

Cáncer de páncreas. Abordaje multidisciplinario

El cáncer de páncreas (CP) sigue siendo un importante e irresuelto problema de salud al tener unas tasas de incidencia y mortalidad muy similares. Se trata de la forma más letal de cáncer digestivo, con una tasa de supervivencia del 5% a los 5 años. El factor de riesgo demográfico más frecuente es la edad avanzada, sobre todo de 70-80 años, así como ser varón y pertenecer a poblaciones de origen judío o de etnia negra. De los factores medioambientales y no hereditarios destaca el tabaco y las dietas hiperproteicas y con contenidos extremos de grasas. La obesidad con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 incrementa en un 72% el riesgo de CP (1). En el análisis multivariante de este estudio de referencia se desprende el dato de que la actividad física moderada ejerce una reducción significativa del riesgo de CP. La diabetes mellitus (DM) y la pancreatitis crónica (PC) están interrelacionadas y el riesgo es independiente de la duración de la DM, siendo mayor en los insulino-dependientes. Existe una interrelación entre diferentes factores: el tabaco con la PC hereditaria en los que el CP se desarrolla 20 años antes. La incidencia de CP está claramente aumentada en pacientes con PC, entre el 1,4 y 2,7%; el riesgo acumulado a los 10 y 20 años es del 1,8 y 4% respectivamente. El problema reside en la dificultad para el diagnóstico de CP en estos pacientes. En cuanto a los factores hereditarios se identifican la PC hereditaria, el síndrome de Mola-Melanoma múltiple familiar atípico, el síndrome de Peutz-Jeghers, el cáncer de mama hereditario y la mutación germinal p16.

De los estudios orientados a evaluar diferentes entidades asociadas al desarrollo de CP se pueden resaltar las siguientes consideraciones: se aprecia un incremento en la prevalencia del CP en pacientes con páncreas divisum con una odds ratio de 2,4 (2); existe la posibilidad de asociación de la infección de algunas especies de *Helicobacter* (H specific 6S rDNA (3); se observa una posible relación con la infección por el virus de la hepatitis B en fase replicativa (4); el etilismo y tabaquismo activos aceleran el desarrollo del proceso presentándose el cáncer a edades más precoces (5); los casos de CP en pacientes jóvenes presentan una frecuencia mayor de episodios previos de pancreatitis aguda (6).

La sintomatología relacionada con el CP está en relación con el lugar anatómico donde asiente; así los de cabeza de páncreas suelen producir signos de obstrucción biliar como ictericia. Los de cuerpo y cola, y con frecuencia los de proceso uncinado, pueden provocar dolor en hemiabdomen superior, dolor de espalda, saciedad precoz, disminución de peso, astenia, anorexia y síntomas relacionados con la dificultad de vaciamiento gástrico. Asimismo, el debut de una diabetes puede ser el primer rasgo clínico en aproximadamente un 10% de los casos. Muchos de estos síntomas inespecíficos pueden mimetizar con otros tumores primarios (como ampulomas, de vesícula o colangiocarcinomas), metastásicos (sobre todo renales) o enfermedades benignas (pancreatitis crónica, enfermedad péptica ulcerosa, etc.).

Editorial

En cuanto a la estrategia diagnóstica, en pacientes con sospecha de CP, la ecografía abdominal aporta información de gran valor como primera aproximación. A continuación, si los hallazgos no son determinantes, la tomografía axial computarizada (TAC) helicoidal con reconstrucción multiplanar es clave para el diagnóstico y estadiaje de estos tumores así como para obtener información de la existencia de invasión vascular. Pero en pacientes con clara sospecha clínica y estudio TAC negativo, se hace necesario realizar una ecoendoscopia o ultrasonografía endoscópica (USE) dada su mayor sensibilidad respecto a TAC y resonancia nuclear magnética (RMN) en el diagnóstico de tumores de un tamaño inferior a 2,5 cm (7,8). Algunos autores afirman que el valor predictivo negativo de la USE en la detección del CP es del 100% (9). Sin embargo en los casos en los que coexiste una pancreatitis crónica, un episodio reciente de pancreatitis aguda (< 4 semanas) o cuando el tumor afecta al páncreas de forma difusa, la USE puede no ser concluyente (10). Existe una mayor controversia en cuanto a la precisión de la USE para la estadificación del CP, pudiendo ser igual o superior a la que ofrecen otras técnicas de imagen. En este sentido, la revisión sistemática de DeWitt (8) destaca la superioridad de la USE frente al TAC helicoidal multicorte para la evaluación de la extensión loco/regional del tumor y la afectación vascular del eje esplenoportal. En referencia a la realización de USE-PAAF de estos tumores, se debería llevar a cabo si su resultado va a modificar el manejo clínico del paciente como en los casos de sospecha de que el tipo histológico no sea adenocarcinoma ductal pancreático (como el linfoma, tumores endocrinos y metástasis pancreáticas), en los tumores irresecables pero con opción a quimioterapia paliativa y en aquellos con dudosa resecabilidad pero con posibilidad de neoadyuvancia previa a la cirugía (11,12). Por otra parte, tal vez la realización de un mayor número de exploraciones con ecoendoscopios radiales en pacientes bien seleccionados (grupos de mayor riesgo, síntomas disgestivos persistentes como dolor abdominal en ausencia de hallazgos con otras técnicas de imagen, etc.) nos ahorrarían la necesidad de una gastroscopia previa y la posibilidad de detectar la enfermedad en estadios más precoces.

En general, se acepta que un tumor de páncreas es irresecable cuando tiene metástasis a distancia o existe invasión local de vasos arteriales (como tronco celíaco, arteria hepática o mesentérica superior) o venosos (porta y vena mesentérica superior) (13). Pero la realidad llevada al momento quirúrgico puede ser más compleja y encontrar que un tumor sin invasión de planos vasculares resulte irresecable por la presencia de un componente desmoplásico intenso peritumoral; asimismo, la experiencia del equipo quirúrgico en técnicas más radicales y de revascularización pueden influir de forma significativa en la resecabilidad del tumor. En cuanto a las técnicas quirúrgicas debe reseñarse que la anastomosis pancreática tiene la condición de ser el paso crítico y representa la causa principal de morbimortalidad. Por otra parte el uso de octreótido para inhibir la secreción pancreática disminuye las complicaciones postoperatorias (14). La elección de la técnica quirúrgica va a depender del lugar de asiento del tumor. En los de cabeza de páncreas se ha observado que la técnica clásica de Whipple o la modalidad con preservación pilórica de Watson no difieren significativamente en cuanto al tiempo quirúrgico y tasa de morbimortalidad postoperatorias (15). En conjunto existe una mayor aceptación a aplicar la técnica de Watson al ser menos resectiva, realizable en menor tiempo, permitir un mejor acceso a la anastomosis biliar, favorecer la ganancia de peso postquirúrgica y determinar una mejor calidad de vida. En cuanto a la extensión de la linfadenectomía (16), diversos trabajos japoneses ponen de manifiesto que la realización de linfadenectomías ampliadas o extensas en función de la localización del tumor no in-

Editorial

crementan la morbimortalidad pero tampoco influyen significativamente en las tasas de supervivencia. A pesar de que incluso los tumores de < 3 cm tienen un pronóstico mejor que los de mayor tamaño, también estos casos presentan una tasa de recurrencia y supervivencia claramente mejorables.

En medicina, y el CP no es una excepción, se acepta que el diagnóstico es individualizado pero no tanto que el tratamiento también lo es. La multidisciplinaridad y la actual realidad de los tratamientos multimodales nos permiten ahora caminar en la dirección de un creciente incremento en nuestra capacidad para tomar en cadena las mejores decisiones posibles para cada paciente en particular. El dramático y complejo problema que es el cáncer de páncreas requiere tener clara esta opción. La combinación de un diagnóstico más precoz basado en perfiles de riesgo, la estratificación del pronóstico según criterios individuales, en gran medida ligado a una mejor clasificación molecular de los tumores y sobre todo el uso combinado de recursos para establecer las mejores opciones posibles de tratamiento combinado son los grandes retos actuales en este tipo de cáncer. Así, los programas multimodales de manejo combinado están dando su fruto como se muestra en diversos trabajos que se referencian en el excelente original de Morales Soriano y cols. (17) que se publica en este mismo número de la Revista Española de Enfermedades Digestivas y que da pie a este editorial. En este escenario poco proclive al optimismo en cuanto al pronóstico de este tipo de tumores, el trabajo de Morales Soriano y cols. avanza en la consideración de la necesidad de formar equipos de trabajo combinados que favorezcan el mejor uso de los recursos existentes que conduzcan a la mejora de los resultados actuales, incidiendo en una mayor precisión y precocidad diagnósticas, técnicas quirúrgicas más depuradas, mayor atención en los cuidados peri y postoperatorios y la aplicación de novedosos protocolos de tratamiento quimioterápico e incluso radioterápico. Su valiosa contribución, al exponer su ya dilatada experiencia con este tipo de abordaje, debe animar a que otros grupos se sumen en este esfuerzo de cara al desarrollo de potentes ensayos clínicos multicéntricos que aporten luz sobre las mejores opciones de tratamiento multimodal, como ellos mismos concluyen en su trabajo.

A. López Martín¹, L. F. Carballo Álvarez²

¹Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. ²Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

BIBLIOGRAFIA

1. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286 (8): 921-9.
2. Nishino T, Toki F, Oi I, et al. Prevalence of pancreatic and biliary tract tumours in patients with pancreas divisum. *Gastrointest Endos.* 2005 61(5): AB195.
3. Ljhung A, Waldstrom T, Ishe I, et al. Helicobacter species in chronic pancreatitis, pancreatic adenoma and pancreas cancer. *Gastroenterology.* 2005; 128(4) Suppl 2: A-474.
4. Yang H, Su J, Jen C, et al. Chronic hepatitis B infection in active replication is a risk factor for pancreatic cancer – a long term cohort study. *Gastroenterology.* 2005; 128(4) Suppl 2: A-745.
5. Zisman A, Nickolov A, Gorchow A, et al. Smoking and alcoholic use associated with markedly earlier age of onset in pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2005;128(4) Suppl 2: A-53.

Editorial

6. Ludwig E, Dawood S, Olson S, et al. Young pancreatic cancer patients are more likely to report a history of pancreatitis than their older counterparts. *Gastroenterology*. 2005; 128(4) Suppl 2: A-472.
7. DeWitt J. EIS and pancreatic tumors. In: Hawes R, Fockens P, editors. *Endosonography*. London: Elsevier; 2006: 177-203.
8. DeWitt J, Devereaux BM, Lehman GA, et al. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 717-25.
9. Klapman JB, Chang KJ, Lee JG, et al. Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2568-61.
10. Bhutani MS, Gress FG, Giovannini M, et al. No endosonographic Detection of Tumor (NEST) Study: a case series of pancreatic cancers missed on endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2004; 36: 385-9.
11. Horwhat JD, Paulson EK, McGrath K, et al. A randomized comparison of EUS-guided FNA versus CT or US-guided FNA for the evaluation of pancreatic mass lesions. *Gastrointes Endos* 2006; 63: 966-75.
12. De Witt J, Kahaled M. The role of endoscopic in the evaluation os susoected pancreatic malignancy. *ASGE Clinical Update* 2008; 16: 1-4.
13. Puli SR, Singh S, Hagedorn CH, Reddy J, Olyae M. Diagnostic accuracy of EUS for vascular invasion in pancreatic and periampullary cancer: A meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(6): 788-97.
14. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000; 232: 419-29.
15. Seiler CA, Wagner M, Schaller B, Sadowski C, Kulli C, Büchler MW. Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs. Clasical duodenopancreatectomy: initial clinical results. *J Gastroenterol Surg* 2000; 4: 443-52.
16. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity and mortality. *Ann Surg* 2002; 236: 355-65.
17. Morales Soriano R, Cuadrado A, Noguera JF, Dolz C, Vilella A, et al. Evaluación multidisciplinaria y tratamiento multimodal del cáncer de páncreas resecaado. Estudio Observacional. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2011; 103: 5-12.