



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

TRATAMIENTO MULTIMODAL DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Jordi Crespí Jiménez

Grado en Medicina

Facultad de Medicina

Año Académico 2021-22

TRATAMIENTO MULTIMODAL DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Jordi Crespí Jiménez

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Medicina

Universitat de les Illes Balears

Año Académico 2021-22

Palabras clave del trabajo:

Cáncer, páncreas, resecable

Nombre del Tutor / la Tutora del Trabajo: Mónica Guillot Morales

Nombre del Cotutor / la Cotutora (si procede)

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

| Autor/a | | Tutor/a | |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Sí | No | Sí | No |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

ÍNDICE:

| | |
|---------------------------------------|----|
| RESUMEN | 4 |
| SUMMARY IN | 4 |
| INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS | 6 |
| METODOLOGÍA | 9 |
| RESULTADOS | 16 |
| CONCLUSIONES | 41 |
| BIBLIOGRAFÍA | 43 |
| ANEJOS: | 47 |

RESUMEN

El Cáncer de Páncreas (CP) es uno de los cánceres más comunes y mortales de nuestra sociedad. Hoy en día tenemos un profundo conocimiento sobre el panorama molecular de estas neoplasias y esto ha permitido nuevas opciones terapéuticas. La resección quirúrgica se presenta como la única opción curativa a largo plazo, aun así, la recurrencia de la enfermedad sigue siendo frecuente.

En esta revisión se pretende recopilar la información más novedosa sobre la incidencia y factores de riesgo, patología, patogenia, diagnóstico y tratamiento del CP, centrándose en el adenocarcinoma pancreático, que representa el 90% de todos los CP, y más en concreto con el CP resecable y la enfermedad borderline.

Se demuestra respaldándose en distintos estudios, ensayos y artículos, además de en un registro de pacientes llevado a cabo en el Hospital Universitario Son Espases (HUSE), que los pacientes tanto con enfermedad resecable como borderline se benefician de un tratamiento neoyuvante basado en quimioterapia, ampliando así los pacientes resecables y mejorando la supervivencia global a largo plazo.

SUMMARY IN

Pancreatic Cancer (PC) is one of the most common and deadly cancers in our society. Today we have a deep understanding of the molecular panorama of these neoplasms and this has allowed new therapeutic options. Surgical resection is presented as the only long-term curative option, even so, recurrence of the disease is still frequent.

This review aims to compile the latest information on the incidence and risk factors, pathology, pathogenesis, diagnosis and treatment of PC, focusing on pancreatic adenocarcinoma, which represents 90% of all PCs, and more specifically with Resectable PC and borderline disease.

It is shown, supported by different studies, trials and articles, in addition to a patient registry carried out at the Son Espases University Hospital (HUSE), that patients with both resectable and borderline disease benefit from a neoadjuvant treatment based on chemotherapy, thus expanding the number of resectable patients and improving long-term overall survival.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El Cáncer de Páncreas (CP) ha aumentado su incidencia en España más de un 160% desde 1980 hasta 2005. Esta Figura (Figura 1) nos muestra la evolución año a año del número de muertes registradas por tumor maligno del páncreas en España desde el año 2006 hasta el 2019. Durante este periodo el número de muertes ha sufrido un aumento hasta llegar al año 2018 con la cifra de 7120 muertes, el año siguiente disminuyó la cifra hasta 5187. Después del año 2019, en 2020 la cifra volvió a aumentar hasta 7568, el máximo registrado, debido también al aumento en su detección (1,2,3)

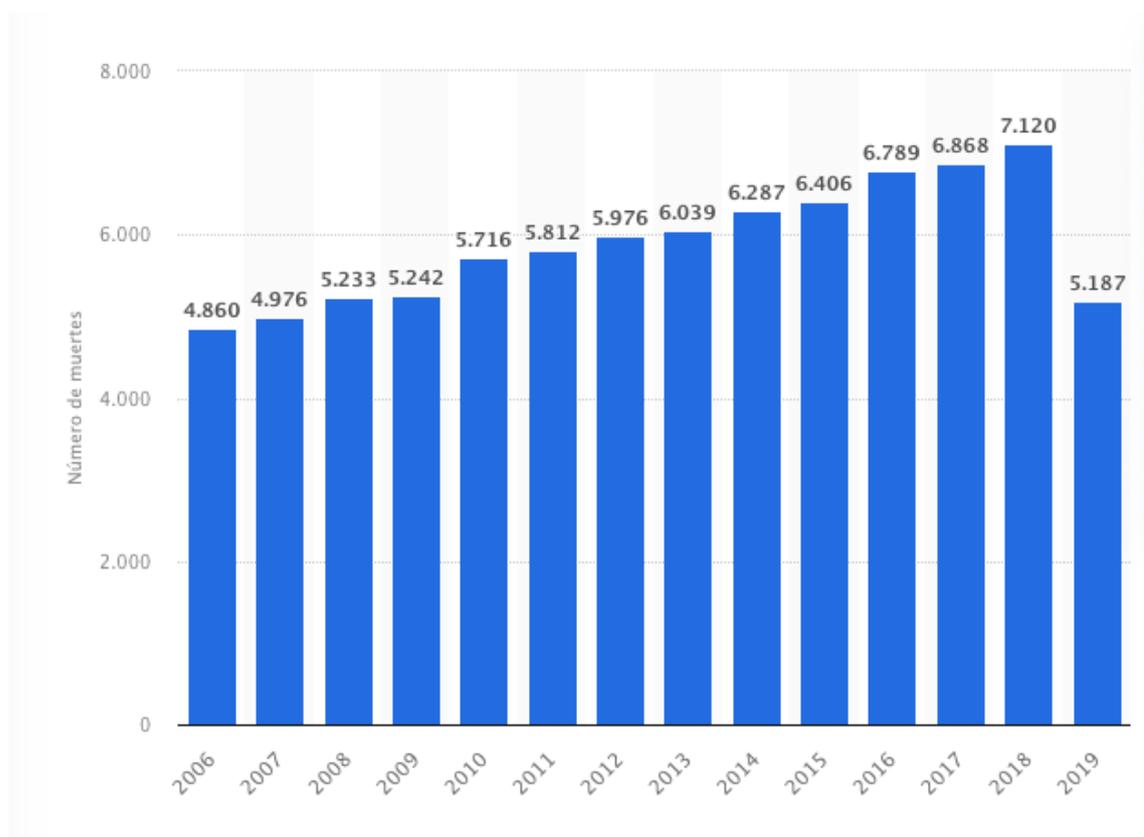


Figura 1. Número de muertes por Cáncer de Páncreas desde 2006 a 2019 (1).

El cáncer de páncreas se presenta de una forma muy agresiva, ya que no suele existir el diagnóstico precoz, y en cambio es muy frecuente la detección tardía debido a la poca presencia de síntomas específicos. Los principales factores de riesgo además del alcohol y el tabaco son la dieta, la predisposición genética, la obesidad, edad, género y la presencia de enfermedades como la diabetes mellitus o la pancreatitis crónica (1).

Su mal pronóstico ha generado un pesimismo tradicional. Sin embargo, en los últimos años ha surgido un renovado interés gracias al abordaje multidisciplinario que está dando como resultado una mejor evaluación de la extensión tumoral, estandarización de la técnica quirúrgica, protocolos adyuvantes oncológicos y, más recientemente, terapia neoadyuvante. Estos avances, junto con la reducción de la morbimortalidad quirúrgica, la aparición de citostáticos cada vez más eficaces y la implantación de la terapia sistemática multimodal en la mayoría de los pacientes, están consiguiendo por primera vez un aumento de la supervivencia a largo plazo en el cáncer de páncreas (3).

Desde las primeras descripciones del cáncer de páncreas, nuestro tratamiento quirúrgico y médico de esta enfermedad ha evolucionado de forma espectacular, convirtiendo lo que antes era una neoplasia rápidamente letal en una enfermedad más tratable. En esta revisión también se discutirá el progreso actual y los objetivos futuros para mejorar la prevención y la detección temprana, refinar nuestra comprensión molecular del cáncer de páncreas, identificar terapias sistémicas más efectivas y mejorar la calidad de vida y los resultados quirúrgicos (4).

El objetivo principal de este trabajo se basa en la revisión bibliográfica de la literatura más reciente sobre el tratamiento multimodal del cáncer de páncreas potencialmente quirúrgico. Qué enfoque se le da a cada paciente dependiendo de sus características y evolución, teniendo en cuenta las diferentes

presentaciones del CP operable (resecable, borderline), y las diferentes modalidades entre las que se optará.

Para valorar y comentar estos datos y su utilidad, se recogerán los datos de diferentes pacientes con cáncer de páncreas operados (resecable, borderline) y presentados al comité multidisciplinar del Hospital Universitario Son Espases que han recibido tratamiento multimodal (quimioterapia y/o radioterapia y cirugía). Se realizará un registro a partir del cual se evaluarán las diferentes características sociodemográficas y clínicas de los pacientes, cuál era su situación al inicio de la sintomatología y del diagnóstico, qué tipo de tratamiento se ha aplicado, como han recibido este tratamiento, si ha sido efectivo, como ha evolucionado la enfermedad, si ha recidivado o no, entre otros datos.

METODOLOGÍA

Se realiza la búsqueda de artículos en las bases de datos de PubMed, que corresponde a la base de datos MedLine (recoge artículos y revistas de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos) y Cochrane (base de datos de revisiones sistemáticas). Se ha utilizado el sistema PICO para realizar la búsqueda y el sistema de operadores booleanos.

Pregunta PICO:

(P) Paciente/Problema: Pacientes con Cáncer de Páncreas operable.

(I) Intervención: Tratamiento multimodal con neoadyuvancia en enfermedad resecable y borderline.

(C) Comparación: Tratamiento directamente quirúrgico.

(O) Outcomes/Resultados: ¿Mejora el curso de la enfermedad?

Los términos utilizados para la búsqueda de artículos han sido en idioma inglés y castellano. En el caso de las búsquedas en inglés, se incluyen las palabras “Cancer”, “Pancreas”, “Treatment”, “Multimodal” utilizando el operador booleano “and” como nexos. En castellano, se incluyen las palabras “Cáncer”, “Páncreas”, “Tratamiento”, “Multimodal”, utilizando el operador booleano “y”.

A fecha de 7 de marzo de 2022, la búsqueda en PubMed usando los términos MeSH “Cancer”, “Pancreas”, “Treatment”, “Multimodal” se obtuvieron un total de 1449 artículos. Una vez aplicados los criterios de selección y exclusión, se seleccionaron un total de 50 artículos, de los cuales se leyeron los abstracts de todos ellos y se escogieron 8 artículos para la revisión definitiva.

A partir del estudio de estos artículos, se obtuvo información también sacada de la bibliografía de dichos artículos.

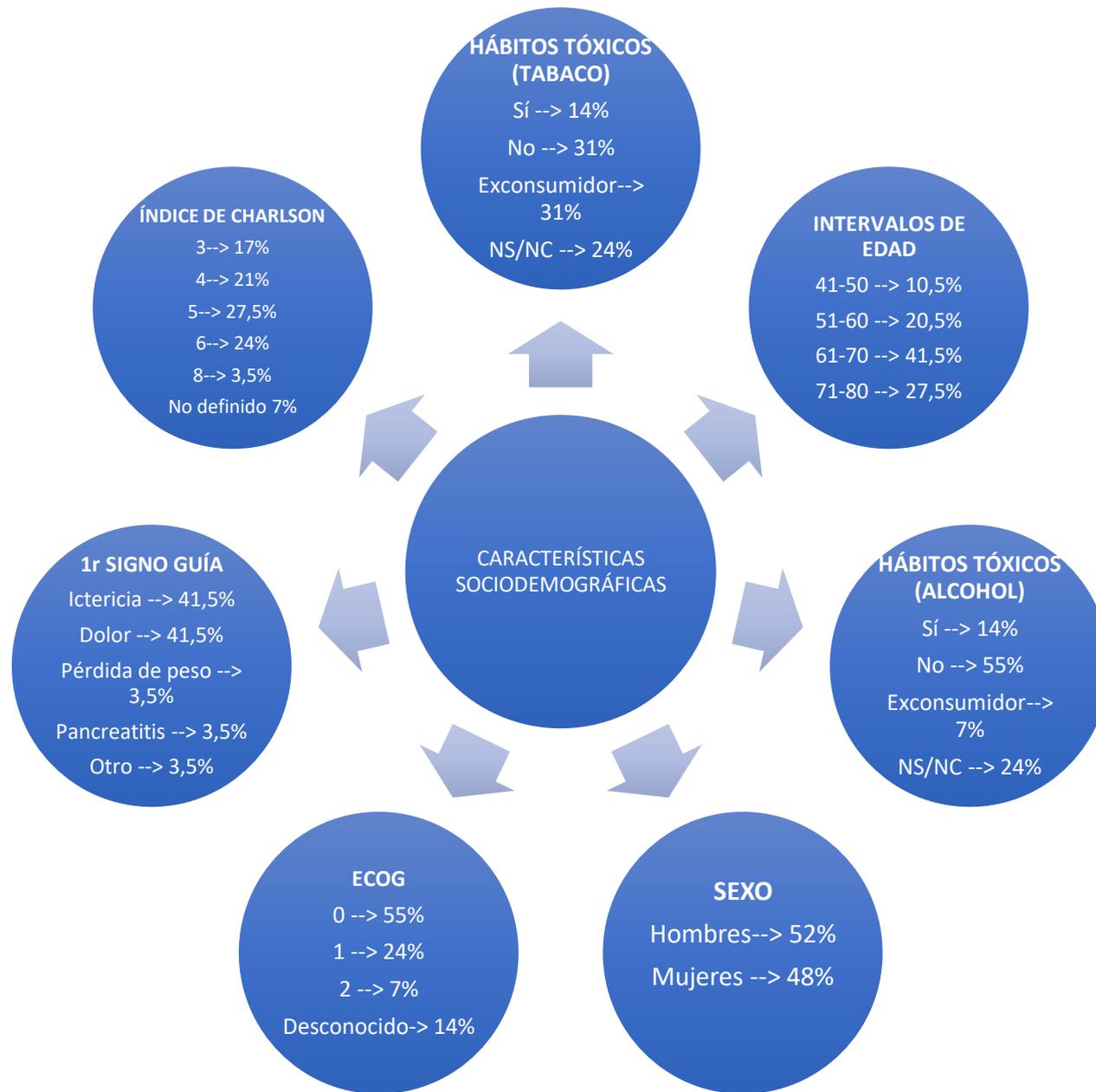
La búsqueda realizada en Cochrane con los términos “cáncer”, “páncreas” y “tratamiento” dio un total de 32 resultados. De estos ninguno fue seleccionado para la revisión por motivos de duplicidad respecto a otros artículos ya seleccionados en PubMed.

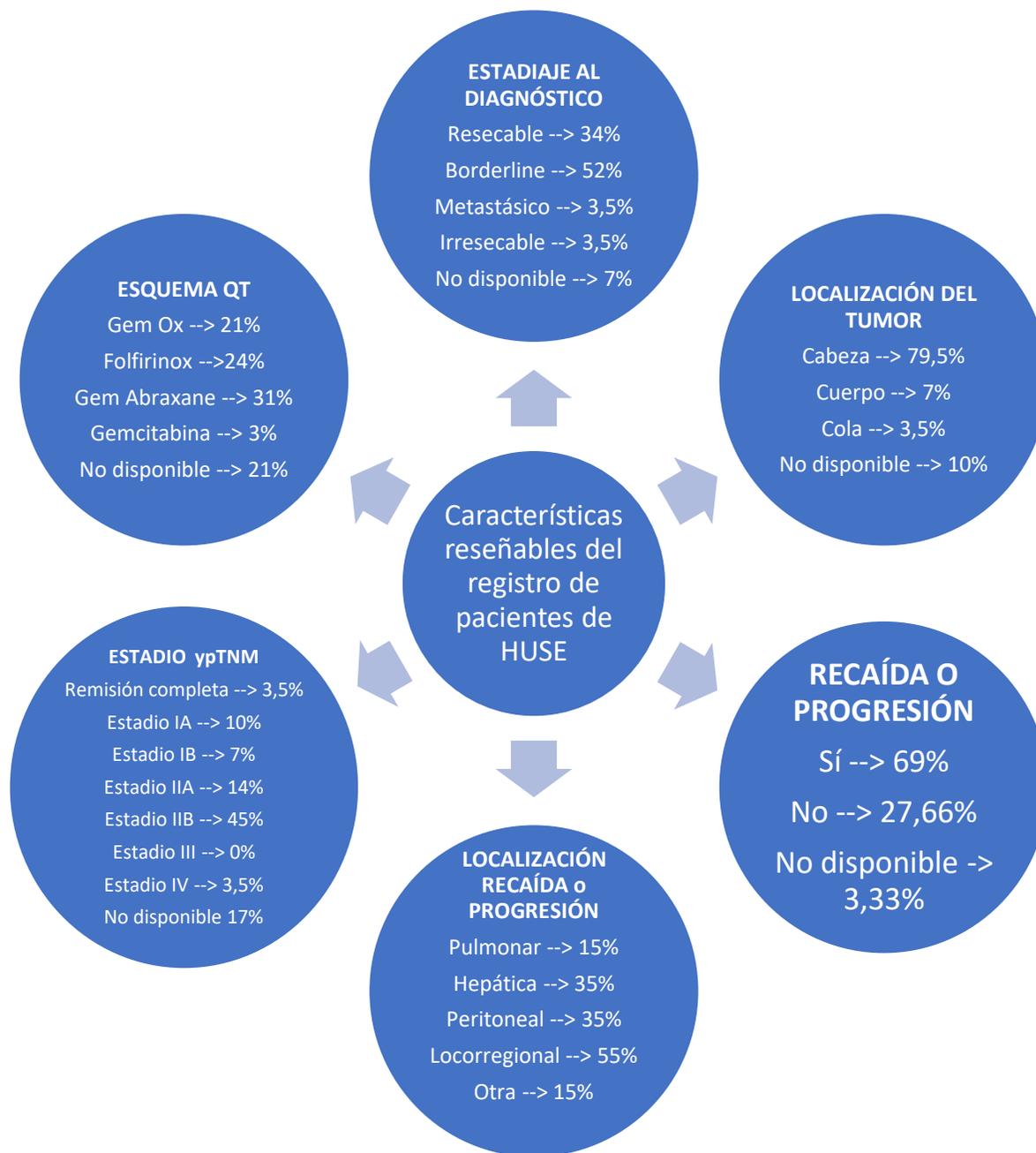
Por último, se revisaron diversos libros, revistas y artículos recomendados por la doctora Mónica Guillot, relacionados directamente con el cáncer de páncreas y su tratamiento, a los que se llegó de forma indirecta y han ayudado a conformar este TFG.

Los criterios de selección y exclusión utilizados fueron:

- Criterios de selección:
 - Estudios realizados en humanos.
 - Publicaciones en inglés y español.
 - Publicaciones realizadas desde 2010.
- Criterios de exclusión:
 - Estudios no realizados en humanos.
 - Publicaciones en idiomas diferentes al inglés o español.
 - Publicaciones realizadas antes del año 2010

Para complementar el trabajo, se ha realizado un registro de pacientes, con recogida de información, del HUSE. En las siguientes figuras se puede encontrar el resumen de los datos más importantes sobre los 29 pacientes evaluados.





Comentarios sobre las figuras:

Características sociodemográficas:

Como podemos observar, prácticamente no hay diferencias de sexo entre los pacientes evaluados (14 mujeres y 15 hombres), siendo el sexo masculino mínimamente superior.

Los dos signos guías más prominentes, primer signo o síntoma que hace que el paciente acuda al hospital, son el dolor epigástrico y la ictericia (41,5% cada uno), siendo la pancreatitis y la pérdida de peso muy poco comunes.

En cuanto a los hábitos tóxicos de los pacientes tanto de alcohol como de tabaco, podemos observar que la mayoría no los presentan o si los han presentado no es en la actualidad, quedando solo un 14% de fumadores y bebedores activos en el momento del diagnóstico.

La mayoría de los pacientes presentaba al diagnóstico un ECOG de 0 (55%). La escala ECOG (0-5) mide la calidad de vida del paciente oncológico, siendo 0 un estado asintomático, sin limitaciones para realizar un trabajo y actividades de la vida diaria, siendo 4 un estado con una limitación total y 5 exitus. La tabla del ECOG se encuentra en anejos.

Para evaluar la comorbilidad de los pacientes se ha utilizado el Índice de Charlson, el cual relaciona la morbilidad a largo plazo con la comorbilidad del paciente, los valores de 5 (27,5%) y 6 (24%), fueron los mayoritarios. La tabla del Índice de Charlson se encuentra en anejos.

Como veremos más adelante, la edad es un factor de riesgo no modificable del CP, y la mayoría de los pacientes presentarán esta patología entre la década de los 60 (61-70 --> 41,5%) y la de los 70 (71-80 --> 27,5%). La edad media de presentación de la enfermedad son 64,2 años. La mediana son 66 años.

Características reseñables del registro de pacientes de HUSE:

Al tratarse de una revisión sobre CP operable, es de esperar que la mayoría de los pacientes que se encuentran en el registro sean o resecables (34%) o borderline (52%), aunque también se han encontrado metastásico (3,5%) e irresecable (3,5%). Estos tumores se encuentran en su gran parte en la cabeza (79,5%).

Estos tumores se clasifican en diferentes estadios post-neoadyuvancia, entre nuestros pacientes, el estadio IIB es el mayoritario con un 45%, con mucha diferencia del segundo estadio más prominente, el estadio IIA, que representa un 14% del total.

Se han utilizado 4 esquemas de quimioterapia para tratar a los pacientes, el esquema más utilizado ha sido Gemcitabina + Abraxane con un 31%, seguidos de Folfirinox y Gemcitabina + Oxiplatino con un 24% y 21% respectivamente. El esquema menos utilizado ha sido la Gemcitabina sola con un 3%.

Según el registro, la mayoría de pacientes (69%), han sufrido una recaída/progresión, mientras el 27,66% de momento no la han sufrido (el 3,33% restante pertenece a pacientes que no se ha podido definir si han sufrido progresión o no). Estos datos concuerdan con la información recogida sobre el CP, el cual cuenta con una tasa de recaída muy alta, e incluso aquellos que de momento no han sufrido la progresión o recaída pueden sufrirla en el futuro.

De los pacientes cuya recaída sí ha sido confirmada, la mayoría se clasifican como recaídas locorregionales (55%), seguido de peritoneal (35%) y hepática (35%), y la minoritaria, pulmonar (15%). Un 15% se ha clasificado como "Otra", estas recaídas han resultado ser metástasis óseas.

Como vemos, la suma del total de la localización de la recaída es superior al 100%, esto es debido a que hay pacientes cuya recidiva se localiza en más de un sitio, por ejemplo, un paciente puede presentar recaída/progresión simultánea en peritoneo y pulmón.

RESULTADOS

INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer de páncreas se clasifica como una de las causas más altas de mortalidad por cáncer en España, posicionado en la tercera posición. Por otro lado, se coloca en la octava plaza como cáncer más común (5).

Factores como la edad, el consumo de tóxicos como el alcohol o el tabaco, el sobrepeso, diabetes mellitus (sobretudo aquella de nueva aparición), la pancreatitis, entre otros, se asocian a un ligero aumento de la incidencia del adenocarcinoma de páncreas.

El único factor de riesgo de alta prevalencia establecido es el cáncer familiar con alteraciones germinales patogénicas, que afectan al 10% de pacientes con cáncer de páncreas. Estas alteraciones germinales patogénicas son BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, CDKN2A, P53 y otras aún por conocer (6).

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES:

Tabaquismo

Los principales factores de riesgo adquiridos modificables para el cáncer de páncreas son el tabaquismo (riesgo relativo global 1,74) y, en menor medida, el humo de tabaco ambiental con múltiples estudios individuales y combinados que demuestran una asociación fuertemente positiva (7). El Pancreatic Cancer Cohort Consortium informó que el riesgo aumenta con la duración del tabaquismo (> 50 años OR: 2,13, IC del 95 %: 1,25-3,62) y con la cantidad de cigarrillos fumados (> 30 cigarrillos/d, OR: 1,75, IC95%: 1,27-2,42) (5).

Obesidad

El segundo factor de riesgo más modificable del cáncer de páncreas es la obesidad, la tumorigénesis se ve potenciada por el exceso de tejido adiposo, probablemente a través del mecanismo del metabolismo anormal de la glucosa. La tasa de muerte por cáncer de páncreas en pacientes obesos asocia un aumento de entre el 20-40 %.

Pancreatitis

La pancreatitis crónica representa aproximadamente el 5% de los cánceres de páncreas. La causa más común de pancreatitis crónica en Europa, es el consumo excesivo de alcohol. La vía causal no está clara, sin embargo, el consumo de alcohol por sí solo está relacionado con un mayor riesgo de cáncer de páncreas (7).

Alcoholismo

Múltiples estudios han investigado el impacto del consumo de alcohol en el desarrollo del cáncer de páncreas. Un análisis combinado de 14 estudios de cohortes con 2187 casos de cáncer de páncreas encontró un aumento del riesgo cuando los pacientes consumían > 30 g de alcohol al día (RR: 1,22, IC del 95 %: 1,03-1,45) (5).

Infecciones

También se ha informado que *Helicobacter pylori*, la hepatitis B y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana están relacionados con un aumento del riesgo relativo de cáncer de páncreas (7).

Factores dietéticos

Los factores dietéticos se han estudiado ampliamente y contribuyen al desarrollo del CP. La mantequilla, las grasas saturadas, la carne roja y los alimentos procesados están claramente relacionados con el cáncer de páncreas, además

de su contribución a la obesidad. Por el contrario, una ingesta elevada de frutas y folato podría reducir el riesgo de cáncer de páncreas (7).

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES:

Edad

Es extremadamente raro que los pacientes sean diagnosticados antes de los 30 años, y el 90 % de los pacientes recién diagnosticados tienen más de 55 años. Por tanto, la edad es un factor clave en la incidencia del cáncer de páncreas, que además varía entre países, en España el riesgo aumenta de manera pronunciada después de los 50 años de edad. En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes tienen entre 60 y 80 años de edad (5,8).

Sexo

Así como la edad, el sexo influye en la incidencia mundial, la cual es mayor en hombres que en mujeres (tasa estandarizada por edad de 5,5 en hombres en comparación con 4,0 en mujeres). Pese a ello, diferentes estudios han concluido que los factores reproductivos no están asociados con el cáncer de páncreas, apuntando hacia diferentes exposiciones ambientales o diferentes factores genéticos como explicación para el predominio masculino (5).

Etnicidad

Se ha informado que los afroamericanos tienen entre un 50 % y un 90 % más de riesgo de cáncer de páncreas que los caucásicos. Se ha sugerido que la mayor incidencia en los afroamericanos está asociada con una mayor exposición a otros factores de riesgo de cáncer de páncreas, como fumar, consumir alcohol, índice de masa corporal elevado y una mayor incidencia de diabetes (5). Además, los metaanálisis han demostrado asociaciones entre la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 y el cáncer de páncreas (7).

Grupo sanguíneo

Entre las personas con diabetes, aquellas con sangre tipo A, AB o B tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas (CP) que el grupo sanguíneo O. Hay evidencia de que el tipo de sangre A y la diabetes contribuyen al desarrollo de CP (9).

Microbiota intestinal

Se han realizado múltiples estudios que examinan el papel de la microbiota intestinal en el cáncer de páncreas. Una revisión sistemática realizada por *Memba et al.* demostró que niveles más bajos de *Neisseria elongate* y *Streptococcus mitis*, y niveles más altos de *Porphyromonas gingivalis* y *Granulicatella adiacens* están asociados con un mayor riesgo de cáncer de páncreas. Sin embargo, se necesitan más estudios para validar estos hallazgos y también para establecer si el tratamiento dirigido es una posibilidad terapéutica (5).

Antecedentes familiares y susceptibilidad genética.

Los pacientes con factores de riesgo familiares tienen nueve veces más riesgo de desarrollar cáncer de páncreas que aquellos sin antecedentes familiares, y este riesgo aumenta a treinta y dos veces más si tres o más familiares de primer grado han sido diagnosticados previamente.

Esto apunta hacia una fuerte susceptibilidad genética al cáncer de páncreas en un subgrupo de pacientes afectados. En el cáncer de páncreas familiar, el riesgo aumenta exponencialmente con el número de familiares de primer grado afectados y BRCA2 y PALB son las mutaciones implicadas con mayor frecuencia en esta cohorte (5).

Las mutaciones puntuales en K-RAS, CDKN2A (P16), TP53, SMAD4, BRCA2, BRCA1, STK11, PRSS1 y MMR24 son las más frecuentemente implicadas en CP (9).

Diabetes

En la diabetes tipo 1, los pacientes con dicha enfermedad desde hace más de 10 años tienen de 5 a 10 veces más probabilidades de desarrollar CP. Los diabéticos que han sido diagnosticados por más de 20 años tienen un mayor riesgo de desarrollar CP. Recientemente, un estudio identificó 2002 casos de CP durante el seguimiento de 7,5 millones de personas. Los diabéticos recién diagnosticados tienen en comparación casi siete veces más probabilidades de desarrollar CP que los pacientes sin diabetes. En estos pacientes con CP, los niveles de glucosa en sangre y de hemoglobina glicosilada (HbA1c) estaban significativamente elevados un mes antes del diagnóstico de diabetes. Por lo tanto, se cree que HbA1c es un biomarcador potencial para la predicción de CP (9).

PATOGENIA Y PATOGÉNESIS DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

El adenocarcinoma pancreático representa el 90% de todos los carcinomas pancreáticos.

Aproximadamente el 60%-70% de los adenocarcinomas pancreáticos surgen en la cabeza del páncreas y el resto se encuentra en el cuerpo (15%) y la cola (15%). En el momento del diagnóstico, la mayoría de los adenocarcinomas pancreáticos ya se han diseminado más allá del páncreas, son frecuentes las metástasis ganglionares (5).

Microscópicamente, estas neoplasias varían desde carcinomas formadores de conductos bien diferenciados (que pueden estar tan bien diferenciados que simulan glándulas no neoplásicas) hasta carcinomas pobremente diferenciados.

Los adenocarcinomas ductales típicamente provocan una reacción estromal intensa que se ha postulado que sirve como una barrera para la quimioterapia. Se han caracterizado varias variantes morfológicas del carcinoma ductal, incluidos el carcinoma coloide y el carcinoma medular. Es importante reconocer otras variantes del cáncer de páncreas, como el carcinoma adenoescamoso y los carcinomas indiferenciados con células gigantes similares a los osteoclastos, porque se asocian con un peor pronóstico. Por el contrario, los cánceres de páncreas de células acinares tienen un pronóstico ligeramente mejor. Las neoplasias quísticas representan el 10-15% de las lesiones quísticas de páncreas. Las lesiones mucinosas tienen potencial de progresión maligna y/o pueden albergar anomalías en el momento del diagnóstico. Las lesiones no mucinosas no tienen potencial maligno (7).

El adenocarcinoma de páncreas se desarrolla después de una serie de mutaciones escalonadas desde la mucosa normal hasta lesiones precursoras específicas y, en última instancia, malignidad invasiva. Los tres precursores mejor caracterizados de esta neoplasia maligna son la neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN), las neoplasias mucinosas papilares intraductales (IPMN) y las neoplasias quísticas mucinosas (MCN). Cada uno de estos tiene características clínicas, patológicas y moleculares únicas (5).

PanIN

La neoplasia intraepitelial pancreática es una lesión microscópica no invasiva que ocurre en los conductos pancreáticos pequeños (generalmente menos de 0,5 cm). PanIN puede tener un papel en el desarrollo de pancreatitis localizada, donde la lesión epitelial resultante y los ciclos de reparación pueden propagar aún más el proceso neoplásico.

Un modelo de microsimulación reciente, utilizando la clasificación PanIN original, ha estimado una probabilidad general del 1,5 % para los hombres y del 1,3 %

para las mujeres de progresar de PanIN 1 a adenocarcinoma pancreático detectable a lo largo de su vida. También se estimó que se necesitarán 11,3 años para los hombres y 12,3 años para las mujeres para transformarse de PanIN 3 a adenocarcinoma pancreático. Esto representa una posible ventana para la detección, antes del desarrollo de una neoplasia maligna invasiva (5).

La célula original que da lugar a CP es controvertida ya que algunas células acinares pueden experimentar metaplasia acinar a ductal (ADM) en condiciones de estrés. Las mutaciones de KRAS hacen que las células ductales pancreáticas, así como estas células ADM, permanezcan ductales, regulan al alza la señalización de EGFR y progresan a PanIN1. La evolución a PanIN2 necesita mutaciones adicionales en genes supresores de tumores como CDKN2A. La inactivación de otros genes supresores como SMAD4, BRCA2, TP53, etc. se produce en PanIN3 o displasia de alto grado, considerada como carcinoma in situ (6).

IPMN

Las IPMN también son reconocidas como lesiones precursoras del cáncer de páncreas. Representan un amplio grupo de patologías, clasificándose principalmente como derivadas del conducto pancreático principal o de una de las ramas laterales. Esta distinción es importante ya que el riesgo de malignidad es significativamente diferente. Por ejemplo, varios estudios encontraron células malignas, incluido el carcinoma in situ, presentes en una media del 70 % de las IPMN del conducto principal resecadas en comparación con una media del 25 % de las lesiones de las ramas laterales que se extirparon (5).

MCN

Las neoplasias de quistes mucinosos también representan lesiones premalignas del páncreas. Representan el 25% de los quistes pancreáticos sometidos a

resección y son significativamente más frecuentes en mujeres. Un estudio retrospectivo de 163 pacientes sometidos a resección pancreática encontró malignidad en el 17,5% de las lesiones extirpadas (5).

Dado que el 1% de las tomografías computarizadas (TC) abdominales identificarán una lesión quística del páncreas, es imperativo que existan pautas claras para garantizar el manejo adecuado de estas anomalías potencialmente premalignas. Recientemente se han publicado documentos de consenso europeos (10) e internacionales (11) que son un importante punto de referencia para los clínicos que tratan estas lesiones. Sin embargo, faltan estudios poblacionales de alta calidad que investiguen todas las lesiones premalignas del páncreas y se necesita trabajo futuro para mejorar nuestra comprensión de la etiología, las tendencias en la incidencia y los factores que afectan la progresión a la malignidad. Esto es particularmente urgente dado el aumento conocido en la incidencia de cáncer de páncreas, y que un diagnóstico de PanIN y/o quistes pancreáticos representa una oportunidad potencial para la intervención y el manejo del paciente para minimizar este riesgo de progresión. Por otro lado, esto debe equilibrarse con una mejor comprensión de qué pacientes podrían considerarse de bajo riesgo, lo que podría brindar tranquilidad tanto al paciente como minimizar la carga innecesaria en los sistemas de atención médica (5).

DIAGNÓSTICO

No hay síntomas cardinales para el cáncer de páncreas, y no hay pruebas de detección para la detección temprana en la población general. Los síntomas se superponen con otras enfermedades benignas y malignas. Se ha realizado un trabajo considerable en el entorno de atención primaria para identificar los síntomas asociados con un riesgo por encima de este umbral, con una calculadora de riesgo en línea ahora disponible (<https://qcancer.org>) (12,13).

Si bien se ha identificado una población de alto riesgo para el cribado, las mejores modalidades de diagnóstico por imagen y las lesiones a las que se debe apuntar no están tan bien definidas. Se ha demostrado que la resonancia magnética nuclear (RMN) mejorada con secretina y la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) tienen una concordancia de buena a excelente con los hallazgos de la ecografía endoscópica cuando se utilizan como una modalidad de detección única y evitan el riesgo de radiación ionizante. Sin embargo, la ecografía endoscópica (EUS) tiene una mayor sensibilidad para identificar lesiones pancreáticas sólidas, menores de 2 cm, en comparación con la TC y la RM. La EUS también puede identificar características preocupantes en los quistes pancreáticos y se puede combinar con una citología por aspiración con aguja fina para ayudar a caracterizar mejor estas lesiones. Históricamente, se pensaba que la neoplasia intraepitelial pancreática no podía identificarse de forma fiable en las imágenes. Sin embargo, hay evidencia emergente de que puede estar asociada con atrofia lobulocéntrica que produce apariencias similares a la pancreatitis crónica en la EUS. En la población de alto riesgo descrita por el grupo International Cancer of the Pancreas Screening Consortium, el consenso fue que una combinación de EUS y RM/CPMR son las modalidades de imagen recomendadas para la detección en estos individuos (5).

Según la Guía clínica de la SEOM para el cáncer de páncreas y vías biliares, una tomografía computarizada orientada puede mostrar una masa pancreática en la mayoría de los casos. Cuando el tumor es isodenso con el estroma, se necesita una resonancia magnética. Más del 50% del diagnóstico de patología de CP se realiza a partir de una aspiración con aguja fina (FNA), citología del tumor primario, sin características tisulares arquitectónicas, en cáncer con estroma denso. La precisión diagnóstica podría mejorarse mediante una biopsia con aguja Tru-cut obtenida de una metástasis hepática, en la cirugía del tumor primario o mediante una biopsia transduodenal suficientemente gruesa (6).

Pese a que no se recomiendan las pruebas de detección basadas en la población general, se han establecido varias campañas de concienciación para resaltar los síntomas a menudo vagos del cáncer de páncreas y alentar a las personas a buscar atención médica temprana. Un estudio destacó que muchas personas a las que finalmente se les diagnosticó cáncer de páncreas se tranquilizaron falsamente por la naturaleza intermitente de sus síntomas durante los meses anteriores. La rareza relativa del cáncer de páncreas también significa que muchos médicos de atención primaria solo verán un caso cada pocos años en promedio. Por lo tanto, es imperativo mantener la conciencia entre estos profesionales para que aquellos con síntomas relevantes sean investigados de manera oportuna y adecuada (5).

El diagnóstico de cáncer de páncreas requiere imágenes transversales, preferiblemente utilizando una tomografía computarizada (TC) de protocolo de páncreas. Las imágenes se realizan tomando cortes axiales finos a través del páncreas en fases sin contraste, arterial y venosa. Sobre la base de estas guías, los síntomas en pacientes ≥ 60 años de edad que indican la necesidad de una TC urgente (dentro de dos semanas) del abdomen son pérdida de peso combinada con cualquiera de: dolor de espalda o abdominal superior, diarrea (en particular esteatorrea), estreñimiento, dispepsia, náuseas y vómitos, y diabetes de nueva aparición. Esta no debe retrasarse por la espera de imágenes u otros resultados. La derivación urgente (dentro de una semana) a un especialista vinculado con un equipo multidisciplinario está indicada cuando las imágenes muestran una masa pancreática o hay una dilatación inexplicable del conducto pancreático y/o biliar. Se utilizan imágenes pancreáticas dedicadas para determinar la resecabilidad sobre la base de la relación entre la masa y las principales estructuras vasculares. La ultrasonografía endoscópica se usa cada vez más para obtener un diagnóstico de tejido después de imágenes pancreáticas dedicadas (12).

ESTADIAJE

Al combinar las categorías asignadas con el sistema de estadificación TNM, los médicos pueden usar los siguientes estadios numéricos para describir la progresión del cáncer de páncreas (14).

- Estadio 0: Se encuentran células anormales en el revestimiento del páncreas. Las células pueden volverse cancerosas y hacer metástasis en el tejido normal cercano.
 - El estadio 0 también se denomina carcinoma in situ (Tis, N0, M0).

- Estadio I: El cáncer solo se encuentra en el páncreas. El estadio I se divide en los siguientes estadios según el tamaño del tumor:
 - Estadio IA: el tumor mide 2 centímetros o menos (T1, N0, M0).
 - Estadio IB: el tumor mide más de 2 centímetros (T2, N0, M0).

- Estadio II: Es posible que el cáncer haya hecho metástasis en tejidos y órganos cercanos o en ganglios linfáticos cerca del páncreas. El estadio II se divide en los siguientes estadios según el lugar al que se ha propagado el cáncer:
 - Estadio IIA: el cáncer se diseminó a los tejidos y órganos cercanos, pero no a los ganglios linfáticos cercanos, los vasos sanguíneos y los nervios principales o sitios distantes (T3, N0, M0).
 - Estadio IIB: el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos y es posible que también se haya propagado a los tejidos y órganos cercanos; sin embargo, no se ha propagado a sitios distantes ni a los principales vasos sanguíneos o nervios (T1, T2 o T3; N1, M0).

- Estadio III: El cáncer se ha propagado a los principales vasos sanguíneos cerca del páncreas y es posible que se haya propagado a los ganglios linfáticos cercanos. Sin embargo, no se ha propagado a sitios distantes (T4, Cualquier N, M0).
- Estadio IV: El cáncer puede ser de cualquier tamaño y haberse propagado a órganos distantes, como el hígado, los pulmones y la cavidad peritoneal. También puede haberse propagado a los ganglios linfáticos o a los órganos y tejidos cercanos al páncreas (Cualquier T, Cualquier N, M1) (14).

Aproximadamente el 20 % de los pacientes presenta enfermedad limitada al páncreas y potencialmente resecable (estadio I–II), mientras que aproximadamente el 50 % presenta enfermedad metastásica (estadio IV). El 30% restante presenta enfermedad que interactúa con principales estructuras vasculares, haciéndolo ya sea en el límite de la resección o localmente avanzado (estadio III). En el apartado de tratamiento, más adelante, se explicarán las principales diferencias entre las dos entidades que más nos interesan en esta revisión como son la enfermedad resecable, y la enfermedad en el límite de la resección o borderline, además de las opciones terapéuticas a tener en cuenta.

Las metástasis son más comunes en los ganglios linfáticos fuera de las estaciones de linfadenectomía estándar, el peritoneo, el hígado y los pulmones, y pueden identificarse mediante TC. La resonancia magnética es más precisa para caracterizar las lesiones hepáticas indeterminadas. La tomografía por emisión de positrones (PET/TC) se está utilizando cada vez más, se utiliza para determinar la estadificación y puede cambiar el plan de tratamiento hasta en el 20% de los pacientes. El uso de PET/TC en este entorno varía entre instituciones y actualmente no se considera atención estándar para todos los casos. Las

lesiones extrapancreáticas indeterminadas se identifican comúnmente mediante imágenes de estadificación y puede no estar claro si representan una enfermedad metastásica, una segunda neoplasia primaria o una lesión benigna no relacionada. Estas lesiones pueden investigarse más a fondo con aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico, laparoscopia de estadificación o imágenes de intervalo corto. El CA 19-9 sérico debe medirse de forma rutinaria como marcador tumoral una vez que se ha realizado un diagnóstico probable o definitivo, teniendo en cuenta que también puede estar elevado en el contexto de obstrucción biliar o colangitis. El CA 19-9 no debe usarse como prueba de detección o como prueba para pacientes sin diagnóstico de cáncer, ya que su función es la estadificación de la enfermedad, el seguimiento de la respuesta a la terapia y la realización de vigilancia posterior al tratamiento para detectar y diagnosticar la recurrencia. Actualmente, los marcadores tumorales no se utilizan como umbral para acceder a tratamientos específicos, aunque la respuesta de un biomarcador a la terapia sistémica es un buen indicador de pronóstico (12).

TRATAMIENTO

Antes de profundizar en las medidas terapéuticas del CP, se procederá a aclarar los diferentes estadios que definen la modalidad más óptima de tratamiento.

Sin duda, el término más discutido y debatido en la cirugía pancreática en la actualidad es el de “borderline resectable” o de “dudosa resecabilidad”. Este concepto define un subgrupo de pacientes con cáncer de páncreas localizado que tienen un alto riesgo de fracaso terapéutico cuando se utiliza la cirugía como modalidad terapéutica inicial. Por tanto, la quimioterapia o radioterapia sistémica preoperatoria ayuda a realizar una resección R0 (entendida como resección quirúrgica en la que no se encuentra tumor macro o microscópico dentro de un rango seguro de al menos 1 cm del corte). Además, en esta situación, la terapia adyuvante neoplásica puede seleccionar a los pacientes que más se

beneficiarían de la cirugía y evitar la resección quirúrgica total en circunstancias desfavorables a medida que avanza la enfermedad y biológicamente desfavorables ("borderline resecable" Imagen 1, Figura 2). El concepto de cáncer de páncreas resecable se define como aquel tumor que no toca el eje mesentérico o las estructuras arteriales regionales ("resecable", Imagen 2, Figura 2). El cáncer de páncreas localmente avanzado se define como aquel que involucra venas y/o arterias más allá de lo que se considera el "límite resecable" ("localmente avanzado", Imagen 3, Figura 2) (15).

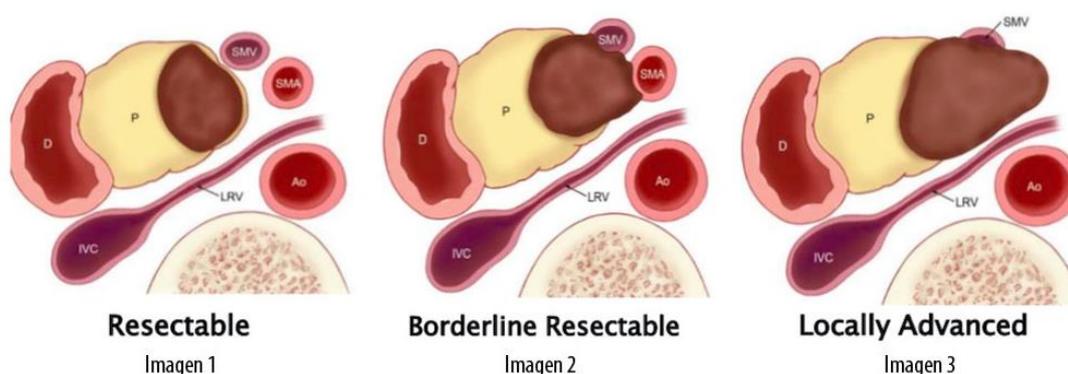


Figura 2. Diferencias entre CP resecable, borderline, y localmente avanzado (15).

Para tratar de estandarizar el concepto de enfermedad borderline, se presentan dos definiciones, ambas las más aceptadas a día de hoy y que se basan en la anatomía definida por el TAC multicorte y trifásico. Estas son la del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) más reciente y la colaborativa integrada en el Alliance Trial A021101 (compuesta por la SWOG (Southwest Oncology Group), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) y Alliance for Clinical Trials in Oncology).

La última clasificación de NCCN define el cáncer de páncreas "borderline resecable" como aquel tumor:

- Con respecto al eje mesentérico-portal (EVMP): a) contacta con él en un ángulo $> 180^\circ$ sin infiltración ni irregularidad de la pared, b) contacta con él e infiltra a través de él en un ángulo $< 180^\circ$ o, c) bloqueo sanguíneo (trombosa). En todos los casos, se requiere un segmento EVMP sano arriba y abajo para permitir la resección mediante anastomosis primaria o mediante la introducción de injerto o prótesis autóloga.
- Contacto del tumor en algún punto de la vena cava inferior.
- Para el eje arterial se debe considerar tumor borderline resecable cuando a) el tumor contacta con la arteria hepática común, pero sin llegar a la bifurcación de la arteria hepática propia ni al tronco celíaco y b) cuando contacta con la arteria mesentérica superior en un ángulo inferior a 180° .
- Para los tumores pertenecientes al cuerpo pancreático, se considerará “borderline resectable” cuando existe contacto con el tronco celíaco en un ángulo inferior a 180° o bien si el contacto es de $<180^\circ$ con aorta y arteria gastroduodenal libres e intactas.

La clasificación del Alliance Trial A021101, establece el concepto de cáncer de páncreas “borderline resectable” de una manera más sencilla y establece cuatro conceptos básicos para definir el CP borderline:

- 1.- Cuando la relación entre el tumor y el eje mesentérico-portal es superior a 180° de la circunferencia total de la pared venosa.
- 2.- Obstrucción de un segmento corto de vena dentro del EVMP con un segmento proximal y otro distal sano disponibles, haciendo posible realizar una reconstrucción quirúrgica.

3.- Contacto de un segmento corto de la arteria hepática, siempre que exista un fragmento proximal y otro distal (ambos sanos) disponibles que hagan posible realizar una reconstrucción quirúrgica.

4.- Contacto con la arteria mesentérica superior o el tronco celíaco siempre que sean de menos del 180° del total de su circunferencia (14).

Una vez explicada la diferencia entre enfermedad resecable y enfermedad borderline se puede empezar a definir el tratamiento:

Tratamiento Enfermedad Resecable

Tratamiento Quirúrgico

El 20% de los pacientes tienen enfermedad resecable según la TCMD (TC Multidetector). La decisión a seguir en cuanto al tratamiento debe individualizarse a cada paciente y tomarse solo después de la evaluación en un equipo multidisciplinario dedicado o comité hospitalario. En el caso de optar por una resección quirúrgica, esta debe realizarse en Centros de alto volumen (recomendado > 20 procedimientos pancreáticos/año), ya que las resecciones pancreáticas en instituciones especializadas tienen tasas de mortalidad por debajo del 5%, además de poder aumentar las oportunidades de participación en ensayos clínicos. A pesar de las resecciones oncológicas adecuadas, entre el 76% y el 82% de los pacientes tienen márgenes positivos (R1) si las muestras patológicas se evalúan con análisis patológicos estandarizados. La tasa de recurrencia a los 2 años ocurre en 70 a 80% de los pacientes (recurrencias locales o a distancia) (6).

La resección quirúrgica es actualmente el único medio para lograr la supervivencia a largo plazo en pacientes con CP. El uso cada vez mayor de terapias neoadyuvantes y los avances en las técnicas quirúrgicas han ampliado el grupo de pacientes elegibles para la resección quirúrgica. Los objetivos de la

atención de los pacientes con CP resecable están aumentando la probabilidad de resección con margen negativo (R0), la disminución de la morbilidad y la mortalidad del procedimiento, la prevención de la diseminación metastásica y la mejora de la calidad de vida del paciente (16).

Aunque las tasas de mortalidad por pancreatectomía han disminuido significativamente y están por debajo del 2% en numerosos centros de alto volumen en todo el mundo, la morbilidad sigue siendo elevada y esta afecta la posterior administración de terapia adyuvante hasta en el 40% de los pacientes. El uso de la resección pancreática mínimamente invasiva se ha expandido en la última década. En todos los casos, está claro que se necesita la implementación de programas rigurosos de capacitación y experiencia con técnicas quirúrgicas pancreáticas abiertas para garantizar el uso seguro de estas técnicas en la práctica clínica y determinar si mejorarán los resultados oncológicos a largo plazo (16).

Quimioterapia adyuvante

La mediana de SG de los pacientes con CP localizado que son tratados con cirugía sola es de 11 a 20 meses. Actualmente, tanto la NCCN como la ASCO recomiendan 6 meses de quimioterapia sistémica adyuvante para todos los pacientes que se someten a pancreatectomía. Múltiples estudios aleatorizados demostraron una mejora consistente en la SG mediana y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) usando una variedad de quimioterapias basadas en fluoropirimidinas. Más recientemente, el ensayo PRODIGE 24 (Phase III Trial of Adjuvant mFOLFIRINOX vs Gemcitabine in Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma) (17) demostró una mejor SLE para mFOLFIRINOX de casi 9 meses en comparación con gemcitabina (HR, 0,58; IC 95 %, 0,46-0,73 [P < 0,001]), lo que lo establece como un estándar de atención en pacientes aptos. La combinación de gemcitabina con nab-paclitaxel no cumplió con su criterio principal de valoración de mejora de la SLE en el ensayo APACT (Nab-Paclitaxel

y gemcitabina frente a gemcitabina sola como terapia adyuvante para pacientes con cáncer de páncreas resecado) (18). La tolerancia a la terapia adyuvante sigue siendo una limitación, con pacientes que comúnmente reciben <50% de la dosis planificada. Esto ha llevado a muchos centros a avanzar hacia un enfoque neoadyuvante total para la terapia sistémica, como se analiza más adelante (16).

Posterior al tratamiento quirúrgico, hay diversos estudios que demuestran los beneficios de un tratamiento con quimioterapia adyuvante:

- CONKO-1 demostró la superioridad de la gemcitabina sobre el resto de tratamientos y cumplió con el criterio principal de valoración (aumento de la mediana de supervivencia libre de enfermedad de 6 meses) y ESMO-MCBS (7,5 % SSE (En el ámbito del cáncer, SSE es el tiempo que pasa después de terminar un tratamiento primario para un cáncer, durante el cual el paciente sobrevive sin signos ni síntomas del cáncer. En un ensayo clínico, medir la SSE es una manera de determinar la eficacia de un tratamiento nuevo) a los 3 años en el grupo de control y 23,5 % en el grupo de gemcitabina).
- El ensayo ESPAC-4 comparó gemcitabina adyuvante versus gemcitabina combinada con capecitabina. La supervivencia libre de recaídas a los 3 años fue del 20,9 % en el grupo de gemcitabina y del 23,8 % en el grupo de gemcitabina-capecitabina con un HR de 0,86 que no cumplió con el punto final primario predefinido y ESMO-MCBS.
- Recientemente, el grupo PRODIGE comparó gemcitabina adyuvante versus FOLFIRINOX modificado (mFOLFIRINOX) en pacientes resecados con ECOG PS 0-1 y CA19.9 por debajo de 180 U/ml. El estudio cumple con el criterio principal de valoración predefinido (> 10 % de diferencia en la SLP (Supervivencia a largo plazo) a los 3 años) y los criterios estrictos de ESMO-MCBS (3 años de SLP del 39,7 % frente al 21,6 % y un HR de

0,58). Aunque se incluyeron pacientes menores de 79 años, solo el 20% de todos los pacientes tienen > 70 años.

En conclusión, las guías clínicas de la SEOM de 2020 recomiendan de manera posterior a la resección quirúrgica un tratamiento adyuvante con gemcitabina en pacientes mayores de 70 años con un ECOG entre 0 y 1. En pacientes menores de 70 años y un ECOG de 0-1, al igual que para pacientes de entre 70 y 80 años aptos para el tratamiento, la terapia adyuvante a considerar como tratamiento estándar sería con mFolfinirox (6).

Terapia Neoadyuvante total

En ausencia de pautas claras, los criterios clínicos actuales para considerar la terapia neoadyuvante en CP resecable son tumores primarios grandes, niveles altos de CA 19-9 (>1000 U/mL) y compromiso de los ganglios linfáticos peripancreáticos o características radiográficas equívocas que sugieren una enfermedad más avanzada. Se están realizando varios ensayos clínicos aleatorizados para definir de manera más completa el papel de las terapias neoadyuvantes en comparación con las terapias adyuvantes en pacientes resecables, con el objetivo final de abordar de manera más efectiva la enfermedad micrometastásica.

Los resultados del ensayo aleatorizado de fase 3 PREOPANC-1 en pacientes con CP resecable y resecable en el límite sugieren que los pacientes tenían una supervivencia más prolongada si la terapia basada en gemcitabina se administraba en el entorno neoadyuvante versus adyuvante. En ese estudio, 246 pacientes fueron aleatorizados para cirugía inmediata y luego 6 ciclos de gemcitabina adyuvante (brazo A) versus quimiorradioterapia preoperatoria, que constaba de 3 ciclos de gemcitabina (el segundo ciclo combinado con radioterapia a 36 Gy en 15 fracciones), seguido de cirugía y 4 ciclos de gemcitabina adyuvante (brazo B). Entre los pacientes que se sometieron a

resección, el estudio demostró un beneficio en la SG del brazo B en una mediana de 35,2 meses versus 19,8 meses para el brazo A ($P = 0,029$), aunque el análisis por intención de tratar reveló solo una tendencia hacia una mejor supervivencia. Estos resultados están respaldados por un análisis emparejado por puntuación de propensión de pacientes adultos con CP en estadio I o II resecado de la Base de datos nacional del cáncer (2006-2012).

La terapia neoadyuvante seguida de resección tuvo un beneficio de supervivencia significativo en comparación con la resección inicial (mediana supervivencia, 26 meses frente a 21 meses [$p < 0,01$]), lo que respalda aún más la consideración de ofrecer terapia neoadyuvante a pacientes resecables. Al igual que en el entorno adyuvante, el papel de la radiación en el enfoque neoadyuvante para la enfermedad resecable sigue siendo controvertido en ausencia de ensayos de fase 3 que comparen directamente los enfoques de tratamiento neoadyuvante con o sin radiación (16).

Radioterapia

Aunque el papel de la terapia sistémica en el entorno adyuvante para el CP resecado ha sido bien validado, el valor de la (quimio)radiación adyuvante para mejorar el control local y, a su vez, la supervivencia, es muy debatido. Los resultados iniciales del estudio del Grupo de Estudio de Tumores Gastrointestinales de 43 pacientes sugirieron un beneficio sustancial de la quimiorradioterapia, pero el fracaso de los estudios aleatorios posteriores para reproducir este resultado puede atribuirse a la inclusión de quimioterapia adyuvante en este estudio, que luego se establecería como estándar de atención en el European Study Group for Pancreatic Cancer Trial 1 (ESPAC-1). Aunque ninguna evidencia moderna de nivel 1 respalda el papel de la radiación adyuvante en CP, estudios de bases de datos observacionales tanto de SEER como de la Base de datos nacional del cáncer demuestran una SG mejorada en pacientes

que reciben radioterapia adyuvante, particularmente pacientes con enfermedad pN+ o márgenes quirúrgicos microscópicamente positivos (16).

Tratamiento Enfermedad Borderline

Tratamiento Quirúrgico

La resección radical del tumor primario y la linfadenectomía regional ofrecen la única opción viable de curación. Incluso después de la administración de la terapia preoperatoria, los cirujanos deben anticipar la necesidad de resección vascular y reconstrucción durante la pancreatometomía para todos los pacientes con cánceres avanzados. Dos objetivos quirúrgicos primarios en pacientes con CP borderline resecable incluyen:

- Una disección meticulosa a lo largo del plano periadventicial del vaso para esqueletizar la Arteria Mesentérica Superior (AMS) para maximizar el potencial de una resección con margen negativo ya que las células cancerosas frecuentemente se infiltran desde el tumor primario hacia la AMS a través de los tejidos perineurales en el retroperitoneo.
- Restablecimiento del flujo sanguíneo venoso portal desde el estómago y el bazo, si es necesario, para minimizar el riesgo de hipertensión portal sinistral postoperatoria.

Dado que la no resecabilidad está determinada por la afectación de la AMS, la necesidad de una determinación temprana de la resecabilidad antes de un paso irreversible ha promovido el desarrollo de un abordaje de "primero la arteria" y aunque la técnica quirúrgica y el abordaje utilizados varían, ha demostrado ser seguro y factible en las resecciones pancreáticas y debe considerarse siempre que se piense que el tumor involucra la Vena Mesentérica Superior y/o las Venas Portales como un medio para facilitar la resección y reconstrucción venosa segura mientras se preservan los principios oncológicos sólidos (19).

Quimioterapia adyuvante

La selección de agentes quimioterapéuticos en BRPC (Cáncer de Páncreas Borderline) sigue la misma lógica utilizada en los entornos resecables y metastásicos. Por lo general, los pacientes reciben ≥ 2 a 6 meses de quimioterapia neoadyuvante antes de proceder a la radiación, la quimiorradiación o directamente a la cirugía, si no hay evidencia de metástasis a distancia. Si los 6 meses completos de quimioterapia no se administran antes de la operación, el resto se suele ofrecer después de la cirugía (de manera adyuvante). Los objetivos de la terapia adyuvante, por tanto, son completar los ciclos adecuados en aquellos pacientes que por determinadas circunstancias no se han podido completar de manera neoadyuvante (16).

Terapia Neoadyuvante total

Un tratamiento basado en FOLFIRINOX seguido de quimiorradiación basada en gemcitabina o capecitabina se inició en 18 pacientes. Las toxicidades de grado 3 o 4 más comunes durante la quimioterapia fueron gastrointestinales, incluidas náuseas/émesis (n = 5), pérdida de peso (n = 3) y diarrea (n = 2), y hematológicas (n = 2; neutropenia); cinco pacientes (36%) requirieron un total de seis ingresos. La terapia neoadyuvante se completó en 15 de 18 pacientes (83 %) y 12 (67 %) se sometieron a pancreatoclectomía (10 Whipple, 2 pancreatoclectomía total) incluida la resección/reconstrucción de la vena porta en 10 (83 %). La progresión de la enfermedad impidió la cirugía en 6 de los 18 pacientes (33%). Los 12 pacientes resecados tenían márgenes negativos (R0). Solo 2 de 12 (17 %) tenían ganglios positivos (recuento medio de ganglios: 26,5 [rango: 15–39]). No hubo mortalidad hospitalaria ni a los 30 días, ni fugas pancreáticas clínicas ni reintervenciones. De los 12 pacientes que completaron todo el tratamiento previsto, 7 (58,3 %) están vivos, incluidos 5 que no tienen evidencia de enfermedad (mediana de meses desde el diagnóstico: 22 meses [rango: 18 a 35 meses]). Los seis pacientes que no completaron toda la terapia planificada fallecieron (meses desde el diagnóstico: 6,9-17,5 meses).

En conclusión, FOLFIRINOX seguido de quimiorradiación como terapia neoadyuvante para el adenocarcinoma de páncreas reseccable límite es seguro, y la experiencia inicial sugiere tasas de resección favorables en comparación con informes anteriores en esta población de pacientes de alto riesgo (20).

Numerosos estudios no aleatorizados en pacientes con enfermedad límite (Borderline) que han utilizado diferentes esquemas de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o quimiorradioterapia han conseguido aumentar las tasas de reseccabilidad y tasa de resección R0 en enfermedad borderline (6).

Un ensayo coreano aleatorizado de fase 2/3 prueba la estrategia neoadyuvante en pacientes con enfermedad borderline. El estudio incluyó 110 pacientes que se asignaron al azar para recibir tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante basada en gemcitabina versus cirugía inicial. El ensayo demostró una SG superior a los 2 años en el brazo neoadyuvante (40,7 % frente a 26,1 %, HR 1,45, $p = 0,0028$) (21). La tasa de resección R0 también fue significativamente mayor en el grupo neoadyuvante (51,8 % frente a 26,1 %, $p = 0,004$) (6).

Las recomendaciones según la guía de la SEOM (6) respecto al CP borderline son:

- 1.- Los pacientes con BR deben incluirse en los ensayos clínicos siempre que sea posible.
- 2.- FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX y gemcitabina en combinación con paclitaxel unido a albúmina son dos regímenes aceptables para usar en la estrategia neoadyuvante (II, B).
- 3.- La quimiorradioterapia con gemcitabina o capecitabina es una opción (I, C).

Además de FOLFIRINOX, los regímenes basados en gemcitabina también han demostrado ser efectivos en un entorno preoperatorio. *Mellon et al.* informaron

de una tasa de resección y R0 del 51 % y el 96 %, respectivamente, con una mediana de SG estimada de 19,2 meses en 110 pacientes con BRPC que recibieron regímenes variables, principalmente gemcitabina en combinación con docetaxel y capecitabina (GTX), seguida de RT corporal estereotáctica (SBRT) 40 Gy en 5 fracciones. Un estudio de fase 1 concluido de 10 pacientes con BRPC informó una tasa de resección del 80% y respuesta del 30% comparable a los datos publicados previamente con FOLFIRINOX. Sin embargo, la tasa de toxicidad \geq grado 3 (la mayoría neutropenia) fue mucho mayor, del 90 %. Además, no se observó respuesta radiográfica en ninguno de los diez casos (19).

Radioterapia

La justificación del uso de la RT en un entorno preoperatorio es el tratamiento potencial de la enfermedad microscópica en los ganglios linfáticos regionales y la esterilización de la periferia del tumor para aumentar la probabilidad de márgenes negativos en la pancreatectomía. Históricamente, el enfoque estándar en el MD Anderson Cancer Center ha sido usar dosis de 50,4 Gy de RT en 28 fracciones o 30 Gy en 10 fracciones con RT convencional de haz externo (EBRT) y gemcitabina o 5-FU o capecitabina concurrentes. Recientemente, ha cobrado fuerza el uso de SBRT, que es una modalidad diseñada para administrar altas dosis de RT a tumores pequeños, generalmente en cinco ciclos o menos. La RT de intensidad modulada (IMRT) utiliza una dosis más alta de radiación con el objetivo de variar las intensidades en todo el campo de tratamiento y representa otra opción. Los datos retrospectivos de una sola institución sugieren que la SBRT es bien tolerada y no compromete la posible opción de cirugía ni aumenta las complicaciones postoperatorias. Además, los resultados de un ensayo clínico de fase 1 de una sola institución con 13 pacientes sugieren que la SBRT después de mFOLFIRINOX permite una dosis de radiación más alta de manera segura y puede ayudar potencialmente en las resecciones de margen negativo. De manera similar, los estudios retrospectivos de una sola institución sugieren que la IMRT después de la quimioterapia de inducción puede mejorar la probabilidad de una

tasa de resección R0 sin comprometer los órganos con riesgo de toxicidad. Aunque existe una ventaja teórica en el uso de IMRT y SBRT, no se ha demostrado que sean más efectivos o que produzcan menos efectos secundarios que la RT estándar (19).

CONCLUSIONES

El CP es una de las enfermedades con más alta mortalidad en España, y entre los 10 tipos de cáncer más comunes en este país (5). Factores de riesgo como la edad, consumo de tóxicos, sobrepeso, diabetes mellitus, y de más mencionados en la revisión parecen asociar un ligero aumento de probabilidades de padecer la enfermedad, pero ninguno ha demostrado ser de alta prevalencia, excepto las alteraciones germinales patogénicas referentes al cáncer familiar como son BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, CDKN2A, P53 (6).

El 90% de CP es representado por el adenocarcinoma pancreático, de este 90%, entre el 60 y el 70 se localizan en la cabeza del páncreas, mientras en el cuerpo surgen el 15% y en la cola el 15% restante. En el momento del diagnóstico, la mayoría de los adenocarcinomas pancreáticos ya se han diseminado más allá del páncreas, por tanto, son frecuentes las metástasis ganglionares (5).

Una parte muy importante en el futuro tratamiento la representa el estadiaje. El 20% de los pacientes con CP presentarán un estadio resecable, es decir estadio I-II, un 30% lo representa la enfermedad límite de la resección (borderline), o el cáncer localmente avanzado (estadio II-III) El 50% restante lo representa la enfermedad metastásica, estadio IV (12). En nuestro registro de pacientes no se ha encontrado esta correlación ya que se han escogido pacientes que han llevado a cabo una resección quirúrgica.

Esta revisión se ha centrado en los estadios resecable y borderline. Por el lado de la enfermedad borderline, estadios II-III, se ha demostrado que una terapia neoadyuvante previa es clave para conseguir tasas de resección favorables, y cuando estas terapias son seguidas de resección quirúrgica las tasas de supervivencia aumentan (20).

Por otro lado, en la enfermedad resecable, estadios I-II, la primera indicación terapéutica es la resección quirúrgica, el cual es actualmente el único medio para lograr la supervivencia a largo plazo. El uso cada vez mayor de terapias neoadyuvantes (quimioradioterapia) no solo ha aumentado el número de casos que se pueden beneficiar de la resección, sino que de acuerdo con el ensayo aleatorizado de fase 3 PREOPANC-1 (16), la terapia neoadyuvante seguida de resección tuvo un beneficio de supervivencia significativo en comparación con la resección inicial, lo que respalda aún más la consideración de ofrecer terapia neoadyuvante a pacientes con enfermedad resecable.

Por lo tanto, podemos concluir, teniendo en cuenta la información recogida, además del registro de pacientes llevado a cabo en el HUSE, que el tratamiento neoadyuvante mejora el curso de la enfermedad y provoca un beneficio en la supervivencia frente a la resección inicial quirúrgica en la enfermedad resecable y borderline del CP.

En cuanto al estudio de los pacientes con CP de HUSE, al ser un estudio retrospectivo, a pesar de encontrar ventajas como por ejemplo la no necesidad de un tamaño de muestra muy grande, como es el caso (se han registrado 29 pacientes, muestra pequeña), también encuentra limitaciones y desventajas. Estas han sido la dificultad de encontrar ciertos datos, ya que los datos que hay son los recopilados en su momento, otros de utilidad puede que no hayan sido recopilados, también encontramos una limitación en las variables de confusión las cuales son difíciles o imposibles de medir y la búsqueda de pacientes de un solo centro (HUSE).

BIBLIOGRAFÍA

1. Defunciones por cáncer de páncreas España [Internet]. Statista. [citado el 7 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/590418/numero-de-muertes-por-cancer-de-pancreas-en-espana/>
2. Morales R, Cuadrado A, Noguera JF, Dolz C, Vilella A, Riera J, et al. Evaluación multidisciplinaria y tratamiento multimodal del cáncer de páncreas resecaado: Estudio observacional. Rev Esp Enferm Dig [Internet]. 2011 [citado el 20 de mayo de 2022];103(1):05–12. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082011000100002
3. Seom.org. [citado el 7 de marzo de 2022]. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
4. Torphy RJ, Fujiwara Y, Schulick RD. Pancreatic cancer treatment: better, but a long way to go. Surg Today [Internet]. 2020;50(10):1117–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00595-020-02028-0>
5. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World J Gastroenterol [Internet]. 2018;24(43):4846–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
6. Gómez-España MA, Montes AF, Garcia-Carbonero R, Mercadé TM, Maurel J, Martín AM, et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). Clin Transl Oncol [Internet]. 2021;23(5):988–1000. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-021-02573-1>
7. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2015;26 Suppl 5:v56-68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv295>

8. Cáncer de páncreas [Internet]. Cun.es. [citado el 22 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/cancer-pancreas>
9. Zhao Z, Liu W. Pancreatic cancer: A review of risk factors, diagnosis, and treatment. Technol Cancer Res Treat [Internet]. 2020;19:1533033820962117. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1533033820962117>
10. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. Gut [Internet]. 2018 [citado el 26 de abril de 2022];67(5):789–804. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/67/5/789>
11. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. Pancreatology [Internet]. 2017;17(5):738–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2017.07.007>
12. Loveday BPT, Lipton L, Thomson BNJ. Pancreatic cancer: An update on diagnosis and management. Aust J Gen Pract [Internet]. 2019;48(12):826–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31128/AJGP-06-19-4957>
13. Qcancer [Internet]. Qcancer.org. [citado el 23 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://qcancer.org>
14. Pancreatic cancer stages [Internet]. Hopkinsmedicine.org. [citado el 26 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/pancreatic-cancer/pancreatic-cancer-stages>
15. Super User. Cáncer de páncreas borderline resectable: el concepto que marca la evolución de la cirugía oncológica pancreática [Internet]. Dr. César Ramírez - BLOG: Una vida entregada a la cirugía. 2016 [citado el 29 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://drcesarramirez.com/te->

[interesa/163-cáncer-de-páncreas-borderline-resectable-el-concepto-que-marca-la-evolución-de-la-cirug%C3%ADa-oncológica-pancreática.html](https://doi.org/10.1634/cancer.2019.163)

16. Grossberg AJ, Chu LC, Deig CR, Fishman EK, Hwang WL, Maitra A, et al. Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2020;70(5):375–403. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21626>
17. Tempero MA, Reni M, Riess H, Pelzer U, O'Reilly EM, Winter JM, et al. APACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019;37(15_suppl):4000–4000. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4000
18. Tempero MA, Reni M, Riess H, Pelzer U, O'Reilly EM, Winter JM, et al. APACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019;37(15_suppl):4000–4000. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4000
19. Prakash LR, Katz MHG. Multimodality management of borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *Chin Clin Oncol* [Internet]. 2017;6(3):27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/cco.2017.06.17>
20. Christians KK, Tsai S, Mahmoud A, Ritch P, Thomas JP, Wiebe L, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm? *Oncologist* [Internet]. 2014;19(3):266–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0273>
21. Lee H, Kwon W, Han Y, Kim JR, Kim S-W, Jang J-Y. Comparison of surgical outcomes of intracorporeal hepaticojejunostomy in the excision of choledochal cysts using laparoscopic versus robot techniques. *Ann Surg Treat Res* [Internet]. 2018;94(4):190. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4174/ast.2018.94.4.190>

22. Tema 7. Escalas de uso frecuente en urgencias y emergencias [Internet]. Salusplay.com. [citado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.salusplay.com/apuntes/apuntes-urgencias-y-emergencias-en-enfermeria/tema-7-escalas-de-uso-frecuente-en-urgencias-y-emergencias/4>
23. Almazán MS. Tema 5. Un problema cotidiano en atención primaria. El paciente con EPOC y sus comorbilidades [Internet]. Siete Días Médicos. Revista de atención primaria. 2018 [citado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.sietediasmedicos.com/formacion/curso-de-decisiones-clinicas-en-atencion-primaria-epoc/tema-5-un-problema-cotidiano-en-atencion-primaria-el-paciente-con-epoc-y-sus-comorbilidades>

ANEJOS:

| | |
|--------|--|
| ECOG 0 | El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria. |
| ECOG 1 | El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno. |
| ECOG 2 | El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo. |
| ECOG 3 | El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse. |
| ECOG 4 | El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación. |
| ECOG 5 | Paciente fallecido. |

Escala ECOG (22)

| Enfermedad | Puntuación |
|--|------------|
| Infarto de miocardio | 1 |
| Insuficiencia cardiaca | 1 |
| Arterial periférica | 1 |
| Cerebrovascular | 1 |
| Demencia | 1 |
| Respiratoria crónica (EPOC y asma) | 1 |
| Enfermedades del tejido conectivo (lupus, poliomielitis, polimialgia reumática, artritis reumatoide, etc.) | 1 |
| Úlcera gastroduodenal | 1 |
| Hepatopatía crónica leve (sin hipertensión portal) | 1 |
| Diabetes mellitus | 1 |
| Hemiplejía | 2 |
| Insuficiencia renal crónica moderada/severa | 2 |
| Diabetes mellitus con lesión de órganos diana | 2 |
| Tumor o neoplasia sólida (sin metástasis) | 2 |
| Leucemia | 2 |
| Linfoma | 2 |
| Hepatopatía crónica moderada/severa | 3 |
| Tumor o neoplasia sólida con metástasis | 6 |
| Sida definido (no incluye portadores sintomáticos) | 6 |

Grado de comorbilidad: 0-1 puntos: sin comorbilidad; 2 puntos: comorbilidad baja; >3 puntos: comorbilidad alta.

Predicción de mortalidad (mortalidad/año):

- Seguimientos cortos (<3 años): 0 (12%); 1-2 (26%); 3-4 (52%); >5 (85%).
- Seguimientos prolongados (> 5 años): la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad.

Modificada de: Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis. 1987; 40: 373-383.

Índice de Comorbilidad de Charlson (23)

