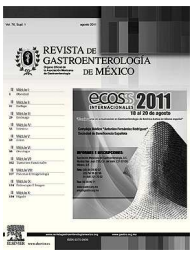
ELSEVIER

REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Páncreas e imagenología

Avances en enfermedades del páncreas

Carlos Chan-Núñez, Alejandro Ramírez-del Val

Departamento de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

■ Neoplasias quísticas del páncreas

Las neoplasias quísticas del páncreas (NQP) abarcan 10% a 15% de todas las masas quísticas de esta glándula.[1,2] Estos quistes se clasifican en cuatro variedades con un amplio rango de malignidad, desde un potencial maligno elevado como las neoplasias quísticas mucinosas (NQM) hasta las neoplasias papilares intraductales mucinosas (NPIM) o de potencial maligno nulo como los tumores quísticos serosos (TQS).[3] Alrededor de un 70% de estas lesiones se detecta de forma incidental.[3] Sin embargo, establecer un diagnóstico certero e instituir un tratamiento adecuado para los quistes pancreáticos son todavía un desafío.

■ Diagnóstico

Las técnicas de imagen disponibles en la actualidad para la evaluación de estas lesiones son la resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (TC) y el ultrasonido endoscópico (UE), el cual tiene como ventaja la posibilidad de combinar las imágenes obtenidas con el aspirado quístico de la lesión, de tal modo que es posible efectuar un análisis citológico y bioquímico de la muestra. Khashab y colaboradores compararon estas técnicas de imagen y concluyeron que el UE con aspiración del contenido quístico tiene una mayor capacidad de clasificar correctamente a los quistes como verdaderas neoplasias que el resto de las técnicas de imagen (87% del UE *vs* 56% del TC *vs* 50% de la RM).[4]

■ Tratamiento quirúrgico

El tratamiento para los quistes pancreáticos con potencial maligno es la resección quirúrgica. Sin embargo, el manejo del tumor quístico seroso aún es controversial. Para esclarecer esto, Malleo y colaboradores condujeron un estudio con una cohorte de 123 pacientes, en el cual se estableció que el crecimiento tumoral depende de la naturaleza macroquística y el antecedente patológico de tumores previos, el cual parece ser relevante después del tercer año del diagnóstico. Por esto, en pacientes asintomáticos es recomendable mantener una actitud expectante, mientras que en caso de síntomas o de un crecimiento del quiste igual o mayor de 1 cm por año en lesiones mayores de 4 cm, está indicada una resección quirúrgica.[5] Aguilar-Saavedra y colaboradores llegaron a la misma conclusión tras analizar de forma retrospectiva a 800 pacientes con tumores quísticos serosos.[6]

La técnica quirúrgica de resección pancreática más utilizada para las NQP es la pancreatectomía distal. Esto hace referencia al predomino de las neoplasias quísticas mucinosas, las cuales se ubican con mayor frecuencia en el cuerpo y cola de la glándula (75%) y representan entre el 44% y el 49% de todas las lesiones quísticas del páncreas.[7,8] De las distintas variantes de esta técnica quirúrgica, la pancreatectomía distal con preservación del bazo y de sus vasos sanguíneos ha mostrado tener mejores resultados posquirúrgicos que las técnicas con ligadura de vasos esplénicos y esplenectomía, con una menor incidencia de fístulas pancreáticas,

Correspondencia: Departamento de Cirugía General. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga 15, Tlalpan. C.P. 14000, México D.F. Tel. 5487 0900, Ext.: 2133. ***Correo electrónico:*** carchan@prodigy.net.mx

0375-0906/$ - see front matter © 2011 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Elsevier México. Todos los derechos reservados.

una menor pérdida de sangre transoperatoria, una estancia hospitalaria más corta y una morbilidad global disminuida.[9]

Pronóstico

A diferencia de la NQM, la neoplasia papilar intraductal mucinosa (NPIM) presenta una pobre delimitación tumoral, en particular cuando compromete al conducto pancreático principal, por lo que alrededor del 35% al 45% de los pacientes muestra una lesión invasiva al momento del diagnóstico.[10] Estas lesiones invasivas tienen una relación significativa con la presencia de componentes sólidos ($p < 0.0001$) y con una peor supervivencia a largo plazo ($p = 0.004$).[11] Aun así, la recurrencia informada en las publicaciones, posterior a la resección tumoral con márgenes negativos, es de sólo un 2%. Sin embargo, el tiempo medio de seguimiento, con lo que se llegó a esta conclusión, fue tan sólo de 26 a 53 meses. Por ello, Moriya y colaboradores se dieron a la tarea de analizar una base de datos de 203 pacientes con resección pancreática en la cual encontraron una recidiva tumoral del 8%. Este incremento de la incidencia se atribuyó a un mayor tiempo de seguimiento, por lo que se espera que conforme se incremente el tiempo de seguimiento también lo haga la incidencia de recurrencias.[12]

Adenocarcinoma pancreático

El cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte relacionada con cáncer en Estados Unidos;[13] su diagnóstico implica un pronóstico ominoso, ya que se espera que alrededor del 90% de los pacientes muera dentro del primer año posterior al diagnóstico (menos del 5% sobrevive por más de cinco años).[14,15] Contribuyen a su desarrollo factores genéticos, demográficos y ambientales. De éstos, la obesidad es ampliamente aceptada como un factor de riesgo para desarrollar y acelerar el crecimiento del cáncer pancreático. No obstante, los mecanismos debajo de esta relación se comprenden poco. Se ha conjeturado que las adipocinas, como la adiponectina y la leptina, tienen una influencia directa sobre el crecimiento tumoral.[16]

De forma semejante, Petzel y colaboradores confirmaron que los valores elevados de tejido adiposo subcutáneo (TAS) y tejido adiposo visceral (TAV), independientemente del índice de masa corporal (IMC), modifican de forma negativa la supervivencia global de los pacientes con cáncer pancreático, lo cual sugiere que la distribución de grasa puede ser un factor de mal pronóstico independiente del IMC del paciente.[17] Asimismo, investigadores de la Universidad de Indiana notificaron una correlación positiva entre el sobrepeso/obesidad y el tamaño de la lesión tumoral, sin evidencia alguna de que una dieta alta en grasas pudiera influir en el crecimiento de las células pancreáticas tumorales.[18] Asimismo, la morbilidad posoperatoria es mayor en pacientes obsesos, por lo que una pérdida mayor del 10% del peso corporal antes de la operación mejora los resultados posoperatorios (RM 0.62; 95% IC, 0.45-0.87).[19]

Tratamiento quirúrgico

La resección quirúrgica se considera la única terapia potencialmente curativa; la pancreatoduodenectomía clásica (PD) es la técnica quirúrgica de elección para tumores en la cabeza pancreática. Aun así, la pancreatoduodenectomía laparoscópica (PDLP) como alternativa quirúrgica ha mostrado ser segura y factible, sin mostrar diferencias significativas en cuanto al tiempo quirúrgico, desempeño de la disección vascular, resección R0 y número de nódulos linfáticos resecados. Se ha encontrado tan sólo una diferencia estadística en favor de la PDLP en la cantidad de sangrado transoperatorio ($p < 0.001$) y el tiempo de estancia hospitalaria (6 *vs* 10 días). La media de seguimiento para estos pacientes fue de 6.7 meses y se registró una probabilidad de recurrencia anual del 38% para el grupo de PDLP y del 32% para el grupo de la PD; este resultado no es estadísticamente significativo ($p = 0.31$). De esta manera, se concluye que la PDLP ofrece equivalencia oncológica a corto plazo en comparación con la PD clásica.[20] Resultados similares a los previos se han observado cuando se compara la pancreatectomía distal abierta, técnica de elección para tumores en cuerpo/cola, con la pancreatectomía distal laparoscópica (sólo se ha identificado una tendencia a la mejoría del sangrado transoperatorio y en el tiempo de estancia hospitalaria, sin diferencia estadísticamente significativa[21]). En contraste, los resultados posoperatorios son mejores en pacientes que requieren una pancreatectomía distal que en quienes necesitan una pancreatoduodenectomía, con referencia a un menor tiempo de estancia hospitalaria, una tasa menor de nódulos linfáticos positivos, un menor riesgo de invasión vascular y una mayor tendencia a la resección R0.[22]

Complicaciones

La complicación posquirúrgica de mayor relevancia posterior a una pancreatoduodenectomía es la presencia de una fístula pancreática (FP), la cual varía en gravedad e incidencia; es la FP de grado C la que se presenta con menor incidencia, pero con una mayor gravedad clínica. Esto se comprobó mediante un meta-análisis de 14 artículos indexados en los que se informó una incidencia del 16% respecto de los grados A y B, además de vincularse con la necesidad de una reintervención quirúrgica en la mitad de los pacientes y de presentar una mortalidad hasta del 32%.[23] Debido a esta elevada tasa de mortalidad, se han valorado diversos factores predictores de gravedad e incidencia de las FP; se ha encontrado que el género masculino, un perímetro abdominal mayor de 90 cm, una área de grasa visceral (AGV) mayor de 84 cm^2 y un área de grasa global (AGG) mayor de 240 cm^2 (medidos por TC), junto con una relación AGV/AGG > 1 y datos sugestivos de esteatosis hepática, confieren un riesgo elevado de presentar una FP de grados B y C. Por lo tanto, el uso de una TC de forma preoperatoria puede ayudar a predecir el riesgo de FP y poder iniciar medidas preventivas.[24]

Diversos abordajes, médicos o quirúrgicos, se han empleado con el intento de reducir la incidencia de la fístula pancreática. De éstos, el uso de *stents* o endoprótesis transanastomóticas ha sido una de las técnicas aceptadas. Sin embargo, un estudio realizado en la Clínica Mayo comprobó que el empleo de estos *stents* no disminuye la frecuencia ni la gravedad de las fístulas pancreáticas posoperatorias.[25]

Factores pronósticos

Al analizar de forma retrospectiva una base de datos de más de 10 000 pacientes con cáncer pancreático, se descubrió que el número total de nódulos linfáticos positivos contribuye en grado mínimo a la predicción de la supervivencia global. En cambio, una razón de nódulos linfáticos mayor de 0.2 se correlaciona sólidamente con la supervivencia global del paciente e incrementa el poder de la variable conforme aumenta el número de nódulos examinados.[26] Por otra parte, el peor factor pronóstico y la causa más frecuente de muerte en personas con cáncer de páncreas es la presencia de metástasis a órganos distantes. Aun así, la adquisición genética de la capacidad metastásica de las células tumorales ocurre en un periodo mínimo de 15 años, por lo que el pronóstico ominoso se debe a un diagnóstico tardío de la enfermedad.[27]

Terapia neoadyuvante

Se cree que la resistencia de las células carcinogénicas a la quimioterapia es una de las causas principales de la falla terapéutica, así como de la recurrencia del cáncer. Esto provocó que se desarrollara una vacuna contra las células tumorales pancreáticas que secretan el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), llamada GVAX pancreática, la cual dio lugar a que las células tumorales perdieran la capacidad de adherencia y crecimiento con una diferencia significativa ($p < 0.0001$) en comparación con los individuos que no recibieron la vacuna.[28]

La quimioterapia o quimiorradioterapia neoadyuvante, además de utilizarse para la selección de pacientes con potencial quirúrgico,[29] también se indica para aumentar el potencial de márgenes negativos de una resección pancreática, sobre todo en sujetos con una resecabilidad limítrofe del tumor. Esto lo confirmaron Kelly y colaboradores, quienes administraron quimiorradioterapia neoadyuvante a 39 pacientes y obtuvieron como resultado márgenes negativos en un 91% de los casos.[30]

Paliación

En pacientes con tumores pancreáticos no resecables se opta por instituir un tratamiento médico-quirúrgico paliativo. Dentro de éste se ha empleado de manera regular el *bypass* gástrico en enfermos con diagnóstico de metástasis durante la operación. Cabe mencionar que, si bien los resultados son efectivos, la morbilidad es significativa y la supervivencia posquirúrgica es en extremo corta.[31]

Referencias

1. Horvath KD, Chabot JA. An aggressive resectional approach to cystic neoplasms of the pancreas. Am J Surg 1999; 178: 269 – 274.
2. Verbesey JE, Munson JL. Pancreatic cystic neoplasms. Surg Clin N Am 2010; 90: 411-425.
3. Megibow AJ, Lombardo FP, Guiarise A, et al. Cystic masses: cross-sectional imaging observations and serial follow-up. Abdom Imaging 2001; 26:640–647.
4. Khashab M, Lennon AM, Tignor A, et al. Should we do EUS/GNA on patients with pancreatic cysts? The incremental benefit of EUS over CT/MRI for prediction of cystic neoplasms. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Mo 1348.

5. Malleo G, Partelli S, Crippa S, et al. Serous cystadenomas of the pancreas: study of potential factors influencing tumor growth. Sesión oral presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Sesión 3:56.
6. Aguilar-Saavedra JR, Lentz G, Chalikonda S, et al. Serous cystic neoplasmsis size an indication for surgery? Sesión de carteles presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Poster 23:106.
7. Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic tumors of the pancreas. Surg Clin North Am 1995; 75: 1001–1016.
8. Gourgiotis S, Germanos S, Ridolfini MP. Presentation and management of pancreatic cystic neoplasms. J Clin Gastroenterol 2007; 41: 599-608.
9. Beane JD, Pitt HA, Nakeeb A, et al. Splenic preserving distal pancreatectomy: does vessel preservation matter. Sesión oral presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Sesión 4:61.
10. Adsay NV. The ''new kid on the block'': intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: current concepts and controversies. Surgery 2003; 133: 459–463.
11. Vnekar K, Reddy S, Olino K, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) < 3 cm, on imaging: clinicopathological characteristics and the importance of solid components. Sesión de carteles presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Poster 4:85.
12. Moriya T, Traverso LW. Fate of the pancreatic remnant after resection for intraductal papillary mucinous neoplasm. Sesión oral presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Sesión 1:36.
13. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: http://globocan.iarc.fr
14. Loos M, Kleeff J, Friess H, et al. Surgical treatment of pancreatic cancer. Ann N Y Acad Sci 2008; 1138: 169-180.
15. Chari ST. Detecting early pancreatic cancer: problems and prospects. Semin Oncol 2007; 34: 284-294.
16. Ziegler KM, White PB, Wang S, et al. Adiponectin, but not leptin alters proliferation of murine pancreatic cancer. Sesión de carteles presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Poster 19:102.
17. Petzel MQB, Sarkar S, Xiao L, et al. Abdominal fat distribution influences survival following pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). Sesión oral presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Sesión 1:39.
18. White PB, Ziegler KM, Swartz-Basile DA, et al. Accelerated pancreatic cancer growth: high fat diet or obesity? Sesión de carteles presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Poster 7:88.
19. Greenblatt DY, Wan Y, Winslow ER, et al. Body mass index is associated with morbidity after pancreatic resection: results from the ACS-NSQIP. Sesión oral presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Sesión 3:57.
20. Kendrick ML, Farnell MB, Reid-Lombardo KM, et al. Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: assessment of the adequacy of oncologic resection. Sesión oral presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Sesión 1:37.
21. Magge DR, Choudry HA, Stell J, et al. Oncologic outcomes following minimally-invasive distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: matched comparison with open resection. Sesión de carteles presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Poster 22:105.
22. Venkat R, Olino K, Reddy S, et al. Distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: clinicopathologic characteristic and long term survival. Sesión de carteles presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Poster 17:98.
23. Denbo JW, Orr WS, Behrman SW, et al. Toward defining the grade C pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: incidence, risk factors, management and outcome. Sesión de carteles presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Poster 9: 90.
24. Gaujoux S, Tranchart H, Rebours V, et al. Preoperative CT scan can predict incidence and severity of pancreatic fistula after pancreaticouduodenectomy. Sesión oral presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Sesión 3:58.
25. Moriya T, Clark C, Kirihara Y, et al. Does stenting decrease the rate of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Sesión de carteles presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Poster 29:112.
26. Valsangkar NP, Bush DM, Michaelson JS, et al. Predicting survival in pancreatic cancer: a comparison of lymph node ratio with number of metastatic nodes. Sesión oral presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Sesión 1:41.
27. Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. Sesión oral presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Sesión 5:65.
28. Zheng L, Edil BH, Leubner AE, et al. Neoadjuvant vaccine-based immunotherapy inhibits tumor initiation of pancreatic cancer stem cells. Sesión oral presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Sesión 2:43.
29. Tzeng CD, Fleming JB, Wolff RA, et al. Clinical predictors of failure to undergo pancreatectomy following neoadjuvant therapy in patients with potentially resectable pancreatic cancer. Sesión oral presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Sesión 6:74.
30. Kelly T, Wood C, Evans D, et al. Pathologic response rates in patients receiving neoadjuvant chemoradiation for resectable/borderline resectable pancreatic cancer. Sesión de carteles presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Poster 10:91.
31. Kneuertz PJ, Cunningham SC, Torrez S, et al. Trends in the palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: lessons learned from a large, single institution experience. Sesión de carteles presentada en Pancreas Club, Inc 2011; mayo 6-7; Chicago, IL. Poster 23:108.