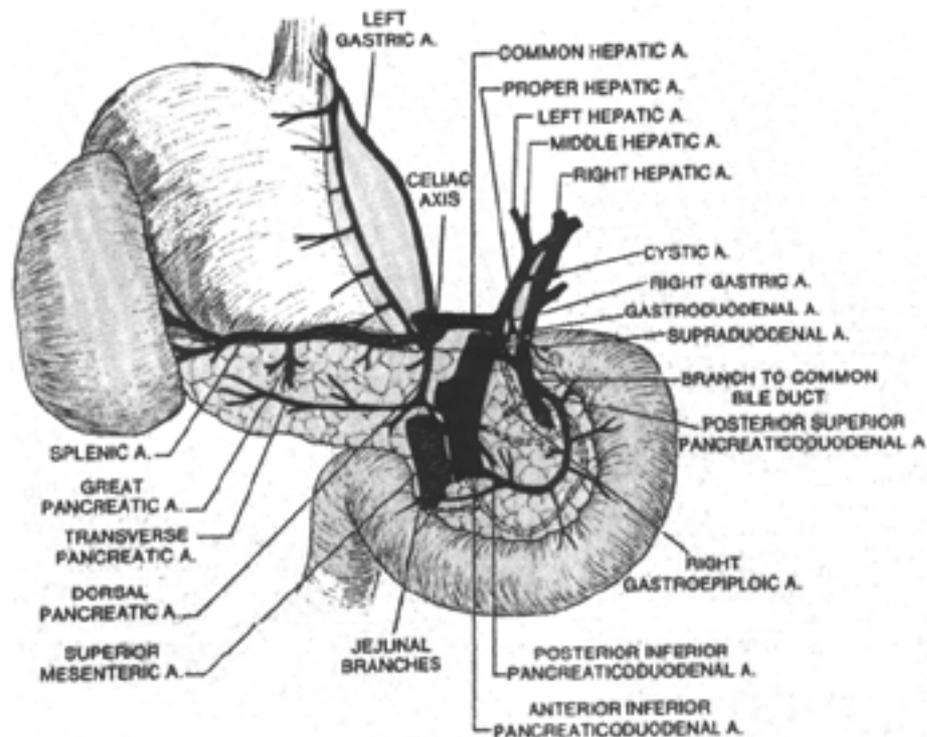


## 3.- INTRODUCCIÓN

### 3.1.- ANATOMÍA DEL PÁNCREAS

El páncreas es una glándula de aspecto lobulado, plana y de consistencia blanda. Pesa unos 100 gr. Mide entre 14 y 18 cm de derecha a izquierda, entre 2 y 9 cm en sentido cráneo-caudal y tiene un grosor de 2 a 3 cm. Está dispuesto transversalmente en el retroperitoneo, por debajo del eje celíaco, en una posición variable entre la primera y tercera vértebra lumbar. El páncreas no tiene mesenterio, lo que explica en parte la dificultad de la resección en bloque con bordes quirúrgicos amplios. A pesar de ser un órgano fijo, se mueve algunos centímetros con la respiración y se desplaza, hasta la altura correspondiente a 2 cuerpos vertebrales, cuando el cuerpo pasa del decúbito a la posición erecta [Dobelbower, 1990]. De derecha a izquierda y de abajo a arriba el páncreas se divide en cabeza, en la que se distingue su porción más caudal con el nombre de proceso uncinado, cuerpo y cola.

La vascularización de la cabeza del páncreas procede de las arterias pancreaticoduodenales superior e inferior, que a su vez irrigan la segunda porción del duodeno. Por este motivo, la resección de la cabeza del páncreas debe acompañarse también de la exéresis del duodeno para evitar la necrosis isquémica. El resto del riego sanguíneo de la glándula depende de las ramas de las arterias esplénica y mesentérica superior (Figura 1).

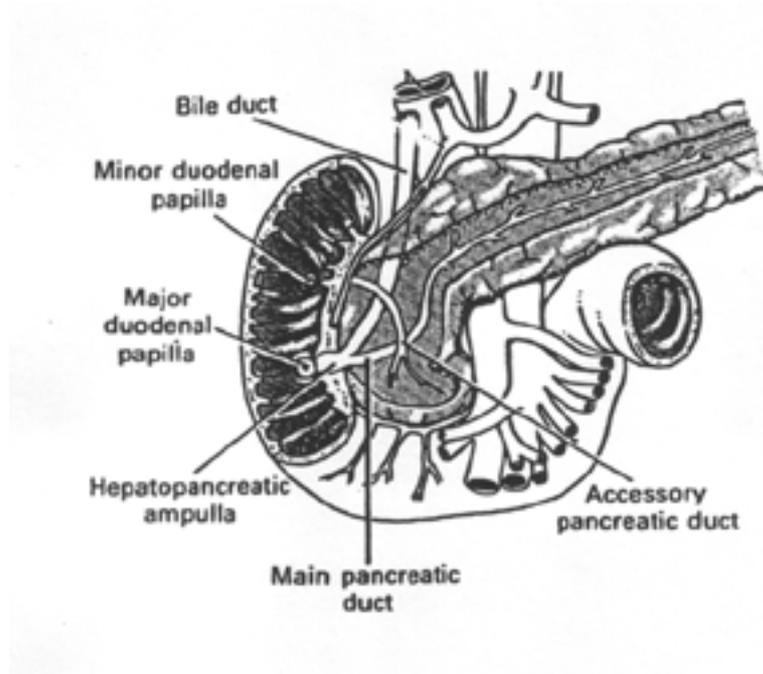


**Figura 1. Arterias que irrigan el páncreas, visión posterior**

*El páncreas está irrigado por las arterias pancreaticoduodenales superior e inferior, que a su vez irrigan la segunda porción del duodeno. El resto de la glándula depende del riego sanguíneo procedente de las arterias esplénica y mesentérica superior [Mackie, 1980].*

El drenaje venoso del páncreas se realiza a través de la vena porta. La sangre procedente de la porción cefálica del páncreas drena a las venas pancreaticoduodenales hacia la vena mesentérica superior y la porción medial y caudal del páncreas drena a la vena esplénica.

La secreción exocrina del páncreas llega al duodeno a través de un conducto principal (conducto de Wirsung) y de un conducto accesorio (conducto de Santorini). Se han observado diversas variaciones en el tamaño y en las conexiones de ambos conductos con el duodeno (Figura 2).



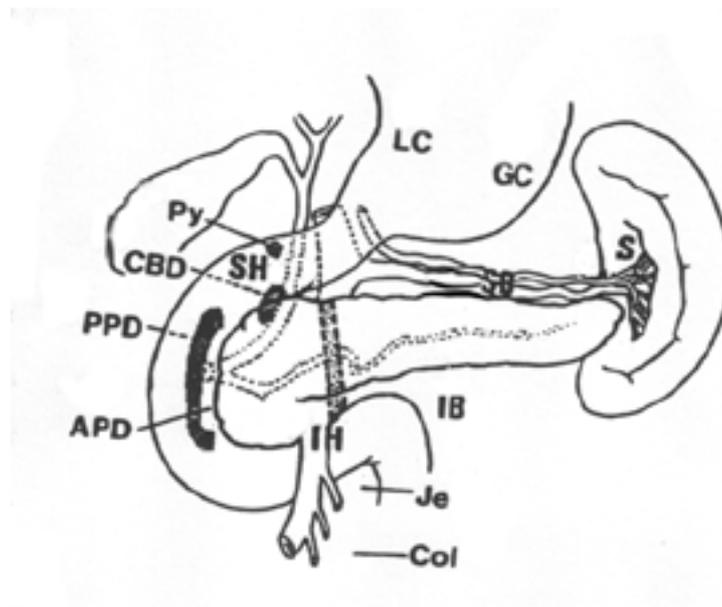
**Figura 2. Vías de drenaje de la secreción exocrina pancreática y relación con los conductos biliares**

*La secreción exocrina del páncreas drena al duodeno por la papila duodenal mayor a través de los conductos principal (Wirsung) y secundario (Santorino). La vía biliar y la pancreática mantienen una estrecha relación cuando se aproximan a la papila [McMinn, 1990].*

El páncreas, en tanto que es un tejido con una gran actividad endo y exocrina, tiene un rico tejido intersticial linfático. Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios peripancreáticos (pancreaticoduodenales) y los ganglios de la arteria hepática, los celíacos y los del hilio esplénico (Figura 3).

La inervación del páncreas procede del nervio vago y de los nervios esplácnicos. Los primeros conducen los impulsos que controlan la secreción exocrina mientras que los segundos conducen la sensibilidad al dolor.

Embriológicamente, se forma por dos brotes originados del epitelio endodérmico del duodeno primitivo. Estos dos primordios pancreáticos, uno ventral y otro dorsal se unen al final del desarrollo embrionario para formar un único órgano. Algunas alteraciones producidas durante este proceso explican las dos malformaciones pancreáticas más frecuentes: el páncreas anular y el páncreas heterotópico. En el primer caso, la anomalía se debe a la falta de rotación sobre el duodeno del primordio ventral, de modo que el duodeno queda rodeado completamente por la glándula. En el segundo caso, se observa tejido pancreático en cualquier sitio del tubo digestivo. Por lo regular, se localiza en la mucosa gástrica y en el divertículo de Meckel. En estos sitios, se pueden presentar todas las anomalías patológicas características del páncreas.



**Figura 3. Ganglios linfáticos del páncreas**

SH, cefálicos superiores; IH, cefálicos inferiores; SB, corporales superiores; IB, corporales inferiores; APD, pancreaticoduodenales anteriores; PPD, pancreaticoduodenales posteriores; S, esplénicos; CBD, del conducto biliar principal; Py, pilóricos; LC, de la curvatura menor; GC, de la curvatura mayor; Je, yeyunales, Col, de la cólica media. En los tumores de cabeza de páncreas, el porcentaje mayor de ganglios afectados se da en la región SH y PPD [Cubilla, 1978].

### 3.2.- FISIOLÓGÍA DEL PÁNCREAS

El páncreas es una glándula amfícrina. La secreción digestiva o exocrina a través de los conductos pancreáticos está formada por agua y electrolitos (células centroacinares) y enzimas (células acinares). El bicarbonato es el electrolito más abundante (25 -156 mEq/l). Se ha calculado que el volumen que el páncreas puede verter al duodeno es de unos 5 ml/min. Los enzimas se liberan al duodeno en forma de proenzimas que se activan en la luz intestinal. La regulación de la secreción exocrina es un proceso complejo en el que intervienen diferentes hormonas peptídicas y la estimulación colinérgica a través del vago. Las hormonas más importantes en la regulación de la secreción enzimática son la secretina y la CCK. La gastrina también participa en dicha regulación. La ingesta produce la liberación de gastrina que actúa sobre la secreción moderada de enzimas pancreáticos. La llegada de quimo al duodeno provoca la secreción de secretina y de CCK que actúan, respectivamente, sobre la producción de jugo pancreático rico en electrolitos y en enzimas. Los enzimas pancreáticos hidrolizan las proteínas, las grasas, los azúcares y los ácidos nucleicos lo que permite que sean absorbidos por el intestino.

La secreción endocrina está constituida fundamentalmente por la insulina (sintetizada por las células beta de los islotes de Langerhans) y el glucagón (sintetizado por las células alfa de los islotes de Langerhans), ambas regulan el metabolismo energético del organismo.

### **3.3.- PATOLOGÍA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS**

#### **3.3.1.- Lesiones premalignas y progresión tumoral**

Se ha observado en piezas procedentes de autopsias la existencia de un abanico de lesiones que van desde una hiperplasia ductal no papilar a una hiperplasia papilar atípica y carcinoma *in situ*. La identificación de una lesión premaligna sería de gran utilidad en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de páncreas en una fase potencialmente curativa. En este sentido, el conocimiento de que el gen *k-ras* se encuentra mutado en la mayoría de pacientes con cáncer de páncreas [Almoguera, 1988], ha motivado que se investigue la relación entre el gen *k-ras* mutado y las lesiones presuntamente premalignas. La detección del gen *k-ras* mutado en la secreción biliar o pancreática podría sugerir la existencia de un carcinoma en una fase subclínica. Sin embargo, los estudios realizados son contradictorios y no permiten establecer aún con claridad el significado de una mutación del gen *k-ras* en las lesiones histológicas premalignas.

#### **3.3.2.- Tumores benignos**

El cistadenoma seroso es la principal neoplasia benigna originada en el epitelio del páncreas exocrino, sin embargo representa sólo un 1% de todas las neoplasias del páncreas. La resección de la neoplasia se acompaña de una probabilidad de curación superior al 50%.

### 3.3.3.- Tumores malignos

El 95% de las neoplasias malignas del páncreas tienen apariencia exocrina. Se piensa que se originan en las células centroacinares. El adenocarcinoma ductal de páncreas es con diferencia la neoplasia más frecuente. El aspecto histológico predominante de un adenocarcinoma ductal de páncreas es la presencia de un denso estroma de colágeno con atrofia de los acinos y con integridad de los islotes endocrinos. La neoplasia de páncreas se caracteriza por la discontinuidad con el epitelio ductal normal y la invasión perineural, vascular y linfática. El abundante estroma, junto con la atrofia acinar, se ha atribuido a la obstrucción ductal y a la estimulación de los fibroblastos por factores de crecimiento liberados por las propias células neoplásicas. Las variedades de adenocarcinoma pancreático tienen interés puramente morfológico dado que no se les ha asociado ningún valor pronóstico. Se han descrito los siguientes subtipos de adenocarcinoma de páncreas: adenocarcinoma adenoescamoso, adenocarcinoma pleomórfico de células gigantes, carcinoma de células gigantes tipo osteoclastoma, adenocarcinoma mucinoso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células acinares y microcarcinoma [Cubilla, 1979].

### 3.4.- HORMONAS Y FACTORES QUE REGULAN EL CRECIMIENTO DEL PÁNCREAS

Diversas hormonas aumentan el contenido del ADN en las células pancreáticas. La CCK ejerce un importante estímulo trófico para las células tumorales pancreáticas [Smith, 1990]. La secretina, la insulina, el EGF y las hormonas esteroidales también estimulan el crecimiento de las células normales y tumorales pancreáticas. Estudios con líneas celulares tumorales han demostrado una sobreexpresión del receptor de EGF y una mayor producción de TGF- $\alpha$  que a su vez se une al receptor de EGF [García, 1997].

### 3.5.- ONCOGENES Y GENES SUPRESORES TUMORALES

En el cáncer de páncreas se han identificado distintas alteraciones genéticas. La mejor conocida es la mutación puntual del oncogen *k-ras* en el codón 12, 13 o 61. La mutación del gen *k-ras* se ha observado en el 75% - 90% de los adenocarcinomas pancreáticos [Perucho, 1994]. Recientemente, se han identificado tres nuevos genes supresores localizados en cromosomas distintos: p16, p53 y Smad4, con una incidencia del 80 %, 70 % y 30 %, respectivamente, en el cáncer de páncreas [Berrozpe, 1994; Villanueva, 1998]. Los pacientes con una mutación en el gen p53 tienen neoplasias más indiferenciadas y con una supervivencia menor [Redston, 1994].

### 3.6.- FACTORES ETIOLÓGICOS DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

#### 3.6.1.- Factores ambientales

**Tabaco.** En estudios epidemiológicos se ha estimado que el 30% de las neoplasias de páncreas podrían estar asociadas al tabaco [La Vecchia, 1991]. Otras evidencias, basadas en datos obtenidos en animales, indican que los compuestos *N*-nitrosos y *N*-nitrosaminas procedentes de la combustión del tabaco inducen cáncer de páncreas. Los metabolitos de estos compuestos producen sustancias electroafines que al reaccionar con el ADN causan mutaciones.

**Dieta.** En general, se considera que las dietas con un alto contenido de grasas o carnes favorecen el cáncer de páncreas. Al contrario, las dietas ricas en frutas y vegetales reducen el riesgo. Recientemente, se ha observado que la limonina, una sustancia natural de los cítricos, inhibe la oncoproteína *k-ras* [Gelb, 1995]. No hay estudios concluyentes que prueben que el café y el alcohol sean factores etiológicos del cáncer de páncreas, atribuyéndoles riesgos relativos muy moderados.

**Exposición ocupacional.** Los agentes químicos, a los que los trabajadores están expuestos, que se han relacionado con el cáncer de páncreas son la 2-naftilamida, la benzidina, los derivados de la gasolina y compuestos relacionados con el DDT. Los trabajadores de las industrias cementeras, canteras, industrias textiles y jardineros también presentarían un mayor riesgo de padecer cáncer de páncreas. Sin embargo, muchos de los factores ocupacionales quedan enmascarados por la modulación que el tabaco y la dieta ejercen en la carcinogénesis del cáncer de páncreas [Partanen, 1994].

### 3.6.2.- Enfermedades previas del páncreas

**Diabetes mellitus.** La relación entre la diabetes mellitus y el cáncer de páncreas no está claramente establecida. Sin embargo, una revisión de los estudios publicados entre 1975 y 1994 revela que el cáncer de páncreas fue más frecuente en pacientes diabéticos de larga evolución [Everhart, 1995]. El estado diabético favorecería el cáncer de páncreas, hecho avalado por la observación de que la diabetes potencia la progresión del cáncer de páncreas en animales. Sin embargo, esta relación es muy compleja. Se ha observado que algunas células tumorales pancreáticas sintetizan hormonas que ejercen resistencia periférica a la insulina.

**Pancreatitis crónica.** Desde hace años se ha sugerido la existencia de una asociación entre pancreatitis, especialmente las formas que cursan con calcificaciones de la glándula, y un aumento de riesgo de cáncer de páncreas, sin embargo no hay pruebas claramente determinantes. Recientemente, se ha observado la presencia de mutaciones en el gen *k-ras* en las regiones de hiperplasia mucosa del páncreas de pacientes con pancreatitis crónica [Yanagisawa, 1993]. Este hallazgo relaciona la inflamación crónica con la adquisición de alteraciones genéticas que son comunes en esta neoplasia.

**Cirugía del tracto gastrointestinal alto y aclorhidria.** La cirugía para el tratamiento de la úlcera péptica duodenal podría aumentar el riesgo de cáncer pancreático. La base fisiopatológica que se ha sugerido para explicar el aparente aumento de riesgo de cáncer de páncreas es la hipersecreción de gastrina que se produce por reflujo gastroduodenal tras la cirugía. La hipergastrinemia favorecería la carcinogénesis [Watanapa, 1992]. Además, la aclorhidria secundaria a una gastrectomía modifica la flora bacteriana gástrica habitual. Las bacterias que colonizan el tracto digestivo superior de pacientes gastrectomizados reducen los nitratos de la dieta lo que aumenta la formación de compuestos *N*-nitrosos implicados en la carcinogénesis [Offerhaus, 1988]. La colecistectomía también se ha relacionado con un aumento de cáncer de páncreas, aunque esta relación no se ha probado definitivamente.

### **3.6.3.- Herencia**

Algunos síndromes familiares se caracterizan por predisponer a los miembros de una familia para sufrir neoplasias pancreáticas exo y endocrinas. El síndrome de la neoplasia endocrina múltiple tipo I, el síndrome de la pancreatitis hereditaria, el síndrome de Lynch II, el síndrome de von Hippel-Lindau, la ataxia-teleangiectasia y posiblemente el síndrome del melanoma múltiple familiar atípico forman el grupo de síndromes hereditarios en los que las neoplasias de páncreas son frecuentes. Además, existe la posibilidad de una agregación familiar de cáncer de páncreas, al margen de los síndromes familiares, que podría transmitirse de forma autosómica dominante [Lynch, 1994].

### 3.7.- CUADRO CLÍNICO E HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

La característica clínica más relevante del cáncer de páncreas es, paradójicamente, la ausencia de síntomas hasta bien avanzada la enfermedad. Salvo la aparición de ictericia, los otros signos -dolor y síndrome tóxico- son de aparición inespecífica y tardía e indican que, habitualmente, la neoplasia ha avanzado más allá de las posibilidades de un tratamiento curativo. En general, se diagnostica el cáncer de páncreas entre 4 y 9 meses después del primer síntoma. La ictericia se presenta en el 50% de los pacientes. En un 30 % de ellos puede palparse la vesícula biliar distendida (signo de Courvoiser). El dolor es de tipo visceral, sordo y continuo, localizado característicamente en el epigastrio e hipocondrios. Se irradia hacia el dorso en aproximadamente la mitad de los pacientes. Su origen es la invasión neoplásica de los nervios del plexo celíaco y mesentérico. La pérdida de peso y la anorexia son frecuentes y ocurren sin necesidad de obstrucción del tubo digestivo. Probablemente, el síndrome tóxico es debido a los productos del catabolismo tumoral. De promedio, en el momento del diagnóstico la pérdida de peso es de 10 Kg. Otra sintomatología que ocurre en los pacientes con cáncer de páncreas es la malabsorción y esteatorrea, por insuficiencia pancreática exocrina.

Desde una fase precoz, el cáncer de páncreas tiene una gran facilidad para diseminarse a distancia a través de la invasión de los vasos linfáticos, del espacio perineural y, por contigüidad del espacio intersticial. Además, las células tumorales llegan muy pronto a los sinusoides hepáticos, siguiendo la circulación portal. Así, el hecho más probable, cuando se diagnostica un tumor pancreático primario, es que la enfermedad se encuentre ya diseminada, aunque no sea clínicamente aparente. El 50% de los pacientes tienen, en el momento del diagnóstico de un cáncer de páncreas, metástasis detectables mediante métodos no invasivos. De un modo práctico, el cáncer de páncreas se clasifica en resecable e irresecable, y en este último caso, en localmente avanzado o metastásico. En general, la supervivencia media es, respectivamente, de 15, 6 y 3 meses [Dobelbower, 1990].

### 3.8.- DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

**Radiología convencional.** Cuando se diagnostica el cáncer de páncreas, en un 5% de los pacientes se ha diseminado a nivel pulmonar. La Rx simple de tórax debe realizarse siempre. La duodenografía hipotónica permite el diagnóstico de sospecha. Los signos radiológicos (cambios en el marco duodenal, signo del 3 invertido, signo del doble contorno de la mucosa duodenal, etc.) aparecen cuando el cáncer pancreático está localmente avanzado.

**Ecografía y tomografía computerizada.** La ECO y la TC son dos técnicas básicas en el diagnóstico y estudio de extensión en el cáncer de páncreas. La ECO y la TC tiene una sensibilidad y especificidad similar en el diagnóstico del cáncer de páncreas. El aspecto característico por TC de una neoplasia de páncreas es el de una masa hipodensa. Sin embargo, la TC helicoidal de alta resolución, complementada con contraste endovenoso, es de mayor utilidad en el estudio de la afectación de los grandes vasos y en la identificación de metástasis ganglionares retroperitoneales. En pacientes delgados la ECO puede diferenciar con mayor facilidad que la TC el lecho tumoral de los planos grasos peripancreáticos. La ecografía vía endoscópica ha revelado ser una técnica útil en el diagnóstico de tumores pequeños (< 2 cm) [Yasuda, 1988].

La fiabilidad del TC en la estimación de la irreseccabilidad es prácticamente del 100%, pero sólo dos tercios de los pacientes que se consideran resecables por TC lo son realmente en la cirugía [McCarthy, 1998].

**Resonancia magnética.** La RM convencional tiene un papel limitado debido a los artefactos producidos por los movimientos. La RM dinámica podría ser igual o mejor que el TC helicoidal [Irie, 1997]. La colangiopancreatografía por resonancia magnética es una técnica que se está desarrollando y puede ser importante en el futuro.

**Angiografía.** Actualmente, dado a la gran calidad de la TC, la angiografía selectiva del tronco celíaco tiene un papel restringido a la detección de variantes anatómicas de la arteria hepática o alteraciones causadas por cirugía previa en el hilio portal [Evans, 1996].

**Colangiopancreatografía retrograda endoscópica.** El CREP permite obtener imágenes radiológicas sugestivas de malignidad. La sensibilidad y especificidad es muy alta, sin embargo, en un 20 % de los casos no puede realizarse un buen CREP por dificultades técnicas. Mediante un CREP también pueden obtenerse muestras para citología y/o diagnóstico molecular.

**Laparoscopia.** Con la información que proporciona el estudio por TC helicoidal de alta resolución, la utilidad de la laparoscopia se limita a unos pocos pacientes aparentemente resecables, pero que ya presentarían pequeñas (1-2 mm) metástasis en la superficie peritoneal. El escaso rendimiento de la laparoscopia no justifica su empleo rutinario en el diagnóstico y estudio de extensión de un cáncer pancreático. Actualmente, se está investigando la utilidad de la ecografía laparoscópica.

**Marcadores tumorales.** No existe un marcador tumoral ideal en el cáncer de páncreas. Sin embargo, al menos 6 antígenos tumorales aparecen con frecuencia elevados en estos pacientes: CEA, CA 125, CA19-9, CA 50, DUPAN-2 y SPAN-1 [Evans, 1997-a]. En nuestro medio el antígeno tumoral más utilizado es el CA 19-9. No es específico ya que su nivel puede elevarse en otros adenocarcinomas, incluyendo los pulmonares, colorrectales y gástricos. La colangitis aguda y la cirrosis son dos enfermedades benignas que, también, pueden cursar con valores altos de CA 19-9. En la población sana, el CA 19-9 tiene un valor inferior a 37 U/ml. El tiempo de vida media del CA 19-9 es de 7 días. Por encima de 1.000 U/ml, el valor predictivo se aproxima al 100 %; sin embargo, cuando se alcanzan estas cifras la mayoría de neoplasias son irresecables [Freboung, 1988].

**Diagnóstico definitivo.** El diagnóstico definitivo requiere la constatación citohistológica de malignidad. La obtención de una muestra de tejido pancreático puede realizarse a través de una PAAF, de un aspirado por CREP o de una biopsia a cielo abierto. Sin embargo, se considera que sólo en última instancia debe recurrirse a la biopsia a cielo abierto [Staley, 1996]. En los pacientes con una historia clínica compatible y una TC demostrativa de irresecabilidad, el diagnóstico definitivo no debe basarse en la biopsia intraoperatoria. En estos casos hay que agotar las posibilidades de los métodos menos invasivos, como son la PAAF o la citología durante una CREP. Ante un paciente con una historia compatible con un cáncer pancreático, ausencia de coledocolitiasis y pancreatitis crónica, y una TC sugestiva de resecabilidad, muchos cirujanos consideran que el diagnóstico citohistológico pre- o intraoperatorio es innecesario para realizar una duodenopancreatectomía, sobre todo porque una negatividad de estos estudios no descarta una neoplasia de páncreas [Evans, 1997-a].

### **3.9.- TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS**

El tratamiento fundamental del cáncer de páncreas es la cirugía. El tipo de resección depende de la localización de la neoplasia. En general, se procede a la exéresis completa con un margen de tejido sano pancreático y peripancreático suficiente. En las neoplasias de la cabeza del páncreas debe realizarse al mismo tiempo una duodenectomía para evitar la necrosis isquémica del duodeno, puesto que los vasos pancreáticos y duodenales son comunes. La pancreatectomía total con una linfadenectomía extensa no mejora los resultados de la pancreatectomía parcial [Moossa, 1984; Heerden, 1984; Brooks, 1988].

Los resultados obtenidos tras una cirugía potencialmente curativa (márgenes de resección libres de tumor) no son satisfactorios. En pacientes con tumores menores de 2 cm y sin afectación ganglionar la supervivencia a 5 años tan solo alcanza un 20 % [Warshaw, 1992]. En un 75 % de los casos, la recidiva es locorregional y sólo en un 4 % se diagnostican, de forma exclusiva, metástasis a distancia.

La microinvasión de los tejidos retroperitoneales es la causa principal de recidiva locorregional según los resultados de distintos estudios [Nagai, 1985; Griffin, 1990]. La probabilidad de invasión de los ganglios linfáticos en tumores menores de 2 cm es del 50 %. La invasión del tejido conectivo, la invasión de los capilares linfáticos y del perineuro llega a observarse en el 75 % de los pacientes [Nagai, 1985]. La gran capacidad del cáncer de páncreas de extenderse localmente, incluso en fases poco avanzadas, explica que la exéresis del tumor macroscópico sea insuficiente para erradicar la enfermedad.

Conocido el patrón de diseminación del cáncer de páncreas, se planteó en la década de los setenta el tratamiento adyuvante con radioterapia y 5-FU con la intención de aumentar las tasas de curación de esta enfermedad.

A principios de los años setenta, se sugirió que la radioterapia podía tener un papel en el tratamiento del cáncer de páncreas [Haslam, 1973]. Además, se evidenció que el citostático más activo contra el cáncer de páncreas era el 5-FU, con unas tasas de respuesta del 30% [Carter, 1975]. Junto con la publicación inicial de Haslam et al., otros trabajos sugirieron que la combinación de radioterapia y 5-FU inhibía la progresión local del cáncer de páncreas irresecable [Childs, 1965; Moertel, 1969].

En 1985, el Gastrointestinal Study Group publicó un estudio randomizado en el que la supervivencia mediana de los pacientes tratados con cirugía más radioterapia y 5-FU simultáneos fue de 20 meses frente a una mediana de 11 meses del grupo tratado sólo con cirugía, diferencia estadísticamente significativa [Kaiser, 1985]. Más recientemente, otros estudios clínicos sugieren que el tratamiento combinado con irradiación y 5-FU es beneficioso tanto en pacientes tratados con cirugía [Whittington, 1991; Foo, 1993; Yeo, 1995; Staley, 1996; Neoptolemos, 1998] como en pacientes con tumores irresecables [Weese, 1990; Evans, 1992]. La supervivencia mediana de los pacientes tratados con cirugía por un cáncer localizado de páncreas es en general de 15 meses [Staley, 1996]. Sin embargo, si los márgenes de resección son positivos, desciende a 10 meses, valor similar a la supervivencia de los pacientes tratados exclusivamente con radioterapia y 5-FU [Evans, 1997-b].

En definitiva, hoy en día se considera que el cáncer de páncreas no debería tratarse solamente con cirugía. Un gran número de autores sugiere, que la cirugía debe complementarse con un tratamiento de radioterapia y 5-FU pre- o postoperatorio [Evans, 1997-a; Neoptolemos, 1998]. Sin embargo, esta indicación no está completamente aceptada ya que sólo existe un estudio randomizado que compare la cirugía con la cirugía en combinación con quimio y radioterapia [Kaiser, 1985]. La realización de estudios experimentales pre-clínicos con radiación y citostáticos podrían respaldar el tratamiento combinado y sugerir qué esquema de tratamiento combinado ofrece mayores probabilidades de éxito para ser evaluado posteriormente en clínica.

### 3.10.- RADIOTERAPIA EXTERNA EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS

La intención del tratamiento del cáncer de páncreas con radioterapia es la de inactivar las células neoplásicas que se encuentran tanto en el tumor primario (o en su lecho) como en los tejidos vecinos y los territorios linfáticos tributarios del drenaje linfático del páncreas. A pesar de que la dosis de radiación necesaria no está bien definida, se ha establecido en 50 Gy la dosis complementaria a una cirugía radical y en 60 Gy tras una cirugía con márgenes positivos [Gunderson, 1997]. La dosis de radiación se administra en fracciones diarias de 1,8 a 2 Gy, 5 días a la semana (sábado y domingo no). En general se utilizan 4 haces de fotones de alta energía, preferiblemente de más de 6 > MV. Cada campo de irradiación debe administrarse a diario.

El tejido que debe irradiarse con las dosis prescritas es el volumen blanco o PTV. Se acepta que la variación de la dosis en dicho volumen sea del 5 % [ICRU, 1993]. En el cáncer de cabeza de páncreas se considera que el PTV debe incluir las siguientes estructuras: tumor primario o su lecho quirúrgico, las regiones ganglionares del hilio hepático, del tronco celíaco y vasos mesentéricos superiores, de la vena esplénica (sin alcanzar el hilio esplénico), ganglios peripancreáticos y paraaórticos entre D11 y L3.

Una de las características de la radioterapia del páncreas es que la radiación se administra en un territorio en el que se encuentran importantes órganos sensibles a la misma. La totalidad del hígado puede recibir hasta 20-30 Gy en 10-15 fracciones sin riesgo de complicaciones significativas [Lawrence, 1995]. Por encima de estas dosis puede aparecer la enfermedad veno oclusiva que se caracteriza por la congestión de los sinusoides en la porción central de los lobulillos hepáticos y por la atrofia de los hepatocitos próximos a la vena central. Otro de los órganos sensibles a la irradiación es el riñón. Ambos riñones pueden ser irradiados sin complicaciones hasta una dosis

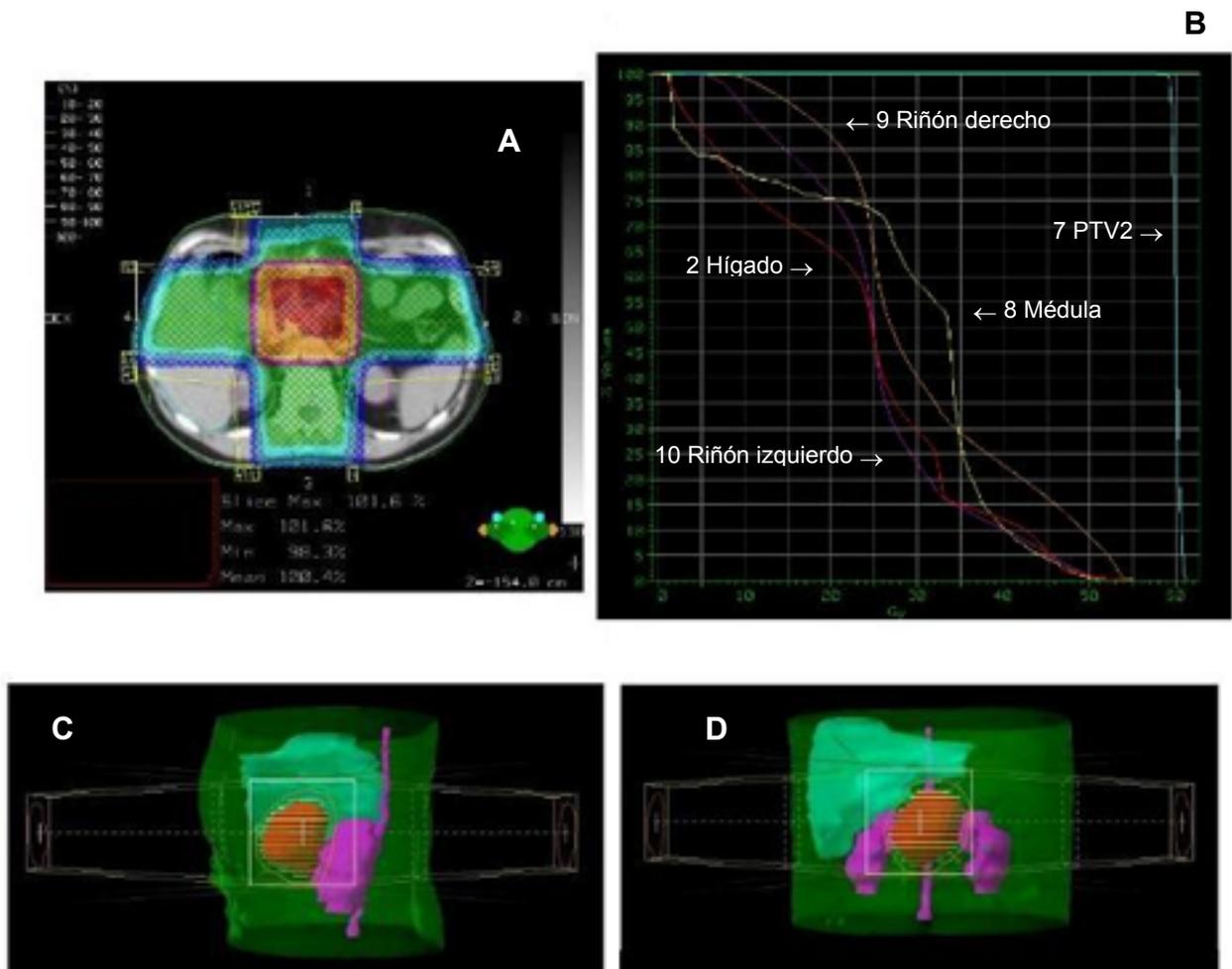
de 20 Gy (con un fraccionamiento convencional de 2 Gy/día) [Keane, 1976]. Dosis más elevadas pueden producir una esclerosis de las arteriolas y capilares con estrechamiento y oclusión de la luz y atrofia de los glomérulos y túbulos renales asociado a una fibrosis intersticial renal. El estómago y el intestino pueden tolerar dosis más elevadas de radiación que el hígado y los riñones. La dosis de tolerancia del estómago es de 45-50 Gy, la del intestino delgado es de 50-55 Gy [Coia, 1995]. Finalmente, la dosis de tolerancia de la médula espinal es de 45-50 Gy.

En el tratamiento del cáncer de páncreas es necesario precisar todo lo posible la localización del PTV y de los órganos de interés con el objetivo de aumentar el control local con una mínima toxicidad aguda y tardía. Por todo ello, los campos de irradiación se conforman construyendo un molde-colimador a medida para cada paciente. La selectividad de la irradiación depende de la técnica de localización y planificación.

Planificación 2D. En una planificación 2D se reproduce la anatomía de un paciente (PTV y órganos de interés) sobre radiografías simples. A partir de éstas, se puede confeccionar un molde-colimador que se adapte a la morfología de un paciente en concreto. La localización del PTV y de los órganos de interés se hace a partir de los conocimientos generales de anatomía, de pruebas de imagen previas (TC, RM), de la información de la hoja quirúrgica, de la colocación de clips metálicos de marcaje, etc. La dosimetría se calcula en un solo plano y se asume que el resto de las estructuras están dosimétricamente representadas en este plano.

Planificación 3D. En una planificación tridimensional se realiza una TC especial para reconstruir la anatomía. Se requiere que la TC se realice en la misma posición en la que se ejecutará la radioterapia. El posicionamiento de los haces de radiación se lleva a cabo a partir de marcas en la piel visibles tanto en la TC de planificación como en el paciente. La distribución de la dosis en la totalidad del PTV y

de los órganos de interés puede evaluarse hasta seleccionar un plan de tratamiento (entradas de campo, dosis, filtros compensadores, bloques de cerrobend, etc) óptimo. La precisión y el grado de control dosimétrico es claramente mayor que en la planificación 2D (Figura 4).



#### Figura 4. Planificación 3D

Ejemplo real de un tratamiento siguiendo una metodología 3D. **Panel A:** Distribución de dosis. El gradiente de dosis se representa en color. La dosis del 95% (naranja) envuelve el PTV. **Panel B:** Histograma dosis-volumen. La dosis en Gy (abcisas) se relaciona con el volumen (ordenadas) de la totalidad del PTV y de los órganos de interés (riñones, hígado, etc.) El análisis de diferentes histogramas permite seleccionar el plan que mejor se ajusta el PTV y preserva más tejido sano. **Panel C:** Representación en 3D, visión anterior. **Panel D:** Representación en 3D, visión lateral. En rojo el PTV, en verde claro el hígado, en rosa ambos riñones y la médula espinal y en verde oscuro el cuerpo [Cadplan, HSCSP].