



■ Oncología en gastroenterología

Cáncer de páncreas

Carlos Chan Núñez, Alberto López Tello

Departamento de Cirugía General, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.

■ Biología celular y genética molecular del cáncer de páncreas

Algunos genes y sus productos intervienen en la biología del cáncer de páncreas.^{1,2} De éstos, cuatro (*KRAS*, *p16*, *TP53*, y *DPC4*) han demostrado tener alteraciones y estar relacionados con la carcinogénesis del cáncer de páncreas. Un estudio realizado entre dos centros (Maryland y Filadelfia) tuvo como objetivo comparar durante la necropsia de pacientes muertos por cáncer de páncreas el estado de estos cuatro genes con las características clinicopatológicas.³ Este estudio consistió en la realización de necropsias rápidas en 91 pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas. Las muestras se secuenciaron para *KRAS*, *TP53*, *p16* y *Smad4* (*DPC4*). Se determinaron las características clinicopatológicas y cantidad de metástasis durante la necropsia (cuatro grupos: sin metástasis, una a 10 metástasis, 11 a 99 y 100 a 1000) y se realizó una comparación con el estado de estos cuatro genes. Se concluyó que las alteraciones genéticas de *KRAS* y *TP53* ocurren en la carcinogénesis del páncreas antes del desarrollo de metástasis y que estas mutaciones están presentes de manera universal tanto en los carcinomas primarios como en los metastásicos. En contraste, las alteraciones genéticas de *p16* y *SMAD4* pueden ocurrir no sólo en el desarrollo de un carcinoma invasor, sino también durante la progresión de la enfermedad, lo que induce heterogeneidad dentro del mismo tumor. Las alteraciones de los cuatro genes en el mismo carcinoma están altamente relacionadas con una mayor extensión de la enfermedad metastásica. El análisis por inmunohistoquímica de *Smad4* podría

proveer información del pronóstico para predecir la sobrevida y los patrones de fracaso en adenocarcinoma ductal de páncreas (ACDP), sobre todo en pacientes sometidos a resección.

■ Abordaje preoperatorio: diagnóstico y estadificación

Para fines diagnósticos y de estadificación, la tomografía computarizada (TC) es todavía el estándar de oro en pacientes con cáncer de páncreas.⁴ En casos de enfermedad localmente avanzada no resecable o en los casos marginales (límitrofes⁵) se requiere un sistema de estadificación basado en una TC de alta calidad.

En fecha reciente se realizó en Virginia el análisis de un grupo de pacientes con adenocarcinoma ductal de la cabeza del páncreas.³ Este trabajo sugiere que la tecnología actual de la imagen por TC no es útil para discernir entre la sobrevida de una enfermedad catalogada como T3 y una T4. Sin embargo, la identificación de enfermedad M1 por medio de lavado peritoneal en este grupo de pacientes se correlacionó con un peor pronóstico. Por lo tanto, algunas técnicas adicionales de diagnóstico como la laparoscopia y el lavado peritoneal son útiles para identificar a los pacientes que tendrán peor pronóstico cuando la TC no demuestra evidencia de metástasis y en quienes se considera que la enfermedad es localmente avanzada.

■ Predicción de diseminación y letalidad del adenocarcinoma pancreático

Varios estudios epidemiológicos han logrado establecer nexos entre la obesidad y algunas neoplasias

malignas.^{6,7} Además, algunos estudios en seres humanos han demostrado que la obesidad acelera el desarrollo y la progresión del cáncer de páncreas,⁸ aunque el mecanismo subyacente no se conoce. De igual manera, se sabe ahora que una mayor cantidad de grasa visceral eleva el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas, mientras que la esteatosis pancreática promueve la metástasis linfática y una disminución de la sobrevida de pacientes con ACDP posterior a pancreatoduodenectomía (PD).³ Además de ser el estándar de oro para diagnosticar y estadiar el adenocarcinoma de páncreas, la TC puede ser útil para predecir la diseminación y letalidad de este cáncer. Esto resultó de un estudio elaborado en la Universidad de Florida del Sur donde se realizó un análisis de las imágenes por TC de 42 pacientes sometidos a PD para tratar un ACDP.³ Este trabajo concluyó que a mayor esteatosis pancreática y hepática, así como grasa visceral, mayor probabilidad de desarrollar metástasis linfática. Además, una mayor cantidad de grasa visceral se relaciona con una menor sobrevida para los pacientes con metástasis linfática, por lo que este indicador podría servir como factor pronóstico en pacientes con neoplasias pancreáticas malignas. Las mediciones de la grasa visceral por medio de TC pueden predecir la diseminación y letalidad del adenocarcinoma ductal del páncreas.

En otro trabajo, White y colaboradores analizaron la relación entre el contenido de adipocitos en el microambiente tumoral con su diseminación y la sobrevida de los pacientes con cáncer de páncreas.³ Este trabajo sugiere que los adipocitos dentro del microambiente tumoral promueven la diseminación y la letalidad del cáncer de páncreas.

■ Factores pronósticos preoperatorios y posoperatorios

Debido a la constante relación que existe entre el procedimiento de Whipple y el desarrollo de complicaciones posquirúrgicas, varios expertos en cirugía de páncreas han tratado de establecer sistemáticamente las variables mejor relacionadas con la morbimortalidad de la pancreatoduodenectomía (PD).⁹

Greenbalt y colaboradores realizaron un análisis multivariado e identificaron varios predictores de complicaciones.³ De 2 750 pacientes sometidos a una PD, 746 (27.1%) desarrollaron complicaciones graves 30 días después de la operación. Las

tasas de reoperación a 30 días y de mortalidad fueron 7.4% y 2.8%, respectivamente. La mortalidad fue significativamente mayor en quienes desarrollaron una complicación grave (9.4% vs. 0.4%, $p < 0.001$). Después de ajustar otros factores no relacionados con la PD, diversas variables pudieron identificarse como factores de riesgo preoperatorios y utilizados para construir una herramienta de predicción de riesgo preoperatorio estratificado (**Cuadro 1**). Estos factores de riesgo preoperatorios lograron predecir de manera preoperatoria la morbilidad posquirúrgica.

De manera similar, el grupo de Purvi y colaboradores intentaron desarrollar una escala del riesgo para pancreatectomías.³ Se analizó un total de 31 variables para predecir mortalidad posoperatoria, complicaciones graves y mortalidad global. El total de variables preoperatorias fue de 20 (**Cuadro 2**). Este grupo concluye que la escala de 10 variables clínicas fácilmente evaluables puede asistir a pacientes y cirujanos en la decisión informada con respecto a la conveniencia de practicar una resección pancreática.

Ningún estudio ha examinado el efecto específico que tiene la concentración preoperatoria de la glucosa sérica en el desarrollo de complicaciones posquirúrgicas. El grupo de Liles y colaboradores evaluó la relación entre los niveles séricos de glucosa con la presencia de complicaciones posquirúrgicas en un total de 231 pacientes sometidos a PD para tratar afectación benigna y maligna.³ Un 48% de pacientes desarrolló complicaciones posquirúrgicas y tanto la mortalidad global a 30 días como la intrahospitalaria fue de 2.2%. Estos autores identificaron que los pacientes con diabetes mellitus (DM) de reciente diagnóstico y sin tratamiento tuvieron mayor incidencia de complicaciones en comparación con los pacientes no diabéticos (24 vs. 124; $p < 0.01$). Estos hallazgos favorecen un control glucémico radical en el escenario preoperatorio en todos los pacientes elegibles para el procedimiento de Whipple.

Por otro lado, tanto las transfusiones sanguíneas como el tiempo quirúrgico se relacionan con morbimortalidad posoperatoria de la operación de Whipple.¹⁰ Dado que para disminuir la necesidad de transfundir paquetes globulares (PG) es necesaria una disección precisa y una técnica quirúrgica cuidadosa, ambos son indicadores de calidad de gran importancia para la PD. Ball y colaboradores realizaron una correlación entre el número

■ Cuadro 1. Predictores de complicaciones graves después de PD

Característica	OR ajustado (IC 95%) de complicaciones graves
Edad \geq 80 años	1.89 (1.25 - 2.86)
IMC, 30-49 kg/m ² (obeso)	1.46 (1.14 - 1.88)
EPOC	1.67 (1.05 - 2.65)
EVP	2.62 (1.19 - 5.79)
Trastorno hemorrágico	2.42 (1.34 - 4.39)
Cáncer diseminado	1.89 (1.10 - 3.26)
Albúmina sérica < 2.5 g/dl	2.20 (1.23 - 3.32)

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EVP, enfermedad vascular periférica; IC, intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal; OR, relación de momios; PD, pancreatoduodenectomía.

Adaptado de Pancreas Club Inc., DDW. 44th Meeting. New Orleans, LA: May 2010.

de PG transfundidos y el tiempo quirúrgico con la morbimortalidad durante los 30 días posteriores a la intervención.³ Su trabajo demostró que la morbilidad global a 30 días se incrementó de manera escalonada en relación con el número de PG transfundidos con un coeficiente de correlación (R) de 0.69 ($p < 0.01$). De manera interesante, y aunque las transfusiones de PG no mostraron un vínculo estadístico con los tiempos quirúrgicos ($p = 0.87$), un mayor tiempo quirúrgico se relacionó de manera lineal con una mayor morbilidad a 30 días ($R = 0.79$, $p < 0.01$) y mortalidad ($R = 0.65$, $p < 0.01$). Los pacientes que no necesitaron transfusiones tuvieron menor morbilidad (33%) y mortalidad (1.9%) respecto del grupo de sujetos que requirió cualquier cantidad de PG ($p < 0.05$). De esta manera, es posible concluir que tanto las transfusiones sanguíneas como un tiempo quirúrgico elevado se acompañan de una mayor morbimortalidad.

■ Tratamientos adyuvante y neoadyuvante

En pacientes con enfermedad irresecable se ha utilizado la quimioterapia o radioterapia con el fin de reducir el tamaño tumoral (*downstaging*). En algunos de ellos es posible observar una excelente respuesta citorreductora, lo que los convierte en posibles candidatos para una resección.¹¹ Sin

■ Cuadro 2. Escala de riesgo de las pancreatomectomías

Variable	Mortalidad a 30 días*	Complicaciones graves*	Mortalidad general*
Clasificación ASA	2.33	1.18	1.19
Estado funcional	3.27	1.73	1.75
Sepsis preoperatoria	2.26	2.26	2.10
Extensión de la operación [†]	1.62	1.29	1.36
Edad > 74 años	2.28	1.30	1.26
Disnea [‡]	1.72	1.38	1.36
IMC > 40 kg/m ²	2.32	1.83	1.60
Cirugía cardiovascular [§]	1.18*	1.20	1.36
Género masculino	1.16*	1.22	1.13
Trastorno hemorrágico	1.15*	1.43	1.68

ASA, American Society of Anesthesiologists; IMC, índice de masa corporal.

*Todas las relaciones de momios tuvieron una $p < 0.05$, excepto las tres variables indicadas.

[†]Pancreatomectomía proximal contra pancreatomectomía distal.

[‡]Ante medianos esfuerzos.

[§]Operación mayor previa.

Adaptado a partir de Pancreas Club Inc., DDW. 44th Meeting. New Orleans, LA: May 2010

embargo, aún no está bien definido el criterio para predecir la reseabilidad después del tratamiento desde los puntos de vista clínico y radiológico.

En la Universidad de California se analizó a un grupo de 41 pacientes con cáncer pancreatobiliar, quienes se sometieron a una reintervención luego de recibir quimioterapia y radioterapia de citorreducción durante 8.5 meses (mediana).³ Antes del tratamiento, 78% de los pacientes mostraba datos radiológicos de irresecabilidad por compromiso vascular (distorsión u oclusión vascular) por tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM).

En la operación se resecaron los tumores en 34 de 41 pacientes (83%) y siete persistieron inoperables por invasión vascular persistente. De manera sorprendente, la sensibilidad y especificidad de TAC y RM fue sólo de 72% y 57%, respectivamente, para detectar invasión vascular posterior a quimioterapia y radioterapia. Los valores predictivos positivo y negativo fueron de 31% y 88%, respectivamente. La aparente invasión observada por estudios de imagen correspondió con frecuencia a fibrosis del tumor más que al propio tumor. Por otro lado, la disminución radiológica del tumor tampoco predijo la reseabilidad. Los pacientes resecados tuvieron en promedio una disminución del 87% del antígeno CA 19-9 sérico durante el tratamiento. Otro hallazgo interesante fue que el 81% (26/32)

de estos individuos tuvo ganglios negativos. Nueve personas mostraron una sobrevida mayor a cinco años (mediana 85 meses); uno de ellos murió de otra causa diferente del cáncer y ocho siguen vivos sin evidencia de enfermedad con una sobrevida a cinco años de 28% (9/32).

En conclusión, algunos pacientes con cáncer pancreatobiliar, considerados al principio con enfermedad irresecable por estudios de imagen, tienen la posibilidad de beneficiarse de un esquema de quimiorradioterapia citorrreductora. Sin embargo, la imagen por TAC y RM de invasión vascular puede persistir a pesar del tratamiento. Estos enfermos pueden considerarse aptos para resección con base en el siguiente escenario: ausencia de progresión tumoral, buen estado funcional y disminución del antígeno CA 19-9, aun cuando no desaparezca la imagen radiológica de invasión vascular.³ Esta medida terapéutica resultó en un aumento considerable de la resecabilidad después del tratamiento con una excelente sobrevida en pacientes operados.

De lo anterior resalta la importancia de la terapéutica preoperatoria en personas con cáncer de páncreas. Se presentaron los datos de 135 pacientes tratados con un esquema neoadyuvante de quimiorradioterapia basado en gemcitabina o 5-fluorouracilo (5-FU) de forma preoperatoria para una resección pancreática en el Centro Oncológico Fox Chase, Filadelfia.³ Se realizó un análisis histopatológico para definir la respuesta al tratamiento para determinarla de la siguiente manera: respuesta menor (fibrosis relativa a las células neoplásicas residuales en < 50%), parcial (50% a 94% de fibrosis) y mayor (95% a 100% de fibrosis).

Se encontró una respuesta menor, parcial y mayor en 17% ($n = 18$), 64% ($n = 69$) y 19% ($n = 21$), respectivamente. En un 7% ($n = 8$) se observó respuesta completa. En el **Cuadro 3** se muestra la correlación entre la respuesta patológica y la resección R0, los ganglios positivos y el tamaño del tumor.

Otro trabajo realizado en el Centro Médico de la Universidad de Duke, en Carolina del Norte, comparó la sobrevida en pacientes sometidos a resección luego de quimiorradioterapia neoadyuvante respecto de los individuos en quienes sólo se realizó la intervención.³ De los 237 pacientes con ADCP que cumplieron los criterios médicos y radiológicos de resecabilidad quirúrgica, 93 (39%) se sometieron sólo a la operación debido a la

■ **Cuadro 3.** Respuesta histopatológica al tratamiento preoperatorio.

Respuesta histopatológica	Resección R0, n (%)	Ganglios linfáticos positivos, n (%)	Mediana del tamaño del tumor (límites), cm
Menor ($n = 18$)	12 (67%)	4 (22%)	3.5 (1 - 5.5)
Parcial ($n = 69$)	36 (52%)	24 (35%)	2.5 (1 - 5.7)
Mayor ($n = 21$)	18 (86%)	0	0.3 (0 - 6.5)

falta de diagnóstico histopatológico o la preferencia del cirujano o el paciente; por su parte, los 144 (61%) restantes recibieron un esquema de terapia neoadyuvante. Ambos grupos eran similares en cuanto a edad y tamaño del tumor por imagen; sin embargo, los integrantes del grupo que recibió quimiorradioterapia presentaron con mayor frecuencia oclusión vascular (47% vs. 25%, $p < 0.01$) y un índice de comorbilidad de Charlson más alto ($p = 0.09$). En este último grupo, 76 (53%) pacientes experimentaron un procedimiento quirúrgico, 29 (20%) presentaron metástasis y 16 (11%) se consideraron con enfermedad localmente irresecable después de la quimiorradioterapia; 23 de ellos no se consideraron aptos para exploración quirúrgica debido a un pobre estado funcional o la pérdida del seguimiento. En el grupo que sólo se sometió a la resección, 68 (73%) pacientes se operaron (de éstos, 66% recibió terapia adyuvante), 17 (18%) presentó metástasis y ocho (9%) tuvo enfermedad localmente irresecable. El grupo que recibió tratamiento neoadyuvante tuvo menor incidencia de ganglios positivos y en general un menor tamaño tumoral; sin embargo, no hubo diferencia en cuanto a la incidencia de márgenes positivos o la necesidad de resección vascular. Este trabajo concluyó que la terapia neoadyuvante (quimiorradioterapia) permite una mejor selección de pacientes para resección quirúrgica y que para demostrar un efecto en la sobrevida resulta necesario un estudio aleatorizado para controlar las diferencias entre las características del tumor o los pacientes que pueden determinar la decisión de instituir tratamiento neoadyuvante.

En el Hospital Brigham en Boston se realizó un estudio en el que se comparó la eficacia de ambas medidas terapéuticas en pacientes con ADCP

potencialmente resecable.³ Se obtuvo un total de 3 302 pacientes para realizar un análisis con intención de tratar y para evaluar los efectos de la incertidumbre del modelo en los resultados se realizó un análisis de sensibilidad. Este trabajo encontró que la mediana de sobrevida global y la tasa de sobrevida global a dos años fueron de 16 meses y 30% para el grupo de terapia adyuvante y de 20 meses y 42% para el grupo de terapia neoadyuvante. La sobrevida global ajustada a la calidad fue de 13.8 meses y 19.6 meses, respectivamente. Estos hallazgos justifican el desarrollo de un estudio aleatorizado que analice las ventajas del tratamiento neoadyuvante en el futuro.

■ Nuevas alternativas terapéuticas moleculares

Un estudio desarrollado en la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins y en la Escuela de Medicina y Salud Pública en Maryland investigó la respuesta inmunológica que experimentó el microambiente tumoral de los especímenes pancreáticos resecados por el procedimiento de Whipple a una vacuna como terapia neoadyuvante, con o sin ciclofosfamida.³ El fundamento de este trabajo se basa en la demostración de que una vacuna alogénica secretora de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) en ensayos clínicos de fase I/II es segura y efectiva para inducir una reacción inmunitaria antitumoral y producir una mejoría en la sobrevida de pacientes con ACDP. Se incluyó a un total de 19 sujetos para recibir la vacuna dentro de tres brazos de investigación: brazo A (sólo vacuna, siete pacientes); brazo B (vacuna junto con ciclofosfamida intravenosa, seis pacientes); y brazo C (vacuna junto con ciclofosfamida oral

metronómica, seis pacientes). Dos semanas después se sometieron a pancreatoduodenectomía. Se realizó un análisis con inmunohistoquímica que reveló la presencia de agregados linfoides (AL) terciarios dentro y alrededor del tumor. Estos AL demostraron de manera característica la presencia de zonas de organización de linfocitos B y T, así como centros germinales de linfocitos CD21⁺. Al comparar su contraparte (similar en edad y sexo) no vacunada, la cantidad de AL intratumorales parece ser mayor debido a la vacunación ($p = 0.096$). En conclusión, los pacientes que recibieron vacunación neoadyuvante tuvieron un mayor número de AL terciarios dentro del tumor, los cuales pueden tener una función diferente a los AL peritumorales. La vía celular PD-1/B7-H1 parece ser funcional en estos AL y podría representar un nuevo blanco para el desarrollo de nuevas vacunas en ensayos clínicos posteriores.

Referencias

1. Freitas D, Fernandes Gdos S, Hoff PM, et al. Medical management of pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatology* 2009;9:223-32.
2. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:699-708.
3. Pancreas Club Inc., DDW. 44th Meeting. New Orleans, LA: May 2010.
4. Wong JC, Lu DS. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1301-8.
5. Tempero M, Arnoletti JP, Ben-Josef E, et al. Pancreatic adenocarcinoma. Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:998-1033.
6. Soto AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 2010 (in press).
7. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010 (in press).
8. Zyromski NJ, Mathur A, Pitt HA, et al. Obesity potentiates the growth and dissemination of pancreatic cancer. *Surgery* 2009;146:258-63.
9. House MG, Fong Y, Arnaoutakis DJ, et al. Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution. *J Gastrointest Surg* 2008;12:270-8.
10. Cheng Q, Zhang B, Zhang Y, et al. Predictive factors for complications after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res* 2007;139:22-9.
11. Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008 May; 206:833-46; discussion 846-8.