



Tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas

Eduardo Pérez Torres,* Heriberto Rodea Rosas,**
Roberto Pérez García,** Juan Miguel Abdo Francis*

RESUMEN

El adenocarcinoma de la glándula pancreática es una patología importante, ya que se encuentra dentro de las primeras cinco causas de mortalidad por cáncer del tubo digestivo. El procedimiento clásico de Whipple y las variantes realizadas por Traverso-Longmire, para la neoplasia de la cabeza del páncreas, localización más frecuente, y las mejoras en los medios de atención médica han hecho que la estadística de supervivencia mejore y llegue hasta un 20-30% a cinco años; y con una mortalidad quirúrgica del 3-5%. El tratamiento quirúrgico paliativo está indicado para tratar la ictericia obstructiva y, en su caso, la obstrucción duodenal. Se realiza una revisión bibliográfica sobre el tema, por la importancia de la patología.

Palabras clave: Cáncer de páncreas, Whipple, Traverso-Longmire.

ABSTRACT

We made a bibliographic revision of the surgical treatment of pancreatic cancer. Pancreatic head adenocarcinoma represents 80% of this disease. Whipple. Traverso- Longmire procedures are indicated. These procedures have a 3-5% mortality, with a 20-30% survival at five years. A surgical palliation procedure is indicated in patients with jaundice, and gastric bypass in case of duodenal obstruction.

Key words: Pancreatic adenocarcinoma, Whipple, Traverso-Longmire.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es una neoplasia maligna de gran importancia por su incidencia y su elevada mortalidad. A nivel mundial es la decimotercera malignidad más frecuente y la quinta causa de muerte por cáncer.¹ En el tubo digestivo es la tercera causa de malignidad y la quinta en mortalidad por cáncer.^{1,2} Su mortalidad llega a igualar el número de casos nuevos (30,000 nuevos casos y 29,000 muertes al año),¹ por este motivo se considera un tumor muy agresivo. En México, en el año 2000 se presentaron 393 casos por 100,000 habitantes, lo que

corresponde al 0.4% del total de tumores malignos registrados; 215 del sexo femenino, 0.4% de los tumores malignos en este sexo y 178 del masculino, 0.6% de los tumores malignos en hombres.³ El incremento de esta neoplasia se aprecia más en los pacientes geriátricos.⁴⁻⁶ La elevada mortalidad se debe a que no se logra diagnosticar en etapas iniciales cuando existe posibilidad curativa.¹ Se considera que la supervivencia general a cinco años es menor a 5%.¹ En la actualidad, la tomografía computada (TC) y/o helicoidal, la colangiografía endoscópica y el ultrasonido endoscópico ofrecen la mejor alternativa para realizar el diagnóstico y conocer la etapa clínica,⁷ y aumentan la sensibilidad a los métodos como la obtención de muestras para estudio histopatológico, ya sea mediante punción guiada por tomografía computada o quirúrgicamente, citología y cepillado endoscópico, laparoscopia y laparotomía. Durante las últimas décadas, se han presen-

* Servicio Gastroenterología. Hospital General de México (HGM).

** División de Cirugía. Hospital Juárez de México. Secretaría de Salud.

*** Servicio de Urgencias Médico-Quirúrgicas. HGM.

tado cambios muy importantes. Hoy se tiene un mejor control del diagnóstico y estadiaje, cuando se detecta oportunamente. La operación de Whipple o pancreatoduodenectomía, así como su modificación de Traverso y Longmire, se puede realizar con una mortalidad menor al 5% en centros con experiencia; por otro lado, el importante papel de la quimioterapia y radioterapia adyuvantes ofrecen en el futuro mejoras en la supervivencia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El cáncer de páncreas es actualmente uno de los tumores mejor estudiados desde el punto de vista molecular y se conocen en forma bastante precisa muchos de los eventos moleculares que se presentan en el epitelio ductal normal hacia su transformación a hiperplasia, displasia y carcinoma *in situ* e invasivo.

Las lesiones precursoras se denominan “neoplasias pancreáticas intraepiteliales” (PanIN). Éstas se presentan dentro del páncreas en forma paralela a la del carcinoma invasivo, así también se encuentran adyacentes a la neoplasia infiltrante. Se han demostrado alteraciones genéticas en las PanIN que son parecidas a la del carcinoma invasor. Estas alteraciones se observan en los siguientes genes:

K-RAS. Gen K-ras (cromosoma 12p) se encuentra activado y se detecta en el 80-90% de los pacientes con cáncer de páncreas.

P16. Gen p16 (cromosoma 9p). Es un gen supresor de tumores que se encuentra inactivado en esta neoplasia.

SMAD4. Es un gen supresor de tumor (cromosoma 18q) que se ve inactivado en el 55% de los pacientes con cáncer pancreático. Su función normal es suprimir el crecimiento celular y favorecer la apoptosis.

P53. Existe inactivación del gen supresor de tumor p53 (cromosoma 17p). Su actividad es el control del ciclo celular como inductor de muerte celular.

Otros genes que se han estudiado son: **AKT2** (cromosoma 19q), gen **MYB** (6q), gen **AIB1** (cromosoma 20q), genes supresores de tumor **BRCA2** (cromosoma 13q), **LKB1/STK11** (cromosoma 19p), **MKK4** (cromosoma 17p), **RB1** (cromosoma 13q), los que se encuentran inactivados en menos del 10%.

El 90-95% de los tumores pancreáticos se desarrollan de la porción exocrina del páncreas (*Cuadro I*) como adenocarcinomas ductales; con incidencia pico en la séptima década de la vida y

en el 75–80% se encuentran localizados en la cabeza del páncreas,^{1,2} aunque pueden afectar en un 20% toda la glándula, características relacionadas con la compresión periampular o del colédoco como desencadenante de ictericia obstructiva. En el examen macroscópico, el carcinoma pancreático tiene un color entre gris y blanco amarillento. La lesión está mal delimitada, presenta márgenes infiltrativos y tiene una consistencia muy dura debido a la abundante reacción de tejido fibroso provocado por el tumor. En el examen histológico, el adenocarcinoma suele estar bien diferenciado y consta de estructuras de tipo ductal incrustadas en el interior de un estroma fibroso. Las glándulas neoplásicas están revestidas por células cuboides y/o columnares que a menudo producen mucina. El adenocarcinoma pancreático tiende a invadir el espacio perineural del páncreas, debido a su localización retroperitoneal, puede diseminarse a través del retroperitoneo y fijarse a los vasos. Los tumores también pueden invadir a las estructuras adyacentes, como el duodeno o el bazo, así como la linfa, vasos sanguíneos y ganglios linfáticos, tal como sucede con otros tumores epiteliales; el carcinoma pancreático puede diseminarse por vía hematógena a hígado, pulmones, glándulas suprarrenales, riñones, hueso, cerebro y piel. Hasta el 10% de los pacientes con adenocarcinoma pancreático experimentan fenómenos tromboembólicos, como embolia pulmonar, trombosis venosa y trombosis de la vena porta.^{8,9} El grado de invasión regional y linfática determina

Cuadro I. Clasificación histológica de tumores pancreáticos.

Tumores benignos
— Cistadenoma seroso
— Teratoma quístico
Tumores de malignidad intermedia
— Mucinoso
— Intraductal
— Papilar
— Neuroendocrino
Tumores malignos
— Adenocarcinoma ductal
— Carcinoma de células acinares
— Carcinoma adenoescamoso
— Carcinoma anaplásico
— Cistadenocarcinoma
— Pancreaticoblastoma
— Carcinoma de células pequeñas

Cuadro II. Estadificación del cáncer pancreático.**Tumor primario (T)**

Tx	Tumor primario de tamaño indeterminado
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor < 2 cm.
T2	Tumor > 2 cm confinado al páncreas
T3	Tumor con extensión local más allá del páncreas
T4	Tumor que involucra las arterias celíaca o mesentérica superior

Nódulos linfáticos (N)

Nx	Nódulos linfáticos regionales indeterminados
N0	Sin metástasis linfáticas regionales
N1	Metástasis en linfáticos regionales

Metástasis (M)

Mx	Presencia de metástasis indeterminada
M0	Sin metástasis distantes
M1	Metástasis distantes

Estadificación

IA	T1, N0, M0
IB	T2, N0, M0
IIA	T3, N0, M0
IIB	T1-3, N1, M0
III	T4, N0-1, M0
IV	T1-4, N0-1, M1

el estadio tumoral según la clasificación TNM de acuerdo al *cuadro II*.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RESECTIVO

La cirugía es la única forma curativa en pacientes con cáncer de páncreas. Desafortunadamente, sólo el 10-20% se encuentran en etapas tempranas con posibilidad de resección del tumor. Whipple y colaboradores crearon en 1935 la pancreatoduodenectomía en dos etapas;¹⁰ fue modificada constantemente hasta llegar al procedimiento estándar en una etapa en la década de los 60. El advenimiento de cirugías más radicales en los 70 mediante pancreatectomía total, resección de la vena porta y disección retroperitoneal extensa de ganglios linfáticos, produjo un aumento de morbilidad y mortalidad posoperatorias sin mejorar la calidad de vida. La técnica de Traverso y Longmire (1978) mediante pancreatoduodenectomía preservadora del píloro¹¹ es la técnica actual. En los años siguientes los métodos diagnósticos de mayor precisión, la mejor selección de pacientes potencialmente curables con cirugía, la experiencia quirúrgica creciente, la detección y tratamiento de complicaciones, han producido resultados más alentadores con

menor mortalidad perioperatoria, que en los 80 era del 20% hasta casi 0% en los años recientes.¹²⁻¹⁶ La supervivencia a cinco años aceptada en 5% ha mejorado a cifras superiores al 20%.^{14,15}

TÉCNICA QUIRÚRGICA

En general, la pancreatectomía parcial que incluye resección de la cabeza y el gancho del páncreas y sección a nivel del cuello pancreático se considera un procedimiento estándar. La resección de una parte del cuerpo pancreático para lograr bordes libres del tumor podría considerarse también intervención estándar. A diferencia de lo anterior, la pancreatectomía total con esplenectomía constituye un tratamiento más radical de un tumor confinado a la cabeza del páncreas, el gancho de la glándula o ambas cosas. El grado de resección gástrica puede ser también un factor para distinguir entre la intervención estándar y la radical; sin embargo, este factor tiene quizás menos importancia que el grado de resección pancreática, o que se efectúe resección radical de vasos o linfáticos. Quienes aconsejan la pancreatoduodenectomía preservadora del píloro, no efectúan de manera sistemática resección retroperitoneal extensa de los ganglios linfáticos o resección segmentaria de la vena porta. Por lo tanto, las variantes preservadoras del píloro del procedimiento de Whipple se consideran medidas terapéuticas estándar. De modo semejante, la inclusión de antrectomía que constituye el procedimiento clásico de Whipple, en ausencia de disección radical de ganglios linfáticos o resección vascular mayor, se considera también un procedimiento quirúrgico estándar. Por otra parte, quienes aconsejan las intervenciones quirúrgicas radicales suelen incluir a la antrectomía en un esfuerzo por lograr una eliminación más extensa de los ganglios linfáticos.

La pancreatoduodenectomía estándar consiste en resección de ganglios linfáticos relacionados de manera íntima con la cabeza del páncreas, lo mismo que los que se encuentran a lo largo del lado externo de la parte distal del colédoco; sin embargo, la resección estándar no suele incluir una disección extensa de los ganglios linfáticos, que denude a las arterias hepáticas y a la vena porta a nivel del hilio hepático, el tronco celíaco, la arteria mesentérica superior o de ambos vasos para extirpar el tumor. Por otra parte, la pancreatectomía radical o regional extensa de Fortner incluye pancreatectomía total con un margen de tejido peripancreático sano en bloque, resección de la vena porta, tronco celíaco y arteria mesentérica

superior junto con los ganglios linfáticos adyacentes y restitución de la circulación mediante colocación de injertos y, finalmente, gastrectomía subtotal.¹⁷

La reconstrucción de la pancreatoyeyunostomía se puede efectuar mediante anastomosis término-terminal de sumersión, anastomosis término-lateral incorporando el páncreas en el yeyuno o anastomosis término-lateral con sutura del conducto pancreático al yeyuno; anastomosis bilio-digestiva término-lateral y gastroyeyunostomía término-lateral o latero-lateral si se efectuó antrectomía; en cambio, si se realizó un procedimiento de preservación pilórica se reconstruye mediante duodenoyeyunostomía término-lateral. En la reconstrucción de una pancreatectomía total, que suele incluir también el antro gástrico, el procedimiento más apropiado es realizar una "Y" de Roux u omega de Braun.

MORTALIDAD

Aunque la mortalidad de la pancreatoduodenectomía ha disminuido en los últimos años, aún sigue siendo alta en la mayoría de los centros hospitalarios. Cameron y colaboradores,¹⁴ en una serie de 145 pacientes sometidos a resección estándar, reportaron una tasa de mortalidad de 0%. Sin embargo, cuando se realizó pancreatoduodenectomía preservadora del píloro (81% de los pacientes), se registró una mortalidad posoperatoria de 52%.²⁰ Por su parte, Trede y asociados, en un análisis de más de 1,500 pancreatoduodenectomías efectuadas de 1980 a 1990, encontraron una mortalidad menor con el procedimiento estándar de Whipple que con la pancreatectomía total (3% *versus* 18%, respectivamente).¹⁵ A su vez, Grace y su grupo registraron una mortalidad de sólo 3.8% en 339 pacientes que sometieron a pancreatoduodenectomía preservadora del píloro.¹² En comparación, la mortalidad de una serie recopilada de pancreatoduodenectomías regionales fue del 6.4%.¹⁷ Todo esto permite considerar que, en general, la mortalidad de la pancreatoduodenectomía radical y total es mayor que con el procedimiento estándar de Whipple o su variante que preserva el píloro.¹⁸

SUPERVIVENCIA

En la actualidad se ha observado un incremento sustancial en la supervivencia. Antes se registraba una supervivencia menor de 5% a cinco años después de duodenopancreatectomía por cáncer de páncreas;^{1,2,19-22} sin embargo, ahora es común se informe supervivencias de 20 a 30%.^{1,2,11,13,21-23} En forma contraria a lo que antes se había pensado, la duo-

denopancreatectomía con preservación de píloro ha demostrado resultados similares a la operación de Whipple tradicional.²⁴⁻²⁶ Diversos informes en la literatura han puesto de manifiesto que, aunque en algunos pacientes es necesario efectuar pancreatectomía total, ésta no ha modificado las cifras de supervivencia.^{12,13,24-28} La combinación de quimioterapia y radioterapia mejoran ligeramente la supervivencia después de la cirugía con resección curativa en pacientes con tumores en la cabeza del páncreas. La supervivencia actuarial puede mejorar hasta cifras de 42% a dos años en comparación con los casos en quienes se realiza cirugía con fines curativos y no reciben tratamiento adyuvante que tiene supervivencia de 15% a dos años.^{29,30}

CIRUGÍA PALIATIVA

La cirugía paliativa se reserva para aquellos pacientes que tienen lesiones irresecables o bien para quienes tienen un riesgo elevado para cirugía resectiva, con el objetivo de aliviar la ictericia, la obstrucción duodenal o el dolor incontrolable.^{1,2,28,31,32}

La ictericia puede aliviarse mediante colecistocólecistocoyeyunostomosis, según el estado en que se encuentre la vesícula biliar, la permeabilidad o no del conducto cístico, de la dificultad para la disección del hilio hepático o la presencia o no de hipertensión portal.²⁸⁻³³ En general, estas operaciones permiten una supervivencia aproximada de cinco a siete meses.

La obstrucción duodenal se puede resolver mediante una gastroyeyunostomosis. La derivación gástrica profiláctica parece tener para algunos un claro beneficio ya que hasta el 20% de los pacientes en etapas avanzadas la requieren durante su evolución;¹⁹ sin embargo, para otros ha resultado en mayor morbimortalidad sin beneficio en la supervivencia.³⁴ La tendencia actual se ha centrado sólo en aquellos casos en quienes se demuestra la obstrucción mecánica-duodenal.

Como técnicas paliativas se han utilizado por vía endoscópica o percutánea endoprótesis con el objetivo de descomprimir la vía biliar y, en forma secundaria, mejorar las alteraciones que ésta trae consigo.

CONCLUSIONES

Se puede concluir que la cirugía sigue siendo la forma ideal de manejo para pacientes con cáncer de páncreas. En términos generales, las operaciones se pueden clasificar como ordinarias o estándar y radicales o extensas. Las operaciones estándar tienden a una menor morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Erickson RA. Pancreatic cancer: Last Update, December 2005: Localizable en: www.emedicine.com-eMedicine-Pancreatic Cancer: Article of Richard A Erickson.
2. Drebin JA. Carcinoma of the pancreas. In: Abeloff. *Clinical oncology*. 3rd ed. New York, NY: Churchill-Livingstone, Elsevier, 2004; 2015-34.
3. DGE: *Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas*. México: DGE/SSA, 2000.
4. Salmerón-Castro J, Franco-Marina F, Salazar-Martínez E, Lazcano-Ponce EC. Panorama epidemiológico de la mortalidad por cáncer en el Instituto Mexicano del Seguro Social: 1991-1995. *Sal Pub Mex* 1997; 39: 266-273.
5. Alcántara-Vázquez A, Amancio-Chassin O, González-Chávez A, Hernández-González M, Carrillo-Villa H. Mortalidad en pacientes geriátricos del Hospital General de México. *Sal Pub Mex* 1993; 33 (4): 368-375.
6. Malvezzi M, Bosetti C, Chatenoud L, Rodríguez T, Levi F, Negri E et al. Trend in cancer mortality in Mexico, 1970-1999. *Ann Oncol* 2000; 15 (11): 1712-1718.
7. Levy P. Does laparoscopy still improve the accuracy of preoperative resectability staging of pancreatic head adenocarcinoma at the era of spiral CT and endoscopy ultrasonography. *Gastroenterol* 2001; 120: 4085.
8. Hurban HR, Willentz R. Páncreas. En: Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*. 7a ed. Madrid: Ed Saunders, 2005; 945-957.
9. Gorelik FS, Jamieson JD. The pancreatic acinar cell; structure-function relationships. In: Johnson LR. *Physiology of the gastrointestinal tract*. 3rd ed. New York: Rave, 1994; 1353-1376.
10. Whipple AO, Parson WB, Muellens CR. Treatment of carcinoma of the Ampulla the Vater. *Ann Surg* 1935; 102: 763-779.
11. Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreatic duodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 959-962.
12. Grace PA, Pitt Ha, Topkins RK. Decrease morbidity and mortality after pancreato duodenectomy. *AMJ Surg* 1986; 151: 141-149.
13. Crist DW, Sitz Mann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg* 1987; 206: 358-365.
14. Cameron JL, Pitt HA Yeo CJ. One hundred and forty five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993; 217: 430-438.
15. Trede M, Schwall G, Saeder HD. Survival after pancreatoduodenectomy: 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990; 211: 447-458.
16. Gordan TA, Burleyson GP. The effects of regionalization on cost and outcome for one high-risk surgical procedure. *Ann Surg* 1995; 221: 43-49.
17. Reber HA, Ashley SW, Mc Faaden D. Curative treatment for pancreatic neoplasms: Radical resection. *Surg Clin N Am* 1995; 75:905-912.
18. Sasson AR, Hoffman JP. Block resection for locally advanced cancer of the pancreas. *Gastroenterology* 2001; 120: 565.
19. Lillemore KD, Cameron JL. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999; 230: 322-330.
20. Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: A statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg* 1975; 182: 715-712.
21. Forrest J, Longmire WP Jr. Carcinoma of the pancreas and periampullary region: study of 279 patients. *Ann Surg* 1979; 189: 120-138.
22. Chimen JS. Pancreatic cancer in Illinois. A report By 8 Hospitals on 2, 401 patients diagnosed 1978-84. *Am Surg* 1991; 7: 8-490-495.
23. Nagakawa T, Konishi I, Venok, Ohtat, a Kiyama T, Kayahara M. Surgical treatment of pancreatic cancer. The Japanese experience. *Int J Pancreatol* 1991; 9: 135-143.
24. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma *AM J Surg* 1993; 165: 68-73.
25. Piza Bernal R, Lluke, Ochoa MM, Díaz CFJ. Pancreatoduodenectomy con conservación de píloro. *Rev Gastroenterol Mex* 1988; 53: 119-123.
26. Grace PA, Pitt HA, Longmire WP Jr. Pancreatoduodenectomy with pylorus preservation for adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Br J Surg* 1986; 73:647.650.
27. Lavnois B, Franci J, Bardaxoglov E, Ramee MP, Paul JL, Malledant Y. Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas with special reference to resection of the portal vein and multicentric cancer. *World J Surg* 1993; 17: 122-127.
28. Lillemoe KA, Kal Sauter P, Pittha, Yeo CJ, Cameron JL. Current status of surgical palliation of periampullary carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 1-10.
29. Douglas HO, Nava HR, Panahon A. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987; 57: 2006.
30. Kaiserman, Ellenbere SS. Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899.
31. Pérez Castro J, Amezcua G, Blanco BR. Tratamiento quirúrgico paliativo del carcinoma de páncreas. *Rev Med IMSS* 1989; 27: 267-272.
32. Lillemoe DK, Barnes SA. Surgical palliation of unresectable pancreatic carcinoma: *Surg Clin N Am* 1995; 75: 9563-9568.
33. Mosdell LEM, Kessler C, Morris DM. Unresectable pancreatic cancer: What is the optimal procedure? *South Med J* 1991; 84: 571-574.
34. Brooks AD. The role of prophylactic gastric bypass in advanced pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2001; 120: 2454.

Correspondencia:

Acad. Dr. Eduardo Pérez Torres
 Hospital General de México
 Servicio de Gastroenterología
 Dr. Balmis 148.
 Col. Doctores
 06720 México, D.F.
 E-mail: eduardoperez66@hotmail.com