

Eva C. Vaquero, Antoni Castells
Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic. Barcelona

Introducción

Más del 90% de tumores pancreáticos corresponden al adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP), en el cual se centrará el presente capítulo. El resto de neoplasias pancreáticas corresponde mayoritariamente al adenocarcinoma acinar, tumores neuroendocrinos, tumores quísticos, carcinoma pseudopapilar y pancreatoblastoma.

Epidemiología

La incidencia del ADP es de 8-10 casos por 100.000 habitantes/año, representa el segundo tumor maligno gastrointestinal en frecuencia y es la cuarta causa de muerte por cáncer en adultos. Su incidencia aumenta a partir de los 45 años, es más frecuente en hombres que en mujeres (ratio 1,3:1) y en la raza negra. Se considera uno de los cánceres humanos más letales y uno de los más difíciles de tratar. En el año 2000 la incidencia mundial fue de 217.000 nuevos casos y la mortalidad de 213.000, por lo que se calcula que el número anual de nuevos casos equipara al de fallecidos.

Factores pronósticos

La supervivencia a los 5 años de los pacientes diagnosticados de ADP es inferior al 5%. Si se analiza considerando la extensión inicial del tumor, la supervivencia es de 12-20 meses en el ADP localizado y resecado quirúrgicamente (inferior al 20% de los casos), de 6-10 meses en el ADP localmente avanzado (40% de los casos) y de 3-6 meses en el ADP metastático (30-40% de los casos). Los factores que se asocian a un mejor pronóstico son el tamaño tumoral inferior a 3 cm, la ausencia de invasión ganglionar y perineural, la existencia de márgenes de resección libres de neoplasia y la alta diferenciación tumoral.

Factores de riesgo (tabla 1)

Factores ambientales

El tabaco, ciertos factores dietéticos (bajo consumo de frutas y verduras), el consumo calórico

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Conocer los factores predisponentes, identificar los grupos de riesgo y saber cuándo y cómo realizar el cribado de cáncer de páncreas.
- » Reconocer las manifestaciones clínicas del cáncer de páncreas.
- » Definir la actitud diagnóstica, establecer el diagnóstico de extensión y exponer el esquema terapéutico del cáncer de páncreas.

REFERENCIAS CLAVE

1. Navarro S, Vaquero E, Maurel J, Bombí JA, de Juan C, Feliu J, Fernández-Cruz L, Ginés A, Girela E, Rodríguez R, Sabate L, en representación del Grupo Español de Consenso en Cáncer de Páncreas, Club Español Biliopancreático (CEBP), Grupo Español Multidisciplinar de Cáncer Digestivo (GEMCAD), Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen del Abdomen (SEDIA), Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED) y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP). Recomendaciones para el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento del cáncer de páncreas (parte I y II). *Med Clin* 2010;134:643-55 y 692-702.
2. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1605-17.
3. Ghaneh P, Costello E, Neoptolemos JP. Biology and management of pancreatic cancer. *Postgrad Med J* 2008;84:478-97.
4. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer staging Manual, 7.ª ed. Edge SB, Byrd DR, Compton CC *et al.*, eds. Springer, New York, 2010(201); 211;285-96.

elevado, la obesidad y la actividad física reducida se han identificado como factores de riesgo del cáncer de páncreas. El tabaco incrementa al menos 1,5 veces el riesgo de desarrollar ADP. Este riesgo

disminuye progresivamente tras cesar el consumo de tabaco, siendo nulo a los 10-15 años de haber abandonado el hábito tabáquico. Se estima que la eliminación del consumo de tabaco evitaría un 25% de ADP en Estados Unidos. Respecto al consumo de café y alcohol, no existe una demostración clara sobre su contribución como factor de riesgo de ADP. En el caso del alcohol, los datos son difíciles de interpretar porque a menudo se asocia al consumo de tabaco.

Diabetes mellitus

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado una clara asociación entre la existencia de diabetes mellitus y el desarrollo de ADP, con un riesgo relativo de 2,1 respecto a los individuos no diabéticos¹. Algunos datos sugieren que la diabetes mellitus es la consecuencia y no la causa del ADP, ya que a menudo tiene una evolución inferior a 2 años y en muchos casos (57%) se resuelve tras la resección del tumor.

Pancreatitis crónica

Independientemente de la etiología, la pancreatitis crónica no hereditaria incrementa en torno a un 15-25% el riesgo de ADP, siendo mayor el riesgo en los casos con más de 20 años de evolución². El riesgo aumenta hasta un 70% en la pancreatitis hereditaria, especialmente en pacientes fumadores y con diabetes mellitus³.

Factores hereditarios

En un 5-10% de los casos existe un componente hereditario. Se habla de cáncer de páncreas hereditario cuando existen mayor o igual de 2 familiares de primer grado con ADP o mayor o igual de 2 familiares de segundo grado, uno de los cuales haya sido diagnosticado antes de los 50 años. En estas familias el riesgo de desarrollar ADP es 4 ve-

ces superior cuando existe 1 familiar afecto, 6,4 veces con 2 familiares afectados y 32 con 3 familiares afectados⁴. El riesgo es especialmente alto cuando existe un familiar de menos de 50 años con ADP⁵.

El riesgo de ADP es mayor en ciertos síndromes hereditarios con elevada frecuencia de neoplasias, como son el síndrome de Peutz-Jeghers (riesgo 120 superior), el melanoma lunar múltiple atípico familiar, el cáncer de mama familiar con mutaciones de BRCA1 y BRCA2, y la ataxia-telangectasia (tabla 2).

El grupo sanguíneo ABO es también una condición hereditaria que condiciona el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas. Según dos estudios independientes de cohortes realizados en un gran número de sujetos, los individuos del grupo A, B y AB presentan un mayor riesgo de ADP que los del grupo O⁶.

Vigilancia en pacientes con riesgo de desarrollar ADP

Actualmente no está recomendado el cribado poblacional de ADP. Sólo se aconseja realizar vigilancia de ADP precoz en pacientes con factores hereditarios asociados a un riesgo alto de ADP. Se desconoce cuál es la estrategia de cribado más adecuada así como su eficacia real en términos de supervivencia, por lo que el seguimiento de estos pacientes debe realizarse en centros especializados y como parte de programas de investigación. La recomendación actual más aceptada es realizar ecoendoscopia cada 1-3 años a partir de los 35 años en pacientes con pancreatitis crónica hereditaria o 10-15 años antes de la edad del caso más joven sucedido en la familia^{7,8}.

Patogenia

El ADP es el resultado de la acumulación de mutaciones genéticas sucesivas originadas en el epitelio ductal pancreático⁹. Se ha propuesto un modelo secuencial que describe la carcinogénesis del ADP basado en los cambios genéticos e histológicos desarrollados (figura 1). El epitelio ductal pancreático progresa desde la normalidad hacia grados sucesivos de neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN 1A y 1B: displasia mínima; PanIN 2 y 3: displasia grave) y finalmente hasta el carcinoma invasivo. Paralelamente se producen acúmulos mutacionales que incluyen la activación del oncogen KRAS (presente en el 90% de los casos) y la inactivación de los genes supresores de tumores CDKN2A (95%), p16 (95%), p53 (50-75%), y DPC4 o Smad4 (55%). La base genética del cáncer de páncreas es muy compleja y heterogénea y se estima que el ADP contiene una media de 63 mutaciones genéticas¹⁰.

TABLA 1. Factores de riesgo del cáncer de páncreas.

- Edad avanzada
- Tabaco
- Obesidad
- Diabetes mellitus de inicio tardío sin factores de riesgo de diabetes
- Cáncer de páncreas hereditario
- Pancreatitis hereditaria
- Pancreatitis crónica
- Síndromes familiares de cáncer hereditario (tabla 2)

TABLA 2. Síndromes hereditarios asociados a un riesgo elevado de ADP.

- › Riesgo bajo (< 5 veces)
 - Poliposis adenomatosa familiar
 - Cáncer de colon familiar no polipósico (síndrome de Lynch)
 - Ataxia telangiectasia
- › Riesgo moderado (5-10 veces)
 - Cáncer de páncreas hereditario (2 familiares de primer grado afectados)
 - Fibrosis quística
- › Riesgo elevado (> 10 veces)
 - Cáncer de páncreas hereditario (≥ 3 familiares de primer grado afectados)
 - Síndrome de Peutz-Jeghers
 - Melanoma lunar múltiple atípico familiar
 - Pancreatitis hereditaria
- › Riesgo variable según el tipo de mutación genética
 - Cáncer de mama y ovario familiar con mutaciones del gen BRCA1 y BRCA2

El 0,5-1% de la masa tumoral pancreática corresponde a células madre neoplásicas, las cuales se caracterizan por su capacidad de auto-renovación ilimitada, de generar células más diferenciadas capaces de reproducir el tumor, y de ser altamente resistentes a la quimio y radioterapia. Estas características justifican la ineficacia de los tratamientos actuales del cáncer

de páncreas y señalan la necesidad de desarrollar terapias dirigidas a eliminar esta población celular¹¹.

Clínica

Los síntomas del ADP están condicionados principalmente por la localización y extensión del tumor.

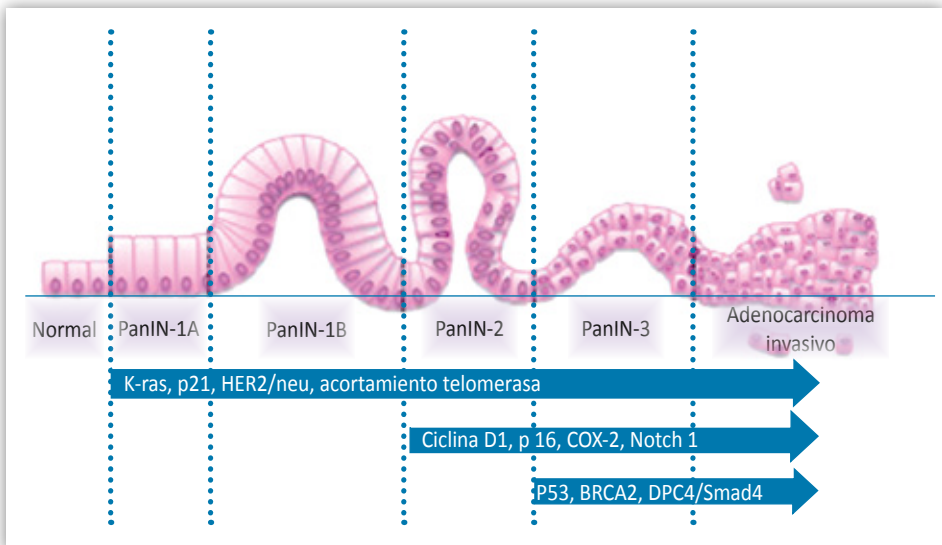


Figura 1. Cambios histológicos y principales alteraciones moleculares que suceden durante el desarrollo del adenocarcinoma pancreático. El epitelio ductal pancreático progresa por diferentes grados de PanIN hasta finalmente el adenocarcinoma invasivo. Ello se acompaña de una sucesión de mutaciones genéticas que se van acumulando durante la progresión histológica.

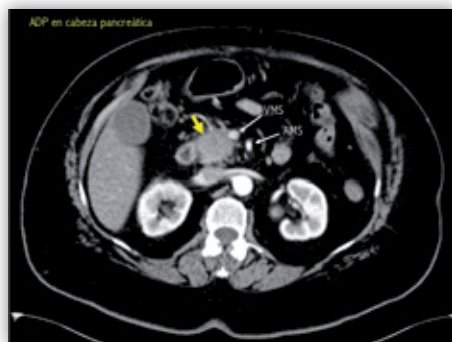


Figura 2. Imagen obtenida mediante tomografía computarizada multicorte que muestra un adenocarcinoma ductal de páncreas localizado. Se observa una masa en cabeza de páncreas (flecha amarilla) que contacta con la vena mesentérica superior (VMS) pero que no invade la arteria mesentérica superior (AMS). Este tumor es considerado resecable y por tanto tributario de tratamiento quirúrgico y quimioterapia adyuvante.

La mayoría de estos tumores se desarrolla en la cabeza pancreática, y ello comporta con frecuencia colestasis obstructiva por compresión del colédoco. Los tumores de cuerpo y cola pancreática son de presentación más insidiosa, por lo que su diagnóstico suele ser más tardío. El dolor abdominal intenso en epigastrio, típicamente irradiado en cinturón o hacia la espalda, es un síntoma frecuente, así como su carácter nocturno. Inicialmente puede manifestarse como dolor abdominal vago y náuseas que a menudo no levantan sospecha durante meses. Las manifestaciones de afectación sistémica, como la astenia, anorexia y pérdida de peso, son también manifestaciones tempranas frecuentes.

El 15-20% de los pacientes presentan diabetes mellitus al inicio del diagnóstico y hasta un 80% desarrolla diabetes durante la evolución de la neoplasia. El ADP puede debutar también como una pancreatitis aguda. Por ello, el diagnóstico diferencial de la diabetes mellitus de nuevo diagnóstico (menos de 2 años de evolución en pacientes sin historia familiar de diabetes mellitus) y la pancreatitis aguda deben incluir el ADP.

Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen la trombosis venosa superficial, la paniculitis, la obstrucción gástrica, la alteración de las pruebas de función hepática, la obstrucción gástrica y la depresión.

Diagnóstico (figura 5)

Marcadores tumorales

El CA 19.9 es el marcador de mayor utilidad en la práctica clínica. Su sensibilidad es del 70-90% y su

especificidad del 90%. Es especialmente útil para valorar la respuesta terapéutica y para la identificación precoz de recurrencia tumoral tras el tratamiento, sin embargo, su determinación no está indicada como marcador de cribado de ADP. El CA 19.9 puede hallarse falsamente elevado en la ictericia obstructiva de cualquier etiología y en la pancreatitis crónica y es indetectable en sujetos con el antígeno Lewis a o b (10% de los pacientes con ADP).

Técnicas de imagen

La ecografía transabdominal es una técnica de bajo coste que puede ser de utilidad en el estudio inicial de pacientes con ictericia. Con ella se pueden detectar tumores mayores de 2 cm, dilatación de la vía biliar y del conducto del Wirsung y metástasis hepáticas. Sin embargo, no es útil en el estadio precoz, cuando no existe dilatación de la vía biliar o en enfermos obesos.

La tomografía computarizada (TC) multicorte con administración de contraste es la técnica de elección en el diagnóstico y estadificación de ADP (figura 2). Esta técnica consigue el diagnóstico de ADP en el 97% de los casos y suele ser suficiente para confirmar la existencia de una masa pancreática y para orientar la actitud a seguir. Las limitaciones de la TC son la detección de metástasis hepáticas inferiores a 1 cm y de los implantes peritoneales.

La ultrasonografía endoscópica ha supuesto una mejora sustancial en el diagnóstico del ADP (figura 3). Esta técnica posibilita una gran proximidad del transductor al páncreas, lo que hace posible obtener imágenes de alta resolución que permiten detectar lesiones de 2-3 mm. Su valor predictivo negativo es muy alto, de modo que si no detecta lesión



Figura 3. Imagen obtenida por ecoendoscopia de un adenocarcinoma ductal de páncreas. Se observa una masa en cabeza de páncreas (flecha amarilla) que no invade el eje mesentérico-portal, pero que causa una gran dilatación del colédoco.

en el páncreas la posibilidad de ADP es prácticamente nula. Además la USE permite la adquisición de una muestra de tejido pancreático mediante punción-aspiración con aguja fina. La sensibilidad y especificidad de la USE son superiores al 95%. Esta técnica está indicada en casos de alta sospecha de ADP en los que la TC no confirma el diagnóstico y cuando sea necesaria la obtención de una muestra pancreática.

Con la disponibilidad de la TC y la USE, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica ha quedado relegada del diagnóstico y limitada al tratamiento paliativo de la ictericia obstructiva mediante la colocación de prótesis biliares.

La resonancia magnética abdominal no aporta ningún beneficio adicional a la TC en el diagnóstico de ADP. Ésta puede ser útil en casos de alergia al contraste utilizado en la TC o cuando los resultados de la TC y la USE son indeterminados. La tomografía por emisión de positrones no añade información adicional a los resultados de la TC.

Confirmación citológica

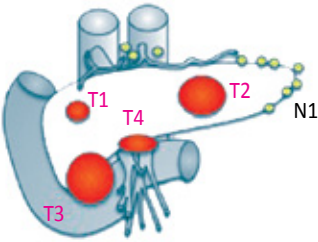
Es imprescindible la confirmación citológica en todos los pacientes con tumor irreseccable que hayan de iniciar tratamiento oncológico con quimio y/o radioterapia. La citología puede obtenerse a partir de una metástasis, habitualmente hepática, o de la lesión pancreática mediante punción aspirativa guiada por ecografía transabdominal, TC o USE. En

los tumores resecables no está indicada la confirmación citológica salvo en caso de duda diagnóstica de otro tipo de lesión, como pueden ser el linfoma, la pancreatitis autoinmune o una metástasis.

Diagnóstico de extensión (figura 5)

Estadificación mediante el sistema TNM

La estadificación o diagnóstico de extensión del tumor es fundamental para determinar la resecabilidad del tumor, lo cual representa el único tratamiento potencialmente curativo del ADP. El sistema más utilizado para realizar la estadificación del ADP se basa en la clasificación TNM (Tumor-Node-Metastasis) establecida por la American Joint Comité on Cancer (figura 4, tabla 3). Este sistema clasifica el tumor en estadio I o II (tumor localizado, resecable), estadio III (localmente avanzado, no resecable) o estadio IV (metastásico, no resecable). T1, T2 y T3 corresponden a tumores resecables en tanto que los T4, en los que la arteria mesentérica superior o el tronco celíaco están afectados, son tumores irreseccables. La afectación de la vena mesentérica superior, la vena porta o la vena esplénica se clasifica como T3, ya que estas estructuras vasculares pueden ser reseccadas y reconstruidas. No obstante, existen pocos datos sobre el pronóstico de la invasión venosa. La distinción entre T3 y T4 refleja la diferencia entre potencialmente resecable (T3) y localmente avanzado (T4), a pesar de que ambos muestran afectación extrapancreática.



Tumor primario

T0 Sin evidencia de tumor

T1 Carcinoma *in situ* (incluye Pan IM III)

T1 Tumor intrapancreático, < 2 cm

T2 Tumor intrapancreático, ≥ 2 cm

T3 Tumor que se extiende más allá del páncreas sin afectar TC ni AMS

T4 Tumor que afecta TC o AMS (irreseccable)

Ganglios linfáticos

N0 No hay afectación ganglionar

N1 Ganglios linfáticos afectados

Metástasis a distancia

M0 No hay metástasis

M1 Existen metástasis

Figura 4. Definición TNM establecida por la American Joint Comité on Cancer. TC: Tronco celíaco. AMS: Arteria mesentérica superior.

Un 5% de los ADP se clasifican como tumor borderline o potencialmente reseccable. Este subgrupo de tumores corresponde a aquellos que contactan con la arteria mesentérica superior en menos de 180° de su circunferencia, envuelven o comprimen la arteria hepática sin alcanzar el tronco celíaco, y aquéllos que ocluyen el tronco venoso mesentérico-portal en un segmento corto que permite su reconstrucción.

Técnicas de imagen

La TC multicorte es la técnica de elección en la estadificación tumoral y en la valoración de la reseccabilidad del ADP. Respecto a la TC helicoidal ofrece mejor resolución espacial y temporal y permite reconstrucciones multiplanares de alta calidad, ofreciendo una mayor precisión en la evaluación de metástasis, de invasión vascular y de la extensión de la infiltración. La TC permite la evaluación del tamaño del tumor primario y de la invasión locorregional, adenopática, vascular y a distancia (figura 6). Una limitación de la TC es la dificultad para identificar pequeñas metástasis peritoneales y hepáticas (inferiores a 1 cm) y de diferenciar las adenopatías inflamatorias de las metastásicas. Hasta un 5-7% de pacientes clasificados como reseccables mediante TC presentan invasión tumoral en la cirugía.

La introducción de la USE ha supuesto una importante aportación en el diagnóstico de extensión del ADP, en especial para la evaluación de tumores de pequeño tamaño (inferiores a 2 cm) y la afectación adenopática. Las principales limitaciones de la USE son la valoración de la afectación vascular (sensibilidad del 73% y especificidad del 90%) y su incapacidad para examinar el hígado en su totalidad. La combinación de TC y USE es, a menudo, la estrategia recomendada para la estadificación del ADP. La USE es más precisa en la valoración de tumores pequeños y de la invasión ganglionar y la TC es mejor a la hora de evaluar la invasión vascular, la extensión locorregional y la existencia de metástasis¹².

La laparoscopia es útil para identificar metástasis en la superficie hepática o peritoneales, las cuales existen hasta en un 10% de los tumores considerados reseccables tras estudio por TC. Sin embargo, la laparoscopia no está indicada de forma rutinaria, y su uso se limita a casos en los que exista alta sospecha de enfermedad avanzada no confirmada mediante TC o USE.

Tratamiento (figura 7)

El tratamiento del ADP depende de si se trata de un tumor localizado, y, por tanto, potencialmente

TABLA 3. Estadificación del cáncer de páncreas.

ESTADIO			
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1, T2 o T3	N1	M0
III	T4	Cualquier N	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M0

reseccable, de un tumor localmente avanzado o metastásico, en ambos casos irreseccable.

ADP localizado

La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo del ADP. Sin embargo, sólo el 15-20% de los pacientes son tributarios de cirugía resecciva. La tabla 4 describe las contraindicaciones absolutas y relativas de la resección quirúrgica del ADP. La existencia de metástasis y la invasión de estructuras arteriales mayores (tronco celíaco, arteria hepática y arteria mesentérica superior) son criterios de irreseccabilidad incuestionables. La existencia de adenopatías metastásicas no contraindica la cirugía, pero si no pueden ser reseccadas en bloque junto con el tumor primario, la recidiva tumoral será la norma.

La técnica quirúrgica más habitual para el tumor de la cabeza pancreática es la duodenopancreatectomía cefálica (intervención de Whipple) con o sin preservación pilórica. Los tumores localizados en el cuerpo o en la cola pancreática requieren una pancreatectomía distal con esplenectomía. La pancreatectomía total no ha demostrado mejores resultados frente a resecciones más limitadas. La concentración de esta cirugía compleja en manos de expertos ha llevado a que la mortalidad de la duodenopancreatectomía cefálica se haya reducido, pasando de un 20% hace dos décadas a menos del 3% en la actualidad, con una disminución concomitante de las complicaciones.

A pesar de la resección tumoral en pacientes adecuadamente seleccionados, el 80% de los pacientes recidivan a los 5 años, la mayoría de ellos durante los 2 primeros años. Por ello, aunque existen dudas en relación con su efecto sobre la supervivencia, se recomienda la realización de tratamiento adyuvante. Esta estrategia persigue el tratamiento de la enfermedad mínima residual, lo que debería traducirse en una disminución de la recidiva tumoral. Al-

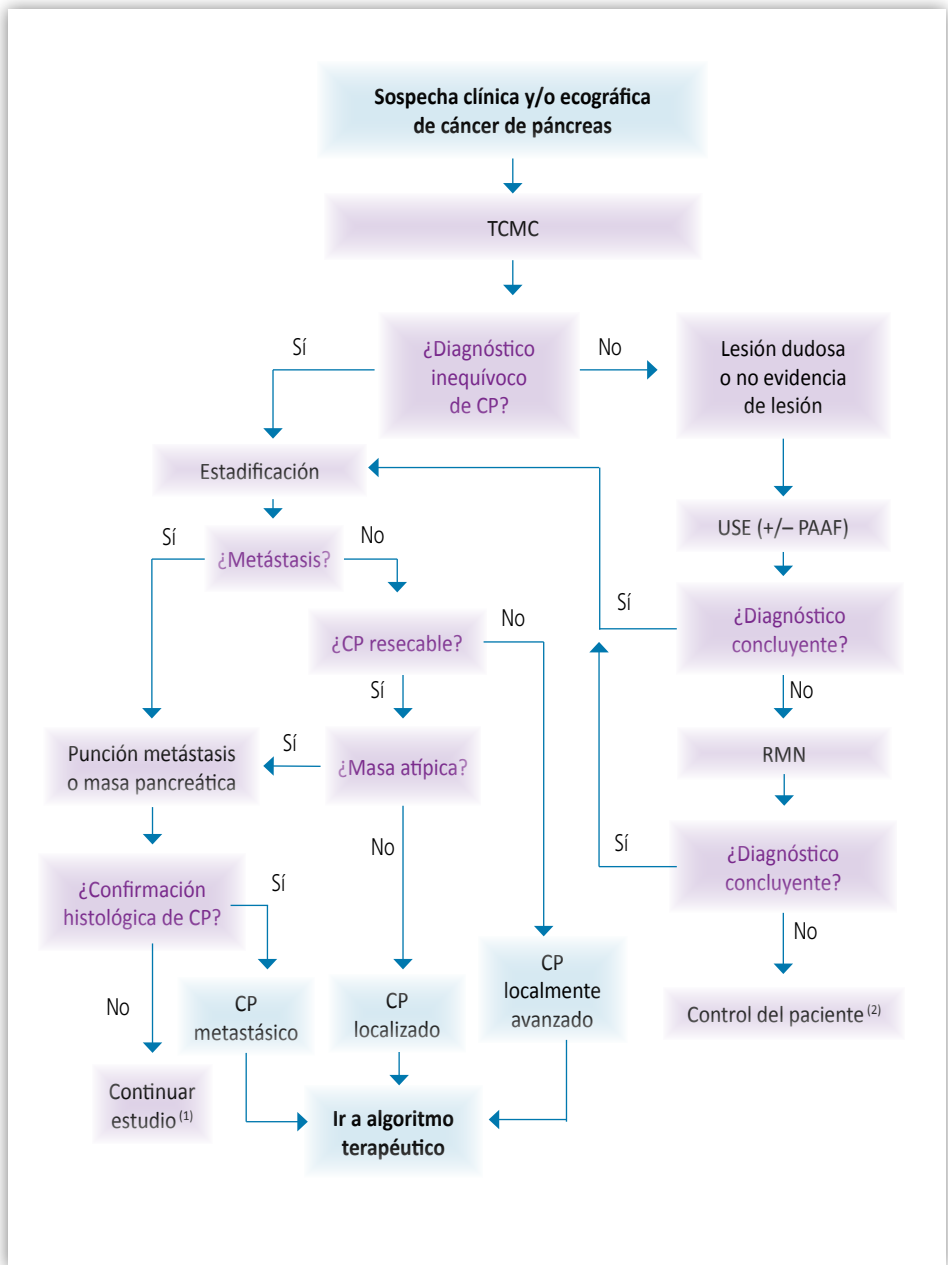


Figura 5. Diagrama del algoritmo de diagnóstico y diagnóstico de extensión del cáncer de páncreas (CP). TCMC: Tomografía computerizada multicorte; USE: Ultrasonografía endoscópica; PAAF: Punción aspirativa con aguja fina; RM: Resonancia magnética. Reproducción autorizada por Elsevier (Navarro *et al.* 2010. Recomendaciones para el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento del cáncer de páncreas (Parte I). *Med Clin* 2010;134:643-55.

gunos grupos recomiendan la quimiorradioterapia como tratamiento adyuvante¹³. Sin embargo, un estudio reciente en el que se incluyen un número

muy elevado de pacientes demuestra que sólo la quimioterapia adyuvante mejora de manera significativa la supervivencia, y que la quimiorradioterapia

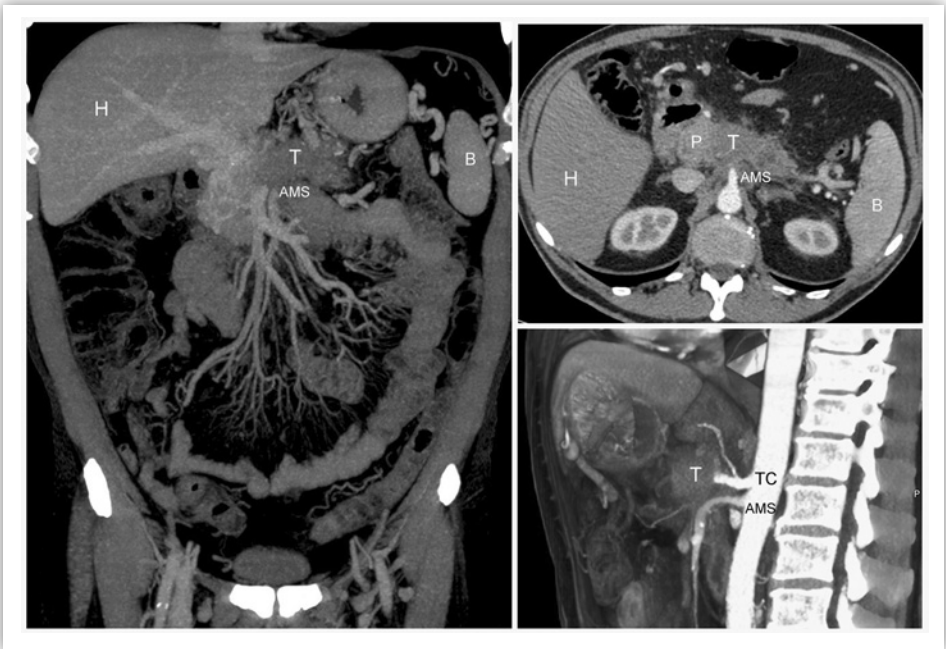


Figura 6. Angio-TC de abdomen, que muestra una extensa tumoración (T) a nivel de cuello y cuerpo de páncreas (P) de aproximadamente 5 x 3 x 3 cm, con infiltración posterior que afecta la raíz del tronco celiaco (TC) y la arteria mesentérica superior (AMS). (H: hígado; B: bazo).

TABLA 4. Criterios de irresecabilidad quirúrgica del cáncer de páncreas.

Absolutos:

- Metástasis a distancia (hepáticas, peritoneales, omentales, extraabdominales)
- Invasión arterial del tronco celiaco, de la arteria hepática o de la arteria mesentérica superior

Relativos:

- Invasión venosa de la vena porta o de la vena mesentérica superior
- Invasión por contigüidad de órganos adyacentes (estómago, colon)

pia puede ser incluso perjudicial¹⁴. Los quimioterápicos utilizados son el 5-fluoracilo y la gemcitabina.

ADP localmente avanzado

En este grupo se engloban los tumores irresecables por invasión del tronco celiaco o infiltración de la arteria mesentérica superior en más de 180° de la circunferencia. El tratamiento de estos pacientes es la quimioterapia con gemcitabina o 5-fluoracilo, la cual puede combinarse con RT. Sin embargo, no existen datos concluyentes sobre una mayor eficacia de la quimiorradioterapia frente a la quimioterapia en este tipo de situación. Este tratamiento permite un mejor control del dolor. Sin embargo,

su eficacia en términos de supervivencia es controvertida.

En los tumores clasificados como borderline, aunque la experiencia es limitada, se recomienda realizar tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia para reducir la masa tumoral y valorar posteriormente la posibilidad de cirugía.

ADP metastásico

Antes de decidir si el enfermo es tributario de tratamiento quimioterápico es necesario valorar su capacidad funcional o performance status. El objetivo de la quimioterapia en estos pacientes es puramente paliativa, habiéndose demostrado que la gemcitabi-

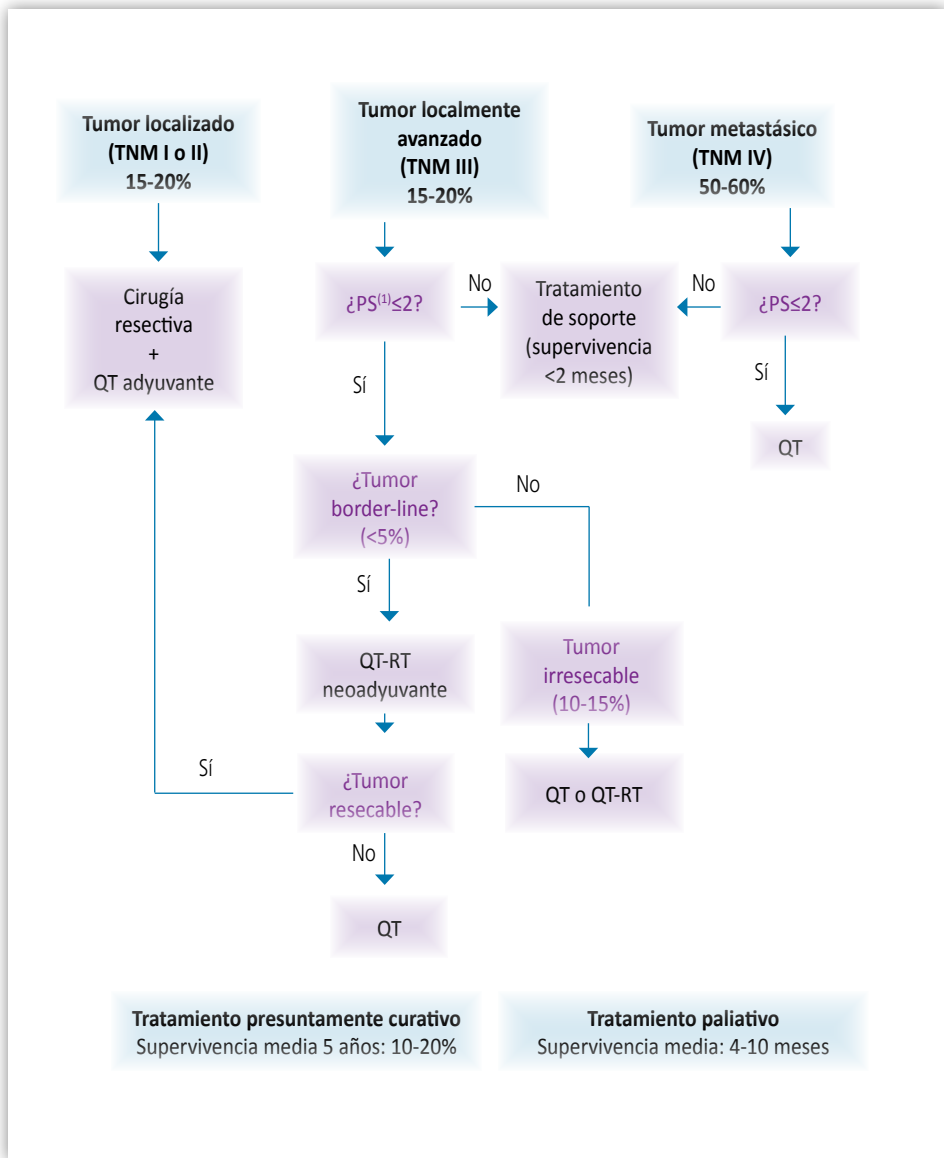


Figura 7. Diagrama del algoritmo de tratamiento del cáncer de páncreas. QT: quimioterapia; RT: Radioterapia. Reproducción autorizada por Elsevier (Navarro *et al.* 2010. Recomendaciones para el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento del cáncer de páncreas (Parte II). *Med Clin* 2010;134:692-702.

na es más ventajosa que 5-fluoracilo en el control del dolor, la calidad de vida y la supervivencia (9 meses con gemcitabina frente a 4 meses con 5-FU)¹⁵.

Se han evaluado múltiples fármacos en combinación con gemcitabina, pero ninguno de ellos ha mostrado un beneficio aditivo. El único fármaco que ha demostrado una pequeña aunque significativa mejoría al combinarlo con gemcitabina es erlo-

tinib, un inhibidor de EGFR (*epidermal growth factor receptor*). El desarrollo de rash cutáneo predice una mejor respuesta al tratamiento con erlotinib.

Tratamiento de soporte

El dolor de ADP es intenso y de difícil control con fármacos analgésicos (paracetamol, AINES, antide-

presivos tricíclicos opiáceos). Cuando el dolor no es controlable, la neurelisis del plexo celiaco mediante punción percutánea o dirigida por USE y la esplenoclectomía transtorácica pueden ser una opción útil.

La ictericia y la obstrucción duodenal son otras manifestaciones en tumores no resecables que precisan tratamiento paliativo además del control del dolor. La derivación biliar (colecistoyunostomía o coledocoyunostomía) es una técnica efectiva para tratar la ictericia. Durante el mismo acto operatorio, y de manera preventiva, puede efectuarse una gastroyunostomía para evitar la obstrucción duodenal y un bloqueo del plexo celiaco para el control del dolor. La colocación de prótesis biliares por vía endoscópica o percutánea es una alternativa menos agresiva para el tratamiento de la ictericia obstructiva. La obstrucción duodenal, que tradicionalmente ha precisado de tratamiento quirúrgico, también puede tratarse mediante la colocación de prótesis metálicas autoexpandibles. Por último, un 25% de los pacientes sometidos a una operación de Whipple desarrollan malabsorción, con diarrea y esteatorrea, que responde a la suplementación con enzimas pancreáticas.

Bibliografía

1. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis *JAMA* 1995;273:1605-1609.
2. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, Lévy P, Ruzsiewicz P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;51:849-852.
3. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Maire F, Hammel P, Ruzsiewicz P, Lévy P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008;103:111-119.
4. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Griffin C, Cameron JL, Yeo CJ, Kern S *et al*. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindred's. *Cancer Res* 2004;64:2634-2638.
5. Brune KA, Lau B, Palmisano E, Canto M, Goggins MG, Hruban RH, Klein AP. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:119-126.
6. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, Chanock SJ, Kraft P, Hunter DJ, Giovannucci EL, Fuchs CS. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:424-431.
7. Navarro S, Vaquero E, Maurel J, Bombí JA, de Juan C, Feliu J, Fernández-Cruz L, Ginés A, Girela E, Rodríguez R, Sabate L. Recomendaciones para el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento del cáncer de páncreas (parte I). *Med Clin* 2010;134:643-655.
8. American gastroenterological association medical position statement: epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999;117: 1463-1484.
9. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:2969-2972.
10. Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC, Leary RJ *et al*. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008(26);321:1801-1806.
11. Ischenko I, Seeliger H, Kleespies A, Angele MK *et al*. Pancreatic cancer stem cells: new understanding of tumorigenesis, clinical implications. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:1-10.
12. Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, de Caralt MT, Ginès MA, Real MI, Gilabert R, Quintó L, Trilla A, Feu F, Montanyà X, Fernández-Cruz L, Navarro S. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 2004;99:492-501.
13. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH *et al*. 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;230:776-782.
14. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H *et al*; European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:200-210.
15. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. 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;15:2403-2413.
16. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-1906.