



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## ONCOLOGÍA

# Neoplasias pancreáticas: avances

## *Pancreatic tumors: an update*

C. Chan<sup>a\*</sup>, O. Santes<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Adscrito al Servicio de Cirugía General y Clínica de Páncreas, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, SSA, México, D.F

<sup>b</sup> Médico Pasante del Servicio Social, Departamento de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, SSA, México, D.F

### Adenocarcinoma ductal de páncreas

El cáncer de páncreas (CP) es la cuarta causa de muerte relacionada con cáncer en Estados Unidos y representa una de las enfermedades gastrointestinales más desafiantes debido a que su mal pronóstico no ha cambiado en los últimos 30 años (supervivencia general < 5% a cinco años)<sup>1</sup>. Entre los factores de riesgo definitivos se encuentra el tabaquismo. Treviño et al. demostraron que la nicotina, a través de una vía de señalización dependiente de la tirosina cinasa Src, induce la expresión del inhibidor de diferenciación 1 (Id1), que promueve la proliferación tumoral y la quimiorresistencia de las células cancerígenas<sup>2</sup>.

Mediante la secuenciación del exoma del CP se descubrió que *PALB2* es uno de los genes causantes del cáncer pancreático familiar<sup>3</sup>. El gen *PALB2* puede utilizarse para proveer consejo genético, ya que se relaciona con el riesgo de cáncer de mama, ovario y páncreas. Asimismo, tiene implicaciones terapéuticas, dado que el CP con mutaciones en *PALB2* podría ser más sensible a los agentes de entrecruzamiento de ADN, como la mitomicina C<sup>4,5</sup>.

Los pacientes con cáncer pancreático se presentan a menudo con depresión. Boyd et al. registraron una prevalencia de depresión en pacientes con CP (n = 1,868) de 7.9%. Se observó que estos pacientes tuvieron menos probabilidades

de acudir con el cirujano u oncólogo, así como de someterse a resección quirúrgica, radiación y quimioterapia ( $p < 0.0001$ ). La depresión se vinculó con una disminución de la supervivencia, que parece estar mediada por una menor probabilidad de que los pacientes con depresión reciban un tratamiento apropiado; en consecuencia, el reconocimiento y tratamiento preciso de estos pacientes puede mejorar las tasas de tratamiento y su pronóstico<sup>6</sup>.

Los metabolitos de la vía de la kinurenina (triptófano, kinurenina y ácido kinurénico) participan en la fisiopatología de la depresión en el CP y se relacionan con un incremento de la carga tumoral, por lo que sus mediciones séricas podrían usarse tanto en la estadificación preoperatoria como en la evaluación del éxito de la intervención terapéutica<sup>7</sup>.

### Diagnóstico

Por lo regular se asume que el CP es una neoplasia de crecimiento extremadamente rápido y agresivo<sup>8</sup>. Sin embargo, existe una "ventana de oportunidad" de al menos 10 años para la detección de la enfermedad en una etapa potencialmente curativa y, como mínimo, transcurren cinco años más para la aparición de células tumorales con capacidad metastásica<sup>5,9</sup>.

\* Autor para correspondencia: Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan, México D. F., México. C.P. 14000. Teléfono: 5487 0900 ext. 2133/Fax: 5573 9321.

Correo electrónico: carchan@prodigy.net.mx (C. Chan).

Un blanco potencial para el escrutinio de CP incluye la detección de la proteína u oncogén *KRAS2* en sangre o heces<sup>10</sup>. Las mutaciones en *KRAS2* son muy específicas para los cánceres pancreático, colorrectal y pulmonar, y es posible excluir a los dos últimos mediante métodos diagnósticos disponibles en la actualidad<sup>11,12</sup>. Dado que las mutaciones de *KRAS2* son un suceso temprano en la carcinogénesis pancreática<sup>13</sup>, una prueba positiva podría significar que el sujeto requiere la evaluación adicional mediante ultrasonido endoscópico; sin embargo, se corre el riesgo de sobrediagnosticar y tratar de forma excesiva las lesiones precursoras de CP<sup>14</sup>, sobre todo porque la resección quirúrgica, con sus morbilidades concomitantes, es la única terapia potencialmente curativa hasta el momento.

hENT1 es el principal transportador encargado de la incorporación de la gemcitabina a las células y su expresión se ha relacionado con un mejor pronóstico de los pacientes que reciben tratamiento adyuvante con gemcitabina, lo cual sugiere que hENT1 es un factor predictivo de la respuesta a dicho agente. En fecha reciente se evidenció que la expresión intratumoral de hENT1 en biopsias por aspiración con aguja fina guiadas mediante ultrasonido endoscópico es una potencial herramienta para predecir el resultado de la quimiorradioterapia neoadyuvante con gemcitabina<sup>15</sup>.

Se ha comunicado que HuR, una proteína de unión al RNA, influye de manera crítica en la respuesta a la gemcitabina al favorecer la expresión de la cinasa de desoxicitidina dCK (enzima metabolizante del profármaco). Por el contrario, la terapia con radiación disocia a HuR de sus moléculas blanco, incluida dCK mRNA. Con base en esto se ha demostrado que el tratamiento con gemcitabina antes de la radiación incrementa su eficacia<sup>16</sup>.

### Tratamiento quirúrgico

Se ha comprobado que la pancreatoduodenectomía es un procedimiento quirúrgico seguro, con una baja mortalidad (< 5%) y tasas de morbilidad aceptables ( $\approx$  40%)<sup>17</sup> cuando la realizan cirujanos con experiencia en centros de alto volumen<sup>18,19</sup>. La edad avanzada, la pérdida sanguínea excesiva y un tiempo quirúrgico prolongado son predictores de baja calidad del procedimiento<sup>20, 21</sup>.

En un estudio de 1,000 pancreatoduodenectomías consecutivas en pacientes con CP se demostró que la ampliación de las resecciones para lograr márgenes negativos (R1àR0), con base en el análisis intraoperatorio de cortes congelados, confiere una supervivencia equivalente a la obtenida en resecciones R0 (mediana de supervivencia: 23 vs 20 meses,  $p = 0.59$ ) y superior a las resecciones R1 (mediana de supervivencia: 23 vs 14 meses,  $p = 0.002$ ), razón por la cual ésta debe ser una práctica estándar en las pancreatoduodenectomías por CP<sup>22</sup>.

Además del beneficio en la supervivencia que la resección quirúrgica provee, se ha demostrado que la pancreatoduodenectomía tiene un efecto favorable en la calidad de vida de los pacientes sometidos a ésta<sup>23</sup>. Sin embargo, el miedo a la recurrencia del cáncer es un fenómeno generalizado en los pacientes tras la resección de una neoplasia pancreática sin importar el diagnóstico histopatológico, la gravedad de la enfermedad o el tiempo transcurrido desde la resección. Este miedo se vincula con ansiedad, depresión

y menor calidad de vida, por lo que representa un objetivo terapéutico crítico<sup>24</sup>.

### Tratamiento adyuvante

Se ha dilucidado que la mutación *KRASG12D* en el tumor resecado se relaciona con una supervivencia a tres años menor (40%), en comparación con los tumores con mutación *KRAS* no específica para G12D (68%) y con los tumores sin mutación *KRAS* (73%) ( $p < 0.05$ ). El genotipo G12D podría utilizarse para estratificar a los pacientes con alto riesgo de recurrencia y pobre pronóstico, que pueden beneficiarse de la terapia adyuvante<sup>25</sup>.

### Tratamiento de la enfermedad local avanzada

Los resultados obtenidos por Faisal et al. apoyan el tratamiento de estos pacientes con al menos tres ciclos iniciales de quimioterapia, seguidos de consolidación con radioterapia. La combinación óptima de los regímenes quimioterapéuticos aún no se ha establecido<sup>26</sup>.

### Tratamiento de la enfermedad sistémica avanzada

El folfirinóx es la opción de primera línea en pacientes con CP metastásico < 76 años, con buen estado funcional, sin isquemia cardíaca y cifras de bilirrubina cercanas a la normalidad. Prolonga la mediana de supervivencia de 6.8 meses a 11.1 meses (HR = 0.57; IC 95%, 0.45-0.73;  $p < 0.001$ ) y la mediana de supervivencia libre de enfermedad de 3.3 meses a 6.4 meses (HR = 0.47, IC 95%, 0.37-0.59;  $p < 0.001$ ) respecto del grupo de gemcitabina. Aunque se presentan episodios adversos más frecuentes y graves en el grupo con folfirinóx, el deterioro de la calidad de vida se produce en fase más tardía que en el grupo con gemcitabina<sup>27</sup>.

### Pronóstico

Thomas et al. demostraron que el programa personalizado de xenoinjertos derivados de pacientes con CP sometidos a resección curativa puede emplearse eficazmente para predecir la supervivencia libre de recurrencia y la supervivencia general de estos sujetos. Este modelo podría utilizarse para guiar la vigilancia e individualizar el tratamiento con base en el estado del xenoinjerto correspondiente a cada paciente<sup>28</sup>.

### Neoplasias quísticas

La prevalencia exacta de las neoplasias quísticas del páncreas se desconoce, pero se ha calculado desde 0.21% hasta 24.3% de acuerdo con el método diagnóstico empleado<sup>29,30</sup>. Las NQP representan cerca del 10% de las lesiones quísticas pancreáticas y alrededor del 5% de todas las neoplasias malignas de la glándula. En general, el 40% de las neoplasias quísticas del páncreas posee capacidad de transformación maligna<sup>31</sup>, con un amplio rango de variación, desde el potencial maligno elevado de las neoplasias quísticas mucinosas (NQM) y las neoplasias papilares mucinosas intraductales (NMPI), hasta un potencial maligno virtualmente nulo de las neoplasias quísticas serosas (NQS).

## Diagnóstico

El ultrasonido endoscópico con aspiración de contenido quístico tiene la mayor capacidad para clasificar a las neoplasias quísticas y diferenciarlas de otras lesiones (UE = 87% vs TC = 56% vs RM = 50%)<sup>32</sup>. La mutación de *KRAS* en el líquido quístico es altamente específica (96%) de neoplasias mucinosas. El hallazgo de un gran número de mutaciones de alta amplitud en el DNA del líquido quístico y las mutaciones en secuencias específicas son indicadores de malignidad. La mutación de alta amplitud de *KRAS* seguida de la pérdida alélica fue el marcador más específico de malignidad<sup>33</sup>. La concentración de interleucina 1 $\beta$  es más alta en NMPI malignas que en las benignas<sup>34</sup>.

## Tratamiento quirúrgico

En general, el tratamiento de los quistes pancreáticos con potencial maligno es la resección quirúrgica. El manejo de la neoplasia serosa quística aún es controversial; en pacientes asintomáticos es recomendable mantener una actitud expectante y de vigilancia, mientras que en aquellas neoplasias que ocasionan síntomas > 4 cm o con crecimiento progresivo (> 1 cm por año), así como en los casos de incertidumbre en el diagnóstico, está indicada la resección quirúrgica<sup>35,36</sup>.

## Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:212-36.
- Treviño JG, Steven JH, Behrns KE, et al. Inhibitor of differentiation-1 (Id1) expression in pancreatic adenocarcinoma exhibits significant translational implications. Sesión oral presentada en The Pancreas Club, Inc. 2012; mayo 18-19; San Diego, CA. S012.
- Jones S, Hruban RH, Kamiyama M, et al. Exomic sequencing identifies *PALB2* as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science.* 2009;324(5924):217.
- Villarroel MC, Rajeshkumar NV, Garrido-Laguna I, et al. Personalizing cancer treatment in the age of global genomic analyses: *PALB2* gene mutations and the response to DNA damaging agents in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther.* 2011;10:3-8.
- Wolfgang CL, Edil BH, Ahuja N, et al. Clinical implications of the sequencing of the exomes of all of the most common types of pancreatic neoplasms. Sesión oral presentada en The Pancreas Club, Inc. 2012; mayo 18-19; San Diego, CA. S010.
- Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Sheffield KM, et al. The effect of depression on diagnosis, treatment, and survival in pancreatic cancer. Sesión oral y póster presentados en The Pancreas Club, Inc. 2012; mayo 18-19; San Diego, CA. S008/P019.
- Botwinick IC, Pursell L, Yu G, et al. A biological basis for depression in pancreatic cancer. Sesión oral y póster presentados en The Pancreas Club, Inc. 2012; mayo 18-19; San Diego, CA. S007/P011.
- Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7:163-72.
- Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature.* 2010;467(7319):1114-17.
- Wang Q, Chaerkady R, Wu J, et al. Mutant proteins as cancer-specific biomarkers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:2444-49.
- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395-409.
- Philip AK, Lubner MG, Harms B. Computed tomographic colonography. *Surg Clin North Am.* 2011;91:127-39.
- Kanda M, Matthaei H, Wu J, et al. Presence of somatic mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology.* 2012;142:730-9.
- Greenhalf W, Grocock C, Harcus M, et al. Screening of high-risk families for pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2009;9:215-22.
- Murata Y, Isaji S, Kishiwada M, et al. Prognosis significance of human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1) expression in pancreatic cancer patients treated with gemcitabine based chemoradiotherapy and availability of endoscopic ultrasonography guided fine needle biopsy samples. Sesión oral presentada en The Pancreas Club, Inc. 2012; mayo 18-19; San Diego, CA. S003.
- Pineda DM, Abdelmohsen K, Fong Z, et al. Rethinking gemcitabine and radiation therapy for pancreatic cancer: Timing does matter. Sesión oral presentada en The Pancreas Club, Inc. 2012; mayo 18-19; San Diego, CA. S022.
- Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1199-210.
- Schmidt CM, Turrini O, Parikh P, et al. Effect of hospital volume, surgeon experience, and surgeon volume on patient outcomes after pancreaticoduodenectomy: a single-institution experience. *Arch Surg.* 2010;145:634-40.
- Chan C, Franssen B, Rubio A, et al. Pancreaticoduodenectomy in a Latin American country: the transition to a high-volume center. *J Gastrointest Sur.* 2008;12:527-33.
- Ball CG, Pitt HA, Kilbane ME, et al. Peri-operative blood transfusion and operative time are quality indicators for pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2010;12:465-71.
- Sherman K, Bentrem D, Prinz RA, et al. Defining quality for pancreaticoduodenectomy: Severe adverse postoperative outcomes including those requiring multiple readmissions within 90-days, prolonged overall lengths of stay or multiple invasive interventions are predictable. Sesión oral y póster presentados en The Pancreas Club, Inc. 2012; mayo 18-19; San Diego, CA. S043/P076.
- Rezaee N, Poultsides GA, Hruban RH, et al. Achieving an R0 margin by intraoperative frozen section analysis during pancreaticoduodenectomy has a beneficial impact on survival. Sesión oral y póster presentados en The Pancreas Club, Inc. 2012; mayo 18-19; San Diego, CA. S047/P088.
- Chan C, Franssen B, Domínguez I, et al. Impact on quality of life after pancreaticoduodenectomy: a prospective study comparing preoperative and postoperative scores. *J Gastrointest Surg.* 2012; DOI 10.1007/s11605-012-1898-2.
- Petzelt M, Parker N, Valentine AD, et al. Fear of recurrence and quality of life among survivors of pancreatic and periampullary neoplasms. Sesión oral y póster presentados en The Pancreas Club, Inc. 2012; mayo 18-19; San Diego, CA. S009/P030.
- Valsangkar NP, Ingkakul T, Correa-Gallego C, et al. The prognostic implication of *KRAS* mutation in ampullary adenocarcinoma: only the *KRASG12D* genotype predicts poor survival. Sesión oral presentada en The Pancreas Club, Inc. 2012; mayo 18-19; San Diego, CA. S001.

26. Faisal F, Olino K, Blackford A, et al. Induction chemotherapy followed by radiation therapy is associated with better survival for patients with locally advanced pancreatic cancer. Sesión oral presentada en The Pancreas Club, Inc. 2012; mayo 18-19; San Diego, CA. S050.
27. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817-25.
28. Thomas MR, Truty MJ, Kim MB, et al. Correlation of a personalized patient-derived pancreatic adenocarcinoma xenograft program to patient outcomes after curative resection. Sesión oral presentada en The Pancreas Club, Inc. 2012; mayo 18-19; San Diego, CA. S023.
29. Ikeda M, Sato T, Morozumi A, et al. Morphologic changes in the pancreas detected by screening ultrasonography in a mass survey, with special reference to main duct dilatation, cyst formation, and calcification. *Pancreas*. 1994;9:508-12.
30. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, et al. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol*. 1995;18(3):197-206; Visser BC, Muthusamy VR, Yeh BM, Coakley FV, Way LW. Diagnostic evaluation of cystic pancreatic lesions. *HPB (Oxford)*. 2008;10:63-9.
31. Visser BC, Muthusamy VR, Yeh BM, et al. Diagnostic evaluation of cystic pancreatic lesions. *HPB (Oxford)*. 2008;10:63-9.
32. 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. Mo1348.
33. Khalid A, Zahid M, Finkelstein SD, et al. Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:1095-102.
34. Maker AV, Katabi N, Qin L-X, et al. Cyst fluid interleukin-1beta (IL1beta) levels predict the risk of carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Clin Cancer Res*. 2011;17:1502-8.
35. Kimura W, Moriya T, Hanada K, et al. Multicenter study of serous cystic neoplasm of the Japan pancreas society. *Pancreas*. 2012;41:380-7.
36. Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG. Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part I: serous cystic neoplasms. *Surg Oncol*. 2011;20:e84-92.