

## ONCOLOGÍA

## ADENOCARCINOMA DE PANCREAS

Luis Pochet Sánchez\*

## SUMMARY

**The pancreatic adenocarcinoma despite being a rare entity, has a very high mortality. This is because their symptoms is evident until later stages, the blood tests are not specific imaging techniques although they are effective, are not performed as the protocol in all patients and often when it is diagnosed the patient already in surgical unresectable stages of the disease, neoadjuvant and adjuvant therapies haven't shown very significant change in survival.**

## Palabras claves:

Adenocarcinoma ductal =Cáncer de Páncreas(CP)

Tomografía Computarizada Multidetector con medio de contraste (MDCT), Resonancia Magnética (MR), Colangiopancreatoren resonancia (MRCP) Tomografía por Emisión de Positrones con Tomografía Computarizada (PET-CT) Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (ERCP) Ultrasonido endoscópico (EUS) Tumor Nódulo metástasis (TNM)

## INTRODUCCIÓN

El presente artículo se realizó con la finalidad de hacer una revisión bibliográfica sobre un cáncer

poco frecuente pero que impacta la sobrevida de los pacientes de manera importante, se hizo una búsqueda de la literatura sobre artículos del año 2008 a la fecha sobre el cáncer de páncreas. A pesar de que existen varios tipos de neoplasias; en el presente artículo nos referiremos al más frecuente. El adenocarcinoma ductal, el cual se presenta en un 90% de todos los tumores de la glándula (3-12-13). El interés de hacer una revisión sobre este tema radica en que es la neoplasia maligna más frecuente del páncreas, con un pronóstico infiusto debido a que la gran mayoría de los casos se presentan en estadios avanzados

\* Médico General.

de la enfermedad.

## DESARROLLO

El CP es la cuarta causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos y países occidentales (3-4-12-13) y la decima causa de malignidad en Estados Unidos (9). La edad promedio del diagnóstico es a los 72 años, mas del 66 % se diagnostica después de los 65 años (14). El 8% de los pacientes tiene la enfermedad localizada, y 53% metastásica al diagnóstico; por otro lado, hay una tasa de sobrevida global a 5 años, la cual corresponde a menos de 5% del total de diagnosticados, razón por la cual este tumor es de gran interés para la medicina (4). Los factores de riesgo asociados claramente con el CP son: la edad avanzada y el tabaquismo; sin embargo estudios han mostrado una asociación menos clara con la pancreatitis crónica, diabetes mellitus tipo II y exposición ocupacional a sustancias como el cadmio, radón o cromo. También existe un componente hereditario en alrededor de 10% de los casos de CP, asociado a su vez con pancreatitis hereditaria, síndrome de Peutz-Jeghers, mutaciones del BRCA-1 y BRCA-2, cáncer colorrectal no polipósico y melanoma múltiple atípico familiar entre otros. Algunos estudios epidemiológicos sugieren cierta protección con

la ingesta de dieta abundante en frutas y verduras, al parecer por su efecto antioxidante (10-4).

de ictericia obstructiva y pérdida de peso; es importante señalar que un 20% a 30% de los tumores

*Tabla 1. Adaptado de Lochan, et al. Br J Surg 2008;95:22-32.*

Factores de riesgo definitivos	Probables factores de riesgo	Síndromes Hereditarios
Tabaquismo	Dieta baja en frutas y verduras	Pancreatitis hereditaria
Edad avanzada	Exposición ocupacional al cadmio, cromo, radón	Peutz-Jeghers
Pancreatitis crónica	Diabetes mellitus tipo 2	Fibrosis Quística
		Mutaciones de BRCA
		Cáncer de colon no polipósico hereditario
		Poliposis Adenomatosa Familiar
		Cáncer de páncreas familiar
		Ataxia telangiectasia
		Li-Fraumeni
		Melanoma múltiple familiar atípico

La gran mayoría de los carcinomas pancreáticos se presentan como lesiones focales; no obstante, un 5% pueden presentarse como afección difusa de la glándula. Aproximadamente entre el 60-70% de los carcinomas focales se localizan en la cabeza del páncreas, un 15-20% en el cuerpo y un 5% en la cola. (12-13)

que se presentan en cuerpo y cola no obstruyen la vía biliar, por lo que al ser clínicamente silentes, Los síntomas se presentan cuando la enfermedad está en estadios avanzados. La presencia del dolor que generalmente es sordo, localizado y profundo en el epigastrio o espalda alta, son los síntomas que generalmente hablan de una enfermedad avanzada y que están presentes en hasta 70% de los pacientes. El dolor abdominal es el síntoma más frecuente, suele tratarse de un dolor epigástrico y/o en ambos hipocondrios, de

## ASPECTOS CLÍNICOS

Al momento de solicitar atención médica, el cuadro clínico habitual del cáncer de cabeza de páncreas es

intensidad severa, que se irradia “en cinturón” a las regiones dorso lumbares. Suele tener un predominio nocturno, impide conciliar el sueño o despierta al paciente, empeora con las comidas y con el decúbito supino, y se alivia con la flexión ventral de la columna vertebral. El dolor se debe a dos motivos: a) invasión perineural del plexo celíaco y compresión de las estructuras vecinas; b) obstrucción parcial o total del conducto pancreático (4-13). La ascitis es también indicador de enfermedad avanzada y suele ser secundaria a carcinomatosis peritoneal. El signo de Courvoisier (vesícula palpable no dolorosa) es muy específico de una obstrucción maligna distal entre ellas el CP pero con una sensibilidad menor a 55%. Otros síntomas menos comunes incluyen anorexia, vómito, náusea, tromboflebitis migratoria (síndrome de Trouseau), pancreatitis aguda, diabetes mellitus de diagnóstico reciente, esteatorrea y depresión. Los exámenes de sangre son muy inespecíficos, pero con frecuencia existen alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático (hiperbilirrubinemia directa) y anemia por enfermedad crónica (3-4-9).

## DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

El método ideal de imagen para valorar el CP debe de detectar y estatificar la neoplasia para que el cirujano pueda tomar una decisión informada sobre el tratamiento más adecuado. A pesar de que el tumor pancreático puede ser detectado por un solo método de imagen, generalmente su estadificación requiere de estudios adicionales, en ocasiones en diferentes modalidades (4-12). La MDCT contrastada es hoy en día la modalidad de imagen principal para la detección y estadificación del carcinoma de páncreas, con una sensibilidad de 89-97%. El EUS para tumores menores de 3 cm tiene mayor sensibilidad (95-99%) que la MDCT con un 55%, especificidad de 100% y un valor predictivo positivo 100%, y negativo 85%; la desventaja de este método es que es invasivo y operador dependiente, pero a pesar de esto un estudio revelo que el EUS junto con la biopsia con aguja fina utilizado en esta técnica es el método de elección antes de realizar cualquier tipo de intervención (5), por otro lado otros investigadores sugieren no utilizar la biopsia ya que una biopsia negativa no descarta el diagnóstico, solo se recomienda en casos de dudas donde el diagnóstico por imagen no sugiera una adenocarcinoma ductal o cuando la enfermedad es irresecable (3). La ERCP es de mucha utilidad en pacientes

con colestasis ya que se logra ver la anatomía del conducto biliar y se puede utilizar para descomprimir el colédoco con stent, en forma terapéutica (4-13). La RM, MRCP, FDG PET son modalidades complementarias a la MDCT. El híbrido PET-CT combina los beneficios estructurales de la tomografía y funcional del PET, ajustando el protocolo de adquisición de la tomografía para obtener fases vasculares adecuadas, tiene el potencial de convertirse en el método de imagen idóneo para estadificar las neoplasias pancreáticas (4-12). Algunos autores recomiendan utilizar la cirugía minimamente invasiva para diagnosticar metástasis ocultas previo a realizar laparotomía curativa, pero esto según reportes de autores se realiza a pacientes con alto riesgo por ejemplo lesiones indeterminadas en hígado, el CA 19-9 mayor a 150 u/ml (7). Actualmente se ha demostrado que el CA19-9 es el único biomarcador con potencial para pronóstico, estratificación y seguimiento, este no se ha utilizado como marcador para diagnóstico debido a que su especificidad y sensibilidad es 70 y 80 % respectivamente y existe un 10 % de los adenocarcinomas que no salen positivos porque carecen de antígeno de superficie Lewis de donde sale el CA 19-9 (3-4). Algunos estudios han demostrado

que un valor preoperatorio elevado (más de 200 u/mL) en pacientes con enfermedad resecable, es un factor de mal pronóstico con sobrevida significativamente menor que aquellos resecados con valores más bajos (10-11). Por otro lado, en pacientes resecados con una disminución a parámetros normales del antígeno (<37 u/mL) en el posoperatorio tuvieron mayor sobrevida que en los que no se normalizó el antígeno, con relación directa al estadio de la enfermedad. Los pacientes en estadios más avanzados tenían menor posibilidad de normalización del CA19-9 después de la cirugía (3).

## ESTRATIFICACIÓN

La piedra angular del tratamiento radica en la posibilidad de resecar o no la neoplasia al momento del diagnóstico. Para los tumores resecables, la cirugía ofrece los mayores beneficios en cuanto a sobrevida. En los tumores localmente avanzados, la quimioterapia o radioterapia solas o en conjunto son alternativas terapéuticas. De ahí la importancia de adecuadamente no sólo detectar y caracterizar la neoplasia, sino también de adecuadamente estratificarla (4-12). El Comité Americano de Cáncer (AJCC) en el 2010 realizó la más reciente de estratificación sobre las etapas del cáncer de

páncreas conocidas como TNM (1), la última edición es la séptima y se describirá en la tabla 2.

tratamiento aislado ofrece hoy en día una solución para el cáncer de páncreas, de hecho un estudio reciente habla del

**Tabla 2. Tomado del AJCC (American Joint Commission on Cancer 2010)**

<b>Grado Tumoral</b>	<b>Estadio</b>	<b>Descripción</b>
T1	IA	Limitado al páncreas y <2cms
T2	IB	Limitado al páncreas y >2cms
T3	IIA	Extensión más allá del páncreas sin afectar arteria mesentérica o tronco celiaco (Incluyendo involucro de la vena mesentérica superior y/o porta)
T4	III	Tumor extrapancreático que afecta arteria mesentérica o tronco celiaco (Irresecable)
Ganglios		
N1	IIB	Ganglios regionales positivos no implican irresecabilidad
Metástasis		
M1	IV	Metástasis a distancia

Los tumores localizados (hasta T3) son operables incluyendo los que involucran la vena mesentérica, mientras que los tumores T4 que se salen del páncreas o involucran arterias y los que tienen metástasis a distancia son inoperables. Cabe mencionar que los ganglios regionales positivos no implican irresecabilidad.

## TRATAMIENTO

Se ha visto que ningún

manejo del cáncer en una forma multidisciplinaria (4-9). Hoy en día la cirugía sigue siendo el único método con potencial curativo para este cáncer en los cuales es posible hacer resección T0-T3, estos pacientes son menos del 20% de los diagnosticados, y a pesar de la posibilidad de resección quirúrgica se ha demostrado que la sobrevida post extracción quirúrgica es muy pobre. La cirugía con intento curativo requiere resección completa del tumor. Las opciones

quirúrgicas dependen de la localización del tumor y varían desde pancreatectomías distales, pancreatectomías centrales (poco usuales) y pancreático-duodenectomías (PD) o procedimiento de Whipple (4-9). Esta última es la cirugía de elección en tumores de la cabeza del páncreas. Debido a la complejidad de la pancreático-duodenectomía y su alto índice de morbilidad, esta debe ser realizada por cirujanos familiarizados con la cirugía hepato-pancreatobiliar. Existen múltiples variantes a éste procedimiento, entre las más mencionadas en la bibliografía está la opción preservadora de piloro, la anastomosis pancreático-gástrica en vez de la pancreático-yeunal y la linfadenectomía extendida (3-2-11). La mortalidad aceptada es menor al 5% e incluso menor al 2% en los mejores centros del mundo, mientras que la morbilidad oscila alrededor de 40%. Entre las complicaciones más comunes se encuentran el retraso en el vaciamiento gástrico, la fistula pancreática, colecciones intra-abdominales y el sangrado (3). Como se mencionó los CP causan compresión de la cabeza del páncreas cerca de 70-80% , en estos casos la descompresión de la vía biliar con un stent es una buena elección por medio endoscópico si hay colestasis (7). Las resecciones laparoscópicas para CP son factibles según

múltiples reportes de casos y series pequeñas con las ventajas conocidas de la laparoscopía. Pero no se ha comprobado la factibilidad oncológica en ensayos clínicos controlados o estudios con muchos pacientes. La cirugía paliativa ha sido reemplazada por métodos menos invasivos de paliación con menor mortalidad, morbilidad y estancia hospitalaria. Sigue siendo indicada en aquellos casos en donde se encuentran metástasis o tumores irresecables durante una cirugía con intención curativa, realizar una derivación hepatoyeyunal y una gastroyeyuno anastomosis como paliación de la obstrucción biliar y como paliación de la obstrucción duodenal, respectivamente. La obstrucción duodenal sucede de forma postoperatoria en 20% de los pacientes a los que solo se les realiza la derivación biliodigestiva y por eso se realiza la doble derivación de forma rutinaria tenga o no obstrucción duodenal (7-8-13). En pacientes con una sobrevida esperada mayor a un año y adecuado estado funcional también puede estar indicada la paliación quirúrgica ya que ofrece mayor permeabilidad a largo plazo que las prótesis que se colocan endoscópicamente. La quimioterapia se utiliza como terapia adyuvante junto con la radioterapia, mejorando la sobrevida unos pocos meses en

pacientes con tumor resecable, A pesar de que no existe un consenso internacional de cuál es el tratamiento adyuvante estándar, el más común es la gencitabina como agente único tras una resección quirúrgica (6). El 5-fluorouracilo también ha mostrado beneficio y puede utilizarse como quimioterapia adyuvante. El mayor beneficio se observa en casos con indicadores de mal pronóstico (3-9 ). La quimioterapia paliativa se puede emplear en casos no resecables con beneficio marginal pero significativo en la supervivencia. La gencitabina es la piedra angular de esta opción de tratamiento (6).

## CONCLUSIÓN

El cáncer de páncreas a pesar de múltiples estudios sigue siendo un reto para la medicina, ya que por su difícil diagnóstico tiene muy mal pronóstico. Es deber de todo médico tener este diagnóstico presente ante la mínima sospecha, y recordar que un manejo multidisciplinario es indispensable para el estadiaje pronóstico y tratamiento. La única herramienta curativa hasta el momento que es la cirugía; a pesar de estudios y pruebas la quimioterapia no mejora significativamente la sobrevida.

## RESUMEN

El adenocarcinoma de páncreas a pesar de ser una entidad poco frecuente, tiene una muy alta mortalidad. Esto debido a que su sintomatología es evidente hasta etapas tardías, las pruebas sanguíneas no son específicos, las técnicas de imágenes a pesar de que son efectivas, no se realizan como protocolo en todo los pacientes y muchas veces cuando es diagnosticado el paciente ya está en etapas quirúrgicas irresecables de la enfermedad, y el tratamiento adyudantes y neoadyudantes no han demostrado cambio muy significativos en la sobrevida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Edge SB. American Joint Committee on Cancer: AJCC cancer staging manual. 7th edition. New York: Springer; 2010
2. Fernandez-Cruz L, Cosa R, Blanco L, et al. Pancreatogastrostomy with gastric partition after pylorus-preserving pancreateoduodenectomy versus conventional pancreateojejunostomy: a prospective randomized study. *Ann Surg* 2008;248:930-8.
3. Franssen B Chan C. Cáncer de páncreas; el punto de vista de un cirujano [Publicación periódica]. - Mexico : Revista de gastroenterología, 2011. - 353-361 : Vol. 76.
4. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1605-17.
5. K. Hasan Muhammad y Hawes Robert H EUS-Guided FNA of Solid Pancreas Tumors [Publicación periódica]. - Orlando : Elsevier, 2012. - 155-167 : Vol. 22.
6. Kim Richard FOLFIRINOX: a new standard treatment for advanced pancreatic cancer? [Publicación periódica]. - Florida : lancet oncology, 2010. - 1009 : Vol. 11.
7. Kooby David A y K. Chu Carrie Laparoscopic Management of Pancreatic Malignancies [Publicación periódica]. - Atlanta USA : Elsevier, 2010. - 427-446 : Vol. 90.
8. Kruse EJ. Palliation in pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 2010;90:355-64.
9. Kumar Rachit [y otros] Multidisciplinary Management of Pancreatic Cancer [Publicación periódica]. - Orleans : Elsevier, 2013 . - 265-287 : Vol. 22.
10. Lochan R, Daly AK, Reeves HL, et al. Genetic susceptibility in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2008;95:22-32.
11. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, et al. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2007;94:265-73.
12. Perez Johnston Dra. Rocio y Sahani Dushyant Adenocarcinoma de páncreas [Publicación periódica]. - Massachusetts General Hospital : Anales de Radiología, 2009. - 21-31 : Vol. 1.
13. Simon K. Lo Endoscopic Palliation of Pancreatic cancer [Publicación periódica]. - California USA : Elsevier, 2012. - 237-253 : Vol. 41.
14. Siegel R, Desantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:22-0.