p = 0.02 independiente del uso de Stent.

En cuanto a función pancreática postoperatoria, en una revisión de 171 pacientes en cuatro años a quienes se les realizó PD, se determinó elastasa en 71% (122) de manera preoperatoria y se realizaron determinaciones postoperatorias a los tres, 12 y 34 meses en conjunto con TAC para determinar la permeabilidad de la anastomosis pancreatoentérica. Las indicaciones para PD fueron: cáncer de páncreas 20%, tumores periampulares 19%, tumores quísticos 39%, pancreatitis crónica 19% y otros 2%. En todos los casos la pancreatoyeyunostomía se hizo de conducto a mucosa. Los valores preoperatorios de elastasa fueron normales (> 200 µg/g de materia fecal) en 69% (cáncer de páncreas 40% normal vs. otros grupos 76% p < 0.001). Con base en el valor de elastasa en materia fecal, un tercio de los pacientes que serán sometidos a PD tendrán insuficiencia pancreática, siendo más frecuente en pacientes con cáncer de páncreas 60%. Después de una PD, los niveles de elastasa están disminuidos probablemente a causa de la pérdida de parénquima, ya que no se atribuye a oclusión de la anastomosis pancreatoentérica. Se debe suplementar la función exócrina posterior a una PD, sobre todo, en pacientes con cáncer de páncreas.

En una serie de 1,653 pacientes durante ocho años se revisaron las admisiones hospitalarias posteriores a PD. Fueron excluidas las readmisiones ajenas al procedimiento. Se admitieron 431 pacientes (26%) con un total de 678 ocasiones posterior a PD. Durante el primer año se admitió a 72% presentando retardo en el vaciamiento gástrico p = 0.01, absceso intraabdominal p < 0.0001, infección de herida p = 0.02. El 28% restante se admitió posterior al primer año a causa de hernias incisionales p < 0.0001, ictericia obstructiva p < 0.0001, enfermedad metastásica p < 0.0001. Los factores de la hospitalización inicial asociados con reinternamientos fueron: resección vascular, abs-

ceso intraabdominal e infección de herida (OR 1.8 IC 1.1,2.8). La estancia intrahospitalaria disminuyó de 10.5 días en 1996 a siete días en 2003. La proporción de readmisiones disminuyó de 33.1 a 20.1%.  $p < 0.0003$ . La readmisión en el primer año es por complicaciones postoperatorias y las posteriores al primer año por enfermedad metastásica e ictericia obstructiva. La resección vascular (OR 3.2 IC 1.25-8.23) y enfermedad metastásica (OR 2.7 IC 1.6-4.8) son factores independientes predictores de readmisión. La readmisión intrahospitalaria temprana no se ha incrementado en relación con una menor estancia intrahospitalaria postoperatoria.

### Quimioterapia

La quimioterapia con gemcitabina es el tratamiento estándar para el cáncer de páncreas avanzado e irresecable. Por otro lado, aunque se usa también como terapia adyuvante posterior a la resección, su utilidad no está bien definida. No existen protocolos aleatorizados con gemcitabina como terapia adyuvante. Un grupo de estudio alemán para el cáncer de páncreas realizó el primer estudio prospectivo en este sentido. Dos grupos, I: Pacientes con cáncer de páncreas resecado + gemcitabina. II: Pacientes con cáncer de páncreas operados y sólo observación. Se incluyeron 368 pacientes, 179 y 177, respectivamente. La principal variable fue sobrevida libre de enfermedad, entre otras variables secundarias. Los resultados preliminares demostraron una mejor sobrevida libre de enfermedad en pacientes operados y tratados con gemcitabina durante seis meses posterior a la resección. Se han probado otros tratamientos adyuvantes experimentales como interferón por su actividad antiproliferativa y antitumoral útil particularmente en aquellos tumores que expresan receptores de superficie celular para interferones (alfa, beta y gamma). El impacto en sobrevida de pacientes que reciben este tratamiento adyuvante parece ser promisorio.

**Pancreatitis aguda.** La mortalidad por pancreatitis aguda grave sigue siendo alta entre 10 a 30% en centros con experiencia principalmente debido a la presencia de necrosis pancreática infectada. Se enfatiza que el papel de la cirugía debe de ser lo más tardío posible hasta que la falla orgánica disminuya y se demuestre radiológicamente que el proceso inflamatorio ha disminuido. Este reduce complicaciones y mortalidad.

**Tumores neuroendocrinos.** Los tumores no funcionales son los más frecuentes de todo este grupo (15-30%). La enucleación de tumores neuroendocrinos pancreáti-

cos (TNE) es una operación sencilla desde el punto de vista técnico, pero con una tasa de fístula pancreática de 25 a 50%. En una serie de 109 pacientes, en 33 de ellos se llevó a cabo enucleación. La incidencia de fístula fue de 8% en 24 pacientes con insulinoma. En un grupo de 17 pacientes con insulinoma en los que se utilizó ultrasonografía intraoperatoria (UIO) no se presentaron fístulas pancreáticas. La ultrasonografía intraoperatoria permite decidir entre diferentes técnicas quirúrgicas dependiendo de la distancia entre el TNE y el conducto pancreático. También permite verificar el estado del conducto pancreático posterior a la enucleación. La pancreatectomía total está indicada en casos con neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) difusa, tumores asociados a NEM-1, así como recidiva de enfermedad posterior a pancreatectomía parcial. La mortalidad postoperatoria es mínima. La presencia de úlceras anastomóticas es más frecuente que en una pancreatoduodenectomía. Cuando se sospecha adenocarcinoma invasivo en casos con NMPI, la pancreatectomía parcial es la mejor opción en vista de la alta tasa de recurrencia y la posibilidad de errores diagnósticos. No es recomendable realizar una pancreatectomía total sin un diagnóstico histológico.

**Neoplasias quísticas.** El incremento en el uso de TAC y ultrasonido abdominal ha incrementado los hallazgos incidentales de lesiones quísticas asintomáticas.<sup>15</sup> La TAC y el USE son excelentes herramientas para diagnóstico y caracterización de las lesiones. Es de gran importancia diferenciar las neoplasias quísticas con los pseudoquistes, ya que el error en el diagnóstico genera un tratamiento inadecuado y pone en riesgo la posibilidad de resección y aumenta el riesgo de progresión a enfermedad maligna. Usualmente un pseudoquiste se presenta posterior a un episodio de pancreatitis aguda o trauma abdominal. Las neoplasias quísticas son más frecuentes en mujeres. En ocasiones un pseudoquiste puede presentarse en pacientes sin los antecedentes descritos arriba. La determinación de amilasa y marcadores tumorales como ACE, entre otros, mediante punción guiada con USE de la lesión son útiles para el diagnóstico. Un pseudoquiste puede descartarse documentando la presencia de epitelio. Las neoplasias quísticas no se descartan ante la ausencia de epitelio. Finalmente, si existe duda considerable sobre la naturaleza de la lesión quística, es preferible equivocarse resecando un pseudoquiste que dejar una neoplasia quística con potencial maligno en observación o con drenaje interno.

## REFERENCIAS

1. Golkar L, Salabat M, Ding X, et al. Apigenin inhibits pancreatic cancer cell proliferation via down-regulation of the GLUT-1 glucose transporter. 4th Annual Meeting SSAT May 20-24; 2006, p.161.
2. Hashimoto Y, Hiyama E, Murakami Y, et al. Diagnostic relevance of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) expression detected by immunohistochemistry in pancreatic tumors. 4th Annual Meeting SSAT May 20-24; 2006, p. 163.
3. D'Alessio M, Parra I, Potter DM, et al. When is resectable pancreas cancer really resectable? 4th Annual Meeting SSAT May 20-24; 2006, p. 23.
4. Yovino S, Darwin P, Daly B, et al. Predicting unresectability in pancreatic cancer patients: The additive effects of CT scanning and endoscopic ultrasound. 4th Annual Meeting SSAT May 20-24; 2006, p. 293.
5. Bachmann J, Frohlich B, Dimitriu C, et al. Cachexia worsens the prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. 4th Annual Meeting SSAT May 20-24; 2006, p. 273.
6. Howard T, Krug J, Lillemoe K, et al. A R0 resection accomplished with minimal blood loss is the surgeons contribution to long-term survival in pancreatic cancer. 4th Annual Meeting SSAT May 20-24; 2006, p.125.
7. Cataldegirmen G, Yekebas E, Wolfram L, et al. Complications management due to catastrophic endoluminal bleeding alter major pancreatic surgery. 4th Annual Meeting SSAT May 20-24; 2006, p. 280.
8. Matheus AS, Montagnini AL, Jukemura J, et al. Risk factors for pancreatic fistula. Does it have a clinical application for early identification of patients with high risk to develop pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy? 4th Annual Meeting SSAT May 20-24; 2006, p. 292.
9. Winter J, Cameron JL, Yeo CL. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. Annual Meeting SSAT May 20-24; 2006, p. 90.
10. Matsumoto J, Traversa W. Exocrine function after the Whipple procedure as assessed by stool elastase. Annual Meeting SSAT May 20-24; 2006, p. 124.
11. Emick D, Riall T, Yeo CL, et al. Hospital readmission following pancreaticoduodenectomy. Annual Meeting SSAT May 20-24; 2006, p. 80.
12. Werner RP. Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology* 2005; 128: 1668-84.
13. Pedrazzoli SS, Pasquali C, Sperti C, et al. Enucleation of endocrine pancreatic tumors: 25-year experience. 4th Annual Meeting SSAT May 20-24; 2006, p. 300.
14. Corcos O, Sauvanet A, Couvelard A, et al. Is total pancreatectomy safe and reasonable? 4th Annual Meeting SSAT May 20-24; 2006, p. 282
15. Fernandez del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL. Incidental pancreatic cysts. Clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg* 2003; 138: 427-34.
16. Brugge WF, Lauwers GY, Shahani D, Fernandez del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Eng J Med* 2004; 351(12): 1218-25.
17. 2006 Annual Meeting American Hepato-Pancreato-Biliary Association. *HPB* 2006; 8: Suppl. 1.