



---

**Universidad de Valladolid**

# Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas

---

Javier de Grado Alonso y Mario Rodin Rodríguez

Tutor: Baltasar Pérez Saborido

El tratamiento del Cáncer de páncreas requiere un enfoque multidisciplinar, debido tanto al diagnóstico tardío como a la complejidad quirúrgica, que obliga en muchos casos a tratamientos no quirúrgicos. Actualmente la mortalidad de este tipo de cáncer sigue siendo muy alta y son muy pocos los enfermos que se benefician de un tratamiento quirúrgico. Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica sobre las técnicas quirúrgicas que existen para la resección de este tipo de tumor, sus resultados a corto y largo plazo, y los tratamientos no quirúrgicos.

## Índice

• Introducción. Aspectos generales y anatomía del páncreas	1
• ¿Qué es el cáncer de páncreas?	2
• Incidencia	2
• Factores de Riesgo	3
• Cuadro Clínico	3
• Lesiones pancreáticas premalignas	4
• Diagnóstico y estadificación	4
• Marcadores tumorales	7
• Abordaje quirúrgico de Cáncer de Páncreas	7
• Tratamiento carcinoma de páncreas RESECABLE	8
• Tratamiento carcinoma de páncreas <i>BORDERLINE</i>	12
• Complicaciones de la intervención	13
○ Vaciamiento gástrico retardado	14
○ Fistula pancreática	14
○ Hemorragia postoperatoria postpancreatectomía	14
• Pronóstico y supervivencia	15
• Tratamiento paliativo	18
• Bibliografía	19

### **Introducción. Aspectos generales y anatomía del páncreas**

El páncreas es una glándula de secreción exocrina y endocrina. Es alargada, en situación retroperitoneal, y localizada aproximadamente a la altura de la segunda vértebra lumbar.

Se distinguen tres regiones principales: la cabeza, enmarcada por el duodeno, el cuerpo y la cola, región situada más a la izquierda.

Aproximadamente el 90% del páncreas corresponde al componente exocrino y sólo un 2% al páncreas endocrino; el resto de los componentes son vasos, nervios y líquido intersticial.(1)

En adultos pesa entre 75 y 100 gramos, y su longitud oscila entre 12 y 20 cm y toda la glándula se halla atravesada por un sistema canalicular. Estos conductos son dos: el conducto pancreático principal de Wirsung y el accesorio de Santorini.

La irrigación del páncreas se realiza a través de dos grandes ramas de la aorta: el tronco celíaco para la vascularización de la cabeza, y la arteria mesentérica superior para el cuerpo y la cola.

La inervación de la glándula se da a través de tres nervios espláncnicos, procedentes de los ganglios celíacos, si la inervación procede del sistema simpático; y por medio del plexo celíaco si proviene del nervio vago, sistema parasimpático.(2)

### **¿Qué es el cáncer de páncreas?**

A grandes rasgos, una neoplasia es un conjunto de células de cualquier parte del cuerpo humano que crecen sin control, se considera un tumor maligno cuando estas células son capaces de invadir tejidos y de liberar al torrente sanguíneo y linfático estas células tumorales.

Cuando estas células tumorales son originales del páncreas, se denomina cáncer de páncreas. En este trabajo nos vamos a centrar en los tumores de páncreas exocrino, sobre todo en el más prevalente, que es el adenocarcinoma ductal de páncreas (90% de los tumores malignos de este órgano). Se origina en el epitelio de los conductos pancreáticos, el cual se ve rodeado por un denso estroma fibroso que confiere una consistencia muy dura al tumor. Este tipo de neoplasias aparecen en la cabeza del páncreas con una frecuencia dos veces superior que, en el resto del órgano.

### **Incidencia**

Este tipo de cáncer no presenta una prevalencia muy alta en la población respecto a otras neoplasias. Sin embargo, es la cuarta causa principal de muerte relacionada con el cáncer tanto en hombres como en mujeres. Según la Sociedad

Americana Contra el Cáncer, las previsiones para el año 2017, para este tipo de neoplasia en Estados Unidos son:(3)

- Casos nuevos: 53670
- Defunciones: 43090

La mayoría de los casos se producen entre los 65 y los 85 años, rara vez se diagnostica este tipo de cáncer en personas de menos de 50 años. Además, su frecuencia es algo mayor en varones que en mujeres.

### **Factores de Riesgo**

Se desconocen las causas del cáncer de páncreas, pero si se pueden señalar una serie de factores que intervienen en la aparición de esta enfermedad:(4)

- Obesidad y dieta rica en grasas y proteínas
- Tabaquismo, el riesgo está directamente relacionado con el número de cigarrillos y disminuye cuando el sujeto deja de fumar.
- Pancreatitis crónica no hereditaria.
- Antecedentes familiares de cáncer de páncreas.

Existen estudios que han llegado a encontrar una relación epidemiológica entre el cáncer de páncreas y la diabetes mellitus, pero ninguno es concluyente sobre si la diabetes antecede al cáncer o es consecuencia del mismo. Predomina en varones residentes en zonas urbanas y la raza negra parece más predispuesta a padecerlo.

Aproximadamente un 5-10% de individuos con ACDP (adenocarcinoma ductal de páncreas) refieren una historia familiar de la enfermedad. Existen factores genéticos hereditarios que incrementan el riesgo de desarrollar ACDP: BRCA2, el Síndrome de Peutz-Jeghers, la pancreatitis hereditaria y la poliposis adenomatosa familiar.

## **Cuadro Clínico**

Los síntomas de este tipo de cánceres, dependen de la localización del tumor dentro del páncreas. La mayor parte de los síntomas son insidiosos, por eso es muy difícil diagnosticar este tipo de cáncer en sus fases precoces, estos síntomas tan poco específicos son:

- Dolor, suele ser una molestia sorda en la mitad superior del abdomen, con irradiación hacia la parte posterior, característicamente mejora al flexionar la cintura.
- Pérdida ponderal sin razón aparente.
- Anorexia o hiporexia.

El síntoma más importante, que ayuda al diagnóstico precoz de la enfermedad, es la ictericia, muchas veces acompañado de heces hipocólicas, coluria y de prurito. El problema de este síntoma, es que solo aparece en aquellas neoplasias que están localizadas en la cabeza del páncreas y que comprimen la vía biliar.

## **Diagnóstico y estadificación**

Ante un paciente con dolor abdominal, ictericia, síndrome constitucional, y en ocasiones pancreatitis, debemos sospechar la existencia de cáncer de páncreas. Para el diagnóstico definitivo y para la estadificación de la neoplasia, son esenciales las pruebas de imagen. La ecografía abdominal es la primera exploración que se hace al paciente por ser accesible e inocua, además permite ver la lesión pancreática y su repercusión sobre las vías biliares. Para realizar el diagnóstico definitivo es necesario recurrir a otras técnicas de imagen.(6)

La tomografía computarizada helicoidal administrando contraste yodado i.v. sirve tanto para dar un diagnóstico mucho más sólido tras la sospecha de la ecografía y también se considera la técnica de elección para la estadificación de este tipo de tumores. Cuando se sospeche un caso potencialmente quirúrgico se debe realizar un TC en fase pancreática, porque permite ver muy bien el parénquima de este órgano e identificar la lesión y su extensión local; igual de importante es

realizar un TC en fase venosa portal de todo el abdomen que nos ayude a valorar la existencia de metástasis hepáticas.

La Resonancia magnética también puede servir para el estudio de extensión, aunque no ha demostrado mejores resultados que el TC, además suele requerir mayor tiempo de exposición para una cobertura anatómica similar. Esto fue demostrado en el estudio prospectivo de Grenacher et al (6). Aunque sí ha demostrado utilidad en los casos de contraindicación de contraste yodado.

El PET/TC no ha demostrado ninguna mejora añadida en la estadificación del cáncer frente al TC, aunque sí que ha demostrado cierta utilidad en el diagnóstico y localización de las metástasis.

En la actualidad se está utilizando la ultrasonografía endoscópica para la detección de masas pancreáticas que se pasan por alto con el TC y hay una gran sospecha de cáncer de páncreas. La USE tiene la ventaja de poder realizar una biopsia transluminal de la masa, pese a no ser necesario para la instauración del tratamiento. La biopsia se realiza mediante la técnica de punción aspirativa con aguja fina guiada por USE (USE-PAAF). Esta técnica no es perfecta y sus principales desventajas son, su carácter invasivo (requiere sedación y monitorización), elevado coste y como todas las ecografías es operador dependiente. Es muy útil también para la estadificación locoregional, detectando metástasis ganglionares e invasión vascular que pudieran contraindicar el tratamiento quirúrgico

En los últimos años ha sido objeto de discusión, la necesidad o no de realizar confirmación histológica preoperatoria del tumor. A la conclusión que ha llegado el ISGPS (International Study Group Pancreatic Surgery) es que una fuerte sospecha clínica y radiológica debe ser suficiente para indicar la intervención, reservando la confirmación histológica previa a la cirugía para aquellos casos en que el hecho de presentar o no un determinado diagnóstico pueda comportar un cambio en el manejo terapéutico.(7) La biopsia puede realizarse a través de un cepillado por CPRE en el caso que se precise la colocación de una endoprótesis biliar o en el resto de casos la biopsia por USE-PAAF es la técnica de elección.

La CPRE (colangiopancreatografía retrograda endoscópica) permite identificar la presencia de estenosis u obstrucción del colédoco, además gracias a esta técnica es posible colocar una endoprótesis que alivie la ictericia obstructiva, mejorando mucho el nivel de vida de los pacientes. Con esta técnica también se pueden obtener células para el estudio histológico de la masa pancreática.

Se recomienda utilizar el estadiaje de la AJCC Cáncer Staging, el cual diferencia los siguientes grupos pronósticos.

**T: Tumor primario:**

- Tx: no puede asegurarse.
- T0: no evidencia de tumor primario.
- Tis: carcinoma in situ.
- T1: tumor limitado al páncreas, de 2 cm o menos.
- T2: tumor limitado al páncreas, mayor de 2 cm.
- T3: tumor extendido más allá del páncreas, pero sin afectación de TC o AMS.
- T4: tumor afecta a TC o AMS (irresecable).

**N: Ganglios regionales:**

- Nx: desconocido.
- N0: no ganglios afectados.
- N1: ganglios afectados

Estadio <b>0</b>	Tis	N0	M0
Estadio <b>IA</b>	T1	N0	M0
Estadio <b>IB</b>	T2	N0	M0
Estadio <b>IIA</b>	T3	N0	M0
Estadio <b>IIB</b>	T1-T3	N1	M0
Estadio <b>III</b>	T4	Cualq. N	M0
Estadio <b>IV</b>	Cualq. T	Cualq. N	M1

**M: Metástasis a distancia:**

- M0: no hay metástasis.
- M1: metástasis a distancia.

**Marcadores tumorales**

El marcador sérico más utilizado en este tipo de cáncer es el CA 19-9. Su presencia solo sugiere, no confirma, el diagnóstico de Ca pancreático, porque este

marcador también se eleva en personas con ictericia pero sin cáncer de páncreas. El CA 19-9 es útil para vigilar la respuesta al tratamiento y es importante vigilarlo periódicamente en aquellos pacientes a los que se les ha extirpado completamente el tumor, para detectar cualquier tipo de recidiva.

### **Abordaje quirúrgico de Cáncer de Páncreas**

En el campo de la cirugía pancreática, el cáncer de páncreas se erige como una de las patologías con mayor predominancia, con un aumento notable a lo largo de los últimos 20 años.

La resección quirúrgica constituye el pilar fundamental del tratamiento del cáncer de páncreas, la cual debe ser completa, con márgenes suficientes y asociar una linfadenectomía adecuada.

La resecabilidad del tumor viene definida por la ausencia de afectación tumoral de las estructuras vasculares peripancreáticas (eje mesentérico-portal y arterias mesentérica superior, tronco celíaco y sus correspondientes ramas). Hoy en día es difícil asegurar la infiltración vascular a partir de las pruebas de imagen.(8)

La resecabilidad se debe establecer en un comité multidisciplinario que incluya cirujanos especializados en cirugía pancreática y con base en pruebas de imagen preoperatorias de alta calidad.(9)

En base a los hallazgos radiológicos preoperatorios, se aceptan 3 categorías de resecabilidad:

- Resecable.

Se consideran tumores resecables aquellos que verdaderamente están localizados dentro del páncreas y no tienen contacto con ninguna arteria. También entran en este grupo aquellos tumores que tienen contacto con la vena porta o la vena mesentérica superior, pero el contacto es menor a la mitad de la circunferencia de la vena ( $<180^\circ$ ), además no deben tener irregularidades en el contorno venoso. Este tipo de tumor tiene la tasa de curación más alta de todos, aunque solo se encuentran en este estadio el 20% de los pacientes diagnosticados de Ca páncreas.(9)



- Resecabilidad intermedia o *borderline*.

En la actualidad se ha creado una nueva categoría, la de los tumores *borderline* resecables. Estos pacientes tienen tumores que no se consideran resecables, pero con un tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía, se puede conseguir que reduzcan su tamaño hasta considerarse resecables. Entran de esta categoría de *borderline* resecables aquellos tumores que tengan contacto tumoral sólido con la arteria hepática sin extensión al tronco celiaco ni a la bifurcación de esta arteria y que se permita una cirugía con resección y reconstrucción vascular completa y segura; contacto tumoral sólido con la a. mesentérica superior  $< 180^\circ$ . A nivel venoso son aquellos tumores con contacto sólido con la v. mesentérica superior o v. portal y que permitan una resección y reemplazo vascular seguro.(9)

- No resecable.

Esta es la categoría más frecuente en la que se encuentran el cáncer de páncreas en el momento del diagnóstico. Se consideran no resecables aquellos cánceres con metástasis a distancia, aquellos que contactan con las con la a. mesentérica superior o con el tronco celiaco  $> 180^\circ$  y por último también entran dentro de esta categoría aquellos ca. Páncreas con infiltración tumoral o trombosis de la v. mesentérica superior o vena porta, donde no sería posible la reconstrucción tras la operación. Los pacientes afectados de Ca. Páncreas en este estadio, no tienen opciones de tratamiento quirúrgico, por tanto, sus dos únicas opciones terapéuticas son: quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia y quimioterapia sola. Debido a esto la supervivencia de esta categoría es muy baja

En la declaración de consenso de la ISGPS se establece la indicación quirúrgica en pacientes con tumores *borderline*, como mínimo para comprobar la certeza de la infiltración vascular, sobre todo la arterial. La afectación venosa no constituye una contraindicación a la resección. La afectación arterial supone una supervivencia claramente inferior en comparación a los no afectados. A pesar de que existen trabajos de casos aislados en la literatura, no se recomienda la resección arterial, ya que se acompaña de una importante morbimortalidad.

## **Tratamiento carcinoma de páncreas RESECABLE:**

Neoplasia localizada en la cabeza: La técnica de elección es la duodenopancreatectomía (DPC) o intervención de Whipple. Consiste en la extirpación de la cabeza del páncreas, duodeno, vesícula biliar y vía biliar extrahepática. En el Whipple clásico se incluye la extirpación del antro gástrico, aunque hay una variante técnica de preservación pilórica.(9)

La parte inicial de la intervención es una valoración para determinar la resecabilidad. Se valoran de manera minuciosa el hígado y las superficies peritoneales. Se examina el tronco celiaco en busca de ganglios linfáticos crecidos y se busca invasión tumoral.

Si esta fase revela que no hay contraindicaciones para el **procedimiento de Whipple**, se inicia la fase de resección.

Se realiza la disección circunferencial del conducto hepático común. La división del duodeno, 2 cm distal al píloro (PPPD), o del antro. El yeyuno se divide más allá del ligamento de Treitz y el mesenterio se liga hasta que el yeyuno pueda desplazarse hasta un sitio posterior a los vasos mesentéricos superiores de izquierda a derecha.

La reconstrucción comprende primero la anastomosis del páncreas, a continuación, el colédoco y, al final, el duodeno o el estómago. Hay varias técnicas para la anastomosis pancreática y todas se acompañan de resultados finales similares. Las técnicas para pancreaticoyeyunostomía (PY) incluyen suturas terminolateral o terminoterminal, dependiendo de en qué posición se coloque el páncreas respecto al yeyuno, dependiendo de la forma con la que se suture, se distinguen más tipos: PY en un solo plano, PY con anastomosis ducto-mucosa, PY con la técnica de invaginación y la técnica de Peng. El páncreas también se puede anastomosar con el estómago, lo que se conoce como una pancreaticogastrostomía (PG), esta técnica es más novedosa y se realiza a elección del cirujano que está interviniendo, aquí también se conocen distintos tipos de anastomosis dependiendo de la sutura y de la nueva localización del páncreas, las más comunes son: anastomosis ducto-mucosa y colocación de un drenaje transanastomótico,

invaginación de unos 2-3 cm del remanente pancreático a través de la cara posterior gástrica y PG con segmento de estómago después de una partición gástrica. (10)

Una vez que se termina la anastomosis del páncreas, se realiza la coledocoyeyunostomía en el extremo yeyunal a unos 10 cm de la anastomosis pancreática. Por lo general se efectúa en forma terminolateral con una capa de puntos separados. La duodenoyeyunostomía o la gastroyeyunostomía se llevan a cabo otros 10 a 15 cm por delante de la anastomosis biliar con una técnica de dos capas.(2)

En cuanto a la **preservación pilórica** (PP) o su extirpación en estos pacientes afectados de neoplasia de cabeza del páncreas, la PP tiene varias ventajas teóricas que incluyen la prevención del reflujo de secreciones pancreatobiliares al estómago, disminución de la incidencia de ulceración marginal, secreción de ácido gástrico y liberación de hormonas normales y mejoría de la función gástrica.(2)

En base a la evidencia actual, se puede concluir que ambas técnicas son equivalentes respecto a sus resultados tanto oncológicos como de morbilidad postoperatoria, y que la elección de una de las 2 técnicas depende de las preferencias del cirujano.(7)

Si la neoplasia está localizada en el cuerpo y/o cola del páncreas la intervención de elección es la pancreatectomía corporocaudal con esplenectomía, que puede requerir en ocasiones la extirpación en bloque, parcial o completa, de alguna de las siguientes estructuras: glándula suprarrenal izquierda, colon transversal, estómago, riñón izquierdo, duodeno distal o yeyuno proximal.(9)

La realización de una **duodenopancreatectomía total** puede estar indicada cuando el remanente pancreático es muy pequeño (< 4-5 cm), la anastomosis pancreática demasiado arriesgada, en pacientes con tumores múltiples por todo el páncreas o con finalidad preventiva en los pacientes con CP hereditario.(9)

La existencia de infiltración tumoral por parte del tumor pancreático a los órganos circundantes ha supuesto también un tema de debate. Aunque puede observarse un aumento de la morbilidad postoperatoria, la **pancreatectomía extendida** se justifica por los resultados a largo plazo frente al tratamiento con quimioterapia. En pacientes seleccionados y en centros con experiencia en cirugía

pancreática es factible asociar resecciones de órganos vecinos afectados directamente por la neoplasia con el objetivo de obtener una resección macroscópica completa.(7)

La DPC se completa con una **linfadenectomía estándar**, que incluye los ganglios pancreatoduodenales anteriores y posteriores, los pilóricos, los del ligamento hepatoduodenal, los situados a la derecha de la arteria mesentérica superior, los suprapancreáticos y los infrapancreáticos (N1).(9)

Observaciones tempranas basadas en series asiáticas retrospectivas de que dicha linfadenectomía no alcanzaba zonas afectadas por la neoplasia, comportó la idea de la práctica de una **linfadenectomía extendida**; ampliada a ganglios del hilio hepático, el tronco celíaco, la arteria mesentérica superior e inferior, los paraaórticos y ambos hilos renales (N2).

Varios estudios han probado que una linfadenectomía ampliada no supone una mejora evidente de la supervivencia de los pacientes y puede conllevar complicaciones posquirúrgicas, como diarrea profusa o retraso del vaciamiento gástrico. Por lo tanto, el ISGPS no recomienda la LE.(7)

Respecto a la **reconstrucción pancreática**, existe evidencia creciente en los últimos años sobre la comparación de la anastomosis pancreaticoyeyunal (PY) con la pancreaticogastrica (PG). Algunos cirujanos utilizan endoprótesis, goma de fibrina para sellar la anastomosis u ocreótido para atenuar las secreciones pancreáticas. Al margen de la combinación de estas técnicas utilizadas, la tasa de fuga pancreática siempre es mayor de 10%.(2)

Resultados de estudios prospectivos y aleatorizados, así como de metaanálisis, concluyen que ambas técnicas son seguras y que la PY no es superior a la PG.(7) En contraposición, un estudio prospectivo comparativo de cohortes entre el grupo PY frente a PG, por Herrera-Cabezón et al., concluyó que la reconstrucción pancreática mediante PG presenta mejores resultados que la PY (ducto-mucosa) en cuanto a fistula pancreática –frecuencia y gravedad–, complicaciones abdominales, morbilidad grave y estancia hospitalaria, aunque no mejora la mortalidad. (11)

El uso sistemático de **drenaje biliar preoperatorio** no es recomendable y debe reservarse a pacientes con ictericia muy intensa cuando por algún motivo se

demore la intervención, o a aquellos que presenten colangitis, fallo renal o prurito intratable. La vía de elección para la colocación del drenaje es la endoscópica (CPRE) y, en segundo lugar, la percutánea transparietohepática (CTPH). El tipo de stent debería ser de plástico o metálico recubierto, con intención de que pueda retirarse fácilmente durante la cirugía.(9)

Otra maniobra quirúrgica frecuente en la cirugía pancreática cuando hay que practicar una reconstrucción del tránsito pancreático es la colocación de un stent intraductal, bien abandonado dentro de la anastomosis, bien externo para controlar la secreción pancreática exocrina. Varios metaanálisis recientes han demostrado que el uso de un drenaje pancreático interno no ha mostrado tener una influencia positiva sobre la morbilidad postoperatoria. En cambio, la colocación de un drenaje externo del conducto pancreático contribuye a mejorar significativamente los resultados perioperatorios (frente a la fístula pancreática, la morbilidad global y el retraso del vaciamiento gástrico).(7)

El acto de dejar **drenajes intraabdominales** tras cirugía de páncreas es en la mayor parte de los casos un acto rutinario no cuestionable de la intervención quirúrgica, que se lleva a cabo de forma sistemática.(7) Sin embargo, algunos estudios recientes dudan del hábito de colocar en forma sistemática sondas de drenaje después de una DPC. A pesar de existir artículos con alto grado de evidencia que muestran la seguridad de la no colocación profiláctica de drenajes intraabdominales tras la cirugía pancreática, otros artículos recientemente aparecidos muestran lo contrario, por lo que no puede recomendarse la política de no drenaje profiláctico. En el caso de colocación de drenaje, se recomienda su retirada precoz en los casos favorables, así se reduce la presencia de complicaciones postoperatorias.(7)

Muchos enfermos con cáncer de páncreas están desnutridos antes de la intervención y presentan gastroparesia en el postoperatorio inmediato. Las **sondas de gastrostomía** pueden reducir el tiempo de hospitalización en personas con gastroparesia (2), aunque su uso no es frecuente.

Respecto al **tratamiento adyuvante**, el estándar es la gemcitabina (GEM) en monoterapia por 6 ciclos.

## Tratamiento carcinoma de páncreas **BORDERLINE**:

En general, hay una diversidad internacional en el tratamiento de ACDP *borderline sin alcanzarse un consenso*. La gran mayoría de las instituciones del estudio prefieren la exploración quirúrgica directa para resección potencial. Recientemente, una revisión sistemática de Tang et al. revelaron tasas de supervivencia y de reseccabilidad R0 en ACDP borderline reseccable tras terapia neoadyuvante, y en PDAC reseccable, mucho mayor que en aquellos pacientes con tumores no reseccables. El 63% de pacientes inicialmente estadificados como borderline reseccables podrían ser reseccados exitosamente tras tto neoadyuvante con una mediana de supervivencia de 25.9 meses (21.1 – 30.7).

La tendencia actual es realizar **tratamiento neoadyuvante** antes de la cirugía. La radioterapia (RT) preoperatoria con 5-FU concomitante se realiza con intención de disminuir la carga de tumor en la operación, incrementar el índice de reseccabilidad y destruir algunas células tumorales antes de que se diseminen en el intraoperatorio, además de evitar el riesgo de retrasar el tratamiento adyuvante (complementario) por complicaciones de la intervención. (2)

La respuesta radiológica es infrecuente, por lo que todos los pacientes sin progresión deben ser explorados quirúrgicamente.

Hay estudios que avalan la hipótesis de que la presencia de afectación arterial es un indicador de topografía tumoral desfavorable, más que un indicador de biología tumoral adversa.(12) No se recomienda la resección arterial de forma sistemática a excepción de que sólo sea necesaria la resección de un pequeño segmento de la arteria hepática,(9) o en un seleccionado número de pacientes en los que no sea posible obtener de otra forma una resección R0. La resección arterial en pacientes afectos de CP debe contemplarse como una opción técnica en pacientes seleccionados dentro del actual arsenal quirúrgico. Esta posibilidad técnica debe de estar incorporada en el seno de un moderno tratamiento multidisciplinar. Su realización fuera de este contexto resulta cuestionable. El principal objetivo del tratamiento quirúrgico debe apuntar a la obtención de resecciones con márgenes libres, ya que es un requisito imprescindible para obtener una supervivencia prolongada. (12)

## **Complicaciones de la intervención**

La pancreaticoduodenectomía es una técnica que requiere unos cirujanos muy especializados debido a su complejidad y la necesidad de resear completamente el tumor. Gracias a los avances tecnológicos la mortalidad perioperatoria ha descendido en estos últimos años hasta situarse <5%. Pero se sigue asociando una morbilidad muy elevada, entre el 30 y el 50%. Las complicaciones más frecuentes son:

**Vaciamiento gástrico retardado (VGR)** es la principal complicación de esta cirugía. En el 2007 la ISGPS dio una nueva definición de esta patología, bajando los criterios diagnósticos y haciendo que aumente mucho su frecuencia. Actualmente se considera VGR a “la necesidad de sonda nasogástrica durante más de 3 días o su colocación a partir del tercer día, así como la intolerancia a la dieta oral al terminar la primera semana postoperatoria”(10). En el estudio de Hashimoto y Traverso, con un total de 507 pacientes, de acuerdo a la definición dada por la ISGPS, la VGR se presenta en el 59% de los intervenidos, pero solo en el 12% de los casos es clínicamente relevante.(10)

**Fístula pancreática.** El líquido está cargado de enzimas digestivas y puede causar la aparición de colecciones intraabdominales y sepsis. Se considera diagnóstico de esta complicación la aparición de líquido en el drenaje intraabdominal con un contenido de amilasa 3 veces superior al valor normal de esta enzima en el suero. Numerosos estudios han demostrado que no existe una mejor técnica de anastomosis que evite esta complicación, es el cirujano y la destreza que tenga el que elegirá que tipo de anastomosis se realiza. Lo que si se aconseja es aplicar la técnica pancreatogastrostomía en pacientes con el páncreas blando y la pancreaticoyeyunostomia en aquellos que tienen el páncreas duro.

**Hemorragia postoperatoria postpancreatectomía (HPP)** esta complicación aparece con una frecuencia de entre el 5 y el 16% y su importancia radica en su alta mortalidad entre el 14 y el 54%, siendo muchas veces necesaria la reintervención para salvar la vida del paciente. Se distingue HPP precoz y HPP tardía, siendo esta última de peor pronóstico y teniendo una incidencia de entre un 3 y un 10%. Esta

HPP tardía se relaciona en el 100% de los casos con la presencia de fistula pancreática o sepsis local.(10)

Existen otras complicaciones, pero son menos específicas de este tipo de cirugía y aparecen con una frecuencia similar a la de otras intervenciones tan agresivas como la PD. Algunas de estas complicaciones son: obstrucción intestinal, infección de la herida quirúrgica, fistula biliar, absceso intraabdominal y ascitis quillosa.

La realización de una resección vascular aumenta la morbimortalidad de esta intervención. Entre 1987 y 2010 Boggi realizó un estudio en 231 pacientes sobre las complicaciones postoperatorias en PD con resección vascular por cáncer de páncreas.(13) Este estudio demostró que cuando hay resección vascular (ya sea arterial o venosa), la morbilidad y mortalidad globales aumentan hasta 42.8 y 7.3%. También se encontró diferencia entre las resecciones de segmentos venosos y las resecciones de segmentos arteriales, siendo mayor la morbilidad en las resecciones arteriales, un 52% frente a un 38.9% de las resecciones venosas; pero lo más sorprendente de este estudio es que la mortalidad postquirúrgica fue menor en las resecciones arteriales (4%) que en las venosas (6.5%). Pese a todo esto la supervivencia a 5 años en este estudio fue de un 4% tanto en resecciones arteriales como en resecciones venosas.(10)

### **Pronóstico y supervivencia**

La cirugía radical es todavía considerada como la mejor opción para tratamiento potencialmente curativo y supervivencia a largo plazo en pacientes con ACDP. (14)

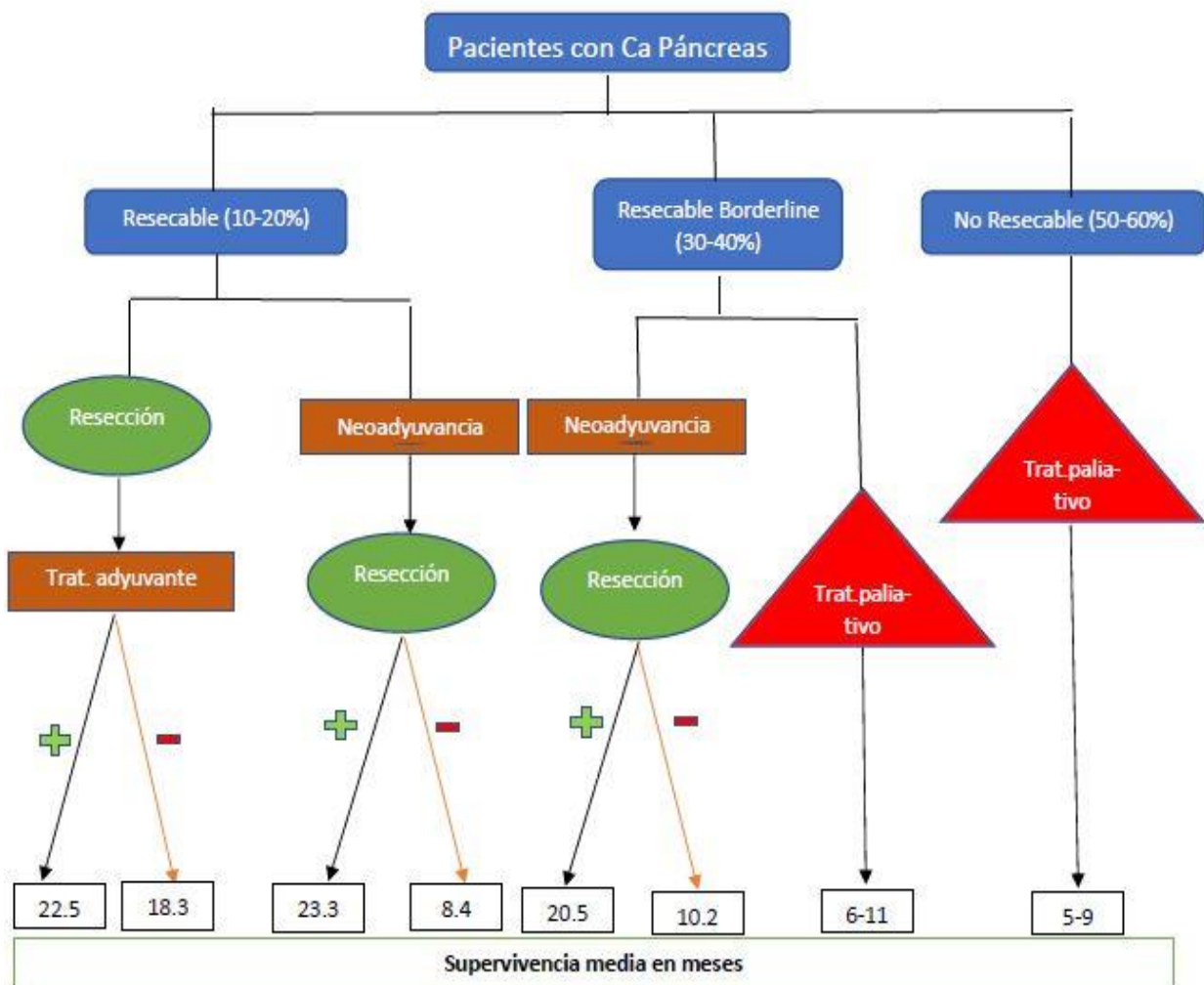
Según la Guía NCCN del cáncer de páncreas, los indicadores más importantes para la supervivencia a largo plazo son: Estado de los márgenes negativo (R0, resección completa), el contenido del ADN del tumor, el tamaño del tumor, y la ausencia de metástasis en nódulos linfáticos. (5)

En el cáncer de páncreas la utilidad de la estadificación clínica es mínima. La distinción más útil que se puede hacer es entre pacientes con un cáncer resecable con intención curativa y aquellos con un cáncer avanzado cuyo tratamiento es paliativo.



Existe alguna discrepancia en el significado de la afectación de los márgenes con respecto al pronóstico del enfermo. El objetivo del tratamiento quirúrgico del CP debe ser siempre efectuar una resección tumoral R0. Aunque se han descrito supervivencias a largo plazo tras resecciones R1, cualquier resección incompleta (R1 o R2) debe considerarse como paliativa.(12)

Pese a todo esto, el pronóstico de este cáncer es muy sombrío y las tasas de supervivencia varían entre países y sobretodo con la extensión del tumor en el momento del diagnóstico, pero en ningún país supera el 10% de supervivencia a los 5 años. En los tumores resecables con un tamaño inferior a 2 cm sin metástasis en los ganglios linfáticos ni diseminación más allá de la capsula pancreática y con una resección quirúrgica completa se puede llegar a tener una tasa de supervivencia a los 5 años de 18 a 24%.(8)



Datos muy recientes sugieren supervivencia mejorada para pacientes que son sometidos a resecciones sincrónicas de ACDP y metástasis únicas en hígado o pulmón. Aunque aún no está recomendado por las guías nacionales e internacionales para el tratamiento del ACDP. Hay una creciente evidencia de que centros de alto volumen soportan el beneficio potencial de intervención quirúrgica con resección completa macroscópica en pacientes altamente seleccionados con ACDP localmente avanzado o metastásico. En los años recientes, pequeños estudios retrospectivos e informes de casos con pacientes altamente seleccionados con buen estado general, sugieren que resecciones extensas de ACDP e incluso de nódulos linfáticos distantes afectos y metástasis hepática pueden realizarse con seguridad y supervivencia mejorada. Sin embargo, a día de hoy no hay ensayos controlados aleatorizados.

En conclusión, varios estudios demuestran que la pancreatomectomía realizada en centros de alto volumen para tratamiento de ACDP por cirujanos de alto volumen mejora los resultados a corto y largo plazo.

El tratamiento quirúrgico con intención curativa en pacientes con ACDP avanzado debería recomendarse sólo en el ámbito de ensayos prospectivos en centros de referencia y competencia de alto volumen certificado para enfermedades quirúrgicas del páncreas. (14)

### **Tratamiento paliativo**

Se está produciendo lentamente un cambio en el pronóstico del CP gracias a importantes avances en el diagnóstico y en la evaluación de la resecabilidad tumoral, así como en el manejo perioperatorio, en el tratamiento de las complicaciones postoperatorias, y en la terapia oncológica adyuvante. El abordaje multidisciplinario coordinado, permite realizar un correcto estudio de extensión del tumor y una evaluación precisa de la resecabilidad.

Probablemente, el factor más determinante en el aumento de la supervivencia en los últimos años ha sido la administración generalizada y sistemática de un

tratamiento multimodal que combine la resección quirúrgica con nuevos esquemas oncológicos y/o radioterapia.

El agente individual más efectivo para la paliación de ACDP avanzado es la GEMCITABINA. Mejora los síntomas y amplía la supervivencia moderadamente.

Es un compuesto hidrofílico, su absorción celular requiere la presencia de un transportador específico de membrana. *hENT* es la mayor ruta en transporte de gemcitabina. Se especula que poblaciones de células con un número bajo de *hENT1* pueden ser relativamente resistentes a gemcitabina.

Según el reciente ensayo ESPAC 1-3, pacientes con alta expresión de *hENT1* tratados con gemcitabina adyuvante tuvieron una media de supervivencia significativamente mayor que los de baja expresión.

AHS Cáncer Control Alberta (Canadá) espera encontrar un mayor conocimiento respecto al papel de *hENT1* como factor predictivo para el tratamiento con Gemcitabina.

El proyecto PRODIGE realizó estudios comparando FOLFIRINOX (Florouracilo-leucovorin-irinotecan-oxaliplatin) frente a Gemcitabina en los que se ha mostrado que FOLFIRINOX perjudicó significativamente la calidad de vida en comparación con Gemcitabina, a pesar de prolongar el tiempo de supervivencia.

Ensayos clínicos han mostrado que Folfirinox tiene una mayor eficacia, pero con grandes limitaciones debido a la toxicidad sistémica y la neurotoxicidad.

Otro fármaco quimioterápico es el NAB-PACLITAXEL. Su absorción celular depende de la expresión de SPARC. El cual esta generalmente sobreexpresado por las células estromales en ACDP, pero silenciado genéticamente en las células cancerosas. El ACDP se caracteriza por un amplio **estroma**. El cual juega un papel crucial en el crecimiento, la angiogénesis y la resistencia a fármacos por parte del tumor.

No existen marcadores predictivos para la selección de pacientes más adecuados al tratamiento con Nab-paclitaxel. (15)

Las influencias del estroma en el cáncer de páncreas son tan múltiples como sus componentes. Esta complejidad también supone la ventaja de poder aportar

numerosas vías para la exploración terapéutica. Traspasar esta barrera estromal representa una estrategia prometedora para mejorar la entrega y la eficacia de los fármacos citotóxicos en el futuro. Se podría conseguir un beneficio terapéutico mediante estrategias dirigidas a la reducción del estroma desmoplástico, estas serían:

- Destruir la mala vasculatura.
- Activando el sistema inmune contra las células tumorales.

Anticipamos que las futuras terapias tendrán que ser personalizadas para dirigirse contra los diversos componentes del microambiente, para así lograr una respuesta terapéutica a largo plazo, o de larga duración.(15)

### **Bibliografía**

1. Perez Arellano J.L. Castro S De. MANUAL DE. PATOLOGIA GENERAL. 2006 (6ª ed.). 1-763 p.
2. Charles Brunicardi.F, Andersen Dana K., Biliar Tomothy R. Dunn David L., Hunter John G., Matthews Jeffrey B. PRE. Schwartz PRINCIPIOS DE CIRUGÍA. 2011. 1-1889 p.
3. Facts C. Cancer Facts and Figures. 2017; Available from: <https://old.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-048738.pdf>
4. Nöthlings U, Wilkens LR, Murphy SP, Hankin JH, Henderson BE, Kolonel LN. Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: The multiethnic cohort study. J Natl Cancer Inst. 2005;97(19):1458–65.
5. Lurie RH, Cancer C. Pancreatic Adenocarcinoma. 2017;
6. Navarro S, Vaquero E, Maurel J, Bombí JA, De Juan C, Feliu J, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento del cáncer de páncreas (parte I). Med Clin (Barc) [Internet]. 2010;134(14):643–55.

7. Sánchez Cabús S, Fernández-Cruz L. Surgery for Pancreatic Cancer: Evidence-Based Surgical Strategies. *Cirugía Española* (English Ed [Internet]. 2015;93(7):423–35.
8. Yeo CJ, Abrams R a, Grochow LB, Sohn T a, Ord SE, Hruban RH, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* [Internet]. 1997;225(5):621-33-6.
9. Martin-Richard M, Ginès A, Ayuso JR, Sabater L, Fabregat J, Mendez R, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento de las lesiones premalignas y el adenocarcinoma de páncreas. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2016;147(10):465.e1-465.e8.
10. Fernández-Cruz L, Sabater L, Fabregat J, Boggi U. Complicaciones después de una pancreaticoduodenectomía. *Cir Esp*. 2012;90(4):222–32.
11. Herrera-cabezón FJ, Sánchez-acedo P, Zazpe-ripa C, Tarifa-castilla A, Lera-tricas JM. Estándares de calidad en 480 resecciones pancreáticas: estudio prospectivo observacional. 2015;107:143–51.
12. Vicente E, Quijano Y, Ielpo B, Duran H, Diaz E, Fabra I, et al. ¿ A ESPAN ~ OLA Review article Is Arterial Infiltration Still a Criterion for Unresectability in Pancreatic Adenocarcinoma? §. *Cirugía Española* (English Ed. 2014;92(5):305–15.
13. Boggi U, Del Chiaro M, Croce C, Vistoli F, Signori S, Moretto C, et al. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery* [Internet]. 2009;146(5):869–81.
14. Sameer A. Dhayat, Philip Mirgorod, Christina Lenschow, Norbert Senninger, Christoph Anthoni, Thorsten Vowinkel. Challenges in pancreatic adenocarcinoma surgery - National survey and current practice guidelines. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173374.
15. Feig C, Gopinathan A, Neesse A, Chan DS, Cook N, Tuveson DA. The pancreas cancer microenvironment. *Clin Cancer Res*. 2012;18(16):4266–76.



# RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Autores: B. Pérez Saborido, M. Rodin Rodríguez, J. de Grado Alonso

UVA

## INTRODUCCIÓN

La resección quirúrgica constituye el pilar fundamental del tratamiento del cáncer de páncreas, y dicha resección debe ser completa con márgenes suficientes y asociar una linfadenectomía adecuada. La alta complejidad de la cirugía y la frecuencia e importancia de las complicaciones hacen que sea fundamental disponer de sólidos conocimientos del manejo de los pacientes en el periodo perioperatorio. Por tanto, es necesario que el cirujano disponga de la máxima información de cómo adecuar el manejo de los pacientes. Actualmente la relación entre nuevos diagnósticos y defunciones es del 0,85.

## OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es resumir y unificar las últimas publicaciones sobre variaciones de la técnica quirúrgica de Ca. Páncreas y mostrar los avances en reconstrucción abdominal que han permitido una reducción de la morbilidad en este tipo de cirugía.

## EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de páncreas es la cuarta causa principal de muerte relacionada con el cáncer tanto en hombres como en mujeres. El adenocarcinoma ductal de páncreas (ACDP) es el tipo más prevalente (90% de los tumores malignos de este órgano). Los principales factores de riesgo son: obesidad, tabaco, pancreatitis crónica, antecedentes familiares y factores genéticos hereditarios.

La clínica se caracteriza por una tríada de síntomas: dolor, pérdida de peso e ictericia.

## DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El marcador sérico más utilizado en este tipo de cáncer es el **CA 19-9**, pero para el diagnóstico definitivo y para la estadificación de la neoplasia, son esenciales las pruebas de imagen. La primera prueba en realizarse es la **ecografía abdominal** que permite ver la lesión pancreática y su repercusión sobre las vías biliares. Para alcanzar el diagnóstico definitivo se debe usar la **tomografía computarizada** con contraste yodado. Se recomienda utilizar el estadije de la AJCC Cáncer Staging.

<b>T: Tumor primario:</b>
Tx: no puede asegurarse
T0: no evidencia de tumor primario
Tis: carcinoma in situ
T1: tumor limitado al páncreas, de 2 cm o menos
T2: tumor limitado al páncreas, mayor de 2 cm
T3: tumor extendido sin afectación de TC o AMS
T4: tumor afecta a TC o AMS (irreseccable)
<b>N: Ganglios regionales:</b>
Nx: desconocido
N0: no ganglios afectados
N1: ganglios afectados
<b>M: Metástasis a distancia:</b>
M0: no hay metástasis
M1: metástasis a distancia

## RESECCABILIDAD QUIRÚRGICA DEL TUMOR

En base a los hallazgos radiológicos preoperatorios, se aceptan 3 categorías de reseccabilidad:

- **RESECCABLE:** Tumores localizados dentro del páncreas, sin afectación arterial y/o infiltración venosa de la vena porta o mesentérica superior <180° de la circunferencia del vaso.
- **Intermedia o BORDERLINE:** Aquellos tumores *a priori* no reseccables, que mediante tratamiento neoadyuvante prequirúrgico (radioterapia preoperatoria con 5-Fluorouracilo concomitante) se consigue la reseccabilidad. Se incluyen aquellos con contacto tumoral sólido con la arteria mesentérica superior < 180°.
- **NO RESECCABLE:** Pacientes con metástasis a distancia, tumores que contactan con las con la a. mesentérica superior o con el tronco celiaco > 180° y aquellos con infiltración tumoral o trombosis de la v. mesentérica superior o vena porta, sin posibilidad de reconstrucción tras la operación.



## TÉCNICA QUIRÚRGICA

La resección quirúrgica constituye el pilar fundamental del tratamiento del cáncer de páncreas, la cual debe ser completa, con márgenes suficientes y asociada a una linfadenectomía adecuada. La parte inicial de la intervención es una valoración para determinar la reseccabilidad.

Con respecto a la reconstrucción abdominal tras la extirpación de la masa tumoral, existen dos grandes técnicas que son la pancreaticoyeyunostomía (PY) y la pancreaticogastrostomía (PG). En base a la evidencia actual, se puede concluir que ambas técnicas son equivalentes respecto a sus resultados tanto oncológicos como de morbilidad postoperatoria, y que la elección de una de las 2 técnicas depende de las preferencias del cirujano.

Se han realizado numerosos estudios sobre pequeñas variaciones en la técnica quirúrgica, como la necesidad de hacer una linfadenectomía extendida, la preservación del píloro, los límites que hay que dejar a la hora de extirpar un cáncer de páncreas y diferentes variantes de la PY y de la PG. Ninguna variante ha dado mejores resultados que otra en cuanto a supervivencia y solamente la preservación de píloro ha dado una reducción de la morbilidad postoperatoria. El parámetro que más influye es la destreza del cirujano que realiza la intervención, por tanto tras los resultados obtenidos en los estudios analizados en este trabajo se concluye que no se puede recomendar ninguna técnica quirúrgica frente a otra, y se será el cirujano el encargado de elegir cual utiliza.

## COMPLICACIONES

La pancreaticoduodenectomía es una técnica que asocia una morbilidad de entre el 30 y el 50%. Las complicaciones postoperatorias más importantes son:

- **Vaciamiento gástrico retardado (VGR)** – es la complicación más frecuente, se presenta en el 59% de los intervenidos, aunque solamente en el 12% de ellos es clínicamente relevante.
- **Fistula Pancreática** – no existe una buena técnica quirúrgica que evite esta complicación, pero se ha demostrado que los pacientes con páncreas blando responden mejor con una reconstrucción PG y aquellos con páncreas duro tienen menos complicaciones con una PY.
- **Hemorragia postoperatoria postpancreatectomía (HPP)** – es muy importante debido a su alta mortalidad. La mayoría de las veces es necesario una reintervención para salvar la vida al paciente. Hay que distinguir entre HPP precoz y HPP tardía.

## PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA

La tasa de supervivencia no supera el 10% a los 5 años. Según la Guía NCCN del cáncer de páncreas, los indicadores más importantes para la supervivencia a largo plazo son: el Estado de los márgenes negativo (R0, resección completa), el contenido del ADN del tumor, el tamaño del tumor, y la ausencia de metástasis en nódulos linfáticos. Cualquier resección incompleta (R1 o R2) debe considerarse como paliativa.

## CONCLUSIÓN

El factor más determinante en el aumento de la supervivencia en los últimos años ha sido la administración generalizada y sistemática de un tratamiento multimodal que combine la resección quirúrgica con nuevos esquemas oncológicos y/o radioterapia.

