



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Hospital Universitario Reina Sofía



PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN EL CANCER DE PANCREAS.

HOSPITAL UNIVERSITARIO

REINA SOFÍA

AUTORES ORDEN ALFABÉTICO

Alvaro Arjona Sanchez

Avd. Menendez Pidal s/n 14004. Córdoba. Facultativo Especialista Area UGC de
Cirugía General y Ap. Digestivo . Hospital Universitario Reina Sofía fax: 957010949.
Tlfn 957010439

mail: alvaroarjona@hotmail.com

Mariá Teresa Cano Osuna

FEA Oncología Médica. HURS

Mail: maytecano79@hotmail.com

Luis Casais Juanena

FEA . UGC Ap. Digestivo.

Hospital Universitario Reina Sofía

Mail: llcasais@hotmail.com

Antonio Hervás Molina

Jefe Sección Endoscopias. UGC Ap. Digestivo.

Hospital Universitario Reina Sofía

Profesor Asociado

UCOMail: ahervasm@telefonica.net

Amalia Palacios Eito
Dra. UGC Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Reina Sofía
amalia.palacios.sspa@juntadeandalucia.es

Sebastián Rufián Peña
Prof. Titular/Facultativo Especialista Area.
Responsable Unidad Cirugía Oncológica y Páncreas.
Hospital Universitario Reina Sofía. Tlfn.957411370. /697954874;
mail: sebastian.rufian.sspa@juntadeandalucia.es

Marina Sánchez Frias
FEA Anatomía Patológica.
Hospital Universitario Reina Sofía
Mail: marinasanchezfrias@gmail.com

Juan Manuel Sanchez Hidalgo.
Avd. Menendez Pidal s/n 14004. Córdoba. Hospital Reina Sofia .
FEA UGC de Cirugía General. fax: 957010949. Tlfn 957010439
Mail: juanmanuelsanchezhidalgo@hotmail.com

Francisco Triviño Tarradas
FEA UGC Radiodiagnóstico. TAC/RNM Abdomen.
Mail: pacorx@gmail.com

Juan Antonio Vallejo Casas. Director UGC Medicina Nuclear.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Tfno. 957 010 404. Mail: jantonio.vallejo.sspa@juntadeandalucia.es

Contenido

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Incidencia y Factores de Riesgo. Genética

Anatomía Patológica. Clasificación

Clínica. Laboratorio

Estadificación

DIAGNOSTICO RADIOLOGICO DEL CANCER DE PANCREAS

Aspectos Patológicos

Técnicas de Diagnóstico del cáncer de páncreas. Valoración preoperatoria

ECO

TAC

RNM. ColangioRNM

DRENAJE BILIAR EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS. Papel de la endoscopia.

Alternativas y Controversias

Introducción

Antecedentes de las prótesis

Enfermedad Resecable

Enfermedad localmente avanzada y terapia neoadyuvante

Protesis Plásticas o metálicas cubiertas o no.

Diseños y estrategias alternativas a las prótesis

Estrategia recomendada para colocación de prótesis en la enfermedad localmente avanzada

Prótesis Paliativas

Otros métodos para el drenaje biliar

CTH

Ultrasonografía endoscópica

Drenaje Biliar quirúrgico

Manejo de la Obstrucción concurrente de la salida gástrica y de la vía Biliar

Algoritmo de drenaje Biliar

DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA DE PÁNCREAS. PAPEL DE LA ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA.....

4.1 Introducción

4.2 Adenocarcinoma de páncreas

4.3 Optimización USE-PAAF de masas pancreáticas

4.4 Masas no adenocarcinoma

4.5 Enfermedad metastásica

4.6 Muestras no diagnósticas

4.7 Lesiones neoplásicas quísticas pancreáticas

4.8 Complicaciones

TRATAMIENTO QUIRURGICO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS.....	72
Operabilidad	72
Criterios de reseabilidad	72
Criterios de irreseabilidad.....	73
Criterios de tumor <i>borderline</i>	74
Criterios Oncopatológicos de resección. Márgenes	75
Drenaje Biliar Preoperatorio	
Técnica Quirúrgica	79
Cirugía abierta	80
Laparoscopia en cáncer de páncreas.....	
Laparoscopia de estadiaje	
Fase I: Evaluación de reseabilidad	83
Fase II: resección.....	85
DPC versus. DPC PP	87
DPC extendida.....	87
Fase III: Reconstrucción del tracto digestivo.....	91
Anastomosis pancreática	91
Anastomosis biliar	92
Anastomosis gástrica	92
Pancreatectomía corporo-caudal o pancreatectomía distal.....	93
Pancreatectomía Total	94

Terapia Intraoperatoria Adyuvante.....	95
Manejo de complicaciones posquirúrgicas	97
Retraso vaciamiento gástrico.....	97
Fístula pancreática.....	98
Prevención para fistula pancreática posoperatoria	99
Complicaciones asociadas a la fístula pancreática:	100
Manejo de fístula pancreática:	100
Hemorragia posquirúrgica.....	101
Tratamiento quirúrgico paliativo en el cáncer de páncreas.	102
Ictericia obstructiva.....	102
Obstrucción duodenal:.....	103
Dolor:.....	103
Regionalización de tratamientos.....	104

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO PARA CARCINOMA DE PÁNCREAS EXOCRINO.....56

TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Tratamiento del adenocarcinoma de páncreas resecable (estadios i-ii)

Tiempo y duración del tratamiento adyuvante

Personalización del tratamiento adyuvante

Seguimiento del cáncer de páncreas

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO DEL ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS

Tratamiento adyuvante (postoperatorio tras cirugía radical).

Radioterapia paliativa

Radioquimioterapia postoperatoria tras cirugía presuntamente curativa (EI – EII):

Tratamiento neoadyuvante

ESQUEMAS DE MANEJO EN FUNCIÓN DEL ESCENARIO CLÍNICO.....

Esquema 1. Sospecha clínica de cáncer de páncreas o evidencia de dilatación ducto pancreático y/o estenosis biliar

Esquema 2. Valoración de resecabilidad

Esquema 3. Actitud ante pacientes potencialmente no quirúrgicos

Esquema 4. Mejor tratamiento de soporte

Esquema 5. Objetivos del tratamiento quirúrgico

Esquema 6. Tratamiento adyuvante postoperatorio

Esquema 7. Diagnóstico de Recurrencia tras la resección en el seguimiento.

Esquema 8. Principios de la Radioterapia

Esquema 9. Actitud ante tumores localmente avanzados irresecables

Esquema 10. Neoadyuvancia

INTRODUCCIÓN

Juan Manuel Sánchez Hidalgo. FEA UGC Cirugía General y Ap. Digestivo. Unidad de Cirugía Oncológica y Pancreática. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

Aproximadamente en España 4000 personas desarrollan cáncer de páncreas exocrino cada año, lo cual representa el 2,2% de los tumores masculinos (2.129 casos) y el 2,7% de los femeninos (1.750). De éstos, el 85% nacen del epitelio ductal. Hoy en día la cirugía continúa siendo la única alternativa terapéutica con potencial curativo, aunque desafortunadamente sólo un 15-20% de estos pacientes son candidatos a pancreatectomía.

El objetivo del tratamiento del cáncer de páncreas es poner en disposición del paciente los recursos necesarios para un diagnóstico temprano y un adecuado algoritmo diagnóstico-terapéutico, que permita alcanzar los mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad del paciente con cáncer de páncreas. Para ello, es necesario una optimización de tiempo y recursos empleados en el diagnóstico y tratamiento de esta patología y la elaboración de un árbol de decisión destinado a elegir el mejor tratamiento posible en cada uno de los estadios del cáncer de páncreas y en función de las características de cada paciente.

Es necesario por tanto, la remisión del enfermo con sospecha de cáncer de páncreas a centros de referencia en patología pancreática, donde exista una amplia comunicación entre las diferentes áreas clínicas, diagnósticas y de tratamiento disponibles en un Hospital de tercer nivel expresadas a través de abordajes multidisciplinares, secuenciales y consensuados entre especialistas y en el seno de Comisiones de Tumores Digestivos. Es sólo en este contexto donde se puede

proporcionar el mejor tratamiento disponible en cada momento y para cada paciente y es la mimbre para que nazcan protocolos como el que presentamos.

Estadistajes correctos mediante la aplicación secuencial de técnicas diagnósticas como el TAC con protocolo técnico de páncreas, Pancreatoresonancia para diferenciar entre tipos de tumores de páncreas o el papel del PET en el diagnóstico de extensión y en el contexto de valoración de respuesta y recidiva del cáncer de páncreas. La optimización de maniobras invasivas preoperatorias con riesgos sobre el paciente, como CPRE, CTH o biopsias preoperatorias guiadas por ECO/TAC o ECOEndoscopia ¿cuándo y para qué deben emplearse? ¿son siempre necesarias?. Discriminar la evidencia científica de los diferentes esquemas de tratamiento neoadyuvante y adyuvante basados en quimioterapia y radioterapia. Son todos ellos puntos controvertidos en el manejo actual de esta patología

Establecer una serie de líneas maestras de abordaje, que nazcan del acuerdo-discusión entre especialistas mediante un manejo coste-eficiente de los recursos disponibles en nuestro centro para esta patología debe ser el objetivo de este protocolo, el marchamo de garantía de calidad que aporta nuestro Hospital debe reflejarse en cada paciente con cáncer de páncreas que abordemos.

1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Juan Manuel Sánchez Hidalgo. FEA UGC Cirugía General y Ap. Digestivo. Unidad de Cirugía Oncológica y Pancreática. Hospital Universitario Reina Sofía Córdoba

Aproximadamente en España 4000 personas desarrollan cáncer de páncreas exocrino cada año, lo cual representa el 2,2% de los tumores masculinos (2.129 casos) y el 2,7% de los femeninos (1.750). De éstos, el 85% nacen del epitelio ductal.

El cáncer de páncreas es la causa más frecuente de obstrucción biliar extrahepática en pacientes de más de 50 años. Constituye la novena/décima causa de diagnóstico de cáncer en hombres y mujeres respectivamente; sin embargo, es la cuarta causa de muerte por cáncer, lo que indica su agresividad.

El pronóstico, en términos de supervivencia, es el peor de todos los tumores malignos: poco más de tres meses en caso de tumores avanzados no tratados. El porcentaje global de supervivencia a los cinco años oscila entre el 1 y 5%. La resección quirúrgica representa la única posibilidad de curación o supervivencia prolongada en pacientes con cáncer de páncreas; sin embargo, tan sólo el 15% de los pacientes son candidatos a resección en el momento del diagnóstico.

1.1 Incidencia y factores de riesgo. Genética

La incidencia en países industrializados se estima entre 8-13/100.000 habitantes, cifra que se ha incrementado progresivamente en las últimas décadas, tal vez debido a la mejora de los métodos diagnósticos. Se ha observado una correlación directa con la edad, tabaco, varones, pancreatitis crónica calcificante y, en menor medida, con diabetes mellitus, antecedente de gastrectomía, ingesta de alcohol y ciertos hábitos dietéticos.

En el cáncer pancreático se han identificado mutaciones adquiridas en los oncogenes K-ras (hasta en el 90% de las muestras) y HER-neu, así como en los genes supresores p16,

p53, SMAD4 y BRCA2. Alrededor del 5-10% de los casos podría clasificarse como “adenocarcinoma pancreático hereditario”, grupo susceptible de ser sometido a *screening* y consejo genético. Asimismo se ha asociado con diversos síndromes hereditarios (Peutz-Jeghers, von Hippel-Lindau, Lynch II,...). Las técnicas moleculares permitirán en un futuro una mejor comprensión de la biología del cáncer pancreático y tal vez ayudarán a singularizar los tratamientos; sin embargo, hoy en día carecen de aplicación práctica en la clínica ordinaria, tanto como marcadores pronósticos y/o evolutivos, como en el diagnóstico precoz.

1.2 Anatomía Patológica. Clasificación

Los tumores pancreáticos se pueden dividir en dos grandes grupos: endocrinos y exocrinos. Los tumores exocrinos se dividen a su vez en tumores sólidos y tumores quísticos. Cada uno de estos grupos tiene a su vez varios tipos diferentes.

Los tumores sólidos exocrinos comprenden el adenocarcinoma ductal infiltrante, el carcinoma de células acinares y el pancreatoblastoma . El primero representa el 90% de los tumores sólidos exocrinos y se caracteriza por un patrón de crecimiento agresivo, con infiltración precoz retroperitoneal, vascular y peri-neural, y tendencia a la diseminación por vía ganglionar, intraperitoneal (carcinomatosis) y venosa (metástasis hepáticas).

1.3 Signos y síntomas. Laboratorio

Debido a su localización retroperitoneal, el tumor generalmente crece hasta rebasar los límites de la glándula antes de la aparición de los síntomas. Cuando estos se presentan suelen ser vagos e inespecíficos. El diagnóstico clínico se basa en la presencia de dolor abdominal más o menos impreciso, molestias en la espalda, ictericia y pérdida de peso.

Otros signos clínicos menos frecuentes incluyen depresión, enfermedad tromboembólica, diabetes mellitus, artritis y necrosis grasa subcutánea. Debe sospecharse la existencia de cáncer pancreático fundamentalmente en los cuatro supuestos siguientes:

1. Dolor abdominal o en la espalda, persistente, en paciente de más de 35 años en el que se ha descartado colelitiasis o enfermedad ulcerosa.
2. Pérdida de más del 5% del peso habitual inexplicable, sobre todo si se asocia a anorexia o dispepsia.
3. Ataque de pancreatitis aguda o subaguda no explicada por litiasis biliar o abuso de alcohol.
4. Aparición de diabetes mellitus asociada a dispepsia, en un paciente sin factores predisponentes (obesidad, historia familiar).

La exploración física únicamente es de utilidad en la búsqueda de signos de enfermedad a distancia: ascitis, masa periumbilical, ganglio supraclavicular izquierdo, etc.

El antígeno Ca 19.9 es un marcador inespecífico que se encuentra frecuentemente elevado en el cáncer pancreático. Pese a que no es útil en el *screening* ni para el diagnóstico precoz, cifras elevadas de este marcador (> 1.000 U/ml) se relacionan habitualmente con tumores diseminados y por tanto irresecables. Una elevación significativa en el transcurso del seguimiento después de duodenopancreatectomía sugiere recidiva tumoral.

1.4 Estadificación

La evaluación preoperatoria de un paciente con cáncer pancreático tiene una doble finalidad: establecer el diagnóstico y grado de extensión-estadio (Tablas 1 y 2) y determinar si el tumor es resecable. Se basa fundamentalmente en el TAC trifásico de corte pequeño y como alternativa la ColangioPancreatoResonancia.

CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE PÁNCREAS (AJCC)	
Tumor primario (T)	
TX	Tumor primario imposible de valorar.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor limitado al páncreas ≤ 2 cm.
T2	Tumor limitado al páncreas > 2 cm.
T3	Tumor que rebasa la glándula (duodeno, v. biliar y/o tejido peripancreático) sin afectación del TC ni AMS.
T4	Afectación TC o AMS, VP, estómago, bazo o colon.
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	Ganglios regionales imposibles de valorar.
N0	Ausencia de metástasis ganglionares.
N1	Metástasis en ganglios regionales.
Metástasis a distancia (M)	
MX	Metástasis a distancia imposibles de valorar.
M0	Ausencia de metástasis.
M1	Metástasis a distancia.
TC: tronco celiaco; AMS: arteria mesentérica superior; VP: vena porta.	

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PÁNCREAS (AJCC)			
Estadio	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Estadio III	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Basado en la Guía Clínica de Cirugía Pancreática publicadas por la Asociación Española de Cirujanos.

2. DIAGNOSTICO RADIOLOGICO DEL CANCER DE PANCREAS

Francisco Triviño Tarradas. FEA UGC Radiodiagnóstico. Unidad de Radiología de Abdomen(TAC/RNM). Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

El cáncer de páncreas supone un problema sanitario de gran magnitud dada su naturaleza agresiva, con tasas de supervivencia global a los 5 años de alrededor del 4%. El adenocarcinoma ductal es la forma más frecuente de cáncer pancreático. Su incidencia ha ido en aumento, de modo que es la segunda neoplasia maligna gastrointestinal más frecuente, y representa la quinta causa de muerte por neoplasia en adultos.

2.1 Aspectos Patológicos

Alrededor del 60% de los adenocarcinomas del páncreas se desarrollan en la cabeza de la glándula, causando un cuadro clínico de ictericia obstructiva en etapas relativamente poco avanzadas de la enfermedad. El rápido, intencionado y concienzudo estudio mediante técnicas de imagen, con frecuencia ECOGRAFIA (US), TOMOGRAFIA COMPUTERIZADA (TC) o RESONANCIA MAGNÉTICA (RM), de los pacientes con un cuadro clínico de ictericia obstructiva es la posibilidad más real de conseguir diagnosticar la enfermedad en etapas iniciales. El 15% de las neoplasias se desarrollan en el cuerpo pancreático y el 5% lo hacen en la cola. En estos casos el pronóstico es peor, ya que con frecuencia son asintomáticas hasta alcanzar estadios muy avanzados de la enfermedad. Por último, el 20% restante de los cánceres pancreáticos afectan a la glándula de forma difusa.

2.2 Técnicas de diagnóstico en cáncer de páncreas. Valoración preoperatoria

Las técnicas de imagen en el cáncer de páncreas deben cubrir dos facetas: el diagnóstico del tumor y su estadificación.

El diagnóstico de tumores de pequeño tamaño, aún no invasivos, supone la única posibilidad que tienen los pacientes de poder beneficiarse de un tratamiento quirúrgico con intención curativa. Por otra parte la correcta estadificación tumoral permite seleccionar el grupo de pacientes a los que se les puede ofrecer un tratamiento potencialmente curativo, que hoy en día es la resección quirúrgica. Aunque los avances técnicos recientes han permitido reducir en una gran medida la mortalidad perioperatoria, esta cirugía agresiva conlleva todavía una morbilidad perioperatoria no despreciable. 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.

2.2.1 Ecografía

La ECOGRAFIA es la técnica inicial en muchos centros 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. La mayoría de los adenocarcinomas pancreáticos son hipoeoicos con respecto al parénquima pancreático normal.

Si bien se han descrito clásicamente algunas limitaciones con respecto al estudio del páncreas mediante ecografía, como son la interposición de gas intestinal que impide la visualización del páncreas en algunos pacientes, y el hecho de ser una exploración «operador-dependiente», por lo que su rendimiento puede variar en función de la experiencia del explorador, la mejoría tecnológica de los equipos y el mayor conocimiento de la técnica ha disminuido considerablemente la incidencia de estudios no diagnósticos en los últimos años.

2.2.2 Tomografía computarizada

El desarrollo tecnológico experimentado en los equipos de TC en los últimos años ha permitido mejorar el rendimiento de esta técnica en la detección del cáncer de páncreas, siendo en la actualidad uno de los métodos más empleados ante la sospecha diagnóstica de esta entidad.

2.2.2.1 Técnica de adquisición

Si el estudio mediante TC se obtiene en condiciones basales, el coeficiente de atenuación del tumor es por lo general similar al del parénquima pancreático normal, a excepción de que la neoplasia contenga extensas áreas necróticas o cambios quísticos. En estas condiciones únicamente se pueden detectar lesiones grandes que causen deformidad focal de los contornos de la glándula. Tras la inyección de contraste yodado, el cáncer de páncreas aparece generalmente hipodenso con respecto a la glándula no tumoral. La intensidad en el realce pancreático depende del volumen de contraste inyectado y de la velocidad de inyección. A mayor dosis de contraste y mayor velocidad de inyección, mayor intensidad de el realce de la glándula pancreática. Ha habido mucha controversia en la literatura a propósito de qué fase del estudio dinámico es la

más sensible para detectar el carcinoma de páncreas. Algunos autores han obtenido un óptimo realce del parénquima pancreático en la fase arterial del estudio dinámico (obtenida a los 30-35 segundos después del inicio de la inyección) empleando técnica de TC helicoidal.

La opacificación máxima de la glándula y la mayor diferencia de atenuación entre el tumor y el páncreas normal tuvo lugar durante la fase pancreatográfica.

Actualmente se ha llegado a una mayor homogeneidad en la técnica de adquisición de los estudios pancreáticos destinados a la detección y estadificación del cáncer de páncreas. Se requiere un estudio dinámico bifásico obtenido en fase parenquimatosa pancreática, alrededor de 40 segundos después del inicio de la inyección, seguido de una fase venosa portal, obtenida con una demora de alrededor de 70 segundos. La colimación debe ser fina y los intervalos de reconstrucción deben ser inferiores a la colimación nominal. La cantidad de contraste inyectado es aconsejable que sea de alrededor de 150 cc, aunque si se emplea TCMC pueden utilizarse dosis de contraste más reducidas, y la velocidad de inyección oscila entre 3 y 4 ml/seg.

2.2.2.2 Detección tumoral

El carcinoma invasivo ductal pancreático típicamente es hipodenso con respecto al tejido pancreático normal en las fases parenquimatosa pancreática y venosa portal del estudio dinámico^{36,46}. Basándose en estas condiciones la TC permite detectar correctamente el tumor pancreático en alrededor del 90% de los casos.

La forma de presentación del tumor es menos característica en lesiones de pequeño tamaño, que con frecuencia son isodensas con respecto a la glándula no

tumoral. En estos casos el diagnóstico de neoplasia pancreática se pudo realizar en 5 casos a partir de signos indirectos como:

1. Interrupción y obstrucción ductal abrupta.
2. Efecto masa y/o convexidad del contorno pancreático.
3. Atrofia distal del parénquima pancreático.
4. Dilatación e interrupción de los conductos biliar y pancreático. En el caso restante el diagnóstico inicial de la TC fue de pancreatitis crónica .

Además de la isodensidad de algunos tumores, otro problema que puede limitar la detección del cáncer de páncreas es el diagnóstico diferencial con la pancreatitis crónica focal que puede mostrar imágenes en la TC superponibles a las que ofrece el adenocarcinoma pancreático, lo que supone una limitación en la detección del cáncer de páncreas.

2.2.2.3 Resecable o irresecable

Es la pregunta más importante que debemos responder en el algoritmo diagnóstico de estos tumores ya que sus consecuencias serán enormes. El sobrestadiaje puede ocasionar que pacientes potencialmente quirúrgicos no sean intervenidos. El infraestadiaje puede hacer que enfermos sin ninguna objeción quirúrgica se ha sometidos al laparotomía con las consecuencias de morbilidad que ocasionaría una intervención sobre unos enfermos ya muy deteriorados. Será por tanto muy importante

determinar la y irresecabilidad con un alto grado especificidades aunque sea a costa de la sensibilidad.

Como el adenocarcinoma pancreático carece de cápsula puede extenderse fácilmente estructuras adyacentes. El confluente espleno mesentérico y origen de la vena porta está en la cabeza pancreática, el crecimiento del tumor hacia la luz de cualquiera de estos vasos puede ser el primer signo de extensión fuera del páncreas en estos enfermos.

La afectación del tronco celiaco o arteria mesentérica superior son considerados criterios de irresecabilidad. La invasión venosa de la porta o VMS no son criterios absolutos de irresecabilidad. La experiencia de cada equipo quirúrgico será determinante en cada caso.

Aunque se asocia mal pronóstico la presencia de adenopatías del pancreática es no constituye una contraindicación quirúrgica definitiva. El crecimiento limitado a la grasa peripancreática, crecimiento hacia duodeno o arteria gastroduodenal no son criterios de irresecabilidad ya que todas estas estructuras son resecadas "en bloque" con el tumor sobre todo cuando afecta a vena esplénica en masas de cuerpo y cola pancreática. Cuando hay continuidad entre tumor y la vena porta o vena mesentérica superior pero el vaso está rodeado por el tumor en menos de 180 grados el tumor puede ser resecable en una minoría de casos. Estos pacientes deben ser sometidos a cirugía aún sabiendo que en muchos casos no habrá posibilidad de resección radical. El crecimiento del tumor hacia estómago, colon, mesocolon, vena cava inferior o aorta constituyen criterios definitivos de irresecabilidad. La presencia de metástasis hepáticas, implantes peritoneales, adenopatías para ópticas son también criterios absolutos de irresecabilidad. La presencia de adenopatías metastásicas no inmediatamente adyacentes al páncreas

suelen indicar irresecabilidad. La invasión del tronco celiaco, arteria mesentérica superior, arteria hepática contraindican cirugía. Cuando existe un plano graso o un plano de parénquima pancreático normal entre el tumor y un vaso normalmente el tumor es resecable. Cuando hay continuidad entre tumor y el vaso pero el vaso está rodeado por tumor menos del 50% de su circunferencia el tumor será resecable en una minoría de los casos. Cuando el tumor está en continuidad directa con el vaso en un sector mayor de 180 grados es irresecable. El aplanamiento o irregularidad del contorno externo de un vaso hacia dónde está el tumor son signos indicativos de invasión. Cuando el tumor rodea la vena porta o la vena mesentérica superior completamente (360 grados) u ocluye el vaso, el tumor siempre es y irresecable

Es signo menos sensible y específico que los mencionados anteriormente y probablemente no tenga valor adicional sobre los otros criterios en cuanto a la resecabilidad se refiere, la presencia de trombosis mesentérica o portal (sugiere crecimiento tumoral en la luz del vaso).

2.2.3 Resonancia Magnética. ColangioRNM

La introducción de secuencias de echo gradiente (GRE) dinámicas después de la inyección de un contraste paramagnético extracelular como es el gadolinio (Gd) condujo a una mejora significativa de la RM.

2.2.3.1 Técnica de adquisición

La técnica óptima para explorar el cáncer de páncreas en la RM consiste en emplear un equipo de alto campo (1,5 Tesla), con bobinas de superficie con ordenamiento de fase (phase-array) para mejorar la relación señal-ruido, utilizar

secciones finas y un área de interés (FOV) lo más pequeña posible. La exploración debe incluir secuencias rápidas en gradiente-echo (GE) obtenidas en apnea potenciadas en T1 en fase, fase opuesta de la grasa, T1 con saturación grasa, secuencias potenciadas en T2 con single-shot fast-spin echo (SSFSE o HASTE) y secuencias colangiopancreatográficas (CPRM) SSFSE de corte grueso (20-70 mm) y de corte fino en planos axial y coronal anguladas convenientemente para delimitar el colédoco y el conducto pancreático. Para el estudio dinámico es preferible utilizar una secuencia volumétrica-3D en fase arterial tardía (fase capilar) y en fase venosa portal, que debe incluir en una única apnea el hígado y el páncreas, permitiendo generalmente que las particiones sean de 2-3 mm de grosor. El contraste paramagnético más ampliamente utilizado es el extracelular (Gd). La aplicación de saturación grasa mejora además el contraste vascular. La adquisición de una secuencia potenciada en T1 con saturación grasa contrastada tardía facilita la identificación de implantes peritoneales.

2.2.3.2 Detección tumoral

La detección del tumor se lleva a cabo fundamentalmente en las secuencias potenciadas en T1 con saturación grasa, donde la lesión aparece hipointensa con respecto al resto de la glándula, y en la secuencia dinámica postcontraste en fase capilar, donde debido a la escasa vascularización tumoral, destaca también como una región hipointensa en comparación con el páncreas no tumoral. Por lo general los tumores pancreáticos grandes tienden a permanecer hipointensos en las imágenes dinámicas tardías, mientras que las lesiones de pequeño tamaño pueden variar sus características en estas secuencias, desde hipointensas hasta hiperintensas. Con frecuencia se puede observar un fino anillo de tejido pancreático peritumoral que puede ayudar a identificar la lesión. Debido al contenido desmoplástico y fibroso denso del adenocarcinoma

pancreático, la lesión aparece mínimamente hipointensa en las secuencias potenciadas en T2, y por ello es difícil de detectar a menos que tenga un contenido necrótico.

Cuando la lesión obstruye el conducto pancreático, éste se dilata y el parénquima pancreático distal aparece de menor intensidad de señal que el páncreas normal en las secuencias potenciadas en T1 con saturación grasa, debido a la presencia de cambios parenquimatosos secundarios a pancreatitis crónica obstructiva. Esto puede dificultar la detección tumoral, no obstante en el estudio dinámico la tumoración se realza menos que el tejido inflamatorio pancreático, hecho que ayuda a establecer el diagnóstico.

La dilatación obstructiva de la vía biliar y del conducto pancreático principal (signo del doble conducto) es un hecho muy frecuente en el cáncer de la cabeza del páncreas. Este hallazgo se puede observar en la CPRM, cuyo potencial diagnóstico está bien documentado. La CPRM permite obtener imágenes comparables con las de la CPRE sin necesidad de un procedimiento endoscópico que conlleva la exposición a radiaciones ionizantes y no está exento de complicaciones

El diagnóstico diferencial entre el cáncer de páncreas y la pancreatitis crónica focal pseudotumoral es difícil de establecer en función de los cambios morfológicos en la glándula. El estudio dinámico tampoco puede diferenciar con seguridad ambas entidades teniendo en cuenta sus características hipovasculares. Ichikawa et al describieron en la CPRM el signo del «ducto penetrante» para el diagnóstico diferencial entre la masa pancreática inflamatoria y el cáncer de páncreas, que se basa en las alteraciones morfológicas observadas en el conducto pancreático principal con relación a la masa: obstrucción, estenosis en la porción intratumoral del conducto sin o con irregularidad de sus paredes, dilatación del conducto sin una obstrucción definida o bien conducto de calibre y morfología normal. Los autores estudiaron 54 pacientes, 11 de

ellos con un proceso inflamatorio pancreático y 43 con cáncer de páncreas, y describieron una sensibilidad y especificidad del signo del 85 y 96% respectivamente

Bibliografía

Navarro S, Vaquero E, Maurel J. Recommendations for diagnosis, staging and treatment of pancreatic cancer (Part I). *Med Clin(barc)* 2010; 15:643-655.

ManakE, MerkelS,KleinP. Resectability of pancreatic adenocarcinoma: Assessment using multidetector-row computed tomography with multiplanar reformations. *Abdom Imaging* 2009; 34:75–80.

Fleischmann D, Kamaya A. Optimal vascular and parenchymal contrast enhancement: the current state of the art. *Radiol Clin N Am* 2009; 42:13–26.

Brennan D, Zamboni GA, Raptopoulos VD. Comprehensive Preoperative Assessment of Pancreatic Adenocarcinoma with 64-Section Volumetric CT. *RadioGraphics* 2007; 27:1653–1666.

Chandarana H, Babb J, Macari M. Signal characteristic and enhancement patterns of pancreatic adenocarcinoma: evaluation with dynamic gadolinium enhanced MRI. *Clinical Radiology* 2007; 62: 876-883.

Koelblinger C, Ba-SsalamahA, Goetzinger P. Gadobenate Dimeglumine–enhanced 3.0-T MR Imaging versus Multiphasic 64–Detector Row CT: Prospective Evaluation in Patients Suspected of Having Pancreatic Cancer. *Radiology* 2011; 259:757-766.

Prokesch RW, Chow LC, Beaulieu CF. Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multi-detector row CT: secondary signs. *Radiology* 2002; 224:764-768.

Kartalis N, Lindholm TL, Aspelin P. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreas tumours. EurRadiol 2009

Saokar et al. Cross-Sectional Imaging in Acute Pancreatitis. Radiol Clin North Am 2007; 45: 447-460

Balthazar EJ. Complications of acute pancreatitis. Clinical and CT evaluation Radiol Clin North Am. 2002; 40:1211-27

Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. Radiology 2002; 223:603-13.

3. DRENAJE BILIAR DEL CARCINOMA DE PÁNCREAS. PAPEL DE LA ENDOSCOPIA

Antonio Hervás Molina. Jefe Sección Endoscopias UGC Ap. Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

3.1 Introducción

La obstrucción maligna del conducto biliar puede tener una consecuencia devastadora en el paciente con cáncer de páncreas. Su desarrollo puede contribuir a empeorar los resultados, por colangitis, retraso en el tratamiento (quimioterapia o cirugía), disminución de la calidad de vida y aumento de la mortalidad. El adenocarcinoma ductal pancreático tiene una tasa de supervivencia a los cinco años de sólo el 6% y la obstrucción biliar se correlaciona con una disminución de los tiempos de supervivencia [1]. Hasta un 70% de los pacientes tienen algún grado de obstrucción biliar en el momento del diagnóstico [2]. En la mayoría de estas situaciones, la influencia adversa de la obstrucción biliar puede mejorarse con el drenaje. En las situaciones de paliación, el drenaje puede mejorar el confort del paciente al aliviar la ictericia y el prurito [3]. También puede facilitar el tratamiento al permitir que los niveles de bilirrubina total caigan a menos de 1,5 veces el límite superior de lo normal, lo cual es necesario para evitar toxicidad en algunos regímenes de quimioterapia

El papel de las prótesis biliares en el drenaje de la vía biliar ha sido bien establecido durante los últimos 20 años, junto con estudios más recientes que muestran

un mayor papel de las prótesis metálicas autoexpandibles (PMA) en comparación con las prótesis biliares plásticas (PBP) [5-10]. El éxito técnico en la inserción de una prótesis biliar por vía endoscópica se logra en más del 90% de los casos [9]. Por lo tanto, la inserción de una prótesis biliar por Colangio-Pancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) se ha convertido en el estándar en las situaciones en las que se desea un drenaje biliar.

El propósito es revisar la eficacia y los resultados de las diferentes estrategias que incluyen la colocación de una prótesis para el alivio de la obstrucción maligna de la vía biliar. La estrategia y la elección de la prótesis puede variar en función del escenario clínico y de la etapa de la enfermedad, incluyendo la enfermedad resecable, la enfermedad localmente avanzada tratada con terapia neoadyuvante, y la enfermedad metastásica en la que sólo es posible una terapia paliativa (figura 1). También van a ser discutidos y comparados con los métodos estándar, los métodos de segunda línea, incluyendo drenaje percutáneo, el drenaje biliar guiado por ecografía endoscópica (USE) y la derivación quirúrgica. En casos de obstrucción concomitante maligna de la evacuación gástrica también se discutirán estrategias como la doble colocación de prótesis o la doble derivación quirúrgica. Así como el drenaje biliar guiado por ultrasonografía endoscópica (USE).

3.2 Antecedentes de las prótesis

Las prótesis de polietileno o plásticas se utilizan para el alivio de la obstrucción biliar en numerosas situaciones y ofrecen una excelente permeabilidad a corto plazo. Estas prótesis están disponibles en varios diámetros que van de 7 a 11,5 French, aunque las de 10 French son las más comúnmente utilizadas en la obstrucción del conducto

biliar común distal. Los beneficios de las prótesis de polietileno incluyen su bajo coste así como la posibilidad de ser retiradas en el acto quirúrgico.

Uno de los factores que inicialmente llevó a las prótesis plásticas a su utilización preferente en el cáncer de páncreas fue la idea de que las PAM no cubiertas podrían complicar la pancreato-duodenectomía al interferir con la sección del conducto proximal durante la resección del tumor [6]. La experiencia ha mostrado que si se logra exponer un segmento de más de 2 cm de conducto hepático común proximal a la PMA, la cirugía no será más compleja que cuando se ha colocado una prótesis plástica [7]. Por lo tanto, la elección de las prótesis en el tratamiento de la obstrucción biliar maligna se debe basar en otros factores tales como el coste-eficacia, la duración prevista de la supervivencia, y la certeza del diagnóstico de malignidad.

Cualquier prótesis puede ocluirse en el contexto de una obstrucción distal del conducto biliar, por mecanismos que difieren según el diseño de la prótesis. Para las prótesis del plástico el factor más importante es el desarrollo de biopelículas y la colonización bacteriana [8]. Para las PMA no cubiertas, el crecimiento de tejido hacia el interior a través de los intersticios de la malla en la zona del tumor sigue siendo la causa más probable de la oclusión. Para las PMA parcial o totalmente cubiertas, la oclusión puede producirse por la migración de la prótesis, el crecimiento excesivo de tejido en los extremos de la prótesis, o por restos de comida. El contenido duodenal también puede fluir de forma retrógrada por el árbol biliar, como demuestran los estudios con contraste [11]. Este reflujo duodenal a la vía biliar puede ser la causa de oclusión de cualquier tipo de prótesis.

3.3 Enfermedad resecable

La elección del método de drenaje de la vía biliar varía según el entorno clínico y el tratamiento planificado para cada paciente. Para el cáncer de páncreas sin extensión local ni metástasis, una rápida resección quirúrgica es el método definitivo y la única esperanza de curación [12]. El debate que se plantea es si la ictericia debe ser aliviada antes de la cirugía. En teoría, el alivio de la ictericia mejoraría los resultados quirúrgicos por la recuperación de la respuesta del sistema inmunitario deteriorado y de la coagulopatía asociada a las colestasis. Durante los últimos 10 años, varios estudios han examinado el papel del drenaje biliar con colocación de prótesis en la enfermedad localizada, previa a la realización de la pancreto-duodenectomía. En muchos casos, el drenaje biliar preoperatorio se asoció con un aumento de las complicaciones como infecciones, abscesos, fístulas pancreáticas e infección de la herida [13,14]. Los autores han planteado la hipótesis de que estas complicaciones serían debidas a la infección de la bilis durante la instrumentación del árbol biliar con objetos extraños [13,15].

En 2010, un ensayo multicéntrico aleatorizado holandés demostró, en la enfermedad resecable, que el drenaje biliar preoperatorio y la colocación de prótesis se asoció con un aumento de complicaciones en comparación con la cirugía sola [16]. En este ensayo clínico, se asignaron de forma aleatoria 202 pacientes para someterse bien a drenaje biliar preoperatorio seguido de cirugía en las 4-6 semanas siguientes, o a cirugía sola en la primera semana tras el diagnóstico. Las tasas de complicaciones graves fueron del 39% en grupo de cirugía temprana y del 74% en el grupo con drenaje biliar preoperatorio (RR = 0,54; $p < 0,001$). No hubo beneficio con el drenaje preoperatorio en términos de mortalidad o de disminución de la estancia hospitalaria.

Este estudio generó mucha atención por su gran tamaño muestral, así como su diseño multicéntrico prospectivo aleatorizado. Sin embargo, algunas cuestiones metodológicas pueden ser limitantes a la hora de generalizar las conclusiones anteriores.

Estas son que el grupo de drenaje biliar preoperatorio esperó 4-6 semanas para la cirugía, por lo que se podría teorizar que un intervalo más corto entre la colocación de la prótesis y la cirugía podría haber permitido un menor número de complicaciones relacionadas con la prótesis. (Los autores eligieron este período de tiempo antes de la cirugía para permitir una normalización de las funciones del hígado). El uso de prótesis plásticas en lugar de PMA, que son de mayor diámetro, también ha sido citado como un factor que pudo contribuir a los pobres resultados del grupo de drenaje biliar. Estos problemas pueden justificar la realización de más estudios y pueden servir de guía en la práctica clínica.

Recomendación: no se debe realizar drenaje biliar preoperatorio de rutina. Sin embargo, para los pacientes que se presentan con colangitis o prurito intratable se considera adecuada la colocación de una prótesis previa a la realización de una pancreato-duodenectomía.

3.4 Enfermedad localmente avanzada y terapia neoadyuvante

3.4.1 Prótesis plásticas o PMA

La pobre supervivencia a largo plazo del cáncer de páncreas, incluso en la enfermedad reseca quirúrgicamente, ha impulsado el interés en el uso de la terapia neoadyuvante en el cáncer de páncreas operable para mejorar la supervivencia de los pacientes [17]. Esta estrategia también ha sido utilizada en los casos localmente avanzados en los que se puede conseguir una disminución de la estadificación y permitir una eventual resección quirúrgica posterior. Los pacientes que van a recibir terapia neoadyuvante, como en los regímenes basados en Gemcitabina, requieren un drenaje de la vía biliar para permitir un uso seguro de tales agentes quimioterapéuticos [4]. La

colocación de una prótesis biliar durante el período neoadyuvante ha sido el método habitual para conseguir este drenaje, con el objetivo de que la prótesis permanezca permeable hasta la cirugía. Desafortunadamente, el resultado de las prótesis plásticas durante este período preoperatorio ha sido mediocre. Un estudio retrospectivo ha mostrado que la mediana de tiempo desde la colocación de la prótesis hasta la cirugía fue de 150 días, mientras que la mediana de duración de la permeabilidad fue de 134,5 días [5]. A fin de lograr una mayor duración de la permeabilidad de la prótesis durante este tiempo, se ha estudiado el uso de PMA en lugar que las prótesis plásticas.

Múltiples estudios han demostrado ahora que el uso de PMA en estos pacientes mejora los resultados durante el periodo de terapia neoadyuvante [5,6,10,11,18]. Una revisión retrospectiva del rendimiento de las prótesis plásticas durante la terapia neoadyuvante reveló que más de la mitad de los pacientes con prótesis plásticas habían requerido recambios repetidos de la prótesis debido a la oclusión la misma o a colangitis [5]. Adams et al [10] demostró en 2012 en una cohorte retrospectiva de 52 pacientes, que la tasa de complicaciones era casi 7 veces mayor con prótesis plásticas. También se estimó que la tasa de hospitalización en estos casos fue 3 veces mayor que en los pacientes con PMA.

Recomendación: En la enfermedad localmente avanzada sobre la que se planifica terapia neoadyuvante se recomienda el drenaje con PMA ya que son superiores a las prótesis plásticas en el tiempo de permeabilidad y junto con la mejora en los resultados del tratamiento del paciente, las hacen más seguras y, en última instancia, la opción más económica y más coste efectiva para los pacientes a los que se les va a planificar un intento de resección quirúrgica [19].

3.4.2 Tipos de PMA. No existe la elección perfecta

La literatura más reciente se ha centrado en la comparación de los diferentes tipos de PMA utilizados en pacientes que van a ser sometidos a terapia neoadyuvante o en los casos paliativos. Las PMA se pueden dividir en dos categorías mayores o grupos, no cubiertas (PAMNC) y cubiertas (PMAC). Las PAMNC tienen un diseño de malla que les permite quedar incrustadas en la pared del conducto biliar, pero también las hace susceptibles al crecimiento de tejido, que puede llevar a la oclusión en hasta el 20% de los pacientes. Las PMAC se diseñaron para prevenir el crecimiento de tejido, pero debido a esto se sabe que tienen tasas de migración mayores [20].

Varios estudios han demostrado las diferencias en el crecimiento de tejido en las PAMNC y la migración en las PMAC. Un meta-análisis de Saleem et al [21] concluyó que las PMAC tienen una duración de la permeabilidad, en los casos paliativos, significativamente más larga que las PAMNC (promedio de 61 días más), pero también señaló el aumento de su incidencia en la migración (RR = 8,11). El estudio también señaló que las PMAC y las PAMNC tuvieron unas tasas de colecistitis similares (aproximadamente 2% en cada grupo). Lee et al [22], en una cohorte retrospectiva más reciente, obtuvo diferentes conclusiones al no objetivar diferencia en el conjunto de obstrucciones recurrentes (PMAC 35% vs PAMNC 38%) entre 749 pacientes. Mientras la obstrucción asociada al crecimiento tumoral en el interior de la prótesis fue mayor en el grupo PAMNC (76% frente a 9%; $p < 0,001$), en las PMAC se objetivaron otros mecanismos de obstrucción, incluyendo crecimiento del tumor en los extremos, formación de barro, acumulación de restos de comida, y migración. En las PMAC se encontraron tasas más altas de migración (36% vs 2%, $P < 0,001$) y de pancreatitis aguda (6% vs 1%, $P < 0,001$). A pesar de su gran tamaño muestral, el estudio presenta

limitaciones al no ser aleatorizado y tener un diseño retrospectivo, con la falta de datos uniformes en el seguimiento de los pacientes.

En un esfuerzo por reducir las tasas de migración, pero manteniendo la permeabilidad lograda con las PMAC, también se han utilizado las PMA parcialmente cubiertas. A través de análisis de subgrupos, Saleem et al [21] no encuentra ninguna diferencia en la tasa de migración o de la permeabilidad con el uso de PMA parcialmente cubiertas en comparación con las PMA totalmente cubiertas. En un ensayo multicéntrico aleatorizado realizado por Telford et al [23] y comparando PMA parcialmente cubiertas con PAMNC no encontró ninguna diferencia significativa en las tasas de obstrucción y de supervivencia del paciente. Si apreció un aumento estadísticamente significativo con las PMA parcialmente cubiertas en la tasa de acontecimientos adversos (62% vs 44%, $P = 0,046$) y en la migración de prótesis (12% vs 0%, $p = 0.0061$). Las limitaciones de este estudio incluyen algún desequilibrio en la distribución de los pacientes en el grupo de tratamiento, y las dificultades para reclutar un número suficiente de pacientes.

Un estudio más reciente, Kitano et al [24] ha demostrado la utilidad del uso de una PMAC con modificaciones destinadas a reducir la migración. El sistema anti-inmigración en este modelo de PMA utiliza una fuerza axial baja junto con extremos no cubiertos con forma acampanada, y lo comparó con PAMNC de un diseño similar. Incluyó un total de 120 pacientes en un estudio prospectivo multicéntrico aleatorizado. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir las PMAC o PAMNC modificadas. Los pacientes de la cohorte PAMC tuvieron una duración de la permeabilidad de la prótesis significativamente más larga (media de 219,3 vs 166,9 días, $P = 0,047$) y una menor necesidad de reintervención (23% vs 37%, $P = 0,08$) en comparación con las PAMNC. La tasa de crecimiento interno del tumor también fue significativamente menor en el

grupo de las PMAC (0% vs 25%, $P < 0,01$). Ninguno de los grupos presentó migración de prótesis; tampoco diferencias significativas en el tiempo de supervivencia (mediana 285 días en PAMNC vs 223 días en PAMNC, $P = 0,68$) y ni en los acontecimientos adversos graves. Sería útil realizar un estudio para comparar simultáneamente estas PMAC con PAMNC y PMA parcialmente cubiertas y conocer cuál es la superioridad general de cada tipo.

Las limitaciones que se encuentran en cada tipo de PMA hacen que sea difícil de utilizar un modelo ideal de prótesis para el drenaje de la vía biliar obstruida por un cáncer de páncreas. Además, algunos de los estudios presentan datos contradictorios, que indican la necesidad de profundizar en la investigación para determinar qué tipo de prótesis deberá ser utilizada en el futuro. Mientras las PMA muestran mejores tasas de permeabilidad en comparación con las prótesis de plástico, la tasa de obstrucción que presentan sigue siendo preocupante. Una reciente revisión de un grupo de Corea sobre la permeabilidad utilizando PMA en 107 pacientes con cáncer de páncreas no resecable mostró una oclusión de la prótesis en 36% durante un período de supervivencia medio de 33 días [25]. Esto parece consistente con la experiencia de otros grandes estudios como se detalla anteriormente. Por tanto se necesitan otros tipos de PMA que minimicen los defectos de los diseños existentes.

Recomendación: No existe un modelo ideal de PMA para el drenaje de la vía biliar obstruida por un cáncer de páncreas. Las PMAC con sistema anti-migración pueden ser una adecuada elección. Se necesitan continuar investigando y diseñando nuevos modelos que mejoren los resultados de los diseños existentes.

3.4.3 Diseños y estrategias alternativas a las prótesis

Las prótesis liberadoras de fármacos se han diseñado con la intención de mejorar la permeabilidad de la PMA liberando un agente quimioterapéutico como el Paclitaxel con la intención de prevenir el crecimiento interno del tumor y la oclusión de la prótesis [26]. Estudios anteriores demostraron que, efectivamente, inhiben las células responsables de la oclusión de la prótesis [27] y que se puede utilizar con seguridad en modelos animales [28] y en los seres humanos [29]. Recientemente Jang et al [30] han llevado a cabo un estudio prospectivo multicéntrico no aleatorizado comparando la eficacia de este tipo de prótesis con PMAC en pacientes con obstrucción biliar maligna distal irresecable. Se incluyeron 60 pacientes en el grupo de PAMC cubierta con Paclitaxel y 46 en el de PMAC. No hubo diferencias significativas en las tasas de la permeabilidad de la prótesis entre ambos grupos. Actualmente, están en marcha proyectos para diseñar nuevas prótesis liberadoras de fármacos con diferentes agentes quimioterapéuticos tales como la Gemcitabina. Además, se necesitan ensayos para determinar si estas prótesis pueden mejorar el rendimiento de la actual generación de PMA.

Se han diseñado otras prótesis para prevenir el reflujo del contenido duodenal al árbol biliar, que es otra causa conocida de la oclusión de la prótesis [11]. Dua et al [31] han demostrado, a través de un ensayo prospectivo aleatorizado, que una prótesis biliar plástica anti-reflujo (PBP-AR) podría tener una mayor tasa de duración de la permeabilidad en comparación con las tradicionales prótesis plásticas (PBP) (mediana permeabilidad 145 días para la PBP-AR en comparación con 101 días para PBP, $P = 0,002$). Estudios posteriores se han centrado en el uso de prótesis metálicas anti-reflujo (AR-PMA). En una serie de casos retrospectiva de un solo centro, Hu et al [32] describe el uso y los resultados de PMA-AR en 23 pacientes. La mediana de la permeabilidad de las prótesis fue de 14 meses y la permeabilidad a los 3, 6 y 12 meses

fue de 95%, 74%, 56% respectivamente. Un grupo independiente ha diseñado su propia prótesis metálica autoexpandible anti-reflujo (PMA-AR), y en su serie prospectiva de 5 casos con obstrucción biliar hiliar irresecable describe la colocación de PMA-AR [33]. La oclusión de la prótesis ocurrió precozmente en cuatro pacientes con duraciones de permeabilidad entre 4-26 días, y el quinto paciente la prótesis permaneció permeable 235 días. Los autores señalaron que los resultados podrían haber sido diferentes a los de Hu et al [32] debido a diferencias en el diseño de la prótesis, al presentar el suyo un extremo acampanado. En comparación Hu et al [32] utilizaron prótesis de tipo de extremo hemisférico y cubiertos con una membrana de silicona hemisférica. Se necesita realizar estudios para confirmar la eficacia de las PMA-AR y mostrar si son superiores a las prótesis actuales antes de que puedan ser utilizadas de forma generalizada.

Recomendación: Tanto las PMA liberadoras de fármacos como con sistemas antirreflujo, con los diseños actuales, no han demostrado su superioridad con respecto a las PMA tradicionales. Se necesitan continuar investigando y diseñando nuevos modelos que mejoren los resultados de los diseños existentes.

3.4.4 Estrategia recomendada para la colocación de prótesis en la enfermedad localmente avanzada

El uso de una prótesis de plástico para el drenaje de la vía biliar en pacientes con enfermedad localmente avanzada parece que no está justificada en base a los estudios revisados anteriormente. Sin embargo, los profesionales pueden ser reacios a colocar una PMA si el diagnóstico de malignidad es incierto en el momento de la CPRE. El uso rutinario de aspiración con aguja fina guiada por ecografía endoscópica con citología in situ está limitado a sólo algunos centros, y el diagnóstico diferencial para las estenosis

distales del conducto biliar común puede incluir pancreatitis crónica o pancreatitis autoinmune, en cuyo caso la mejor opción es la inserción de una prótesis que pueda ser extraída. Con la reciente disponibilidad de PMAC y los datos que muestran su eficacia comparable a los PAMNC, el uso de una PMAC parece ser la estrategia a utilizar cuando la sospecha de malignidad es alta y la esperanza de vida es mayor que 6 meses.

Recomendación: Cuando existe confirmación de malignidad o una sospecha alta de malignidad, y la esperanza de vida estimada es mayor de 6 meses, se recomienda el drenaje con PMA y preferiblemente cubierta

3.5 Prótesis paliativas en cáncer de páncreas irresecable

Otra área de interés en la obstrucción biliar maligna es la colocación de prótesis con fines paliativos en el cáncer de páncreas incurable. La razón de su colocación es similar en muchos aspectos a la de los pacientes sometidos a terapia neoadyuvante: alivio de la ictericia y prurito, normalización de los niveles de bilirrubina para permitir tratamiento con quimioterapia paliativa y la prevención de otras situaciones adversas tales como colangitis y hospitalizaciones frecuentes. Sin embargo, en pacientes con enfermedad avanzada y expectativa de vida más corta, puede ser difícil justificar el uso de PMA ya que la permeabilidad a largo plazo no es el objetivo en estos casos. El meta-análisis de Moss et al [19] mostró que el coste de las PMA es 15-40 veces mayor que la mayoría de las prótesis plásticas, y sólo son rentables si el paciente sobrevive > 4 meses. Uno de los estudios incluidos demostró que la presencia de metástasis hepáticas se relacionaba de forma independiente con la supervivencia ($P < 0,0005$ en el análisis multivariante), con una mediana de supervivencia de 2,7 meses en comparación con 5,3 meses en los pacientes sin metástasis hepáticas [34]. El análisis de costes demostró que

las prótesis de plástico eran más rentables en los pacientes con metástasis hepáticas en comparación con las PMA. Soderlund et al [35] llegó a similares conclusiones, mostrando que el período de supervivencia de los pacientes con metástasis a distancia era similar a la permeabilidad de las prótesis plástico. Llegando a la conclusión de que las PMA deberían reservarse para los pacientes que no tenían metástasis a distancia. Aunque se han identificado algunos otros factores pronósticos para predecir la mortalidad en el cáncer de páncreas, los datos son limitados y generalmente se utilizan para determinar el riesgo quirúrgico [36-38].

Recientemente ha crecido el uso de prótesis plásticas de doble capa (PPDC) como una alternativa rentable a las PMA en los casos paliativos. Tales prótesis están diseñadas con una capa exterior rígida, para permitir la canulación de la estenosis, y una capa interior lisa, que tiene una menor probabilidad de oclusión. Una reciente revisión retrospectiva ha demostrado que las PPDC tienen una mayor duración de la permeabilidad frente a las prótesis plásticas (95 vs 59 días, $P = 0,014$). Tampoco hubo diferencias significativas en la permeabilidad entre el grupo PPDC y las PMA [39]. Estos resultados son consistentes con estudios anteriores [40-42], y pueden allanar el camino para el uso rutinario de PPDC en el alivio paliativo de la obstrucción debido a un cáncer de páncreas avanzado.

Recomendación: Cuando existe enfermedad metastásica o la esperanza de vida estimada es inferior a 6 meses se recomienda el drenaje con prótesis plásticas.

3.6 Otros métodos para el drenaje biliar

3.6.1 Drenaje biliar percutáneo transhepático

En los casos en que los pacientes no son candidatos para la CPRE o ha fracasado el intento de colocación transpapilar de la prótesis, la colangiografía transhepática percutánea (CTH) se ha utilizado tradicionalmente como un método para el drenaje biliar. Este método puede ofrecer los mismos beneficios del drenaje biliar al mejorar el confort del paciente y prevenir la aparición de acontecimientos adversos. En la mayoría de los casos se introduce un drenaje biliar interno-externo a través de la obstrucción de la estenosis maligna que se pasa al duodeno, restableciendo de este modo la circulación enterohepática normal. Se debe intentar cerrar el drenaje externo a menos que continúe teniendo un alto débito o cuando el paciente presente un estado de sepsis, en cuyo caso la internalización suele retrasarse. En algunas casos en los que exclusivamente se ha realizado un drenaje biliar percutáneo externo por imposibilidad de atravesar la zona de la obstrucción, éste puede ser engorroso e incómodo para los pacientes. Los drenajes externos precisan de un mantenimiento continuado, incluyendo el vaciado de la bolsa de drenaje y el lavado del catéter, así como el cambio rutinario del drenaje para evitar su oclusión [43]. También hay que señalar que la CTH puede ser causa de bacteriemia, colangitis y hemobilia. Los drenajes biliares interno-externos también pueden presentar fugas, movilización y obstrucción. Sin embargo, en los casos en los que la CPRE falla estos drenajes son un medio adecuado para el drenaje de la vía biliar.

3.6.2 Colocación de prótesis percutánea

La colocación de una prótesis ha sido otra opción para aliviar la obstrucción biliar maligna, pero históricamente ha sido evitado por razones similares a las anteriormente mencionadas. En un estudio realizado en el año 1987, Speer et al [44] aleatorizó pacientes en dos grupos que fueron tratados con prótesis biliares insertadas por vía percutánea o endoscópica. Concluyó que las prótesis colocadas por vía endoscópica tenían una mejor eficacia así como una menor mortalidad, debido a

complicaciones como hemorragia y fugas biliares en el grupo de vía percutánea. Estos resultados han contribuido a que la primera línea de tratamiento sea la colocación de una prótesis por vía endoscópica. Sin embargo, estudios recientes que han utilizado una tecnología mejorada, incluyendo la colocación percutánea de PMA han demostrado que la vía percutánea es segura y eficaz [45-47]. Esto puede conducir a realizar mayor número de drenajes mediante la colocación de prótesis percutáneas, especialmente en los casos en los que la CPRE no es posible.

Recomendación: Cuando el drenaje mediante CPRE no es posible se recomienda el drenaje biliar mediante acceso percutáneo transhepático y la colocación de una PMA.

3.6.3 Drenaje biliar guiado por Ultrasonografía endoscópica (USE)

Se están utilizando otras alternativas endoscópicas para lograr solucionar la obstrucción biliar maligna no susceptible de prótesis colocada a través de la CPRE. El drenaje biliar guiado por USE (DB-USE) ha demostrado ser un sistema seguro y eficaz. El DB-USE se puede lograr mediante múltiples técnicas que incluyen rendezvous mediante USE, colédoco-duodenostomía guiada por USE, (CD-USE) y hepático-gastrostomía guiada por USE (HG-USE) [48]. En las situaciones en las que el endoscopio puede llegar a la papila, el rendezvous se puede lograr insertando una aguja fina de aspiración (FNA) en el conducto biliar común o en el conducto intrahepático izquierdo seguido por el paso de la guía por el conducto biliar, la estenosis y finalmente pasándola a duodeno. A continuación, con el duodenoscopio se captura el extremo de la guía situado en duodeno y se procede a la colocación de una prótesis por vía retrógrada. Cuando no es posible alcanzar la papila debido a una obstrucción maligna del duodeno, la CD-USE y la HG-USE permiten utilizar caminos de acceso a la vía extrahepática o intrahepática respectivamente. En ambos métodos también utilizan guías que se hacen

avanzar más allá de la papila, en el duodeno, seguido de la dilatación anterógrada del tracto creado y finalmente la colocación de una prótesis. En este momento, estos procedimientos siguen siendo técnicamente complejos y limitados a centros de alto volumen y con experiencia en endoscopia terapéutica [49]. Las complicaciones incluyen fuga biliar, hemorragia o neumoperitoneo. Los ensayos futuros evaluarán aún más la eficacia de éstos métodos y buscarán mejorar su viabilidad y seguridad.

Las técnicas adyuvantes pueden tener alguna posición para mejorar el rendimiento a largo plazo de las prótesis en las obstrucciones malignas. Un método emergente conocido como ablación endobiliar por radiofrecuencia bipolar (RFA) ha sido capaz de lograr de forma segura y eficaz el drenaje biliar y la permeabilidad. El procedimiento implica la colocación de un catéter bipolar RFA través de la estenosis biliar bajo guía fluoroscópica, con la subsiguiente liberación de energía para causar necrosis tumoral local. En un estudio piloto abierto, Acero et al [50] ha reclutado 22 pacientes con obstrucción irresecable con el objetivo de utilizar RFA bipolar antes de colocar una PAMNC en cada paciente. En total, en 21 de los pacientes se logró con éxito desplegar el catéter de RFA y la colocación la PMA. A los 90 días, 76% (16/21) de los pacientes todavía tenían la permeabilidad de la prótesis. Otros estudios están investigando este nuevo método, y será necesario determinar la eficacia a largo plazo y la seguridad de la RFA, junto con comparación directa con el rendimiento de las actuales PMA.

Recomendación: El drenaje biliar guiado por USE es una alternativa al drenaje biliar percutáneo transhepático. Por su complejidad debe quedar limitado a centros con experiencia. La utilización de RFA está en desarrollo por lo que es necesario realizar estudios que determinen su eficacia a largo plazo.

3.6.4 Drenaje biliar quirúrgico

Por último, la derivación biliar quirúrgica sigue siendo una opción para el drenaje. Glazer et al [51] ha realizado un meta-análisis de ensayos comparando derivación quirúrgica y colocación de prótesis endoscópica en pacientes con cáncer de páncreas inoperable. La obstrucción biliar recurrente fue menos probable en los pacientes tratados quirúrgicamente (3,1% vs 28,7% de los pacientes tratados con prótesis) durante con un tiempo de supervivencia medio de 4 meses. La estancia hospitalaria para cualquier tipo de tratamiento fue bastante prolongada (21,8 días derivación quirúrgica, 14,6 días para el tratamiento con prótesis) y la mayoría de los estudios utilizaron datos antiguos que eran anteriores al uso de PMA. Otro meta-análisis utilizando los mismos estudios demostró una alta tasa de complicaciones en las derivaciones quirúrgicas, pero con similar mortalidad global que los pacientes tratados con prótesis colocadas endoscópicamente [52]. Ambos meta-análisis incluyeron estudios en los que las prótesis biliares de elección fueron de plástico; los nuevos datos que comparan derivación quirúrgica con PMA son deficientes, pero cabría esperar encontrar resultados diferentes a favor del tratamiento endoscópico.

Recomendación: La derivación biliar quirúrgica sigue siendo un tratamiento adecuado para pacientes con una esperanza de vida superior a seis meses.

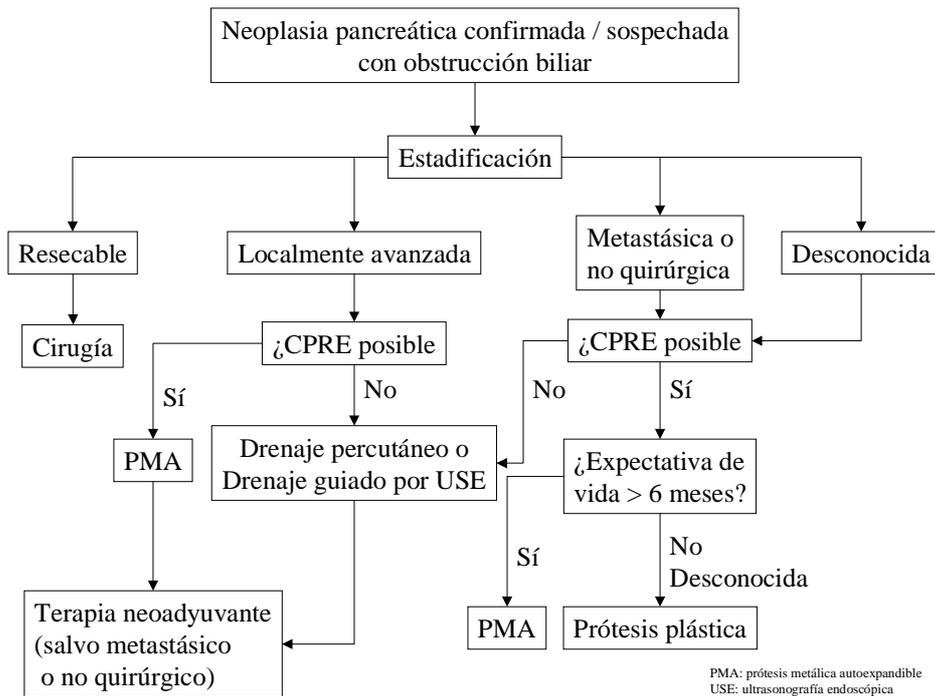
3.7 Manejo de la obstrucción concurrente de la salida gástrica y de la vía biliar

La derivación quirúrgica también puede utilizarse para aliviar la obstrucción biliar maligna biliar concomitante con la obstrucción de la salida gástrica causada por el cáncer pancreático. Sin embargo, muchos pacientes con esta presentación o son malos

candidatos para la cirugía, o rechazan una cirugía que incluiría tanto una gastro-yeyunostomía como una derivación biliar. Con el advenimiento en la última década de las PMA enterales y biliares, la obstrucción biliar y la obstrucción gastroduodenal pueden aliviarse endoscópicamente utilizando con una doble prótesis de una forma segura y menos invasiva. En 2002, Kaw et al [53] llevó a cabo una revisión retrospectiva de 18 pacientes que se sometieron a la inserción simultánea de PMA biliar y duodenal. La mediana de tiempo de supervivencia para la cohorte fue de 78 días, y sólo 4 de cada 18 pacientes experimentó obstrucción recurrente (2 con obstrucción biliar y 2 con obstrucción duodenal; en todos se liberó la prótesis con éxito). En posteriores estudios se han obtenido resultados similares [54-56], con la colocación de una PMA en la estenosis duodenal seguida de un abordaje endoscópico de la papila y colocación de prótesis biliar guiada por CPRE. Si la estenosis involucraba la papila, la colocación de la prótesis se realizó a través de la malla de la PMA duodenal logrando una alta tasa de éxito. En pacientes en los que el abordaje transpapilar falló, se pudo realizar un abordaje mediante DB-USE tras la colocación endoscópica inicial de la PMA duodenal [55,56]. Teniendo en cuenta la disponibilidad limitada del DB-USE y su reciente desarrollo, este enfoque deberá estar limitado a centros de alto volumen.

Recomendación: Cuando existe una obstrucción maligna de la salida gástrica en el cáncer de páncreas, es posible la colocación de una PMA enteral. Posteriormente se podrá realizar una CPRE, drenaje guiado por USE o drenaje percutáneo transhepático, para el drenaje de la vía biliar.

Algoritmo drenaje biliar



Basado en el artículo “Managing malignant biliary obstruction in pancreas cancer: Choosing the appropriate strategy” de Boulay BR, Parepalle M. World Journal of Gastroenterology. 2014; 28: 9345-9353.

DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA DE PÁNCREAS. PAPEL DE LA ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA.

Luis Casais Juanena. FEA UGC Ap. Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía

4.1 Introducción

Las neoplasias pancreáticas comprenden un amplio abanico de patologías, desde el adenocarcinoma a las neoplasias mucinosas quísticas. La ecografía endoscópica (USE) con o sin aspiración con aguja fina (PAAF) es una herramienta de diagnóstico útil en estudio de las neoplasias pancreáticas. Su utilidad para demostrar malignidad en el páncreas es bien conocida. Durante las dos últimas décadas se ha convertido en el procedimiento de elección para el diagnóstico y estadificación del adenocarcinoma de páncreas. En esta revisión se discutirá la utilidad de la USE en el diagnóstico del adenocarcinoma de páncreas y aspectos técnicos del procedimiento que pueden aumentar las tasas de diagnóstico anatomopatológico. Se resaltarán el papel de la USE-PAAF en lesiones raras y atípicas. También se revisarán los avances en la diagnóstico y diferenciación de los quistes pancreáticos, incluyendo nuevas pruebas (análisis de ADN, medición K-ras) que pueden jugar un papel en el futuro para discriminar lesiones quísticas. Se revisarán las actuales evidencias, limitaciones y complicaciones de la USE-PAAF en la evaluación de las neoplasias pancreáticas tanto sólidas como quísticas.

4.2 Adenocarcinoma de páncreas

El adenocarcinoma de páncreas continúa en ascenso y es la principal causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos. La supervivencia a los cinco años es menor del 5% [1,2], y se deriva del hecho de que más del 80% de los adenocarcinomas pancreáticos se presentan como enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico

[2]. A menudo, el diagnóstico y la estadificación pueden establecerse claramente con las imágenes de tomografía y a los pacientes se les puede indicar directamente un manejo quirúrgico definitivo. Sin embargo, cuando hay una falta de claridad en el diagnóstico o en la estadificación de la enfermedad, la USE-PAAF puede jugar un papel importante. Además, es útil cuando se planifica terapia neoadyuvante y se necesita un diagnóstico tisular. La USE de forma aislada es una herramienta valiosa para la estadificación de las lesiones pancreáticas. La USE ha demostrado ser superior en la detección de tumores del páncreas a otras técnicas de imagen (tomografía computarizada (TC) o ecografía abdominal), y específicamente en los tumores <3 cm. [3]. Los estudios iniciales mostraron que la USE puede ser superior a la TC en la estadificación y en determinar la resecabilidad quirúrgica. Sin embargo, con los avances en la TC, si bien la USE todavía mantiene ventaja, ésta parece ser menos clara [4]. Es probable que estas dos modalidades sean complementarias en la estadificación del adenocarcinoma de páncreas.

La USE-PAAF fue descrita por primera vez en los primeros años de la década de 1990 y desde entonces se ha convertido en el estándar para el diagnóstico de las masas pancreáticas [5]. Gran parte de los datos disponibles sobre USE-PAAF se refieren al diagnóstico del adenocarcinoma de páncreas. La USE-PAAF es altamente sensible y específica para las lesiones sólidas, con sensibilidades de hasta 80%-95% para las masas pancreáticas y especificidades tan altas como del 75%-100% [6-8]. Más recientemente en un meta-análisis de 41 estudios de USE-PAAF se encontró una sensibilidad combinada del 87% [9]; además, una reciente revisión sistemática de diez estudios de alta calidad mostró una sensibilidad agrupada y una especificidad de 94% y 95%, respectivamente [10]. Cuando se compara con la biopsia guiada por TC y con la citología obtenida por cepillado en la colangiopancreatografía endoscópica (CPRE), la

USE-PAAF tiene una clara ventaja. La sensibilidad de la citología por cepillado por CPRE es bastante baja y va desde 30% al 85% [11]. La biopsia guiada por TC es un procedimiento más invasivo que la USE-PAAF y tiene un rendimiento diagnóstico más bajo. La biopsia guiada por TC también conlleva el riesgo de siembra peritoneal, así en un estudio retrospectivo se muestran tasas de hasta el 16,3% frente al 2,2% con la USE-PAAF [12]. Actualmente cada vez más centros están realizando USE-PAAF por lo que puede haber una amplia gama de rendimiento diagnóstico en las masas pancreáticas, pero la tendencia general en los últimos 10 años es hacia una mayor sensibilidad y especificidad [9].

Recomendación: La USE-PAAF debe ser el procedimiento de elección cuando se precisa de un diagnóstico citopatológico de una masa pancreática con sospecha de malignidad.

4.3 Optimización USE-PAAF de masas pancreáticas

Gran parte de la investigación en la USE-PAAF se ha centrado en la optimización del rendimiento diagnóstico en las masas pancreáticas. Se han estudiado múltiples aspectos del procedimiento incluyendo la participación del citopatólogo, el tamaño de la aguja, la utilización de aspiración y la experiencia del endoscopista. Se van a revisar a continuación los datos actuales con respecto a la optimización de los resultados de la USE-PAAF.

Los estudios han demostrado que el número total de la USE-PAAF realizadas dentro de una unidad se ha relacionado con un mayor rendimiento diagnóstico. Además, la disponibilidad de una evaluación citopatológica rápida in situ (ROSE) también incrementa significativamente el rendimiento diagnóstico de la USE-PAAF [13,14]. La ROSE se ha convertido en la práctica más común. Todos los estudios realizados hasta la

fecha han demostrado que ROSE mejora rendimiento diagnóstico de la USE-PAAF y reduce la necesidad de realizar más pases y la duración del procedimiento [15-17]. Un estudio de USE-PAAF con 182 pacientes mostró que con ROSE había un número significativamente menor de muestras inadecuadas (1% vs 12,6%) y una sensibilidad mucho más alta de diagnóstico (96,2% vs 78,2%) [18].

La disponibilidad de un citopatólogo puede ser difícil y costosa; muchas instituciones no tienen un citopatólogo fácilmente disponible para venir a las salas de endoscopia. Dos estudios han demostrado que tener citopatólogo disponible a través de telepatología para una revisión rápida es tan efectivo como cuando están presentes en la sala [19,20]. Otros estudios están valorando el impacto de personas formadas en citopatología y de técnicos de citología en el rendimiento diagnóstico. Recientemente se ha demostrado que proporcionar una formación específica a los técnicos de citología puede mejorar significativamente su capacidad personal en la precisión diagnóstica [21].

La utilización de un material óptimo para la USE-PAAF, se ha estudiado ampliamente, incluyendo el tamaño óptimo de la aguja. Lo más común en USE-PAAF de las masas pancreáticas es utilizar agujas de calibre 22 ó 25 gauge. Ha habido tres estudios controlados aleatorizados que comparan agujas de calibre 22 vs 25. La tendencia general de estos estudios fue de un rendimiento ligeramente más favorable con la aguja de calibre 25, sin embargo ninguno mostró una diferencia estadísticamente significativa [22-24].

Más allá de la elección del tamaño de la aguja apropiada, se han estudiado diferentes aspectos de la obtención de la citología, incluyendo la aspiración y el uso del estilete. El papel de la aspiración en la USE-PAAF se ha estudiado en dos ensayos controlados aleatorizados y muestran que no hay ninguna diferencia en el rendimiento diagnóstico. Un estudio mostró una mayor celularidad con la aspiración, sin embargo, esto no condujo a un aumento en la precisión diagnóstica [25 ,26]. La mayoría de los expertos coinciden en que la aspiración no aumenta el rendimiento diagnóstico, y de hecho probablemente aumenta la cantidad de sangre en muestras [27]. El uso de estilete tampoco ha mostrado ningún beneficio en la mejora de rendimiento diagnóstico, con estudios que muestran que también aumenta la cantidad de sangre lo que conduce a muestras más pobres [28 ,29].

Existe una curva definida de aprendizaje en la realización de la USE-PAAF de masas pancreáticas. Cuando los endoscopistas realizan más USE-PAAF, la sensibilidad aumenta [30]. Las directrices actuales de las ASGE recomiendan 25 USE-PAAF supervisadas para el diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas, sin embargo la literatura indica que es necesaria más experiencia. Se ha demostrado que las tasas de complicaciones y número de pases necesarios también disminuyen con más experiencia. Un estudio que se centró específicamente en el trabajo de un endoscopista, en la realización de las primeras 300 USE-PAAF, mostró un mejor rendimiento cuando se compararon los últimos 100 procedimientos con los primeros 100 [31].

Recomendación: La USE-PAAF debe realizarse en unidades con experiencia. Debe disponerse de una evaluación citopatológica rápida in situ. Deben utilizarse agujas de calibre 22 ó 25 gauge. La aspiración y el estilete no mejoran el rendimiento diagnóstico.

4.4 Masas no adenocarcinoma

El adenocarcinoma de páncreas es lo más habitual en las lesiones que se presentan como masa pancreática, sin embargo, aproximadamente un 10%-15% de las masas son debidas a otras lesiones, incluyendo neoplasias quísticas y tumores neuroendocrinos [32]. Por lo tanto, es importante obtener un diagnóstico preciso para desarrollar un adecuado plan de manejo. En un trabajo reciente, se ha encontrado que el 25% de la USE-PAAF de las masas pancreáticas son tumores primarios no adenocarcinomas [33]. Los tumores neuroendocrinos suponen el 37,5% de los primarios de páncreas no adenocarcinomas, mientras que las neoplasias mucinosas con componente mixto quístico/sólido llegan al 25%. En este estudio, las masas en la cola del páncreas eran más comúnmente primarios del páncreas no adenocarcinomas, y estas masas eran menos propensas a tener invasión vascular o adenopatías malignas en comparación con el adenocarcinoma [33]. El primario del páncreas no adenocarcinoma suele ser difícil de diferenciar del adenocarcinoma sólo con USE. En estos casos es de utilidad la citopatología. El diagnóstico diferencial de masas pancreáticas debe incluir no sólo el adenocarcinoma, sino también los tumores neuroendocrinos, el linfoma y la enfermedad metastásica.

Recomendación: El tumor primario del páncreas no adenocarcinoma suele ser difícil de diferenciar del adenocarcinoma sólo con USE. En estos casos es de utilidad la citopatología.

4.4.1 Tumores neuroendocrinos

Los tumores neuroendocrinos del páncreas son habitualmente esporádicos pero algunos aparecen en el contexto de síndromes genéticos heredados, incluyendo neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y 2. Los tumores neuroendocrinos pancreáticos no son funcionantes en el 40%-91% de los casos; los tumores funcionantes más comunes son los insulinomas seguidos por los glucagonomas, gastrinomas (síndrome de

Zollinger-Ellison) y somatostatinomas [34]. Algunos estudios han demostrado que la USE-PAAF es eficaz para de la determinación preoperatoria de la expresión de Ki-67, que es un importante factor pronóstico para la gradación de los tumores endocrinos del páncreas [35]. La USE-PAAF es altamente precisa para los tumores neuroendocrinos con sensibilidad superior al 90%; por lo que es útil para hacer un diagnóstico [35,36].

Recomendación: La USE-PAAF es altamente precisa en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos del páncreas

4.4.2 Linfoma

El linfoma pancreático primario es poco frecuente, y comprende sólo el 0,5% de todas las masas del páncreas [37]. En un estudio de USE-PAAF, el diagnóstico de linfoma se hizo hasta en el 8% de las masas no adenocarcinoma [33]. La mayoría de los linfomas pancreáticos son linfomas no Hodgkin. Hacer un diagnóstico preciso de linfoma es importante ya que el tratamiento es generalmente la quimioterapia y/o radioterapia a diferencia del adenocarcinoma que con más frecuencia es tratado mediante cirugía [37]. La USE-PAAF se ha convertido con frecuencia en la forma de diagnóstico del linfoma de páncreas. Los linfomas pancreáticos son menos propensos a presentarse con ictericia. La adición de la citometría de flujo ha mejorado en gran medida el diagnóstico de linfoma en comparación con la citología sola [38].

Recomendación: La USE-PAAF con adición de citometría de flujo mejora el diagnóstico de linfoma en comparación con la citología sola

4.4.3 Tumor pancreático de origen en el estroma gastrointestinal

El tumor del estroma gastrointestinal primario pancreático es extremadamente raro. En los últimos 10 años ha habido 21 casos publicados en la literatura en inglés. El diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal (GIST) se basa en la histología, la

inmunohistoquímica y en las características moleculares. Microscópicamente el tumor por lo general consta de husillos y / o células epitelioides normalmente dispuestos en fascículos o nidos. El GIST a menudo puede tener la apariencia en la USE de los tumores neuroendocrinos, por lo tanto la adición de la USE-PAAF es altamente valiosa para diferenciar estos tipos de tumores [39].

Recomendación: La USE-PAAF es útil en diferenciar las características del tumor pancreático del estroma gastrointestinal.

4.5 Enfermedad metastásica

La enfermedad metastásica en el páncreas es poco común. La enfermedad metastásica que con más frecuencia se ha encontrado con la USE-PAAF incluye el carcinoma de células renales, el melanoma y el cáncer de pulmón de células pequeñas, siendo el carcinoma de células renales el más común [33,40,41]. Otros tumores metastásicos del páncreas incluyen el carcinoma papilar seroso, cáncer de mama, y raramente, el sarcoma. La USE-PAAF puede ser útil para realizar estos raros diagnósticos.

Recomendación: La USE-PAAF puede ser útil en el diagnóstico de tumores metastásicos en el páncreas

4.6 Muestras no diagnósticas

A pesar de que el adenocarcinoma de páncreas es la masa más común del páncreas, los ejemplos anteriores ponen de relieve el amplio diagnóstico diferencial que existe con una masa pancreática. También destaca la importancia de un diagnóstico histológico especialmente cuando el diagnóstico no está claro. Mientras que la USE-PAAF sigue siendo el procedimiento de elección para obtener tejido de las lesiones del páncreas, las muestras no diagnósticas no son infrecuentes. La determinación de qué hacer cuando la PAAF no es diagnóstica es difícil. Múltiples estudios han demostrado el

beneficio de la repetición de la USE-PAAF con altas tasas de rendimiento diagnóstico de 61% a 84% [42-44]. Teniendo en cuenta estos datos, muchos autores recomiendan repetir la USE-PAAF cuando los patólogos se enfrentan a una muestra no diagnóstica.

Recomendación: Cuando una muestra no es diagnóstica se recomienda repetir la USE-PAAF.

4.7 Lesiones neoplásicas quísticas pancreáticas

La USE-PAAF juega un papel vital en el examen de las lesiones quísticas pancreáticas. Los quistes pancreáticos son bastante comunes y así los quistes incidentales que se encuentran en un rango de 2,6%-13,6% según la modalidad de técnica de imagen utilizado [45,46]. En estudio de autopsias se encontraron quistes en 24,3% de los pacientes [47]. La verdadera incidencia de los quistes pancreáticos neoplásicos es difícil de determinar. Decidir qué quistes pancreáticos requieren USE-PAAF es uno de los primeros pasos en la evaluación. Con los avances y la facilidad de la USE-PAAF, sería tentador para los endoscopistas realizar PAAF en todas las lesiones que les son enviadas; sin embargo, hay ciertas características en las imágenes que pueden ayudar a evitar completamente la PAAF. La resonancia magnética (RM) y la tomografía son valiosas para evaluar el tamaño del quiste y determinar si las lesiones quísticas tienen hallazgos preocupantes como son la conexión con el conducto pancreático principal. La RM tiene una clara ventaja sobre los TC en la visualización de el fluido, en particular en series potencias en T2 [46]. Sólo la USE tiene una ventaja particular sobre otras modalidades de imágenes para la evaluación de los quistes que es la estrecha proximidad a las lesiones. La USE es particularmente buena en el examen de la morfología del quiste incluyendo la ubicación, el tamaño, características estructurales internas, espesor de pared, la presencia de calcificaciones y la comunicación ductal.

Generalmente las lesiones quísticas se dividen en dos categorías: los tumores quísticos neoplásicas y tumores quísticos no neoplásicas. Tumores quísticos neoplásicas incluyen neoplasia mucinosa quística (MCN), la neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN) y la neoplasia serosa quística (SCN). Las características morfológicas son diferentes para cada tipo de quiste.

Las SCN, a menudo llamadas adenomas microquísticos o cistoadenomas ricos en glucógeno, se consideran generalmente una lesión benigna, ya que se han asociado con sólo unos pocos casos de conversión maligna. En las imágenes, las SCN suelen tener una apariencia de panal. Es patognomónico de las SCN una cicatriz estrellada central. Tienden a tener delgados tabiques internos que son hipervasculares en el Doppler. Alrededor del 10% de las SCN son uniloculares sin un componente microquístico obvio [48,49].

Los MCN se encuentran casi exclusivamente en el páncreas distal. Tienden a aparecer en mujeres de mediana edad y en general se considera que tienen un bajo potencial maligno [50]. Se caracterizan por dos componentes histológicos distintos: una capa epitelial interna compuesta de células altas, secretoras de mucina, y un estroma densamente celular tipo ovárico [50]. En las imágenes, las MCN son quistes multiloculados con una visible pared quística. Se puede ver una calcificación periférica (huevos con cáscara calcificación) en el 10% -25% de las MCN y ayuda a diferenciarlas de las SCN. No siempre es posible determinar en las imágenes que lesiones van a ser MCN por tanto la PAAF puede ser de utilidad. Debido al potencial maligno, la mayoría de las MCN son extirpadas quirúrgicamente. Las lesiones de menos de 4 cm. tienen un bajo potencial maligno, y en pacientes de edad avanzada que no son buenos candidatos

para la cirugía, se puede indicar vigilancia de estas lesiones [50]. Diferenciar una MCN de un cistoadenocarcinoma mucinoso solamente mediante imágenes es difícil; ambos, la citología y el análisis del líquido son útiles para diferenciarlos.

Las IPMN fueron reconocidas por primera vez en 1982 y desde entonces estos quistes se observan con frecuencia de forma incidental en las imágenes de TC. Las IPMN puede aparecer como un quiste o un grupo de quistes en el proceso uncinado. Las IPMN se definen generalmente como neoplasias epiteliales intraductales de células productoras de mucina de los conductos laterales o de ramas principales [51]. Las IPMN de conductos principales pueden causar la dilatación del conducto pancreático a menudo hasta > 5 cm.; y tienen alto potencial maligno por lo tanto se manejan generalmente de forma quirúrgica [52]. Las IPMN de conducto principal pueden dar lugar a la clásica "papila en boca de pescado", debido a la presencia de mucina dentro del conducto principal.

A pesar de los avances de la USE en la visualización de las lesiones quísticas, la USE de forma aislada a menudo no es suficiente para determinar si hay malignidad. La adición del análisis del líquido quístico también ayuda a diferenciar los quistes. Actualmente, la medición de la amilasa y antígeno carcinoembrionario (CEA) son los más utilizados habitualmente en la práctica clínica. La amilasa se utiliza a menudo en la diferenciación de las neoplasias quísticas de pseudoquistes, así una amilasa <250 U / L es altamente específica para SCN y MCN (98%). En una revisión de 12 estudios, los valores medios de amilasa en pseudoquistes, SCN, MCN y cistoadenocarcinoma mucinoso fueron de 11.000, 250, 8.000 y 150 UI/L, respectivamente [53].

Se han estudiado múltiples marcadores tumorales para ayudar a diferenciar los tumores mucinosos de las neoplasias no mucinosas. Estos marcadores incluyen CEA, CA 19-9, CA 72-4 y CA-125; en última instancia, CEA se determinó que era el más útil en este contexto [53]. Un punto de corte de 192 ng / ml para la CEA se demostró por primera vez por Brugge et al [54] como el que proporcionaba la mayor área bajo la curva (0,79) para la diferenciación mucinosa vs lesiones quísticas no mucinosas. Además, un CEA > 800 ng/ml ha demostrado tener una precisión del 79% para las lesiones mucinosas (MCN o cistoadenocarcinoma mucinoso) [53]. Los niveles más elevados de CEA se asocian, más a menudo, con las lesiones malignas. La citología del líquido del quiste también puede ser útil para determinar si hay un cistoadenocarcinoma mucinoso subyacente aunque la sensibilidad no es alta (sensibilidad del 48% para las lesiones quísticas malignas) [53]. Brugge et al [54] demostró que la sensibilidad de la citología para las MCN puede ser tan baja como del 34,5% con una especificidad del 83%. En la mayoría de los centros se combinan amilasa y mediciones de CEA y citología del líquido para establecer el diagnóstico de neoplasia quística mucinosa.

Recientemente también se ha demostrado que el análisis del ADN y de la mutación K-ras puede ser útil para determinar el tipo de quiste pancreático y la presencia de malignidad. En el estudio PANDA, utilizando los criterios de una mutación k-ras de gran amplitud seguido de una pérdida alélica se demostró una especificidad máxima para malignidad del 96%. Además, este estudio fue capaz de demostrar que todos los quistes malignos que fueron negativos por la evaluación citológica convencional podrían ser diagnosticados como malignos mediante el uso de análisis de ADN [55]. Recientemente dos estudios han utilizado microRNAs (miARN) con buen éxito para diferenciar quistes pancreáticos [56,57], con un estudio que muestra un panel de miARN para poder distinguir MCN del SCN, IPMN de rama secundaria,

IPMN de rama principal, y el adenocarcinoma con un sensibilidad y especificidad del 100%.

Recomendación: La USE es útil en determinar en qué tipo de lesiones es conveniente realizar una PAAF. A menudo sólo la visualización mediante USE de las lesiones quísticas no es suficiente para determinar si hay malignidad. La amilasa se utiliza a menudo en la diferenciación de las neoplasias quísticas de pseudoquistes, así una amilasa <250 U / L es altamente específica para SCN y MCN (98%). Para el CEA un punto de corte de 192 ng / ml para la CEA proporciona la mayor área bajo la curva (0,79) para la diferenciación mucinosa vs lesiones quísticas no mucinosas. Además, un CEA > 800 ng/ml tiene una precisión del 79% para las lesiones mucinosas (MCN o cistoadenocarcinoma mucinoso). La citología del líquido del quiste puede ser útil para determinar si hay un cistoadenocarcinoma mucinoso subyacente aunque la sensibilidad no es alta (sensibilidad del 48% para las lesiones quísticas malignas)

4.8 Complicaciones

Una de las mayores preocupaciones cuando se considera la aspiración de una lesión quística es la introducción de infección. Aunque es raro, las aspiraciones múltiples aumentan este riesgo. Las directrices actuales recomiendan una sola aspiración del quiste para minimizar este riesgo, seguido de 48 h de tratamiento antibiótico [58]. Otra complicación, cuando hay que aspirar quistes es la hemorragia intraquística, que también es poco frecuente, pero los endoscopistas deben ser conscientes de esta complicación. La mayoría de los pacientes con hemorragia intraquística se podrán manejar de forma ambulatoria con antibióticos [59].

La tasa global de complicaciones con sólo USE o USE-PAAF es bastante baja. Otras complicaciones diferentes a la infección y el sangrado incluyen la perforación y el

riesgo de pancreatitis. La perforación con USE es bastante rara. En un estudio basado en encuesta, la perforación esofágica cervical se produjo en sólo 16 de 43.852 procedimientos USE de tramo superior lo que supone una frecuencia de 0,03%. La mayoría de estos pacientes eran ancianos, y la mayoría de los procedimientos USE fueron realizados por los alumnos o con personal de experiencia limitada (menos de 1 año) [60]. Los expertos coinciden en que la USE se asocia con una tasa similar de perforaciones en comparación con la endoscopia estándar [58].

La pancreatitis es una complicación asociada únicamente con la USE-PAAF indicada para la aspiración de masas y quistes pancreáticos. Las tasas de pancreatitis asociadas a USE-PAAF pancreática van del 0% al 2% [58]. En un estudio se registraron dos casos de pancreatitis, ambos fueron leves y los dos pacientes tenían una historia reciente de pancreatitis. Los autores concluyen afirmando que una historia de pancreatitis reciente podría ser un factor de riesgo potencial para la pancreatitis inducida por el procedimiento [61].

Recomendación: Para reducir la tasa de infecciones se debe realizar una sola aspiración del quiste seguido de 48 h de tratamiento antibiótico. La mayoría de los pacientes con hemorragia intraquística se podrán manejar de forma ambulatoria con antibióticos. La USE se asocia con una tasa similar de perforaciones en comparación con la endoscopia estándar.

Bibliografía

Basado en el artículo “Endoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic neoplasms--solid and cystic: A review”. Nelson EM , Buehler D, Soni AV, and Gopal DV. World Journal of Gastrointestinal Endoscopy. 2015; 7: 318-327. doi: 10.4253 / wjge.v7.i4.318

1 Helmstaedter L, Riemann JF. Pancreatic cancer--EUS and early diagnosis. Langenbecks Arch Surg 2008; 393: 923-927 [PMID: 18247044 DOI: 10.1007/s00423-007-0275-1]

2 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59: 225-249 [PMID: 19474385 DOI: 10.3322/caac.20006]

3 Volmar KE, Vollmer RT, Jowell PS, Nelson RC, Xie HB. Pancreatic FNA in 1000 cases: a comparison of imaging modalities. Gastrointest Endosc 2005; 61: 854-861 [PMID: 15933687]

4 Dewitt J, Devereaux BM, Lehman GA, Sherman S, Imperiale TF. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 717-725; quiz 664 [PMID: 16675307 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.02.020]

5 Vilmann P, Jacobsen GK, Henriksen FW, Hancke S. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. Gastrointest Endosc 1992; 38: 172-173 [PMID: 1568614]

6 Afify AM, al-Khafaji BM, Kim B, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas. Diagnostic utility and accuracy. Acta Cytol 2003; 47: 341-348 [PMID: 12789912]

7 Turner BG, Cizginer S, Agarwal D, Yang J, Pitman MB, Brugge WR. Diagnosis of pancreatic neoplasia with EUS and FNA: a report of accuracy. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 91-98 [PMID: 19846087 DOI: 10.1016/j.gie.2009.06.017]

8 Eloubeidi MA, Varadarajulu S, Desai S, Shirley R, Heslin MJ, Mehra M, Arnoletti JP, Eltoun I, Wilcox CM, Vickers SM. A prospective evaluation of an algorithm incorporating routine preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in suspected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 813-819 [PMID: 17440790 DOI: 10.1007/s11605-007-0151-x]

9 Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL, Eloubeidi MA. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass?: A meta-analysis and systematic review. *Pancreas* 2013; 42: 20-26 [PMID: 23254913 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182546e79]

10 Chen J, Yang R, Lu Y, Xia Y, Zhou H. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for solid pancreatic lesion: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 1433-1441 [PMID: 22752601 DOI: 10.1007/s00432-012-1268-1]

11 Athanassiadou P, Grapsa D. Value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-guided brushings in preoperative assessment of pancreaticobiliary strictures: what's new? *Acta Cytol* 2008; 52: 24-34 [PMID: 18323272]

12 Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, Hurwitz H, Pappas T, Tyler D, McGrath K. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest*

Endosc 2003; 58: 690-695 [PMID: 14595302]

13 Dumonceau JM, Koessler T, van Hooft JE, Fockens P. Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration: Relatively low sensitivity in the endosonographer population. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2357-2363 [PMID: 22654426 DOI: 10.3748/wjg.v18.i19.2357]

14 Ecka RS, Sharma M. Rapid on-site evaluation of EUS-FNA by cytopathologist: an experience of a tertiary hospital. *Diagn Cytopathol* 2013; 41: 1075-1080 [PMID: 24166808 DOI: 10.1002/dc.23047]

15 Pellisé Urquiza M, Fernández-Esparrach G, Solé M, Colomo L, Castells A, Llach J, Mata A, Bordas JM, Piqué JM, Ginès A. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: predictive factors of accurate diagnosis and cost-minimization analysis of onsite pathologist. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 319-324 [PMID: 17662213]

16 Savoy AD, Raimondo M, Woodward TA, Noh K, Pungpapong S, Jones AD, Crook J, Wallace MB. Can endosonographers evaluate on-site cytologic adequacy? A comparison with cytotechnologists. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 953-957 [PMID: 17531627 DOI: 10.1016/j.gie.2006.11.014]

17 Klapman JB, Logrono R, Dye CE, Waxman I. Clinical impact of onsite cytopathology interpretation on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1289-1294 [PMID: 12818271 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07472.x]

18 Iglesias-Garcia J, Dominguez-Munoz JE, Abdulkader I, Larino- Noia J, Eugenyeva E, Lozano-Leon A, Forteza-Vila J. Influence of on-site cytopathology evaluation on the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA)

of solid pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1705-1710 [PMID: 21483464 DOI: 10.1038/ajg.2011.119]

19 Buxbaum JL, Eloubeidi MA, Lane CJ, Varadarajulu S, Linder A, Crowe AE, Jhala D, Jhala NC, Crowe DR, Eltoun IA. Dynamic telecytology compares favorably to rapid onsite evaluation of endoscopic ultrasound fine needle aspirates. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3092-3097 [PMID: 22729624 DOI: 10.1007/s10620-012-2275-4]

20 Khurana KK, Rong R , Wang D , Roy A. Dynamic telecytopathology for on-site preliminary diagnosis of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses. *J Telemed Telecare* 2012; 18: 253-259 [PMID: 22302762 DOI: 10.1258/jtt.2011.110706]

21 Petrone MC, Arcidiacono PG, Carrara S, Mezzi G, Doglioni C, Testoni PA. Does cytotechnician training influence the accuracy of EUS-guided fine-needle aspiration of pancreatic masses? *Dig Liver Dis* 2012; 44: 311-314 [PMID: 22226546 DOI: 10.1016/j.dld.2011.12.001]

22 Camellini L, Carlinfante G, Azzolini F, Iori V, Cavina M, Sereni G, Decembrino F, Gallo C, Tamagnini I, Valli R, Piana S, Campari C, Gardini G, Sassatelli R. A randomized clinical trial comparing 22G and 25G needles in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid lesions. *Endoscopy* 2011; 43: 709-715 [PMID: 21611946 DOI: 10.1055/s-0030-1256482]

23 Fabbri C, Polifemo AM, Luigiano C, Cennamo V, Baccarini P, Collina G, Fornelli A, Macchia S, Zanini N, Jovine E, Fiscaletti M, Alibrandi A, D'Imperio N. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration with 22- and 25-gauge needles in solid pancreatic masses: a prospective comparative study with randomisation of needle

sequence. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 647-652 [PMID: 21592873 DOI: 10.1016/j.dld.2011.04.005]

24 Siddiqui UD, Rossi F, Rosenthal LS, Padda MS, Murali-Dharan V, Aslanian HR. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective, randomized trial comparing 22-gauge and 25-gauge needles. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1093-1097 [PMID: 19640524 DOI: 10.1016/j.gie.2009.05.037]

25 Wallace MB, Kennedy T, Durkalski V, Eloubeidi MA, Etamad R, Matsuda K, Lewin D, Van Velse A, Hennesey W, Hawes RH, Hoffman BJ. Randomized controlled trial of EUS-guided fine needle aspiration techniques for the detection of malignant lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 441-447 [PMID: 11577304]

26 Puri R, Vilmann P, Săftoiu A, Skov BG, Linnemann D, Hassan H, Garcia ES, Gorunescu F. Randomized controlled trial of endoscopic ultrasound-guided fine-needle sampling with or without suction for better cytological diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 499-504 [PMID: 19117242 DOI: 10.1080/00365520802647392]

27 Varadarajulu S, Fockens P, Hawes RH. Best practices in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 697-703 [PMID: 22475740 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.03.017]

28 Sahai AV, Paquin SC, Gariépy G. A prospective comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration results obtained in the same lesion, with and without the needle stylet. *Endoscopy* 2010; 42: 900-903 [PMID: 20725886 DOI: 10.1055/s-0030-1255676]

29 Rastogi A, Wani S, Gupta N, Singh V, Gaddam S, Reddymasu S, Ullas O, Fan F, Romanas M, Dennis KL, Sharma P, Bansal A, Oropeza-Vail M, Olyae M. A

prospective, single-blind, randomized, controlled trial of EUS-guided FNA with and without a stylet. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 58-64 [PMID: 21514932 DOI: 10.1016/j.gie.2011.02.015]

30 Mertz H, Gautam S. The learning curve for EUS-guided FNA of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 33-37 [PMID: 14722544]

31 Eloubeidi MA, Tamhane A. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a learning curve with 300 consecutive procedures. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 700-708 [PMID: 15855975]

32 Imaoka H, Yamao K, Bhatia V, Shimizu Y, Yatabe Y, Koshikawa T, Kinoshita Y. Rare pancreatic neoplasms: the utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration-a large single center study. *J Gastroenterol* 2009; 44: 146-153 [PMID: 19214677 DOI: 10.1007/s00535-008-2282-6]

33 Gagovic V, Spier BJ, DeLee RJ, Barancin C, Lindstrom M, Einstein M, Byrne S, Harter J, Agni R, Pfau PR, Frick TJ, Soni A, Gopal DV. Endoscopic ultrasound fine-needle aspiration characteristics of primary adenocarcinoma versus other malignant neoplasms of the pancreas. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 691-696 [PMID: 23061060]

34 Kulke MH, Benson AB, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Choti MA, Clark OH, Doherty GM, Eason J, Emerson L, Engstrom PF, Goldner WS, Heslin MJ, Kandeel F, Kunz PL, Kuvshinoff BW, Moley JF, Pillarisetty VG, Saltz L, Schteingart DE, Shah MH, Shibata S, Strosberg JR, Vauthey JN, White R, Yao JC, Freedman- Cass DA, Dwyer MA. Neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 724-764 [PMID: 22679117]

35 Larghi A, Capurso G, Carnuccio A, Ricci R, Alfieri S, Galazo D, Lugli F, Bianchi A, Panzuto F, De Marinis L, Falconi M, Delle Fave G, Doglietto GB, Costamagna G, Rindi G. Ki-67 grading of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors on histologic samples obtained by EUS-guided fine-needle tissue acquisition: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 570-577 [PMID:

22898415 DOI: 10.1016/j.gie.2012.04.477]

36 Unno J, Kanno A, Masamune A, Kasajima A, Fujishima F, Ishida K, Hamada S, Kume K, Kikuta K, Hirota M, Motoi F, Unno M, Shimosegawa T. The usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors based on the World Health Organization classification. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1367-1374 [PMID: 25180490 DOI: 10.3109/00365521.2014.934909]

37 Boni L, Benevento A, Dionigi G, Cabrini L, Dionigi R. Primary pancreatic lymphoma. *Surg Endosc* 2002; 16: 1107-1108 [PMID: 11984658 DOI: 10.1007/s00464-001-4247-1]

38 Rossi ED, Larghi A, Verna EC, Martini M, Galasso D, Carnuccio A, Larocca LM, Costamagna G, Fadda G. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with liquid-based cytologic preparation in the diagnosis of primary pancreatic lymphoma. *Pancreas* 2010; 39: 1299-1302 [PMID: 20944491 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181dc694e]

39 Beltrame V, Gruppo M, Pastorelli D, Pizzi S, Merigliano S, Sperti C. Extra-gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 105 [PMID: 24755359 DOI: 10.1186/1477-7819-12-105]

40 Volmar KE, Jones CK, Xie HB. Metastases in the pancreas from nonhematologic neoplasms: report of 20 cases evaluated by fineneedle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2004; 31: 216-220 [PMID: 15452907 DOI: 10.1002/dc.20100]

41 Minni F, Casadei R, Perenze B, Greco VM, Marrano N, Margiotta A, Marrano D. Pancreatic metastases: observations of three cases and review of the literature. *Pancreatology* 2004; 4: 509-520 [PMID: 15316227 DOI: 10.1159/000080248]

42 Eloubeidi MA, Varadarajulu S, Desai S, Wilcox CM. Value of repeat endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for suspected pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 567-570 [PMID: 18397485 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05119.x]

43 DeWitt J, McGreevy K, Sherman S, LeBlanc J. Utility of a repeated EUS at a tertiary-referral center. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 610-619 [PMID: 18279866 DOI: 10.1016/j.gie.2007.09.037]

44 Nicaud M, Hou W, Collins D, Wagh MS, Chauhan S, Draganov PV. The utility of repeat endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for suspected pancreatic cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010: 268290 [PMID: 21234311 DOI: 10.1155/2010/268290]

45 Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, Johnson PT, Fishman EK, Hruban RH. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 802-807 [PMID: 18716113 DOI: 10.2214/AJR.07.3340]

46 Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2079-2084 [PMID: 20354507 DOI: 10.1038/ajg.2010.122]

47 Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Muto T, Esaki Y. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1995; 18: 197-206 [PMID: 8708390 DOI: 10.1007/BF02784942]

48 Kubo H, Nakamura K, Itaba S, Yoshinaga S, Kinukawa N, Sadamoto Y, Ito T, Yonemasu H, Takayanagi R. Differential diagnosis of cystic tumors of the pancreas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2009; 41: 684-689 [PMID: 19670136 DOI: 10.1055/s-0029-1214952]

49 But DY, Poley JW. To fine needle aspiration or not? An endosonographer's approach to pancreatic cystic lesions. *Endosc Ultrasound* 2014; 3: 82-90 [PMID: 24955337 DOI: 10.4103/2303-9027.124307]

50 Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Domínguez I, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Zamboni G, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Capelli P, Pederzoli P, Castillo CF. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg* 2008; 247: 571-579 [PMID: 18362619 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31811f4449]

51 Cooper CL, O'Toole SA, Kench JG. Classification, morphology and molecular pathology of premalignant lesions of the pancreas. *Pathology* 2013; 45: 286-304 [PMID: 23442735 DOI: 10.1097/PAT.0b013e32835f2205]

52 Salvia R, Fernández-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, Pederzoli P, Warshaw AL. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the

pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004; 239: 678-685; discussion 685-687 [PMID: 15082972]

53 van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 383-389 [PMID: 16111956]

54 Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, del Castillo CF, Warshaw AL. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1330-1336 [PMID: 15131794]

55 Khalid A, Zahid M, Finkelstein SD, LeBlanc JK, Kaushik N, Ahmad N, Brugge WR, Edmundowicz SA, Hawes RH, McGrath KM. Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1095-1102 [PMID: 19152896 DOI: 10.1016/j.gie.2008.07.033]

56 Matthaei H, Wylie D, Lloyd MB, Dal Molin M, Kemppainen J, Mayo SC, Wolfgang CL, Schulick RD, Langfield L, Andruss BF, Adai AT, Hruban RH, Szafranska-Schwarzbach AE, Maitra A. miRNA biomarkers in cyst fluid augment the diagnosis and management of pancreatic cysts. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4713-4724 [PMID: 22723372 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0035]

57 Lee LS, Szafranska-Schwarzbach AE, Wylie D, Doyle LA, Bellizzi AM, Kadiyala V, Suleiman S, Banks PA, Andruss BF, Conwell DL. Investigating MicroRNA Expression Profiles in Pancreatic Cystic Neoplasms. *Clin Transl Gastroenterol* 2014; 5: e47 [PMID: 24476997 DOI: 10.1038/ctg.2013.18]

58 Adler DG, Jacobson BC, Davila RE, Hirota WK, Leighton JA, Qureshi WA, Rajan E, Zuckerman MJ, Fanelli RD, Baron TH, Faigel DO. ASGE guideline: complications of EUS. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 8-12 [PMID: 15672049]

59 Varadarajulu S, Eloubeidi MA. Frequency and significance of acute intracystic hemorrhage during EUS-FNA of cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 631-635 [PMID: 15472697]

60 Das A, Sivak MV, Chak A. Cervical esophageal perforation during EUS: a national survey. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 599-602 [PMID: 11323585]

61 Gress F, Michael H, Gelrud D, Patel P, Gottlieb K, Singh F, Grendell J. EUS-guided fine-needle aspiration of the pancreas: evaluation of pancreatitis as a complication. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 864-867 [PMID: 12447299 DOI: 10.1067/mge.2002.129602]

5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Alvaro Arjona Sanchez. FEA UGC de Cirugía General y Ap. Digestivo. Unidad de Cirugía Oncológica y Pancreática . Hospital Universitario

Sebastián Rufián Peña. Prof. Titular Dpto. Especialidades Médico-Quirúrgicas. Universidad de Córdoba. Coordinador Unidad de Cirugía Oncológica y

Pancreática. UGC Cirugía General y AP. Digestivo. Hospital Universitario

Reina Sofía de Córdoba

El tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas mediante pancreatectomía (DPC) se popularizó en 1935 con A. Whipple¹, pero las cifras de morbi-mortalidad asociadas hicieron dudar de su eficacia, hasta que posterior a la década de los setenta diversas series publicadas con mortalidad aceptable e incremento en la supervivencia a largo plazo han hecho del tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas la piedra angular de su manejo terapéutico. Desgraciadamente, no siempre es posible, pues sólo un 15-20% de los pacientes son candidatos a pancreatectomía² y es necesario optar por otros esquemas terapéuticos que optimicen la calidad de vida del paciente oncológico.

Conseguir una resección que incluya todo el tumor macro y microscópico (R0) según la clasificación Royal College of Pathology (RCPATH)³ debe ser el objetivo a perseguir en todo paciente con cáncer de páncreas, puesto que es el pilar básico en que se basa la curación. Es fundamental para ello, por tanto que el cirujano tenga una sólida formación y experiencia en cirugía pancreática y vascular. Es fundamental que todos los márgenes queden libres y por ello tiene que existir una amplia comunicación con patología y un protocolo de estudio histopatológico ampliamente admitido. El presente trabajo pretende revisar y poner al día el tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas (adenocarcinoma ductal). Teniendo en cuenta que son muchas las controversias

existentes, la recomendación que aquí hagamos estarán elegidas sobre las que tienen mayor nivel de evidencia científica y/o mayor grado de consenso.

5.1 Indicaciones del tratamiento quirúrgico

La cirugía del cáncer de páncreas es de alta complejidad y sometida a mortalidad (2-10%) y alta morbilidad (30-40%), por todo ello, las indicaciones de la misma deben ajustarse a lo establecido tras un buen estudio sobre resecabilidad. En caso de recurrir a indicación no establecida se debería hacer siempre en el ámbito de un estudio prospectivo. Sería deseable que toda indicación quirúrgica se estableciese en el seno de un comité donde puedan aportar su visión especialistas de diferentes disciplinas.

5.1.2 Operabilidad

Un primer paso en la selección de pacientes antes de estudiar su resecabilidad, sería establecer su operabilidad. Entendemos que enfermos con **comorbilidades importantes** (cirrosis hepática, riesgo quirúrgico ASA IV, performance status bajo) **no** deberían ser estudiados de cara a establecer la **resección quirúrgica**. La edad no es un condicionante, pero sí un factor de riesgo a tener en cuenta y sobre todo en mayores de 75 años con comorbilidades.

La resecabilidad quirúrgica se debe establecer sobre un adecuado estudio morfológico con TC multicorte y si es posible con reconstrucción en 3D.

5.1.3 Criterios de resecabilidad

Entendemos que son resecables⁴ todos aquellos tumores que presenten:

- Ausencia de metástasis a distancia.

- Ausencia de afectación venosa del eje mesentérico-portal (EMP) incompatible con una resección-reconstrucción sincrónica.
- Ausencia de afectación del tronco celiaco (TCL), arteria hepática (AH) y arteria mesentérica superior (AMS)

Existe controversia sobre el grado de afectación del EMP que sería incompatible con la consecución de un R0. Estos aspectos se tratarán más adelante.

5.1.4 Criterios de irresecabilidad

Esta admitido de forma universal y así se refleja en las principales guías clínicas⁴, que la existencia de cualquiera de las siguiente situaciones debe suponer una contraindicación para la cirugía con intención curativa :

- Metástasis a distancia
- Ausencia de plano graso normal entre el tumor y TCL.
- Encajonamiento de la AMS mayor de 180° de su circunferencia.
- Invasión de la vena cava.
- Invasión de la aorta.
- Afectación irresecable del EMP.
- Afectación de ganglios linfáticos fuera del campo de resección estándar, salvo casos seleccionados (pacientes jóvenes, potencialmente resecables, adecuado performance status, a ser posible dentro de ensayos clínicos)

5.1.5 Criterios de tumor *borderline*

Entre resecables y no resecables existe una situación intermedia de casos dudosamente resecables, o como se conoce en la literatura científica, los tumores *borderline*. Estos tumores se caracterizan por plantear dudas en el estudio de angio-TC sobre la afectación de troncos venosos y arteriales peri pancreáticos, o bien presentar afectación ganglionar fuera del campo de resección estándar.

No existe consenso amplio sobre si e estos tumores se podrían beneficiar de tratamiento neo-adyuvante con quimioterapia y/o radioterapia, para lo que existen diferentes regímenes terapéuticos.

En líneas generales se admite que pueden entrar en esta categoría los tumores que reúnan las siguientes condiciones^{4,5}:

- Ausencia de metástasis a distancia
- Afectación venosa del EMP con distorsión del mismo e incluso obstrucción pero que respete lo suficiente el eje proximal y distal al tumor para permitir su reconstrucción y poder así obtener una R0.
- Encajonamiento de la arteria gastro-duodenal (AGD) incluso con afectación menor de la AH que permita su resección y anastomosis, pero sin afectación del TCL.
- Contacto con la AMS inferior a 180° de su circunferencia.
- En tumores de cuerpo-cola se admite afectación de TCL ¿inferior a 180°?. si es posible una resección en bloque y preservando la vascularización hepática por la arteria gastroduodenal.

- Afectación de ganglios linfáticos fuera del campo de resección estándar, con selección de casos (pacientes jóvenes, potencialmente resecables, adecuado performance status) a ser posible dentro de ensayos clínicos.

Para clasificar la afectación venosa es de gran utilidad la clasificación de Ishikawa⁵ que define 5 grados de afectación, según angio-TC:

Grado I: normal

Grado II: Cambio, desplazamiento suave

Grado III: estrechamiento-impronta unilateral

Grado IV: estrechamiento-impronta bilateral

Grado V: estrechamiento-impronta bilateral con colaterales

Esta situación entronca con la definición de los márgenes de resección, ya que se entiende que los tumores deben ser resecados para obtener un residuo microscópico R0 en todos sus márgenes y que para ello puede ser necesaria una resección extendida (ver más adelante).

5.1.6 Criterios onco-patológicos de resección. Márgenes

Existe gran variabilidad a la hora de considerar márgenes y su afectación en DPC, como consecuencia de ello y del método de estudio histopatológico esta variabilidad se traslada a la clasificación de los niveles de tumor residual (clasificación R).

Winter et al.⁶ publicaron los resultados de su experiencia sobre 1175 enfermos intervenidos por cáncer de páncreas a los que se realizó una DPC. Entre los factores que demostraron tener significación para establecer el pronóstico se encontraron:

- Diámetro del tumor

- Margen de la resección
- Afectación o no de ganglios linfáticos
- Grado histológico

En lo que se refiere al margen de resección, Wagner et al.⁷ encontraron diferencias importantes en la supervivencia entre los que tenían R0 (20.1 meses) y una R1 (11.5 meses), siendo considerado por ello, el R0 como un factor pronostico independiente para la supervivencia a largo plazo. No todos los estudios⁸ han encontrado los mismos resultados .

Se han comunicado grandes diferencias en los resultados según la clasificación utilizada para el grado de resección que variaría entre un 16%-85% para el R1 y uno de los factores fundamentales para establecer el tipo de resección según criterios histopatológicos parece residir en el protocolo de estudio que se utiliza en cada centro. Verbeke et al.⁹ ya hizo una propuesta de protocolo para evitar estas diferencias y Rau y cols.¹⁰ en 2012 proponen un nuevo protocolo de evaluación histopatológica (Institute Pathology of the University Hospital of Rostock) modificando el propuesto por Verbecke y de acuerdo con este autor.

En el caso de la resección del páncreas distal, las diferencias son menos importantes y hay una mayor estandarización.

Hasta ahora las dos clasificaciones mas seguidas son la de la UICC/AJCC (USA), que define como positivos los márgenes de resección sólo cuando está presentes en el corte estudiado y la europea (RCPath)³, basada en la del margen de resección circunferencial en el cáncer de recto (CRM siglas en ingles), que exige un margen libre de 1 mm. Cuando se aplica la clasificación europea RCPath (Tabla 1) la tasa de márgenes

positivos es de más del 70%, convirtiéndose el R1 en un marcador de mal pronóstico. Los protocolos de examen son muy similares, pero la diferencia de márgenes afectados o libres no. Esta última (RCPATH) está siendo adoptada por muchos centros en todo el mundo.

Además de la clasificación, existen discrepancias en el estudio de márgenes, aunque parece existir consenso amplio en que el margen de la AMS es el más importante para el pronóstico de supervivencia, ya que es el que con más frecuencia se encuentra como positivo (85%).

El consenso International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)⁵ determina que:

- La definición de resección R1 de la RCPATH es la más adecuada y que debería especificarse en todos los estudios que se publiquen.
- El límite libre en cada margen debería ser el establecido en la RCPATH, y los márgenes de estudio, deberían ser:
 - Anterior.
 - Posterior.
 - Medial (surco del EMP)
 - AMS
 - Transección páncreas
 - Conducto biliar
 - Intestino

En el caso de resección del EMP el estudio de la afectación de la pared de la vena es obligado y se recomienda la siguiente clasificación:

- Superficial fuera de adventicia
- Profunda: invasión de capa media
- Total: el tumor entra en la luz del vaso

5.2 Drenaje biliar preoperatorio

La ictericia obstructiva en pacientes con carcinoma de cabeza de páncreas tiene importantes repercusiones clínicas pudiendo provocar fallo renal, disfunción cardiaca, alteración de la función hepática, de la coagulación y de la inmunidad. Es por ello que el drenaje de la vía biliar rutinario previo a cirugía mayor resectiva, ha sido mandatorio para algunos cirujanos con la intención de restaurar y revertir los cambios fisiopatológicos causados por la misma. Sin embargo, otros cirujanos son contrarios a esta práctica por el posible incremento en la morbilidad de estos pacientes. Es por esta controversia por la que Fang Y. y cols.¹¹ en 2012 realizan una revisión sistemática para la que incluyeron 6 estudios randomizados que comparaban aquellos pacientes con drenaje biliar preoperatorio y cirugía con cirugía directamente. Con un total de 520 pacientes no se encontraron diferencias en términos de mortalidad entre el grupo de drenaje preoperatorio (15,1%) y el grupo control (13,3%), ambas cifras son bastante más elevadas que la mortalidad descrita en otras series de entre 2-4%⁶, lo cual hace reflexionar en la gravedad de la ictericia o del proceso tumoral en los pacientes incluidos en estos estudios. Sin embargo, si se objetivó un incremento significativo en la morbilidad mayor en el grupo sometido a drenaje biliar preoperatorio RR= 1.66 [95% IC 1.28 - 2.16] (P<0,001). No se evidenciaron diferencias en términos de calidad de

vida y estancia hospitalaria. Concluyendo los autores con evidencia 1 y un grado de recomendación A que el drenaje biliar preoperatorio rutinario debería ser evitado.

El estudio aleatorizado multicéntrico más reciente incluido en dicho meta-análisis es el de Van der Gaag et al.¹², que compara el drenaje biliar preoperatorio y cirugía del cáncer de páncreas con cirugía directamente. Los pacientes que incluyeron en la randomización tenían una bilirrubina de entre 2,3 y 14,6 mg/dl, realizándose el drenaje biliar preoperatorio. La cirugía en el grupo de drenaje se realizó entre la 4-6 semanas. De los 202 pacientes incluidos, la tasa de complicaciones mayores fue del 39% en el grupo control y de 74% en el grupo de drenaje biliar preoperatorio (RR en el grupo de cirugía precoz del 0,54 (0,41-0,71; p<0,001), la mortalidad y la estancia hospitalaria no difirieron entre los grupos. Concluyeron que el drenaje preoperatorio rutinario aumenta la tasa de complicaciones mayores y al igual que el meta-análisis de Fang et al. el drenaje preoperatorio rutinario debería ser evitado.

Si se recomendaría valoración del drenaje biliar preoperatorio en situaciones especiales, tales como episodios de colangitis, cifras de bilirrubinemia extremadamente elevadas o planificación de neo-adyuvancia en tumores dudosamente resecables.

El éxito del drenaje biliar consiste en una reducción de las cifras de bilirrubina del 50% dentro de las dos semanas post-drenaje, en caso de no resolución, un nuevo stent debe ser colocado. La elección del medio de drenaje de la vía biliar se realiza en base a una menor estancia hospitalaria y menos invasión por lo que la CPRE es actualmente preferida¹².

5.3 Técnica quirúrgica

Salvo las indicaciones de drenaje biliar no existe ninguna preparación específica para la cirugía del cáncer de páncreas. Se deben preparar campos en cuello y/o ingle si se espera realizar reconstrucción venosa. El abordaje se puede realizar por cirugía

abierta o laparoscópica. El uso rutinario de los catéteres epidurales en el manejo del enfermo sometido a cirugía de páncreas está discutido actualmente.

5.3.1 Cirugía abierta

Dependiendo de que el tumor esté localizado en cabeza o cuerpo y de las características antropomórficas del enfermo, se puede elegir una vía media o subcostal. Para enfermos delgados con ángulo subcostal abierto puede ser preferible la vía media y para obesos, o de ángulo cerrado puede resultar más cómoda la vía subcostal derecha ampliada.

5.3.2 Laparoscopia en cáncer de páncreas

La resección de lesiones pancreáticas por vía laparoscópica/robótica ha sido tomada con más precaución en el cáncer de páncreas que otras neoplasias debido a su inherente dificultad técnica por situarse en retroperitoneo, proximidad de grandes vasos y alta probabilidad de complicaciones posoperatorias. Además es una cirugía menos común por lo que es más difícil desarrollar una rápida curva de aprendizaje.

Estudios llevados a cabo, no han mostrado diferencias en relación al pronóstico oncológico, no obstante esta conclusión aún no ha sido ampliamente demostrada para el adenocarcinoma de páncreas, encontrándose como beneficios inmediatos una menor incisión y menor estancia hospitalaria.

La duodenopancreatectomía (DP) mediante abordaje mínimamente invasivo (laparoscópico/ robótico) es controvertida para establecerla como el tratamiento estándar independientemente del diagnóstico. Durante este procedimiento existe una disección extensa del retroperitoneo alrededor de estructuras muy complejas anatómicamente que añadido a un prolongado tiempo de reconstrucción mediante tres anastomosis, ha generado durante largo tiempo discusión sobre que el abordaje laparoscópico no aportaría un significativo reducción en la estancia hospitalaria y por el

contrario prolongaría el tiempo operatorio.

Correa-Gallego et al.¹³ publican en 2014 un meta-análisis que compara la DP abierta con el abordaje mínimamente invasivo. En dicho estudio más de 517 referencias fueron encontradas, de las que sólo se han incluido series de casos que comparaban el abordaje mínimamente invasivo con el abierto posteriores a 1994, con al menos un año de seguimiento, por lo que tan sólo 6 estudios cumplieron los requisitos. 542 pacientes fueron incluidos (169 cirugía mínimamente invasiva y 373 cirugía abierta). No se identificaron estudios randomizados. La mayoría de casos referían una patología maligna y el pronóstico a largo plazo no se valoró.

La cirugía mínimamente invasiva se asoció a menor pérdida de sangre pero con un mayor tiempo operatorio. La extirpación de ganglios fue superior en la cirugía mínimamente invasiva así como una menor probabilidad de resecciones incompletas R1. Para estos dos ítems, es necesario reseñar que el tamaño tumoral fue superior en la cirugía abierta y que no se incluyeron pacientes con afectación vascular o sospecha de la misma en el grupo de mínimamente invasiva. No hubo diferencias en términos de morbimortalidad entre ambos grupos.

La disminución de estancia hospitalaria fue de 3,7 días a favor del grupo de abordaje mínimamente invasivo, siendo en este grupo de 11 días y en abordaje abierto de 14 días, en este sentido si observamos la estancia media en centros de referencia, ésta no supera los 8 días, por lo que el beneficio del abordaje laparoscópico en este sentido es discutido.

Una teórica ventaja desde el punto de vista oncológico es la asociada a una menor estancia hospitalaria, que sería el inicio precoz de la quimioterapia adyuvante, pero dicha ventaja no ha sido reflejada en la literatura debido a que estudios sobre el pronóstico oncológico a largo plazo no han sido realizados. Las conclusiones de este

meta-análisis con las limitaciones metodológicas descritas son que la DP mediante abordaje mínimamente invasivo es un procedimiento válido, seguro en pacientes muy seleccionados en centros con experiencia, pero que estudios bien diseñados aleatorizados y controlados serían necesarios.

Más aceptado hoy en día es el abordaje laparoscópico en lesiones pancreáticas de cuerpo y cola con la posibilidad de realización de pancreatectomía corporocaudal. No obstante, continua siendo controvertido para el tratamiento del adenocarcinoma pancreático, no existiendo evidencia al respecto. La pancreatectomía laparoscópica distal es actualmente el procedimiento quirúrgico estándar para lesiones benignas y tumores *borderline* siendo considerada segura y efectivo.

Un reciente meta-análisis realizado por el grupo del John Hopkins Hospital¹⁴ compara la pancreatectomía distal laparoscópica con el abordaje abierto. 1814 pacientes fueron evaluados procedentes de 18 estudios. No se encontraron estudios randomizados. La pérdida de sangre y la estancia hospitalaria fue significativamente menor en el grupo de cirugía laparoscópica así como el número global de complicaciones.

Desde un punto de vista oncológico, el meta-análisis revela 11 estudios que aportaron patología maligna en su serie de casos, pero tan solo 4 de ellos hacen referencia a características sobre el estado de márgenes de resección sin encontrar diferencias entre ambos grupos, y de los ganglios resecados.

5.3.3 Laparoscopia estadiaje

Hoy en día las indicaciones en laparoscopia de estadiaje han disminuido gracias a la mejora en técnicas de imagen, reservando dicho procedimiento a pacientes que presenten elevación del CA 19.9 > 130 U/ml sin ictericia obstructiva y sospecha de existencia de carcinomatosis peritoneal sin otras lesiones metastásicas.

5.4 Intervención quirúrgica tumores de cabeza del páncreas

La cirugía del cáncer de cabeza de páncreas se compone de cuatro fases bien definidas

FASE I: fase de decisión de resecabilidad

FASE II: resección propiamente dicha

FASE III: reconstrucción

FASE IV: complementaria, en la que se revisa hemostasia, se cierran brechas generadas durante la cirugía, se colocan drenajes y cierre de la laparotomía.

Fase I: Evaluación de resecabilidad

Los métodos de estudio actuales han alcanzado gran exactitud en el establecimiento de resecabilidad intraoperatoria. Sólo un porcentaje pequeño del total de los afectados por cáncer de páncreas tiene indicación de resecabilidad antes de la cirugía y no son pocos los que se muestran como irresecables al llegar al quirófano. Tanto en los casos aparentemente claros como en los *borderline*, la evaluación intraoperatoria de resecabilidad tiene gran importancia.

En primer lugar, hay que hacer un examen de hígado, peritoneo y epiplón para descartar la existencia de metástasis que hayan podido pasar inadvertidas en el estudio preoperatorio. No se recomienda el uso del lavado preoperatorio para la toma de decisiones. El siguiente paso persigue asegurarse de la extirpación completa de la enfermedad aunque haya que realizar una resección extendida. Para ello hay que efectuar un examen minucioso de posible afectación vascular a nivel de:

- AMS (precisa maniobra completa de Kocher para examinar los primeros 5-6 cm de la arteria desde su salida de la aorta)

- TCL y AH: hay que confirmar la existencia de plano libre para una disección oncológica adecuada y determinar para la AH a la salida de la AGD si sería precisa una pequeña resección, porque si necesitara una resección más amplia podría suponer una contraindicación. Esta parte de la exploración debe ser más exhaustiva en tumores de cabeza, ya que en cuerpo y cola podría considerarse la extirpación de TCL (intervención de Appleby) si existe vascularización alternativa suficiente por la AGD.

Un tercer paso sería la exploración detenida de la raíz de mesenterio, tanto en salida de arteria cólica media de AMS como en el drenaje venoso a la vena mesentérica superior (VMS).

Por último, la exploración adecuada del EMP no será completa hasta seccionar el páncreas, pero sí nos debemos asegurar de que quedan adecuados segmentos venosos proximal y distal, ante una posible resección, de cara a su reconstrucción.

Esta toma de decisión intraoperatoria es tan importante de cara a obtener una resección completa R0, que algunos autores^{15,16} recomiendan empezar la evaluación por una disección a nivel del surco de la AMS paralelo al proceso uncinado (PU) y tomar biopsias intraoperatorias en caso de duda, debido a que en las DPC el 85% están afectados (RCPath).

En el tejido que comunica ambos PU y AMS hay varios vasos arteriales nutricios del páncreas y puede encontrarse una arteria hepática derecha y numeroso tejido linfático y neural. Este paso se debe dar antes de realizar cualquier gesto que haga la resección irreversible. En la pancreatometomía distal, el punto crítico es el examen de afectación de TCL, aorta o vasos renales izquierdos.

Una vez que el cirujano se ha asegurado de que se puede intentar una resección R0 es cuando se decide por parte de este continuar con la siguiente fase.

Fase II: resección.

Como ya hemos comentado previamente, la resección se inicia con la propia exploración de resecabilidad. La resección que se realice define claramente el tipo de técnica que vamos a elegir, y hay varias posibilidades técnicas de pancreatomectomías.

- *Técnicas para tumores de cabeza*
 - DPC Clásica
 - DPC con Preservación Pilórica
 - DP Total
 - DPC Extendida

En torno a estos tipos de DP pueden existir variantes en función de la linfadenectomía que se haga, pero a efectos didácticos, toda linfadenectomía que se realice más allá de la estándar la vamos a incluir como subtipo de la DPC Extendida.

La DPC conocida como Clásica (Kausch-Whipple) implica la extirpación de cabeza pancreática completa con todo el proceso uncinado, duodeno, antro gástrico, vesícula biliar, colédoco y primera asa yeyunal. Normalmente también se extirpa el tercio derecho del epiplón gastro-cólico. La linfadenectomía estándar incluye los ganglios regionales que acompañan a estas vísceras extirpadas.

En nuestra práctica habitual, una vez decidida la resección, seguimos la siguiente secuencia:

- Colecistectomía de fondo a cuello

- Sección vía biliar a nivel del hepático común
- Disección de AH y AGD con sección de esta y exposición amplia de vena porta en su porción hiliar. (FIG 1)
- Sección de antro gástrico incluidos vasos gastroepiploicos y epiplón correspondiente.
- Sección y movilización de ángulo de Treitz y primera asa yeyunal asegurando buena vascularización y extirpando ganglios en la zona, hasta lograr pasarla hacia el lado derecho de la raíz del mesenterio.
- Sección de páncreas a nivel del istmo con protección del EMP y dando suturas hemostáticas en borde superior en extremos del cuerpo del páncreas. En este momento es necesaria una buena hemostasia a nivel de la zona de sección y la movilización de unos 2 cm del cuerpo despegándolo de la vena esplénica para favorecer la anastomosis posterior del yeyuno.
- Se termina la resección completando la separación del PU de la AMS con hemostasia cuidadosa de ramas nutricias de este y extirpación minuciosa de todo el tejido graso, neural y linfático existente entre pared arterial y páncreas.
- Disección cuidadosa del EMP completando la esqueletización de vasos peri pancreáticos y la hemostasia.
- Si existe algún ganglio dudoso inter aorto-cavo o preaórtico se extirpan selectivamente a efectos de estadiaje.

En la DPC con Preservación de píloro (DPCPP; o de Traverso-Longmire) lo único que cambia es que no se realiza gastrectomía y se conserva píloro con sección del duodeno 2-3 cm por debajo del mismo.

DPC versus DPC PP

Watson en 1944 fue el primero en describir esta intervención. Abandonada durante mucho tiempo, Traverso y Longmire¹⁷ recuperaron su uso en el carcinoma periampular. Esta intervención se empezó a realizar con el ánimo de evitar una resección gástrica que parecía innecesaria en muchos casos.

Existen numerosos estudios con evidencia científica más que suficiente^{18,19} que comparan ambas técnicas sin encontrar diferencias importantes en cuanto a morbimortalidad peri operatoria y supervivencia a largo plazo. Parece existir un aumento de la incidencia de casos de vaciamiento gástrico retardado en aquellos enfermos a los que se realiza la preservación pilórica. A su favor queda una reducción del tiempo de cirugía y de pérdidas hemáticas, aunque esto no ha sido confirmado en las últimas revisiones¹⁹. La única evidencia que puede apoyar el uso de una u otra puede estar en la prevención del potencial ulceroso a largo plazo y una mejor digestión a favor de la resección con preservación pilórica.

DPC Extendida

En casos de tumor avanzado es posible alcanzar una resección completa microscópica del tumor si se realiza una pancreatoclectomía extendida. La experiencia de centros con series importantes demuestra que existe una mayor necesidad de transfusión, tiempo de cirugía, estancia hospitalaria, morbilidad y algo más de mortalidad. A pesar de ello la supervivencia a largo plazo es similar a la DPC estándar y muy superior al tratamiento

paliativo. Este tipo de intervenciones aumentan la tasa de resecciones y aumentan la supervivencia global si se consigue una resección R0.

Desde que Fortner en 1973²⁰ habló de la DPC extendida, existe una cierta confusión con el término extendida, ya que inicialmente se utilizó también para definir el tipo de linfadenectomía realizado²¹.

Hoy día existe consenso²² en definirla como aquella resección, que a la DPC estándar puede añadir resección de :

1. Estómago más amplia
2. Colon y/o mesocolon con vasos importantes del mismo
3. Intestino delgado más allá de la primera asa yeyunal
4. Venosa: Del EMP en sus diferentes grados según la clasificación de Ishikawa⁵
5. Arterial : AH, TCL o AMS
6. Vena cava inferior
7. Glándula suprarrenal derecha
8. Riñón derecho y/o parte de su vascularización
9. Hígado
10. Crura diafragmática

Los primeros 4 puntos son los más frecuentes. Los puntos del 5 al 10 resultan excepcionales y en la mayoría de las ocasiones son aplicables en otro tipo de tumores con mejor pronóstico que el adenocarcinoma de páncreas.

5.4.5 Linfadenectomía

La linfadenectomía extendida hace referencia a la que incluye, además de la estándar, limpieza completa de hilio hepático, aorta desde diafragma a AMI, ambos hilios renales, ganglios inter aorto-cavos y limpieza circunferencial de TCL y AMS.

Las linfadenectomías extendidas han sido realizadas por diversos grupos en un afán de mejorar los resultados de la técnica clásica. Estudios más recientes han demostrado que no existe diferencia en la supervivencia de ambos grupos²³. Algunos²⁴ incluso han llegado a apreciar peores resultados funcionales (diarrea) cuando se realizan linfadenectomías extendidas.

Resección venosa

Numerosos trabajos de investigación clínica dan respaldo a la resección parcial el eje venoso mesentérico-portal, si ello fuera necesario, para conseguir un R0²⁵⁻²⁷. Este tipo de cirugía puede impactar de forma ligeramente negativa en la supervivencia a corto plazo y en las complicaciones peri operatorias, pero la supervivencia a largo plazo es similar a la DPC estándar. Con una mortalidad media en resección venosa portal que oscila entre 3%- 12% , una morbilidad entre 35-48% y - supervivencia a 5 años entre un 8%-23%²⁵⁻²⁷.

Existen diferentes estudios sobre la influencia de la afectación venosa en el pronóstico, pero nadie duda de sus ventajas frente a la no resección. Puede que no exista una mejora en la supervivencia frente a la clásica, pero sí existe un incremento del número total de enfermos que se beneficia de la resección y por lo tanto de la supervivencia global.

Recientemente se ha establecido un consenso respecto de la resección venosa por el IGPGS²². Este consenso concluye que:

- Hay similar supervivencia a largo plazo entre los sometidos a DPC sin resección venosa que en aquellos sometidos a resección venosa
- No hay evidencia de que la neo-adyuvancia mejore la posibilidad de técnicas de reconstrucción.
- La resección venosa está indicada solo si se consigue alcanzar una R0
- Las resecciones venosas se deben limitar a centros con gran experiencia
- El tipo de resección ayudará a mejorar la comparación entre estudios de diferentes grupos en el futuro. (FIG 2) Se asumen los siguientes tipos:
 - Tipo 1: resección parcial lateral con eje directo (venorrafia)
 - Tipo 2: resección parcial lateral, cerrando el defecto con parche venoso
 - Tipo 3: resección segmentaria con cierre primario entre mesentérica y porta
 - Tipo 4: resección segmentaria con interposición de injerto (2 anastomosis)

Ravikumar²⁶, en un amplio estudio, recientemente publicado, que recoge la experiencia en el Reino Unido, apoya la resección parcial del EMP. Un estudio del American College of Surgeons²⁷ que recoge datos de 3582 pacientes, aprecia una mayor morbilidad (39,9 vs 33,3%) y mortalidad (5,7 vs 2,9%). cuando se realiza resección venosa.

Resección arterial

En el caso de afectación arterial (AMS, TC, AH) por el tumor, existe consenso en considerarlo como una contraindicación para la resección. Solamente se admite una corta resección de arteria hepática cuando este afectada marginalmente en la salida de la AGD y permita una anastomosis termino-terminal sin injerto.

La mayoría de los estudios publicados recogen pocos casos y coinciden en resaltar un considerable aumento de la mortalidad peri operatoria en estos enfermos (28-42%)²². Se consigue mejor supervivencia en enfermos muy seleccionados pero de forma global no ha demostrado hasta el momento ser mejor que el tratamiento paliativo estándar. Cualquier resección que incluya segmentos de arteria se debería realizar de forma excepcional y en el marco de estudios prospectivos²⁸.

Fase III: Reconstrucción del tracto digestivo.

Anastomosis pancreática

La existencia de tantas variables técnicas en esta anastomosis es debida a la alta incidencia de fístula pancreática en el postoperatorio (20-40% de casos). Esto ha empujado a buscar alternativas técnicas, ya que esta complicación es de difícil solución

Anastomosis pancreático-yeyunal

Es la más clásica realizada por cirujanos (figura3). . Dentro de ella existe la posibilidad de hacerla terminal o lateral simple, ducto-mucosa e invaginante. Con cualquiera de estas variantes se puede utilizar la tutorización del conducto pancreático o no. La elección de una u otra técnica influyen factores como consistencia pancreática y diámetro del conducto de Wirsung.

Anastomosis pancreático-gástrica

Es la segunda gran opción. Van en aumento en los últimos años los seguidores de esta opción. Diferentes estudios demuestran evidencia científica necesaria para considerarla más segura ya que parece disminuir el número de fístulas y la gravedad de estas²⁹.

En lo que se refiere a la tutorización del conducto pancreático sólo parece que haya alguna ventaja a favor de esta, cuando se hace sobre un catéter que exteriorice la secreción pancreática durante los primeros días del postoperatorio³⁰.

También existe una mayoría de autores que preferirían una anastomosis ducto-mucosa e invaginante mejor que la anastomosis simple. De la misma forma, parece mejor una anastomosis P-Y termino-lateral en lugar de una termino-terminal.

Parece razonable tomar unas precauciones en los casos de anastomosis de más riesgo (páncreas blando y ducto fino). En esta situación podríamos optar por una anastomosis pancreático-gástrica tutorizada o bien una pancreático-yeyunal tutorizada e invaginante, aunque no existe suficiente evidencia científica para esta afirmación. Otro elemento determinante a la hora de elegir la técnica es la experiencia de cada equipo quirúrgico.

Anastomosis biliar

La anastomosis biliar, no es muy problemática y parece admitida como válida, la hepático-yeyunostomía estándar con sutura reabsorbible. La tutorización intraoperatoria para evitar fallos en la anastomosis dependerá del calibre de esta, pero no está recomendada en postoperatorio.

5.4.8.5 Anastomosis gástrica

En la DPC clásica el principal problema para elegir una u otra técnica está condicionado por el síndrome de vaciamiento gástrico retardado, lo cual ha sido objeto de numerosos estudios. Las dos opciones más utilizadas son el Billroth II y montaje en Y-Roux, con

ventaja para la primera en términos de morbilidad sobre todo en el retardo del vaciamiento gástrico³¹. Algo parecido ocurre con la utilización de drenaje aislado del páncreas (reconstrucción con doble asa), tampoco ha demostrado ninguna efectividad superior al montaje con una sola asa. La anastomosis ante cólica parece asociarse con menos problemas de vaciamiento gástrico que si se realiza transmesocólica.

5.5 Cirugía de los tumores de cuerpo-cola. Pancreatectomía corporo-caudal

Los cánceres de cuerpo y cola de páncreas suelen ser de diagnóstico tardío. Por su situación es difícil que se sintomen en estados localizados en la glándula pancreática. Por ello su tasa de reseccabilidad y la supervivencia son menores que en el adenocarcinoma de cabeza de páncreas. Dada la frecuencia elevada de afectación peritoneal en estos tumores, es recomendable la laparoscopia de estadificación.

La pancreatectomía distal con preservación esplénica estaría contraindicada en el adenocarcinoma de páncreas, no obstante es una técnica válida para tumores benignos o *borderline*.

Transección pancreática y cierre

La fístula pancreática, al igual que en la DPC, es el gran problema de las resecciones de cuerpo y cola. Se han utilizado diferentes métodos para la transección y cierre del borde pancreático que oscilan de la sección con bisturí frío y cierre simple con sutura, a la transección mecánica con bandas de tejido reabsorbible sobre la línea de corte.

El cierre simple no ha demostrado diferencias con el cierre mecánico. La incidencia de fístulas y sus consecuencias han sido similares en diferentes estudios comparativos realizados y en meta análisis^{32,33}. Hay que tener en cuenta que hay factores, como sexo

masculino, $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ y cierre con sutura mecánica y grosor superior a 12cm del páncreas se asociaron con mayor índice de fístulas en estudios retrospectivos³⁴.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la posible utilidad de las bandas de refuerzo de tejido reabsorbible en la prevención de fístulas tras la sección con sutura mecánica del páncreas³⁵. Esta técnica está sujeta a las mismas limitaciones (grosor y fibrosis de la glándula) y requiere de más soporte bibliográfico para recomendarse.

En los casos de sección con bisturí frío o eléctrico se debería identificar el conducto pancreático principal y cerrarlo, además de la sutura del resto de la línea de corte. Se han sugerido técnicas complementarias (omentoplastia o uso del ligamento redondo hepático o uso de sustancias sellantes, colas y pegamentos) para asegurar un buen sellado de la zona de sección, pero su resultado hasta el momento no es concluyente para ninguna de ellas. Por último, el uso de drenaje sigue siendo discutible, pero la mayoría de los cirujanos continúa utilizándolos, aunque la tendencia es a retirarlo precozmente si no hay datos de fístula pancreática establecida.

5.6 Pancreatectomía total

En el tratamiento del cáncer exocrino del páncreas, la pancreatectomía total tiene unas indicaciones no universalmente admitidas y en casos excepcionales estarían limitadas a:

- Conseguir R0.
- Afectación pancreática multicéntrica demostrada.
- Diabetes mellitus insulín-dependiente previa.
- Alto riesgo de fístula pancreática.

La mortalidad recogida en las series es algo superior a la DPC estándar 8,6 vs 6,3%, y no ofrece una ventaja significativa en la supervivencia a largo plazo^{36,37}.

Terapia Intraoperatoria Adyuvante.

Quimioterapia Intraoperatoria en Hipertermia en el carcinoma de páncreas avanzado.

Tradicionalmente la carcinomatosis peritoneal ha sido considerada una condición intratable, requiriendo medidas paliativas en la mayoría de los casos con un desenlace fatal. Sin embargo, es la introducción de terapias loco-regionales combinando cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal en hipertermia (HIPEC) las que han cambiado esta visión, abriendo opciones terapéuticas para pacientes seleccionados con excelentes y prometedores resultados. Esto ha llevado a cuestionarnos la idoneidad de este tratamiento en carcinomatosis peritoneal de otros orígenes como el pancreático, lo cual ha sido escasamente estudiado con muy poca experiencia al respecto, esto es así, debido al pronóstico infausto que el adenocarcinoma de páncreas tiene per sé y a la posibilidad de aumento de complicaciones posoperatorias que la adición de HIPEC podría causar, siendo entonces cuestionable, en términos de efectividad y seguridad. Es por esto, por lo que tan sólo alguna serie de casos o únicos casos en la literatura son la experiencia que se puede aportar, sin haber demostrado eficacia en términos de supervivencia o control loco-regional³⁸.

No obstante, otra visión para la administración de HIPEC es su condición de adyuvancia en tumores pancreáticos localmente avanzados o resecables con la intención de reducir la tasa de recidiva locorregional³⁹ aplicando gemcitabina intraperitoneal en hipertermia, la seguridad del procedimiento parece ser demostrada pero no así la

eficacia del mismo por ahora. En conclusión, la HIPEC en cirugía del cáncer de páncreas resecable podría ser una opción terapéutica pero estudios más amplios son necesarios para evaluar la eficacia y seguridad de dicho procedimiento, siendo bastante cuestionable para estadios con presencia de carcinomatosis peritoneal.

Radioterapia intraoperatoria (IORT) en el cáncer de páncreas.

La aplicación de terapias adyuvantes a la resección quirúrgica del cáncer de páncreas incompleta como la radioterapia externa son de uso controvertido hoy en día. En este contexto surge la radioterapia intraoperatoria (IORT) como una alternativa a ser considerada, no sólo para conseguir un control local de una enfermedad irresecable sino también para reducir el riesgo de recurrencia tras la resección quirúrgica en casos en los que el tumor es resecable. Esta técnica permite la aplicación de un solo haz de radiación de alta dosis durante la intervención quirúrgica dirigiéndolo hacia el remanente tumoral o hacia el lecho tumoral para eliminar el posible residuo tumoral microscópico, además posibilita el desplazar aquellos tejidos sanos del campo de radiación y ser protegidos, evitando la posible toxicidad. Otra de las ventajas que adquiere la IORT es la efectividad biológica que posee la aplicación del total de la dosis en una única sesión más que el régimen fraccionado.

La aplicación de la IORT en el cáncer de páncreas es un tema controvertido hoy en día, así Ruano et al.¹⁴⁰ realizan una revisión sistemática, donde no se evidenciaron estudios randomizados y controlados. Concluyen que la aplicación de la IORT en el cáncer de páncreas no tiene una clara evidencia en términos de efectividad frente a otras terapias en cáncer de páncreas localmente avanzado y metastásico. Sin embargo, parece ofrecer cierto beneficio en el caso de cáncer de páncreas localizados donde su uso parece incrementar la supervivencia. La ISIORT (Grupo Europeo)⁴¹ realizó una revisión sobre

sus resultados en la aplicación de IORT en cáncer de páncreas donde una idea parece surgir de este estudio y es el efecto sinérgico de la radioterapia externa junto con IORT en términos de control local de la enfermedad. Dicha mejoría en el control local de la enfermedad se traduce en una mejoría de la supervivencia global en estos pacientes .

5.7 Manejo de complicaciones postquirúrgicas

5.7.1 Retraso vaciamiento gástrico

El retraso en el vaciamiento gástrico (RVG) es una obstrucción mecánica que puede ocurrir en el posoperatorio de cirugía del tracto gastrointestinal superior. Es especialmente común después de cirugía pancreática y puede prolongar la hospitalización. Muchas definiciones han sido propuestas pero es en el 2007⁴² cuando un grupo internacional establece por consenso la definición del mismo con el fin de unir criterios y que los diferentes resultados aportados por diferentes grupos puedan ser comparables. Junto a la fístula pancreática y a la hemorragia posoperatoria, el retraso del vaciamiento gástrico es una de las más comunes complicaciones después de cirugía pancreática sucediendo hasta en el 57% del los pacientes.

Los mecanismos patogénicos del retraso del vaciamiento gástrico son vagamente conocidos, el tratamiento con agonistas de la motilina tipo eritromicina reduce la incidencia de retraso en el vaciamiento, apoyando la hipótesis que la resección de duodeno disminuye los niveles de motilina. Rara vez aparece tras cirugía pancreática distal y la incidencia es la misma en DPC o DPCPP, aunque algunos estudios apuntan a una mayor incidencia en el segundo.

Esta complicación aunque no es vital en la mayoría de los casos si provoca malestar y aumento de la estancia hospitalaria, incremento de costes y disminución de la calidad de vida. Actualmente con la cirugía de recuperación temprana el impacto de esta complicación sería más evidente en el ámbito económico.

La definición de consenso⁴² es resumida en la Tabla 2.

Igualmente atendiendo a esta graduación, el RVG fue graduado en base a su repercusión clínica. Así un RVG tipo A no iba a provocar gran disturbio en el curso posoperatorio del paciente, sin demorar el alta del mismo. El RVG tipo B resulta en la instauración de un manejo específico ya sea con procinéticos , SNG o con apoyo nutricional y normalmente prolonga la estancia del paciente. El grado C necesita de un mayor manejo clínico requiriendo nutrición enteral o parenteral total y posible tratamiento de complicaciones asociadas, por lo que medidas diagnósticas adicionales son necesarias, y evidentemente demorará la estancia hospitalaria.

5.7.2 Fístula pancreática

Una de las complicaciones más importantes y de potencial riesgo vital es la fistula pancreática posoperatoria. La definición de fístula pancreática ha sido bien establecida siguiendo el consenso propuesto por el International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF)⁴³, lo cual consiguió una uniforme terminología, válida, para poder utilizar de forma rutinaria y poder así comparar las diferentes comunicaciones por diferentes grupos de trabajo.

El documento de consenso de ISGPF publicado en 2005¹ define la fistula posoperatoria pancreática (FPP) como la existencia de salida de fluido por drenaje abdominal intra-

operatorio o insertado posoperatoriamente, después del día 3 post-intervención con un nivel de amilasa de tres veces mayor que el límite normal en sangre. Cuando el diagnóstico de fístula pancreática ha sido establecido, ésta debe ser clasificada en relación a la condición clínica, medidas terapéuticas, duración del tratamiento complicaciones y pronóstico del paciente (Tabla 3).

Prevención para fistula pancreática posoperatoria

El uso de análogos de somatostatina (AS) para prevenir la aparición de fístula pancreática posoperatoria ha sido utilizada desde 1990, un reciente meta-análisis de la Cochrane⁴⁴ concluyó que la utilización de análogos de AS reducen la incidencia de fístula pancreática y su gravedad, pero cierto error de base en los estudios publicados hacen que no sea clara su recomendación de forma sistemática, tan sólo en pacientes con riesgo de desarrollar fístula posoperatoria y aquellos sometidos a cirugía del cáncer de páncreas. No existe evidencia de que la persistencia de drenajes intra-abdominales eviten la incidencia de fístula pancreática llegando incluso a ser perjudicial como demuestran Bassi y cols⁴⁵ que apoyan la hipótesis de que mantener un drenaje más de 3 días incrementa el riesgo de fistula de un 1,8% hasta un 26%. Tampoco existe evidencia de la utilidad de stents en el ducto pancreático para prevenir la incidencia de fístula pancreática.

Una de las discusiones más recientes en el ámbito de la cirugía del páncreas es la utilización de un asa yeyunal desfuncionalizada para la anastomosis pancreatoyeyunal, lo que en teoría podría ofrecer como ventaja la disminución no tanto de la incidencia de fístula pancreática postoperatoria sino de la repercusión clínica de ésta, asimismo permitiría una alimentación oral precoz del paciente incluso si desarrollara fístula pancreática postoperatoria. Como desventaja estaría la necesidad de una fase de reconstrucción con una anastomosis en pie de asa adicional y conceptualmente más

compleja lo que aumentaría el tiempo operatorio y la dificultad de la intervención quirúrgica^{46,47}. Estos datos, sin embargo son aun controvertidos y en la actualidad no existe una recomendación clara de la comunidad científica que aconseje la utilización de este tipo de reconstrucción.

Complicaciones asociadas a la fístula pancreática:

Una vez que existe una fístula pancreática el fluido pancreático no drenado rico en enzimas pancreáticas pueden provocar la digestión de estructuras próximas produciendo dehiscencia en anastomosis cercanas como la hepático-yeyunostomía o gastro-entero anastomosis, así como la hemorragia aguda secundaria a la digestión de estructuras vasculares cercanas. La sepsis es otra complicación relacionada a la fístula pancreática, ya sea por colecciones sobre infectadas o porque desencadene una sepsis grave intraabdominal que conduzca a un fallo multiorgánico generalizado. Otra importante complicación es la prolongación de estancia hospitalaria asociada sobre todo en fistulas de tipo B/C.

Manejo de fístula pancreática

El manejo de la fístula pancreática es un reto y subraya la importancia de un amplio conocimiento para ofrecer un tratamiento quirúrgico, radiológico e intensivo específico. Toda fístula es potencialmente una complicación de riesgo vital que debe ser detectada a tiempo y tener un manejo adecuado que evite complicaciones adicionales. Dependiendo de la gravedad clínica, la fístula puede ser tratada desde un manejo conservador hasta la necesidad de reintervención, pancreatectomía total y manejo en UCI. Un grado A normalmente es manejada mediante el mantenimiento del drenaje intraabdominal durante 2-4 semanas adicionales hasta cierre espontáneo de la fístula, controlando los niveles de amilasa y lipasa así como el flujo diario de la misma. Si los

drenajes han sido retirados previamente, la fístula se comportará como un grado B con colección intraabdominal sobre infectada, necesitando el drenaje percutáneo, antibioterapia de amplio espectro y será manejada como anteriormente se ha expuesto. Un grado C requerirá un abordaje más agresivo. La resección del remanente pancreático es una buena actitud a tomar en caso de una DP previa pero no, tras una pancreatectomía distal, ya que extirpar la cabeza pancreática en situación de urgencia sería un procedimiento extraordinario.

La utilización de AS para el tratamiento de la fístula no ha demostrado de forma clara su beneficio, pero si algunos estudios concluyen que serviría para reducir el volumen drenado y un cierre más rápido de la fístula.

5.7.3 Hemorragia posquirúrgica

La hemorragia posquirúrgica ya sea intraabdominal como gastrointestinal sucede hasta en un 8% de las resecciones pancreáticas e implica una de las causas fundamentales en la mortalidad de estos pacientes. Igual que sucede con las anteriores complicaciones descritas una definición estandarizada no ha sido propuesta hasta que el ISGPS publicó en 2007⁴⁸ una definición consensuada. Se define la hemorragia post-pancreatectomía (HPP) como cualquier hemorragia posoperatoria siendo clasificada según varios criterios: tiempo de instauración, localización y causa y severidad. Así pues la definición de HPP se muestra en la Tabla 4 donde se resumen estos ítems que hemos comentado.

Así pues también se estableció por consenso una clasificación de la HPP en tres grados, como se muestra en Tabla 5 atendiendo a la condición clínica, diagnóstico y tratamiento propuesto.

5.8 Tratamiento quirúrgico paliativo en el cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas irresecable desencadena síntomas que son necesarios tratar. Los síntomas mas comunes son la ictericia obstructiva, el dolor y la obstrucción duodenal. Se utilizan diferentes métodos para su resolución, los cuales van desde los menos agresivos hasta la intervención quirúrgica. Vamos a analizar cada uno de ellos valorando que los síntomas pueden solaparse entre sí y la estrategia terapéutica debe ser valorada en profundidad en cada caso.

5.8.1 Ictericia obstructiva.

La ictericia obstructiva no resuelta causa prurito e incrementa el riesgo de colangitis. La paliación de la ictericia en aquellos pacientes en los que no han sido sometidos a intervención quirúrgica es realizada normalmente con la colocación de *stent* metálico expandible ya sea por vía endoscópica o percutánea, reservando la cirugía sólo en casos donde no ha sido posible. Los *stents* pueden aportar un método mínimamente invasivo para la paliación de ictericia obstructiva en cáncer de páncreas en la mayoría de los casos, y muy pocos pacientes necesitaran el drenaje quirúrgico. Estudios randomizados y metanálisis⁴⁹ han demostrado no haber diferencias en supervivencia entre ambos procedimientos, pero aunque la colocación de *stents* tiene más reingresos la morbilidad y mortalidad e menor que el drenaje quirúrgico. El tipo de *stent* a utilizar ya ha sido comentado en apartados anteriores, siendo preferible los *stents* metálicos en casos de que se prevea una supervivencia superior a 6 meses.

Las opciones quirúrgicas para lograr la descompresión biliar incluye derivaciones biliares siendo la recomendada la hepático-yeyunostomía T-L, existen otras derivaciones como la colecisto-yeyunal.

5.8.2 Obstrucción duodenal

Aproximadamente un 15-20% de los pacientes con cáncer de páncreas desarrollaran obstrucción duodenal. Para evitar esta complicación muchos cirujanos crean una gastroenteroanastomosis con *by-pass* bilio-digestivo en aquellos casos que intraoperatoriamente se cataloguen como no resecables. El beneficio de este procedimiento profiláctico fue evidenciado en un meta-análisis⁵⁰ donde aquellos pacientes sometidos a digestivo profiláctico tuvieron un riesgo inferior de obstrucción del tránsito intestinal que aquellos en los que no se realizó, con una morbimortalidad similar a los otros grupos. A pesar de estos resultados continúa habiendo controversia al respecto debido a una mayor tasa de retraso del vaciamiento gástrico y con una elevada mortalidad con este procedimiento.

Otra cuestión es la de realizar la gastroenterostomía en aquellos pacientes no intervenidos. La necesidad de dicho procedimiento es infrecuente, esto se evidencia en un estudio de una serie de 155 intervenido mediante laparoscopia de estadiaje en cáncer de páncreas de los cuales tan sólo 3 requirieron la gastroenteroanastomosis (2%)⁵¹.

La utilización de stents metálicos auto expandibles vía endoscópica para solucionar la obstrucción duodenal es un procedimiento recomendado, al ser mínimamente invasivo, con mínima morbimortalidad e implica un menor coste por una menor estancia hospitalaria, aunque su colocación no está exenta de morbilidad por lo que debe reservarse sólo para aquellos pacientes en los que se prevea una corta supervivencia.

5.8.3 Dolor

El dolor es un síntoma característico de cáncer de páncreas avanzado. Con frecuencia el dolor puede ser paliado mediante analgésicos opioides únicamente.

Lo que la cirugía puede ofrecer a estos pacientes en la paliación del dolor es la

neurolysis del plexo celíaco mediante esplenocistomía química o resectiva en el curso de la exploración quirúrgica, así mismo la vía percutánea o endoscópica son también con frecuencia utilizadas, siendo más efectiva que la terapia médica para el control del dolor a corto y largo plazo. La radioterapia es una opción para la paliación del dolor oncológico, pero su efecto tarda varias semanas en evidenciarse.

5.9 Regionalización de tratamientos

La mortalidad media entre hospitales con poca experiencia y aquellos con amplia experiencia puede variar del 24% al 3,6% y la supervivencia a 2 años del 38% al 50%⁵². Estos datos demuestran claramente que esta cirugía debería hacerse solo en centros de referencia. Una de las más importantes razones para esto es la elevada experiencia de los cirujanos que realizan este procedimiento en hospitales de alto volumen. La relación entre cirujano y volumen hospitalario y supervivencia después de cirugía pancreática fue demostrado en un metanálisis⁵³ donde había una asociación directa entre el volumen de intervenciones y la mortalidad posoperatoria así como en la supervivencia global.

Así pues una serie de requisitos para la realización de estos procedimientos son descritos en diversas asociaciones de cirujanos, las cuales, serían un volumen de 25 pancreatectomías/año, disponibilidad de unidades de radiología y endoscopia intervencionistas y toma de decisiones en el seno de un equipo multidisciplinar (comité de tumores).

5.10 Conclusiones

No parece que haya un solo factor en el que centrarse de cara a una mejora de los resultados globales. Por el contrario, el avance multifactorial en diagnóstico precoz

(programas de *screening*) en población de alto riesgo, desarrollo de marcadores epigenéticos, mejoras en el diagnóstico por la imagen y nuevos protocolos terapéuticos, probablemente vayan consiguiendo poco a poco una mejoría de los resultados globales en cáncer de páncreas.

Desde el punto de vista de la cirugía, se deben centrar todos los esfuerzos en la consecución de resecciones R0 y una derivación pancreática más segura. Desde el punto de vista quirúrgico son estos dos elementos los que más restan supervivencia en los resultados actuales.

ESTATUS	HALLAZGOS	Clasificación R (UICC/AJCC)	Clasificación R (RCPATH)
CRM +	Afectación directa	R1	R1
CRM+	Mínima distancia tumor /CRM < 1mm y > 0mm	R0	R1
CRM -	Mínima distancia al tumor > 1 mm	R0	R0

Tabla 1. Comparación de clasificaciones de tumor residual según protocolo estudio

CRM.

Grado de RVG	SNG	Día Posoperatorio incapaz de tolerar dieta solida	Vómitos o distensión gástrica	Uso de procinéticos
A	4-7 DPO o reinsertión >3 DPO	7	±	±
B	8-14 DPO o reinsertión >7 DPO	14	+	+
C	> 14 DPO o reinsertión > 14 DPO	21	+	+

Tabla 2. Definición Consensuada de Retraso Vaciamiento Gástrico (RVG). SNG: sonda naso-gástrica, DPO: día posoperatorio.

	Grado A	Grado B	Grado C
Condición clínica	Buena	Frecuentemente bien	Mala
Tratamiento específico	NO	Si/No	Si
TC/ECO	Negativo	Positivo/Negativo	Positivo
Persistencia de drenaje más de 3 semanas	No	Normalmente si	Si
Reintervención	No	No	Si
Muerte relacionada con FPP	No	No	Posible
Signos de infección	No	Si	Si
Sepsis	No	No	Si
Reingreso	No	Si/No	Si/No

Tabla 3. Clasificación de FPP según el documento de consenso de la ISGPF.

Momento de instauración

- Hemorragia temprana (dentro de las 24h después del final de intervención)
- Hemorragia tardía (sucede posterior a las 24 h de la intervención)

Localización

- Intraluminal
- Extraluminal

Gravedad de hemorragia*Leve:*

- pequeño o leve volumen de pérdida sanguínea (por drenajes, por SNG, o intraabdominal disminuyendo la Hb en menos de 3g/dl)
- Leve empeoramiento clínico, sin consecuencias terapéuticas o como máximo la necesidad de volumen o transfusión sanguínea (1-3 concentrados de hematíes)
- No necesidad de reintervención o embolización por radiología, pero si es permitido el tratamiento endoscópico.

Grave:

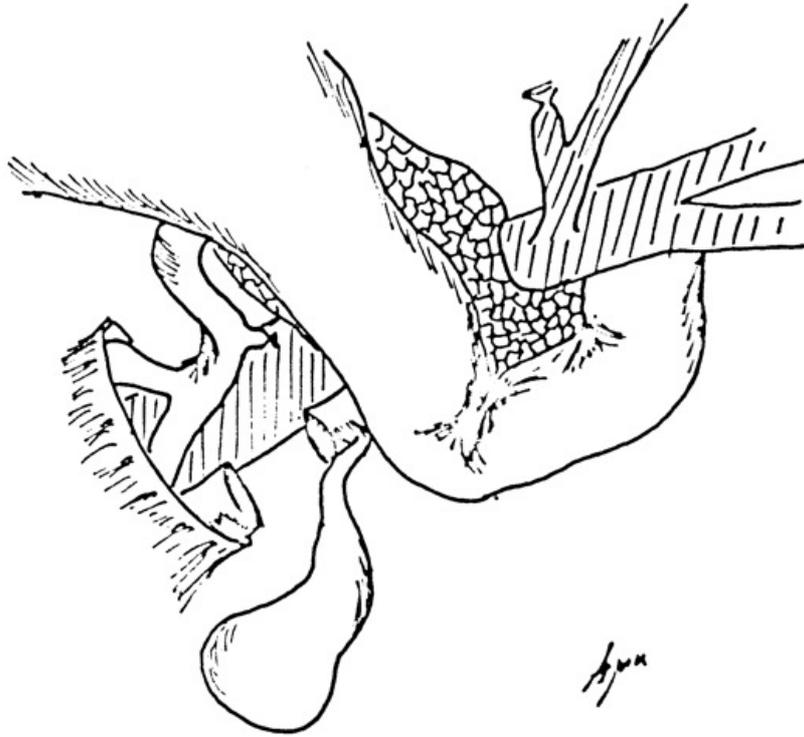
- Gran pérdida de volumen sanguíneo (Caída de hemoglobina más de 3 g/dl)
- Empeoramiento clínico evidente (taquicardia, hipotensión, oliguria, shock hipovolémico), necesidad de más de 3 concentrados de hematíes.
- Necesidad de tratamiento invasivo.

Tabla 4. Definición de HPP.

Grado de HPP	Momento de localización y severidad	instauración, o	Condición clínica	Diagnóstico	Tratamiento
A	Temprana, intra o extraluminal y leve		Bien	Observación, hemograma y ECO/TC si precisara	No
B	Temprana/ tardía, intra o extraluminal y severa o leve*		Con frecuencia bien y rara vez en situación riesgo vital	Observación, hemograma, ECO/TC, angiografía o endoscopia (intraluminal)	Transfusión, necesidad de UCI, endoscopia terapéutica, embolización o relaparotomía en hemorragia temprana
C	Tardía, intra o extraluminal y severa		Empeoramiento o severo con riesgo vital	Angiografía, TC, endoscopia (intraluminal)	Localización de sangrado mediante embolización, endoscopia o relaparotomía con necesidad de UCI

Tabla 5. Clasificación de HPP. * sólo si es la denominada “hemorragia centinela”, aquella que precede a hemorragia severa.

Figura 1 Disección hilio hepático DPC



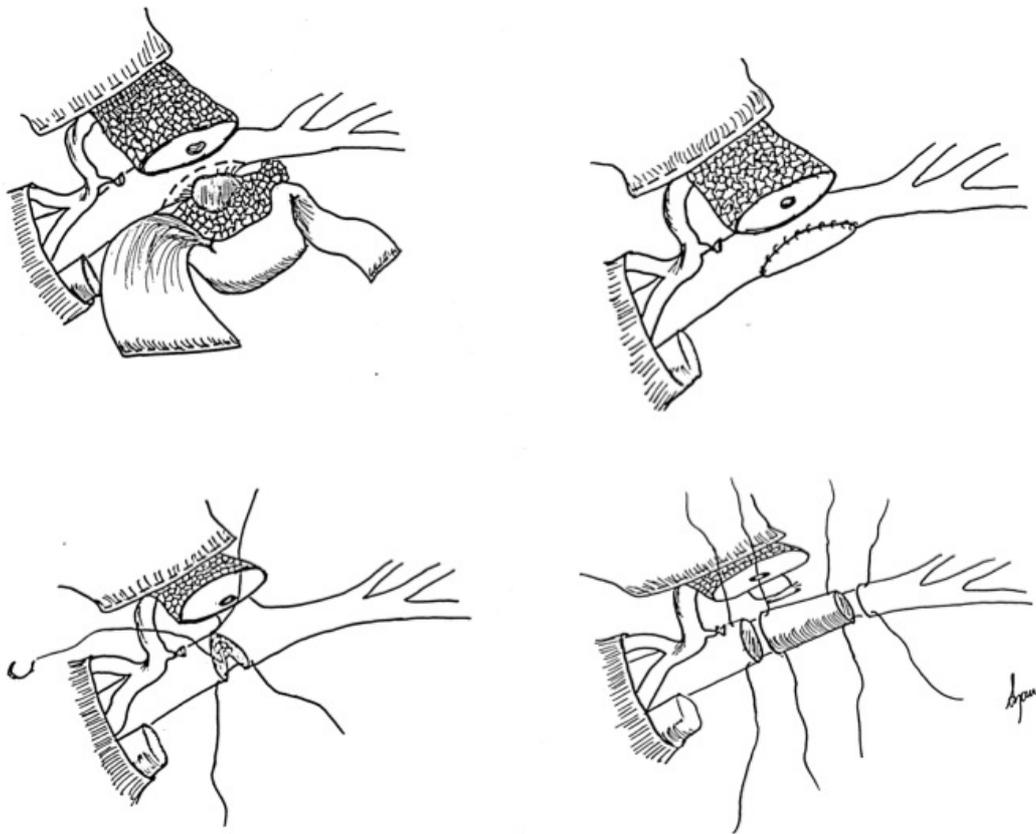


Figura 2: Tipos de reconstrucciones venosas

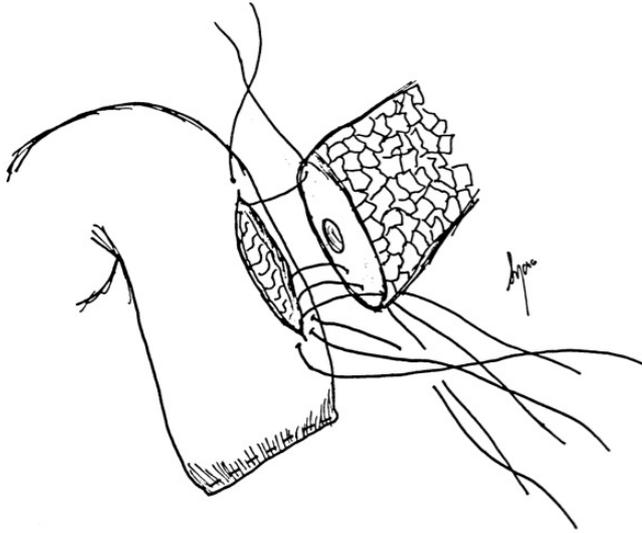


Figura3 : Anastomosis Pancreático-yeyunal

Bibliografía

1. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935; 102: 763-9.

2.- <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/> cáncer de páncreas /

3.- Royal College of Pathology. Standards and datasets for reporting cancers. Available at: <http://www.rcpath.org/index>. Accessed April 2009.

Paginas/ Incidencia.aspx

4.- NCCN Clinical Guidelines. Pancreatic Adenocarcinoma. V.1 2014.

5.- Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS), *Surgery* (2014)doi: 10.1016/j.surg.2014.02.001.

6.- Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006;10: 1199–210; discussion 210–1.

7.- Wagner M, Redaelli C, Lietz M, et al. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004;91:586–94.

8.- Butturini G, Stocken DD, Wentz MN, et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2008;143:75–83.

9.- Verbeke CS, Gladhaug IP .Resection margin involvement and tumour origin in pancreatic head cancer.. *Br J Surg*. 2012 Aug; 99(8):1036-49.

- 10.- Rau BM, Moritz K, Schuscham S, et al. R1 resection in pancreatic cancer has significant impact on long-term outcome in standardized pathology modified for routine use. *Surgery*. 2012 ;152(3 Suppl 1):S103-11.
- 11.- Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD005444. DOI: 10.1002
- 12.- Van Der Gaag NA, Rauws EAJ, Van Eijck CHJ, et al. Preoperative Biliary Drainage for Cancer of the Head of the Pancreas. *N engl j med* 2010. 362;2 : 129-137.
- 13.- Correa-Gallego C, Dinkelspiel HE, Sulimanoff I, et al. Minimally-invasive vs open pancreaticoduodenectomy: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg*. 2014 Jan;218(1):129-39.
- 14.- Raghunandan Venkat, Barish H. Edil, Richard D. Schulick. Laparoscopic Distal Pancreatectomy Is Associated With Significantly Less Overall Morbidity Compared to the Open Technique A Systematic Review and Meta-Analysis *Ann Surg* 2012 255; 1048-1059.
- 15.- Sanjay P, Takaori K, Govil S, et al. 'Artery-first' approaches to pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 2012;99: 1027–35.
- 16.- Hackert T, Werner J, Weitz J, et al. Uncinate process first—a novel approach for pancreatic head resection. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 1161–64.
- 17.- Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy a follow-up evaluation. *Ann Surg* 1980;192:306–10
- 18.- Kawai M, Tani M, Hirono S, et al. Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 2011; 253: 495–501

- 19.- Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD006053.
- 20.- Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* 1973; 73:307
- 21.- Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy: a metaanalysis of 1909 patients. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:79-86.
- 22.- Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut, A, et al. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS), *Surgery* (2014), doi: 10.1016/j.surg.2014.02.009
- 23.- Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, et al. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer *Br J Surg.* 2007 Mar;94(3):265-73.
- 24.- Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005; 138:618-628
- 25.- Yu X.Z., Li J., Zu DL, et al. Benefit from synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreaticoduodenectomy for cancer: A metanalysis. *EJSO.* 2014 40 : 371-378

- 26.- Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, et al. Vascular Resection in Pancreatic Cancer Study Group. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: a United Kingdom multicenter study. *J Am Coll Surg*. 2014 Mar;218(3):401-11
- 27.-Castleberry AW, White RR, De La Fuente SG, et al. The impact of vascular resection on early postoperative outcomes after pancreaticoduodenectomy: an analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:4068.
- 28.- Vicente E, et al. ¿Sigue representando la infiltración arterial un criterio de irresecabilidad en el carcinoma de páncreas?. *Cir Esp*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.11.001>
- 29.- Topal B. , Fieuws S., Aerts R., et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomized trial. *Lancet Oncol* 2013. 14:655-62.
- 30.- Motoi F, Egawa S Rikiyama T, et al. Randomized Clinical trial of external stent drainage of the pancreatic duct to reduce posoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy. *B J Surg* 2012; 99: 524-531
- 31.- Mitsugi Shimoda, Keiichi Kubota, Masato Katoh, et al. Effect of Billroth II or Roux-en-Y reconstruction for the Gastrojejunostomy on Delayed Gastric Emptying After pancreaticoduodenectomy:A Randomized Controlled Study *Ann Surg* 2013;257: 938–942
- 32.- Brennan MF, Kattan MW, Klimstra D, et al. Prognostic nomogram for patients undergoing resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 2004; 240:293
- 33.- Diener MK, Seiler CM, Rossion I, et al. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre

trial. *Lancet* 2011; 377:1514.

34.- Kawai M, Tani M, Okada K, et al. Stump closure of a thick pancreas using stapler closure increases pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Am J Surg* 2013. 206: 302.

35.- Hamilton NA, Porembka MR, Jonhston FM, et al. Mesh reinforcement of pancreatic transection decreases incidence of pancreatic fistula occlusion failure for left pancreatectomy: a single-blinded, randomized controlled trial. *Ann Surg* 2012; 255:1037.

36.- Reddy S, Wolfgang CL, Cameron JL, et al. Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival. *Ann Surg* 2009; 250:282.

37. Nathan H, Wolfgang CL, Edil BH, et al. Peri-operative mortality and long-term survival after total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a population-based perspective. *J Surg Oncol* 2009; 99:87.

38.- Farma JM, Pingpank JF, Libutti SK, et al. Limited survival in patients with carcinomatosis from foregut malignancies after cytoreduction and continuous hyperthermic peritoneal perfusion. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:1346-1353.

39.- Sugarbaker PH1, Stuart OA, Bijelic L. Intraperitoneal gemcitabine chemotherapy treatment for patients with resected pancreatic cancer: rationale and report of early data. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:161862. doi: 10.1155/2011/161862

40.- Ruano-Ravina A., Almazán Ortega R., Guedea F . Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology* 87 (2008) 318–325.

41.- Valentini V, Calvo F, Reni M, et al. Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: Joint analysis of the ISIOR-T-Europe experience. *Radiotherapy and*

Oncology 91 (2009) 54–59

42.- Wente M, Bassi C, Dervenis C, et al. Delayed gastric emptying (RVG) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007;142:761-8.

43- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138(1):8-13

44.- Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, et al. Somatostatin analogues for pancreatic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD008370.

45.- Bassi C, Molinari E, Malleo G, et al. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2010;252(2):207-14

46.- Perwaiz A, Singhal D, Singh A, Chaudhary A. Is isolated Roux loop pancreaticojejunostomy superior to conventional reconstruction in pancreaticoduodenectomy?. *HPB (Oxford)*. 2009;11(4):326-31.

47.- El Nakeeb A, Hamdy E, Sultan AM, Salah T, Askr W, Ezzat H, Said M, Zeied MA, Abdallah T. Isolated Roux loop pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized study. *HPB (Oxford)*. 2014; 28.

48.- Wente N, Veit J, Bassi C, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)—An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 2007;142:20-5.

49.- Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004200

- 50.- Hüser N, Michalski CW, Schuster T, et al. Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer. *Br J Surg* 2009; 96:711.
- 51.- Espat NJ, Brennan MF, Conlon KC. Patients with laparoscopically staged unresectable pancreatic adenocarcinoma do not require subsequent surgical biliary or gastric bypass. *J Am Coll Surg* 1999; 188:649.
- 52.- Lemmens VE, Bosscha K, van der Scheling G, et al. Improving outcome for patients with pancreatic cancer through centralization. *Br J Surg* 2011; 98: 1455-62
- 53.- Gooiker GA, van Gijn W, Wouters MW, et al. Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg* 2011; 98:485.

6. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO PARA CARCINOMA DE PÁNCREAS EXOCRINO

Dra. Marina Esther Sánchez Frías. FEA UGC Anatomía Patológica. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

6.1 Protocolo CAP (Colegio Americano de Patólogos) Carcinoma de páncreas exocrino (AJCC 7ª Ed)

MUESTRA: (seleccionar todos los que aplicar)

-Cabeza de páncreas.

-Cuerpo de páncreas.

-Cola de páncreas.

-Duodeno.

-Estómago.

-Conducto biliar común.

-Vesícula biliar.

-Bazo.

-Grandes vasos adyacentes:

-vena porta.

-vena mesentérica superior.

-otros grandes vasos (especificar): _____

-Otros (especificar):_____

-No especificado.

-No puede ser determinado.

PROCEDIMIENTO:

-Duodenopancreatectomía (resección de Whipple), pancreatectomía parcial.

- Duodenopancreatectomía (resección de Whipple), pancreatectomía total.

-Pancreatectomía parcial, cuerpo de páncreas.

-Pancreatectomía parcial, cola de páncreas.

-Otros (especificar):_____

-No especificado.

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR: (seleccionar todos los que aplicar)

-Cabeza de páncreas.

-Proceso uncinado.

-Cuerpo de páncreas.

-Cola de páncreas.

-Otros (especificar):_____

-No puede ser determinado.

-No especificado.

TAMAÑO TUMORAL:

Dimensión mayor: ____cm.

.Dimensiones adicionales: __x__cm.

-No puede ser determinado.

TIPO HISTOLÓGICO:

-Adenocarcinoma ductal.

-Carcinoma mucinoso no quístico.

-Carcinoma de células en anillo de sello.

-Carcinoma adenoescamosa.

-Carcinoma indiferenciado (anaplásico).

-Carcinoma indiferenciado con células gigantes de tipo osteoclasto.

-Carcinoma mixto ductal-endocrino.

-Carcinoma neuroendocrino de alto grado:

-Carcinoma neuroendocrino de células grandes.

-Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas.

-Cistoadenocarcinoma seroso.

-Neoplasia mucinosa quística.

-No invasiva.

-Invasiva.

-Carcinoma intraductal papilar-mucinoso.

-No invasivo.

-Invasivo.

-Carcinoma de células acinares.

-Cistoadenocarcinoma de células acinares.

-Carcinoma mixto acinar-endocrino.

-Otros (especificar): _____.

GRADO HISTOLÓGICO (solo carcinoma ductal):

-No aplicable.

-G X: no puede ser evaluado.

-G 1: bien diferenciado.

-G 2: moderadamente diferenciado.

-G 3: pobremente diferenciado.

-G 4: indiferenciado.

-Otros (especificar): _____.

EXTENSIÓN MICROSCÓPICA DEL TUMOR (seleccionar todas las que aplicar):

-No puede ser evaluado.

-Sin evidencia de tumor primario.

-Carcinoma in situ/displasia de alto grado.

Tumor confinado a páncreas.

-Tumor que invade la ampolla de Vater o el esfínter de Oddi.

-Tumor que invade la pared duodenal.

-Tumor que invade tejidos blandos peripancreáticos:

-Tumor que invade tejidos blandos retroperitoneales.

-Tumor que invade el tejido adiposo mesentérico.

-Tumor que invade mesocolon.

-Tumor que invade otros tejidos blandos peripancreáticos (especificar): _____

-Tumor que invade el conducto biliar común extrapancreático.

-Tumor que invade otros órganos o estructuras adyacentes (especificar): _____

MÁRGENES QUIRÚRGICOS (seleccionar todos los que aplicar):

-No puede ser evaluado.

-Márgenes no afectados por carcinoma infiltrante:

Distancia del carcinoma infiltrante al margen más cercano: ___mm o ___cm.

-Especificar el margen (si es posible): _____.

-Márgenes no afectados por carcinoma in situ/displasia de alto grado-

-Márgenes afectados por carcinoma in situ/displasia de alto grado:

-Carcinoma in situ/displasia de alto grado presente en el margen del conducto biliar común.

-Carcinoma in situ/displasia de alto grado presente en el margen del parénquima pancreático.

-Márgenes afectos por carcinoma infiltrante:

-Margen proximal (gástrico o duodenal).

-Margen distal (duodeno distal).

-Margen (superficie no peritonealizada del proceso uncinado) del proceso uncinado (retroperitoneal).

-Margen del conducto biliar.

-Margen de resección pancreática.

-Otros (especificar):_____.

--Carcinoma infiltrante que afecta la superficie posterior retroperitoneal pancreática.

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO (aplicable a carcinoma tratados con terapia neoadyuvante) (seleccionar todas las que aplicar):

-No tratamiento previo.

-Presente:

--No tumor residual (Respuesta completa, grado 0).

--Respuesta marcada (grado 1, tumor residual mínimo).

--Respuesta moderada (grado 2).

-Sin respuesta definida identificada (grado 3, pobre o sin respuesta).

-No conocido.

INFILTRACIÓN LINFO-VASCULAR:

-No identificada.

-Presente.

-Indeterminada.

INFILTRACIÓN PERINEURAL:

-No identificada.

-Presente.

Indeterminada.

ESTADÍO PATOLÓGICO (pTNM):

Descriptores TNM (requeridos solamente si son aplicables) (seleccionar todos los que aplicar):

---m (tumores primarios múltiples).

---r (recurrente).

---y (postratamiento).

Tumor primario (pT):

---pTX: no puede ser evaluado.

---pT0: no evidencia de tumor primario.

---pTis: carcinoma in situ.

---pT1: tumor limitado a páncreas, 2 cm o menos de dimensión mayor.

---pT2: tumor limitado a páncreas, mayor de 2 cm de dimensión mayor.

---pT3: tumor que se extiende más allá del páncreas pero sin afectación del eje celíaco o la arteria mesentérica superior.

---pT4: tumor que afecta el eje celíaco o a la arteria mesentérica superior.

Ganglios linfáticos regionales (pN):

---pNX: no puede ser evaluado.

---pN0: no metástasis en ganglios linfáticos regionales.

---pN1: metástasis en ganglios linfáticos regionales.

---No presenta o no se encuentra ganglios linfáticos.

Número de ganglios linfáticos examinados

Especificar:_____.

---El número no puede ser determinado (explicación)_____.

Número de ganglios linfáticos afectados:

Especificar:_____.

---El número no puede ser determinado (explicación)_____.

Metástasis a distancia (pM):

---No plicable.

---pM1: metástasis a distancia

Especificar localización(es), si son conocidas:_____.

HALLAZGOS PATOLÓGICOS ADICIONALES<

-No identificados.

-Neoplasia intraepitelial pancreática (el grado más alto: panIN___).

-Pancreatitis crónica.

-Pancreatitis aguda.

-Otros (especificar):_____.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

.Especificar:_____.

HISTORIA CLÍNICA (seleccionar todo lo que aplicar):

---Terapia neoadyuvante.

---Pancreatitis familiar.

---Síndrome de cáncer pancreático familiar.

---Otros (especificar):_____.

---No especificado.

COMENTARIOS:

Bibliografía

1. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the Pancreas. Fourth Series, Fascicle 6. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2007.
2. Ghaneh P, Neoptolemos JP. Pancreas cancer. In: Gospodarowicz MK, O'Sullivan B, Sobin LH, eds. Prognostic Factors in Cancer. 3rd ed. New York, NY: Wiley-Liss; 2006:153-156.
3. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
4. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010.
5. Adsay NV, Basturk O, Bonnett M, et al. A proposal for a new and more practical grading scheme for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(6):724-733.
6. Giulianotti PC, Boggi U, Fornaciari G, et al. Prognostic value of histological grading in ductal adenocarcinoma of the pancreas: Kloppel vs TNM grading. *Int J Pancreatol.* 1995;17(3):279-289.
7. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* 2005;47:141-146.

8. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(2):123-132.
9. Garcea G, Dennison AR, Ong SL, et al. Tumour characteristics predictive of survival following resection for ductal adenocarcinoma of the head of pancreas. *Eur J Surg Onco.* 2007;33(7):892-897.
10. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer.* 2007;110(4):738-744.
11. Wittekind C, Greene FL, Hutter RVP, Sobin LH, Henson DE, eds. *TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use.* 3rd ed. New York, NY: Wiley-Liss; 2003.

7. TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Dra. María Teresa Cano Osuna. FEA UGC Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

Dentro del adenocarcinoma de páncreas no metastásico se incluyen dos grandes grupos de pacientes: los pacientes con enfermedad local o resecable (estadios I-II; en torno al 15% de los , con supervivencias a largo plazo de alrededor del 25%) y los pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable (pacientes con tumores T4, estadio III; el 40% de los casos al diagnóstico con una supervivencia a largo plazo < 5% y una mediana de supervivencia de 12 a 15 meses).

7.1 Tratamiento del adenocarcinoma de páncreas resecable (EI-II)

En los pacientes con tumores resecables el tratamiento básico es la cirugía y se ha explorado el papel del tratamiento complementario principalmente con quimioterapia postoperatoria y quimiorradioterapia postoperatoria siendo más investigacional la opción de administrar estos tratamientos preoperatoriamente.

Quimioterapia postoperatoria

Varios estudios aleatorizados han comparado cirugía sola con cirugía seguida de quimioterapia adyuvante (Tabla 1). En los dos mayores (ESPAC-1 y CONKO-001) se vio un aumento significativo en la supervivencia en el brazo con quimioterapia adyuvante.

El ESPAC-1 (1) es un estudio aleatorizado con un diseño complejo que ha sido muy criticado. Globalmente incluyó 550 pacientes con AP resecado (R0/R1) de los cuales 192 entraron sólo a una aleatorización 5 FU/ Lv adyuvante frente a observación , otros 69 pacientes se aleatorizaron a 5FU/ RT concomitantes adyuvante frente a observación y los otros 289 pacientes entraron en lo que es la parte mejor interpretable del estudio, que consistió en una doble aleatorización 5FU/Lv adyuvante sí o no y 5FU/RT adyuvante sí o no (surgiendo cuatro brazos de tratamiento: observación vs quimioterapia vs quimiorradioterapia vs quimiorradioterapia seguida de quimioterapia). Si nos centramos en la última parte del estudio que es la metodológicamente más correcta, al comparar los dos brazos con 5FU/Lv adyuvante con los dos brazos sin 5FU/Lv adyuvante, se

observó un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia en los brazos con quimioterapia adyuvante (mediana 20,1 vs 15,5; supervivencia a 5 años 21% vs 8%, HR 0,71, p 0,009).

El estudio más reciente, con más poder estadístico y metodológicamente más correcto es el CONKO-001 (2). Este estudio comparó la gemcitabina tras la cirugía versus cirugía sola. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Se observó que el grupo tratado con gemcitabina logró un aumento significativo de la SLE frente al grupo control (SLE a 3 a: 23% vs 7%; SLE 5 años 16% vs 5 %; log rank test (lrk), $p < 0,001$). Además, este beneficio se demostró en todos los subgrupos, márgenes negativos o positivos, afectación de ganglios o tamaño tumoral. En la publicación se vio también con quimioterapia una tendencia hacia mejor supervivencia pero no se alcanzó la significación estadística ($p 0,07$); sin embargo, en un análisis posterior con datos más maduros que se comunicó en el 2008 (3), ya esta diferencia en la supervivencia sí que alcanzó la significación estadística (Sv a 3 a: 36% vs 19 %; Sv 5 años 21 % vs 9%; lrk, $p=0,005$).

Es también destacable el ESPAC-3 (4), que es un estudio aleatorizado que aunque comenzó incluyendo un brazo control con observación se modificó y el grueso del estudio (1088 pacientes) comparó dos brazos, ambos con quimioterapia adyuvante, uno con gemcitabina y el otro con 5FU/Lv. El objetivo principal fue la supervivencia y no se vieron diferencias significativas entre los dos brazos de quimioterapia. Tampoco fue significativamente distinta la supervivencia libre de enfermedad ni la calidad de vida, aunque se vio más toxicidad en el brazo con 5FU-Lv.

Recientemente se han presentado los resultados del estudio japonés JASPAC (5). En este estudio 378 pacientes con CP estadios I a III, tras resección R0 o R1, fueron aleatorizados a tratamiento con gemcitabina frente a S1 adyuvante durante seis meses. El estudio, con objetivo principal de supervivencia global, fue inicialmente diseñado como de no inferioridad con una HR esperada de 0.87. Los resultados demuestran un beneficio en SG a favor de S1 con HR 0.56 (IC 95%, 0.42-0.74, $p < 0.0001$ para no inferioridad, $p < 0.0001$ para superioridad). La

tasa de SG a 2 años en el grupo tratado con gemcitabina fue del 53% frente al 70% en el grupo de pacientes tratados con S1. El perfil de seguridad fue favorable a S1. En conclusión, S1 no sólo no fue inferior a gemcitabina sino que se mostró superior, pero hay que considerar que dadas las importantes diferencias en la farmacocinética del S1 entre pacientes asiáticos y occidentales, los resultados de este estudio deberían ser validados en población occidental.

Estudios fase III que comparan nuevos esquemas de quimioterapia adyuvante frente a gemcitabina, actualmente en marcha

Actualmente están en marcha varios estudios fase III que están comparando frente a gemcitabina adyuvante, nuevos esquemas de quimioterapia adyuvante que han sido eficaces en enfermedad avanzada:

- El ESPAC-4 va a aleatorizar 1.396 pacientes con adenocarcinoma de páncreas o periampular resecaos (R0/R1) a 6 meses de gemcitabina adyuvante vs gemcapecitabina adyuvante. Su objetivo principal es la supervivencia.
- El PRODIGE-24 aleatorizará 490 pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecao (R0/R1) a 6 meses de gemcitabina vs mFOLFIRINOX siendo el objetivo principal la supervivencia libre de enfermedad (SLE).
- El APACT va a aleatorizar 800 pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecao (R0/R1) a 6 meses de gemcitabina adyuvante vs nab-paclitaxel + gemcitabina y su objetivo principal es la supervivencia libre de enfermedad (SLE).
- CONKO-005, recientemente publicados sus resultados este año en ASCO Annual Meeting 2015. Estudio para evaluar el efecto de añadir Erlotinib a Gemcitabina 6 meses en pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecao. Los pacientes se aleatorizaban a recibir Gemcitabina+ Erlotinib vs Gemcitabina. El objetivo principal del estudio era la SLP y secundarios la SG y la seguridad. Como resultados, no se ha observado beneficio en SLP (m Gem/ Erlo 11,6 vs

11,6 m Gem) y SG (m Gem/ Erlo 24,6 m vs 26,5 m Gem) en añadir Erlotinib a Gemcitabina, sí existiendo mayor toxicidad grado 3, 4 en forma de rash, diarrea, hipertensión y fatiga en el brazo de la combinación. Tampoco se ha visto correlación entre el grado de rash y la SLP (m rash 0-1: 12,2 m vs rash \geq 2: 11m) (6)

Quimio-radioterapia postoperatoria

En tres estudios aleatorizados se comparó la cirugía sola frente a cirugía seguida de QT-RT postoperatoria y los resultados han sido discordantes:

- El GITSG (7) en 1985 aleatorizó 43 pacientes resecaados a observación versus radioterapia concomitante con 5FU y se vio pese al pequeño número de pacientes un aumento significativo en la supervivencia en el brazo combinado (mediana 10.9 m vs 21 m; supervivencia a 5 años 8% vs 18%, $p=0,003$).

- Sin embargo, la EORTC en otro estudio fase III de radioterapia/5 FU versus observación tras cirugía, aleatorizó 218 pacientes y sólo observó un beneficio muy pequeño en el grupo de tratamiento adyuvante, sin significación estadística, en la supervivencia global a 5 años (25% vs 22%; HR 0,91; $p=NS$) (8). No existió reducción de la recaída local en el brazo de QTRT.

- Los resultados más controvertidos se obtuvieron con el ESPAC-1, estudio ya citado anteriormente, que observó un beneficio con 5FU adyuvante tras la cirugía, pero en cambio la asociación de 5-FU/RT tras la cirugía parecía incluso perjudicial (supervivencia a 5 años / mediana: 5-FU/RT: 13% / 15,9 m vs no 5-FU/RT: 24 % / 17,9 m; HR=1,28; $p=0,05$). Se ha criticado de este estudio su complejo diseño y una radioterapia no adecuada (cuatro brazos, dos de ellos incluían QT-RT con dosis de 40 Gy en dos ciclos de 20 Gy).

Se ha publicado un metaanálisis (9) que incluyó todos los estudios aleatorizados mencionados, sin que se observasen diferencias significativas en supervivencia entre la administración de quimio-radioterapia adyuvante frente a observación (supervivencia a 5 años / mediana: 12% / 15,8 m vs 17% / 15,2 m; HR=1,09; $p=0,43$).

Existen asimismo estudios retrospectivos que sí sugieren una mayor supervivencia con QT/RT adyuvante, como el de la Clínica Mayo (10), el del grupo del Hospital Johns Hopkins (11) o una revisión retrospectiva de los datos del Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) (12), pero estos estudios adolecen de las limitaciones de los estudios retrospectivos.

En cuanto a qué quimioterapia asociar a la radioterapia adyuvante, en el estudio RTOG 9704 (13) se aleatorizaron 451 pacientes con AP reseado (R0/R1) a tratamiento adyuvante con 5FU→5FU/RT→5FU vs Gemcitabina→5FU/RT→Gemcitabina. El objetivo principal era la supervivencia y aunque se vio una tendencia hacia mejores resultados con gemcitabina, la diferencia no fue estadísticamente significativa (supervivencia a 5 años 18% vs 22%; p=0,08).

Un metaanálisis reciente publicado en 2013 que incluye 10 estudios y 9 ensayos clínicos con un total de 3033 pacientes, analiza los diferentes tratamientos adyuvantes en cáncer de páncreas reseable (5 FU vs Gemcitabina vs QT+RT vs QT+RT + 5FU ó Gemcitabina). Como resultados, se observa que la quimioterapia adyuvante con Gemcitabina o 5 FU reduce el riesgo de mortalidad 1/3 y existe un beneficio en supervivencia global si se compara con observación. El tratamiento con quimiorradioterapia presenta un discreto beneficio en supervivencia cuando se compara con Gemcitabina o 5 FU adyuvante y la quimiorradioterapia seguida de quimioterapia presenta menores supervivencias y es más tóxica, especialmente con Gemcitabina (14).

De los estudios anteriormente mencionados se puede concluir que si bien la quimioterapia adyuvante (con gemcitabina o con fluoropirimidinas) parece mejorar claramente la supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas reseado (R0/R1), en cambio no está claro que el añadirle radioterapia mejore sus resultados.

Sólo un estudio fase III correctamente diseñado que comparase quimioterapia adyuvante vs quimio-radioterapia adyuvante, podría contestar de forma clara esta cuestión.

Existe un estudio fase II aleatorizado ya publicado y un estudio fase III en marcha:

- Se ha publicado un estudio fase II aleatorizado (EORTC/FFCD/GERCOR) (15) que incluyó 90 pacientes con AP reseado y comparó quimio-radioterapia (Gem x 2 → RT/Gem) vs quimioterapia (Gemcitabina x 4) adyuvantes. El objetivo principal era evaluar la factibilidad del esquema de quimio-radioterapia y se observó una toxicidad aceptable del mismo. El estudio no estaba dimensionado para comparar la eficacia de ambos esquemas pero no se vieron diferencias en supervivencia (a 2 años: 50,6% vs 50,2% ; HR=0,98) ni en SLE (a 2 años: 26,5% vs 29%), aunque sí se vio una tendencia no significativa hacia menor recidiva local en el brazo de quimio-radioterapia (11% vs 24%; p=0,17).

- Está actualmente en marcha un estudio fase III EORTC/ RTOG 0848 que incluirá a 950 pacientes con adenocarcinoma de cabeza de páncreas reseado (R0/R1) y realizará una doble aleatorización, la primera a añadir erlotinib o no al tratamiento adyuvante con gemcitabina y la segunda a añadir o no fluoropirimidina/RT tras la quimioterapia adyuvante. El objetivo principal es la supervivencia.

Con los datos disponibles, actualmente no podemos considerar que en estos pacientes exista un único tratamiento de referencia. Tanto la quimio-radioterapia basada en fluoropirimidinas o gemcitabina, como la quimioterapia sola con gemcitabina, 5-FU o capecitabina, son opciones para el tratamiento adyuvante.

Aunque hasta la fecha no hay datos concluyentes, el grupo de pacientes que podrían beneficiarse más de añadir radioterapia a la quimioterapia adyuvante serían los que presentan tumores grandes, afectación ganglionar y especialmente aquellos con tumor residual o márgenes quirúrgicos afectos (R1).

Estudio	Tratamiento	Impacto del tratamiento adyuvante
GITSG	Observ vs 5Fu + RT	SG 11 vs 20 m
EORTC	Observ vs 5Fu + RT	SG 19 vs 24,5 m; p=0,208
ESPAC-1	5 Fu / Lv vs QT+RT vs QT+RT + 5Fu/ Lv vs Observ	QT vs Observ (20,1 vs 15,5 m; p=0,009) QT+RT vs Observ (15,9 vs 17,9 m; p=0,05)
RTOG 9704	5Fu + RT vs Gem + 5 Fu+ RT	SG 16,7 vs 18,8 m; p=0,047
CONKO- 001	Gemc vs Observ	SLP 13,4 vs 6,9 m SG 22,1 vs 20,2 m ; p=0,06
ESPAC-3	Gemc vs 5Fu vs Observ	No diferencias en SG entre Gem y 5Fu Mayor seguridad con Gemc
JASPAC-01	Gemc vs S1	SG 2 años 53% vs 70 %

Tabla 1: Estudios que evalúan el tratamiento adyuvante en cáncer de páncreas resecable

7.2 Tiempo y duración del tratamiento adyuvante

El momento exacto para comenzar el tratamiento adyuvante tras la resección quirúrgica no está claro. En otros tumores como el cáncer de colon se ha estudiado, viéndose que aquellos pacientes que comienzan el tratamiento adyuvante después de las 8 semanas de la cirugía, tienen peores SG, pero sorprendentemente sin existir diferencias en SLP. Por lo tanto esta discrepancia puede deberse a otros factores directamente relacionados con el cáncer.

Esto se ha estudiado también en cáncer de páncreas dentro del estudio ESPAC-3 (4) observándose que comenzar el tratamiento después de las 8 semanas tras la cirugía era

un importante factor de SG y SLP solamente en la cohorte de pacientes que no completaban los 6 ciclos de tratamiento adyuvante. Por lo tanto, parece que la finalización de todos los ciclos de quimioterapia adyuvante fue el más significativo factor pronóstico tras la resección en el adenocarcinoma de páncreas, en lugar de la fecha de iniciación del tratamiento adyuvante.

Aunque todavía no está claro el tiempo para retrasar la quimioterapia adyuvante, permitir a los pacientes recuperarse de la cirugía va a favorecer una mejor tolerancia y cumplimiento del tratamiento.

7.3 Personalización del tratamiento adyuvante

Sería deseable disponer de biomarcadores predictivos que nos ayudasen a personalizar el tratamiento complementario en estos pacientes.

- En este sentido existen estudios preclínicos que sugieren que la expresión por inmunohistoquímica (IHQ) de hENT1 en tumor (la proteína que introduce la gemcitabina en la célula tumoral) podría seleccionar tumores sensibles a gemcitabina (16). En enfermedad resecable se realizó un análisis del posible valor predictivo de beneficio con gemcitabina o con fluoropirimidina adyuvante en el estudio ya comentado ESPAC-3 que comparó ambos tratamientos, viéndose que en los pacientes con hENT-1 bajo (por IHQ) tenían peor entrada de gemcitabina en la célula tumoral, siendo la supervivencia mayor en el brazo con fluoropirimidina adyuvante, mientras que los pacientes con hENT-1 alto, era mejor la supervivencia en el brazo con gemcitabina (17). Aunque este hallazgo sugiere una posible utilidad de hENT-1 para escoger la opción más adecuada de quimioterapia adyuvante para cada paciente, sin embargo, no lo podemos considerar como una opción estándar pues este biomarcador debería ser adecuadamente estandarizado y validado antes de poder pasar a la práctica clínica diaria. Además, aunque en pequeños estudios retrospectivos se sugería que la baja expresión de hENT-1 también podría predecir resistencia a gemcitabina en la enfermedad metastásica (18), en un estudio fase III recientemente publicado (19) que comparó gemcitabina vs CO-101 (gemcitabina modificada que puede traspasar la membrana celular independientemente de hENT-1); el estudio no vio diferencias significativas en supervivencia ni en el global de los pacientes ni en el subgrupo con hENT-1 bajo. Se analizó como objetivo secundario el valor predictivo de eficacia de

gemcitabina del nivel de expresión de hENT-1 y no se vio valor predictivo, sembrando la duda sobre la utilidad real de este biomarcador en adenocarcinoma de páncreas.

7.4 Seguimiento del cáncer de páncreas

En la enfermedad resecable, las recomendaciones del seguimiento son controvertidas. El mayor riesgo de recaída se produce en los 10-12 primeros meses tras la cirugía, sin embargo no existen estudios que demuestren beneficio en la supervivencia con un seguimiento intensivo.

Las recomendaciones que proponen las guías clínicas (20) (21) son:

1. Examen físico y determinación de Ca 19.9 cada 3 meses los dos primeros años y cada 6 meses hasta completar los 5 años (categoría 2B).
2. TAC abdominal cada 6 meses durante 2-3 años y posteriormente anual hasta completar los 5 años (categoría 2B).

Bibliografía

1. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200-1210.
2. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Jan 17; 297 (3):267-77.
3. Neuhaus P, Riess H, Post S, Gellert K, Ridwelski K, Schramm H et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 26 (abstr 4504).2008.
4. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, et al. Adjuvant Chemotherapy with Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine following Pancreatic Cancer resection, a Randomized Controlled Trial. *JAMA*, September 8, 2010—Vol 304, No. 10.

5. Uesaka K, Fukutomi A, Boku N, et al. Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer (JASPAC-01 study). *J Clin Oncol* 30:(suppl 34; abstr 145); 2013.
6. Marianne Sinn, Torsten Liersch, et al. CONKO-005: Adjuvant therapy in R0 resect pancreatic cancer patients with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine for 24 weeks. A prospective randomized phase III study. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 4007).
7. Kalser HM, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120:899-903; 1985.
8. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant Radiotherapy and 5-Fluorouracil After Curative Resection of Cancer of the Pancreas and Periapillary Region: Phase III Trial of the EORTCGastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Ann Surg.* 1999 December; 230(6): 776
9. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *British J of Cancer.* 2005. 92: 1372-81.
10. Corsini. MM, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 26:3511-3516. 2008.
11. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large,prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol*, 20;26 (21):3503-10;2008.
12. Hazard L, Tward JD, Szabo A. Radiation therapy is associated with improved survival in patients with pancreatic adenocarcinoma: results of a study from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry data. *Cancer* 15;110(10):2191-201; 2007.
13. Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S.Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol.* 2011 May; 18(5):1319-26.
14. [Liao WC¹](#), [Chien KL](#), [Lin YL](#), [Wu MS](#), [Lin JT](#), [Wang HP](#), [Tu YK](#). Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and

- network meta-analysis. [Lancet Oncol](#). 2013 Oct; 14(11):1095-103. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70388-7. Epub 2013 Sep 12.
15. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 10; 28(29):4450-6.
 16. . Veltkamp SA, Beijnen JH, Schellens JH, et al. Prolonged versus standard gemcitabine infusion:translation of molecular pharmacology to new treatment strategy. *Oncologist*. 2008 Mar; 13(3):261-76.
 17. Greenhalf W, Ghaneh P, Neoptolemos JP, et al. Pancreatic cancer hENT1 expression and survival from gemcitabine in patients from the ESPAC-3 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Jan; 106(1):djt347
 18. Farrell JJ, Elsaleh H, Garcia M, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2009 Jan; 136(1):187-95.
 19. Poplin E, Wasan H, Rolfe L, et al. Randomized, multicenter, phase II study of CO-101 versus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: including a prospective evaluation of the role of hENT1 in gemcitabine or CO-101 sensitivity. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 10; 31(35):4453-61.
 20. Benavides M, Abad A, Ales I, Carrato A, Díaz Rubio E, Gallego J, García-Foncillas J, Grávalos C,Laquente B, Pericay C, Rivera F, Tabernero J, Aranda E. TTD consensus document on the diagnosis and management of exocrine pancreatic cancer.*Clin Transl Oncol*. 2014 Apr 12. DOI 10.1007/s12094-014-1177-7.
 21. NCCN guidelines for treatment of Pancreatic Adenocarcinoma 2015.

8. TRATAMIENTO RADIOTERÁPA ADENOCARCINOMA PANCREAS

Amalia Palacios Eito. Dra UGC Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

La aportación radioterápica al tratamiento del carcinoma de páncreas exocrino puede asociarse a distintos escenarios clínicos:

- Enfoque postoperatorio / adyuvante, tras cirugía presuntamente curativa.
- Tratamiento neoadyuvante ante tumores marginalmente (borderline) resecables.
- Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada, no metastásica, irresecable.
- Tratamiento paliativo / sintomático local.

8.1 Pacientes localmente avanzados – no metastasicos

Borderline / Resecables – Tratamiento Neoadyuvante.

De las distintas opciones estudiadas, no existe evidencia de la superioridad de una frente a otra. (Grado 2C) (NCCN).

1. RTQT con fluoropirimidinas (5fu-IC / Capecitabina)
2. RTQT con gemcitabina
3. QT de inducción (2-6 ciclos) seguido de RTQT (5fu-IC / Capecitabina)

Si obstrucción biliar, se recomienda la colocación de stent previo al inicio de la RT.

Cirugía diferida 4-8 semanas tras finalización de la RT.

Dadas las limitaciones del re-estadiaje tras el tratamiento neoadyuvante, se recomienda exploración quirúrgica en todos tras descartar enfermedad metastásica.

Irresecables – No metastásicos

Representan el 40% de los pacientes al diagnóstico. El tratamiento óptimo sigue siendo un tema controvertido y no existe un tratamiento estándar. La aportación de la RTQT frente a QT exclusiva en este grupo de pacientes, todavía no ha sido establecida.

Las opciones terapéuticas son:

1. QT de inducción, seguido de RTQT (5fu-IC / Capecitabina).
 2. RTQT con fluoropirimidinas (5fu-IC / Capecitabina).
 3. RTQT con gemcitabina.
- Por lo general se recomienda iniciar con QT más que con RTQT (Grado 2C). Con ello se pretende controlar aquellos pacientes con progresión rápida en hígado y peritoneo durante el tratamiento radioterápico.
 - En aquellos pacientes que no progresan se recomienda continuar tratamiento con RTQT, con 5Fu diario a dosis de radiosensibilización o capecitabina (Grado 2B).
 - Si dolor o síntomas obstructivos mal controlados se recomienda empezar con RTQT.
 - No se recomienda utilizar la gemcitabina como radiosensibilizador fuera de ensayo clínico (Grado 2B).

Valorar resecabilidad tras finalizar la RTQT.

Especificaciones radioterápicas – 45-54 Gy a 1.8-2.4 Gy/fracción. Con dosis superiores si factibles y si considerado clínicamente apropiado. O un esquema alternativo de 36 Gy a 2.4 Gy/fracción.

8.2 Tratamiento adyuvante (postoperatorio tras cirugía radical).

Tratamiento Adyuvante tras pancreatoduodenectomía o pancreatectomía distal.

Recomendación de RTQT exclusivamente ante cirugía R1.

Opciones:

1. RTQT con fluoropirimidinas (5fu-IC / Capecitabina), seguido de QT de mantenimiento (Fu o Gemcitabina).
2. QT 1 ciclo (Fu o Gemcitabina) seguido de RTQT con fluoropirimidinas (5fu-IC / Capecitabina), seguido de QT de mantenimiento (Fu o Gemcitabina).
3. QT adyuvante (Fu o Gemcitabina)
4. QT 2-6 ciclos (Fu o Gemcitabina) seguido de RTQT con fluoropirimidinas (5fu-IC / Capecitabina)

Especificaciones radioterápicas – 45-46 Gy a 1.8-2 Gy/fracción sobre lecho y ganglios regionales +- sobreimpresión de 5-9 Gy sobre lecho tumoral.

8.3 Radioterapia paliativa

1. Pacientes metastásicos con obstrucción, dolor o sangrado – 25-36 Gy a 2.4-5 Gy Fracción.
2. Ancianos no candidatos a terapia definitiva por comorbilidad.

Estas indicaciones están fundamentadas en los siguientes estudios.

8.4 Radioquimioterapia postoperatoria tras cirugía presuntamente curativa

(EI-II):

Se han analizado 2 comparaciones en adyuvancia:

- RTQT postoperatoria frente a observación (cirugía exclusiva)
- RTQT frente a QT exclusiva.

LA RTQT adyuvante frente a la observación: tras cirugía ha demostrado beneficio en supervivencia. In 1985, the Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) apreció que la mediana de supervivencia tras pancreatoduodenectomía podía duplicarse administrando RTQT postoperatoria.

Múltiples estudios y meta-análisis han valorado la aportación de la **RTQT frente a QT exclusiva:** En análisis globales, no estratificados, los principales estudios presentan resultados contradictorios, sesgos en la aleatorización, dosis de irradiación inadecuadas y/o técnicas obsoletas.

Por lo tanto el papel del tratamiento adyuvante, ya sea quimioterapia (QT) exclusiva o radioquimioterapia (RTQT) continúa siendo controvertido.

Resumen de ensayos fase III RTQT(5FU) postoperatoria disponibles:

1. Gastrointestinal Study Group (GITSG): Ensayo pequeño realizado en 1985 que compara cirugía sola con cirugía seguida de RTQT (NE2A).
 - o Detectan un beneficio significativo en supervivencia frente a cirugía sola con RTQT (5FU bolus + 40 Gy administrados en fracciones).
2. European Organization for the Research and Treatment of Cancer (**EORTC**): Un intento de la EORTC de reproducir los resultados del ensayo del GITSG no pudo confirmar un beneficio significativo de la RTQT adyuvante frente a resección solamente; (NE1A) sin embargo, en este ensayo se trataron pacientes con cáncer de páncreas y periampulares (con un pronóstico potencialmente mejor).
 - o En un análisis del subconjunto de pacientes con tumores primarios de páncreas se apreció una tendencia hacia mejor mediana de supervivencia y supervivencia global (SG) y a los 2 y 5 años con la terapia adyuvante en comparación con cirugía sola (17.1 meses, 37%, y 20%, vs. 12.6 meses, 23%, y 10%, respectivamente; $p = 0.09$).
3. En un análisis actualizado del European Study for Pancreatic Cancer (**ESPAC 1**) solo se examinó a los pacientes que se sometieron a una aleatorización estricta tras la resección del páncreas. Los pacientes fueron asignados a uno de cuatro grupos (observación, QT con 5FU en bolus, RTQT con bolo de 5FU o RTQT seguida de QT adicional) (NE1A).

- Con un diseño factorial de 2×2 y una mediana de seguimiento de 47 meses, se observó un beneficio en la mediana de supervivencia solo para los pacientes que recibieron QT postoperatoria con 5FU. Sin embargo, fue difícil interpretar estos resultados debido a la alta tasa de incumplimiento del protocolo y por la ausencia de un análisis independiente para cada uno de los cuatro grupos del diseño factorial 2×2 .
4. **El RTOG 9704** incluyó 451 pacientes con cáncer de páncreas resecados los cuales fueron asignados para recibir RTQT (5FU infusión) precedido de QT exclusiva, bien con 5FU o Gemcitabina.(NE1A). Los criterios de valoración primaria fueron la SG de todos los pacientes y la SG para los pacientes con tumores de cabeza de páncreas.
- En una actualización a los 5 años del RTOG-9704, se informó que los pacientes con tumores de cabeza de páncreas (n = 388) tuvieron una mediana de supervivencia y una SG a los 5 años de 20.5 meses, y 22% con gemcitabina, frente a 17.1 meses y 18% con 5-FU (Hazard Ratio [HR], 0.84; 95% Intervalo de Confianza [IC], 0.67–1.05; $P = .12$).
 - El análisis univariante no mostró diferencias en la SG; sin embargo, en el análisis multivariante, los pacientes del brazo de gemcitabina con tumores de cabeza de páncreas tuvieron una tendencia hacia una mejor SG ($p = 0.08$). La recaída a distancia permaneció como el sitio predominante de primer fracaso (78%).
5. Actualmente esta en curso el **RTOG 0848**, Fase III, que evalúa el impacto de la RTQT tras un esquema de gemcitabina con o sin erlotinib.

Metanálisis De Los Tratamientos Adyuvantes

Ante la dificultad de seleccionar el régimen adecuado a partir de los estudios previamente descritos, sus resultados en términos de supervivencia han sido analizados en 2 metanálisis: 1. Stocken, BMC del 2005 y 2. Lancet 2013.

Concluyeron que la QT con 5FU o gemcitabina es el tratamiento adyuvante óptimo para el adenocarcinoma de páncreas, y reduce la mortalidad tras la resección tumoral en aproximadamente una tercera parte. La RTQT sola tiene poco beneficio, y la RTQT más QT es menos efectiva en prolongar la supervivencia, y más tóxica que la QT exclusiva, especialmente con RTQT cuando se radiosensibiliza con gemcitabina.

Se aprecia mejoría significativa en supervivencia con RTQT frente a QT exclusiva en el subgrupo de pacientes R1. No así en los R0. (HR para muerte, 0.72; 95% CI, 0.47– 1.10) sobre los R0 (HR for death, 1.19; 95% CI, 0.95–1.49).

No se apreció ventaja en el subgrupo N+ tras cirugía radical.

Una supuesta razón de por qué la RTQT ofrece pocos beneficios en la SG en la globalidad de pacientes tras cirugía radical es por la diseminación tumoral sistémica precoz. Las metástasis a distancia se producen en aproximadamente el 60% de los pacientes a pesar de una resección aparentemente curativa, y es el principal determinante de la SG. La RTQT como tratamiento local disminuye la recidiva local pero no la metástasis a distancia y por lo tanto no tiene impacto en supervivencia. De hecho, en el ensayo de la RTOG 9704 se observó que la RTQT más QT consiguió una menor tasa de recidiva local (28%) que en estudios que utilizaron QT solamente, pero la tasa de metástasis a distancia (73%) permaneció igualmente elevada.

8.5 Tratamiento neoadyuvante

El cáncer de páncreas es un tumor de mal pronóstico. Hoy por hoy la única posibilidad de curación requiere resección con márgenes tumorales macroscópicos libres. Existe una sólida justificación para un planteamiento neoadyuvante, ya que un porcentaje importante de pacientes con cáncer de páncreas se diagnostican en fase localmente avanzada, sin metástasis a distancia, y la cirugía con resección microscópica incompleta es común.

Múltiples ensayos fase II, han analizado esquemas de neoadyuvancia. Un metanálisis de

ellos ha evidenciado que un tercio de los pacientes con tumores estadificados inicialmente como “no resecables” se convierten en resecables después de la terapia neoadyuvante, con una supervivencia comparable a los pacientes estadificados como resecables de entrada.

Por tanto, pacientes con tumores no resecables localmente deberían ser incluidos en protocolos de neoadyuvancia y posteriormente reevaluados para la resección.

No hay estudios comparativos de neoadyuvancia vs adyuvancia. Y dentro de la neoadyuvancia no hay ningún estudio comparativo de QT vs RTQT. Solo fases II.

Radioterapia en los esquemas de Neoadyuvancia:

En 104 de los 111 estudios descritos de neoadyuvancia (93.7%), los pacientes recibieron radioterapia neoadyuvante. Las dosis administradas estaban comprendidas entre 24 Gy - 63 Gy, aunque las dosis más utilizadas se encontraban entre 45 y 50.4 Gy. En 14 estudios se compararon diferentes dosis y esquemas de radiación. La mayoría de los pacientes recibieron 1.8 Gy/fracción (50/104 estudios), 2 Gy/fracción (15/ 104), o 3 Gy/fracción (10/104). En 13 estudios se aplicó radiación intraoperatoria (RIO), con dosis entre 10 y 30 Gy.

.

8.6 RTQT radical. Carcinomas localmente avanzados irresecables, estadio III (no metastasico).

Principales estudios

FFCD-SFRO / ECOG: Estudio fase III. 74 pacientes. Randomización entre gemcitabina sola o gemcitabina-RT seguido de gemcitabina. Estudio cerrado de forma precoz por déficit de reclutamiento.

- El criterio de valoración primario fue supervivencia, que fue de 9,2 meses (intervalo de confianza [IC], 95%, 7,9–11,4 meses) y de 11,1 meses (IC 95%, 7,6–15,5 meses) para la QT y la RTQT respectivamente ($p = 0,017$). La toxicidad de grados 4 y 5 fue mayor en el grupo de RTQT que en el grupo de QT (41 vs. 9%).

Dado el aumento de la toxicidad de la RTQT y la aparición precoz de enfermedad metastásica en un alto porcentaje de pacientes de cáncer de páncreas en estadio III, se buscó una estrategia para seleccionar pacientes con enfermedad localizada para administrarles RTQT. Es decir, pacientes que se mantienen sin diseminación a distancia tras un tratamiento sistémico inicial.

Así, en un análisis retrospectivo de 181 pacientes inscritos en los estudios prospectivos de fase II y III del GERCOR (NE3A), se apreció que el 29% de los pacientes tenían enfermedad metastásica después de tres meses de QT con gemcitabina. Para el 71% restante, la mediana de SG fue significativamente más larga para los pacientes que recibieron RTQT que para aquellos tratados con QT adicional (15,0 vs. 11,7 meses; $P = 0,0009$).

Considerados juntos, los estudios FFCD y GERCOR respaldan la QT con base en gemcitabina durante por lo menos tres meses, seguida de RTQT en ausencia de

enfermedad metastásica. Este enfoque todavía se debe validar en un ensayo prospectivo de fase III. Se plantea la estrategia de RTQT de consolidación tras un esquema de QT.

Comenzar con 2-6 ciclos de QT seguido de RTQT en pacientes irresecables con buen performance status sin diseminación a distancia. Esta secuencia se recomienda especialmente ante:

- Escasa probabilidad de que el paciente llegue a ser resecable (Ej atrapamiento completo de la AMS / celiaca).
- Sospecha de metástasis
- Sospecha de que el paciente no tolere la RTQT.

Con la QT inicial mejora el control sistémico de la enfermedad y detectar la progresión sistémica precoz en la historia natural de este tumor seleccionando los pacientes que se pueden beneficiarse de la RTQT posterior.

8.7 Límites de dosis sobre organos de riesgo

Estructura	Recomendaciones en tumor irresecable/preoperatorio^b	Recomendaciones en tumor resecable/adyuvancia^c
Riñón (derecho e izquierdo)	No más del 30% del volumen total puede recibir ≥ 18 Gy. Si sólo un riñón es funcional, no más del 10% del volumen puede recibir ≥ 18 Gy.	Si la función renal bilateral está conservada, no más del 50% del derecho y del 65% del izquierdo debería recibir >18 Gy. En planificación para IMRT, Dm bilateral debería ser ≤ 18 Gy. Si sólo hay un riñón, no más del 15% debería recibir ≥ 18 Gy y no más del 30% debería

		recibir ≥ 14 Gy.
Estómago, duodeno y yeyuno	Dmax ≤ 55 Gy; no más del 30% del volumen puede recibir entre 45 y 55 Gy	Dmax ≤ 55 Gy; <10% del volumen de cada órgano puede recibir entre 50–53.99 Gy. <15% del volumen de cada órgano puede recibir entre 45–49.99 Gy.
Hígado	Dm no puede superar 30 Gy.	Dm ≤ 25 Gy.
Médula Espinal	Dmax a un volumen de al menos 0.03 cc debe ser ≤ 45 Gy.	Dmax ≤ 45 Gy.

8.8 Definición de volúmenes de irradiación:

Esquema Preoperatorio

- GTV : Tumor primario y adenopatías patológicas > 10 mm.
- CTV:
 - GTV + margen de 2 cm (excluir cuerpo vertebral).
 - Asegurar la inclusión de:
 - Duodeno (1^a-3^a porción en □ tumores de cabeza pancreática),
 - Areas ganglionares pancreatoduodenales, pilóricos, tronco celiaco, arteria mesentérica superior, porta hepática, los grupos linfáticos pancreatoduodenales anterior y posterior, pilóricos. No incluir otras

áreas ganglionares no afectas. □

- PTV: CTV + 1 cm. □

Esquema Postoperatorio (RTOG 9704 y RTOG 0848)

No existe GTV. El CTV incluirá:

- Tronco celiaco + 1,5 cm en todas las direcciones. Asegurar la inclusión de los 1,0-1,5 cm proximales de la arteria celiaca y los 2,0-3,0 cm de la arteria mesentérica superior.
 - Área prevertebral desde T11-L2. Límites 2,5 a 3,0 cm hacia la derecha, 0,5-1,0 cm hacia la izquierda, 2,0 a 2,5 cm anteriormente, 0,2 cm posteriormente (no incluir el cuerpo vertebral).
 - Hepatoyeyunostomía/pancreaticoyeyunostomía + 0,5 cm en todas las direcciones (si se pueden identificar; puede ayudar a identificar el conducto hepático común o el conducto biliar común). No incluir todo el íleo hepático ni volúmenes amplios de yeyuno. Si se ha realizado una pancreatogastrectomía, no incluirla en el CTV.
 - Clips quirúrgicos + 0,5-1,0 cm en todas las direcciones.
 - El GTV preoperatorio debe estar incluido en el CTV (utilizar TAC prequirúrgico de referencia).
-
- PTV será el CTV + 0,5 cm en todas las direcciones.

En caso de realizar un boost, el CTV será el volumen correspondiente al GTV preoperatorio + 1,5-2,0 cm en todas las direcciones.

^b Adaptado de RTOG 0936 (3-D conformada, 1.8 para 50.5 Gy) y RTOG 1102 (IMRT, 2.2 para 55 Gy)

^c Adaptado de RTOG 0848 (3-D oIMRT)

ALGORITMOS DE MANEJO EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS

Juan Manuel Sánchez Hidalgo. FEA UGC Cirugía General y Ap. Digestivo. Unidad de Cirugía Oncológica y Pancreática. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

Esquema 1

Sospecha clínica de cáncer de páncreas o evidencia de dilatación ducto pancreático y/o estenosis biliar

ANGIOTAC pancreático (TC multicorte 3 mm con fase sin contraste, fase arterial, fase venosa y fase de parénquima pancreático, con reconstrucción multiplanar para estudio de relación de la masa con vasos mesentéricos, tronco celíaco y diagnóstico de depósitos metastásicos de 3 a 5 mm) y/o **RNM** como alternativa

Masa en páncreas

- No hay Enfermedad metastásica
 1. Valoración multidisciplinar comité de Tumores
 - EcoEndoscopia (EUS) de estadiaje y/o biopsia

- Test de función hepática
 - TC de tórax
 - Valorar resecabilidad (Esquema 2)
- Enfermedad Metastásica o invasión de arteria hepática propia o de tronco celíaco, o de eje venoso no reconstruible (No es Potencial candidato a Cirugía) (Ver esquema 3)
 1. Valoración multidisciplinar comité de tumores
 2. Biopsia de confirmación de la metástasis

No hay masa en páncreas

- Test de f(x) hepática

Ictericia

Colangitis: ATB iv + CPRE/CTH + CA 19.9

No colangitis: CA 19.9

No ictericia

CA 19.9

- TC tórax
- CRNM/CPRE
- EUS

Si los estudios son concluyentes con tumor del área periampular y no hay confirmación de metástasis, aplicar esquema 2. Si hay diagnóstico de metástasis actuar según esquema 3.

Esquema 2. Valoración de resecabilidad

Potencialmente resecables: (Plano graso claro del tumor con TC, AMS, AH, ausencia de metástasis y ausencia de distorsión del eje venoso esplenomesaraico)

Laparoscopia diagnóstico-estadiaje si alto riesgo de diseminación y valorar **esquema de neoadyuvancia (Esquema 10)**

- Niveles muy elevados de CA 19.9
- Tumores de gran tamaño o adenopatías de gran tamaño
- Excesiva pérdida de peso o dolor

Resección: (Ver esquema 5)

Resección pancreática (**Aplicación de esquema 6 postoperatorio**)

- Irresecable en la Cirugía (BIO). Aplicar esquema 3/9

- Ictericia: Doble derivación o gastroenteroanastomosis + stent biliar + alcoholización del plexo celíaco si dolor
- No ictericia: Gastroenteroanastomosis ± alcoholización del plexo

Border line resecables: (ausencia de metástasis, afectación del eje venoso potencialmente reconstruible, estrechamiento de AMS <180°, estrechamiento de AGD sin afectación de arteria hepática propia o TC)

Resección pancreática

Irresecable en la Cirugía (BIO) Aplicar esquema 3/9

- Ictericia: Doble derivación o gastroenteroanastomosis + stent biliar + alcoholización del plexo celíaco si dolor
- No ictericia: Gastroenteroanastomosis ± alcoholización del plexo

No resecables: Si no hay metástasis, se realizará Biopsia preoperatoria EUS/TC (esquema 9). Si hay metástasis aplicar esquema 3

- Cabeza: Afectación de AMS > 180°, Afectación de TC, Aorta o VCI
- Cuerpo Afectación de AMS o del TC >180 °
- Cola: Afectación de AMS o del TC >180 °
- Adenopatías fuera del campo qx

Esquema 3. Actitud ante pacientes potencialmente no quirúrgicos

- Valoración multidisciplinar comité de tumores
- Biopsia de confirmación de la metástasis (EUS/TC)
- Si hay ictericia es preferible colocar stent permanente

1. Buen performance status

▪ Combinación de QT:

- Esquema FOLFIRINOX
- Gemcitabina + Paclitaxel

- Gemcitabina + Capecitabina
- Gemcitabina + Erlotinib
- Gemcitabina + Oxaliplatino
- Dosis fija fraccionada de Gemcitabina, docetaxel, capecitabina (régimen GTX)
- Fluorpirimidinas + Oxaliplatino

2. Mal performance status

- 1ª línea de tratamiento: Gemcitabina 1000 mg/m² durante 30 minutos semanalmente durante 3 semanas cada 28 días o Dosis fija de Gemcibina 10 mg/m²/min o Capecitabina o infusión continua de 5 FU
- 2ª línea de tratamiento: Los pacientes tratados con gemcitabina pueden pasar a un esquema basado en fluoropirimidinas y viceversa. El estudio CONKO 003 demuestra un beneficio en la SPV añadiendo oxaliplatino a 5FU/leucovorin
- Mejor tratamiento de soporte: Prevenir o aliviar el sufrimiento y dar la mayor calidad de vida posible (Esquema 4)

Esquema 4. Mejor tratamiento de soporte: Prevenir o aliviar el sufrimiento y dar la mayor calidad de vida posible (Esquema 4)

- *Obstrucción biliar*: CPRE>CTH>Hepatico-yeyunostomía
- *Obstrucción al vaciamiento gástrico*:

1. *Buen performance status*: Gastroenteroanastomosis o sonda de alimentación nasoyeyunal

2. *Mal performance status*: sonda de alimentación nasoyeyunal +/- gastrostomía endoscópica/percutánea

- *Dolor abdominal grave asociado al tumor*:

1. Neurolysis celíaca (EUS, CT)

2. RT paliativa +/- QT paliativa si no se añadió inicialmente

- Enfermedad Tromboembólica:

1. HBPM>Sintrom

- Desnutrición severa, dolor, depresión:

1. Derivación a Cuidados Paliativos

- Insuficiencia Pancreática:

1. Pancreatina 10000 2/8 h

Esquema 5. Objetivos del tratamiento quirúrgico

1. Regionalización de tratamientos (> 15/20 resecciones pancreáticas/año)
2. Ya que un margen positivo está asociado con peor supervivencia, el objetivo primordial es conseguir R0
3. La consecución de un margen libre se basa en:
 - a. Disección cuidadosa perivascular
 - i. Movilización completa del eje esplenomesaraico venoso del uncinado y cabeza de páncreas para mejorar el campo quirúrgico
 - ii. Liberación de la cara anterior, posterior y lateral de la AMS maximiza la obtención de un margen radial adecuado
 - b. Necesidad de resección vascular
 - i. Venosa (Si posibilidad de invasión)
 - ii. Arterial: Casos seleccionados (Appleby)
 - c. Necesidad de extipación de órganos vecinos (especialmente en tumores de cuerpo y cola). La preservación de bazo no está indicada en cáncer de páncreas.
 - d. Las resecciones radicales se asocian a un mayor tiempo operatorio, mayor pérdida de sangre, mayor necesidad de transfusiones, mayor

estancia postoperatoria a expensas de un incremento no exagerado de la morbilidad

Esquema 6. Tratamiento adyuvante postoperatorio

Previo al tratamiento se realizará TC y niveles de CA 19.9

1. Identificación de metástasis previo al inicio del tratamiento: Aplicar esquema 3
2. Ausencia de neoadyuvancia previa

Seguimiento con TC y CA 19.9 cada 3-6 meses/ 2 años y luego anual. Si recurrencia ver esquema 7

a. En ausencia de recurrencia local o metástasis tras la cirugía

- i. Inclusión en ensayo clínico
- ii. Protocolo de quimiorradioterapia postoperatoria (Esquema 8)
 1. Régimen de gemcitabina sistémica
 2. Régimen de Fluorpirimidinas

- a. 5FU + leucovorin ó 5FU infusión continua antes o después de la radioterapia

- iii. Protocolo de Quimioterapia sólo

1. Gemcitabina sistémica
2. 5FU/Leucovorin
3. 5FU infusión continua
4. Capecitabina

3. Presencia de neoadyuvancia previa

- a. En ausencia de recurrencia local o metástasis tras la cirugía se valorará tratamiento quimioterápico adicional

Esquema 7. Diagnóstico de Recurrencia tras la resección en el seguimiento.

A ser posible, conseguir biopsia de la recurrencia

1. Recurrencia Local

- a. Inclusión en ensayo clínico
- b. Quimioradioterapia si previamente no ha sido sometido a ella

c. Quimioterapia sistémica alternativa

d. Mejor tratamiento paliativo y de soporte disponible (Esquema 4)

2. Metástasis a distancia con/sin recurrencia local

a. Más de 6 meses desde que culminó el tratamiento adyuvante

i. Inclusión en ensayo clínico

ii. Quimioterapia idéntica a la postoperatoria

iii. Quimioterapia sistémica alternativa

iv. Mejor tratamiento paliativo y de soporte disponible (Esquema 4)

b. Menos de 6 meses desde que culminó el tratamiento adyuvante

i. Inclusión en ensayo clínico

ii. Quimioterapia sistémica alternativa

iii. Mejor tratamiento paliativo y de soporte disponible (Esquema 4)

Esquema 8. Principios de la Radioterapia

1. Principios Generales

- a. Comité multidisciplinar
- b. Aplicación de RT en 5 escenarios clínicos (Ver esquema 2)
 - i.** Paciente resecable en el escenario de neoadyuvancia
 - ii.** Borderline resecables
 - iii.** Localmente avanzado/irresecable
 - iv.** Paciente resecado en el contexto de adyuvancia
 - v.** Paliativo
- c. Estadiaje adecuado (especialmente en el régimen de neoadyuvancia para facilitar la radiación del lecho tumoral (GTV) y su diseminación linfática > 1 cm)
 - i.** 3D TC
 - ii.** RNM pancreática
 - iii.** EUS
 - iv.** PET

2. Principios Específicos

- a. Si hay ictericia, ésta debe ser corregida antes de iniciar el tratamiento RT

b. Considerar laparoscopia de estadiaje

c. TC de simulación: Contraste oral e iv, multicorte.

d. En el escenario de paciente paliativo la RT se puede aplicar sólo sin QT

i. 25-36 Gy en fracciones de 2.4-5 Gy

e. En todos los demás escenarios clínicos, la RT se aplicará conjuntamente con QT y a ser posible incluidos dentro de ensayos clínicos

i. Si se va a aplicar en paciente potencialmente resecables, lo ideal sería incluir al paciente en ensayo clínico

ii. No existe un régimen ideal comparado con otros

iii. Posibles regímenes a aplicar

1. RT + régimen de fluorpirimidinas

2. RT + régimen de Gemcitabina

3. QT de inducción (2-6 ciclos) + RT y fluorpirimidinas o Gemcitabina

a. En aquellos pacientes donde existe alta sospecha de que no sean resecables como serían el cierre completo de los vasos mesentéricos

b. Alta sospecha de metástasis

c. Pacientes intolerantes de inicio a la QRT

iv. Lo ideal sería realizar la cirugía 4-8 semanas tras la QRT, ya que por encima de las 8 semanas, la fibrosis dificultaría mucho la cirugía en los regímenes de neoadyuvancia

1. 45-54 Gy en fracciones de 1.8-2.5 Gy (Dosis más altas si necesidad clínica)

2. 36 Gy en fracciones de 2.4 Gy

v. En régimen adyuvante:

1. 45-46 Gy en fracciones de 1.8-2 Gy en el lecho tumoral, territorio linfático, tratando de obviar las anastomosis. Se puede añadir una sobredosis de 5-9 Gy al lecho tumoral si es clínicamente apropiado.

Esquema 9. Actitud ante tumores localmente avanzados irresecables

Tomar Biopsia intraoperatoria si no se dispone de ella preoperatoriamente

1. Confirmación de adenocarcinoma

a.No hay ictericia

i. Mal performance status

1. Gemcitabina

2. Mejor trat paliativo/soporte disponible (Esquema 4)

ii. Buen performance status

1. Añadir radioterapia en casos seleccionados de tumores localmente avanzados y sin metástasis a distancia durante el transcurso de régimen quimioterápico basado en gemcitabina o 5 FU en infusión continua o Capecitabina o FOLFIRINOX

2. Quimioterapia

- a. Inclusión en ensayo clínico

- b. FOLFIRINOX

- c. Gemcitabina

- d. Gemcitabina+Paclitaxel

- e. Capecitabina

- f. Infusión continua de 5 FU

- b. Si hay ictericia

- i. colocar stent preferiblemente metálico y actuar como el paso previo

2. Cáncer no confirmado

- a.No hay ictericia

- i. Repetir biopsia

- b. Si hay ictericia

- i. colocar stent preferiblemente metálico y actuar como el paso previo

3. Diagnóstico histológico de otra estirpe tumoral. Actuar según histología

4. Tratamiento de rescate ante progresión con QT o QRT

a. Buen performance status

- i. Inclusión en ensayo clínico
- ii. Régimen de fluorpirimidinas en pacientes tratados previamente con gemcitabina y viceversa
- iii. Si el único sitio de progresión es local considerar QRT

b. Mal performance status

- i. Mejor tratamiento de soporte/paliativo disponible (esquema 4)

Esquema 10. Neoadyuvancia

- Potencialmente resecables: (Plano graso claro del tumor con TC, AMS, AH, ausencia de metástasis y ausencia de distorsión del eje venoso esplénomesaraico)

1. Laparoscopia diagnóstico-estadiaje si alto riesgo de diseminación

- Niveles muy elevados de CA 19.9
- Tumores de gran tamaño o adenopatías de gran tamaño
- Excesiva pérdida de peso o dolor

2. Régimen de QRT: la RT se aplicará conjuntamente con QT y a ser posible incluidos dentro de ensayos clínicos

vi. No existe un régimen ideal comparado con otros

vii. Posibles regímenes a aplicar

1. RT + régimen de fluorpirimidinas

2. RT + régimen de Gemcitabina

3. QT de inducción (2-6 ciclos) + RT y fluorpirimidinas o Gemcitabina

viii. Lo ideal sería realizar la cirugía 4-8 semanas tras la QRT, ya que por encima de las 8 semanas, la fibrosis dificultaría mucho la cirugía.

3. Laparoscopia post tratamiento neoadyuvante

- Borderline resecables

1. A ser posible esquema de QRT y en el contexto de ensayos clínicos
2. Pacientes con afectación vascular venosa de gran dificultad para la reconstrucción
3. Pacientes con afectación vascular arterial $> 180^\circ$.