

ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS

Dr Fernando Abregú (Médico Cirujano)

Dra Paula Aguerre (Especialista en Terapia Radiante)

Dr Mariano Dioca (Médico Oncólogo)

EPIDEMIOLOGÍA

El adenocarcinoma de páncreas ocupa el cuarto lugar en la mortalidad por cáncer en Argentina. Afecta a todos los grupos etarios, aunque el 80% de los casos ocurre entre los 60 y 80 años.

La tasa de incidencia de cáncer de páncreas en Argentina, informada por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) en el año 2020, fue de 3,8/100.000, con una mortalidad de 6,9/100.000. Esta incidencia es prácticamente similar entre ambos sexos.

La etiología del cáncer de páncreas es incierta, diversos factores ambientales han sido relacionados, aunque la causa exacta sigue siendo poco clara. El consumo de tabaco es el más evidente y mejor confirmado, pero también se mencionan los contaminantes de las industrias químicas (pesticidas, asbesto, benceno) e hidrocarburos clorados. Asimismo, son factores de riesgo el aumento del IMC y niveles bajo de Vitamina D.

La relación entre diabetes y cáncer de páncreas es compleja; se encuentran asociados en el 15% de los casos. La diabetes puede ser un factor primario de riesgo u originarse como resultado del cáncer.

La pancreatitis crónica también se ha relacionado con un incremento en la aparición de cáncer de páncreas.

Por último, existe predisposición genética en el 10 % de los enfermos que padecen adenocarcinoma de páncreas, y en la mayoría de los casos, y hasta el 80% de los pacientes con antecedentes familiares de cáncer de páncreas no tienen una causa genética conocida.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El adenocarcinoma de páncreas puede ubicarse en cualquier porción del órgano. En el 65% de los casos se localiza en la cabeza de la glándula. Es un tumor naturalmente invasor: al momento de su diagnóstico presenta invasión perineural en el 90% de los casos, invasión ganglionar en el 70% y venosa en el 50%.

El páncreas está rodeado por una rica red linfática con un drenaje troncal hacia el bazo (a la izquierda) y dos drenajes troncales (superior e inferior) a la derecha.

Las características anatómicas del páncreas favorecen la diseminación de la neoplasia:

- Rico drenaje linfático.
- Amplitud del drenaje venoso, con pequeños vasos que van a desembocar en la vena esplénica.
- Posición del páncreas que facilita la diseminación intraabdominal por siembra peritoneal cuando el peritoneo posterior está invadido.

La diseminación a distancia se produce principalmente hacia el hígado y los pulmones; también se presenta, aunque con menor

frecuencia, en huesos, cerebro y otras localizaciones. Una forma de diseminación la constituye la progresión hacia los linfáticos del mediastino desde el retroperitoneo.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El síntoma más frecuente, presente en el 80% de los pacientes, es el dolor en hemiabdomen superior, de baja intensidad y mal localizado,; la pérdida de peso a consecuencia de la malabsorción y la ictericia por obstrucción biliar, presente en el 70% de los casos. Otras manifestaciones menos frecuentes que suelen aparecer en tumores avanzados son: dispepsia, por retraso en el vaciamiento gástrico, los vómitos por obstrucción duodenal, o la esteatorrea por insuficiencia pancreática exocrina.

La existencia de masas abdominales palpables, ascitis o adenopatías supraclaviculares son hallazgos de mal pronóstico.

Los exámenes de laboratorio en cánceres de cabeza de páncreas, frecuentemente muestran elevación de la bilirrubina, a predominio directo, y de las enzimas de colestasis (transaminasas y fosfatasa alcalina).

Los marcadores tumorales más utilizados son el CA 19.9 y el CEA. La elevación del CA 19-9 por encima de su límite normal de 37 U/ml tiene una sensibilidad del 80% para identificar pacientes con cáncer pancreático y alcanza más del 95% cuando los valores son mayores a 200 U/ml. Existe una relación entre los niveles preoperatorios y el estadio, y es utilizado en el seguimiento postoperatorio como predictor de supervivencia.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

El objetivo de las técnicas de imagen es, por una parte, detectar la neoplasia de páncreas en una fase inicial, y por otra tener una alta precisión en la predicción de la resecabilidad tumoral. Incluyen

radiografía de tórax, ecografía abdominal, tomografía computada (TC), y en casos seleccionados, resonancia magnética (RM) con gadolinio.

La ecografía abdominal es la técnica utilizada inicialmente en pacientes con sospecha clínica de neoplasia de páncreas, debido a su inocuidad y amplia disponibilidad. Puede demostrar la presencia de litiasis biliar, así como la existencia de obstrucción del árbol biliar e identificar el nivel de la obstrucción, así como también la presencia de metástasis hepáticas y ascitis. La mayoría de los adenocarcinomas pancreáticos son hipoeoicos con respecto al parénquima pancreático normal. Tiene como inconvenientes la dependencia de la habilidad del operador y las limitaciones determinadas por las condiciones anatómicas del paciente.

La tomografía computada multidetector (TCMD) con protocolo para páncreas constituye el método actual de elección para el diagnóstico y estadificación del cáncer de páncreas. El protocolo de estudio debe consistir en: fase dual con angiografía en tiempo pancreático y portal, cortes finos < 3mm, contraste oral neutral (agua), contraste iodado endovenoso (en lo posible de alta concentración), inyección en bolo de 3-5ml/seg. La adquisición de imágenes en fase arterial no aporta información adicional en la detección y estadificación del adenocarcinoma de páncreas, por lo que deben ser obtenidas en casos seleccionados en los que se plantea el diagnóstico diferencial con tumores primarios hipervasculares, como pueden ser los tumores neuroendocrinos del páncreas. La reconstrucción multiplanar permite precisar la relación del tumor primario con los vasos mesentéricos.

Los criterios de resecabilidad radiológicos son:

- Ausencia de enfermedad extrapancreática.
- Ausencia de invasión de la arteria mesentérica superior y del tronco celíaco.
- Confluencia nítida entre la vena porta y vena mesentérica superior.

Con estos criterios, la TC ofrece una precisión de casi el 100% en la detección de patología inoperable. El advenimiento de la TC con multidetector dual junto con la reconstrucción de imágenes tridimensionales ha permitido mejorar la detección prequirúrgica de la operabilidad, particularmente en relación con la invasión vascular.

Cuando no se observa masa tumoral nítida en la TC de alta resolución, la utilización de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) puede ser útil para discriminar entre una obstrucción maligna o benigna.

La ecografía endoscópica es útil para el diagnóstico de pequeños tumores y para la obtención de información adicional acerca de la invasión de los vasos sanguíneos y del estado de los ganglios linfáticos. Es utilizada para una mejor diferenciación entre los tumores quísticos. También es válida para guiar la PAAF diagnóstica.

La resonancia magnética no ofrece mayores ventajas en comparación con la TC. No obstante, la colangiopancreatografía por resonancia magnética ofrece mejor visualización de la anatomía del árbol biliar y de los conductos pancreáticos. Las lesiones determinan una estenosis progresiva o abrupta e irregular de este último, como así también una obstrucción del colédoco por compresión o invasión. Debe destacarse que algunos de estos cambios ductales pueden

observarse también en pacientes con una pancreatitis crónica. También puede ser un complemento útil a la TC en la estadificación del cáncer de páncreas, en particular para la caracterización de lesiones hepáticas indeterminadas por TC o en casos de alergia al contraste.

La Tomografía por emisión de positrones (PET/TC) puede considerarse luego de la realización de la TC con protocolo pancreático en pacientes de alto riesgo para detectar metástasis a distancia.

La biopsia percutánea guiada por ecografía o TC está indicada en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable y en pacientes con alta sospecha de linfomas, tumores carcinoides o tumores endocrinos no funcionantes. En algunos centros, también es utilizada en tumores de dudosa resecabilidad a los cuales se planea realizar neoadyuvancia. En estos casos se prefiere la biopsia a través de eco-endoscopia, ya que disminuye el riesgo de diseminación peritoneal y parietal.

La estadificación laparoscópica permite evidenciar metástasis peritoneales y de la superficie hepática (menores a 1 cm) que no fueron identificadas por medio de la TC. Su empleo rutinario en los pacientes que serán operados es motivo de controversia, y sólo estaría indicada en pacientes con alto riesgo de enfermedad diseminada, como tumores de dudosa posibilidad de resección (marcada elevación del CA 19.9, tumor mayor a 3 cm en cabeza del páncreas, y tumores de cuerpo y cola).

La citología positiva en el lavado peritoneal obtenida por laparoscopia o laparotomía es considerada como enfermedad metastásica (M1).

ESTADIFICACIÓN

Los métodos complementarios de diagnóstico permiten clasificar al cáncer de páncreas en lesiones resecables e irresecables, y la importancia radica en que la resecabilidad es la condición de mayor relevancia pronóstica en relación a la supervivencia global (entre 20 y 28 meses)

El sistema de estratificación se aplica a todos los carcinomas exocrinos (no están incluidos los tumores endocrinos y los tumores carcinoides).

Estadificación TNM del cáncer de páncreas

American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8.a ed., 2017)

T (Tumor primario)

TX No se puede evaluar el tumor primario

T0 Sin evidencia de tumor primario

Es Carcinoma *in situ*: Esto incluye neoplasia intraepitelial pancreática de alto grado. (PanIn-3), neoplasia mucinosa papilar intraductal con displasia de alto grado, neoplasia tubulopapilar intraductal con displasia de alto grado y neoplasia quística mucinosa con displasia de alto grado

T1 Tumor ≤ 2 cm en su mayor dimensión

T1a Tumor $\leq 0,5$ cm en su mayor dimensión

T1b Tumor $> 0,5$ cm y < 1 cm en su mayor dimensión

T1c Tumor 1-2 cm en su mayor dimensión

T2 Tumor > 2 cm y ≤4 cm en su mayor dimensión

T3 Tumor > 4 cm en su mayor dimensión

T4 El tumor afecta el tronco celíaco, la arteria mesentérica superior, y / o arteria hepática común, independientemente del tamaño

N (Ganglios linfáticos regionales)

NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0 Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales

N1 Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos regionales

N2 Metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales

M (Metástasis)

M0 Sin metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

Estadios (AJCC) 2017

Estadio 0	Es	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	Mo
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Estadio III	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

TRATAMIENTO

La única terapia potencialmente curativa del cáncer de páncreas es la resección oncológica del tumor primario y de los ganglios linfáticos regionales; sólo un 20% de los pacientes la resección puede ser curativa.

La mortalidad post quirúrgica ha disminuido mucho en los últimos años (menor al 5%), pero la morbilidad sigue siendo considerable (20-60%).

El drenaje biliar preoperatorio no debe ser usado rutinariamente y sólo está indicado en pacientes con sepsis por colangitis y cuando el procedimiento quirúrgico va a ser demorado. En algunos centros también es utilizado en aquellos pacientes a los cuales se les va a realizar neoadyuvancia previa a la resección.

Basado en su experiencia clínica con el manejo primario de tumores pancreáticos, un grupo de expertos desarrolló criterios para definir la resecabilidad del tumor para mejorar la selección de pacientes para la cirugía y aumentar la probabilidad de una resección R0.

Criterios de resecabilidad

Resecabilidad	Arterial	Venoso
Resecable	Tumor sin contacto con arterias (TC, AMS o AHC)	Tumor sin contacto con la VMS o VP o menos de 180° de

		contacto sin irregularidad del contacto con la vena
Borderline	<p><i>Cabeza pancreática / proceso uncinado</i></p> <p>-Contacto del tumor sólido con AHC sin extensión a TC o hepática bifurcación de la arteria que permite una resección completa y segura y posterior reconstrucción.</p> <p>-Contacto del tumor sólido con la AMS de $\leq 180^\circ$</p> <p>-Contacto del tumor sólido con una variante de la anatomía arterial (p. Ej., Accesoria derecho de arteria hepática)</p> <p><i>Cuerpo / cola</i></p> <p>-Contacto del tumor sólido con el TC de $\leq 180^\circ$</p> <p>-Contacto del tumor sólido con el TC de $> 180^\circ$ sin afectación de la aorta y con arteria gastroduodenal intacta y no afectada</p>	<p>-Contacto del tumor sólido con VMS o VP de $> 180^\circ$, contacto de $\leq 180^\circ$ con irregularidad del contorno de la vena o trombosis de la vena pero con vaso adecuado proximal y distal al sitio de participación que permite una resección segura y completa reconstrucción.</p> <p>-Contacto del tumor sólido con VCI</p>

Avanzado	<p><i>Cabeza/ proceso uncinado</i></p> <p>-Contacto del tumor sólido con AMS > 180 °</p> <p>-Contacto del tumor sólido con el TC > 180 °</p> <p><i>Cuerpo / cola</i></p> <p>-Contacto del tumor sólido de > 180 ° con la AMS o TC</p> <p>-Contacto del tumor sólido con el TC y afectación aórtica</p>	<p>VM / VP no reconstruible debido a un compromiso tumoral o oclusión (puede deberse a un tumor o un trombo blando)</p>

TC: tronco celiaco; VC: vena cava; AMS: arteria mesentérica superior; AH: arteria hepática; VMS: vena mesentérica superior; VP: vena porta.

La táctica y la extensión de la cirugía dependen de la localización y del tamaño del tumor.

Las técnicas quirúrgicas utilizadas son:

- Duodenopancreatectomía cefálica (Operación de Whipple).
- Duodenopancreatectomía cefálica con preservación pilórica.
- Pancreatectomía total.
- Pancreatectomíacorporocaudal.

MANEJO QUIRÚGICO

Tumores resecables con intención curativa (T1-3, N0-1, M0)

Cirugía:

1. *Localización en cabeza y cuello del páncreas:*

- Duodenopancreatectomía cefálica con vaciamiento ganglionar de los territorios correspondientes.

2. *Localización en cuerpo del páncreas:*

- Pancreatectomía córporo-caudal (se asocia esplenectomía con extirpación de linfáticos del hilio esplénico).

- En los casos en que no pudieran practicarse las técnicas anteriores por margen oncológico insuficiente o tumor multicéntrico se realiza una *Pancreatectomía total*.

La resección vascular esta indicada cuando existe compromiso tumoral aislado del eje venoso sin afección de la arteria mesentérica superior. Sólo se justifica la resección de la vena porta y/o vena mesentérica superior cuando la invasión de éstas es el único obstáculo para lograr un margen R0.

Tumores no resecables (T3-4, N0-1, M0)

Si se determina su irresecabilidad en el preoperatorio, se realizará una paliación mini-invasiva (no quirúrgica) de la ictericia, ya sea mediante un drenaje endoscópico o bien por vía percutánea (utilizando preferentemente drenajes internos mediante el empleo de stents).

Si hay compromiso duodenal o se determina la irresecabilidad en el intraoperatorio, se realizará una gastroenteroanastomosis y una hepaticoyeyunoanastomosis.

La paliación del dolor se puede lograr a merced de la fenolización del plexo solar. Ésta se puede realizar por vía laparotómica, laparoscópica o bien en forma percutánea.

Neoadyuvancia

Esquemas como M-FOLFIRINOX o NANOALBUMINA DE PACLITAXEL/GEMCITABINE pueden utilizarse como neoadyuvancia en casos seleccionados de enfermedad resecable o borderline resecable considerando que las recomendaciones aun poseen un bajo nivel de evidencia . En cualquier caso el uso de M-FOLFIRINOX se restringe a pacientes en ECOG 0-1

Tumores inoperables (Estadio IV)

Primera línea: Gemcitabine se estableció como la piedra fundamental del tratamiento desde 1996 y aún se utiliza en pacientes que por diferentes condiciones médicas y por sobretodo en ECOG-2 no son candidatos a esquemas combinados de tratamiento.

El estudio PRODIGE 4/ACCORD 1 trial fue el primero en demostrar impacto real en tiempo a la progresión y sobrevida global al comparar cabeza a cabeza gemcitabine vs FOLFIRINOX, transformando este esquema en el nuevo estándar de cuidado para pacientes en buen performance status (ECOG 0-1). Los investigadores de la Universidad de Yale modificaron el esquema reduciendo la dosis de FU e Irinotecan en un 25% (mFOLFIRINOX) mejorando el perfil de toxicidad sin comprometer el control de enfermedad ni la sobrevida global por lo que este último es una alternativa razonable y es actualmente de elección en nuestro departamento. El estudio

MPACT que comparó nanoalbúmina de paclitaxel y gemcitabine vs gemcitabine también demostró mejoría en el tiempo a la progresión y sobrevida global a favor de la rama combinada. No existe de momento comparación formal entre FOLFIRINOX vs nab-paclitaxel y gemcitabine por lo que la elección entre uno u otro régimen se basa en el juicio clínico según las comorbilidades y el status funcional de cada paciente.

MANTENIMIENTO

Luego de 4-6 meses de tratamiento con respuesta o enfermedad estable pueden ofrecerse diferentes opciones de terapia de mantenimiento de acuerdo con los siguientes escenarios:

1-Esquemas basados en cisplatino BRCA 1/2 mutado: mantenimiento con Olaparib

2-Eschema NANOALBUMINA DE PACLITAXEL/GEMCITABINE: Mantenimiento con GEMCITABINE.

3-Eschema M-FOLFIRINOX: Mantenimiento con esquema. FOLFIRI.

Segunda línea: Si aun el paciente continua con performance status consideramos esquemas con fluoropirimidinas orales y oxaliplatino (CAPOX) O FOLFOX, en aquellos pacientes que recibieron NANOALBUMINA DE PACLITAXEL/GEMCITABINE en primera línea

.

En pacientes tratados con esquemas conteniendo fluoropirimidinas (M-FOLFIRINOX o FOLFOX) en primera línea , utilizamos Fluorouracilo -Leucovorina-Irinotecan liposomal, ya que la aprobación de este esquema se basa en un estudio Fase 3. Mientras

que realizar NANOALBUMINA DE PACLITAXEL/GEMCITABINE en 2da línea no ha sido ensayado en estudios prospectivos y randomizados por lo que presenta un bajo nivel de evidencia.

En caso de pacientes testeados y que presentan MSI-H /dMMR pembrolizumab podría ser también de elección en 2da línea.

SEGUMIENTO

Control con examen clínico y marcadores cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6 meses hasta el quinto año. Se solicitarán los estudios por imágenes cada 6 meses durante 2 años y luego anuales hasta el quinto año.

BIBLIOGRAFIA

1. The Global Cancer Observatory, Argentina disponible en <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/32-argentina-fact-sheets.pdf>
2. Alsamarrai A, Das SL, Windsor JA et al. Factors That Affect Risk for Pancreatic Disease in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12:1635-1644 e1635
3. Elena JW, Steplowski E, Yu K, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. Cancer Causes Control 2013; 24:13-2
4. Bauer TM, El-Rayes BF, Li X, et al. Carbohydrate antigen 19-9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing

chemotherapy: a pooled analysis of 6 prospective trials. *Cancer* 2013; 119:285-292.

5. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1727-1733.
6. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the American Pancreatic Association. *Gastroenterology* 2014; 146:291-304.e2
7. Farma JM, Santillan AA, Melis M, et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2465-2471.
8. Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, et al. Pancreatic cancer. *Curr Probl Cancer* 2002; 26:176-27
9. Worni M, Castleberry AW, Clary BM, et al. Concomitant Vascular Reconstruction During Pancreatectomy for Malignant Disease: A Propensity Score-Adjusted, Population-Based Trend Analysis Involving 10 206 Patients. *Arch Surg* 2012 :1-8
10. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. BRCA germline mutations in jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:433-438.
11. Conroy T, Desseigen F, Ychou M, et al. Folforinox versus Gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1817-1825
12. Von Hoff DD, Ramanathan RK , Borad MJ et al. Gemcitabine plus Nab -paclitaxel is an active regimen in patients with advance pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4548-4554

13. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with Nab -paclitaxel plus gemcitabine. *N Eng J Med* 2013; 369: 1691-1703.
14. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for Germline BRCA- mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:317-327.
15. Wang-Guillam A, Li CP, Bodoky G et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (Napoli -1): a global randomized open label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387:545-557