



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



PÁNCREAS

Cáncer de páncreas

C. Chan y G. del Ángel

Departamento de Cirugía del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México

Recibido el 9 de junio de 2016; aceptado el 23 de junio de 2016

Introducción

El cáncer de páncreas es una de las neoplasias con peor pronóstico. Es la cuarta causa de muerte relacionada con cáncer y la tasa de supervivencia es de menos del 5% a 5 años.^{1,2}

Recientemente, se han encontrado algunos factores que, al parecer, son protectores para su presentación: Mujeres con menopausia tardía, con terapia de reemplazo hormonal y que hayan tenido dos o más hijos.³ Se ha sugerido que el uso prolongado (> 5 años) de estatinas también es protector.⁴ Estas inhiben la 3-hidroximetilglutaril coA reductasa, inhibiendo la función de YAP, un coactivador de la vía Hippo, que es la vía de proliferación celular funcionando en el cáncer de páncreas.⁵

Los síntomas asociados con el cáncer de páncreas son variables y generalmente dependen del sitio, el tamaño del tumor y el estadio de la enfermedad. Un síntoma frecuente es la pérdida de peso, que es altamente prevalente en estos pacientes y puede influenciar el curso clínico. La pérdida de peso > 10% se asocia con una mortalidad más alta y la pérdida > 5% con una mayor tasa de complicaciones infecciosas y una estancia hospitalaria prolongada en comparación con la de los pacientes con pérdida de peso < 5%.⁶

El diagnóstico de páncreas se realiza mediante técnicas de imagen, con la ayuda de marcadores tumorales y de forma

definitiva con el estudio histopatológico. En ocasiones, estos métodos son poco útiles para diferenciar de forma preoperatoria entre entidades benignas y cáncer de páncreas. Por esta razón, se han buscado distintos marcadores que permitan realizar esta diferencia de forma efectiva. El Ca 19-9 tiene utilidad para diferenciar pancreatitis crónica, cirrosis y adenocarcinoma, con un valor predictivo negativo del 99.9%.¹ También puede ser utilizado para predecir la estabilidad posterior al tratamiento, o bien, el riesgo de progresión. Los pacientes con Ca 19-9 que se mantienen siempre dentro de parámetros normales, o los que tienen un patrón de descenso y meseta, se han asociado con poco riesgo de progresión; sin embargo, los que tienen un patrón de descenso, meseta y pico nuevamente se asocian con un mayor riesgo de progresión y recurrencia.⁷

Recientemente, la expresión de Muc-1 se utiliza como marcador para diferenciar entre neoplasias benignas y malignas del páncreas en comparación con la pancreatitis crónica.⁸

Tratamiento

Existen distintas modalidades de tratamiento, aunque la cirugía sigue siendo el único tratamiento curativo. En un estudio multicéntrico se evaluó la supervivencia de los pacientes sometidos a distintos tratamientos. Se encontró que en los

Correspondencia de Autor: Vasco de Quiroga No. 15, Belisario Domínguez, Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México. C. P. 14000. Teléfono: (55) 5487-0900, ext. 2133. Correo electrónico: chancarlos@me.com (C. Chan)

sometidos a cirugía fue mayor que en aquellos no intervenidos (34.2 vs. 10.5 meses, $p < 0.001$), y que la supervivencia de los pacientes tratados con quimiorradioterapia fue significativamente mayor que aquellos tratados únicamente con quimioterapia (23.3 vs. 15 meses, $p = 0.043$).²

Aunque la cirugía sea el tratamiento de elección, sólo el 22% de los pacientes con estadio I son sometidos a ésta. Esto puede deberse a que muy pocos pacientes son candidatos para la resección al momento del diagnóstico, y muchas veces la espera para un tiempo quirúrgico es prolongada y los pacientes llegan a estadios avanzados en espera del tratamiento. Por esta situación, recientemente se ha propuesto el estudio de estos pacientes mediante un consenso multidisciplinario de expertos en páncreas, y se ha encontrado que los pacientes sometidos a esta revisión acortaron el tiempo de espera quirúrgica (70%), logrando una resección completa.⁹

Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de páncreas resecable

El uso de quimioterapia (QT) previo a la cirugía en pacientes con cáncer de páncreas resecable no ha sido propiamente definido. Recientemente se estudió a todos los pacientes con cáncer de páncreas resecable de la base de datos nacional de cáncer de Estados Unidos. En total, se estudiaron 7,881 pacientes con cáncer de páncreas. El 15.1% de éstos recibieron quimioterapia neoadyuvante (QN), el 57.4% quimioterapia adyuvante (QA) y el 27.5% no recibieron ningún tipo de QT. Un tercio de los pacientes que recibieron QN también recibieron quimioterapia posterior a la resección. El uso de QN se asoció con mayor número de resecciones con márgenes libres de tumor (19.2 vs. 11.6%, $p < 0.01$), así como ganglios negativos (58.2 vs. 41.4%, $p > 0.01$). La supervivencia total de los pacientes que recibieron QT previa y posterior a la resección fue de 25.8 meses, 21.2 de los pacientes con únicamente QN, 23.1 en los pacientes con QA y 14.9 meses en los que no recibieron ningún tipo de quimioterapia. Por lo tanto, parece buena opción asociar un esquema de quimioterapia en los pacientes con estadios resecables.¹⁰

Otro estudio analizó únicamente el uso de QT posterior a la resección comparado con la resección sola en pacientes con cáncer de páncreas resecable. Se estudió la supervivencia a largo plazo y se encontró que la media de supervivencia es significativamente mayor en pacientes con uso de QT asociado (26 vs. 21 meses, $p < 0.01$). Sin embargo, este aumento en la supervivencia es transitorio, siendo similar para ambos grupos a los 5 años.¹¹

El uso de QT neoadyuvante con múltiples fármacos también ha sido asociado con un aumento en la supervivencia total de 21.9 meses comparado con los 19.7 meses ($p = 0.0241$) en los pacientes con quimioterapia con un solo fármaco.¹²

Cuándo se debe iniciar la QT y cuánto tiempo debe durar en los pacientes con cáncer de páncreas resecable sigue siendo motivo de controversia. En este estudio se comparó el uso de QT temprana (< 6 semanas, antes de la cirugía) y tardía (> 6 semanas, posterior a la cirugía). No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia a 5 años entre el uso de QT temprana o tardía; sin embargo, sí se encontró una diferencia significativa tanto en la supervivencia a 5 años (42.6 vs. 22.2%, $p < 0.001$) como en la supervivencia libre de

tumor (29.2 vs. 18.4, $p = 0.042$) en los pacientes que completaron seis ciclos de tratamiento.¹³

Quimioterapia neoadyuvante en estadios avanzados

Anteriormente, los pacientes con estadio localmente avanzado o con metástasis a órganos adyacentes, como hígado, no eran candidatos a cirugía. En este estudio se utilizaron regímenes de varios fármacos quimioterápicos en pacientes con metástasis únicas en hígado. Se logró una remisión completa por imagen en el 7% y una respuesta parcial en el 37% de los pacientes. La supervivencia fue mayor en los pacientes con respuesta completa o parcial (15 vs. 11 meses). El 8.5% de estos pacientes fueron sometidos a cirugía y su supervivencia aumentó significativamente a 39 meses ($p = 0.0001$).¹⁴

Radioterapia

También se ha utilizado la radioterapia como adyuvante a la resección quirúrgica; sin embargo, su beneficio no está claro. En estudios recientes se demostró que no se asocia con mejorar los márgenes libres, la supervivencia total y la supervivencia libre de recurrencia.¹⁵

Nuevas opciones terapéuticas

La activación aberrante de la vía Ras se ha encontrado en el 90% de los cánceres de páncreas, lo cual determina un aumento en la proliferación celular. Se ha intentado el desarrollo de inhibidores directos de esta vía, pero no se han encontrado resultados satisfactorios. Se han desarrollado adenovirus recombinantes in vitro que portan un gen proapoptótico (PUMA) que responde ante la vía Ras y P53, ambas protumorales. Este virus recombinante demostró la muerte celular in vitro en el 70% y parece una terapia prometedora para el tratamiento del cáncer de páncreas.¹⁶

Conclusiones

El cáncer de páncreas es una neoplasia con mal pronóstico; sin embargo, se están realizando múltiples estudios para encontrar nuevos tratamientos y estrategias para mejorar la supervivencia en estos pacientes.

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para elaborar este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Maryerle J, Reszka RC, Karniagi B, et al. A novel plasma based metabolic biomarker for the differentiation of pancreatic ductal adenocarcinoma carcinoma (PDAC) from chronic pancreatitis

- (CP). Sesión de trabajos orales presentado en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; 1102.
2. Yandrapu H, Feedback J, Chapple K, et al. A detailed analysis of survival benefit profiles in pancreatic adenocarcinoma patients with various multidisciplinary treatment modalities. Sesión de carteles presentado en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Sa1530.
 3. Archibugi L, Capurso G, Stigliano S, et al. Pancreatic cancer in women: Late onset of menopause, use of hormone replacement therapy and two-parity are protective factors. Sesión de trabajos orales presentado en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; 848.
 4. Archibugi L, Piciocchi M, Valente R, et al. Statins but not aspirin, neither their combination, are protective for the onset of pancreatic cancer. Sesión de trabajos orales presentado en: DDW; 2016 mayo 21-24. San Diego, CA; 849.
 5. Qinhong X, Zhao Y, Hao F, et al. Statins inhibit yap function and potently restrain the proliferation of pancreatic ductal adenocarcinoma cancer cells. Sesión de trabajos orales presentado en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; 557.
 6. Emerenziani S, Valeri S, Muscaritoli M, et al. Impact of weight loss on surgical outcomes in resectable pancreatic cancer patients undergoing pancreaticoduodenectomy (PD). Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Sa 1452.
 7. Bart Rose J, Edwards AM, Alseidi AA, et al. Pattern of CA19-9 response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced, borderline resectable pancreatic cancer predicts progression. Trabajo presentado en: 50ª reunión anual del Pancreas Club; 2016, mayo 20-21. San Diego, CA; S023.
 8. Rashid S, Rashid S, Das P, et al. MUC-1 immunohistochemical expression is a differentiating marker of pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Sa1475.
 9. Kumar U, Garg M, Gulati A, et al. The role of Multidisciplinary Pancreatic Conference in the management of resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016 mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1463.
 10. Lut W, Kantor O, Wang CH, et al. Neoadjuvant chemotherapy is associated with a survival advantage in early stage pancreatic head cancer. Trabajo presentado en: 50ª reunión anual del Pancreas Club; 2016, mayo 20-21. San Diego, CA; S016.
 11. Mokdad AA, Mansour JC, Choti MA, et al. Survival after neoadjuvant therapy and resection versus resection alone for early stage pancreatic cancer: A propensity score matched analysis in a national cohort of patients. Trabajo presentado en: 50ª reunión anual del Pancreas Club; 2016, mayo 20-21. San Diego, CA; S018.
 12. Shubert CR, Groeschl RT, Habermann EB, et al. Overall survival is increased among stage III pancreatic adenocarcinoma patients receiving neoadjuvant chemotherapy compared to surgery first and adjuvant chemotherapy: An intention to treat analysis of the national cancer database. Trabajo presentado en: 50ª reunión anual del Pancreas Club; 2016, mayo 20-21. San Diego, CA; S021.
 13. Yoon YS, Lee W, Han HS, et al. Prognostic relevance of the timing of initiating and the completion of adjuvant therapy in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. Trabajo presentado en: 50ª reunión anual del Pancreas Club; 2016, mayo 20-21. San Diego, CA; S026.
 14. Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, et al. Downstaging of liver metastases from pancreatic cancer following primary chemotherapy: Is surgical resection worthwhile? Trabajo presentado en: 50ª reunión anual del Pancreas Club; 2016, mayo 20-21. San Diego, CA; S025.
 15. Ocuin LM, Miller JL, Zenati MS, et al. Adjuvant radiotherapy does not improve outcomes following pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: A margin-stratified analysis. Trabajo presentado en: 50ª reunión anual del Pancreas Club; 2016, mayo 20-21. San Diego, CA; S027.
 16. Boustanai I, Shapira S, Kazanov D, et al. Designing of a novel strategy for cancer gene therapy by selective delivery of adenovirus-based toxin. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; 851.