

# Cáncer de páncreas. Revisión de Tema

## Pancreatic cancer. Topic review

Pedro Tomás Argüello Arias MD<sup>1</sup>

### RESUMEN

El cáncer de páncreas constituye una de las patologías malignas del sistema digestivo que tiene peor pronóstico para la supervivencia del paciente. A pesar de ofrecer tratamiento agresivo con intención curativa y la aplicación de tratamiento adyuvante, la supervivencia en estos pacientes sigue siendo baja. La adquisición de mayor conocimiento de la enfermedad y la especialización de centros quirúrgicos para su tratamiento ha demostrado una mejoría significativamente importante en la morbilidad y mortalidad postoperatoria, sin embargo, en nuestro medio, esta condición debe integrarse al estado nutricional de nuestra población, en muchos casos con déficit, lo cual junto con el hecho de una detección tardía, incrementan las posibilidades de complicación con el tratamiento recibido.

### Palabras clave

Carcinoma de páncreas, quimioterapia, pancreatoduodenectomía, supervivencia.

### ABSTRACT

The cancer of pancreas constitutes one of the wicked pathologies of the digestive system that has worse prognostic for the patient's survival. In spite of offering aggressive treatment with healing intention and the application of adjuvant treatment, the survival, in these patients continues being low. The acquisition of best knowledge of the illness and the specialization of surgical centers for their treatment, it has demonstrated a significantly important improvement of the morbidity and postoperative mortality, however in our hospitals, this condition should be integrated to population's nutritional state, in many cases with deficit, that which together with the fact of a late detection, they increase the complication possibilities with the received treatment.

### Key words

Pancreatic cancer, Chemotherapy, Treatment, Survival.

### EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de páncreas tiene una incidencia estimada en Colombia de 4,5 casos nuevos por 100.000 habitantes. En el servicio de cirugía gastrointestinal del Instituto Nacional de Cancerología, el cáncer de páncreas constituye la sexta causa de atención por cáncer del sistema digestivo, con una relación 2:1 entre hombres y mujeres (1-3).

La incidencia del cáncer de páncreas en los Estados Unidos de Norteamérica es de aproximadamente 30.300 nuevos casos por año (9 casos por 100.000

habitantes), lo que establece esta enfermedad como la tercera causa de muerte por patología maligna del sistema digestivo con 29.700 muertes por año en los años 2004-2005.

La extremada baja tasa de supervivencia a 5 años en el cáncer de páncreas refleja el hecho que esta neoplasia es diagnosticada usualmente en estados incurables, a pesar de la gran variedad de métodos diagnósticos.

Tanto la diabetes como el cáncer de páncreas muestran una disminución de la relación de género con el incremento de la edad. Es así como los hombres

<sup>1</sup> Especialista en Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva. Especialista en Cirugía Hepatobiliar. Instituto Nacional de

Cancerología. Bogotá, Colombia  
Fecha recibido: 14-12-05 / Fecha aceptado: 01-08-06

mayores con diabetes tiene una menor probabilidad de morir por cáncer de páncreas comparados con las mujeres mayores con diabetes (4). La asociación de diabetes y cáncer de páncreas es posible siempre y cuando el diagnóstico de diabetes haya sido realizado con un mínimo de 12 meses antes del diagnóstico del cáncer de páncreas (5). Chow y colaboradores han sugerido que el riesgo de desarrollar carcinoma de páncreas en pacientes con diabetes disminuye con la duración de la diabetes (6).

La pancreatitis crónica relacionada más con el alcoholismo o patologías de la vía biliar, está asociada con el cáncer de páncreas posterior a 10 años de su aparición.

## ETIOLOGÍA

Como todas las neoplasias, para el cáncer de páncreas su origen es multifactorial con factores de riesgo que predisponen la alteración celular que desencadena la pérdida de control y retraso de la muerte celular programada ante la exposición a carcinógenos ambientales y moleculares. Para Wynder y colaboradores, la bilis puede contener carcinógenos de la dieta, consumo de tabaco y del medio ambiente que cuando la bilis entra en contacto con los conductos pancreáticos esta puede causar las alteraciones necesarias para la formación del cáncer de páncreas (7).

Sin profundizar en factores moleculares, existen condiciones mórbidas que están asociadas con un posible riesgo para el desarrollo del cáncer de páncreas, entre éstas las más asociadas son:

- Diabetes
- Pancreatitis crónica
- Tumores endocrinos
- Síndrome de Peutz-Jeghers
- Hormonas sexuales
- Anemia perniciosa

## DIAGNÓSTICO

La búsqueda de sustancias asociadas al tumor que permita la detección temprana de alteraciones celulares en los momentos más tempranos del desarrollo de una

neoplasia maligna constituye el reto para la detección temprana del cáncer de páncreas. Estos marcadores tumorales, en el caso del cáncer de páncreas no han ofrecido una especificidad que permita su utilización en programas de detección masiva. La elevación de los niveles detectados en sangre puede orientar al clínico a sospechar la presencia tumoral, sin embargo su mayor utilidad radica en la medición consecutiva para evaluación del tratamiento y seguimiento. La elevación del Antígeno Carcinoembrionario (ACE), una glicoproteína asociada con la superficie de células tumorales se observa elevado en una mayoría de tumores malignos del tracto digestivo, su elevación en casos de cáncer de páncreas está asociado a carcinomas mal diferenciados o en estados avanzados, sin embargo la elevación del ACE ha sido demostrada en un 43%-64% de alteraciones benignas del páncreas, incluyendo la pancreatitis crónica. Otra de estas sustancias asociadas con el cáncer de páncreas es el Antígeno Carbohidrato CA 19-9, este antígeno se encuentra en niveles bajos en la gran mayoría de individuos sanos y sólo un 0,6% de sujetos normales presentan valores superiores a 37 U/mL, el cual ha sido establecido como nivel superior normal (8).

La sensibilidad y especificidad de su medición en casos de cáncer de páncreas va desde 69% a 93% y desde 78% a 98%, respectivamente. La elevación por encima de los niveles de corte no implica un diagnóstico seguro, aunque los valores por encima de 100 U/mL son considerados de valiosa sensibilidad. Para Forsmark y colaboradores en su estudio de diagnóstico y determinación de la resecabilidad en pacientes con cáncer de páncreas, los niveles de CA19-9 por encima de 90 U/mL tienen una exactitud del 85%, aumentando a 95% cuando los niveles son mayores a 200 U/mL (9).

Con el mejoramiento de técnicas diagnósticas radiológicas, la detección y evaluación de los tumores del páncreas ofrece la posibilidad de determinar con gran certeza la posibilidad de resecabilidad de las lesiones, evitando el inconveniente de la laparotomía en estos pacientes y ofreciendo la posibilidad de manejo paliativo menos invasivo. En la actualidad, un 90% de pacientes considerados no candidatos para resección mediante escano-grafía computarizada son irreseca-

bles en cirugía. Otra herramienta de gran utilidad es el Ultrasonido Endoscópico (EUS) frecuentemente esta técnica es efectuada en conjunto con la Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE), combinando diagnóstico y terapéutica, lo cual permite colocar prótesis autoexpandibles en la vía biliar, obteniendo muestras celulares por aspiración con aguja fina sin exponer el peritoneo a la siembra potencial de células tumorales como puede ocurrir con las biopsias realizadas por CT.

## PATOLOGÍA

El adenocarcinoma ductal es la lesión maligna primaria más frecuente del páncreas, conformando cerca del 75% de los casos (10). El 60% de estas lesiones se originan en la cabeza, 15% se originan en el cuerpo y cola y 20% comprometen difusamente el páncreas (11). Sin embargo en el parénquima del páncreas se pueden originar un gran número de lesiones a partir de su componente exocrino y endocrino.

Tumores sólidos no endocrinos

- Adenocarcinoma ductal
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma de células acinares
- Carcinoma de células gigantes
- Pancreatoblastoma

Tumores quísticos no endocrinos

- Cistadenomcarcinoma seroso
- Neoplasia quística mucinosa
- Neoplasia intraductal papilar mucinosa
- Neoplasia quística papilar
- Cistadenocarcinoma de células acinares.

## TRATAMIENTO

Aun posterior al sometimiento a tratamiento de resección, que desde el punto de vista quirúrgico constituye quizás una de las cirugías más demandantes de técnica y con un porcentaje de complicaciones importante, que en muchos casos conllevan a múltiples reintervenciones y hasta la muerte del paciente, el cáncer de páncreas mantiene un mal pronóstico

a pesar de estos esfuerzos, incluso en hospitales de reconocida experticia. Al momento del diagnóstico sólo un 20% de las lesiones son resecables y de éstas, se espera que hasta un 80% de los casos operados presenten recurrencia. El adenocarcinoma ductal del páncreas permanece como uno de los cánceres más difíciles de tratar. Al momento de su diagnóstico, sólo entre un 10%-20% de los pacientes son candidatos para cirugía (12). La resección quirúrgica es sólo posible en una minoría de pacientes, estimándose entre un 4%-9% en hospitales generales. Sin tratamiento estos pacientes tienen una sobrevida promedio de 3 a 6 meses. Posterior a una resección exitosa, el pronóstico permanece aún bastante pobre, con una sobrevida promedio de 13 a 15 meses, reflejada en un 10% a 5 años. En centros de referencia, a pesar de mantenerse la expresión de la enfermedad al momento del diagnóstico con un compromiso local avanzado es esperado que la resecabilidad con intención curativa esté entre un 10%-20% (13).

En la revisión de casos de cáncer de páncreas atendidos en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York durante un período de 15 años, en los cuales se obtuvieron 467 pacientes, la sobrevida a 3 y 5 años fue de 21% y 11% respectivamente (14-24). Estos estudios no ofrecen diferencias entre la pancreatectomía extendida y la pancreatectomía total, la pancreatectomía subtotal y la pancreatoduodenectomía; todas ellas ofrecen un resultado pobre similar.

La mejoría de la sobrevida posterior al tratamiento quirúrgico es claramente vista para los adenocarcinomas de la ampolla y del duodeno, al igual que los carcinomas de las células de los islotes más que para los carcinomas del páncreas y la parte distal del conducto biliar.

La sobrevida promedio es de aproximadamente 16 meses aunque existen datos entre 25%-30% de sobrevida actuarial a 5 años. Basados en más de 300 pacientes resecados y seguidos hasta su muerte o por más de cinco años, la sobrevida actual es del 11% a cinco años. Esto indica que la cirugía sola es una terapia inadecuada.

La sobrevida promedio de pacientes sin compromiso ganglionar es de 22 meses y en pacientes con compro-

miso ganglionar es de 16 meses. La sobrevida actuarial a cinco años en pacientes con compromiso ganglionar es de 18% y para pacientes con compromiso ganglionar es del 10%. Aunque estas cifras son estadísticamente significativas el beneficio real para el paciente es extremadamente limitado. En los casos de enfermedad avanzada la sobrevida promedio de los pacientes con metástasis hepáticas está entre 3 y 6 meses.

Los intentos en extender la resección ganglionar con el fin de obtener una limpieza ganglionar mayor que pueda ofrecer una mejoría significativa en la sobrevida han sido desalentadores y discordantes. El aumento de la extensión de la resección radical en cirugía desafortunadamente no ha mostrado una mejoría en los resultados y en todos los pacientes se observa una sobrevida pobre. (Figura 1)



**Figura 1.** Pancreatoduodenectomía. Exposición de la vena mesentérica superior, posterior a sección del páncreas.

En cuanto a la utilidad de la quimioterapia en el manejo preoperatorio o adyuvante del tratamiento quirúrgico, poco es lo que se ha avanzado con esquemas basados en 5 fluoracilo y ácido folínico al igual que con la monoterapia. Existe una limitada evidencia que pueda ser evaluada en que se sugiera que la terapia adyuvante de cualquier clase incrementa la sobrevida significativamente posterior a la resección del adenocarcinoma de páncreas.

Tal vez ningún estudio ha recibido un énfasis mayor en forma inapropiada que el estudio aleatorizado de tumores gastrointestinales; una prueba prospectiva conducida entre 1974 y 1982 en la cual se estudiaron 43 pacientes. El beneficio “positivo” que se

observó con el uso de 5-Fluoracilo y la radioterapia fue posteriormente aplicado a todos los pacientes que siguieron a este estudio. El análisis estadístico requerido para que este estudio demostrara un beneficio reflejado en un aumento de la sobrevida desde un 50% a un 60% en 12 meses indicó que debieron haber sido incluidos en cada brazo por lo menos 500 pacientes. Siendo un claro ejemplo del desatino en la aplicación de una terapéutica basada en un solo estudio, el cual marcó el tratamiento de los pacientes con cáncer de páncreas durante 20 años.

El grupo de Estudio europeo para el cáncer de páncreas, no encontró diferencias significativas en cambios en la sobrevida a 5 años entre pacientes que recibieron como tratamiento sólo cirugía y los que recibieron, adicionalmente, adyuvancia con 5-Fluoracilo. Encontrando una sobrevida respectiva a 5 años del 22% y 28% en cada grupo.

El uso de quimioterapia adyuvante no ha demostrado una mejoría significativa en la sobrevida de los pacientes operados por cáncer de páncreas. La combinación de quimioterapia y radioterapia adyuvante, a pesar de ser bien tolerada, tampoco ha mostrado un beneficio real en comparación con la no adyuvancia o la quimioterapia como monoterapia adyuvante, como lo demostró el estudio conducido por la Organización para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), en el cual se incluyeron 218 pacientes con cánceres de páncreas y de la ampolla (15).

Un estudio fase III mostró que Gemcitabine dio un beneficio clínico en pacientes con cáncer de páncreas avanzado comparado con 5-FU. En este estudio, gemcitabine mostró una modesta actividad antitumoral con una tasa de respuesta tumoral de 5,7% y una sobrevida media de 5,7 meses, mientras el 5-FU alcanzó una respuesta de 2,4% con una sobrevida media de 4,2 meses. Sin embargo, esta modesta actividad no soporta su uso rutinario para todos los pacientes (16).

Con excepción de un estudio, la utilización de radioterapia externa en el carcinoma localmente avanzado de páncreas ha demostrado beneficio en la sobrevida cuando se combina con la infusión continua de 5 fluoracilo, por encima de su uso sin quimioterapia o la sola administración de quimioterapia sin radio-

terapia, sin embargo, la supervivencia global a 5 años en poco es modificada, encontrándose sólo una diferencia significativa en el porcentaje de supervivencia a 1 año, encontrando cifras entre 53%-41% (17-21).

Debido al mal control local y los resultados conseguidos con la radioterapia convencional se ha propuesto la administración directa sobre el lecho tumoral de dosis reducidas de radioterapia que tienen un similar efecto y con menor radiación hacia los tejidos adyacentes. La introducción de la radioterapia durante la cirugía de resección del carcinoma de páncreas ofrece una menor incidencia de falla local y una elevación de la supervivencia global (figura 2). A pesar del aparente avance, la supervivencia a 2 y 3 años no sobrepasa el 27% y 17%, respectivamente (22).



**Figura 2.** Radioterapia intraoperatoria.

La combinación de radioterapia y quimioterapia más que un avance, muestra la impotencia en el control de esta devastadora enfermedad como lo muestran los resultados del estudio llevado por la universidad de Liverpool (ESPAC-1) en el cual se encontró carencia de beneficio en la supervivencia global y el índice de recurrencia en los pacientes que recibieron quimioterapia y radioterapia en comparación con los que recibieron únicamente quimioterapia (23).

## CONCLUSIONES

Las cifras desalentadoras de supervivencia en pacientes con carcinoma de páncreas a pesar de los esfuerzos

conjuntos entre cirujanos, oncólogos y radioterapeutas indican la agresividad de una enfermedad en la que difícilmente se ha logrado avanzar en su diagnóstico temprano. A pesar del mejoramiento en las técnicas de soporte postoperatorio de estos pacientes, el procedimiento quirúrgico no ha cambiado en cuanto a la disminución de su agresividad y a la resección de órganos adyacentes, por el contrario, ha ampliado sus indicaciones como la resección vascular en casos de compromiso de la vena mesentérica superior o la vena porta. Sin embargo, existen datos contradictorios sobre el real beneficio de las resecciones y disecciones ganglionares ampliadas. La combinación de quimio-terapia y radioterapia no ha dado resultados satisfactorios en cuanto a variar significativamente la supervivencia global en estos pacientes, ofreciendo por el momento pequeños resultados a corto plazo con los esquemas convencionales de 5 fluoracilo y ácido folínico; por otro lado, la introducción de nuevos esquemas basados en el uso de gencitabine –un análogo de la deoxitidina– con efecto mediante la formación de metabolitos trifosfatos citotóxicos ha mostrado un aumento en la supervivencia de pacientes sometidos a cirugía, logrando un pequeño número de sobrevivientes a 5 años. Por otro lado, cada vez toma más importancia a la luz de la medicina basada en la evidencia la formación de grupos multidisciplinarios de referencia que ofrezcan todas las posibilidades terapéuticas y continuamente estén realimentando sus resultados para ser seguidos y debatidos en nuestro medio.

## Referencias

1. Informe Epidemiológico Instituto Nacional de Cancerología, Rev Col de Cancerología 2002; 6: 4-49.
2. Informe Epidemiológico Instituto Nacional de Cancerología, Rev Col de Cancerología 2003; 7: 4-19.
3. Informe Epidemiológico Instituto Nacional de Cancerología, Rev Col de Cancerología 2004; 8: 5-13.
4. Kessler I: A genetic relationship between diabetes and cancer. *Lancet* 1970; 2: 8.
5. Cuzick J, Babiker AG. Pancreatic cancer, alcohol, diabetes mellitus and gall-bladder disease. *Int J Cancer* 1989; 43: 415.

6. Chow H-W, Gridley G, Nyren O, et al. Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: A nationwide cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 930.
7. Wynder EL, Mabuchi K, Maruchi N, et al. Epidemiology of cancer of the pancreas. *J Natl Cancer Inst* 1973; 50: 645.
8. Del Villano BC, Bremnen S, Block P, et al. Radioimmunometric assay for a monoclonal antibody defined tumor marker, CA 19-9. *Clin Chem* 1983; 29: 549-552.
9. Forsmark C, Lambiase L, Vogel S: Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using tumor-associated antigen CA 19-9. *Pancreas* 1994; 9: 731-734.
10. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Tumors of the Exocrine Pancreas. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1984.
11. Tryka AF, Brooks JR. Histopathology in the evaluation of total pancreatectomy for ductal carcinoma. *Ann Surg* 1979; 190: 373-381.
12. Zhu AX, Clark JW, Willett ChG. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: an evolving paradigm *Clin N Am* 2004; 13: 605-620.
13. Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326(7): 455-65.
14. Brennan M. Adjuvant therapy following resection for pancreatic adenocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 555-566.
15. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahnoud T, van PeI R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-Fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and perampullary region. Phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999; 230: 776-84.
16. Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2403-13.
17. Moertel CG, Childs DS, Reitmeier RJ, et al. Combined 5-flourouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2: 865-867.
18. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads 5-flourouracil) and high dose radiation 5-flourouracil. *Cancer* 1981; 48: 1705-1710.
19. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy combined with adriamycin or 5-flourouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1985; 56: 2563-2568.
20. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 751-755.
21. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al: Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: A randomized comparison of 5-flourouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-flourouracil An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 373-378.
22. Willett C, DelCastillo F, Goldberg S, et al. Long-term results of intraoperative electron beam radiation therapy for unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2005; 241: 295-299.
23. John P. Neoptolemos, et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350; 12: 1200-1210.
24. Abrams R. Adjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma: what have we learned since 1985? *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2003; 56: 3-9.