



Osakidetza

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PARA EL
MANEJO DEL PACIENTE CON

ADENOCARCINOMA
DE
PÁNCREAS

50

Donostia Unibertsitate Ospitalea
Hospital Universitario Donostia

**PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON
ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS**

Komunikazio Unitatea / Unidad de Comunicación

DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA / HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA

Depósito Legal: SS-1870-2012

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON

ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS

Comité Tumores hepatobiliopancreáticos
Hospital Universitario Donostia - 2012

Miembros del comité de tumores hepatobiliopancreáticos

Responsable: Inmaculada Ruiz (Cirugía General)

Secretaria: Sara Arévalo (Oncología Médica)

Miembros:

Cirugía General: Adolfo Begiristain
Esther Gisasola
Inmaculada Ruiz
Raul Jiménez
Xabier Arteaga
M.ª José Arriaga

A. Patológica: Mikel Larzabal
M.ª Carmen Gómez

R. Intervencionista: Fco. Javier Loiola
Iñaki Prieto

Oncología Médica: Adelaida La Casta
Sara Arévalo
Larraitz Egaña
Aitziber Gil Negrete
Ane Areizaga

Oncología Médica Onkologikoa: Arantxa Etxeverría

Digestivo: Pilar López

Radiología: Arantxa Agote
Maite Esnaola
Ainhoa Astiazaran

Índice

1. INTRODUCCIÓN	3
2. CLÍNICA	4
3. DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN	5
3.1. Analítica	
3.2. Marcadores tumorales	
3.3. Diagnóstico AP	
3.4. Estudios de imagen	
a. Ecografía	
b. TAC multicorte	
c. Ecoendoscopia	
d. RMN	
e. PET	
f. Laparoscopia de estadiaje	
3.5. Sospecha de tumor neuroendocrino	
4. ESTADIAJE TNM / AJCC	11
5. ANATOMÍA PATOLÓGICA	12
6. CRITERIOS DE RESECANTE Y OPERABILIDAD	15
6.1. Principios de tratamiento quirúrgico.	
6.2. Estudio preoperatorio.	
6.3. Criterios de inoperabilidad.	
6.4. Criterios de resecabilidad.	
a. Tumores resecables.	
b. Tumores irresecables.	
c. Tumores borderline resecables.	
7. TRATAMIENTO	20
1. Introducción	
2. Tumor localizado resecable:	
a. Cirugía.	
b. Estudio AP de la pieza quirúrgica.	
c. Tratamiento adyuvante.	
d. Seguimiento.	

3. Tumor localizado potencialmente resecable (borderline):	
a. Tratamiento neoadyuvante.	
i. Quimioterapia.	
ii. Radioterapia.	
b. Cirugía.	
4. Tumor localmente avanzado irresecable:	
a. Quimioterapia.	
b. Radioterapia.	
5. Enfermedad metastásica y pacientes inoperables. Tratamiento quimioterápico.	
8. TRATAMIENTO DE SOPORTE	31
a. Obstrucción de la vía biliar.	
a. Obstrucción duodenal.	
b. Tratamiento del dolor.	
ANEXOS	
ANEXO I: Técnicas quirúrgicas y sus complicaciones	32
ANEXO II: Pautas de tratamiento sistémico con quimioterapia.....	35
ANEXO III: Infecciones de la vía biliar en pacientes portadores de drenaje biliar	36
ANEXO IV: Algoritmo de actuación ante una masa pancreática.....	39
BIBLIOGRAFÍA.....	41

1. INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma ductal de páncreas, comúnmente llamado cáncer de páncreas, es un importante problema de salud en nuestro medio, tanto por su elevada mortalidad, como por su creciente incidencia.

Más del 90% de los tumores malignos del páncreas son adenocarcinomas ductales. Su pronóstico es malo, con tasas de supervivencia global inferiores al 20% al año del diagnóstico y del 5% a los 5 años. Ello se debe a la precoz diseminación vascular, linfática y perineural, que hace que un 85% de los pacientes presenten enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico, siendo incurables y únicamente subsidiarios de tratamiento paliativo. Solamente el 15 – 20% son resecables, beneficiándose de cirugías de gran complejidad y morbilidad, y de tratamientos adyuvantes o neoadyuvantes con quimioterapia y radioterapia.

La incidencia aumenta con la edad, siendo el 80% diagnosticados entre la sexta y octava décadas de la vida. La prevalencia es igual en ambos sexos.

A pesar de los avances en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico y sistémico, sigue siendo una de las causas más frecuentes de muerte por cáncer en los países desarrollados, siendo la cuarta causa en el hombre y la quinta en la mujer. Aunque no se disponen de cifras exactas, se estima que se producen entre 3.000 y 4.000 casos al año en nuestro país. En 2005 se produjeron 4591 muertes en relación con cáncer de páncreas.

La etiología es desconocida. Se han implicado diversos factores como la exposición a las aminas aromáticas del tabaco. Los potenciales grupos de riesgo serían: exposición laboral de compuestos de la industria petroquímica, compuestos organoclorados, diabetes de reciente inicio especialmente en la sexta década, pancreatitis crónica, pancreatitis tropical calcificante, neoplasia intraductal mucinosa, agregación familiar de tumores pancreáticos y los síndromes hereditarios de alta penetrancia asociados al cáncer de páncreas (cáncer de colon hereditario no polipósico, poliposis adenomatosa familiar, Sd. melanoma multifocal familiar atípico, Sd. Peutz-Jeghers, cáncer de mama y ovario hereditario asociado a BRCA, cáncer de páncreas familiar y DMID, pancreatitis hereditaria y fibrosis quística).

Dada la complejidad del diagnóstico y del tratamiento de estos pacientes, y la necesidad de atención continuada para su manejo adecuado, se hace necesaria la toma de decisiones y la atención por parte de Equipos multidisciplinares bien coordinados y con amplia experiencia, que incluyan digestólogos, endoscopistas, cirujanos especializados, oncólogos, radiólogos intervencionistas...

Por todo ello, hemos creido necesario la realización de esta guía que oriente en el manejo de estos pacientes y aúne criterios diagnósticos y terapéuticos en nuestro Centro.

2. CLÍNICA

Es muy inespecífica, por lo que la mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados.

Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, ictericia y pérdida de peso, a pesar de que sólo el 43% de los pacientes con estos síntomas presentan cáncer de páncreas.

- El dolor abdominal aparece en el 80-85% de los pacientes con enfermedad localmente avanzada. Suele ser un dolor sordo que se localiza en el abdomen superior y se irradia a la espalda. Puede empeorar con la ingesta y mejorar en posición fetal.
- La ictericia es rápidamente progresiva y se asocia a coluria, acolia y prurito. La ictericia indolora es más frecuente en los pacientes con enfermedad resecable mientras que cuando se asocia a dolor, es más probable que la enfermedad esté más avanzada.
- La pérdida de peso puede llegar a ser severa. Puede asociarse a anorexia, saciedad precoz, diarrea o esteatorrea.
- Cuando el tumor produce invasión duodenal pueden asociarse vómitos y hemorragia digestiva alta.
- En algunos casos, la presentación se produce en forma de diabetes mellitus atípica, tromboflebitis o pancreatitis aguda.

El 60–75% de los adenocarcinomas ductales se localizan en la cabeza, el 20–25% en cuerpo y cola y del 3–20% engloban toda la glándula. La frecuencia de los síntomas es diferente según la localización del tumor:

	Síntomas y signos	% de pacientes
CABEZA	Pérdida peso	92
	Ictericia	82
	Dolor	72
	Anorexia	64
	Coluria	63
	Heces blandas	62
	Naúseas	45
	Vómitos	35
	Debilidad	35
	Prurito	24
CUERPO Y COLA	Pérdida peso	100
	Dolor	87
	Debilidad	43
	Nauseas	43
	Vómitos	37
	Anorexia	33
	Estreñimiento	27
	Intolerancia alimentaria	7
	Intolerancia alimentaria	7

3. DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

3.1. La analítica general puede mostrar elevación de bilirrubina y fosfatasa alcalina y anemia leve. Se recomienda realizar hemograma, bioquímica básica y coagulación.

3.2. Marcadores tumorales:

Se recomienda un análisis basal de Ca19.9 y CEA.

El marcador más útil en cáncer de páncreas es Ca19.9, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 90% para cáncer de páncreas. Estos valores están íntimamente relacionados con el volumen tumoral y no sirven para identificar a pacientes con tumores pequeños que se puedan resecar. Asimismo, el Ca19.9 puede estar elevado en varias patologías pancreaticobiliares benignas.

El grado de elevación de Ca19.9, tanto en la presentación inicial como tras la cirugía se asocia con el pronóstico a largo plazo. Además, puede predecir la presencia de metástasis radiológicamente ocultas. Sin embargo, mientras que los niveles altos de Ca19.9 pueden servir de ayuda para seleccionar a los pacientes que se beneficien de una resección quirúrgica, la Guía ASCO no lo recomienda como criterio de inoperabilidad.

La mayor utilidad de este marcador es en el seguimiento de los pacientes operados y en la valoración de la respuesta a los tratamientos.

El CEA también puede estar elevado y en ese caso puede ser útil en el manejo de estos pacientes.

3.3. Diagnóstico AP:

El diagnóstico anatopatológico de una neoplasia pancreática es imprescindible y obligado para decidir el tratamiento si hay enfermedad metastásica, evidencia de irresecabilidad, el paciente es inoperable o se va a plantear tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, es controvertida la necesidad de una biopsia diagnóstica en pacientes operables con enfermedad resecable ya que mientras un resultado positivo puede confirmar el diagnóstico de sospecha, un resultado negativo no excluye la presencia de una neoplasia maligna (VPN: 60-70%).

El material para Anatomía Patológica (biopsia o citología) se puede obtener por vía percutánea (guiada por ecografía o TAC) o por ecoendoscopia. Ambas vías tienen alta sensibilidad (80-90% y 75-90%) y especificidad (98-100% y 100%). Lo fundamental es obtener muestra suficiente para estudio anatopatológico y en general, la biopsia suele proveer mayor información diagnóstica que la citología, ya que permite estudiar tanto las características epiteliales como estromales y permite realizar un estudio inmunohistoquímico más amplio que la citología.

La ecoendoscopia tiene menos probabilidades de producir una siembra tumoral peritoneal.

3.4. Estudios de imagen:

Los objetivos de la evaluación mediante técnicas de imagen son el diagnóstico del tumor, el estudio de su extensión y la identificación de los pacientes susceptibles de resección quirúrgica.

La TC es el método de elección para el diagnóstico y estadificación en el cáncer de páncreas. Está muy bien complementado con la ecoendoscopia que es más sensible para las lesiones tempranas y puede servir para obtener el diagnóstico histológico. La RNM y la PET pueden aportar información en circunstancias especiales.

a. Ecografía abdominal:

Se utiliza como primera prueba de evaluación radiológica ante la sospecha clínica. La presencia de una masa en el páncreas o de una vía biliar dilatada sugiere la presencia de un tumor pancreático.

Los resultados dependen de la experiencia del radiólogo, del equipo utilizado, de la presencia de dilatación de vía biliar y de la extensión del tumor. En general, la sensibilidad aumenta hasta el 95% en tumores mayores de 3cm, pero en menores de 1cm es del 50%. La especificidad es del 90-99%. Tiene poca utilidad para el estadiaje por su baja sensibilidad (8-57%) en la detección de las adenopatías.

Tiene alta capacidad de documentar irresecabilidad (VPP 94%). No obstante el VPP para documentar resecabilidad es del 55%, por lo que son necesarias otras pruebas complementarias.

La ecografía doppler-color permite evaluar la invasión vascular de las venas porta y mesentérica superior con una sensibilidad del 50%-94%, especificidad 80-100% y exactitud del 81%-95%.

La ecografía con contraste mejora la evaluación de la vascularización de las lesiones pancreáticas, permitiendo realizar diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma y otras patologías con una sensibilidad del 90%, especificidad del 100% y exactitud del 93%.

b. TCMC t-a-p (TAC multicorte):

Debe realizarse un protocolo donde se visualice el parénquima pancreático, los vasos circundantes, el hígado y las posibles metástasis en otros órganos. Es necesario realizar un estudio bifásico (fases arterial y portal). La fase arterial (adquisición de las imágenes 20-40 segundos después de administración de CIV) permite el máximo contraste entre el tumor hipovascular y la glándula normal, así como una correcta evaluación de arterias peripancreáticas. En la fase portal (adquisición de las imágenes 50-70 segundos después del CIV) se evaluarán las metástasis hepáticas y venas peripancreáticas.

La mayoría de los adenocarcinomas pancreáticos son hipodensos porque son hipovasculares. Un 10% son isodensos y dificultan su diagnóstico por TC. Se sospechan por signos indirectos como dilatación del conducto biliar o pancreático, efecto masa, contorno abombado o infiltración vascular. Los tumores hipervasculares suelen ser de estirpe neuroendocrina. Un 8% presentan necrosis-degeneración quística.

Son hallazgos comunes el “signo del doble conducto” en tumores de cabeza de páncreas que amputan la vía biliar y conducto pancreático, la dilatación del conducto pancreático distal a masa en cuerpo y la atrofia glandular proximal al tumor si la obstrucción ha sido de larga evolución.

La sensibilidad en el diagnóstico es muy alta para las lesiones grandes pero desciende para lesiones entre 1,5 – 2 cm; así para lesiones mayores de 1,5 cm la sensibilidad es del 100% y para las menores de 1,5 cm es del 67%.

La extensión local y la invasión vascular por el tumor deben ser definidas para valorar su resecabilidad. Para el estadio T4 la especificidad es del 100%. Existen diversos signos de infiltración vascular: pérdida de plano graso (sensibilidad del 84% y especificidad del 98% si presenta una superficie de contacto de más del 50%), deformidad, trombosis, circulación colateral, “signo de la lágrima”(afectación de VMS).

La detección de ganglios está limitada. Su positividad se basa en criterios morfológicos de tamaño y forma: un diámetro transverso mayor de 1cm. se considera sospechoso de infiltración ganglionar. Usando cortes de 10 mm en los ganglios, la especificidad es del 85% y la sensibilidad del 14%. Las micrometástasis ganglionares sólo se detectan con el análisis histológico.

Las metástasis a distancia más frecuentes ocurren en hígado y peritoneo. Las que son menores de 1 cm son de difícil detección.

Un subgrupo radiológicamente especial los constituyen las neoplasias quísticas, las cuales suelen ser asintomáticas y se diagnostican de forma accidental. Existen diversos tipos (seroso, NIDPM, mucinoso, pseudoquistes y otros) con peculiaridades radiológicas y pronósticas y no hay que olvidar que algunas de ellas tienen potencial maligno.

c. Ecoendoscopia

Es una técnica operador dependiente y requiere curva de aprendizaje. A pesar de los avances en la TC, la EUS presenta mayor sensibilidad en detección de lesiones pequeñas (98% EUS, TC 86%). Permite, además, la obtención de material para estudio histológico. En cuanto al estadaje, varios estudios concluyen que la TC es mejor.

d. RM abdominal y colangioRM

En la mayoría de las instituciones, la RM se realiza cuando las otras técnicas de imagen no son concluyentes. Aunque hasta ahora muchos estudios habían demostrado la superioridad de la RM respecto al TC en la detección y estadificación del adenocarcinoma de páncreas (100% frente al 94%), estudios más recientes han demostrado que la RM con gadolinio y TCMD tienen la misma sensibilidad y especificidad (83-85% frente al 83% y 63% frente al 63%-75%) aunque con mayor concordancia interobservador para detección de metástasis a distancia con RM que con CT, sobre todo en el caso de lesiones pequeñas.

El adenocarcinoma presenta baja intensidad en secuencias ponderadas en T1 y T2, y realza menos que el páncreas normal, aunque muchas veces se evidencia un realce periférico. La exactitud de RMN para detección y estadaje del adenocarcinoma es del 90%-100%.

e. PET

En el análisis de 6 estudios se ha determinado que tiene una exactitud del 85-93%, sensibilidad de 85-100% y especificidad de 84-93% en detección del adenocarcinoma. Su principal ventaja respecto al TC y RM es en la detección de metástasis pequeñas. Según un estudio puede detectar el 97% de las metástasis hepáticas mayores de 1cm y 43% de las metás-

tasis inferiores a 1cm con una especificidad del 95%. Sus limitaciones son las siguientes: Falsos negativos; en tumores pequeños, tumores próximos a áreas con captación fisiológica de FDG (periampulares), tumores mucinosos (hipocelulares), necróticos, metástasis peritoneales menores de 1cm y pacientes con hiperglucemia. Falsos positivos: tejido inflamatorio; pancreatitis, RT reciente, incisión/biopsia reciente, STENT biliar.

En un estudio reciente la PET cambió el manejo clínico del paciente en 16% de los casos, que habían sido considerados resecables con las otras técnicas, evitando así una cirugía innecesaria por metástasis a distancia. No obstante, no está indicado de rutina.

f. Laparoscopia de estadiaje

En tumores aparentemente resecables, la laparoscopia puede ser de utilidad en presencia de las siguientes características, que hacen más probable que exista enfermedad diseminada:

- tumores > 3 cm.
- tumores de cuerpo-cola.
- hallazgos equívocos en el TC.
- Ca 19.9 > 100 U/ml.

3.5. Sospecha de tumor neuroendocrino

En aquellos casos en los que se sospeche origen neuroendocrino de una neoplasia pancreática se recomienda la realización de una gammagrafía con octreótide y el análisis basal de marcadores de tumores neuroendocrinos (cromogranina A, insulina, glucagón, somatostatina, VIP, gastrina, 5-HIAA, serotonina).

4. ESTADIAJE

Se recomienda utilizar el estadiaje de la AJCC Cancer Staging (séptima edición), el cual diferencia los siguientes grupos pronósticos.

T: tumor primario:

Tx: no puede asegurarse.

T0: no evidencia de tumor primario.

Tis: carcinoma in situ.

T1: tumor limitado al páncreas, de 2 cm ó menos.

T2: tumor limitado al páncreas, mayor de 2 cm.

T3: tumor extendido más allá del páncreas pero sin afectación de TC o AMS.

T4: tumor afecta a TC o AMS (irresecable).

N: ganglios regionales:

Nx: desconocido.

NO: no ganglios afectos.

N1: ganglios afectos.

M: metástasis a distancia:

M0: no hay metástasis a distancia.

M1: metástasis a distancia.

Estadio 0	Tis	NO	M0
Estadio IA	T1	NO	M0
Estadio IB	T2	NO	M0
Estadio II A	T3	NO	M0
Estadio II B	T1 – T3	N1	M0
Estadio III	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

5 ANATOMÍA PATOLÓGICA

La clasificación de la OMS para los tumores de páncreas incluye los siguientes tipos histológicos:

- Tumores epiteliales
 - Benignos
 - Cistoadenoma de células acinares
 - Cistoadenoma seroso
 - Lesiones premalignas
 - Neoplasia intraepitelial pancreática tipo 3 (PanIN-3)
 - Neoplasia mucinosa papilar intraductal con displasia grado bajo o intermedio.
 - Neoplasia mucinosa papilar intraductal con displasia alto grado.
 - Neoplasia tubulopapilar intraductal.
 - Neoplasia quística mucinosa con displasia de grado bajo o intermedio.
 - Neoplasia quística mucinosa con displasia de alto grado.
 - Malignos
 - Adenocarcinoma ductal
 - Carcinoma adenoescamoso.
 - Carcinoma coloide (carcinoma mucinoso no quístico).
 - Carcinoma hepatoide.
 - Carcinoma medular.
 - Carcinoma de células en anillo de sella.
 - Carcinoma indiferenciado.
 - Carcinoma indiferenciado con células gigantes osteoclasto-like.
 - Carcinoma de células acinares.
 - Cistoadenocarcinoma de células acinares.
 - Neoplasia mucinosa papilar intraductal con carcinoma invasivo asociado.
 - Carcinoma mixto acinar-ductal.
 - Carcinoma mixto acinar-neuroendocrino.
 - Carcinoma mixto acinar-neuroendocrino-ductal.
 - Carcinoma mixto ductal-neuroendocrino.
 - Neoplasia quística mucinosa con carcinoma invasivo asociado.
 - Pancreatoblastoma.
 - Cistoadenocarcinoma seroso.
 - Neoplasia pseudopapilar sólida.

- Neoplasias neuroendocrinas
 - Microadenoma neuroendocrino pancreático.
 - Tumor neuroendocrino (NET)
 - NET no funcinante pancreático, G1, G2
 - NET G1
 - NETG2
 - Carcinoma neuroendocrino (NEC)
 - NEC de célula grande
 - NEC de célula pequeña
 - NET productor de serotonina (carcinoide)
 - Gastrinoma
 - Glucagonoma
 - Insulinoma
 - Somatostatinoma
 - VIPoma
- Teratoma maduro
- Tumores mesenquimales
- Linfomas
- Metástasis

Los tumores de páncreas más frecuentes son de **estirpe epitelial**, siendo el **adenocarcinoma** el subtipo de neoplasia maligna más frecuente.

Es importante recalcar que los **hallazgos histológicos de tipo reactivo asociadas a la pancreatitis pueden simular tumores** y que por eso, tanto las pancreatitis como los tumores pancreáticos son entidades difíciles de diagnosticar desde el punto de vista anatomo-patológico. También es habitual que los tumores presenten cambios de tipo reactivo e inflamatorio en el tejido pancreático circundante, y que por tanto, aparezcan juntas en la misma muestra. Para un correcto estudio histopatológico y molecular es necesario que la muestra obtenida tenga suficiente representación de la lesión. En casos en los que existe alta sospecha clinicoradiológica de tumor pancreático y la muestra remitida (biopsia/citología) es insuficiente, es recomendable repetir la toma siempre que sea posible.

La actual clasificación histopatológica de los tumores de páncreas se basa en tres pilares fundamentales: 1) la línea de diferenciación celular; 2) la naturaleza macroscópica del tumor (quístico, intraductal, sólido); 3) el grado de displasia celular (bajo grado, moderado o alto grado).

1) Basándonos en el tipo de diferenciación celular existen varios subtipos de tumores epiteliales dependiendo de la célula de origen del tumor: ductal, acinar o neuroendocrina.

La mayoría (>90%) de las neoplasias pancreáticas son de tipo ductal y la mayoría son neoplasias infiltrantes (adenocarcinomas). De hecho, el término “cáncer de páncreas” habitualmente se utiliza como sinónimo de adenocarcinoma de páncreas. Se trata de una neoplasia epitelial infiltrante con diferenciación glandular, normalmente con producción de mucina luminal y/o intracelular y sin que haya un componente predominante de cualquier otro tipo histológico. Es típica la presencia de una reacción desmoplásica importante.

No hay marcadores IHQ que diferencien de forma inequívoca el adenocarcinoma ductal del páncreas de glándulas reactivas o adenocarcinomas extrapancreáticos. Sin embargo, algunos marcadores IHQ pueden ser útiles.

El ADC ductal de páncreas expresa CK7, 8, 18 y 19 mientras que la CK20 no suele mostrar expresión ni tampoco la vimentina. También expresa CEA, Ca125, Ca19.9, B72.3, MUC1 y DUPAN2.

La diferenciación endocrina se determina mediante la producción de hormonas y habitualmente es posible demostrarlo con estudio inmunohistoquímico (IHQ). Los marcadores IHQ más expresados son cromogranina y sinaptofisina, aunque también pueden expresar marcaje frente a CD57, enolasa neuronal específica y CD56.

Los tumores epiteliales de diferenciación acinar son menos frecuentes que los dos grupos anteriores y suelen producir gránulos de zimógeno (PAS+ diastasa resistente) y también gránulos fibrilares irregulares; además existen anticuerpos frente a tripsina, quimiotripsina y lipasa que permiten el estudio IHQ de la lesión.

2) Naturaleza macroscópica del tumor:

Lesiones típicamente sólidas	Lesiones típicamente quísticas
Adenocarcinoma ductal (y variantes)	Tumor seroso quístico
Tumor neuroendocrinos	Tumor mucinoso
Carcinoma de células acinares	Neoplasia mucinosa papilar intraductal
Pancreatoblastoma	Quiste linfoepitelial

3) El grado de diferenciación del adenocarcinoma ductal se basa en la evaluación combinada de las características histológicas y la actividad mitótica:

Grado	Diferenciación glandular	Producción de mucina	Mitosis (por 10 campos)	Características del núcleo
Grado 1	Bien diferenciado	Intensa	5	Poco polimorfismo, polaridad
Grado 2	Estructuras ductales y glándulas tubulares moderadamente diferenciadas	Irregular	6-10	Moderado polimorfismo
Grado 3	Glándulas pobemente diferenciadas y estructuras pleomórficas	Escasa	>10	Grande y con marcado polimorfismo

6. CRITERIOS DE RESECANTE Y OPERABILIDAD

6.1. Principios de tratamiento quirúrgico

La cirugía requerida para tratar el cáncer de páncreas es agresiva. Para optimizar sus resultados, es necesario seguir una serie de pautas de forma estricta:

- 1.- La selección apropiada de los pacientes en cuanto a operabilidad (ver 6.3) y en cuanto a resecabilidad basada en una TC de alta calidad. La revisión de todos los casos de forma multidisciplinar es clave para evitar la intervención de pacientes en estadio T4 (afectación de tronco celíaco o AMS) o M1.
- 2.- Atención extrema en la intervención y en el estudio histológico de los márgenes de resección. Los aspectos técnicos de la disección de AMS son cruciales para predecir una eventual recurrencia local. El estadio final de los márgenes está determinado por el tamaño del tumor, la conducta de la operación en sí misma (es necesario extirpar todo el tejido blando a la derecha de la AMS) y la efectividad del tratamiento neoadyuvante en caso de haberlo recibido.
- 3.- Son fundamentales los avances en la técnica quirúrgica, la experiencia del cirujano y la mejor comprensión de la anatomía de la VMS y su resección como rutina en la DPC.

6.2. Estudio preoperatorio

Sólo los pacientes caracterizados como resecables o borderline son considerados para la DPC. El estadiaje se debe hacer con TC multidetector con reconstrucción 3D y ha de ser revisado de forma multidisciplinar.

6.3. Criterios de inoperabilidad

Son criterios aceptados de inoperabilidad: ASA IV, hepatopatía, enfermedad psiquiátrica grave, enfermedad cardiopulmonar significativa y cualquier otro tipo de comorbilidad severa. La edad por sí sola no es una contraindicación absoluta, pero hay que tener en cuenta que la reserva fisiológica de los pacientes mayores de 75 años está disminuida.

6.4. Criterios de resecabilidad:

a. Tumores resecables:

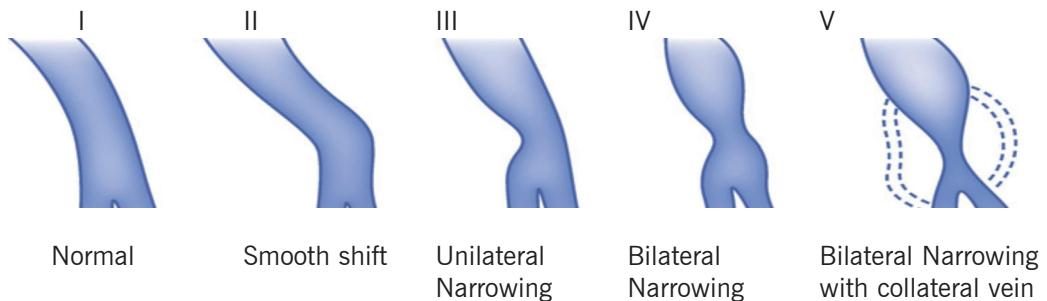
Se consideran tumores resecables aquellos que cumplen los siguientes criterios:

- a) Ausencia de enfermedad extrapancreática.
- b) No evidencia de afectación en AMS, TC ó AH, definida como la presencia de tejido normal en el plano entre el tumor y las arterias.
- c) La afectación de la confluencia entre VMS-VP, si la resección y reconstrucción son posibles, no es criterio de irresecabilidad. La AHPBA/SSO define en su consenso como tumor resecable aquellos que en la TC no hay evidencia de contacto, distorsión, trombo o englobamiento de VMS o VP.



Imagen en TC de un ADC de cabeza de páncreas resecable (masa pancreática hipodensa, las flechas señalan la VMS y AMS, ambas separadas del tumor por un plano graso de separación).

La Clasificación de Ishikawa ayuda a definir el grado de afectación venosa:



b. Tumores irresecables:

Se consideran irresecables los tumores que presenten alguna de las características enumeradas a continuación:

- Infiltración extrapancreática incluyendo tejido linfático, ganglios y tejidos peripancreáticos y/o metástasis a distancia.
- Afectación (encasement) de más de la mitad de la circunferencia u oclusión/trombosis de vena mesentérica superior (VMS) o la confluencia con vena porta (VP), sin posibilidades de reconstrucción.

- c) Afectación de arteria mesentérica superior (AMS), cava inferior, aorta, tronco celíaco (TC) ó arteria hepática (AH), definido como la ausencia del tejido graso normal (hipodenso en el TC) en el plano de separación entre el tumor y la arteria.
- d) En tumores de cuerpo, la afectación de la vena esplénica no es criterio de irresecabilidad.

Se recomienda la concordancia de 2 pruebas radiológicas para valorar un tumor como irresecable.

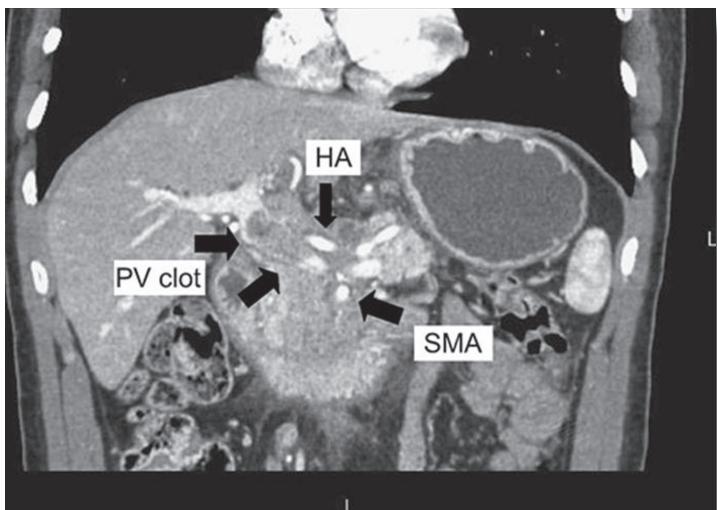


Imagen en TC coronal de un cáncer de páncreas localmente avanzado que muestra englobamiento de AMS. Este tumor no se puede hacer reseccable con tratamiento sistémico y/o radioterapia.

c. Enfermedad resecable borderline:

En los últimos años se ha definido un grupo de pacientes con entidad propia, los que tienen características de resecabilidad border-line, que si bien es pequeño en números absolutos, puede alcanzar supervivencias largas, de hasta 40 meses según la serie más numerosa, si reciben un tratamiento multidisciplinario.

La definición de enfermedad de resecabilidad borderline es variable. Algunos autores reservan este término para casos con afectación tumoral focal (menos del 50% de la circunferencia) de arterias viscerales o segmento corto de VMS o la confluencia de VMS – VP, ó arteria hepática.

La clasificación que nuestro grupo valora como más aplicable en nuestro medio es la definida por la American Hepato-Biliary Association (AHBPA/SSO) , según la cual se consideran de resecabilidad borderline los tumores con:

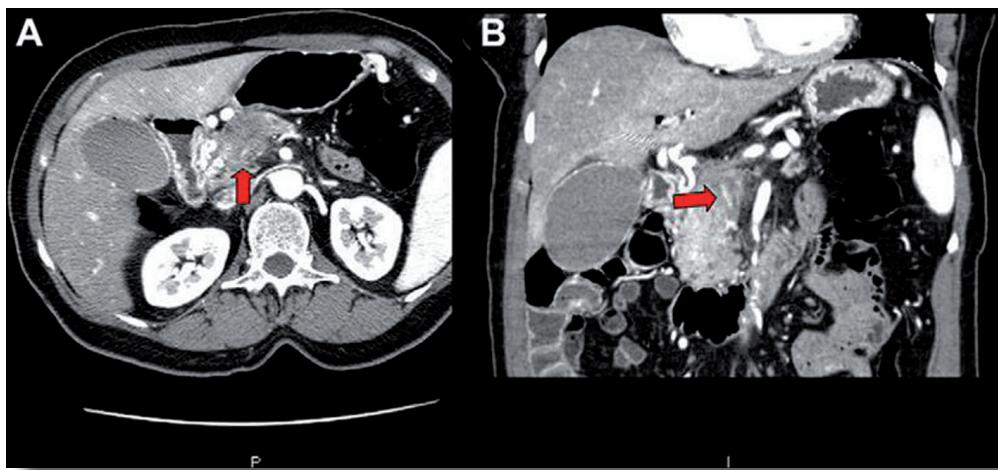
- Afectación venosa de VMS/VP por tumor en proximidad, con o sin contacto y estrechamiento de la luz, englobamiento de VMS/VP pero sin afectar las arterias, ó segmento corto ocluido por trombo ó infiltración.

- Afectación de arteria gastroduodenal ó hepática en un segmento corto sin extensión al tronco celíaco.
- Afectación de AMS que no excede $> 180^\circ$ de su circunferencia.
- Tumores de cola-cuerpo con menos de 180° de afectación de la circunferencia de tronco celíaco ó AMS.

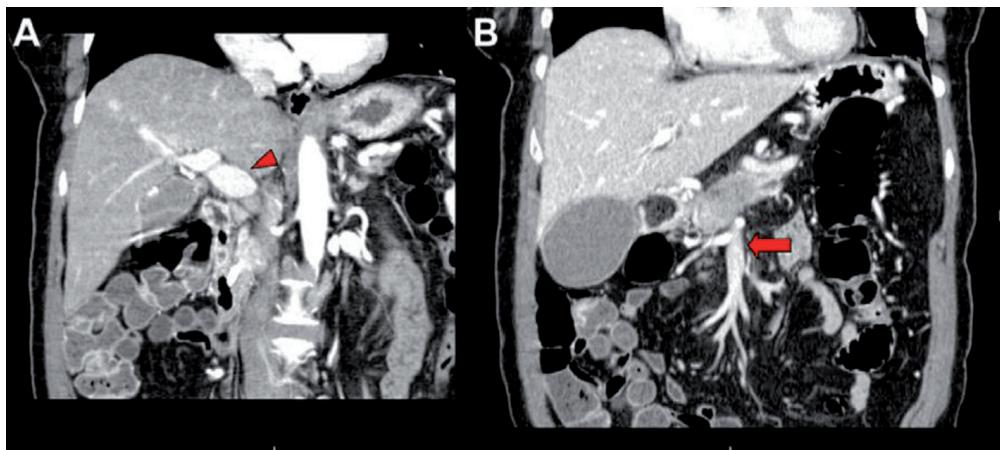
En algunas situaciones, puede ser útil emplear la Clasificación de Katz, que incluimos a continuación y distingue los siguientes grupos de tumores borderline resecables:

Tipo A:

- a) Tumor que contacta $< 180^\circ$ con AMS o TC.
- b) Tumor que contacta o engloba $> 180^\circ$ un segmento corto de AH (usualmente en el origen en la gastroduodenal).
- c) Segmento corto de oclusión de VMS, VP o la confluencia de VP-VMS con posibilidad de reconstrucción.



Imágenes de TAC axial (A) y coronal (B) de un cancer de pancreas borderline reseable. La flecha muestra una oclusión casi completa de la confluencia entre VMS y vena porta.



Imágenes de TC coronal que muestran segmentos normales de vena porta (A) y VMS (B) bajo un segmento venoso ocluido. El tumor no englobaba el tronco celíaco ni la AMS (no mostrado). La resección de este tumor requirió la resección de un segmento venoso y la reconstrucción con ayuda de una prótesis..

Tipo B:

- Pacientes con hallazgos en TC sospechosos, pero no concluyentes de enfermedad metástasica, como afectación de ganglios locorregionales. En estos pacientes el tumor primario debe ser técnicamente resecable o borderline. También se incluyen en esta categoría los pacientes con cifras de Ca19.9 superiores a 100 (con bilirrubina normal).

Tipo C:

- Pacientes con enfermedad borderline resecable pero presentan comorbilidades severas que requieren una valoración preoperatoria.

7 TRATAMIENTO

El único tratamiento curativo para el cáncer de páncreas es la cirugía pero sólo el 15-20% de los tumores son resecables al diagnóstico. Tras la cirugía, la supervivencia a 5 años es de 25-30% para ganglios negativos y 10% para ganglios positivos. Más de la mitad de las recurrencias son locoregionales sin metástasis a distancia por lo que el tratamiento adyuvante estudiado incluye radioterapia y/o quimioterapia.

7.1. Tumor localizado resecable

A. Cirugía

La duodenopancreatectomía cefálica (DPC) es la técnica más ampliamente utilizada. Obtiene cifras de supervivencia a 5 años del 10–25%. El factor pronóstico más importante es la afectación ganglionar que modifica la supervivencia de un 25-30% (N0) a un 10% (N1). La supervivencia mediana es de 17-23 meses. Otros factores que influyen en la supervivencia son: tumor < 3 cm; márgenes negativos; bien diferenciado; localización en cabeza; pérdidas hemáticas intraoperatorias < 750 ml.

La técnica quirúrgica se debe realizar de manera protocolizada siguiendo los pasos enumerados a continuación: 1) valorar la cavidad abdominal, 2) enviar biopsia intraoperatoria de las adenopatías interaórticocavas (si ésta es positiva, el tumor se considera irresecable), 3) valorar la resecabilidad venosa y arterial, 4) completar la DPC 5) enviar biopsia del borde del conducto biliar, el cuerpo pancreático y el proceso uncinado, 6) completar la reconstrucción con montaje en "Y" de Roux.

Las diferentes técnicas de resección pancreática así como sus complicaciones están descritas en el **Anexo I**.

Según la localización del tumor, la cirugía puede ser diferente:

- Carcinoma de la cabeza de páncreas:

La DPC es la técnica de elección, pero la linfadenectomía se clasifica en estándar, radical y radical extensa.

- DPC estándar: incluye los ganglios de la derecha del ligamento hepatoduodenal, pancreaticoduodenales posteriores, a la derecha de la arteria mesentérica superior, pancreaticoduodenales inferiores, arteria hepática.
- DPC radical: incluye los ganglios de la estándar y tronco celíaco, aorta.
- DPC radical extensa: es como la radical pero los ganglios paraaórticos se extienden hasta el riñón izquierdo, hiato esofágico y bifurcación ilíaca.

- Carcinoma de cuerpo y cola de páncreas:

La resección incluye la sección del páncreas (a la derecha del eje esplenoportal), sección de arteria esplénica en el origen, y de venas mesentérica inferior y esplénica en su origen en la desembocadura de la porta. El tejido conectivo del tronco celíaco es resecado.

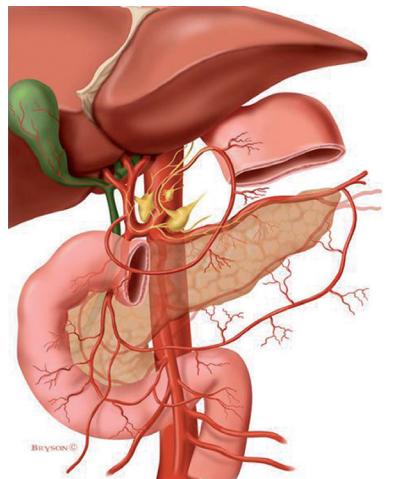
- Pancreatectomía izquierda estándar: resección ganglionar del tronco celíaco, hilio esplénico, arteria esplénica, borde inferior cuerpo páncreas.
- Pancreatectomía izquierda radical: los de la estándar y además arteria hepática, arteria mesentérica superior, paraaórticos.

Existen diversas **controversias** en lo que respecta a los detalles de la técnica quirúrgica empleada para realizar las resecciones oncológicas pancreáticas. Enumeramos a continuación la evidencia de cada una de ellas:

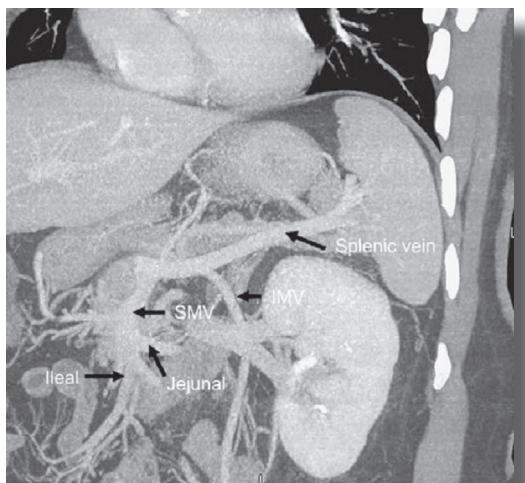
- **DPC con preservación pilórica vs DPC con hemigastrectomía**: la mortalidad (0–8%); supervivencia a los 5 años (6– 11%); el control oncológico y la tasa de retardo del vaciamiento gástrico (40%) son similares en ambas técnicas. La digestión es normal en el 86% de las DPCPP y del 50% en las DPCHG. El potencial ulceroso es del 4 – 14% para la DPCPP y del 0 – 11% para la DPCHG.
- **Extensión de la resección. DPC frente al DP total**: el empleo de la DP total en el adenocarcinoma es un tema controvertido. Elimina el riego de fístula pancreática y disminuye el riesgo de recidiva, pero tiene graves consecuencias para las funciones exocrina y endocrina. La decisión de realizar una DP total dependerá de los hallazgos intraoperatorios y la decisión del equipo quirúrgico. Los estudios concluyen que la morbilidad perioperatoria y la supervivencia es similar cuando oncológicamente es apropiado. El objetivo es obtener una resección R0. Es importante que la cirugía no finalice hasta que el patólogo dictamine que el borde está libre.

La resección de un segmento tangencial de VMS, VP o de la confluencia se hace cuando no se puede separar la cabeza del páncreas o proceso uncinado.

Siempre qué está adherida la vena no significa que haya infiltración de la pared de la vena, sólo ocurre en el 61% de los casos.



Anatomía de las arterias que dependen del tronco celíaco y AMS con referencia a la cirugía de las neoplasias de la cabeza pancreática.



Reconstrucción coronal de imágenes por TC que muestran la importancia de la anatomía venosa en referencia a la cirugía de las neoplasias pancreáticas.

- **Afectación de órganos adyacentes:** No hay estudios grandes, sólo uno de 19 pacientes que tiene una tasa de complicaciones del 60% y un 16% de fistulas pancreáticas. Puede realizarse sin aumento de la morbilidad.
- **Linfadenectomía retroperitoneal:** Pedrazzoli es el único autor que mejora la supervivencia si hace linfadenectomía retroperitoneal; el resto de los autores no pueden demostrar lo mismo en sus estudios.
- **Reconstrucción vascular:** En una revisión sistemática (52 estudios): la morbilidad postoperatoria fue de 9–78% (42% de media); la mortalidad del 5,9% y la supervivencia mediana de 13 meses. La supervivencia a 1 año es del 50%, a 3 años del 16% y a 5 años del 7%.
- **Pancreatoeyunostomía frente a la pancreatogastrostomía:** Con un nivel 1 de evidencia ambas tienen similar efectividad con tasa de fistula para la PG de 12–16% y para la PY del 11–20%.
- **Uso de drenaje en las anastomosis:** El uso de drenaje ductal reduce la tasa de fistula. El uso de drenaje interno no muestra diferencias.
- **Ducto-mucosa frente a la invaginación:** Depende de la textura de la glándula la tasa de fistula. Sellar u ocluir el ducto no reduce la tasa de fistulas.
- **Drenaje biliar preoperatorio:** 6 ensayos han evaluado su utilización y sólo uno muestra beneficios. Su empleo puede disminuir las complicaciones pero no modifica la mortalidad perioperatoria.
- **Drenajes intraoperatorios:** No existen diferencias significativas en la tasa de complicaciones. Si aumento de abscesos en el grupo de drenaje. Si se coloca el drenaje disminuye la tasa de actuación de la Radiología Intervencionista.

- **Reconstrucción alimentaria:** El retraso del vaciamiento gástrico es del 30% cuando es retrocólica y del 5% cuando es antecólica.
- **Alimentación postoperatoria:** La alimentación enteral es superior a la parenteral reduciendo la tasa de complicaciones infecciosas y estancia hospitalaria.
- **Pancreatectomía distal:** La tasa de reconversión de laparoscópica a abierta es del 7%. En un estudio prospectivo, los resultados son iguales para la abierta y la laparoscópica en lesiones premalignas, pero en la laparoscópica se reduce la estancia hospitalaria. Sin embargo, es menos efectiva en la limpieza ganglionar.

B. Estudio AP de la pieza quirúrgica

El estudio anatopatológico de los tumores pancreáticos incluye:

1º. Estudio microscópico de la pieza

- tipo de pieza remitida (incluyendo todas las partes anatómicas que sean necesarias): cabeza, cuerpo o cola pancreático, duodeno, estómago, ducto biliar común, estómago, vesícula biliar, bazo, grandes vasos adyacentes (vena portal, vena mesentérica superior, otros), no puede determinarse.
- procedimiento: duodenopancreatectomía total, duodenopancreatectomía parcial, pancreatectomía parcial corporal, pancreatectomía parcial caudal, otros, no puede determinarse.
- localización: cabeza/cuerpo/cola pancreática, proceso uncinado, otros, no puede determinarse.

Es muy útil y a veces indispensable, que la pieza remitida esté referenciada y que las partes referenciadas estén recogidas en el volante de la biopsia. El formol altera el aspecto habitual del tejido y de las referencias anatómicas (sobre todo en piezas de páncreas y ductos biliares, por el tamaño reducido de las estructuras). Cuando no haya sido posible identificar correctamente las estructuras de la pieza remitida, es recomendable hablar con el cirujano responsable y entre ambos, llegar a un consenso de orientación de la pieza.

- tamaño tumoral: dimensiones máximas en centímetros.

2º. Estudio microscópico

El estudio microscópico debe recoger las características histopatológicas siguientes: subtipo histológico, grado de diferenciación, presencia de lesión tumoral en márgenes y tejido circundante y si hubiera, presencia de invasión linfovascular o perineural, presencia de infiltración ganglionar o metástasis a distancia y otros hallazgos relevantes (especificar).

- Subtipo histológico (ver listado OMS)
- Grado de diferenciación histológico (solamente aplicable a los carcinomas ductales):
 - No aplicable
 - Gx: no puede determinarse
 - G1: bien diferenciado
 - G2: moderadamente diferenciado
 - G3: pobemente diferenciado
 - G4: indiferenciado

- Extensión tumoral microscópica (incluyendo todas las que sean necesarias): No evidencia de tumor primario, carcinoma in situ, tumor limitado al páncreas, tumor que invade ampolla de Váter o esfínter de Oddi, tumor que invade pared duodenal, tumor que invade partes blandas peripancreáticas (grasa retroperitoneal, grasa mesentérica, mesocolon, otros tejidos blandos peripancreáticos), tumor que invade ducto biliar común extrapancreático, tumor que invade otros órganos o estructuras adyacentes (especificar cuáles), no puede determinarse tumor.

- Márgenes quirúrgicos (incluyendo todas las que sean necesarias):

- márgenes libres de carcinoma infiltrante (determinar distancia entre tumor y margen más próximo en milímetros; especificar el margen cuando es posible) y margen libre de carcinoma in situ
- margen afectado por carcinoma in situ: carcinoma in situ en margen de ducto biliar común o carcinoma in situ en parénquima pancreático.
- margen afecto por carcinoma infiltrante: proceso uncinado (retroperitoneo), margen pancreático distal, ducto biliar común, margen pancreático proximal, otros.

Los márgenes de resección tienen mucha importancia en el pronóstico.

R0: resección completa macro y microscópica.

R1: resección completa macroscópica con margen afecto microscópico.

R2: persistencia macroscópica de enfermedad.

- Efecto del tratamiento prequirúrgico neoadyuvante (incluyendo todas las que sean necesarias): no evidencia de efecto de tratamiento prequirúrgico, presencia de efecto terapéutico (no evidencia de lesión residual con respuesta completa y variables grados de respuesta al tratamiento con evidencia de lesión tumoral residual), no evidencia de efecto de tratamiento prequirúrgico con lesión tumoral sin signos de regresión, no se sabe/no se especifica. Para determinar la existencia de efecto del tratamiento neoadyuvante es importante que el volante de la pieza recoja esta información, ya que tiene implicaciones en el aspecto tumoral, extensión, inclusión total o muestreo de la lesión, etc.

- Presencia de invasión linfovascular: no identificado, presente o indeterminado.
- Presencia de invasión perineural: no identificado, presente o indeterminado.
- Infiltración ganglionar: determinar el número de ganglios linfáticos disecados (si no es posible, especificar causa) y determinar el número de ganglios linfáticos infiltrados (si no es posible, especificar causa)

También pueden reflejarse los siguientes hallazgos, aunque no son obligatorios: neoplasia pancreática intraepitelial (PanIN), pancreatitis aguda o crónica, resultado de estudios adicionales si se hubieran realizado (por ejemplo IHQ, histoquímica, estudio molecular) y cometarios especiales.

3º. Estudio de biopsia intraoperatoria

El estudio de la biopsia intraoperatoria tiene como finalidad diagnosticar la presencia de tumor durante la intervención y es fundamental para la decisión del cirujano. Puede resultar difícil ya que el material congelado suele artefactarse y la calidad de los cortes

y tinciones es menor que el obtenido en bloques de parafina. Además, es posible que la muestra remitida desde quirófano esté artefactada por electrocauterio, o que simplemente sea insuficiente para diagnóstico. La información emitida por el patólogo debe ser clara y concisa. Para ello, es necesario que el volante remitido desde quirófano esté llenado correctamente y que se establezca una buena comunicación entre el cirujano y el patólogo.

C. Tratamiento adyuvante

El primer tratamiento adyuvante que demostró beneficio en términos de supervivencia es la quimioterapia con 5-fluorouracilo (425 mg/m²) y leucovorín (20 mg/m²) administrados en bolus diariamente durante 5 días cada 28 días en un total de 6 ciclos según el esquema de la Clínica Mayo. Los resultados en términos de supervivencia y en relación a los enfermos que no reciben quimioterapia son los siguientes (estudio ESPAC-1):

- Supervivencia mediana: 20.1 meses versus 15.5 meses ($p=0.009$).
- Supervivencia a 2 años: 40% versus 30% ($p=0.009$).
- Supervivencia a 5 años: 21% versus 8% ($p=0.009$).

Posteriormente, se han publicado datos de tratamiento adyuvante con Gemcitabina en cáncer de páncreas (estudio CONKO y ESPAC3). El tratamiento con Gemcitabina (1000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días) aumenta la SLE en relación a no hacer tratamiento (13.4 frente a 6.9 meses), tanto en pacientes con ganglios afectados y no afectados y en márgenes positivos y negativos. También mejora discretamente la supervivencia global (22.8 frente a 20.2 meses y SG a 5 años: 21% frente a 9%).

En comparación con el tratamiento con 5-FU según el esquema de la Clínica Mayo (estudio ESPAC3), ambos muestran supervivencias globales similares (23.6% vs 23%). Sin embargo, el tratamiento con 5-FU provoca más toxicidad (mucositis, diarrea y hospitalizaciones).

Basado en todo ello, nuestra recomendación consiste en ofrecer quimioterapia complementaria con Gemcitabina 1.000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días (6 ciclos) a los pacientes intervenidos de adenocarcinoma de páncreas con resección macro y microscópicamente completa con un índice de Karnofsky mayor o igual al 70% y en los que no haya contraindicación para la quimioterapia. El tratamiento debería iniciarse en las 8 semanas posteriores a la cirugía.

Se recomienda reevaluar la ausencia de diseminación tumoral antes del inicio del tratamiento adyuvante, particularmente en los pacientes que han tenido un postoperatorio prolongado a causa de diversas complicaciones. Con este fin, aconsejamos realizar un TAC abdomino-pélvico y un análisis de Ca 19.9 antes de iniciar el tratamiento adyuvante. Si estos estudios indican enfermedad diseminada o persistente el paciente obtendrá mayor beneficio de un enfoque paliativo de su tratamiento.

El tratamiento con radioterapia asociada a quimioterapia no ha demostrado beneficio en supervivencia e incluso puede ser perjudicial para los pacientes intervenidos de adenocarcinoma de páncreas, a pesar de que es un tratamiento ampliamente aceptado en USA. Los tres grandes ensayos clínicos randomizados publicados hasta la actualidad en los que se comparan QT/RT frente a QT en el tratamiento adyuvante [GIST, ESPAC-1, EORTC], presentan resultados contradictorios, grandes sesgos en la randomización, dosis inadecuadas de

Radioterapia, son estudios mal diseñados, y realizados con técnicas de irradiación obsoletas en la actualidad. En los últimos 25 años, ha habido grandes avances tecnológicos en las técnicas de Radioterapia tales como la planificación 3D, el abandono de esquemas obsoletos de split-course y el conocimiento actual de la dosis óptima de tratamiento en los tumores del aparato digestivo superior [50,4 – 54 Gys].

En nuestro Centro, y a la espera de publicarse nuevos ensayos clínicos bien diseñados y con técnicas de Radioterapia depuradas a dosis óptimas que avalen el tratamiento combinado, nos inclinamos por la Quimioterapia adyuvante como tratamiento unimodal aunque habría que valorar el beneficio de la RT en los pacientes en los que el riesgo de recidiva local supere al riesgo de recidiva sistémica. En este grupo se incluirían los pacientes con bordes afectos tras la cirugía (R1-R2).

El esquema óptimo de tratamiento con Radioterapia debe ser con una planificación en entorno 3D como mínimo, administrándose una dosis de 45-46 Gys (1,8 – 2 Gys/fr), en lecho, anastomosis y áreas ganglionares a riesgo, administrándose en una segunda fase, una sobreimpresión de 5 – 9 Gys sobre el lecho y anastomosis hasta alcanzar una dosis final de 50,4 – 54 Gys siguiendo un cumplimiento estricto de las dosis de tolerancia de los órganos sanos adyacentes. La definición de los volúmenes deben seguir las recomendaciones ICRU 62.

Dosis de tolerancia tejidos sanos:

Structure	Unresectable/Preoperative Constraints	Adjuvant/Resected Constraints
Kidney (L & R)	Not more than 30% of the total volume can receive \geq 18 Gy. If only one kidney is functional, not more than 10% of the volume can receive \geq 18 Gy.	If two functioning kidneys present, not more than 50% of the right and 65% of the left kidney should receive $>$ 18 Gy. For IMRT planning mean dose to bilateral kidneys should be \leq 18 Gy. If only one kidney is present not more than 15% should receive \geq 18 Gy and no more than 30% should receive \geq 14 Gy.
Stomach, duodenum, jejunum	Max dose \leq 55 Gy; not more than 30% of the volume can be between 45 and 55 Gy.	Max dose \leq 55 Gy; $<$ 10% of each organ volume can receive between 50-53.99 Gy. $<$ 15% of each organ volume can receive 45-49.99 Gy.
Liver	Mean dose cannot exceed 30 Gy.	Mean liver dose \leq 25 Gy.
Spinal cord	Max dose to a volume of at least 0.03 cc must be \leq 45 Gy.	Max dose \leq 45 Gy.

D. Seguimiento

No hay datos concluyentes sobre el beneficio del seguimiento de los pacientes con cáncer de páncreas intervenido. Nuestra recomendación, basada en el consenso recogido en la Guía NCCN versión 1.2012 es realizar control clínico, exploración física y Ca19.9 cada 3 meses y TAC abdomino-pélvico cada 6 meses durante los 2 primeros años. Posteriormente, recomendamos realizar control clínico y Ca19.9 cada 6 meses y TAC anual hasta completar 5 años. Se podría plantear un seguimiento alterno entre los servicios de Cirugía General y Oncología Médica.

7.2. Tumor localizado potencialmente resecable (Borderline)

En los últimos años se ha definido este grupo de pacientes con entidad propia. Es un grupo pequeño en números absolutos pero puede alcanzar supervivencias largas, de hasta 40 meses según la serie más numerosa, si reciben un tratamiento multidisciplinar.

Es muy importante identificar este grupo antes de plantear el tratamiento, lo cual puede hacerse con angioTAC y puede ser preciso realizar reconstrucciones 3D para una valoración más completa de la afectación vascular.

A. Tratamiento neoadyuvante

El uso del tratamiento neoadyuvante en enfermedad con resecabilidad borderline permanece en debate. Aunque no tenemos un alto grado de evidencia, la mayoría de los centros adscritos a la NCCN lo incluyen dentro de sus protocolos debido a los resultados favorables presentados por numerosos ensayos clínicos Fase I/II o retrospectivos en los que la resecabilidad R0 se consigue entre un 15 – 35%.

El tratamiento que se recomienda en nuestro centro es:

- 1º. Tratamiento sistémico con Gemcitabina + oxaliplatino durante 2 meses.
- 2º. Si no hay progresión, RT + QT basada en fluoropirimidinas.
- 3º. Si no hay progresión, cirugía a las 6 semanas.
- 4º. Gemcitabina durante 2 meses.

B. Cirugía

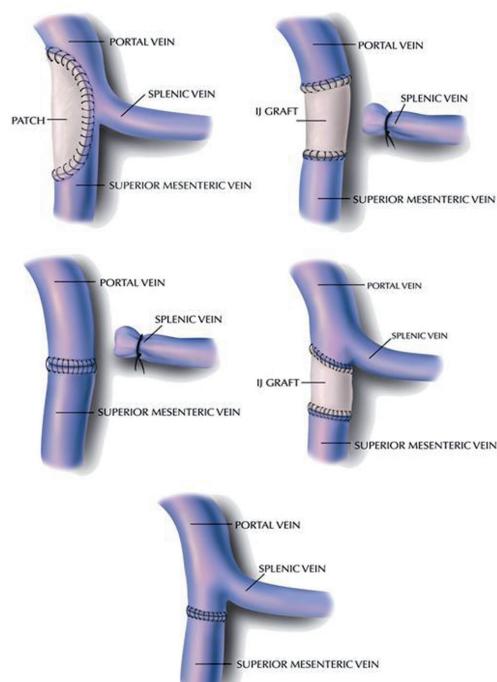
Además de la DPC descrita en los tumores resecables, la gran diferencia en estos casos es la resección venosa ya que nuestro grupo no considera resecable la afectación arterial.

RESECCIÓN DE VENA PORTA: Históricamente la afección de VMS y VP era una contraindicación relativa para la DPC. La resección de la VP se realiza en el mismo tiempo de la DPC para mejorar la supervivencia. La enfermedad en estadio III tiene una supervivencia media de 10 – 12 meses y más tardía de 2 años.

Actualmente la resección y reconstrucción de estas venas en el mismo tiempo de la DPC facilita una completa resección (R0, R1) de los tumores pancreáticos con baja tasa de morbilidad e igual supervivencia. El Panel de Expertos formado por The American Hepato-Pancreato- Biliary Association and Society of Surgical Oncology (AHPBA/SSO) han formulado un consenso en el que concluyen que la DPC con resección venosa y reconstrucción es una práctica standard en los adenocarcinomas que localmente envuelven la VMS o la VP mejorando el flujo y siempre que el tumor no afecte a AMS ó AH y la resección R0/R1 es razonable.

Tipos de resección venosa:

Ilustración de diferentes opciones técnicas para la resección y reconstrucción de la VMS, VP o confluencia VP-VMS.



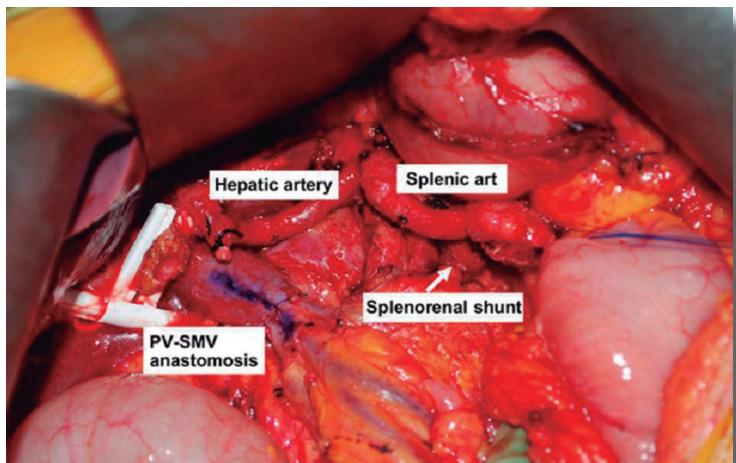
VR 1: resección tangencial de la confluencia de VMS-VP ya que el tumor está adherido a una parte pequeña de la pared lateral o posterior. Puede ser reparado con un parche venoso de safena ó reparado transversalmente.

VR 2: el tumor envuelve la confluencia de VMS-VP y VS (vena esplénica) y requiere ligar la VS. La VMS y VP pueden ser reaproximadas sin tensión y hacer una anastomosis T-T.

VR 3: como el VR 2 pero no llega para la anastomosis T-T, entonces se interpone un injerto de vena yugular interna.

VR 4: el tumor envuelve la VMS o VP pudiendo preservarse la VS y se pueden realizar una anastomosis T-T.

VR 5: como el VR 4 pero se necesita injerto.



Fotografía intraoperatoria tras realizar una DPC con resección de un segmento de la confluencia VMS-VP. En este paciente, el área de englobamiento venoso estaba a nivel de la confluencia con la vena esplénica y requirió su separación. La VMI entraba en la VMS (y no la VS) por lo que ligar la VS tenía riesgo de hipertensión portal (y varices gastroesofágicas); por eso, la VS fue anastomosada a la vena renal izquierda.

Tratamiento de la vena esplénica

Preservarla no es posible cuando el tumor engloba la confluencia, y requiere un injerto de vena yugular interna.

Otras resecciones vasculares

La resección de la AH y su reconstrucción es realizada cuando el tumor envuelve un segmento corto de la gastroduodenal.

Si la AH derecha está englobada, se reseca y no hace falta la reconstrucción, se revasculariza desde la arteria distal.

Si la pared anterior de la vena cava está afectada se puede resecar y colocar un parche.

Resultados de la resección vascular

La morbilidad es del 42,8% y la mortalidad del 7,3%.

	Resección venosa	Resección arterial	Resección venosa y arterial
Morbilidad	38,9%	52%	53,8%
Mortalidad	6,5%	4%	12,8%

7.3. Tumor localmente avanzado irresecable

La mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas presentan enfermedad localmente avanzada irresecable (CPLA) o metastásica (CPM) en el momento del diagnóstico. La mediana de supervivencia es de 8 a 12 meses en el CPLA y de 3 a 6 meses en el CPM. El objetivo del tratamiento no es curativo, sino sintomático paliativo.

El 40% de los pacientes en el momento del diagnóstico presentan enfermedad localmente avanzada con criterios de irresecabilidad (gralm. T4 por afectación del tronco celíaco o de la AMS). El tratamiento en estos pacientes es controvertido, porque la mayoría de los ensayos están realizados en poblaciones heterogéneas. El esquema de inicio más apropiado, el papel de la RT en este grupo de pacientes y la cirugía en pacientes con buena respuesta siguen siendo temas de debate.

En los centros de mayor experiencia se recomienda iniciar el tratamiento con QT basada en gemcitabina durante 2-3 meses, seguida de QT-RT con 5-FU en ic o capecitabina en aquellos cuya enfermedad no progresó, y posteriormente seguir tratamiento con quimioterapia basada en gemcitabina. La cirugía sólo está indicada en casos muy seleccionados.

En enfermedad localmente avanzada irresecable o borderline, la dosis a administrar de Radioterapia es similar a los tratamientos adyuvantes, siendo el volumen de tratamiento en la primera fase el páncreas y áreas ganglionares a riesgo y/o afectas y la sobreimpresión sobre el volumen patológico pancreático y/o ganglionar.

7.4. Enfermedad metastática (o pacientes inoperables)

El tratamiento con quimioterapia sistémica y agentes biológicos se ha mostrado eficaz en el control de los síntomas y en la mejoría de la supervivencia frente al mejor tratamiento de soporte. Otras técnicas para el manejo de los síntomas, como los stents, la analgesia... se tratarán en otro apartado.

Para la valoración de la respuesta, además de la valoración del control de síntomas, se emplean la TAC, que valora mejor las lesiones metastásicas que el tumor primario, y los niveles de Ca19.9. Sin embargo, la elevación del Ca19.9 por sí sola no indica progresión de la enfermedad, sino que habría que confirmarlo radiológicamente.

Esquemas de quimioterapia (ver anexo II):

- Gemcitabina en monoterapia
- Gemcitabina asociado a capecitabina
- Gemcitabina asociado a oxaliplatino

Las asociaciones de quimioterapia no han demostrado un beneficio claro en supervivencia libre de progresión ni en supervivencia global, por lo que iniciar con uno u otro esquema depende de la extensión de la enfermedad y de la situación del paciente.

Si la enfermedad progresiona tras uno de los esquemas y el paciente mantiene un estado general aceptable, se puede proponer una segunda línea de quimioterapia con otro esquema distinto.

En una reciente publicación, el esquema FOLFIRINOX (irinotecán, oxaliplatino y 5-FU en infusión) se ha mostrado más eficaz en la tasa de respuestas, la mejoría de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global frente a gemcitabina en monoterapia, pero es más tóxico. En los pacientes con buen PS es un tratamiento a considerar.

Asimismo, están pendientes los resultados de un ensayo fase III con nab-paclitaxel en pacientes con cáncer de páncreas diseminado.

Agentes biológicos

En un ensayo fase III la asociación de erlotinib a la gemcitabina mostró una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global. Pero se cuestiona si ello es clínicamente significativo y si el aumento en coste por año de vida ganado justifica su uso habitual. Ello no quita que en casos excepcionales se pueda utilizar.

Se han realizado numerosos estudios con otros agentes biológicos sin que se hayan mejorado las respuestas respecto a los tratamientos convencionales.

8. TRATAMIENTO DE SOPORTE

La gran mayoría de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas requieren en algún momento de su evolución el empleo de medidas de soporte para controlar síntomas específicos como son la obstrucción biliar, la obstrucción duodenal y el dolor.

- **Obstrucción biliar:** Ocurre en el 70% de los pacientes en el momento del diagnóstico. Cuando la supervivencia previsible es mayor de 3 meses, se recomienda utilizar STENTs metálicos ya que presentan menos complicaciones que los STENTs plásticos, los cuales se reservan para pacientes con supervivencias previsibles menores de 3 meses. El drenaje de la vía biliar puede hacerse por vía endoscópica, percutánea o quirúrgica:

- A) Endoscópica: Es la vía de elección.
- B) Radiológica: Se reserva para cuando fracasa la endoscópica. El drenaje externo tiene alta tasa de colangitis, migración, oclusión, fistula, ascitis, dolor en la inserción del catéter.
- C) Quirúrgica: Se puede hacer por vía laparoscópica aunque se suele emplear cuando se diagnostica un tumor irresecable o metastásico en el acto quirúrgico. Está asociada a mejor calidad de vida.

- **Obstrucción duodenal:** Ocurre del 11 al 20% de los casos. El by pass quirúrgico se asocia con una mortalidad significativamente mayor que el endoscópico.

- A) Endoscópico: tasa de éxito del 90 – 100% con stent metálico. La técnica no es factible cuando la obstrucción es completa y no pasa la guía. Comparado con el by-pass quirúrgico es un tercio más barato, puede ser realizado de forma ambulatoria y la tasa de mortalidad es baja. También pueden colocar sondas descompresivas.
- B) Quirúrgico: es controvertido hacerlo en pacientes asintomáticos durante la cirugía. La morbi-mortalidad son significativas. Se puede hacer por vía laparoscópica.

- **Tratamiento del dolor:** Requiere un buen manejo de la analgesia. A pesar de ello, hay pacientes cuyo dolor no se controla bien con la analgesia habitual. Por eso, existen varias técnicas que pueden ayudar en la paliación del dolor.

- A) Quirúrgico: la neurolisis en el acto quirúrgico es fácil, rápida y barata. Se inyectan 40 cc de alcohol en el plexo celíaco. Un 10% requieren una segunda inyección. La esplacnnectomía por toracoscopia o laparoscopia han sido descritas.
- B) No quirúrgico: por TC por vía posterior han sido descrito casos de paraplejía. También se puede realizar por vía endoscópica transgástrica con ecoendoscopia. Comparando ambas la mejor es la endoscópica; aunque puede dar isquemia entérica, gastroparesia y abscesos retroperitoneales.
- C) La Radioterapia paliativa a una dosis de 30 – 36 Gys [2,4 – 3 Gys/fr], es un buen arma terapéutica en el control del dolor tanto a nivel pancreático como en las localizaciones metastásicas que puedan acontecer en la evolución de la enfermedad.

ANEXOS**ANEXO 1: TÉCNICAS QUIRÚRGICAS Y SUS COMPLICACIONES**

- DPC o intervención de Kausch-Whipple: se reseca el antro gástrico, duodeno, cabeza pancreática, primera asa yeyunal y porción distal de colédoco y vesícula. El remanente de cuerpo y cola de páncreas se anastomosa al yeyuno (T-L), ó T-T. La anastomosis al estómago del páncreas se demostró que tiene el mismo índice de complicaciones. Se realiza la hepático-yejunostomía y la gastroyejunostomía. En los últimos años, esta técnica ha conseguido resultados de supervivencias a los 5 años entre el 3 – 24%, y cuando el tumor presenta características favorables (menor de 3 cm, márgenes negativos, no afectación linfática y diploidía tumoral) la supervivencia alcanza el 40%.
- DPC con preservación pilórica (Traverso-Longmire): en 1944, Watson la describió, conservando el antro, piloro y unos centímetros de duodeno, para disminuir la incidencia de úlceras de boca anastomótica y mejorar el estado nutricional. En 1978 Traverso y Longmire le dieron mayor difusión, se emplea sobre todo para lesiones benignas, pero también se usa en procesos malignos. Se han realizado estudios comparando ambas técnicas desde el punto de vista oncológico siendo similares. La preservación pilórica tiene la ventaja de que los enfermos ganan peso y su estado nutricional es mejor y la desventaja es el retraso del vaciamiento gástrico, que no es tan diferente de la DPC de Whipple (37% para la preservación y 34% para el Whipple); por tanto, hay muchos autores que la realizan actualmente.
- Pancreatoduodenectomía total: descrita por Ross y Porter. Presenta la ventaja de no tener que realizar la anastomosis pancreática, la extirpación de posibles focos multicéntricos y un mejor vaciamiento ganglionar; pero la mortalidad es similar a la DPC. Se asocia con importantes complicaciones nutricionales y metabólicas (diabetes lábil, osteopenia e hígado graso). Por ello está sólo indicada cuando conocemos que la lesión es multifocal o la sección del cuerpo pancreático está afectada por el tumor.

COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

El desarrollo de la técnica quirúrgica y la atención por equipos especializados han conseguido disminuir la mortalidad a cifras por debajo del 5%. Sin embargo, las cifras de morbilidad sigue siendo altas (30–40%). Esto supone una alta estancia hospitalaria, reintervenciones difíciles con alto riesgo. Las complicaciones son clasificadas en sistémicas o no quirúrgicas y en quirúrgicas. Las sistémicas son alteraciones cardiovasculares, respiratorias, hepáticas o renales.; y las quirúrgicas son las derivadas de la técnica quirúrgica. La tasa de complicaciones sistémicas está entre el 9 – 17% y la tasa de las complicaciones quirúrgicas alrededor del 30%, que condicionan reintervención en el 4 – 12% de los casos.

- **Vaciamiento gástrico retardado (VGR)**: es la complicación que se da con mayor frecuencia. Se define clínicamente como una disfunción de la motilidad del estómago que obliga a mantener

la sonda nasogástrica durante más de 10 días o la incapacidad del paciente para tolerar una dieta sólida durante al menos un período de 14 días tras la intervención. Se presenta entre el 19 – 35% de los pacientes, y aunque no influye en el pronóstico, sí aumenta la estancia hospitalaria, los costes y la incomodidad para el paciente. Su etiología es desconocida y probablemente multifactorial (denervación, hormonal,...). Ante ello se deben descartar complicaciones intraabdominales (abscesos, dehiscencias). El tratamiento consiste en descompresión con sonda nasogástrica, nutrición del paciente, como primeras medidas, así como armarnos de paciencia, ya que suele durar entre dos y cuatro semanas. Además la farmacología nos puede ayudar. La metoclopramida o cisaprida no han sido estudiadas en estudios controlados y randomizados. La eritromicina (200mg/6 horas) actúa como agonista de la motilina, y en un estudio randomizado del John Hopkins comparada con un placebo consiguió reducir el VGR en un 37% (19 frente al 30%), aunque no se acortó la estancia hospitalaria (18,6 frente a 17,7 días) ni la demora de tolerancia a sólidos (11,3 frente a 12,8 días).

- Dehiscencia de la anastomosis pancreática: Tras el retraso del vaciamiento gástrico, la dehiscencia de la anastomosis pancreática es la segunda causa de morbilidad en la resección pancreática. La frecuencia es del 10 – 14% para la DPC y del 5% para la resección distal. La consecuencia directa de la dehiscencia es la fistula pancreática, que se define como la salida a través de los drenajes de líquido con contenido en amilasa tres veces superior al plasmático, con un volumen de 10ml al día y durante un período de 5 días. Clínicamente pueden pasar desapercibidas o dar sepsis y fracaso multiorgánico. Es la causa más frecuente de muerte postoperatoria (hasta el 40%). Lo mejor es prevenirla, y en este aspecto hay que tener en cuenta dos aspectos: morfología del páncreas y técnica quirúrgica y la manipulación farmacológica. Se han identificado los factores de riesgo: consistencia del páncreas, tamaño del Wirsung y volumen de secreción pancreática. Así un páncreas indurado, fibrótico, con secreción disminuida presenta menos riesgo de fistula y sin embargo, un páncreas blando y con secreción normal tiene más riesgo. El cierre del conducto pancreático con sutura, grapadoras sin anastomosis presenta un alto riesgo de fistulas del 50%. Cuando se ocluye inyectándole polímeros sintéticos, la tasa de fistulas es más baja pero provocamos una insuficiencia exocrina. Las anastomosis que más frecuente se hacen es la pancreatoyeyunal (T-L o T-T) y pancreatogastrica. Los estudios comparativos de ambas anastomosis no han podido demostrar cual tiene menor índice de fistulas (Yeo: índice de fistulas en pancreatogastrica es del 12,3% y para la pancreatoyeyunostomía del 11,1%). Existe diversidad de opiniones en el uso de catéteres intraanastomóticos, ya que estos evitan la pancreatitis por el edema de la anastomosis y minimizan el riesgo de estenosis, pero esto no se ha demostrado, y sólo existe unanimidad en que la mejor manera de prevenir las complicaciones es realizando una técnica sistemática y meticulosa. La inhibición farmacológica de la secrección exocrina para reducir la tasa de fistulas fue propuesta por Klempa en 1979, con somatostatina en perfusión continua. Hasta ahora hay cinco estudios prospectivos y randomizados en Europa usando octreotide subcutáneo, en todos la dosis es de 100ug tres veces al día, y tres de los estudios reducen la tasa de complicaciones y en tres se asocia con menor incidencia de fistulas. Teniendo en cuenta un metaanálisis de estos estudios se considera que en cirugía pancreática es una estrategia coste – beneficio adecuada. Sí a pesar de todo se encuentra una fistula pancreática, el diagnóstico precoz tiene una gran importancia clínica y terapéutica. El tratamiento debe individualizarse (TAC, octreotide, cirugía (completar la cirugía pancreática)).

- Dehiscencia de la anastomosis biliar: son menos frecuentes que las de anastomosis pancreática, con una frecuencia del 3 al 5%. Se comprueba salida de bilis a través de los drenajes, más frecuente del subhepático. Si el paciente no presenta clínica de peritonismo, sepsis y no existen colecciones, se debe optar por un tratamiento conservador, con antibioterapia y manteniendo el estado nutricional del paciente. La mayoría cierran en le plazo de dos o tres semanas. Sí el diagnóstico se realiza al puncionar una colección y salida de contenido bilioso, y las condiciones

son como las anteriormente descritas el tratamiento es similar. Cuando existen signos de sepsis o peritonitis se debe reintervenir al paciente (reconstruir la anastomosis, drenaje adecuado y lavado abundante). Existen dos aspectos de controversia: uno de ellos es la colocación de un drenaje biliar preoperatorio y el otro el de colocar un tutor transanastomótico para disminuir la tasa de dehiscencias.

- **Dehiscencia de la anastomosis gastrointestinal:** Las dehiscencias de estas anastomosis son raras, entre el 2 al 3%. Algunos autores prefieren realizarla antecólica ya que es más fácil su acceso en caso de reintervención. En caso de dehiscencia se sospechará por la salida de contenido intestinal por el drenaje y se confirmará por un gastroduodenal con contraste hidrosoluble y debe proponerse intervención.
- **Absceso intraabdominal:** aparecen entre un 5 – 25%. En la mayoría de los casos están en relación con una dehiscencia anastomótica. Se localizan más frecuentemente en el área subhepática o espacio subfrénico izquierdo. El tratamiento de elección es el drenaje por TAC y terapia antibiótica. Si el estado del paciente es de sepsis, el drenaje percutáneo es insuficiente, entonces hay que reintervenir.
- **Hemorragia:** se presentan con una frecuencia del 5 – 16% y conllevan una mortalidad de hasta un tercio de los casos. Hay que diferenciar las intraluminales o gastrointestinales de las que se producen en el campo operatorio (habitualmente retroperitoneo). Las hemorragias precoces son debidas a una hemostasia insuficiente durante el acto quirúrgico. Si la hemorragia es en la SNG se debe realizar una gastroscopia, con muchas precauciones, y se suele ver hemorragia en la línea de sutura, y úlceras de stress más raramente, por el uso de protectores gástricos. Cuando la hemorragia es tardía (2 o 3 semanas), la causa es una erosión vascular por un problema de la anastomosis o proceso infeccioso intraabdominal, conocida como “hemorragia centinela”, debemos realizar una gastroscopia urgente. Por último la aparición de úlceras marginales (meses o años) se localizan en la vertiente intestinal de la anastomosis gastroyeyenal, con una frecuencia del 5%, lo que se previene con protectores gástricos o vagotomía troncular. No existen diferencias se haga preservación pilórica o no.
- **Pancreatitis:** es muy infrecuente, con incidencias del 2 – 3%. Su gravedad es variable, dependiendo del grado de necrosis y si llega a la dehiscencia pancreática. Se diagnostica por elevación de amilasa en sangre y el tratamiento depende de la gravedad. En casos leves se realizará tratamiento médico y en los graves con complicaciones locales se realizará intervención para lavar y completar la pancreatectomía.
- **Insuficiencia pancreática funcional:** la DPC supone la reducción del tejido pancreático en un volumen que oscila entre el 30 – 50%. Pueden aparecer alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, diabetes o intolerancia a la glucosa como alteración de la función exocrina. Además el stress endocrino-metabólico de la cirugía y la nutrición parenteral, hacen que durante el postoperatorio se deba realizar un control de la glucosa. Tras pasar el postoperatorio inmediato, es infrecuente las alteraciones del metabolismo de la glucosa, así en el estudio de Lemaire se observa que un 15% a los 32 meses presentan intolerancia a la glucosa; y en el estudio de Lillemoe aparece diabetes en el 8% de los pacientes tratados con una resección distal. Es conveniente evaluar la glucosa periódicamente. En los pacientes con pancreatectomía total la diabetes es la regla, y en 25% de tipo lábil caracterizada por una sensibilidad supranormal a la insulina probablemente por la falta de glucagón y tienen tendencias a la hipoglucemias.

En cuanto a la secreción exocrina (aumento de grasas en heces) se produce en cierto grado, y dependiendo de si el paciente tiene diarreas o no se administrarán suplementos de enzimas pancreáticas.

ANEXO II: ESQUEMAS DE TRATAMIENTO SISTÉMICO EN CÁNCER DE PÁNCREAS

TRATAMIENTOS EN MONOTERAPIA

Esquema de Burris:

- Gemcitabina 1.000 mg/m² semanal durante 7 semanas (días 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43). A continuación, se descansa 1 semana y se continúa el tratamiento con Gemcitabina días 1, 8 y 15 cada 28 días.

Esquema de Burris modificado:

- Gemcitabina 1.000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días.

Esquema de la Clínica Mayo:

- 5-FU bolus 425 mg/m² días 1-5 cada 28 días.

Capecitabina: 1.250 mg/m² cada 12 horas días 1-14 cada 21 días.

TRATAMIENTOS COMBINADOS

FOLFIRINOX: El esquema se administra cada 2 semanas.

- Oxaliplatino 85 mg/m² día 1 en 2 horas.
- Leucovorín 400 mg/m² día 1 en 2 horas.
- Irinotecán 180 mg/m² día 1 en 90 minutos junto con el Leucovorín.
- 5-FU 400 mg/m² bolus, seguido de 2.400 mg/m² en i.c. de 46 horas.

Combinaciones con Gemcitabina:

- Gemcitabina 1000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días + Capecitabina 830 mg/m² cada 12 horas días 1-21 cada 28 días.
- Gemcitabina 1.000 mg/m² + Oxaliplatino 100 mg/m² días 1 y 15 cada 28 días.
- Gemcitabina 1.000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días + Erlotinib 100 mg/ 24 h.
- Gemcitabina 1.000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días + nab-Paclitaxel 125 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días.

Otras combinaciones con Gemcitabina:

- FOLFOX6: El esquema se administra cada 2 semanas.
 - o Oxaliplatino 85 mg/m² día 1 en 2 horas.
 - o Leucovorín 400 mg/m² día 1 en 2 horas.
 - o 5-FU 400 mg/m² bolus, seguido de 2400 mg/m² en i.c. de 46 horas.
- Oxaliplatino 85-130 mg/m² día 1 + Capecitabina 1.000 mg/m² cada 12 horas días 1-14 cada 21 días.

ANEXO III: SITUACIONES ESPECIALES. INFECCIONES DE LA VÍA BILIAR EN PACIENTES PORTADORES DE DRENAJE BILIAR

Los microorganismos pueden entrar a vía biliar por vía hematógena o más frecuentemente por vía retrograda: La presencia de un cuerpo extraño (cálculo, tumor o prótesis), puede actuar como un nido para la colonización bacteriana.

Cuando el mecanismo natural de barrera que constituye el esfínter de Oddi se rompe, como se produce después de la esfinterotomía endoscópica, cirugía de colédoco, inserción de STENT biliar o directamente por el propio tumor, entran bacterias patógenas en el sistema biliar en altas concentraciones y la ausencia de drenaje biliar correcto provoca que la colangitis pueda desarrollarse. De hecho, es una complicación muy frecuente en estos pacientes.

MICROBIOLOGÍA

Cuando hay obstrucción de la vía biliar, los cultivos microbiológicos son positivos en más del 90% de los casos, obteniéndose habitualmente cultivos mixtos de microorganismos gram negativos y gram positivos.

En caso de colangitis, las bacterias más frecuentemente aisladas son de origen colónico:

- *Escherichia coli* es el principal bacilo gram-negativo aislado (25-50%), seguido por *Klebsiella* (15-20%) y *Enterobacter* (5-10%).
- Los gram positivos más comunes son *Enterococcus* (10-20%).
- Anaerobios, tales como *Bacteroides* y *Clostridium*, generalmente están presentes como una infección mixta. El aislamiento de anaerobios es más frecuente en las infecciones de repetición y tras la cirugía del árbol biliar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tríada clásica de Charcot diagnóstica de colangitis (fiebre, dolor en hipocondrio derecho e ictericia) sólo se da en 50-75% de pacientes con colangitis y en pacientes inmunodeprimidos, todavía en menor porcentaje: la colangitis debe sospecharse siempre en pacientes con obstrucción/manipulación reciente de vía biliar y que comiencen con cualquiera de los tres síntomas aunque sea de forma aislada.

Si existe sospecha clínica, se recomienda realizar analítica, hemocultivos (aunque no presente fiebre en ese momento) e iniciar tratamiento antibiótico.

PROFILAXIS PERIPROCEDIMIENTO

La colangitis post-CPRE es la complicación infecciosa más frecuente de la CPRE (0,4-10%). No existen trabajos publicados analizando colangitis en pacientes neoplásicos con vía biliar obstruida, portadores además de STENT biliar, aunque es posible que la cifra sea superior.

En los pacientes con cáncer de páncreas subsidiarios de CPRE siempre está indicado realizar profilaxis con antibiótico. Se debe suspender la profilaxis cuando se establece el drenaje, en ausencia de evidencia de colangitis.

Existen además trabajos en pacientes inmunodeprimidos que abogan por la recogida de muestras microbiológicas durante la desobstrucción de la vía biliar: La recogida de cultivo microbiológico aporta datos en caso de que se objetive colangitis tras la manipulación de la vía biliar.

Los antibióticos recomendados en este contexto son:

1. CIPROFLOXACINO 500 MG oral 30-60 minutos antes de la intervención, o 400 MG IV durante los 30 minutos anteriores.
2. AMOXICILINA-CLAVULÁNICO 1750 MG oral 30-60 minutos antes o AMPICILINA-SULBACTAM 3 GR intravenosos durante los 30 minutos anteriores.
3. AMPICILINA 2 GR IV+ GENTAMICINA 1,5 MG/KG (máximo 10 MG) IV 30 minutos antes. Si alergia a penicilina: Vancomicina 1 gramo IV (entre 60-90 minutos) que concluyan 30 minutos antes + GENTAMICINA 1,5 MG/KG/IV (máximo 120 MG) 30 minutos antes.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en la combinación de la administración de antibióticos y la restauración del drenaje biliar. Se recomienda valorar en cada caso si es susceptible de revisión/drenaje la vía biliar (endoscopista/radiólogo intervencionista/cirujano según el caso).

Ante todo paciente con un cuadro clínico sugerente, deben realizarse hemocultivos para adecuar posteriormente la pauta antibiótica. La frecuencia de la infección anaeróbica se subestima por cultivos estándar: es preciso solicitar siempre cultivos específicos para anaerobios y no sólo para aerobios.

Las formas leves responden a un tratamiento conservador con reposición hidroelectrolítica y antibióticos.

El régimen antibiótico a emplear viene determinado por el tipo de microorganismos hallados habitualmente en estas situaciones.

- La asociación de ampicilina o amoxicilina (1 g IV/8h) con un amino glucósido (gentamicina de 1mg/kg/IV/8h o tobramicina de 1,5 mg/kg IV/12h) has sido la pauta generalmente recomendada aunque su empleo debe ser cauteloso por el efecto nefrotóxico de estos últimos.
- La terapia más aceptada actualmente como monoterapia es el uso de ureido penicilinas, sobre todo en asociación con un inhibidor de la betalactamasa como el tazobactam (4,5 g IV/8h), que son activas frente a la mayoría de patógenos biliares.
- Las cefalosporinas de tercera generación, como la cefotaxima (1g IV/8h) y las fluoroquinolonas, como el ciprofloxacino (400 mg IV/12h) son otras alternativas.
- Ante la sospecha de participación de anaerobios (tras cirugía biliar complicada o en pacientes con colangitis graves o colangitis de repetición, con múltiples tratamientos previos) se aconseja asociar metronidazol (500 mg IV/8h), activo frente a Bacteroides.

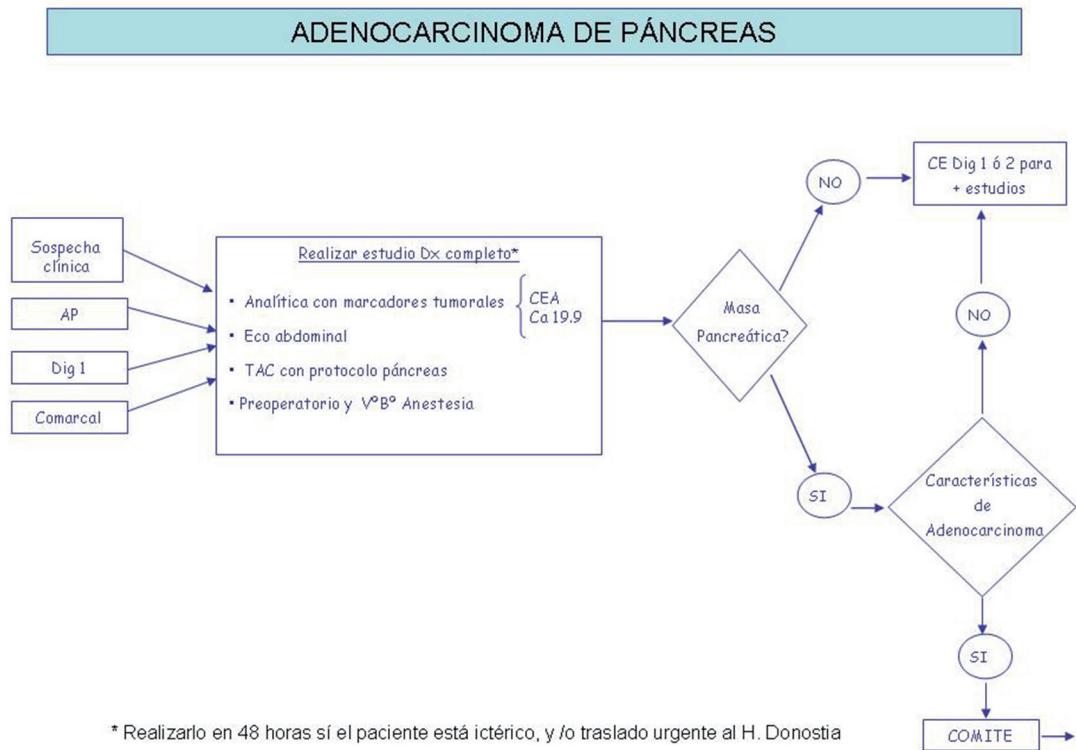
En las primeras horas/días se debe realizar una monitorización estrecha de la respuesta clínica y analítica.

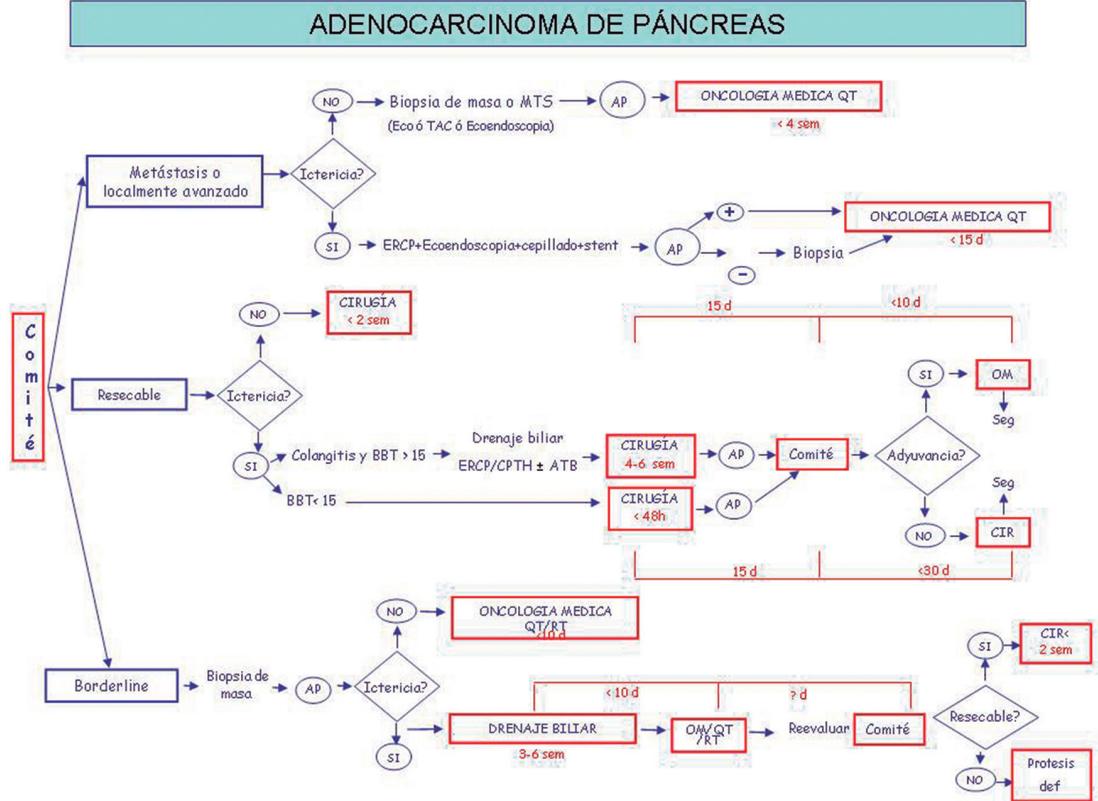
Si la respuesta es satisfactoria, la duración del tratamiento se aconseja que sea mínimo de 7-10 días; si hemocultivos positivos de 10-14 días. En portadores de STENT en los que no es posible su retirada podría alargarse el tratamiento, en un primer episodio a 21 días para intentar evitar complicaciones/infecciones de repetición posteriores.

Existen varias controversias en el manejo clínico de estas situaciones, en las cuales se recomienda individualizar la actitud en cada caso.

1. En los pacientes que presentan colangitis de repetición, y son portadores de STENT no retirables, no hay bibliografía sobre la utilidad de la profilaxis antibiótica mantenida ni sobre tratamiento antibiótico supresivo.
2. En los pacientes con colangitis de repetición, se recomienda individualizar la decisión sobre administrar tratamiento antineoplásico o no

ANEXO IV: ALGORITMO DE ACTUACIÓN EN UNA MASA PANCREÁTICA





BIBLIOGRAFÍA

- Vlad V. Simiann; Nicholas J. Zyromski; Attila Nakeeb; Keith D. Lillemoe. "Pancreatic cancer: progress made". *Acta Oncologica*, 2010; 49: 407 – 417.
- Fernández del Castillo. "Clinical, diagnosis and surgical staging". *Uptodate*, September 2010.
- Fernández del Castillo. "Surgery and prognosis". *Uptodate*, September 2010.
- Ryan DP. "Management of locally advanced and borderline resectable exocrine pancreatic cancer". *Uptodate*, September 2010.
- Casanova, D.; Fernández – Cruz, L.; Pardo, F. *Guías clínicas de la asociación española de cirujanos: nº 12 : Cirugía biliopancreática*. Lera Trinca, JM.; Pardo, F. "Cáncer de páncreas". Capítulo 11: 219 – 239.
- Martin, RF.; Zuberi, KA. "The evidence for technical considerations in pancreatic resections for malignancy". *Surg Clín N Am*, 90 (2010): 265 – 285.
- Christians, KK.; Lal, A.; Pappas, S.; Quebbeman, E.; Evans, DB. "Portal vein Resection". *Surg Clín N Am*, 90 (2010): 309 - 322.
- Orr, RK. "Outcomes in Pancreatic Cancer Surgery". *Surg Clín N Am*, 90 (2010): 219 – 234.
- Kruse, EJ. "Palliation in pancreatic Cancer". *Surg Clín N Am*, 90 (2010): 355 – 364.
- Kinney, T. "Evidence-Based Imaging of Pancreatic malignancies". *Surg Clín N Am*, 90 (2010): 235 – 249.
- Fernández-Cruz, L.; Sabater, L.; Fabregat,J.; Boggi,U. "Complicaciones después de una pancreateicoduodenotomía". *Cirugía Española*, 2012; 90(4): 222-232.
- Katz, MHG.; Wang, H.; Fleming, JB.; et al. "Long-Term Survival after Multidisciplinary Management of resected pancreatic adenocarcinoma". *Ann Surg Oncol* (2009) 16: 836 – 847.
- Calleve, MP.; Chang, KJ.; et al. "Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement". *Ann Surg Oncol* (2009) 16: 1727 – 1733.
- Abrams, RA.; Lowy, AM.; et al. "Combined Modality Treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement". *Ann Surg Oncol* (2009) 16: 1751 – 1756.
- Chun, YS.; Milestone, BW.; et al. "Defining Venous Involvement in Borderline resectable pancreatic cancer". *Ann Surg Oncol* (2010) 17: 2832 – 2838.
- NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. "Pancreatic Adenocarcinoma". Version 2.2010.
- Vicent, A.; Herman, J.; Schulick, R.; Hruban, RH.; Goggins, M. "Pancreatic cancer". *The Lancet*, 2011, August 13, vol 378: 607 – 620.

- Cascinu, S.; Falconi, M.; Valentini, V.; jelic, S. " Pancreatic cáncer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". Ann Oncol 2010; 21 (supplement 5): v55 – v58.
- Assifi, MM.; Lu, X.; Eibl, G.; Reber, HA.; Li, G.; Hines, OJ. " Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials". Surgery, 2011 Sep; 150 (3): 466 – 473.
- Neoptemos, JP. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. NEJM 2004; 350: 1200.
- Stocken et al. Metaanálisis. BJC 2005; 92: 1372-91.
- Butturini, G. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized trials. Arch Surg 2008; 143:75.
- Oettle, H. Adjuvant chemotherapy with Gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 297:267.
- Neuhaus, P. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients with resected pancreatic cancer (abstract). JCO 2008; 26: 1009s.
- Neoptolemos, JP. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 304: 1073.
- Borderline resectable pancreatic cancer: The Importance of this emerging stage of disease. Katz et al. J Am Coll Surg 2008. 206 (5). 833-846
- Halm U, Schumann T, Schiefke I, et al. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2000; 82:1013.
- Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997; 15:2403.
- Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2009; 27:3778.
- Sultana A, Smith CT, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2007; 25:2607.
- Yip D, Karapetis C, Strickland A, et al. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3:CD002093.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011; 364:1817.

- Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5513.
- Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:3509.
- Grubbs, SS, Grusenmeyer, PA, Petrelli, NJ, Gralla, RJ. Is it cost effective to add erlotinib to gemcitabine in advanced pancreatic cancer?. *J Clin Oncol* 2006; 24:313s.
- Miksad RA, Schnipper L, Goldstein M. Does a statistically significant survival benefit of erlotinib plus gemcitabine for advanced pancreatic cancer translate into clinical significance and value? *J Clin Oncol* 2007; 25:4506.
- Demols A, Peeters M, Polus M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2006; 94:481.
- Hosein, PJ, Pastorini, VH, Gomez, CM, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (NP) in patients with advanced pancreatic cancer (PC) who have progressed on gemcitabine-based therapy (abstract). Data presented at the 2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium Orlando, FL, January 22-24, 2010
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on February 04,2011)
- Surgical pathology of the gi tract, liver, biliary tract and pancreas. Robert Odze, John R. Golblum. 2nd edition 2009
- Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the exocrine pancreas, College of American Pathologist (updated 2011).
- World´s Health Organization, classification of tumors of the digestive system.2010.
- Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, Luo M, Abe H, Henderson CM, Vilardell F, Wang Z, Keller JW, Banerjee P, Herman JM, Cameron JL, Yeo CJ, Halushka MK, Eshleman JR, Raben M, Klein AP, Hruban RH, Hidalgo M, Laheru D SO. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1806.
- Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, Azria D, Van Tienhoven G, Vergauwe P, Peeters M, Polus M, Praet M, Mauer M, Collette L, Budach V, Lutz M, Van Cutsem E, Haustermans K SO. 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;28(29):4450.
- Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, Schutt AJ, Weiland LH, Childs DS, Holbrook MA, Lavin PT, Livstone E, Spiro H, Knowlton A, Kalser M, Barkin J, Lessner H, Mann-Kaplan R, Ramming K, Douglas HO Jr, Thomas P, Nave H, Bateman J, Lokich J, Brooks J, Chaffey J, Corson JM, Zamcheck N, Novak JW SO. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high

dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer*. 1981;48(8):1705.

- Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennipman A, Wils J SO. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg*. 1999;230(6):776.
- Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Büchler MW, European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9293):1576.
- Bakkevold KE, ArnesjøB, Dahl O, Kampestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater--results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer*. 1993;29A(5):698.
- Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijl JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Neoptolemos JP, Pancreatic Cancer Meta-analysis Group. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005;92(8):1372.
- Butturini G, Stocken DD, Wente MN, Jeekel H, Klinkenbijl JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Dervenis C, Bassi C, Büchler MW, Neoptolemos JP, Pancreatic Cancer Meta-Analysis Group. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2008;143(1):75.
- Jayme B. Stokes, Norris J. Nolan, Edward B. Stelow, Dustin M. Walters, Geoffrey R. Weiss, Eduard E. de Lange, Tyvin A. Rich, Reid B. Adams and Todd W. Bauer. Preoperative Capecitabine and Concurrent Radiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Annals of Surgical Oncology* Volume 18, Number 3, 619-627
- Rebecca J McClaine, Andrew M Lowy, Jeffrey J Sussman, Nathan Schmulewitz, David L Grisell, and Syed A Ahmad Neoadjuvant therapy may lead to successful surgical resection and improved survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2010 February; 12(1): 73–79.
- Huguet F, AndréT, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, Deniaud-Alexandre E, Ruszniewski P, Touboul E, Labianca R, de Gramont A, Louvet C. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2007;25(3):326.
- Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Das P, Delclos ME, Gould MS, Evans DB, Wolff RA, Crane CH. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer*. 2007;110(1):47.

