

Trabajo Final de Graduación

Postgrado en Anatomía Patológica de la Universidad de Costa Rica



Tema: “*Biología del Adenocarcinoma Ductal de Páncreas*”

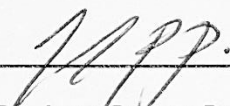
Estudiante: Dr. Gustavo Gaitán Brenes

Tutor: Dr. Juan Porras Peñaranda

Hospital San Juan de Dios


Diciembre, 2019

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Anatomía Patológica”



Dr. Juan Porras Peñaranda.

Tutor



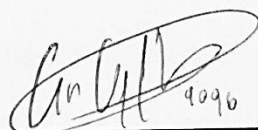
Dra. Johanna Sauma Rodríguez.

Lectora



Dra. Eva Moreno Medina.

Directora del Programa de Posgrado en Especialidad en Anatomía Patológica



Dr. Gustavo Gaitán Brenes.

Candidato

ÍNDICE

Objetivos generales y específicos	5
Justificación	5
Introducción	6
Epidemiología	6
Etiología	9
Factores de Riesgo	10
Factores de Riesgo No Modificables	10
Factores de Riesgo Modificables	11
Manifestaciones Clínicas	13
Localización	13
Diagnóstico y Tamizaje	14
Imagenología	15
Biomarcadores de detección temprana	16
Aspecto Macroscópico	18
Histopatología	20
Adenocarcinomas ductales bien diferenciados	20
Adenocarcinomas ductales moderadamente diferenciados	22
Adenocarcinomas ductales pobremente diferenciados	22
Citopatología	23
Biopsias transoperatorias por congelación	25
Ultraestructura	26
Variantes Histológicas Adenocarcinoma Ductal de Páncreas y neoplasias mixtas pancreáticas	26
Carcinoma Adenoescamoso	27
Carcinoma Mixto Ductal-Neuroendocrino	29
Carcinoma Mixto Ductal-Acinar	29
Carcinoma Mixto Acinar-Neuroendocrino-Ductal	30
Carcinoma Coloide	30

Carcinoma Hepatoide	31
Carcinoma Medular	32
Carcinoma de Células en Anillo de Sello	33
Carcinoma Indiferenciado (Anaplásico)	33
Carcinoma Indiferenciado con Células Gigantes tipo Osteoclasto	34
Inmunohistoquímica	36
Diagnósticos Diferenciales	38
Patogénesis y Lesiones precursoras	41
PanIN	41
IPMN	44
MCN	45
Patología molecular y genética del ADP	46
Rol del Estroma y el Microambiente Tumoral	58
Expansión Tumoral y Estadiaje	71
Pronóstico	73
Tratamiento	74
Algoritmos diagnósticos para tumores del páncreas	79
Conclusiones	85
Bibliografía	86

“Biología del Adenocarcinoma Ductal de Páncreas”

Objetivo Principal:

1. Describir la biología del adenocarcinoma ductal de páncreas

Objetivos Específicos:

1. Describir los avances realizados en los estudios genéticos y moleculares del adenocarcinoma ductal de páncreas y su significancia clínica.
2. Identificar los factores que pueden influir en la evolución del adenocarcinoma ductal de páncreas.
3. Analizar los posibles mecanismos que pudieran favorecer la elevada mortalidad en los adenocarcinomas ductales de páncreas.

Metodología:

1. Revisión bibliográfica

Justificación:

El adenocarcinoma ductal de páncreas es una neoplasia epitelial maligna originada de las células epiteliales ductales del páncreas con diferenciación glandular y/o ductal, acompañada de una importante reacción desmoplásica. Es una neoplasia que se presenta principalmente entre la sexta y octava década de la vida, con una epidemiología multifactorial, pero en todos los casos, se considera una enfermedad de muy pobre pronóstico, con tasas de mortalidad muy similares a las tasas de incidencia, presentándose la mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada a la hora del diagnóstico. Es sin lugar a duda, uno de los tumores de mayor mortalidad en oncología, y esto no ha cambiado en décadas.

Esta misma razón ha llevado a que el adenocarcinoma ductal de páncreas haya sido foco de múltiples estudios en aras de lograr un mayor entendimiento en múltiples ámbitos, tales como su patogénesis, biología molecular, mecanismos de evasión del sistema inmune, estudio y desarrollo de terapias dirigidas, así como búsqueda de métodos diagnósticos que permitan un diagnóstico temprano.

El siguiente proyecto busca brindar una descripción de la biología de esta patología tan importante, además de explorar y recopilar los logros y hallazgos más recientes y relevantes en diferentes campos.

ADENOCARCINOMA DUCTAL PANCREÁTICO

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias malignas pancreáticas actualmente se pueden clasificar de acuerdo con la dirección de la diferenciación celular (Ductal, Acinar o Neuroendocrina) de las células neoplásicas, de acuerdo al tipo subtipomolecular (Clásico, Quasimesenquimal, Similar a Exocrino), a las mutaciones presentes (Escamoso, Progenitor pancreático, Inmunogénico, y Con diferenciación endocrina exocrina aberrante) y de acuerdo con su apariencia macroscópica (sólida o quística) de los tumores. Los adenocarcinomas ductales pancreáticos (ADP) comprenden el 85-90% de las neoplasias malignas del páncreas. De todas las demás neoplasias pancreáticas malignas (tumores endocrinos pancreáticos, neoplasias sólidas pseudopapilares, carcinoma de células acinares y pancreatoblastoma) los tumores neuroendocrinos son los más comunes, comprenden aproximadamente 5% de los tumores pancreáticos malignos. **(1)**

Definición

Una neoplasia epitelial maligna con diferenciación glandular/ductal, que generalmente presenta una producción luminal y/o intracelular de mucina, sin ningún componente predominante de otro tipo histológico. Una respuesta estromal desmoplásica abundante es una característica típica de este tipo de neoplasia. **(2)**.

Sinónimos

Adenocarcinoma Tubular, Carcinoma Ductal Infiltrante, tipo no especificado. **(2)**

EPIDEMIOLOGÍA

El estudio epidemiológico de esta enfermedad es complicado por las significativas variaciones geográficas y temporales en la especificidad y sensibilidad del diagnóstico clínico y en la proporción de casos históricamente verificados. Diferencias en el acceso a los sistemas de salud pueden afectar las tasas de incidencia y mortalidad reportadas.

Las tasas más altas de mortalidad de Adenocarcinoma Ductal Pancreático están registradas entre los Afroamericanos (12 por cada 100 000 hombres y 10 por cada 100 000 mujeres) y en poblaciones indígenas de Oceanía. Las tasas más bajas (<2 por cada 100 000 hombres y <1 por cada 100 000 mujeres), las cuales pueden ser parcialmente atribuibles a ser subdiagnosticados, registradas en India, África Norte y Central, Sureste de Asia. En Estados Unidos, las tasas son 50-100% mayores en Afroamericanos que en caucásicos viviendo en la misma región. Globalmente, había un estimado de 230 000 casos nuevos en el 2002, 60% de los casos ocurriendo en países de altos recursos. La incidencia es aproximadamente 50% más alta en hombres que en mujeres. La mayoría de los

pacientes tienen en 60 y 80 años. Dada la pobre supervivencia, la mortalidad es casi paralela a las tasas de incidencia.

Avances en los métodos diagnósticos son parcialmente responsables por el incremento reportado en las tasas de incidencia y mortalidad desde la década de los 70's, particularmente en Europa; sin embargo, las tasas de incidencia y mortalidad en Europa del Oeste han ido disminuyendo en los últimos años. La incidencia es mayor en poblaciones urbanas que en las rurales, pero esto podría ser un reflejo del acceso a los servicios de salud y métodos diagnósticos. Estudios han demostrado que en poblaciones migrantes que, después de 15-20 años, la primera generación de migrantes de zonas de bajo riesgo a alto riesgo, presentan un incremento en incidencia que aquella en su país de origen, sugiriendo un rol importante de los factores ambientales ocurriendo luego en la vida.

Tasas de incidencia (mundial) estimada estandarizadas para edad, para el cáncer de páncreas en el 2018, para ambos sexos, todas las edades

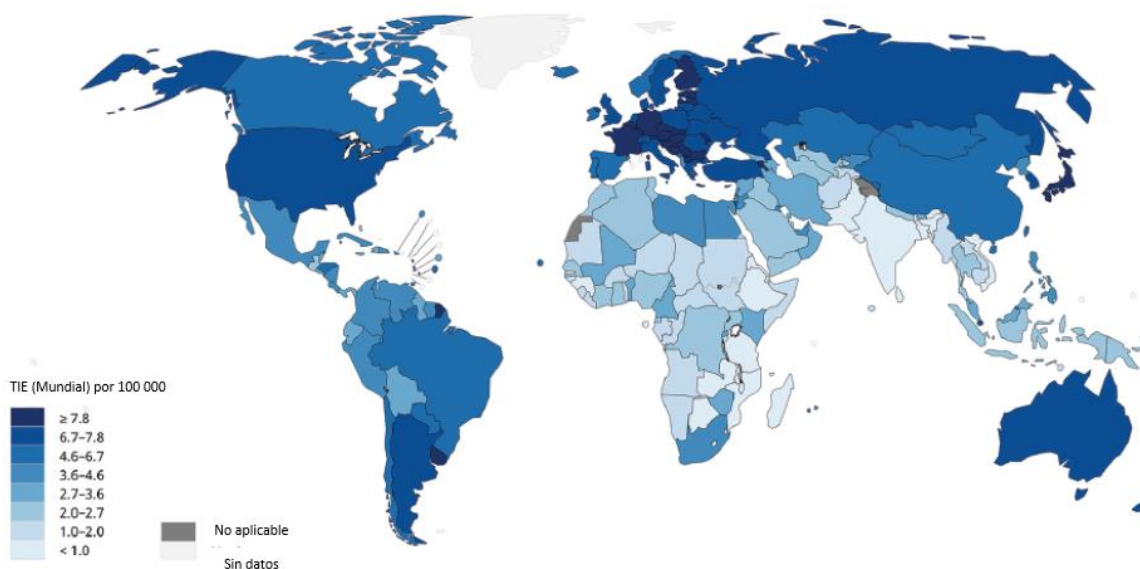


Figura 1. El mapa muestra la Tasa de Incidencia Estandarizada (TIE) para la edad estimada para en cáncer de páncreas a nivel mundial, incluyendo ambos sexos y todas las edades. (3)

Tasas de mortalidad (mundial) estimada estandarizadas para edad, para el cáncer de páncreas en el 2018, para ambos sexos, todas las edades

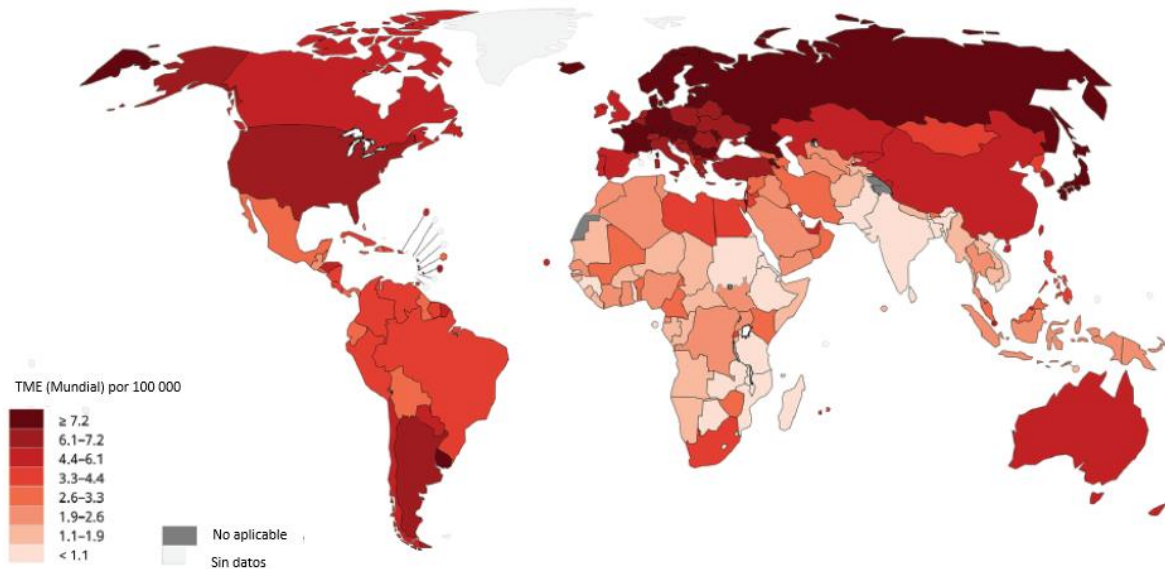


Figura 2. El mapa muestra la Tasa de Mortalidad Estandarizada (TME) para la edad estimada para en cáncer de páncreas a nivel mundial, incluyendo ambos sexos y todas las edades. (3)

Situación del cáncer de páncreas en Costa Rica

Según datos del Ministerio de Salud, y del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) de año 2014, que son los últimos disponibles, se observa que las neoplasias pancreáticas no se encuentran entre las 10 mayores en incidencia; sin embargo, sí se encuentran presentes con respecto a la mortalidad por tumores malignos más frecuentes para ese año. Ocupa el séptimo lugar en mortalidad para las mujeres con 126 casos (tasa de 5,27 por cada 100 000), 45 de ellos en el grupo etario de 75 ó más años, con un segundo pico de 23 casos para el grupo de 60 a 64 años de edad. Para los varones, ocupa el octavo lugar en mortalidad, con un total de 107 casos (tasa de 4,39 por cada 100 000), 42 de ellos en el grupo etario de 75 ó más años, seguido de 17 casos en el grupo de 65 a 69 años.

Comparando los datos de nuestro país con la epidemiología global descrita en la literatura, a pesar de no contar con los datos sobre su incidencia, vemos que Costa Rica coincide con la edad descrita, de 60 a 80 años; sin embargo, con lo que respecta a mortalidad, y por tanto número de casos, vemos que, en nuestro medio, para el año 2015, el cáncer de páncreas fue en general más frecuente en mujeres que en hombres (126 versus 107 casos), contrastando con lo descrito en la literatura. De igual forma vemos que se da la tendencia a presentar una mayor mortalidad en mujeres que en hombres en años posteriores; por ejemplo 95 hombres versus 123 mujeres en el año 2014, 96

hombres versus 128 mujeres en el año 2013; volviendo a causar mayor mortalidad en hombres que en mujeres en los años 2011 y 2012 (91 mujeres versus 110 hombres en el año 2011 y 101 mujeres versus 119 hombres en el año 2012). (5)

INCIDENCIA DE TUMORES MALIGNOS MAS FRECUENTES EN LA POBLACION MASCULINA, SEGUN LOCALIZACION ANATOMICA Y GRUPOS DE EDAD COSTA RICA, 2014 (Tasas por 100,000 varones)			INCIDENCIA DE TUMORES MALIGNOS MAS FRECUENTES EN LA POBLACION FEMENINA, SEGUN LOCALIZACION ANATOMICA Y GRUPOS DE EDAD COSTA RICA, 2014 (Tasas por 100,000 mujeres)		
LOCALIZACION	TOTAL		LOCALIZACION	TOTAL	
	N°	Tasa		N°	Tasa
TOTAL	4850	201,22	TOTAL	6056	256,31
PIEL	1399	58,04	MAMA	1320	55,87
GLANDULA PROSTATICA	1005	41,70	PIEL	1314	55,61
ESTOMAGO	401	16,64	CUELLO UTERINO	693	29,33
COLON	239	9,92	GLANDULA TIROIDES	671	28,40
SISTEMAS HEMATOPOYETICO Y RETICULOENDOTELIAL	167	6,93	ESTOMAGO	285	12,06
VEJIGA URINARIA	152	6,31	COLON	280	11,85
GANGLIOS LINFATICOS	147	6,10	CUERPO UTERINO	211	8,93
BRONQUIOS Y PULMON	138	5,73	GANGLIOS LINFATICOS	119	5,04
RECTO	132	5,48	OVARIO	108	4,57
TIROIDES	110	4,56	PULMON	107	4,53
OTROS	960	39,83	OTROS	948	40,12

Tabla 1 y 2. Incidencia de tumores malignos más frecuentes según localización anatómica para ambos sexos en Costa Rica para el año 2014. Fuente: M. Salud, Dirección Vigilancia de la Salud, Unidad de Seguimiento de Indicadores de Salud, Registro Nacional de Tumores. (4)

MORTALIDAD POR TUMORES MALIGNOS MAS FRECUENTES EN LA POBLACION MASCULINA SEGUN LOCALIZACION ANATOMICA, POR GRUPOS DE EDAD COSTA RICA 2015 (Tasas por 100.000 varones)			MORTALIDAD POR TUMORES MALIGNOS MAS FRECUENTES EN LA POBLACION FEMENINA SEGUN LOCALIZACION ANATOMICA, POR GRUPOS DE EDAD COSTA RICA 2015 (Tasas por 100.000 mujeres)		
LOCALIZACION	TOTAL		LOCALIZACION	TOTAL	
	N°	Tasa		N°	Tasa
TOTAL	2576	105,60	TOTAL	2091	87,38
ESTOMAGO	433	17,75	MAMA	317	13,25
PROSTATA	389	15,95	ESTOMAGO	225	9,40
BRONQUIOS Y PULMON	190	7,79	COLON	193	8,07
COLON	183	7,50	CUELLO DEL UTERO	131	5,47
HIGADO Y VIAS BILIARES			HIGADO Y VIAS BILIARES		
INTRAHEPATICAS	174	7,13	INTRAHEPATICAS	129	5,39
LEUCEMIAS	116	4,76	PANCREAS	126	5,27
PANCREAS	107	4,39	BRONQUIOS Y PULMON	113	4,72
LINFOMAS	105	4,30	LEUCEMIAS	89	3,72
ENCEFALO	70	2,87	LINFOMAS	76	3,18
VEJIGA	64	2,62	OVARIO	74	3,09
OTRAS LOCALIZACIONES	745	30,54	OTRAS LOCALIZACIONES	618	25,83

Tabla 3 y 4. Mortalidad de tumores malignos más frecuentes según localización anatómica para ambos sexos en Costa Rica para el año 2015. Fuente: M. Salud, Dirección Vigilancia de la Salud, Unidad de Seguimiento de Indicadores de Salud, Registro Nacional de Tumores.(5)

ETIOLOGÍA

Se considera una enfermedad multifactorial, con claras bases genéticas, hereditarias y ambientales; sin embargo, también existen casos esporádicos en los que no se ha dilucidado por completo las causas. Se han descrito asociaciones con múltiples factores de riesgo, algunos con una relación directa o indirecta más clara que otros. El factor de riesgo mejor conocido para cáncer pancreático es el fumado de tabaco. El riesgo en los fumadores de tabaco es de dos a tres veces mayor que en

aquellos no fumadores. Se ha estudiado que el cáncer de páncreas está también asociado a factores nutricionales, incluyendo obesidad y baja actividad física, alto consumo en grasas, especialmente grasas saturadas y baja ingesta de frutas y verduras. **(2)**

Consumo intenso y crónico de alcohol puede aumentar levemente el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas. De las condiciones médicas que han sido estudiadas, una historia de pancreatitis crónica está asociada con un riesgo mayor a sufrir de cáncer de páncreas 10 veces mayor a la población normal. El riesgo es particularmente alto en individuos con pancreatitis hereditaria. La Diabetes Mellitus también ha sido asociada a un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer pancreático. **(2)**

Pacientes con gastrectomía tienen de tres a cinco veces mayor riesgo de desarrollar cáncer pancreático. **(2)**

FACTORES DE RIESGO

La incidencia de ADP varía de acuerdo con la región, observándose incidencias mayores en zonas como Europa y Norte América; y bajas en África y Asia Central y Sur, identificándose una tendencia predominante en países desarrollados, para ambos sexos, que en países en vías de desarrollo, según demostró Wong y colaboradores.

La alta variabilidad en incidencia entre regiones y países sugiere que los factores ambientales juegan un rol significativo como factores de riesgo para el ADP.

Pueden clasificarse en No Modificables y Modificables. Entre los No Modificables se describen: Edad, Sexo, Etnia, Grupo Sanguíneo, Susceptibilidad Genética y Herencia Familiar, y Diabetes. Como parte de los Modificables, se mencionan: Tabaquismo, Etilismo, Obesidad, Pancreatitis crónica, factores dietéticos. **(3)**

Factores de Riesgo No Modificables (6)

Edad:

El 90% de los casos diagnosticados corresponden a pacientes mayores de 55 años de edad; encontrándose la mayoría entre la séptima y octava década de la vida.

Sexo:

La incidencia global del ADP es más elevada en Hombres que en Mujeres. Esta disparidad parece ser mayor en países con un índice de desarrollo elevado.

Etnia:

Se ha reportado un 50 a 90% de aumento en el riesgo en los pacientes afroamericanos en comparación con los caucásicos en los Estados Unidos de América, y a su vez, es menor en los pacientes provenientes de las Islas del Pacífico y Asiáticos Americanos; habiendo evidencia que el trasfondo genético o las interacciones ambientales pueden explicar al menos algunas de las diferencias observadas en la incidencia entre grupos étnicos.

Grupo Sanguíneo:

El riesgo de desarrollar ADP ha mostrado estar asociado con diferentes grupos sanguíneos ABO en múltiples estudios epidemiológicos de gran envergadura. Wolpin y colaboradores encontraron que, comparados con los pacientes que son "O", los grupos sanguíneos "A", "AB" y "B" tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar ADP.

Los mecanismos propuestos incluyen alteraciones en la especificidad de la glicosiltransferasa y la respuesta inflamatoria del huésped a través de los grupos sanguíneos ABO.

Historia Familiar y Susceptibilidad Genética:

Según la historia familiar, las neoplasias pancreáticas se consideran familiares si dos o más familiares de primer grado han sido diagnosticados previamente con este tipo de neoplasia, correspondiendo de 5 a 10% de los casos nuevos. Pacientes con el factor de riesgo familiar tiene un aumento en nueve veces de desarrollar un ADP que aquellos sin dicho factor, y este riesgo aumenta a treinta y dos veces mayor riesgo si tres o más familiares de primer grado han sido previamente diagnosticados con ADP. Un metaanálisis de nueve estudios ha reportado que individuos con historia familiar de ADP con solo un familiar de primer grado con ADP, tienen aún un 80% de probabilidades de desarrollar dicha neoplasia, comparados con individuos sin reportes de historia familiar de ADP.

Esto apunta a una fuerte susceptibilidad genética para el ADP en un subgrupo de pacientes afectados. En neoplasias pancreáticas familiares, el riesgo crece exponencialmente con el número de familiares de primer grado afectados, siendo las mutaciones BRCA2 y PALB las más comúnmente implicadas.

Diabetes:

La diabetes es un factor de riesgo bien conocido para las neoplasias pancreáticas. Stevens y colaboradores, por medio de un metaanálisis describe que el riesgo para desarrollar ADP es el doble en pacientes con diabetes tipo uno comparados con aquellos libres de esta condición. Otro estudio de metaanálisis sugiere una relación entre el ADP y la diabetes tipo 2, con un aumento en el riesgo para desarrollar ADP. Cabe resaltar que, aunque la diabetes es un factor de riesgo, las neoplasias pancreáticas pueden manifestarse inicialmente como un debut diabético.

Factores de Riesgo Modificables (6)

Tabaquismo:

Considerado el factor de riesgo modificable más importante para neoplasias pancreáticas con múltiples estudios individuales y combinados demostrando una fuerte asociación positiva. Los resultados de dichos estudios sugieren que hay una relación directa entre la cantidad de consumo de tabaco y el aumento del riesgo a desarrollar dicha enfermedad. Se describe un aumento de 74% riesgo de desarrollar ADP en tabaquistas activos y un 20% en tabaquistas inactivos, comparado con aquellos que nunca fumaron. El estudio también describió que, a pesar del cese de fumado, el riesgo relativo se mantiene constante por al menos 10 años antes de alcanzar niveles basales. **(6)**

La proporción de casos de tumores pancreáticos atribuibles al fumado de tabaco son de 20-30% en hombres y 10% en mujeres. **(2)**

Sin embargo; algunos estudios recientes han mostrado en modelos animales que, la administración de tabaco a ratones saludables no causa directamente cáncer pancreático en éstos. Lo que si se evidenció fue que la exposición por cuatro meses a humo de cigarrillo produjo pérdida de células acinares, aumento de depósito de matriz extracelular pancreática e infiltración de células inmunes

CD45 positivas en estos ratones, lo cual demuestra la capacidad del tabaco de alterar el microambiente pancreático. **(7)**

Etilismo:

Múltiples estudios han investigado el impacto del consumo del alcohol en el desarrollo de ADP, pero los resultados han sido mixtos. Uno de dichos estudios describe un aumento en el riesgo cuando los pacientes consumen cantidades mayores de 30 gramos de alcohol por día, aumentando el riesgo en un 15% a desarrollar ADP.

Cabe destacar que el consumo elevado de alcohol es la causa principal de pancreatitis crónica, la cual es un conocido factor de riesgo para las neoplasias pancreáticas; por tanto, en este escenario, se puede considerar el consumo de alcohol como un factor de riesgo para neoplasias pancreáticas.

Pancreatitis Crónica:

La pancreatitis crónica es una condición inflamatoria progresiva del páncreas que conduce a fibrosis, atrofia, con pérdida de acinos e islotes celulares pancreáticos. La pancreatitis crónica ha sido descrita como causa de un aumento de 13 veces el riesgo de padecer ADP, comparado con la población general, y aproximadamente 5% de estos pacientes desarrollarán carcinoma de páncreas durante su vida. Debido a esto, se ha considerado a los pacientes con pancreatitis crónica como un probable grupo blanco para tamizaje de neoplasias pancreáticas.

Obesidad:

De los estudios revisados, 23 han evaluado la relación entre un índice de masa corporal (IMC) elevado y el ADP; observándose un aumento en el riesgo de 10% por cada 5 unidades de IMC, sin distinción entre sexos.

Debido a la relación entre la obesidad y el ADP, y es probable que el aumento en la incidencia en la obesidad sea un factor mayor en el aumento en la incidencia del ADP en países desarrollados. **(6)**

Factores dietéticos:

La evidencia es limitada, pero sugerente que el consumo de carnes rojas y procesadas pudieran elevar el riesgo de desarrollar ADP; lo cual encuentra su sustento en que la carne roja y procesada se ha visto que puede causar daño al ADN debido a la formación de carcinógenos tales como compuestos del N-Nitroso. Otros estudios han discutido la posible relación con el consumo de fructuosa o ácidos grasos saturados; sin embargo, se requiere de mayor evidencia para poder afirmar una relación directa con el desarrollo de ADP.

Infecciones:

La disbiosis bacteriana acompaña a procesos cancerígenos en malignidades tales como colónicas y hepáticas. De manera similar, en modelos humanos y animales (ratones), el ADP mostró un aumento de la flora fúngica de aproximadamente 3000 veces comparado con el tejido pancreático normal. La población predominante que infiltra a los ADP es la *Malassezia spp.* en ambos ratones y humanos. La ablación de dicho hongo mostró un efecto que enlenteció el crecimiento tumoral en ADP invasor y lentamente progresivo. Observándose posteriormente una aceleración en progresión tumoral en aquellos casos en los que se repobló con especies de *Malassezia*. **(8)**

Relaciones entre múltiples infecciones el adenocarcinoma ductal pancreático ha sido motivo de estudio, por ejemplo, el aumento en el riesgo en pacientes con infección por *Helicobacter pylori* y Hepatitis C; sin embargo, se requieren estudios posteriores que profundicen en estos hallazgos.

(6)

Tabla 5. Factores de Riesgo de Cáncer de Páncreas (9)

Factor de Riesgo	Riesgo Estimado (CI 95%)
Tabaquismo activo	OR = 2.20 (1.71-2.83)
Tabaquismo inactivo	
1-10 años de inactividad	OR = 1.64 (1.36-1.97)
15-20 años de inactividad	OR = 1.12 (0.86-1.44)
Diabetes Mellitus	RR = 7.94 (CI 95%, 4.70-12.55)
<3 años de evolución	OR = 1.51 (CI 95%, 1.16-1.96)
>10 años de evolución	
IMC (>35 vs 18.9-24.9)	OR = 1.55 (CI 95%, 1.16-2.07)
Consumo de Alcohol (>6 bebidas por día)	OR = 1.46 (CI 95%, 1.16-1.83)
Pancreatitis (>2 años)	2.71 veces (CI 95%, 1.96-3.74)
CI: Índice de confianza. IMC: Índice de Masa Corporal. OR: Odds Ratio/Razón de momios. RR: Riesgo Relativo	

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos:

Incluyen dorso lumbalgia, pérdida de peso inexplicable, ictericia y prurito. Diabetes Mellitus se encuentra presente en 70% de los pacientes, y un debut diabético podría ser la primera manifestación de una neoplasia pancreática. Síntomas posteriores están relacionados a metástasis hepáticas y/o invasión a órganos adyacentes (duodeno, por ejemplo) o involucramiento de la cavidad peritoneal (ascitis). Ocasionalmente, los pacientes presentan pancreatitis aguda, tromboflebitis migratoria, hipoglicemia, hipercalcemia. **(2)**

LOCALIZACIÓN

El ADP y sus variantes comprenden el 90% de las neoplasias malignas pancreáticas. Aproximadamente 60-70% de los ADP surgen de la cabeza pancreática, los casos restantes se presentan en cuerpo (15%) y en cola (15%). Al momento del diagnóstico, aproximadamente 80-85% de los ADP se han diseminado más allá de páncreas, encontrándose metástasis de ganglios linfáticos con regularidad. Muy raramente el tejido pancreático heterotópico puede dar origen a un carcinoma.

(6)

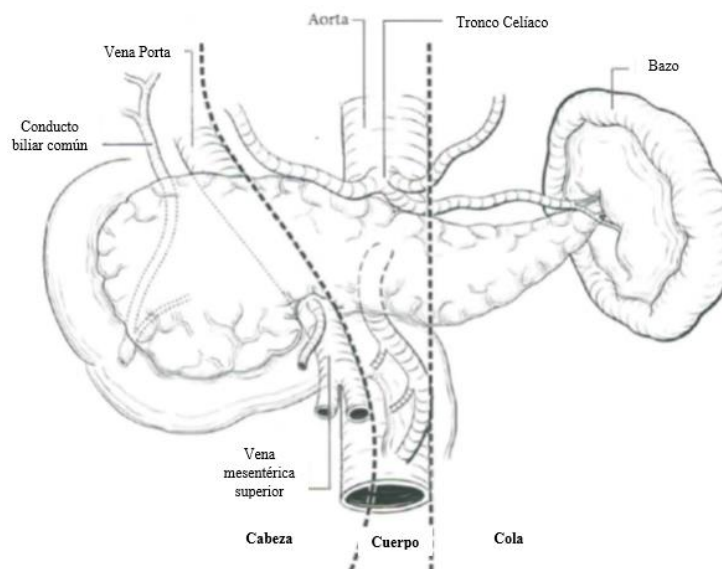


Figura 3. Tumores de la cabeza del páncreas son aquellos que surgen a la derecha de la confluencia de la vena mesentérica superior y porta. Los tumores de cuerpo pancreático surgen entre el borde izquierdo de la vena mesentérica superior y el borde izquierdo de la aorta. Los tumores de la cola corresponden a aquellos entre el borde izquierdo de la aorta y el hilio esplénico. (10)

DIAGNÓSTICO Y TAMIZAJE

El diagnóstico de ADP constituye un reto y la mayoría de los casos se presentan tardíamente, ya sea como enfermedad avanzada o metastásica. Las razones de esto son multifactoriales, incluyendo síntomas no específicos asociados con la enfermedad y la proximidad con vasos sanguíneos mayores que podrían encontrarse ya invadidos por el tumor. Esto implica que el 80-85% de los tumores no sean resecables quirúrgicamente a la hora del diagnóstico.

En la actualidad, la resección quirúrgica es la única cura potencial para el ADP, aunque las tasas de recurrencia son altas y las tasas de supervivencia a largo plazo son desalentadoras.

El tamizaje y la detección temprana de los carcinomas pancreáticos ofrece la mejor posibilidad de reducir las altas tasas de mortalidad de esta enfermedad. El objetivo de tamizar pacientes asintomáticos es el de identificar neoplasias pancreáticas en etapas tempranas, o idealmente identificar lesiones precursoras de alto grado que puedan ser resecadas, previniendo el desarrollo de la neoplasia. (11)

Debido a la baja incidencia general, y a la ausencia de un algoritmo de selección estandarizado, el tamizaje en grupos no seleccionados no es recomendado. El Consorcio Internacional de Tamizaje para el Cáncer de Páncreas, recomienda que los individuos que cumplan la definición de Cáncer Pancreático Familiar son potenciales blancos de tamizaje. No ha habido consenso con respecto a qué edad iniciar el tamizaje, con solo la mitad del grupo de consenso votando por iniciarlo a partir de los 50 años. Si se encuentra una lesión quística no sospechosa, deberá repetirse un control cada 6 a 12 meses posteriores. Lesiones sólidas que no cumplan criterios para resección inmediata, y constricciones del ducto pancreático principal deberán repetirse los estudios de imágenes 3 meses después.

Mientras se ha logrado definir qué tipo de población es la que presenta mayor riesgo, no se ha logrado definir la mejor modalidad de imágenes diagnósticas y las lesiones que deberían ser blanco son menos definidas. **(6)**

Imagenología

La Tomografía Computarizada (TC) es una de las mejores modalidades en estudios de imágenes para el estudio de páncreas y adenocarcinomas pancreáticos, los cuales se observan como masas hipodensas hasta en 92% de los casos, y en tumores de infiltración difusa se hayan hasta 4% de los casos. Hallazgos tempranos de la Tomografía Computarizada incluyen una interrupción abrupta y dilatación del ducto pancreático. El signo del “Doble Ducto” – dilatación del ducto biliar y pancreático – orientan a una neoplasia que surge de la cabeza del páncreas. Hallazgos que pueden ser predictivos de neoplasia pancreática incluyen, de menor a mayor especificidad: Dilatación ductal (sensibilidad 50%, especificidad 78%), interrupción del ducto (sensibilidad 45%, especificidad 82%), Hipo atenuación (sensibilidad 75%, especificidad 84%), anormalidades del contorno pancreático (sensibilidad 15%, especificidad 92%), dilatación del conducto biliar común (sensibilidad 5%, especificidad 92%) y atrofia pancreática distal (sensibilidad 45%, especificidad 96%) **(12)**

La tomografía computarizada correlaciona muy bien con los hallazgos quirúrgicos al predecir la irreseccabilidad (con un valor predictivo positivo de 89-100%). La característica más importante para valorar localmente la relación del tumor a los vasos adyacentes (Arteria mesentérica superior y tronco celíaco). Si el tumor rodea un vaso en más de 180 grados, entonces se estadía como un tumor T4, por tanto, irreseccable. **(13)**

Con respecto a la Ultrasonografía Endoscópica (USE), la mayoría de los adenocarcinomas ductales producen una masa hipoeoica, no homogénea; siendo solo aproximadamente 10% de los tumores hipoeoicos. Con el aumento en tamaño, los tumores tienden a ser heterogéneos, con zonas quísticas e hipoeoicas. Signos indirectos de tumor pancreático (como el “Doble Ducto”) están presentes usualmente en tumores mayores de 3 centímetros de tamaño. Nódulos linfáticos metastásicos se observan con aumento de tamaño e hipoeoicos. La USE puede utilizarse para tomar biopsias a través del endoscopio que pueden utilizarse para establecer un diagnóstico.

Con la introducción de la secuenciación de siguiente generación (NGS), se ha estado probando en conjunto con las biopsias por aguja fina adquiridas por Ultrasonografía Endoscópica, llevando a cabo análisis moleculares de múltiples genes susceptibles de ADP en casos en que las muestras son limitadas o no se puede repetir la toma de la biopsia; haciendo crucial este tipo de pruebas de alta sensibilidad analítica ayudando a detectar proporciones pequeñas de células mutadas. Sin embargo; debido a la complejidad y costo de estas pruebas no es algo que se realice rutinariamente. **(14)**

La Endoscopia Colangiopancreática Retrógrada (ECPR) puede demostrar el desplazamiento, estrechamiento u obstrucción del ducto pancreático.

El escaneo por medio de una Tomografía de Emisión de Positrones (PET) pudiera tener valor diagnóstico, pero es de utilidad clínica incierta comparado con los demás métodos de imágenes, pero menos disponible y con un mayor costo.

La sensibilidad y especificidad de cualquiera de estos métodos por sí solos ronda de 55 a 95%, pero aplicando combinaciones de estos, se puede alcanzar tasas de certeza mayores a 95%, aunque el estudio histológico continúa siendo el estándar de oro. **(2)**

Las imágenes por resonancia magnética (RMI) y la colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP) muestran una concordancia de buena a excelente con el ultrasonido endoscópico (EUS). El EUS tiene mayor sensibilidad para identificar lesiones pancreáticas sólidas menores de 2 cms, comparado con la tomografía axial computarizada (TAC) y la RMI. El EUS es también capaz de identificar características de alta sospecha en quistes pancreáticos y combinado con la biopsia por aspiración por agua fina pueden ayudar a caracterizar mejor estas lesiones. En el EUS, los ADP se ven principalmente como masas sólidas de bordes mal definidos. **(15)**

El Consorcio Internacional de Tamizaje para el Cáncer de Páncreas recomienda el uso conjunto de EUS y RMI/MRCP para este tipo de casos.

Mientras que el tamizaje a la población general no es recomendado, se ha recomendado el uso de campañas de concientización sobre la sintomatología y signos de alarma de las neoplasias pancreáticas, para motivar a la población a buscar atención médica temprana.

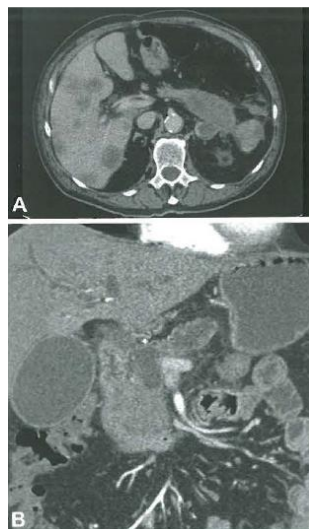


Figura 4. A Una tomografía axial computarizada de un adenocarcinoma ductal del cuerpo y cola del páncreas con numerosas metástasis hepáticas. **B** Vista coronal revelando un adenocarcinoma ductal de gran tamaño en la cabeza del páncreas. Nótese la dilatación secundaria de los ductos pancreáticos y biliares intrahepáticos, así como el aumento de tamaño importante de la vesícula biliar. **(2)**

Biomarcadores de detección temprana: (6)

La investigación de potenciales biomarcadores, incluyendo la biopsia líquida para el estudio de las neoplasias pancreáticas ha sido un área de intensa investigación para ayudar en su tamizaje, diagnóstico y tratamiento.

El antígeno sérico del cáncer 19-9 (CA 19-9), es el único biomarcador aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para ser usado en el diagnóstico de rutina del ADP. Aun así, no es completamente confiable en el sentido de que posee un bajo valor predictivo, lo que significa que no juega ningún rol en los casos de los pacientes asintomáticos, y su uso se limita al monitoreo de la respuesta al tratamiento y como marcador de recurrencia.

La alta tasa de mutaciones genéticas asociadas al ADP han llevado a la investigación de ADN libre circulante y células tumorales en la circulación sistémica como método de tamizaje o prueba diagnóstica; a pesar de que Riva y colaboradores **(16)** concluyen que, a pesar de la alta tasa de mutaciones KRAS en el tejido tumoral pancreático, las concentraciones de células tumorales

pancreáticas o ADN circulante no alcanzaban los niveles requeridos de sensibilidad o especificidad para poder ser considerados como pruebas de tamizaje.

Más experimentalmente se está probando el uso de otras alternativas a las muestras obtenidas en sangre; una de estas es la detección de un incremento en la concentración de compuestos orgánicos volátiles (VOC) en el aire exhalado, que buscan metabolitos de tejido pancreático tumoral. En un estudio de casos de control encontró niveles elevados de VOC en pacientes con ADP ya diagnosticado con respecto a pacientes control, con una sensibilidad de 100% y especificidad de 84%; haciendo esto una propuesta atractiva de investigación en el desarrollo de pruebas de biomarcadores no invasivas para el ADP.

La presencia de mutaciones del ADN en las secreciones pancreáticas también ha merecido su campo de estudio. P53 mutado ha sido encontrado en las secreciones pancreáticas de individuos con Neoplasia Intraepitelial Pancreática 2-3 (PanIN, por sus siglas en inglés), Neoplasia Papilar Mucinoso Intraductal de grado intermedio y alto (IPMN, por sus siglas en inglés), y en enfermedad invasiva. A pesar de que el campo de estudio de los biomarcadores es prometedor, aún se encuentra en desarrollo, y carece de un marcador validado y específico, esto sigue siendo un reto por superar. **(6)**

Las fuentes de tejido que se estudian actualmente en búsqueda de potenciales biomarcadores se pueden resumir de la siguiente manera:

Suero/plasma: especímenes ideales debido a su acceso fácil, son costo-efectivos, y su utilidad para el análisis de proteínas, obtención de ADN y expresión de ARN.

Secreciones pancreáticas: es un espécimen importante debido a su especificidad, por la presencia de células tumorales presentes y al ser rico en proteínas, aunque de accesibilidad limitada.

Tejido pancreático: es la manera más directa de obtener biomarcadores en tejido tumoral. Una consideración importante en el estudio molecular de este tipo de tejido es la arquitectura tisular. El tejido pancreático normal está compuesto por células acinares; mientras que los ADP y las pancreatitis crónicas son más ricas en estroma y células inflamatorias; sin embargo, la accesibilidad a dicho tejido no ha demostrado ser práctica de manera rutinaria.

Bilis: Obtenida fácilmente durante estudios como la colangiopancreatografía endoscópica retrograda, obteniendo material para estudios de reacción de la cadena polimerasa (PCR), la cual es lo suficientemente sensitiva para detectar mutaciones en un número pequeño de células.

Heces: Mutaciones en el gen K-RAS están presentes en un significativo porcentaje de neoplasias colorrectales, así como en las pancreáticas. En teoría, las células tumorales pancreáticas pueden llegar a las heces haciendo este tipo de muestra un método no invasivo de estudio en búsqueda de estas mutaciones. **(16)**

A pesar de mostrarse prometedores, los biomarcadores aún enfrentan retos que complican su amplia implementación en este momento. Primero, la heterogeneidad tumoral puede dificultar diagnósticos precisos. Adicionalmente, una muestra subóptima puede llevar a una interpretación sesgada de su valor diagnóstico. La mayoría de las muestras en muchos estudios fueron recolectadas de pacientes con enfermedad avanzada. Controles adecuados con pacientes con condiciones como pancreatitis crónica, pancreatitis autoinmune, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cistoadenomas, etcétera; deberían ser también tomadas para valorar su validez en los diagnósticos diferenciales. Debe monitorizarse los cambios dinámicos en los biomarcadores durante el seguimiento de los pacientes o posterior a su tratamiento, especialmente en poblaciones de alto riesgo. Finalmente, no se debe ignorar el impacto de las comorbilidades. Ictericia obstructiva y diabetes son hallazgos frecuentes en pacientes con ADP, y estas condiciones han mostrado tener influencia en la presencia de estos biomarcadores. **(17)**

ASPECTO MACROSCÓPICO

Los Adenocarcinomas Ductales son masas firmes, escleróticas y pobremente delimitadas que reemplazan la arquitectura normal lobulillar de la glándula. La superficie de corte es de amarillenta a blanquecina. Hemorragia y necrosis son pocos comunes, pudiendo encontrarse áreas microquísticas, particularmente en tumores grandes.

En series de estudios, la mayoría de los carcinomas de la cabeza median de 1.5-5.0 cm (diámetro promedio de 2.5-3.5 cm), mientras que los carcinomas de cuerpo y cola son generalmente de mayor tamaño. Los carcinomas menores de 2 cm son infrecuentes y pueden ser difíciles de identificar macroscópicamente. Los carcinomas de la cabeza pancreática usualmente invaden el ducto biliar común y/o el ducto pancreático principal, produciendo estenosis que resulta en dilatación proximal de ambos sistemas ductales. Carcinomas de la cabeza del páncreas en estadios avanzados, pueden llegar a comprometer el ampulla de Vater y/o pared duodenal. Los carcinomas del cuerpo y cola pueden obstruir el conducto pancreático principal, pero típicamente no involucran el ducto biliar común. La estenosis del conducto pancreático principal puede producir cambios secundarios corriente arriba en el parénquima pancreático, incluyendo dilatación ductal, formación de quistes de retención y atrofia fibrosa del parénquima (pancreatitis crónica, por ejemplo).

La distinción macroscópica entre una pancreatitis crónica de un carcinoma ductal invasivo es frecuentemente difícil, debido a los bordes poco definidos de ambas entidades. **(2)**



Figura 5. Adenocarcinoma ductal. Un carcinoma esclerótico de cabeza del páncreas, de bordes poco definidos infiltrando el duodeno. **(2)**

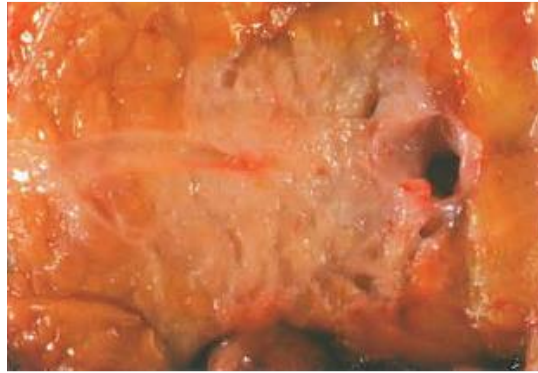


Figura 6. Adenocarcinoma ductal en la cola del páncreas. Nótese un ducto normal (izquierda) corriente abajo del carcinoma (centro), y un pequeño quiste de retención corriente arriba del tumor (derecha). (2)

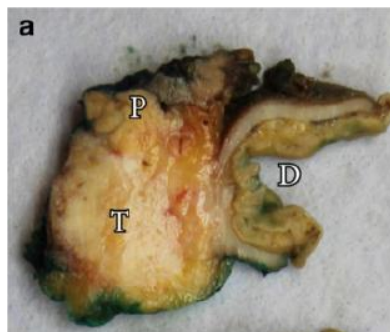


Figura 7. Apariencia macroscópica de un ADP, que muestra un tumor blanquecino pobremente demarcado en el parénquima pancreático (T: Tumor, P: Parénquima pancreático, D: Duodeno). (1)

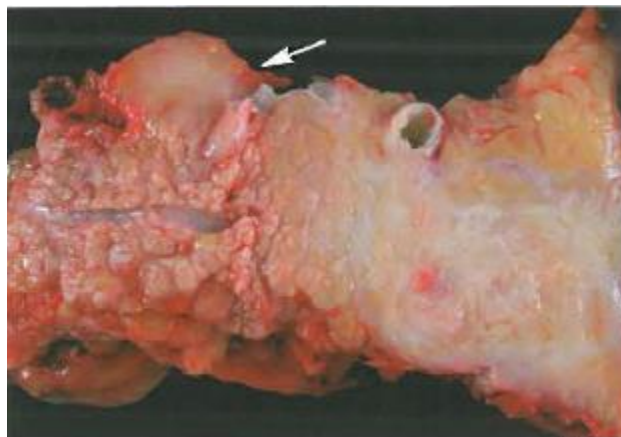


Figura 8. Adenocarcinoma ductal infiltrante, con metástasis a un ganglio linfático (flecha) (2)

HISTOPATOLOGÍA

La mayoría de los adenocarcinomas ductales están compuestos por estructuras similares a ductos y glándulas de bien a moderadamente diferenciadas, las cuales infiltran el parénquima pancreático, que crecen en un patrón desordenado, se asocian a un estroma desmoplásico y producen mucinas sulfatadas ácidas y similares a saliva que tiñen con azul alciano y Ácido Periódico de Schiff (PAS).

Las células tienen citoplasma eosinófilo a claro, y núcleo pleomórfico usualmente aumentado de tamaño. Los adenocarcinomas ductales pobremente diferenciados forman pequeñas glándulas compuestas por células de núcleo pleomórfico, células individuales infiltrantes y áreas celulares sólidas, que producen mucha menos mucina que los carcinomas mejor diferenciados.

Invasión perineural, linfática y de vasos sanguíneos están frecuentemente presentes a la hora del diagnóstico. **(1)**

Adenocarcinomas ductales bien diferenciados (2)

Las células neoplásicas son de cuboidales a columnares y forman una única capa de células, aunque puede haber formación de proyecciones papilares. El citoplasma es usualmente eosinofílico, pero la apariencia pálida o clara puede ser algunas veces prominente. Los núcleos pueden ser redondos u ovals y pueden ser de tres a cuatro veces más grandes que aquellos no neoplásicos. El tamaño, forma y posición del núcleo puede variar dentro de una misma glándula neoplásica. Las membranas nucleares son bien definidas, con nucleolos visibles generalmente grandes. Las mitosis no son comunes.

Estos carcinomas están compuestos de estructuras similares a ductos infiltrantes dispuestas de manera desordenada y de células neoplásicas de tamaño moderado. Los contornos de las estructuras ductales pueden ser angulares o irregulares. La invasión perineural o vascular son altamente diagnósticos de neoplasia invasiva al igual que ductos “rotos” o “incompletos”.

Los ductos no neoplásicos, así como remanentes de acinos e islotes de Langerhans aislados, están típicamente intercalados entre las glándulas neoplásicas y algunas glándulas neoplásicas inclusive pueden infiltrar los islotes no neoplásicos. Solo en casos excepcionales, las células neuroendocrinas constituyen un segundo componente neoplásico en los carcinomas ductales.

Al momento del diagnóstico, es común encontrar infiltración del tejido adiposo y peripancreático adyacente **(2)**. Las glándulas malignas infiltrantes son frecuentemente encontradas en ubicaciones anormales, tales como inmediatamente adyacente a vasos sanguíneos de pared muscular gruesa, un hallazgo que puede ser diagnósticamente útil. También pueden invadir el conducto biliar común, el ámpula y la mucosa duodenal; típicamente siguiendo las estructuras preexistentes, tales como ductos, nervios y vasos. La cancerización de los ductos pancreáticos, particularmente los interlobulares de tamaño intermedio, no es infrecuente y se puede extender más allá de la neoplasia primaria. En estos casos el epitelio normal es reemplazado por células columnares atípicas que frecuentemente forman proyecciones pseudopapilares. Este cambio está usualmente acompañado por desmoplasia ducto-céntrica, y puede ser virtualmente indistinguible de la neoplasia intraepitelial pancreática de alto grado. La invasión perineural es vista en casi todos los casos dentro

del mismo páncreas, y el carcinoma invasivo típicamente se extiende a la grasa retroperitoneal por detrás de la cabeza del páncreas y alrededor del conducto biliar, donde los nervios son abundantes. En la gran mayoría de los casos, las células neoplásicas que invaden los nervios muestran diferenciación glandular. Ductos benignos son raramente encontrados en la vecindad de un nervio, aunque islotes no neoplásicos pueden rodear nervios.

La invasión linfática es otro hallazgo muy común y se encuentra asociado a la metástasis hacia ganglios linfáticos. Las células neoplásicas del carcinoma invaden la pared de los vasos sanguíneos, o penetran hasta el lumen, causando trombosis. En algunos casos, el epitelio neoplásico puede reemplazar en su totalidad al endotelio normal, retapizando el vaso sanguíneo; dando lugar a estructuras que pueden simular neoplasias intraepiteliales pancreáticas.

Las glándulas neoplásicas pueden infiltrar el tejido adiposo peripancreático sin seguir estructuras preexistentes. Estas glándulas yacen típicamente como glándulas desnudas dentro de la grasa, ya sea colindando con adipocitos o rodeadas por células inflamatorias. Si las glándulas neoplásicas llegan a la mucosa distal del conducto biliar común, el ámpula y/o duodeno; las células neoplásicas podrían sustituir el epitelio normal, mimetizando una neoplasia primaria del sitio implicado.

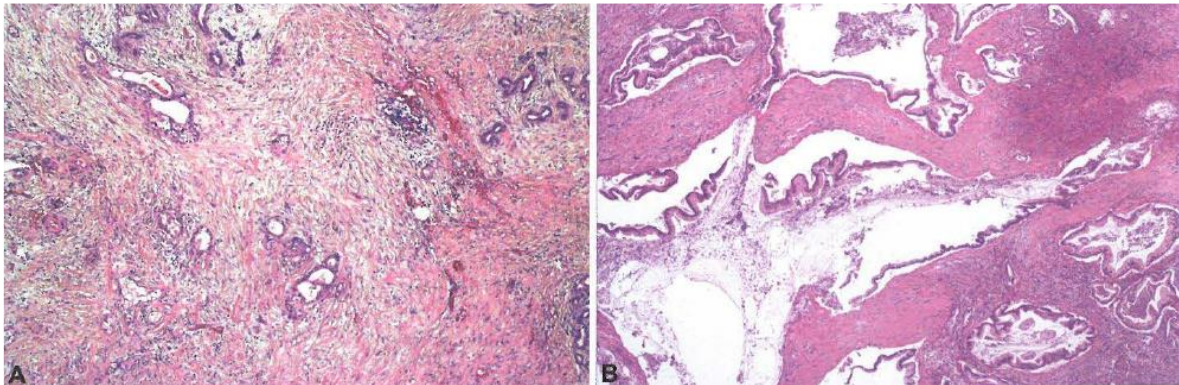


Figura 9. (A) Adenocarcinoma ductal, bien diferenciado, mostrando reacción estromal desmoplásica intensa. (B) Adenocarcinoma ductal, de tipo ducto grande. Se pueden observar estructuras ductales neoplásicas microquísticas bien diferenciadas. (2)

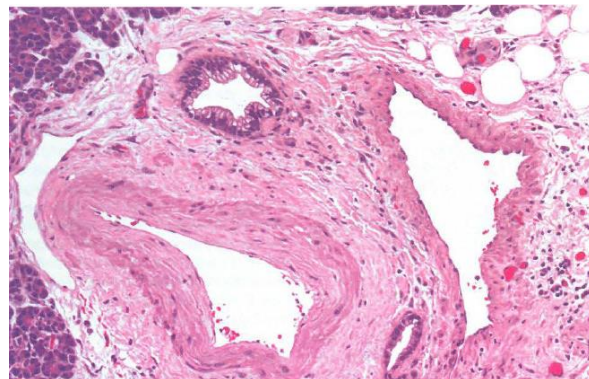


Figura 10. Adenocarcinoma ductal infiltrante bien diferenciado. Glándulas adyacentes a vasos musculares sugieren el diagnóstico. (2)

Adenocarcinomas ductales moderadamente diferenciados (2)

Estos carcinomas son mayormente idénticos a aquellos bien diferenciados con respecto al patrón de crecimiento y comportamiento, con la excepción de que ellos contienen una mezcla de estructuras similares a ductos de tamaño intermedio y pequeñas glándulas tubulares de tamaño y forma variables (algunos formados de manera incompleta, otros se agrupan y exhiben un patrón de crecimiento cribiforme).

Los carcinomas moderadamente diferenciados se caracterizan también por una mayor variación en el tamaño nuclear, estructura de la cromatina, prominencia de los nucleolos y más figuras mitóticas. El citoplasma es usualmente eosinófilo, pero ocasionalmente puede haber presencia de células claras abundantes. La producción de mucina puede estar disminuida. Focos de formaciones irregulares de glándulas se encuentran frecuentemente en el margen invasor de la neoplasia, donde el carcinoma invade el tejido peripancreático.

Adenocarcinomas ductales pobremente diferenciados

Estas neoplasias están compuestas por una mezcla de glándulas pequeñas e irregulares, densamente agrupadas, cuyas células pueden encontrarse formando sábanas sólidas, nidos, o encontrarse aisladas.

La respuesta desmoplásica puede ser mínima y pueden encontrarse focos de necrosis o hemorragia. Las células que forman glándulas y las que forman sábanas se caracterizan por un marcado pleomorfismo, pudiendo presentar diferenciación escamosa y fusocelular, poca o nula producción de mucina, y actividad mitótica importante. La extensión intraductal del carcinoma es vista con menor frecuencia en carcinomas mejor diferenciados, mientras que la invasión perineural y angiolinfática son igualmente frecuentes.

La mayoría de los carcinomas ductales obstruyen el conducto pancreático principal, causando pancreatitis crónica. Una obstrucción completa usualmente causa una dilatación marcada de los ductos previos a la obstrucción, el parénquima pancreático se atrofia y puede haber un agrupamiento de los islotes pancreáticos residuales, lo cual puede confundirse con una neoplasia neuroendocrina. Las calcificaciones intraductales que son típicamente vistas en la pancreatitis crónica por alcohol están usualmente ausentes. **(2)**

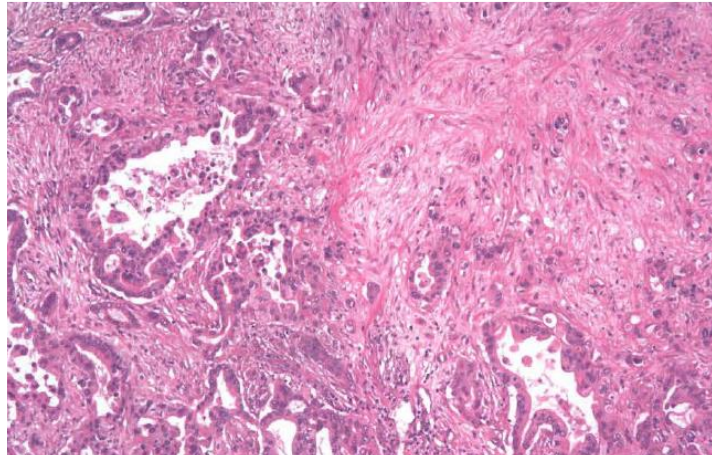


Figura 11. Adenocarcinoma ductal pobremente diferenciado. Glándulas neoplásicas de estructura irregular y marcado pleomorfismo celular. (2)

Citopatología

La citología pancreática es un método diagnóstico mínimamente invasivo aceptado en el contexto de enfermedad irresecable a la hora de la presentación (incluyendo enfermedad localmente avanzada y metastásica que se tornó irresecable debido a otras comorbilidades) y para confirmar la impresión diagnóstica antes de instaurar terapia citotóxica o radioterapia. También ha encontrado utilidad en un subgrupo de pacientes con enfermedad irresecable que están cumpliendo protocolos de terapia neoadyuvante. **(18)**

El diagnóstico citopatológico es obtenido frecuentemente en una biopsia por aspiración por aguja fina (BAAF), realizado por medio de la guía de un ultrasonido endoscópico (USE). Técnicas de cepillado de la vía pancreatobiliar han mejorado, pero éstas tienen una menor sensibilidad para este tipo de tumores, comparado con la BAAF (sensibilidad de 50% versus 80% de la BAAF guiada por USE).

Con respecto al patrón de los adenocarcinomas en los extendidos citológicos, corresponde a nidos de células glandulares dispersas mezcladas con células sueltas. Esto contrasta con el patrón celular sólido, difuso y uniforme de los tumores ricos en parénquima, pobres en estroma tales como los carcinomas de células acinares y las neoplasias neuroendocrinas bien diferenciadas.

Los carcinomas de pobre a moderadamente diferenciados poseen características evidentes de malignidad. Los núcleos se encuentran aumentados de tamaño, son hiper cromáticos y muestran membranas nucleares irregulares; el citoplasma varía de escaso y no mucinoso a abundante y mucinoso.

El reconocimiento de carcinomas bien diferenciados representa un mayor reto ya que las células ductales neoplásicas aspiradas deben de ser distinguidas de las células ductales atípicas pero reactivas, así como de la contaminación gastrointestinal propia del procedimiento de la toma de la biopsia.

Los extendidos citológicos de los adenocarcinomas bien diferenciados muestran una celularidad variable con solo células ductales presentes, en grupos cohesivos, generalmente en monocapa. El

agrandamiento nuclear es leve, con conglomeración nuclear y anisonucleosis. Las células pueden mostrar una pérdida leve de la polaridad, mostrando un patrón en “panal de abeja”.

La cromatina nuclear, es levemente hipercromática y hay leves anomalías de la membrana nuclear, siendo las hendiduras nucleares frecuentes. El citoplasma tiene apariencia variable, pero frecuentemente puede mostrar mucina intracitoplasmática. Las mitosis son raramente vistas y la necrosis, ausente.

Por su parte, los adenocarcinomas pobremente diferenciados, muestran una alta celularidad de células de tipo ductal. El hallazgo de necrosis es común en el fondo y puede encontrarse la presencia de mucina. Los grupos de células epiteliales son tridimensionales con múltiples células sueltas. Las características nucleares como el agrandamiento, agrupamiento y anisonucleosis son marcados; al igual que la pérdida de polaridad en los nidos de células. Las irregularidades de las membranas nucleares son evidentes y puede haber moldeamiento nuclear. La cromatina es hipercromática, con presencia de mitosis de manera frecuente. El citoplasma es usualmente denso, pero puede contener vacuolas de mucina. **(19)**

Los diagnósticos equívocos como “atípico” o “sospechoso por malignidad” en biopsias por aspiración por aguja fina para masas pancreáticas rondan de 2 a 29% en varios estudios. Sin embargo; se ha observado que la expresión de tres genes NGAL, MUC4 y MUC16, están altamente regulados en los adenocarcinomas pancreáticos, haciendo que los marcadores inmunohistoquímicos MUC4 (74% sensibilidad y 100% especificidad) y MUC16 (62.9% sensibilidad y 100% especificidad) sean particularmente útiles en la clasificación de biopsias de este tipo donde existan la duda a pesar de la valoración de la citomorfología. **(20)**

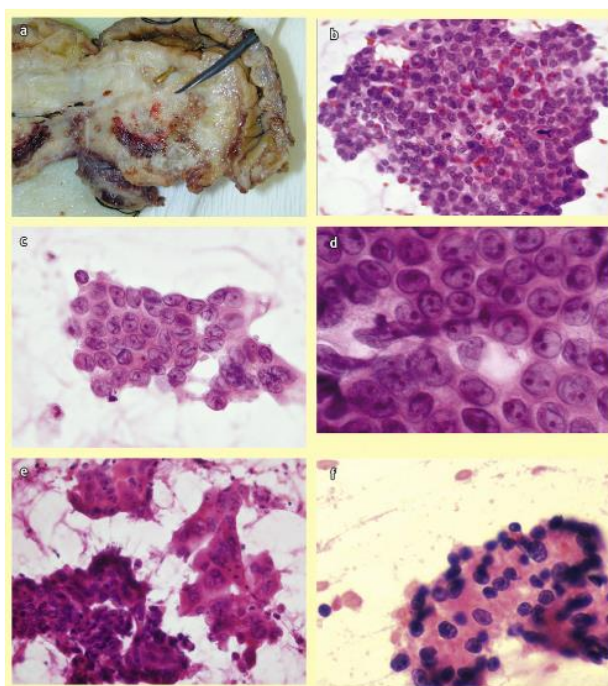


Figura 12. (A) Adenocarcinoma ductal del páncreas. Se ha insertado un stent plástico en el conducto pancreático principal. El tumor invade los tejidos blandos circundantes y la pared duodenal. (B, C, D) Adenocarcinoma ductal de páncreas bien diferenciado. Nótese las hendiduras nucleares y los nucleolos prominentes. (E) Adenocarcinoma ductal pobremente diferenciado con células moderadamente diferenciados en la parte superior del recuadro. (F) Carcinoma pancreático de células acinares, de citoplasma granular fino eosinofílico y patrón irregular de cromatina (19)

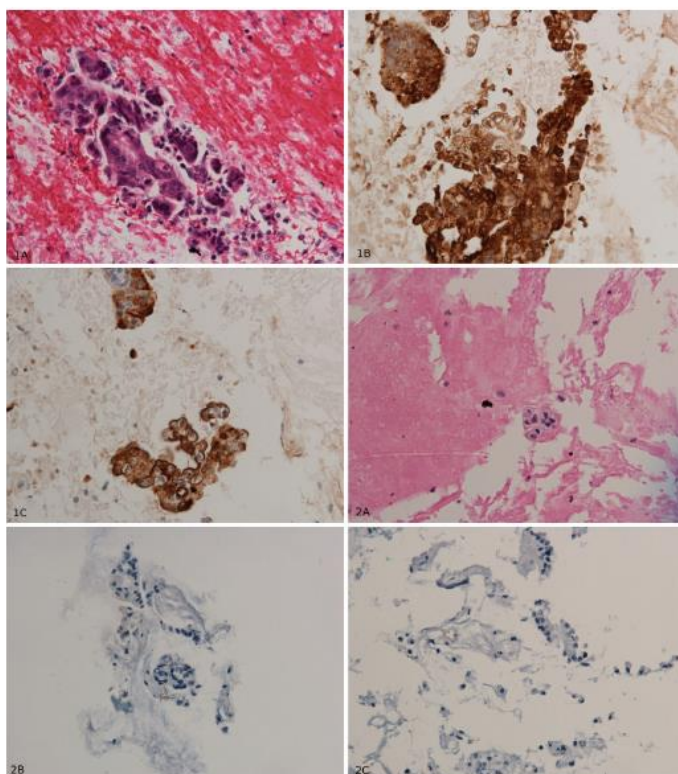


Figura 13. (1A a 1C) Adenocarcinoma ductal pancreático, diagnosticado por citología. 1A- H&E. 1B- Anti MUC4, y 1C- Anti MUC16. (2A a 2C) Epitelio ductal pancreático benigno, 2A- H&E, 2B- Anti MUC4, y 2C- Anti MUC16. (20)

Biopsias transoperatorias por congelación

Las biopsias por congelación de páncreas generalmente se realizan para confirmación de la neoplasia y para valoración de márgenes. Un adecuado y pronto diagnóstico es por tanto crítico para guiar el manejo quirúrgico del paciente. Sin embargo; las biopsias por congelación de páncreas están entre las biopsias que más pueden suponer un reto para el patólogo. Mientras que el mayor dilema diagnóstico se presenta entre el adenocarcinoma y la pancreatitis crónica, el espectro de cambios reactivos, lesiones precursoras, efectos del tratamiento neoadyuvante y lesiones incidentales pueden complicar esta valoración.

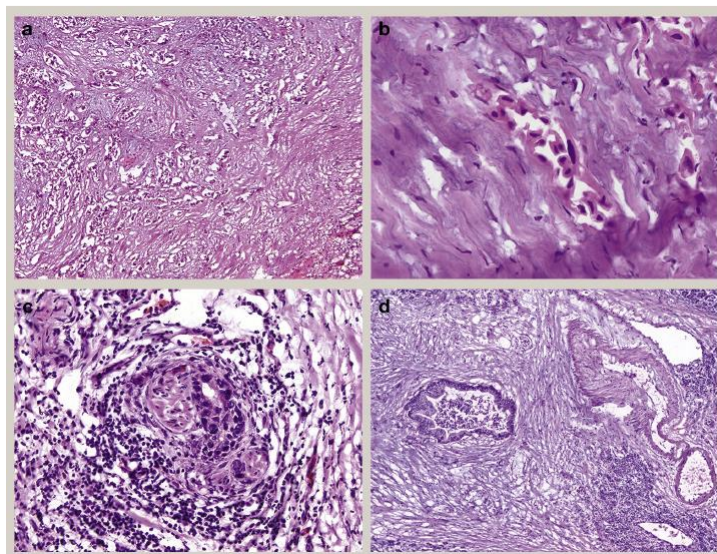


Figura 14. Múltiples hallazgos histológicos pueden ser utilizados para distinguir entre adenocarcinoma y pancreatitis crónica. Características que favorecen adenocarcinoma en una biopsia por congelación incluyen: (a) patrón de crecimiento ductal desordenado, (b) relación núcleo citoplasma igual o mayor a 4:1 dentro de una misma glándula, (c) invasión perineural o linfovascular, y (d) glándulas adyacentes a vasos musculares. (21)

Ultraestructura

Las células del adenocarcinoma ductal por poseer gránulos de mucina en la zona apical del citoplasma, microvellosidades irregulares en la superficie luminal, y un posicionamiento más o menos polarizado de su núcleo de diferente tamaño. La pérdida de diferenciación está caracterizada por la pérdida de polaridad celular, desaparición de la lámina basal, aparición de espacios luminales irregulares y pérdida de gránulos de mucina.

VARIANTES HISTOLÓGICAS DEL ADENOCARCINOMA DUCTAL DE PÁNCREAS Y NEOPLASIAS MIXTAS DEL PÁNCREAS

Las variantes que parecen tener distintas características clínicas o pronósticas incluyen carcinoma adenoescamoso, carcinoma coloide (mucinoso monoquístico), carcinoma hepatoide, carcinoma medular, carcinoma con células en anillo de sello, carcinoma indiferenciado y carcinoma indiferenciado con células gigantes tipo osteoclasto. Los tipos histológicos que no son considerados variantes son los adenocarcinomas con patrón glandular espumoso, con características de células claras y con características de ductos grandes; estos tipos no tiene significancia pronóstica y son usualmente encontrados formando parte de un adenocarcinoma ductal con histología convencional. (1)

Las variantes morfológicas del ADP reconocidas en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud tienen diferentes características histológicas comparadas con el ADP convencional. Estas variantes también difieren en términos de pronóstico y tienen una firma molecular diferente. (6)

Carcinoma Adenoescamoso(2):

Macroscópicamente

La mayoría son masas infiltrativas, firmes, amarillo-blanquecinas; sin embargo, algunas son multinodulares y otras quísticas.

Patología molecular

La mayoría de los casos hospedan mutaciones del gene KRAS2 en el codón 12, e inmunohistoquímicamente se aprecia la pérdida de expresión de la proteína CDKN2A (p16), pérdida de la proteína SMAD4 (DPC4) e inmunoreactividad nuclear fuerte para p53, similar a la encontrada en los adenocarcinomas ductales de páncreas. El componente escamoso frecuentemente expresa p63.

Histopatología

Es una neoplasia epitelial maligna del páncreas que tiene tanto una diferenciación ductal como escamosa. El componente escamoso debe ser al menos el 30% de la neoplasia. Las neoplasias con estas características eran antes llamadas Adenoacantomas o carcinoma mucoepidermoide. Los carcinomas adenoescamosos corresponden al 1 a 4% de las neoplasias malignas del páncreas exocrino. El carcinoma escamoso puro es muy raro, y una metástasis de otro sitio debe excluirse en estos casos. Incluso focos de diferenciación glandular en un carcinoma de predominio escamoso aseguran el diagnóstico de un carcinoma adenoescamoso.

El componente de adenocarcinoma forma estructuras ductales o glandulares con mucina extra/intracelular de focal a abundante. La diferenciación escamosa se caracteriza por una infiltración en sábanas de células poligonales con bordes celulares visibles, prominentes uniones intracelulares, citoplasma eosinófilo y grados variables de queratinización.

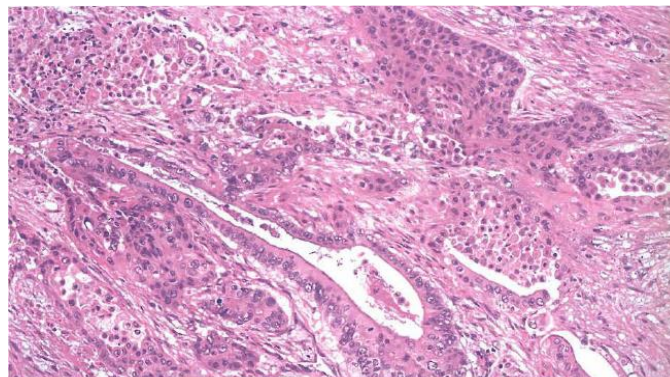


Figura 15. Carcinoma adenoescamoso. Ambos componentes de diferenciación glandular y escamosa están presentes. (2)

Factores predictivos y pronósticos

Pacientes con carcinomas adenoescamosos resecaos tienen un pronóstico más pobre (7-11 meses de supervivencia media) que aquellos con adenocarcinomas puros. La presencia de cualquier componente escamoso en la neoplasia parece presagiar un peor pronóstico.

Carcinomas con diferenciación mixta (2)

Son neoplasias epiteliales malignas del páncreas con componentes significativos de más de un tipo de diferenciación. Los “tumores de colisión” están compuestos por dos tipos de neoplasias topográficamente separadas que no son incluidas en la diferenciación mixta. Por definición, cada componente debe comprometer al menos un tercio del tejido tumoral. La diferenciación está definida por la producción de mucina y por la expresión de marcadores ductales tales como el CEA o MUC1.

Neoplasias acinares raras tienen una substancial proporción (mayor a 30%) de más de un tipo celular. De éstas, la mejor caracterizada es el carcinoma mixto neuroendocrino-acinar. Este carcinoma también ha sido como referido Adenocarcinoma-carcinoide mixto, tumor carcinoide mucinoso, o simplemente como tumor mixto endocrino-exocrino. Pacientes con carcinoma ductal-neuroendocrino mixto son usualmente adultos mayores, que se presentan con síntomas no específicos. Esta neoplasia se caracteriza también por una íntima entremezcla de neoplasia ductal y células neoplásicas neuroendocrinas en la neoplasia primaria, así como en sus metástasis.

Dos patrones pueden ser distinguidos, uno constituido por una neoplasia ductal entremezclada y células neuroendocrinas formando estructuras glandulares o sólidas (ocasionalmente también escamoides); y el otro patrón consiste en estructuras neoplásicas moderadamente diferenciadas entremezcladas en un compartimento celular sólido de células neuroendocrinas. Las células neuroendocrinas neoplásicas son usualmente de alto grado y expresan marcadores neuroendocrinos como sinaptofisina o cromogranina A y hormonas pancreáticas.

Como se ha dicho, estas neoplasias son excepcionalmente raras. Es más común encontrar neoplasias neuroendocrinas que hayan atrapado células ductales no neoplásicas. Dichas células ductales son citológicamente benignas y limitadas por bordes muy bien demarcados que las diferencian de la neoplasia neuroendocrina subyacente. Esta última se comporta más como una neoplasia neuroendocrina pura, mientras que los verdaderos carcinomas mixtos ductales-neuroendocrinos se comportan como un carcinoma ductal usual.

Los carcinomas mixtos ductales-neuroendocrinos deben también distinguirse de los adenocarcinomas ductales con células neuroendocrinas reactivas no neoplásicas. Células neuroendocrinas no neoplásicas esparcidas son encontradas en 40-80% de los adenocarcinomas ductales y parecen ser particularmente en adenocarcinomas bien diferenciados, en donde tienden a alinearse a largo de la base de las estructuras ductales neoplásicas o yacen entre las células columnares neoplásicas.

Carcinoma mixto ductal-neuroendocrino (2):

En muchas de estas neoplasias, la única evidencia de diferenciación divergente es dada por la expresión inmunohistoquímica. Aunque algunas regiones de la neoplasia pueden sugerir morfológicamente una diferenciación acinar o neuroendocrina, muchas zonas pueden tener características intermedias, lo que es demostrable por medio de inmunomarcadores que señalan tanto células de diferenciación acinar, así como neuroendocrinas. La mayoría de los casos reportados indican que hay un predominio de los elementos acinares.

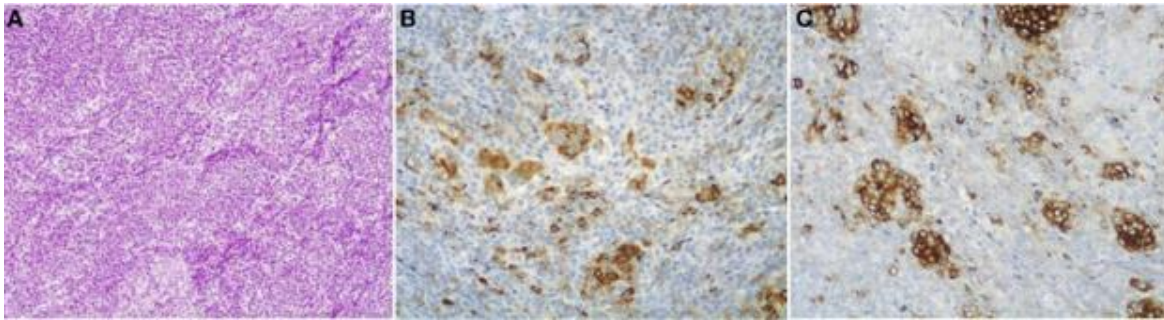


Figura 16. A- Carcinoma Mixto Ductal-Neuroendocrino. El componente neuroendocrino puede ser difícil de diferenciar. B- Se utilizan marcadores neuroendocrinos (Cromogranina A, por ejemplo), y C- Acinares (BCL10) para establecer el diagnóstico. (48)

Carcinoma mixto ductal-acinar (2):

Estas neoplasias tienen uno de los dos patrones antes mencionados. Algunos exhiben extensa acumulación de mucina intra o extracelular en relación con elementos acinares. Puede haber nidos de células acinares flotando en depósitos de mucina similar a coloide, o los elementos neoplásicos pueden estar compuestos por una combinación de elementos acinares típicos mezclados con células columnares o en anillo de sello con mucina citoplasmática. Las tinciones para mucina (mucicarmina o azul alciano) son positivas, y con respecto a marcadores inmunohistoquímicos para la tripsina y quimiotripsina pueden utilizarse. Las células individuales pueden tener múltiples vías de diferenciación. Otros carcinomas mixtos ductales-acinares tienen un patrón de infiltración dado por glándulas individuales o en asociación a la respuesta estromal desmoplásica, similar a la de los adenocarcinomas ductales infiltrantes; sin embargo, muestran significativa diferenciación acinar por medio de inmunohistoquímica.

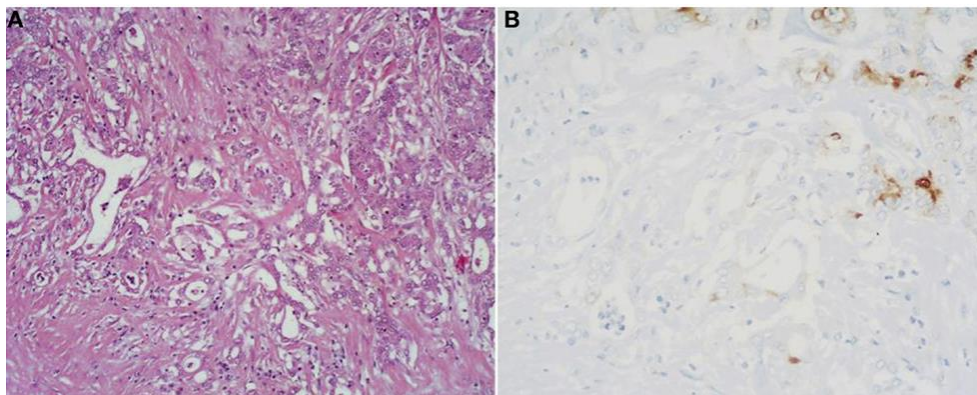


Figura 17. El Adenocarcinoma Mixto Ductal-Acinar es una neoplasia que muestra ambos tipos de diferenciación ductal y acinar. A- Las glándulas neoplásicas está generalmente rodeadas de estroma desmoplásico, de manera similar a los adenocarcinomas ductales de tipo no especificado. B- El componente acinar se puede identificar fácilmente utilizando marcadores de células acinares como BCL10. (48).

Carcinoma mixto acinar-neuroendocrino-ductal (2):

Es una variante extremadamente rara y pobremente documentada, pero muestra morfología mixta con patrones acinares, células con diferenciación neuroendocrina y áreas que simulan un adenocarcinoma ductal infiltrante. La inmunohistoquímica es positiva para marcadores ductales, acinares y neuroendocrinos. La producción de mucina es evidente. Se reportó un caso que surgió en asociación a un PanIN de alto grado.

Hay un número escaso de casos reportados para poder definir el comportamiento biológico de carcinomas acinares mixtos, pero como los carcinomas puros de células acinares, éstos parecen ser agresivos.

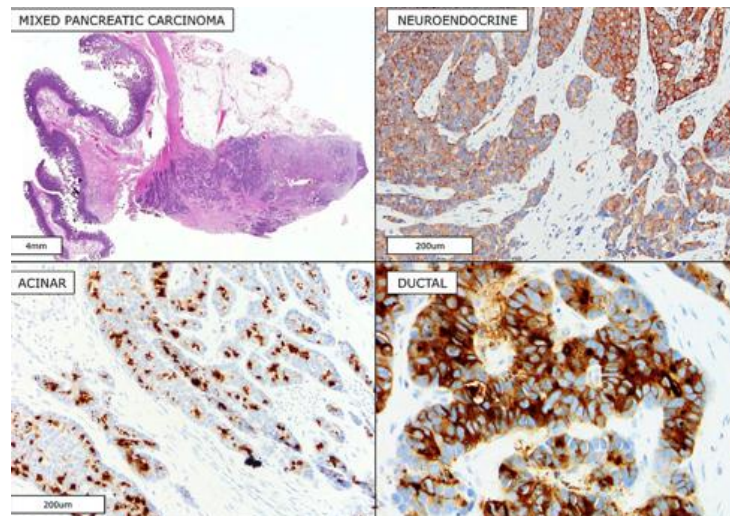


Figura 18. Carcinoma Mixto Acinar-Neuroendocrino-Ductal. Las células de tres líneas de diferenciación pueden distinguirse utilizando marcadores inmunohistoquímicos dirigidos al componente neuroendocrino (cromogranina A), acinar (BCL10) y ductal (CK7). (49).

Carcinoma coloide (2):

Anteriormente llamado adenocarcinoma mucinoso no quístico. Es una neoplasia epitelial ductal infiltrante del páncreas caracterizado por la presencia, en al menos 80% de la neoplasia, de grandes depósitos de mucina estromal que contienen células neoplásicas suspendidas. Los carcinomas coloides tienden a ser grandes y bien delimitados, y casi siempre surgen en asociación a una IPMN de tipo intestinal. Los grandes depósitos de mucina se encuentran parcialmente recubiertos por células neoplásicas cúbicas a columnares bien diferenciadas y contienen grupos e hileras de células neoplásicas. Algunas de estas células flotantes pueden ser de tipo en anillo de sello. Las células neoplásicas de carcinoma coloide muestran diferenciación intestinal; habiendo expresión fuerte de CDX2 y MUC2, las cuales no son significativamente expresadas en el adenocarcinoma ductal convencional.

Dos características ayudan a distinguir derrames benignos de mucina hacia el estroma extraductal causado por la ruptura de un ducto pancreático dilatado ocupado por una IPMN de una verdadera invasión tisular por un carcinoma coloide. Las células neoplásicas flotando en los depósitos de mucina estromal, y células neoplásicas en ubicaciones anormales, tales como el perineuro, ayudan a identificar la lesión como carcinoma coloide. En contraste, el derrame benigno de mucina adyacente a una rama de un ducto pancreático, sin la presencia de células neoplásicas “flotantes” orientan hacia un derrame benigno.

El pseudomixoma peritoneal puede ser una complicación rara de este carcinoma. Los carcinomas coloides parecen tener un pronóstico más favorable que los adenocarcinomas ductales convencionales.

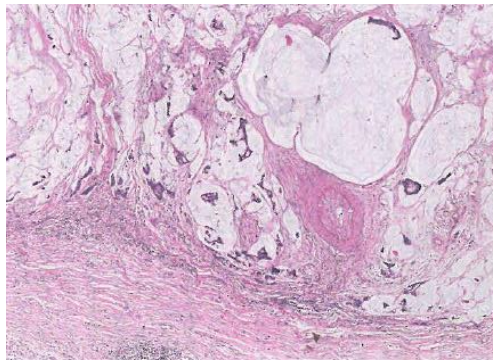


Figura 19. Carcinoma coloide. Presencia de células neoplásicas flotando en depósitos estromales de mucina (2)

Carcinoma Hepatoide:

Es una neoplasia epitelial maligna extremadamente rara con un importante componente con diferenciación hepatocelular. La diferenciación hepatoide puede ocurrir en una forma pura, o en relación con un adenocarcinoma ductal, acinar o de una neoplasia neuroendocrina.

Los carcinomas hepatoides están compuestos por células poligonales de considerable tamaño con citoplasma eosinofílico abundante. La mayoría expresan α -fetoproteína (AFP); sin embargo, la secreción de AFP puede observarse también en pancreatoblastomas; así también como en neoplasias ductales, acinares y neuroendocrinas sin características hepatoides.

La expresión del antígeno hepatocítico específico, es propia de la diferenciación hepatocelular. Un patrón canalicular de expresión con antígenos para el CEA policlonal y CD10 pueden ayudar a establecer el diagnóstico en algunos casos. El carcinoma hepatocelular que surge en tejido hepático ectópico no debe ser incluido en esta categoría. Metástasis pancreáticas de un carcinoma hepatocelular oculto son probablemente mucho más comunes que un carcinoma hepatoide primario del páncreas, por lo que una metástasis a páncreas debe investigarse.

Existen pocos datos con respecto al pronóstico del carcinoma hepatoide.

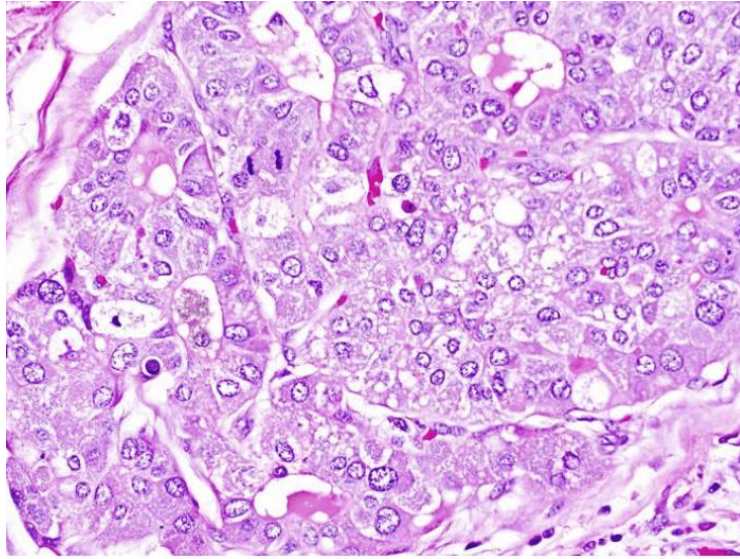


Figura 20. Carcinoma Hepatoide del páncreas, compuesto por sábanas y cordones de células tumorales de citoplasma eosinofílico abundante, núcleos grandes e irregulares, mitosis frecuentes y ocasional formación de rosetas. (50).

Carcinoma medular:

Es una neoplasia epitelial maligna caracterizada por pobre diferenciación, limitada formación de glándulas, bordes empujantes en la interfaz entre la neoplasia y el tejido no neoplásico, con un prominente patrón de crecimiento sincicial. Un aumento en el número de linfocitos intratumorales (CD3+) puede presentarse en algunos casos.

Debido al traslape histológico con el carcinoma de células acinares, la diferenciación acinar debería ser excluida por medio de inmunomarcadores como tripsina y quimiotripsina. Los carcinomas medulares expresan citoqueratinas, además que frecuentemente se puede evidenciar la pérdida de expresión de uno de los genes reparadores de discordancias del ADN.

Los carcinomas medulares pueden surgir esporádicamente o en pacientes con Síndrome de Lynch. Ha sido reportado que pacientes con carcinoma medular tienen tendencia a tener historia familiar de cáncer que los pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas. La distribución de sexo y edad, son similares a aquellas del adenocarcinoma ductal.

Los carcinomas medulares en pacientes con Síndrome de Lynch albergan mutaciones bialélicas (una de líneas germinales; la otra, somática) en uno de los genes de reparación de discordancias del ADN (MLH1 y MSH2, por ejemplo). La mayoría de los carcinomas medulares poseen inestabilidad microsatelital (MSI+), y como uno esperaría de una neoplasia con inestabilidad microsatelital, la mayoría son wild type para el gen KRAS2, y diploides (sin pérdida de la heterocigosidad). Los carcinomas medulares pueden también albergar mutaciones BRAF, deleciones homocigotas FHIT y mutaciones bialélicas inactivantes de los genes ACVR2 y TGFBR2. Ha sido reportado también un caso de carcinoma medular con infección por virus Epstein-Barr en las células neoplásicas.

A pesar de la pobre diferenciación, el pronóstico de los pacientes con carcinoma medular es mejor que el de aquellos con adenocarcinoma ductal.

Basados en la experiencia con los carcinomas medulares colorrectales con MSI+, es probable que los carcinomas medulares del páncreas no respondan a la terapia con 5- Fluoracilo.

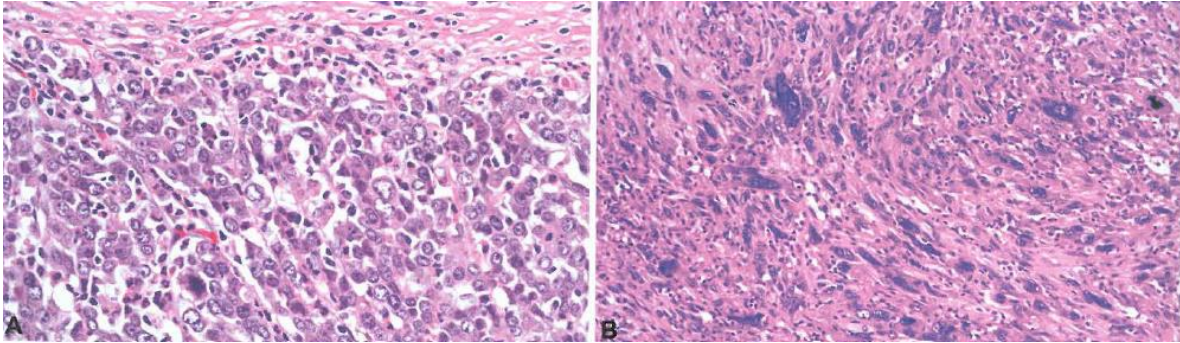


Figura 21. (A) Carcinoma medular, con pobre diferenciación, patrón de crecimiento sincicial, bordes empujantes e infiltrado inflamatorio linfocítico intratumoral. (B) Carcinoma indiferenciado con células fusiformes, pleomorfismo nuclear y mitosis. (2)

Carcinoma de células en anillo de sello:

Extremadamente raro, compuesto casi exclusivamente de células epiteliales neoplásicas pobremente cohesivas que contienen mucina intracitoplasmática que desplaza el núcleo hacia la periferia, y que infiltran de manera individual. Una cantidad variable de mucina extracelular está usualmente presente. El pronóstico es muy pobre; y un carcinoma primario gástrico o de mama debe ser siempre excluido antes de plantear este diagnóstico.

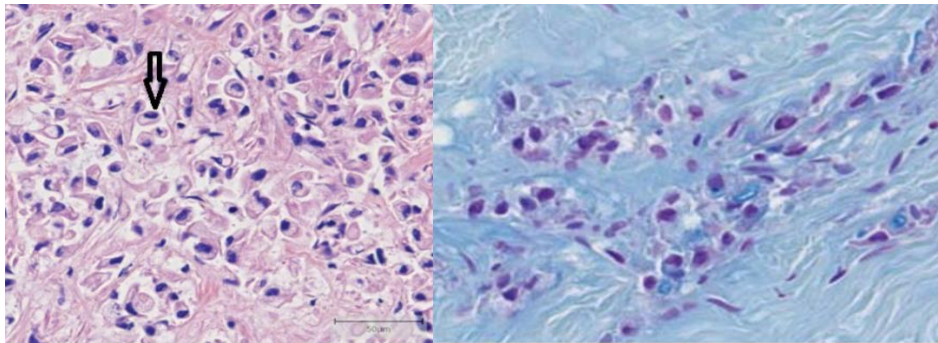


Figura 22. Carcinoma de células en anillo de sello del páncreas. A- Una célula en anillo de sello señalada (flecha). B- Tinción alciano azul que ayuda a identificar a estas células. (51)

Carcinoma indiferenciado (Anaplásico):

También llamado Carcinoma anaplásico, carcinoma pleomórfico, carcinoma pleomórfico de células grandes, carcinoma pleomórfico de células gigantes, carcinoma de células fusiformes, carcinoma sarcomatoide o carcinosarcoma.

Los carcinomas indiferenciados son una neoplasia epitelial maligna en las cuales un componente significativo de la neoplasia no muestra una dirección definitiva de diferenciación. Estas neoplasias ocurren usualmente en gente mayor, sin preferencia en género.

Se han descrito tres variantes histológicas. Los carcinomas anaplásicos de células gigantes están compuestos por células mononucleares pleomórficas entremezcladas con células gigantes con citoplasma eosinofílico y de apariencia bizarra. Las células de morfología fusiforme predominan en el carcinoma sarcomatoide, y los carcinosarcomas tienen células reconocibles como células de adenocarcinoma, así como un componente fusocelular de alto grado.

En contraste con el adenocarcinoma ductal, los carcinomas indiferenciados son pobremente cohesivos, muy celulares y frecuentemente exhiben escaso estroma. El pleomorfismo nuclear, mitosis, así como la invasión perineural, linfática y vascular son fácilmente identificables.

La mayoría de estos carcinomas expresan citoqueratinas y vimentina, pero no E-cadherina. La microscopía electrónica puede revelar diferenciación epitelial, microvellosidades y mucina ocasional en algunos casos. El pronóstico es extremadamente pobre, el promedio de supervivencia es de 5 meses posterior al diagnóstico.

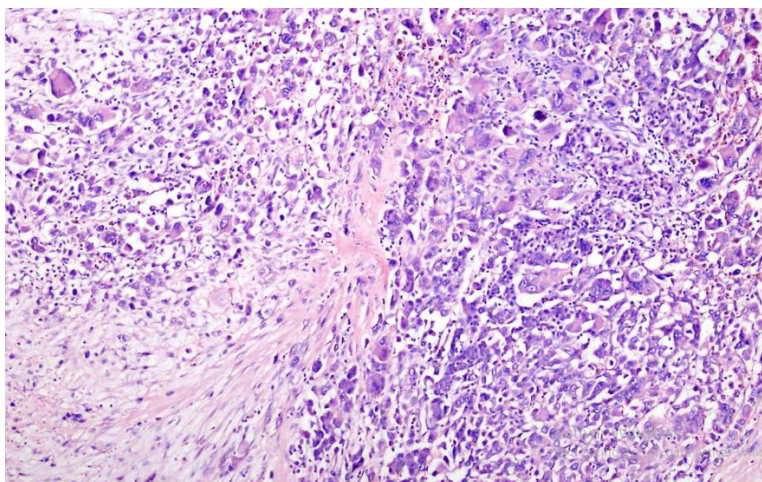


Figura 23. Carcinoma anaplásico del páncreas, compuesto por células mononucleares pleomórficas, poco cohesivas, células gigantes bizarras y escaso estroma. (52)

Carcinoma indiferenciado con células gigantes tipo osteoclasto:

Esta es una rara neoplasia compuesta por células redondas a fusiformes, células mononucleares altamente pleomórficas y células gigantes no neoplásicas multinucleadas; las cuales usualmente contienen más de 20 núcleos pequeños y uniformes, y usualmente se encuentran en zonas adyacentes a focos de necrosis o hemorragia.

En la mayoría de los casos, hay un adenocarcinoma invasor o in situ o una neoplasia mucinosa quística asociada. Las células gigantes multinucleadas pueden ser fagocíticamente activas y pueden

contener hemosiderina. Algunas de las células mononucleares son atípicas, mientras otras pueden ser similares a histiocitos.

Inmunohistoquímicamente, la mayoría de las células mononucleares neoplásicas pueden expresar vimentina, algunas expresan citoqueratinas, mientras que otras expresan anticuerpos para p53. Por otra parte, las células gigantes tipo osteoclasto, y un subgrupo de células mononucleares, expresan CD68, vimentina y antígeno leucocitario común, pero son negativas para citoqueratinas y no expresan anticuerpos para p53.

Los estudios de inmunohistoquímica, cuando son combinados con estudios moleculares, han demostrado que las células mononucleares pleomórficas son las células neoplásicas, mientras que las células gigantes tipo osteoclasto son reactivas y no neoplásicas.

La edad de presentación para esta neoplasia es de los 32 a los 93 años (media de 62 años). Estudios recientes han mostrado que el pronóstico es pobre y que la media de supervivencia es de 12 meses.

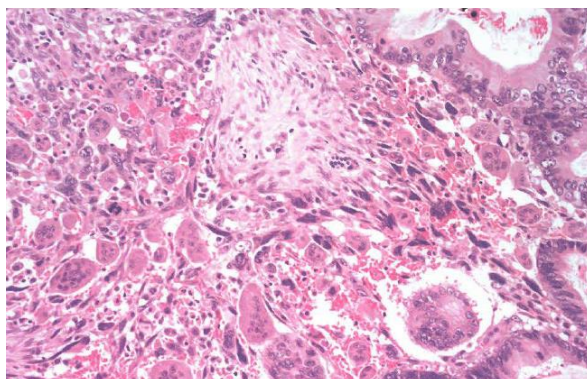


Figura 24. Carcinoma indiferenciado con células gigantes tipo osteoclasto. Un componente de adenocarcinoma puede verse a la derecha. (2)

Otras entidades:

Un número de entidades raras de significancia clínica incierta han sido reportados. Estos carcinomas de probable fenotipo ductal incluyen el carcinoma oncocítico, el no mucinoso, cistoadenocarcinoma pobre en glucógeno, coriocarcinoma, carcinoma de células claras, adenocarcinoma de células ciliadas y microadenocarcinoma.

Aunque la mayoría de estas neoplasias han reportado tener características histológicas distintivas, su significancia clínica y biológica no está bien definida, por tanto, no son consideradas como entidades aparte por ahora. Algunas han sido reclasificadas por medio de inmunohistoquímica en adenocarcinomas, carcinomas de células acinares y carcinomas neuroendocrinos; mientras que otros fueron definidos como patrones de crecimiento más que entidades distintas.

INMUNOHISTOQUÍMICA

Aun no existe un marcador inmunohistoquímico que pueda ser usado inequívocamente para distinguir las células del adenocarcinoma ductal de las células glandulares reactivas o no neoplásicas, tampoco existe un inmunomarcador que se pueda usar sin falla para diferenciar el adenocarcinoma ductal de otros adenocarcinomas extrapancreáticos productores de mucina, notablemente los carcinomas de ductos biliares, aunque algunos marcadores pueden ser útiles a guiar la sospecha diagnóstica.

Los adenocarcinomas ductales expresan el mismo tipo de citoqueratinas que epitelio ductal pancreático normal (por ejemplo, expresan citoqueratinas 7, 8, 18 y 19). Más del 50% de los adenocarcinomas expresan también citoqueratina 4, mientras que la citoqueratina 20 frecuentemente no es expresada, o al menos de menor expresión que la citoqueratina 7. Este patrón de expresión de citoqueratinas contrasta con el observado en neoplasias pancreáticas no ductales (Carcinoma de células acinares y neoplasias neuroendocrinas, por ejemplo, las cuales expresan citoqueratinas 8, 18 y ocasionalmente 19) y carcinomas intestinales (las cuales expresan citoqueratinas 8, 18, 19 y 20). La mayoría de los adenocarcinomas ductales expresan MUC1, MUC3, MUC4 y MUC5AC, pero no MUC2. También expresan glicoproteínas de antígenos tumorales como el CEA, B72.3, CA125 y CA 19-9. Varios de estos marcadores también son expresados en cierto grado en los ductos pancreáticos normales, particularmente en la pancreatitis crónica. **(2)**.

Los adenocarcinomas ductales, son usualmente negativos para vimentina. Con raras excepciones, son negativos para marcadores neuroendocrinos como cromogranina A o sinaptofisina, aunque pueden presentar células neuroendocrinas no neoplásicas esparcidas en cercana relación con las células tumorales, principalmente si el carcinoma es bien diferenciado. Los adenocarcinomas ductales tampoco expresan enzimas pancreáticas exocrinas tales como la tripsina, quimiotripsina o lipasa. La expresión de la proteína SMAD4/DPC4 se pierde en 55% de los carcinomas, y la proteína p53 es expresada a niveles inmunohistoquímicamente detectables en la mayoría de los casos. La expresión aberrante de TP53 o la pérdida de SMAD4 favorecen el diagnóstico de ADP sobre el de glándulas reactivas. **(1)**

Entre los factores de crecimiento y moléculas de adhesión que son sobreexpresadas por los adenocarcinomas ductales está el factor de crecimiento epidérmico y su receptor, ERBB2, factores de crecimiento transformante α y β , factores de crecimiento derivados de las plaquetas A y B, factor de crecimiento vascular endotelial y sus receptores, metalotioneina y CD44v6. Un patrón de expresión de membrana es usualmente visto con anticuerpos para E-Cadherina; sin embargo, esta expresión puede perderse en los carcinomas pobremente diferenciados. Otros marcadores descubiertos más recientemente incluyen la mesotelina, antígeno prostático de células madre, claudinas 4 y 18, anexina A8, ADAM9, KOC, S100A4, S100A6, y S100P.

Como veremos más adelante, las alteraciones genéticas presentes en los ADP pueden ser categorizadas como “tempranas”, tales como la mutación de K-RAS, HER-2/neu, MUC5, y sobreexpresión de Fascina; “intermedios” tales como la inactivación de p16, sobreexpresión de MUC1 y Ciclina D1; y finalmente las “tardías” como la mutación p53, BRCA2, inactivación de DPC4, sobreexpresión de Ki67 y mesotelina. Estas alteraciones genéticas, en algunos casos, tienen su correspondencia inmunohistoquímica que pueden ayudar a valorar mejor los casos de mayor complejidad. La mesotelina puede ser demostrada en cerca del 100% de los ADP. La expresión

nuclear de p53 es encontrada en aproximadamente 60-70% de los ADP y no está presente en las pancreatitis crónicas, uno de los sus mayores diagnósticos diferenciales. Adicionalmente, que las células ductales muestren actividad proliferativa es algo muy raro en pancreatitis crónica. De esta forman, si un ducto muestra 3 ó 4 células positivas para Ki67, lo convierte en altamente sospechoso para ADP. La pérdida de DPC4 también parece ser más común en ADP que en la pancreatitis crónica. (22)

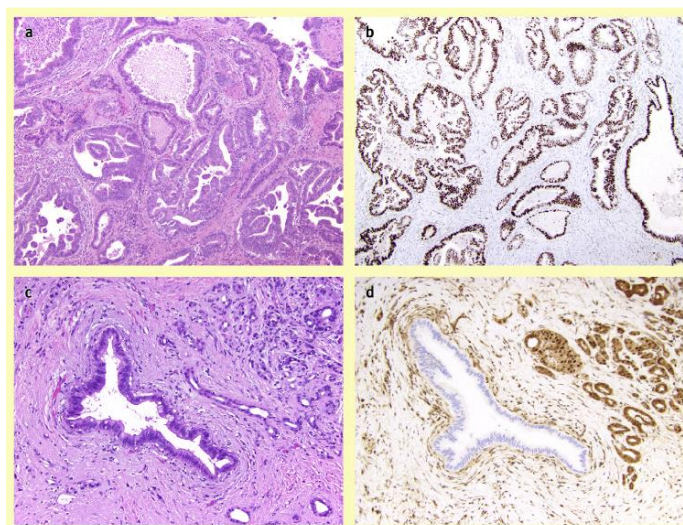


Figura 25. (a y c) Adenocarcinoma Ductal Pancreático. H&E. (b) Mutaciones sin sentido del TP53 resultan en una fuerte expresión nuclear de p53 en la mayoría de los núcleos de las células tumorales. (d) La mutación somática en SMAD4 correlaciona con la ausencia de expresión de Smad4. (23)

Tabla 6. Inmunomarcadores en neoplasias pancreáticas comunes (24)

Inmunomarcador	Neoplasia Neuroendocrina	Carcinoma de células acinares	Pancreatoblastoma	Neoplasia sólida pseudopapilar	Neoplasias ductales*	Células epiteliales normales
Citoqueratinas 8/18	++	++	++	F	++	+
Citoqueratina 19	+	-	+	-	++	+
Vimentina	-	-	-	+	-	+
Tripsina/Quimotripsina	-	++	++	-	-	+
Cromogranina	++	F	+	-	F	+
Sinaptofisina	++	F	+	+	F	+
CD10	-	-	-	++	+	-
B-Catenina (nuclear)	-	+	+	++	-	-
++ usualmente positivo, + puede ser positivo, F puede ser positivo focalmente, - usualmente negativo						
*: Incluyen adenocarcinoma ductal infiltrante, neoplasia quística mucinosa, IPMN, neoplasias serosas quísticas						

Otros marcadores inmunohistoquímicos que se presentan prometedores, pero requieren mayor escrutinio son el S100P, IMP-3, Maspín y pVHL, que pueden ayudar a distinguir un ADP bien

diferenciado de ductos reactivos. Se ha visto que este panel puede identificar más del 90% de los ADP. Lin y colaboradores, recientemente propuso pVHL, Maspin, S100P, IMP-3, CK17, MUC5A y Dpc4 como el mejor panel inmunohistoquímico para diagnosticar ADP en material quirúrgico y citológico. (24)

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Los principales diagnósticos diferenciales microscópicos de ADP son sus lesiones precursoras, otras neoplasias pancreáticas malignas, pancreatitis crónica y metástasis pancreáticas de adenocarcinomas.

ADP pueden desarrollarse de lesiones precursoras que pueden ser microscópicas (Neoplasias intraductales pancreáticas, PanIN) o lesiones macroscópicas precursoras quísticas (Neoplasias papilares intraductales mucinosas; IPMN, Neoplasia quística mucinosa; MCN). IPMN y MCN son frecuentemente hallados incidentalmente por medio de estudios radiológicos. (1)

Pancreatitis crónica (2)

El diagnóstico diferencial más significativo para un adenocarcinoma pancreático convencional es la pancreatitis crónica. Desde el punto de vista macroscópico, la pancreatitis crónica de etiología etílica u obstructiva usualmente afecta al páncreas de manera más difusa que los carcinomas. Los ductos pueden estar dilatados y presentar litos. La textura del páncreas puede ser más elástica que la de los carcinomas, los cuales tienen una consistencia más áspera.

La pancreatitis autoinmune es una excepción a estas reglas, y puede semejar macroscópica y clínicamente las neoplasias pancreáticas, frecuentemente siendo macroscópicamente discretos con aspecto similar al tumoral, donde la dilatación ductal no es común. Las características microscópicas de la pancreatitis autoinmune incluyen un denso infiltrado inflamatorio con abundantes células plasmáticas concentradas alrededor de los ductos pancreáticos, un estroma celular fibroinflamatorio con una apariencia estoriforme y venulitis obliterante, aunque estas características pueden ser menos evidentes en biopsias que en especímenes de resección. El incremento en las células plasmáticas que expresan IgG4 (Más de 10-50 por campo de alto poder) es típico de las pancreatitis autoinmunes, como también lo son las elevaciones séricas de IgG4.

Los hallazgos microscópicos de mayor ayuda en discernir adenocarcinoma de glándulas reactivas es la localización, arquitectura y citología de las mismas glándulas. El sistema ductal del páncreas normal tiene una arquitectura lobular, y este patrón es conservado en la pancreatitis crónica, con un ducto central más dilatado rodeado por nidos de ductos más pequeños y acinos atróficos. En contraste, el carcinoma tiene un patrón desordenado, al azar de las glándulas, con pérdida de la lobularidad normal. La presencia de glándulas anormales dentro de la capa muscular duodenal o submucosa, o inmediatamente adyacente a un vaso muscular es altamente sugestivo de carcinoma. Una profunda atrofia del páncreas puede ser yuxtapuesta a glándulas benignas y vasos, pero sólo en casos extremos de pancreatitis atrófica.

La invasión perineural e intravascular son casi diagnósticos de carcinoma. Es excepcional encontrar glándulas benignas en el perineuro, y verdadera invasión vascular no ocurre en condiciones benignas. Otras características que son útiles es la presencia de “glándulas desnudas dentro del tejido adiposo” – glándulas individuales en contacto con adipocitos sin ninguna intervención de estroma fibrótico – y glándulas de contornos irregulares, necrosis luminal y glándulas incompletas que carecen de epitelio en alguno de sus bordes. Una variación del tamaño nuclear de 4:1 dentro de un mismo ducto son considerados prácticamente diagnósticos de carcinoma. Las figuras mitóticas, especialmente si son atípicas, también son útiles, como lo es la presencia de nucleolos prominentes. Otras características que apuntan al diagnóstico de una neoplasia pancreática maligna son los restos necróticos luminales y la desmoplasia estromal (en contraste con el denso e hialinizado estroma de la pancreatitis crónica).

Neoplasia Intraepitelial Pancreática (PanIN)

La distinción entre una PanIN y un carcinoma invasivo está basada en la forma y ubicación de las glándulas. Distinguir una PanIN de alto grado (PanIN-3) de un carcinoma invasivo con base solamente a la apariencia citológica puede ser muy difícil. Un dato importante por tomar en cuenta es que es inusual encontrar una lesión PanIN-3 en ausencia de un carcinoma invasor, especialmente cuando se encuentra una lesión tipo masa en el páncreas. **(2)**

Las glándulas reactivas y PanIN de bajo grado no expresan glicoproteínas asociadas a tumores (CEA, B72.3, CA125), p53, mesotelina, claudina 4, S100A4. La expresión de alguno de estos marcadores favorece el diagnóstico de un carcinoma, aunque la sensibilidad de estos marcadores varía ampliamente. La pérdida de expresión de SMAD4 en la presencia de células con inmunexpresión conservada para otros marcadores es también de alta sospecha para el diagnóstico de carcinoma, pero sólo es encontrada en aproximadamente la mitad de los casos de los adenocarcinomas ductales invasores. **(2)**

Lesiones precursoras

El reconocimiento macroscópico de una lesión precursora (Neoplasia Papilar Intraductal Mucinoso [IPMN] o Neoplasias Quísticas Mucinosas [MCN]) aumenta las posibilidades de que, al encontrarse una masa sólida, ésta corresponda a un carcinoma invasor. La distinción entre un carcinoma invasor y estas neoplasias formadoras de quistes (IPMN y MCN), generalmente no es un problema si existe una adecuada correlación basada en los hallazgos radiológicos y clínicos, con los hallazgos histológicos. **(2)**

Las PanIN surgen en ductos pancreáticos microscópicos, mientras que las IPMN surgen en los ductos principales o ramas de éstos. Las MCN no tienen comunicación con el sistema ductal. **(1)**

Sin embargo; algunos carcinomas invasores forman glándulas masivamente dilatadas que pueden simular una neoplasia quística. Este patrón ha sido designado como “patrón de ductos grandes” de algunos carcinomas invasores y que generalmente no están asociados con la formación macroscópica de quistes. Las glándulas quísticas son irregulares, no tienen comunicación con el

tejido nativo y asocian una respuesta estromal desmoplásica carecen del subepitelio estromal similar al ovárico de las MCNs. (2)

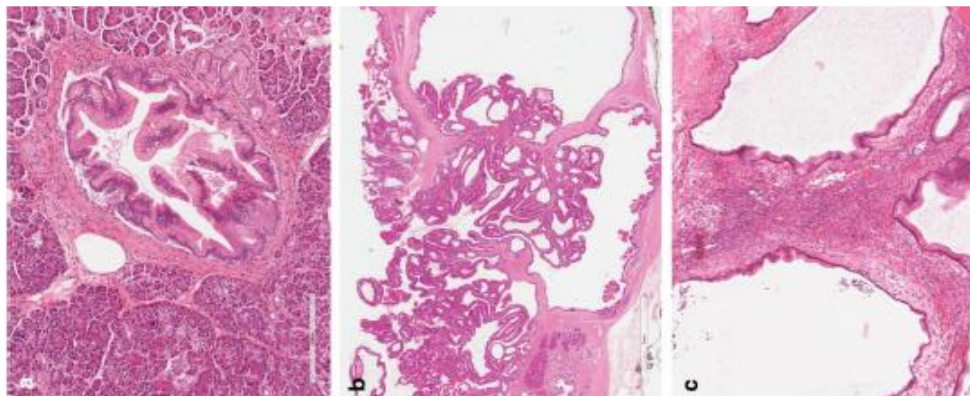


Figura 26. (A) Neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN) de bajo grado mostrando epitelio micropapilar con atipia citológica leve a moderada. (B) Neoplasia intraductal papilar mucinosa (IPMN) de tipo gástrico-foveolar, con displasia de bajo grado. (C) Neoplasia mucinosa quística (MCN) que muestra epitelio de tipo gástrico-foveolar con displasia de bajo grado, rodeado por estroma de tipo ovárico. (1)

Neoplasias neuroendocrinas

Paradójicamente, los adenocarcinomas ductales pobremente diferenciados pueden semejar neoplasias neuroendocrinas bien diferenciadas, especialmente neoplasias neuroendocrinas con pleomorfismo nuclear. La esclerótica naturaleza del estroma (más que desmoplásica), características nucleares de diferenciación neuroendocrina, patrones arquitecturales organoides y una falta de actividad mitótica; todas sugieren que una neoplasia neuroendocrina debe ser considerada. Inmunoexpresión de cromogranina y sinaptofisina son de utilidad para establecer este diagnóstico. Islotes no neoplásicos en la pancreatitis crónica pueden simular también carcinomas, ya que pueden asumir una apariencia pseudo infiltrativa dentro de un estroma fibrótico una vez que los elementos acinares se han atrofiado completamente. El núcleo permanece blando; sin embargo, la inmunohistoquímica puede ser útil en casos difíciles.

Adenocarcinoma metastásico extrapancreático

En casos de adenocarcinomas metastásicos de origen desconocido, el páncreas puede considerarse como una posibilidad; sin embargo, no hay inmunomarcadores específicos para el páncreas para demostrar su origen. Un inmunofenotipo común para el adenocarcinoma ductal de páncreas es positividad para citoqueratina 7 y 19, CEA, B72.3, focalmente positivo o negativo para citoqueratina 20 y negatividad para CDX2, TTF1 y receptores hormonales. Este inmunofenotipo es compartido con los carcinomas primarios del tracto gastrointestinal superior, vía biliar, vesícula biliar y algunos carcinomas mamarios y pulmonares. La inmunoeexpresión para la proteína SMAD4 puede ser útil,

aunque se ve perdida en 55% de los adenocarcinomas pancreáticos, pero sólo raramente en los carcinomas que surgen fuera de la vía pancreatobiliar.

Metástasis de otras neoplasias a tejido pancreático

Son raras, correspondiendo aproximadamente a 2% de todas las malignidades pancreáticas. Las neoplasias malignas que más comúnmente producen metástasis al páncreas son el carcinoma de células renales (PAX8+, RCC+, pVHL+, CD10+, Vimentina+, CK7-, CK20-), melanoma (S100+, MART1+, HMB45+MiTF+), carcinoma pulmonar de células no pequeñas (TTF1+ 75%, Napsina A+), adenocarcinoma colorrectal (CDX2+, SATB2+, CDH17+, CK20+) y carcinoma mamario. (25)

Tabla 7. Metástasis en el Páncreas

Metástasis en el Páncreas								
Marcadores	ADP	Riñón	Pulmón-A	Melanoma	TGIS	Pulmón-CP	Colon	Mama
CK7	+	-	+	-	+	+ or -	-	+
CK20	-	-	-	-	+ or -	-	+	-
S100	-	-	+ or -	+	-	-	-	- or +
GATA3	-	-	-	-	-	-	-	+
ER	-	-	-	-	-	-	-	+
TTF1	-	-	+	-	-	+	-	-
Napsin A	-	- or +	+	-	-	-	-	-
SATB2	-	-	-	-	- or +	-	+	-
pVHL	-	+	-	-	-	-	-	-
PAX8	-	+	-	-	-	-	-	-
Synap	-	-	-	-	-	+	-	-
DPC4	- or +	+	+	+	+	+	+	+
CK17	+ or -	-	-	-	-	-	-	-

ADP: Adenocarcinoma Ductal del Páncreas. Pulmón-A: Adenocarcinoma Pulmonar, TGIS: Tracto Gastrointestinal Superior. Pulmón-CP: Carcinoma Pulmonar de Célula Pequeña. (25)

PATOGÉNESIS Y LESIONES PRECURSORAS

El ADP se desarrolla de una serie de mutaciones de la mucosa normal a lesiones precursoras específicas y últimamente hacia una lesión invasora maligna. Las tres lesiones precursoras mejor caracterizadas son la Neoplasia Intraepitelial Pancreática (PanIN, por sus siglas en inglés), la Neoplasia Mucinoso Intraductal Papilar (IPMN, por sus siglas en inglés) y las Neoplasias Quísticas Mucinosas (MCN, por sus siglas en inglés). Cada una de estas tiene características clínicas, histopatológicas y moleculares únicas. (6)

Neoplasia Intraepitelial Pancreática – PanIN:

Es una lesión microscópica no invasiva que ocurre en los ductos pancreáticos de pequeño calibre (menores de 0.5 cms de diámetro), confinadas a ductos pancreáticos. Compuesto por células columnares a cúbicas, con variables cantidades de mucina. Se ha propuesto que las PanIN puedan jugar un rol en el desarrollo de pancreatitis localizada y que el resultado de lesiones y ciclos de reparación a repetición puedan influir en el proceso neoplásico.

Fueron descritas por primera vez en el 2001, se dividen en tres grados de acuerdo con el grado de atipia citológica y arquitectural. Las lesiones con mínima, moderada o marcada atipia son designadas PanIN-1, PanIN-2 y PanIN-3, respectivamente. Las PanIN-1 son lesiones que son subdivididas en tipos planos (PanIN-1A) y papilares (PanIN-1B). Recientemente se ha cambiado el sistema de gradación a uno de dos categorías, haciendo que las categorías conocidas previamente

como 1a/1b y 2 sean clasificadas como PanIN de Bajo Grado, mientras que la categoría de PanIN-3 pasó a ser clasificada como PanIN de Alto Grado.

Un estudio reciente de micro simulación, usando la clasificación original de las PanIN, estima que la progresión a ADP a partir de un PanIN-1 es de 1.5% para hombres y de 1.3% para mujeres en el transcurso de su vida. También estimaron un tiempo promedio de 11.3 años para los hombres y 12.3 para las mujeres para que un PanIN-3 progrese a ADP. Esto podría comprender un importante período ventana para poder tamizar pacientes, previo al desarrollo de una neoplasia invasora.

Múltiples líneas de evidencia apoyan la hipótesis de que las PanIN son precursores reales del adenocarcinoma ductal invasor. Las PanIN (especialmente lesiones de alto grado) son más comunes en los páncreas con adenocarcinoma. Al igual que los adenocarcinomas ductales, la incidencia de las PanIN aumenta con la edad, y son más comunes en la cabeza del páncreas. Aunque se ha reportado muy raramente, se ha visto que los pacientes que presentaban PanIN-3 residual en el margen de resección quirúrgica de una pancreatomectomía parcial, desarrollan un adenocarcinoma invasor en el remanente de tejido pancreático. Quizá la prueba de más peso sobre la influencia precursora de las PanIN en los adenocarcinomas ductales es que ambos comparten anomalías genéticas críticas. **(6)**

Hay evidencia molecular que apoya que esta progresión está caracterizada por una acumulación gradual de alteraciones genéticas en genes asociados a neoplasias que se traducen en la inactivación de genes supresores tumorales y en la sobreexpresión o activación aberrante de oncoproteínas. Estas alteraciones pueden ser categorizadas como “tempranas”, tales como la mutación de K-RAS, HER-2/neu, MUC5, y sobreexpresión de Fascina; “intermedios” tales como la inactivación de p16, sobreexpresión de MUC1 y Ciclina D1; y finalmente las “tardías” como la mutación p53, BRCA2, sobreexpresión de Ki67 y mesotelina. **(26)**

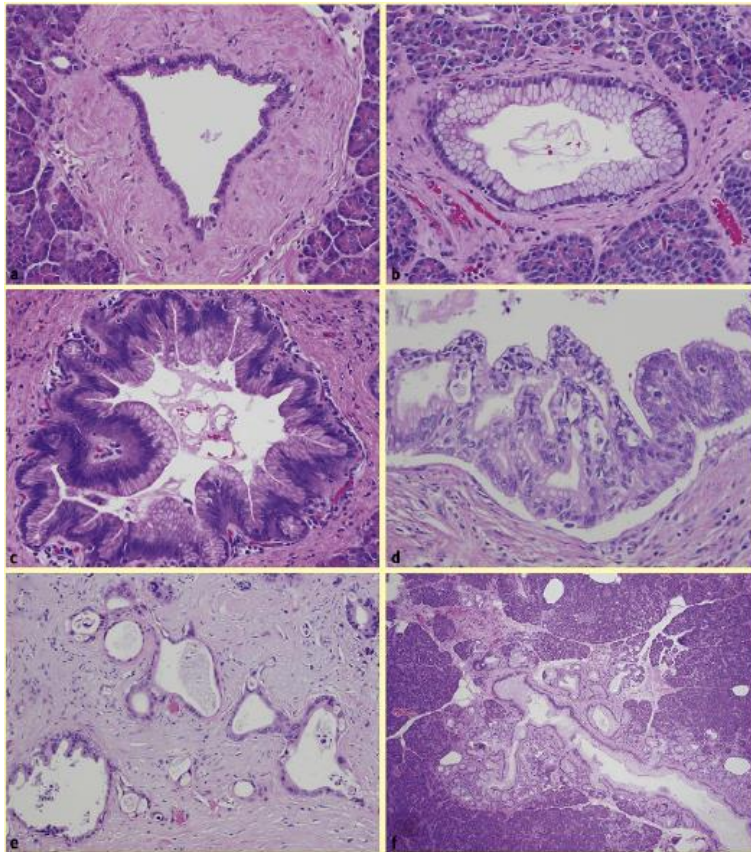


Figura 27. Progresión de las Neoplasias pancreáticas intraepiteliales. (a) Ducto normal sin atipia. (b) PanIN-1A. (c) PanIN-2. (d) PanIN-3. (e) Adenocarcinoma ductal pancreático invasor moderadamente diferenciado. (f) Atrofia lobulocéntrica que rodea un ducto pancreático con un PanIN de bajo grado (27)

Tabla 8. Características morfológicas de las neoplasias pancreáticas intraepiteliales (PanIN)

Lesión Epitelial	Características Morfológicas
Normal	El epitelio ductal y ductular es cuboidal a columnar bajo con citoplasma anfófilo. Mucina citoplasmática, aglomeramiento nuclear y atipia no son vistos.
Metaplasia escamosa (transicional)	Proceso en el cual el epitelio cuboidal normal es reemplazado por epitelio escamoso estratificado o pseudoestratificado transicional maduro.
PanIN 1-A	Lesiones epiteliales planas compuestas por células columnares altas con núcleos basales y abundante mucina supranuclear. Los núcleos son pequeños, redondos-ovales. Cuando son ovales se disponen perpendicular a la membrana basal. Puede ocurrir traslape histológico entre lesiones hiperplásicas planas no neoplásicas y lesiones planas neoplásicas sin atipia
PanIN 1-B	Estas lesiones epiteliales tienen arquitectura papilar, micropapilar o pseudoestratificación basal; por lo demás son idénticas a las PanIN 1-A
PanIN 2	Lesiones epiteliales mucinosas que pueden ser planas o papilares (la mayoría). Por definición poseen anomalías nucleares como pérdida de polaridad,

	conglomeración nuclear, aumento de tamaño nuclear, pseudoestratificación, hiperchromatismo; pero en menor grado que una PanIN 3. Las mitosis son poco frecuentes, cuando las hay son no luminales y típicas
PanIN 3	Lesiones papilares o micropapilares, rara vez planas. Pequeños nidos de células epiteliales brotando hacia el lumen, un verdadero patrón cribiforme y necrosis luminal, son todos cambios sugestivos de una lesión PanIN 3. Las lesiones PanIN 3 se caracterizan por pérdida de la polaridad nuclear, células calciformes distróficas (con el núcleo orientado hacia la membrana basal), mitosis atípicas ocasionales, irregularidades nucleares, nucleolo prominente. Recuerdan a los carcinomas, pero sin que haya invasión de la membrana basal.

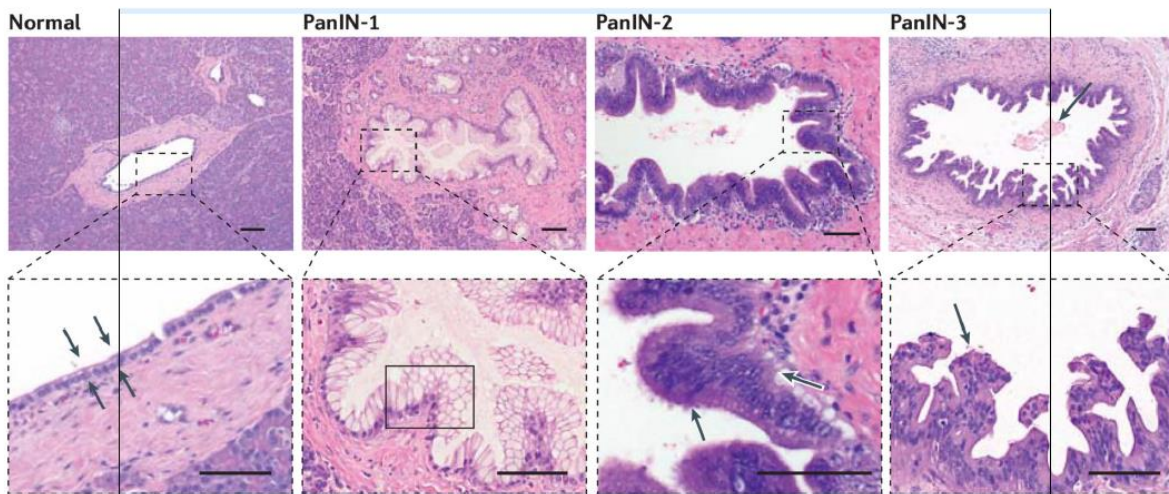


Figura 28. Histología de las neoplasias pancreáticas intraepiteliales (PanIN) 1, 2 y 3. H&E. (46)

Neoplasia Mucínosa Intraductal Papilar – IPMN:

Corresponden a otro tipo de lesión precursora conocida y estudiada, que pueden surgir del ducto pancreático principal o de ramas de este. Esta distinción es importante ya que el riesgo a progresar a malignidad es significativamente diferente. Por ejemplo, múltiples estudios han encontrado células malignas, incluyendo carcinoma in situ, presentes en promedio de 70% de los IPMN de ductos pancreáticos principales, comparado con el 25% promedio de las lesiones resecaadas de las ramas secundarias del ducto pancreático principal.



Figura 29. IPMN que surge de una rama del ducto pancreático principal, localizado en el cuerpo del páncreas, observándose un quiste simple de recubrimiento plano. El conducto pancreático principal (flechas) no está involucrado y está dilatado al nivel de la IPMN. (27)

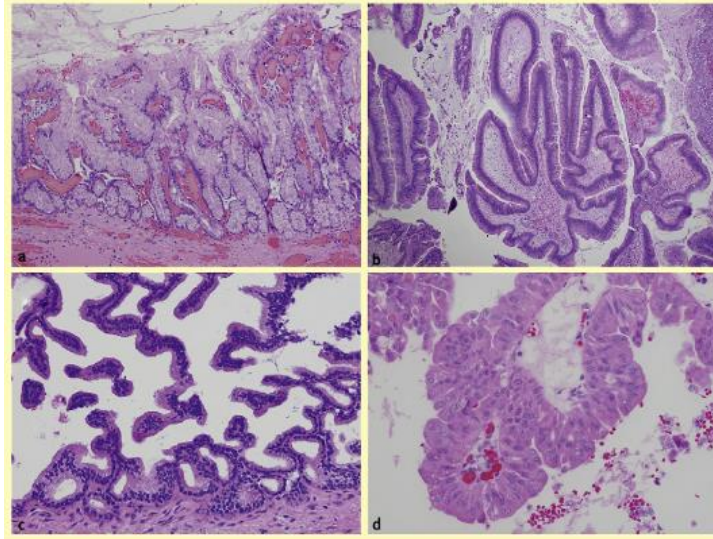


Figura 30. Histología de las IPMN. (a) IPMN de bajo grado, de tipo gástrico. (b) IPMN de tipo intestinal con displasia de alto grado. (c) IPMN pancreatobiliar de alto grado con epitelio cuboidal neoplásico formando complejos papilares. (d) Neoplasia Intraductal Oncocítica Papilar (IOPN) compuesto por células de abundante citoplasma. (27)

Neoplasias Quísticas Mucinosas – MCN:

Lesión premaligna, que corresponden a un 25% de las lesiones quísticas del páncreas que sufren resección quirúrgica. Un estudio retrospectivo de 163 pacientes encontró malignidad en 17.5% de las lesiones removidas por MCN.

Debido a la baja sensibilidad de tomografías computarizadas abdominales para identificar lesiones quísticas del páncreas, es imperativo que existan guías claras que aseguren el manejo apropiado de estas lesiones potencialmente premalignas.



Figura 31. Corte transversal de neoplasia quística mucinosa. Los quistes son de variable tamaño, con paredes gruesas. (28)

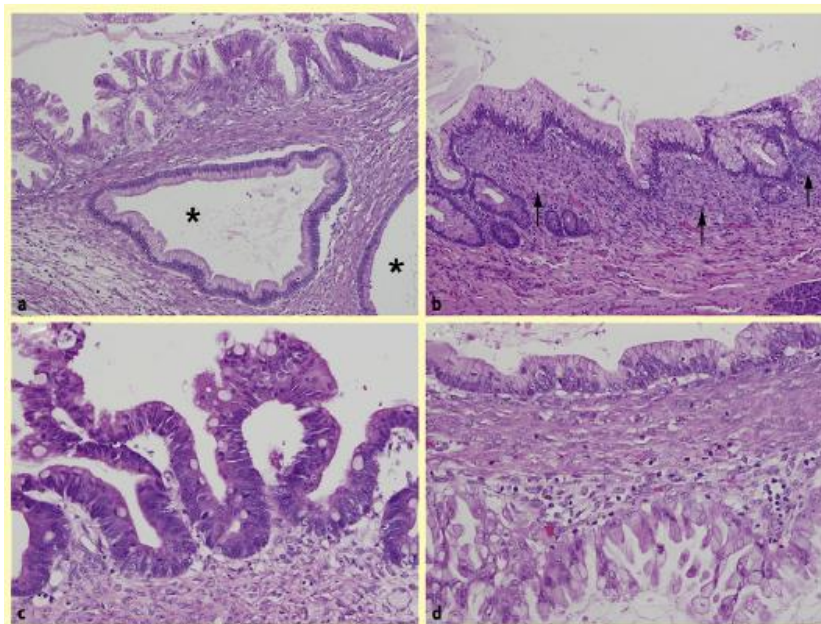


Figura 32. (a) MCN con displasia de alto grado (parte superior) y displasia de bajo grado adyacente (asterisco en el lumen). (b) MCN de grado intermedio con estroma tipo ovárico prominente (flechas). (c) MCN con displasia de alto grado. Nótese la arquitectura papilar con significativa atipia nuclear y pérdida de polaridad. (d) MCN de grado intermedio (parte superior) y de alto grado (parte inferior) (27)

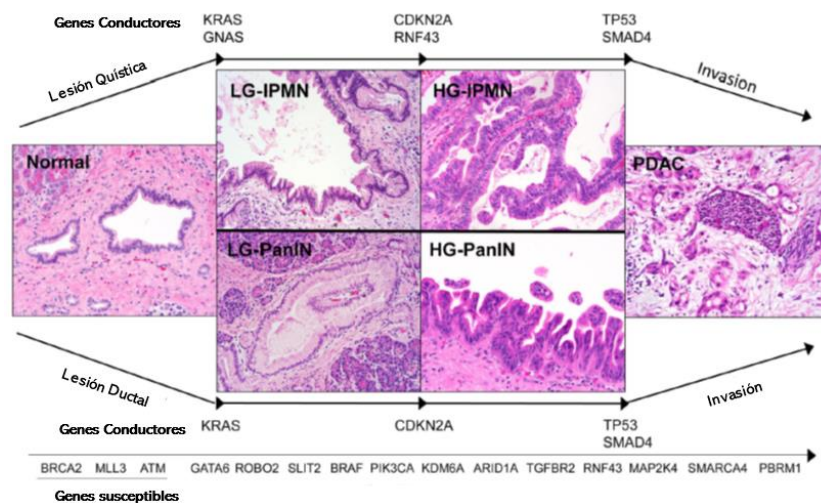


Figura 33. Alteraciones genéticas que conducen la tumorigénesis. Ambas vías involucran precursores de bajo riesgo (IPMN y PanIN de bajo grado), que pueden progresar a lesiones de mayor grado (IPMN y PanIN de alto grado), con la posibilidad de convertirse en una lesión invasora. En ambas vías, la activación de mutaciones en oncogenes son eventos tempranos. El tiempo en que ocurre las mutaciones en genes menos prevalentes no es claro debido a lo infrecuente de la ocurrencia de estas mutaciones. (34)

PATOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA DEL ADP

El ADP es causado por mutaciones adquiridas y heredadas en genes específicos asociados a cáncer. El descubrimiento de la mayoría de las alteraciones genéticas en las neoplasias pancreáticas no solo ha provisto de entendimiento de las vías fundamentales que conducen la progresión de una célula normal a una lesión no precursora no invasiva a una enfermedad metastásica. Pero recientes

descubrimientos en estudios genéticos han abierto nuevas terapias genéticas basadas en la detección temprana, tratamiento personalizado y en la clasificación molecular de las neoplasias pancreáticas. (29)

Las PanIN son las lesiones precursoras más comunes del ADP. Esto es respaldado por estudios moleculares que muestran que estas lesiones tienen anomalías genéticas que comparten con el adenocarcinoma pancreático adyacente, y la progresión histológica de las PanIN es paralela a la acumulación de anomalías moleculares.

Las lesiones PanIN de Bajo Grado poseen mutaciones en el oncogén KRAS y exhiben acortamiento telomérico, sugiriendo que estos corresponden a cambios tempranos en una vía hacia un proceso invasor maligno. Mutaciones en el p16, CDKN27, p53 y SMAD4 aparecen posteriormente y están presentes en PanIN de Alto Grado y en ADP. La tasa de mutaciones en KRAS también aumenta de acuerdo con el grado de la PanIN. Anomalías en la vía de señalización Sonic Hedgehog se han encontrado implicadas en el desarrollo del ADP, y 80% de estas mutaciones parecen ser de aparición esporádica.

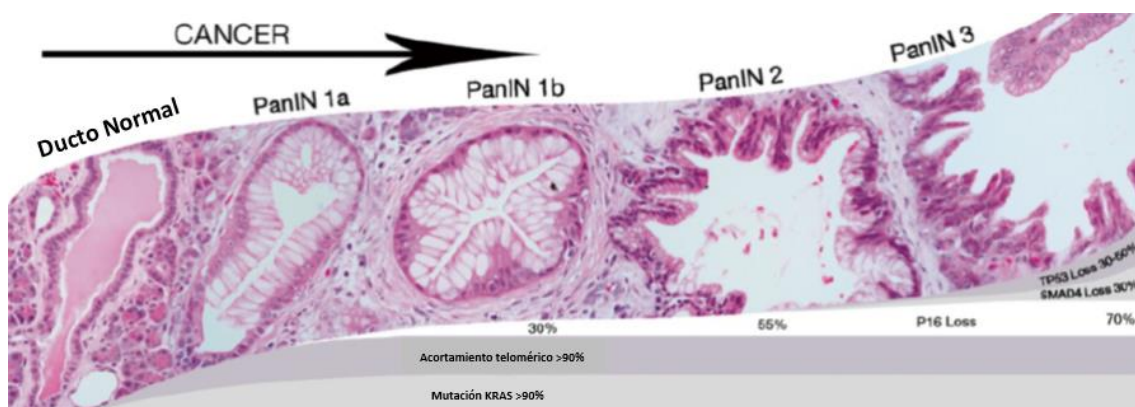


Figura 34. El carcinoma pancreático se desarrolla a partir de la bien definida lesión precursora (PanIN, IPMN, MCN). El modelo de progresión de las PanIN muestra la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas que conducen a una lesión de bajo grado a una de alto grado. (1)

Estudios genómicos recientes han identificado la presencia de mutaciones recurrentes en 32 genes en ADP; siendo estratificados en 4 subgrupos: 1- Escamoso, 2- Progenitor pancreático, 3- Inmunogénico, y 4- Con Diferenciación Endocrina Exocrina Aberrante. Cada una de estas tienen diferentes hallazgos histopatológicos, pronóstico y una firma genómica única.

El subtipo escamoso se ha asociado a la variante histológica adenoescamosa del carcinoma de páncreas, y se ha descrito que se asocia a un pobre pronóstico. El subtipo pancreático progenitor expresa factores de transcripción involucrados en la determinación del linaje de células pancreáticas. Significativa infiltración de células del sistema inmune es característico en los tumores inmunogénicos, mientras que en la diferenciación aberrante exocrina endocrina, se asocian a los carcinomas de células acinares.

Estos hallazgos brindan un panorama a lo complejo y heterogéneo que es la naturaleza de los tumores pancreáticos, y podrían ayudar al desarrollo de terapias más personalizadas, basadas en la biología molecular acorde a la biología tumoral.

Dado que la mayoría de ADP expresan receptores de andrógenos (AR, por sus siglas en inglés), el rol de estos ha sido un área de estudios por muchos años. Algunos modelos en ratones e in vitro han mostrado reducción en la proliferación de líneas celulares y en el crecimiento de los tumores por medio de bloqueos a los AR; sin embargo, se ha encontrado discordancia en los resultados de otros estudios con respecto a la expresión de AR en los ADP y su rol en su patogénesis. Un estudio

retrospectivo de 60 pacientes no encontró relación entre la expresión de AR y el grado tumoral o el pronóstico. **(6)**

Las alteraciones reportadas en los carcinomas pancreáticos incluyen la pérdida y ganancia de material genético, así como inestabilidad cromosómica generalizada. Estas consisten en tasas muy altas de pérdidas en los cromosomas 18q (90% de los casos), 17p (90%), 1p (60%) y 9p (85%) y moderadas pérdidas frecuentes en casi una docena sitios adicionales (25-50% de los casos). Una comprensiva secuenciación de los exones genómicos de una serie de 24 carcinomas pancreáticos reveló que un promedio de cinco docenas de mutaciones intragénicas se han acumulado en cada caso. **(2)**

Avances en el estudio del genoma están comenzando a clarificar detalles clave en la patogénesis de este agresivo tumor. Nuevos hallazgos con respecto a los conductores patogénicos clásicos, tales como KRAS, CDKN2A, TP53 y SMAD4 llevando a cabo nuevos roles alternativos para estos genes más allá de su función en un nivel preneoplásico, incluyendo diseminación metastásica y quimiorresistencia. **(30)**

Por medio de la secuenciación completa del genoma y de exomas, multiplicidades genómicas del cáncer pancreático, tales como el número de copias de alteraciones, mutaciones puntuales e inserciones/deleciones, aberraciones cromosómicas y cambios epigenéticos han sido identificados. Interesantemente, las neoplasias pancreáticas tienen menos mutaciones en comparación con otros tipos de cáncer. Una potencial explicación es que las células tumorales iniciales sufren menor cantidad de divisiones celulares. **(31)**

Producto de un entendimiento inicial sobre esta patología, se propone una secuencia de progresión genética involucrada en este tipo de tumor (KRAS -> CDKN2A -> TP53 -> SMAD4) que por mucho tiempo fue atribuida a todos los adenocarcinomas ductales pancreáticos.

Conductores genéticos clásicos del adenocarcinoma ductal pancreático:

Se cree que el adenocarcinoma ductal pancreático surge de dos lesiones precursoras mayores: Neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN) y Neoplasia intraductal papilar mucinosa (IPMN).

El orden de mutaciones de los cuatro genes clásicos que componen el modelo de progresión del adenocarcinoma ductal pancreático (KRAS -> CDKN2A -> TP53 -> SMAD4) es derivado del análisis genético de las PanIN donde el incremento de la complejidad histológica y displasia tienden a correlacionar al grado de progresión tumoral. Debido a que estos genes se encuentran universalmente alterados en el adenocarcinoma ductal pancreático, su mutación es posiblemente un prerrequisito para la tumorigénesis.

KRAS:

KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue) es un miembro de la superfamilia RAS de GTPasas, involucrado en funciones celulares tales como crecimiento celular, diferenciación, metabolismo, migración y apoptosis. De una forma u otra, todas estas funciones celulares se encuentran alteradas en cáncer, por lo que no sorprende que las mutaciones KRAS estén entre las más frecuentes de los pacientes con cáncer. Alrededor del 90% de los ADP albergan mutación del gen KRAS. En un escenario normal, el gen KRAS puede ser "activado" o "inactivado" por vía de hidrólisis GTP. "Activo" implica que el GTP está ligado. La hidrólisis del GTP a GDP hace que la señal

del KRAS se “inactiva”. En general, una mutación KRAS queda permanentemente en un estado “activo”, siendo incapaz de hidrolizar el GTP eficientemente, resultando en una señal sin obstáculos de crecimiento celular.

Se han descrito tres tipos de mutaciones KRAS en el ADP. 90% de las mutaciones están restringidas a una única sustitución sin sentido del codón 12 donde cambia una Glicina por una Valina o por Aspartato. Otras mutaciones recurrentes del gen KRAS en ADP, están localizadas en el codón 13 y 61 (5%, en cada caso). Interesantemente, los pacientes con sustituciones del codón 61 tienen un pronóstico significativamente mejor que la cohorte general de ADP. Tumores con mutaciones del codón 61 demuestran una activación débil del gene ERK, una molécula efectora clave del RAS, por lo que se sugiere que sea una versión menos potente de la mutación KRAS.

Es bien aceptado que la mutación KRAS es el evento crucial que inicia la progresión en una PanIN. Estudios genómicos indican que hasta 40% de los ADP muestran amplificación del gen KRAS, lo que orienta que un considerable grupo de ADP quizá aún dependa de la mutación KRAS para el crecimiento tumoral y pueda considerarse un blanco terapéutico ideal; lo cual hasta la fecha ha demostrado ser difícil.

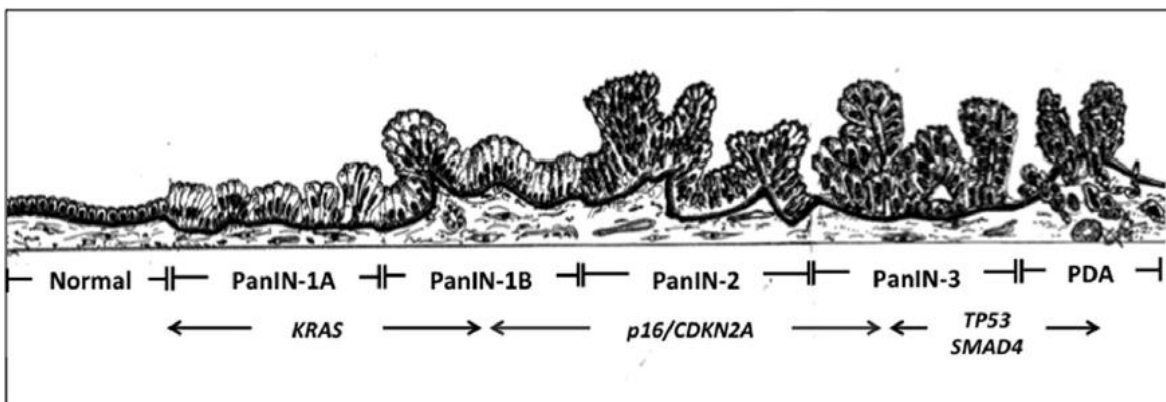


Figura 35. Modelo de progresión histogénica de las PanIN para ADP. (30)

La evasión del sistema inmune es una característica de las neoplasias malignas. Dos grupos de estudios demostraron que la mutación KRAS activa la expresión de Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos (GM-CSF) en tumores epiteliales los cuales reclutan a las Células Supresoras Derivadas de Células Mieloides (MDSCs) a los tumores. Los MDSCs son células mieloides inmaduras que suprimen la habilidad de los linfocitos CD8+ de montar una respuesta antitumoral. Este hallazgo ha llevado al uso de un inhibidor del ligando CD40, el cual es una molécula expresada en los macrófagos, pueden atenuar la progresión metastásica de los ADP en algunos pacientes; lo cual genera un interés en el potencial terapéutico de este descubrimiento.

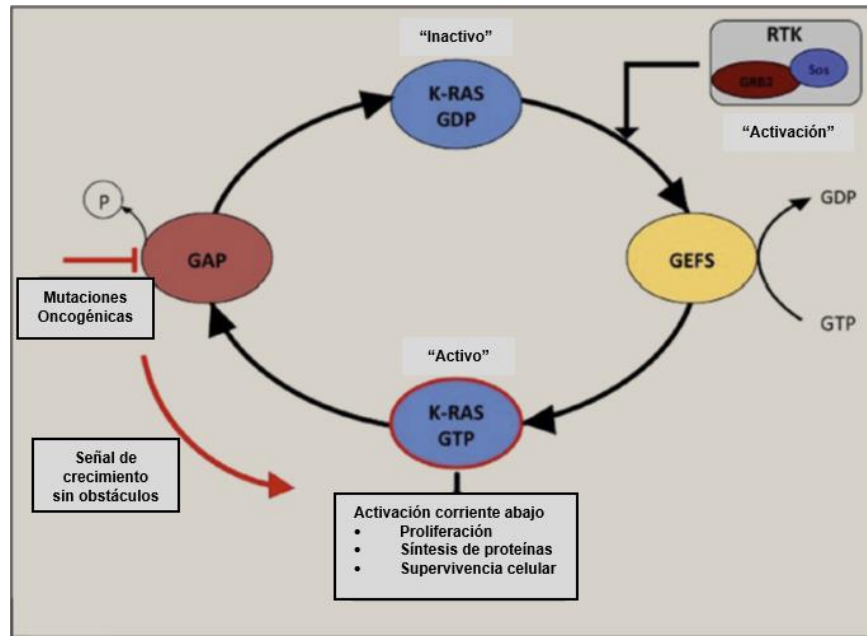


Figura 36. Siguiendo la activación del Receptor de TirosinKinasa (RTK), un complejo factor activado que comprende el Factor de crecimiento ligado a la proteína 2 (GRB2) y Sos ("Sons of sevenless", por sus siglas en inglés). La subsecuente unión de Sos a K-RAS-GDP resulta en el cambio de GDP a GTP. Esto incita a un segundo cambio, donde el K-RAS GTP se une a efectores corrientes abajo (RAF [Rapidly Accelerated Fibrosarcoma]; PIK3 [Phosphoinositide 3-Kinase], por ejemplo), resultando en una proliferación celular y prolongación de la supervivencia celular. En KRAS tipo wild type normales, esta señal está terminada por hidrólisis de GTP a GDP. Sin embargo; bajo la influencia de mutaciones oncogénicas, la actividad GTPasa de KRAS es defectuosa, previniendo la hidrólisis de GTP. Como consecuencia, hay una falla en la señalización de terminación (GEF=Factor de Intercambio de GTP; GAP=Proteínas activadoras de las GTPasas). (30)

CDKN2A:

En la progresión de una PanIN, la pérdida de CDKN2A sigue a la mutación de KRAS, liberando un obstáculo mayor en el crecimiento tumoral. El gen producto del Inhibidor de la Kinasa dependiente de Ciclina 2A (CDKN2A) es una potente molécula supresora tumoral que controla la etapa G1 – S del ciclo celular a través de la inhibición de las quinasas dependientes del ciclo (CDKs) que promueven la promoción del ciclo celular por vía de inhibición de la proteína del Retinoblastoma (Rb) por medio de fosforilación. Un marco de lectura alternativo dentro del locus de CDKN2A transcribe un segundo gen supresor tumoral (CDKN2B), que codifica para la proteína p19, también crítica en la progresión del ciclo celular. La proteína p19 regula el punto de control de la fase G1 del ciclo celular estabilizando la proteína p53 a través del bloqueo de su regulador negativo, MDM2 (Mouse double minute 2 homolog, por sus siglas en inglés). A su vez, este gen controla dos de las mayores vías de señalización de supresión tumoral, las vías del Rb y p53.

Una copia de CDKN2A está ausente en más del 90% de los ADP, muy similar a la frecuencia de la mutación KRAS. El alelo remanente se pierde en 50-70% de los casos. Lo que resulta en una fuerte asociación en que la pérdida de CDKN2A es un requerimiento esencial en la patogénesis del ADP.

El CDKN2A es también conocido por inducir senescencia celular bajo condiciones de estrés; pero se desconoce si existe otro rol para este gen más allá de la senescencia celular y progresión del ciclo celular. En neoplasias hematopoyéticas malignas, la pérdida de este gen está asociada a quimiorresistencia. Dado que la quimiorresistencia es un obstáculo implacable en la terapia de los ADP, el rol de CDKN2A en la quimiorresistencia corresponde a un área que valdría la pena explorar.

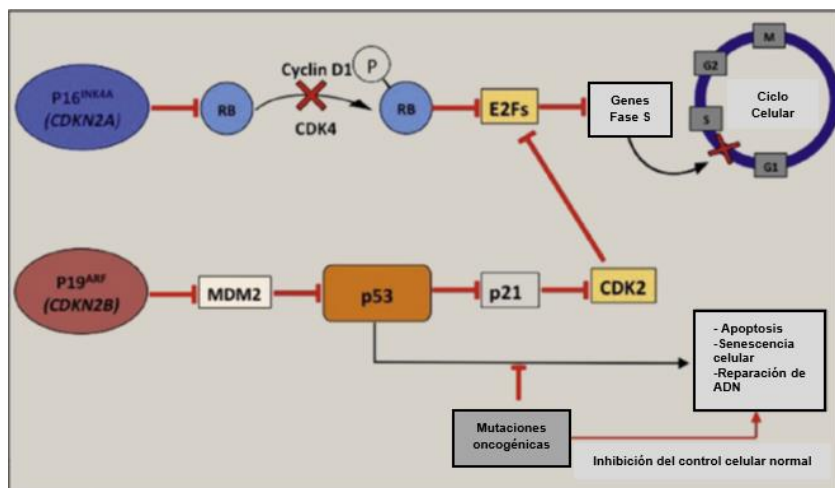


Figura 37. El gen producto de CDKN2A, es una molécula supresora tumoral que controla el punto de control de las fases G1 – S a través de la inhibición de las quinasas dependientes de ciclina D CDK4 y CDK6. Esto previene la fosforilación de la proteína del Retinoblastoma (Rb). La forma hipofosforilada de la RB aísla los factores de transcripción E2F, previniendo la activación del escuadrón de genes de la Fase S requeridos para la replicación del ADN. El locus de CDKN2A transcribe un segundo gen supresor tumoral (CDKN2B), que codifica para la proteína p19, que también es crítica en la progresión del ciclo celular. La proteína p19 regula el punto de control de la fase G1 del ciclo celular estabilizando la proteína p53 a través del bloqueo de su regulador negativo, MDM2. Subsecuentemente, el factor de transcripción de p53 regula un grupo extenso de genes que son comúnmente inducidos por estrés celular. Estos incluyen p21, el inhibidor de CDK2, los cuales actúan inhibiendo la fosforilación RB mediada por CDK2 durante la progresión a través de la fase G1 del ciclo celular. La activación de p53 lleva a la disrupción de unión del ADN al dominio de esta proteína y consecuentemente interfiere con el control de la función celular normal (apoptosis, senescencia celular y reparación del ADN, por ejemplo). (30)

TP53:

Otro supresor tumoral clave perdido de manera temprana en la patogénesis del ADP es el TP53. El producto del gen forma un factor de transcripción tetramérico conocido por regular un gran número de genes involucrados en una variedad de funciones celulares tales como el arresto del ciclo celular, apoptosis, senescencia celular, reparación del ADN, estabilidad genómica y otros procesos. Casi la mitad de las neoplasias en el ser humano albergan una mutación del TP53.

Mutaciones del TP53 comúnmente causan disrupción de la unión del ADN al dominio de esta proteína, lo que interfiere con la habilidad de regular funciones celulares normales. Se ha ido descubriendo evidencia de que muchas de las mutaciones más comunes del TP53 han ganado la función de un efecto oncogénico. Debido a que la proteína del TP53 opera como un tetrámero, un TP53 mutante puede consumir proteína tipo wild type provocando un efecto negativo dominante. Esta naturaleza dual es probable que contribuya al pobre pronóstico en general de todos los tipos de tumores con mutación del TP53.

Aproximadamente tres cuartos de los ADP poseen alguna mutación del TP53. La pérdida del TP53 es considerada una causa subyacente de aneuploidía en los ADP, debido a la incapacidad de las células con mutaciones del TP53 a responder apropiadamente a estímulos nocivos y reparar su ADN. La expresión sostenida de TP53 mutante demostró ser requerida para el mantenimiento de un fenotipo prometastático. El Factor de Crecimiento del Receptor Derivado de las Plaquetas Beta (Pdgfb β), ha mostrado jugar un rol crítico en las propiedades invasoras de los ADP. Bloqueando la vía de señalización de Pdgfb β in vivo mostró disminuir la formación de metástasis de ADP. Por el contrario, altos niveles de Pdgfb β correlacionan con un pronóstico más pobre en humanos con ADP.

SMAD4:

El gen SMAD4 (Miembro de la Familia SMAD 4), es un miembro crítico de la vía de señalización del Factor de Crecimiento Transformante β (TGF β). El complejo gen SMAD4 se transloca por completo al núcleo para activar la respuesta del TGF β . Y aunque el rol de la señalización del gen TGF β es complejo dentro de la progresión tumoral, el gen SMAD4 es un gen supresor tumoral bien establecido en neoplasias epiteliales. Aproximadamente la mitad de los ADP tienen el SMAD4 inactivado a través de una mutación o una deleción, lo cual ha correlacionado con una mayor carga metastásica en pacientes con ADP. Por medio de diferentes modelos se ha podido evidenciar que si bien una alteración heterocigota del SMAD4, ya sea por mutación o por deleción correlaciona con el aumento en la capacidad metastásica de los ADP, la pérdida de un segundo alelo incrementa aún más dicho atributo, además de aumentar la proliferación tumoral.

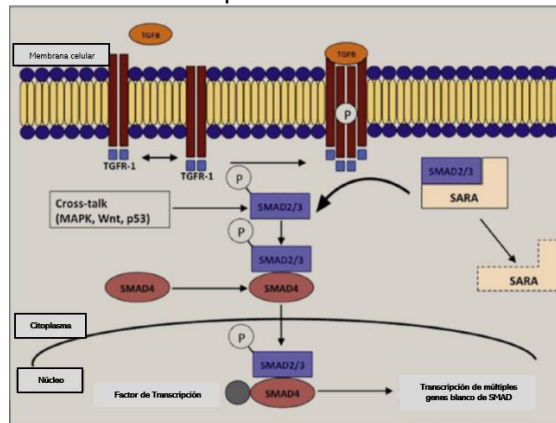


Figura 38. El gen SMAD4 es crítico de la vía de señalización del TGF β , la cual es activada cuando se une el ligando del TGF β al receptor tipo II del TGF β , lo que facilita el reclutamiento y fosforilación del receptor TGF β tipo I. Esto lleva a la subsecuente activación de los factores de transcripción SMAD (SMAD2/3) por medio fosforilación y desprendimiento citoplasmático del receptor de activación de la proteína de anclaje SMAD (SARA). Los complejos fosforilados de proteínas SMAD 2/3 con SMAD 4 son translocados hacia dentro del núcleo donde regulan la expresión de múltiples genes blanco de SMAD (30)

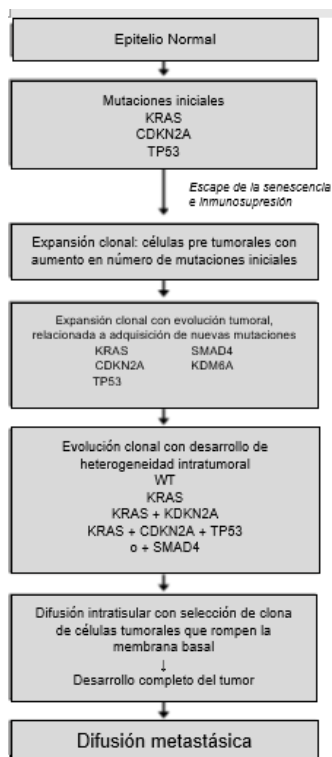


Figura 39. Etapas de la progresión tumoral del ADP. (32)

Nuevos conductores genéticos y vías de señalización

Jones y colaboradores realizaron un análisis genético global del ADP por medio de un estudio de 24 casos de ADP primario, donde además de los genes clásicos tales como KRAS, CDKN2A, TP53 y SMAD4, unas cuantas mutaciones recurrentes fueron identificadas. Se vio que la repartición de las mutaciones de los genes en el ADP recaían en 12 vías de señalización principales: 1- Respuesta al daño al ADN, 2- GTPasas pequeñas, 3- Invasión celular, 4- Adhesión celular, 5- Señalización del TGFβ, 6- Señalización del KRAS, 7- Señalización del JNK, 8- Señalización de integrinas, 9- Señalización del WNT, 10- Señalización del Gen “Erizo” (o “Hedgehog”), 11- Progresión del ciclo celular y, 12- Apoptosis. (30)

Estudios posteriores de decodificación del genoma, de mayor resolución y alcance, utilizando secuenciación de exomas, recapitularon estos hallazgos y agregaron alteraciones genéticas adicionales en los ADP (con una recurrencia menor del 5%), que involucran la regulación de la modificación de la cromatina (EPC1, ARID1A, ARID2), Daño al ADN (ATM), y otros genes en otras vías de señalización (ZIM2, MAP2K4, NALCN, SLC16A4 y MAGEA6). (30)

Introducción a los procesos mutacionales en el ADP. (30).

Es ampliamente aceptado que las mutaciones son la raíz a la mayoría de las neoplasias. Las mutaciones pueden precipitarse, ya sea por errores en la replicación del ADN o por daño al ADN debido a fuentes endógenas o exógenas.

Especies reactivas de oxígeno (ROS), enzimas editoras de ADN/ARN, ADN polimerasas, transposición retroviral, deaminación de citosina, errores mitóticos, son ejemplos de fuentes endógenas de

mutaciones. Rayos ultravioleta, radiación ionizante, nicotina del fumado de cigarrillos y otros químicos tales como la quimioterapia representan fuentes externas de mutaciones.

Agentes que causan mutaciones frecuentemente dejan detrás un trazo específico o una “firma” de su presencia en el ADN (Metabolitos de la nicotina inducen transversiones Guanina-Citosina > Tiamina-Adenina).

Procesos mutacionales por errores mitóticos pueden llegar a marcar el genoma de mayor manera, a nivel de su arquitectura física (como la cromotripsis, por ejemplo, donde partes de un cromosoma o cromosomas completos son simultáneamente rotos en decenas a cientos de fragmentos que subsecuentemente se vuelven a reunir de manera aleatoria). El resultado más común es que después de sufrir este tipo de errores se produce la apoptosis; sin embargo, en raras ocasiones, cuando las células sobreviven estos insultos extremos, el producto final puede ser altamente oncogénico.

La habilidad de poder estudiar el genoma neoplásico completo con secuenciación de ADN ha brindado una luz a otros procesos mutacionales causados por errores mitóticos, siendo de los más conocidos los ciclos de Rompimiento-Fusión-Puente (BFB, Breakage-Fusion-Bridge, por sus siglas en inglés) y poliploidización. Un ciclo de BFB está dividido en tres partes; en la primera, el rompimiento de una doble hebra deja descubierto un telómero al final de un cromosoma. Segundo, mientras la célula entra en la Fase S del ciclo celular, la replicación del ADN sintetiza una cromátide idéntica que también carece de telómero, dejando dos terminaciones de ADN expuestas entre cromátides hermanas, que eventualmente se fusionarán. Durante la anafase, un puente se forma entre las cromátides hermanas, mientras estas dos tratan de aislarse a sus respectivas células “hijas”. Tercero, el puente entre las cromátides fusionadas eventualmente se romperá sobre en alguna posición aleatoria, causando pérdidas y ganancias considerables de material genético que es distribuido de manera desigual a cada célula “hija”. Ciclos repetitivos de BFB son una causa común de amplificación de oncogenes en los tumores. La amplificación de Her2/Neu vistas en cáncer de mama son frecuentemente consecuencia de ciclos BFB.

Las neoplasias son frecuentemente aneuploides, y es bien conocido que la poliploidización ocasiona aneuploidía. La poliploidización es consecuencia de citoquinesis fallida que le permite a la célula reentrar a la Fase S sin tener que sufrir división celular. Como un tercio de las neoplasias en humanos son poliploides, es imperativo el comprender plenamente los mecanismos detrás de estos eventos.

Firma genética: ADP Familiar.

Aproximadamente 10% de los carcinomas pancreáticos tienen un componente hereditario. En general, casos esporádicos y familiares de ADP comparten las mismas mutaciones conductoras (KRAS, CDKN2A, TP53 y SMAD4), pero algunos de estos casos son causados por alteraciones genéticas heredadas de la línea germinal en genes que aumentan de manera significativa el riesgo de desarrollar una neoplasia pancreática. Estos genes incluyen BRCA1, BRCA2, PALB2, p16/CDKN2A, ATM, STK11, PRSS1 y los genes reparadores de discordancias del ADN (como MLH1 y MSH2). Son genes de baja prevalencia, pero alta penetrancia.

Estas alteraciones de la línea germinal son muy importantes de comprender por su riesgo significativo para estos pacientes, y por la posibilidad de poder estudiar estos pacientes para el desarrollo de protocolos de tamizaje para tumores pancreáticos y extrapancreáticos.

Tabla 9. Vista general de alteraciones genéticas de la línea germinal con riesgo bien definido para desarrollar neoplasias pancreáticas y genes que han sido asociados con ADP Familiar. (1)

Gen (Síndrome)	RR (Riesgo acumulativo [%] para 70 años de edad)
STK11/LKB1 (Síndrome de Peutz-Jeghers)	132

PRSS1/SPINK1 (Pancreatitis Hereditaria)	50-80
CDKN2A (FAMMM)	13-47
BRCA1/BRCA2 (HBOC)	3.5-10
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (Síndrome de Lynch)	8.6
CFTR (Fibrosis Quística)	5
FPG con CP	2-3
FPGs con CP	6
Posible rol en Carcinoma pancreático familiar: ATM, TET2, DNMT3A, POLN, POLQ, ASXL1, FANCG, BUB1B, ESCO2, FANCC, FANCM, MSH4, RAD54L	Desconocido

Firma genética: ADP Esporádico

Causadas por alteraciones genéticas de origen somático, que incluyen variaciones estructurales de considerable tamaño, tales como rearrreglos intracromosómicos, deleciones y amplificaciones, entre las alteraciones más comunes.

Mutaciones puntuales en el oncogén KRAS son vistas en casi todas las lesiones precursoras tempranas de carcinoma de páncreas, así como en los ADP. Mutaciones subsecuentes en las PanIN ocurren generalmente en genes supresores tumorales, como CDKN2A, TP53, SMAD4. Posteriores acúmulos de alteraciones genéticas y epigenéticas conllevan a estas lesiones precursoras a una progresión neoplásica que puede culminar en un adenocarcinoma pancreático invasor.

Por medio del estudio de la secuenciación del exoma han sido encontradas, pero en una frecuencia muy baja, considerándose “mini conductores”, se ha llegado a hipotetizar que estos tienen efectos promotores tumorales débiles; pero que, juntos pueden llegar a sustituir a un conductor mayor.

A pesar de la heterogeneidad genética del ADP, apuntar a tratar una o más de estas vías puede ser más efectivo que tratar una mutación específica. Por ejemplo, Waddell y colaboradores, describieron que 4 de 5 pacientes con control defectuoso de daño al ADN (vía BRCA1 y BRCA2), respondieron a un régimen de tratamiento con platino; de igual forma inhibidores de PARP han reportado ser efectivos en tumores con mutaciones BRCA. Actualmente se están conduciendo estudios dirigidos a tratar las mutaciones en KRAS y TP53. (1)

Tabla 10. Genes blanco en neoplasias pancreáticas (33)

Neoplasia Pancreática	Gen Blanco	Prevalencia	Función del gen alterado
ADP	<i>KRAS</i>	90%	Activación del ciclo celular (Vía MAPK y PIK3CA)
	<i>P16/CDKN2A</i>	95%	Inhibición de CDK4 y CDK6
	<i>TP53</i>	75%	Respuesta al estrés celular
	<i>SMAD4</i>	55%	Pérdida de supresión tumoral inducida por TGF- β
IPMN	<i>KRAS</i>	80%	Activación del ciclo celular (Vía MAPK y PIK3CA)
	<i>P16/CDKN2A</i>	Presentes solo en displasias de alto grado y carcinomas	Inhibición de CDK4 y CDK6
	<i>TP53</i>		Respuesta al estrés celular
	<i>SMAD4</i>		Pérdida de supresión tumoral inducida por TGF- β
	<i>GNAS</i>	60–65% IPMN variante Intestinal – 100% Pancreatobiliar – 71% Tipo Gástrico – 51%	Señalización de crecimiento incontrolada
<i>RNF43</i>	75%	Regulación de señalización Wnt	
MCN	<i>KRAS</i>	30% – 80% Incremento progresivo con el grado de displasia	Activación del ciclo celular

	<i>RNF43</i>	40%	Regulación de señalización Wnt
	<i>P16/CDK2NA, TP53, SMAD4</i>	Sólo en tumores de alto grado	
SPN	<i>CTNNB1</i>	95%	Activación de vía de señalización Wnt/ β -catenina
PanNET	<i>MEN1</i>	45%	
	<i>DAXX y ATRX</i>	45%	Remodelación de Cromatina
	<i>PIK3CA, PTEN y TSC2</i>	14%	Vía mTOR
	<i>VHL</i>	25%	Vía HIF-1 α
ACC	APC- β -catenina	25%	Señalización y adhesión celular
	<i>KRAS</i>	Rara	Activación del ciclo celular
	<i>TP53</i>	Rara	Respuesta al estrés celular
	Genes de vía de Anemia de Fanconi	45%	Mecanismos de reparación del ADN
	<i>CTNNB1</i>	5%	Señalización y adhesión celular
PB	APC- β -catenina	86%	Señalización y adhesión celular
	<i>CTNNB1</i>	55%	Señalización y adhesión celular

ADP: Adenocarcinoma Pancreático. IPMN: Neoplasia Mucinoso Papilar Intraductal. MCN: Neoplasia Quística Mucinoso. SPN: Neoplasia Sólida y Pseudopapilar. PanNET: Neoplasia Neuroendocrina Pancreática. ACC: Carcinoma de Células Acinares. PB: Pancreatoblastoma. (33)

Subtipos moleculares de ADP

El análisis global del genoma ha sido una herramienta muy útil para estudiar los subtipos moleculares de algunos tumores. Según Collision y colaboradores, tres subtipos moleculares de ADP han sido descritos, el Clásico, Quasimesenquimal (QM-PDA) y similar a exocrino.

El subtipo Clásico muestra una alta expresión de genes epiteliales asociados a la adhesión. El subtipo Quasimesenquimal está definido por la alta expresión de genes asociados al mesénquima; mientras que el subtipo similar al Exocrino mostró alta expresión de genes derivados de enzimas digestivas en las células tumorales.

Estudios más detallados encontraron que el subtipo Clásico es más dependiente de la vía de señalización del KRAS comparado con el tipo QM-PDA. Clínicamente, el tipo QM-PDA tiene el peor de los pronósticos de los tres subtipos.

El papel o influencia del estroma relacionado a los tumores no es explicado por la clasificación de Collision y colaboradores; por lo que, por medio de estudios posteriores, Moffit y colaboradores se refieren a este componente, describiendo su propia clasificación. Basado en la expresión de perfiles del tumor y estroma, fueron descritos cuatro subtipos: Dos subtipos tumor-específicos, denominados “Similar a Basal” y “Clásico”; y dos subtipos estromal-específicos, denominados “Normal” y “Activado”.

El ADP tipo “Similar a Basal” se asemeja a otros subtipos basales de otros tipos de tumores tales como el mamario o el de vejiga, evidenciado expresión de genes que codifican para lamininas y citoqueratinas. Por el contrario, el subtipo “Clásico” se caracteriza por una alta expresión de genes epiteliales asociados a la adhesión. Los tumores del subtipo “Similar a Basal” se relacionan más a los procesos metastásicos y tienen un peor pronóstico que los de subtipo “Clásico”.

Dentro de los de tipo estromal, el subtipo “Activado” expresa una variedad de genes asociados a la infiltración de macrófagos (Integrina ITGAM, CCL13, CCL18) y secretan proteínas asociadas a la progresión tumoral (SPARC, Miembros de la familia Wnt WNT2 y WNT5A, MMP9 y MMP11). El subtipo estromal “Normal” está caracterizado por la alta expresión de genes relacionados a células estrelladas pancreáticas (ACT A2, VIM, DES). Pacientes con subtipo estromal “Activado” tienen una supervivencia promedio peor que aquellos con el subtipo “Normal”.

Estudios cruzados con la clasificación de Collision y Moffit, revelaron que el subtipo “Similar al Exocrino” tenía una expresión indistinguible de muestras normales adyacentes, y que aquellos de tipo “QM-PDA” está compuesto por una mezcla de genes de ambos subtipos de tumores, “similares a basal” y estromales. Que exista una distinción histológica de estos subtipos moleculares es algo

todavía desconocido. Si dicha correlación existiera, beneficiaría enormemente a la patología convencional a la hora de hacer el diagnóstico.

Tabla 11. Subtipos moleculares de carcinoma pancreático (30)

Collision et al	
Subtipo	Genes
Clásico	Alta expresión de genes epiteliales asociados a la adhesión (dependientes de señalización vía KRAS)
QM-PDA	Alta expresión de genes asociados al mesénquima
Similar a Exocrino	Alta expresión de genes derivados de enzimas digestivas en células tumorales (ELA3A, CFTR)
Moffit et al	
Subtipo	Genes
Similar a Basal	Alta expresión de genes que codifican para lamininas y citoqueratinas
Clásico	Alta expresión de genes epiteliales asociados a la adhesión
Estromal Activado	Alta expresión de genes asociados a la infiltración de macrófagos
Estromal Normal	Alta expresión de genes asociados con las células estrelladas pancreáticas

Progresión metastásica en los ADP

Los ADP son conocidos por su capacidad de diseminarse rápidamente y metastatizar. Metástasis es una serie compleja de eventos que facilitan la salida, diseminación y crecimiento de células de un tumor primario fuera de su sitio de origen. El primero de los eventos es denominado intravasación, que requiere que las células tumorales rompan la membrana basal y penetren la vasculatura tumoral. Posteriormente, por medio de un mecanismo referido como extravasación las células tumorales deben salir al torrente sanguíneo y entrar al parénquima de un órgano secundario. El paso final es la colonización, donde las células tumorales foráneas se deben aclimatar al microambiente del sitio secundario donde hayan llegado, y responder apropiadamente para sobrevivir y crecer. Se cree que solo unas células sobreviven este proceso. Evidencia experimental sugiere que solo 0.02% de las células tumorales circulantes son capaces de colonizar sitios secundarios, dado que la supervivencia en sitios secundarios requiere adaptación genética y epigenética al nuevo microambiente que pudieran o no facilitar el crecimiento celular. Este periodo de adaptación que, es definido por el tiempo necesario para que las células que componen la siembra tumoral superen estas nuevas barreras, es conocido como "latencia metastásica".

En los ADP, hay una divergencia genética mínima entre el tumor primario y la lesión metastásica lo que indica que la mayoría de las alteraciones genéticas ocurren durante la evolución del tumor primario. Esto implicaría que las características pro metastásicas, al menos a nivel genético, ya existían en las células del tumor primario. De acuerdo con un estudio realizado por Haeno y colaboradores, los tumores mayores de 1 cm de diámetro tienen un 28% de probabilidad de albergar metástasis a distancia al momento del diagnóstico. Este porcentaje aumentó de 73% a 94%, si el diámetro del tumor primario era de 2 cm o 3 cm, respectivamente.

Yachida y colaboradores, investigaron el tiempo de progresión tumoral metastásica en los ADP, y de acuerdo con sus datos, toma aproximadamente 12 años para que las células tumorales de la lesión primaria puedan tener capacidad invasiva y requieren 7 años adicionales para sembrar clonas metastásicas. Posterior a esto, se requieren tres años más para que estas clonas metastásicas crezcan y causen morbilidad clínica. Lo que podría implicar una amplia ventaja de tamizaje donde la resección quirúrgica puede ser potencialmente curativa. **(30)**

Oncogenes

Los oncogenes en los que se ha demostrado que se encuentran activados en los adenocarcinomas ductales de páncreas incluyen el KRAS en el cromosoma 12p, el cual se encuentra activado por mutaciones puntuales en más del 90% de estos carcinomas, mutaciones ocasionales o amplificación de varios genes estimuladores de crecimiento, y sobreexpresión de ERBB2 en el cromosoma 17q en 70% de los carcinomas pancreáticos. Mutaciones del KRAS2 han sido detectadas en heces, jugo pancreático, citologías y/o muestras sanguíneas de pacientes con adenocarcinoma ductal demostrado, pero el valor diagnóstico de estas mutaciones en la práctica clínica diaria es aún incierto.

Reparación de discordancias del ADN

La inestabilidad microsatelital ha sido identificada en 4% de los carcinomas pancreáticos; estos carcinomas están también caracterizados por KRAS tipo wild-type, frecuentes mutaciones del gen BRAF y una apariencia histológica “medular” distintiva.

ROL DEL ESTROMA Y EL MICROAMBIENTE TUMORAL

Tanto el microambiente tumoral como el estroma tumoral juegan un rol importante en la patogénesis del ADP y en el fracaso de las intervenciones terapéuticas. Los ADP no solo están compuestos por células tumorales; sino también por otras poblaciones celulares, tales como fibroblastos, células del sistema inmune y células endoteliales. Evidencia emergente sugiere que las interacciones tumor-estroma juegan un papel muy importante en la tumorigénesis, tanto en ubicaciones primarias como secundarias. Las células tumorales remodelan el estroma circundante durante el curso de la progresión neoplásica y desarrollan una relación recíproca con el estroma adyacente para promover de manera cooperativa su propio crecimiento. (35)

El estroma tumoral

El ADP está caracterizado por una prominente reacción estromal/desmoplásica. Debido a que los tratamientos que se han enfocado únicamente a las células neoplásicas pancreáticas han fallado en mejorar de manera significativa el pronóstico de estos pacientes; por lo que, los esfuerzos están ahora teniendo como objeto de estudio el entender la fisiopatología de la reacción estromal y su rol en la progresión tumoral.

En este aspecto, se ha descrito la importancia de las células estrelladas pancreáticas, que producen el colágeno del estroma de los ADP y que interactúan íntimamente con las células neoplásicas, facilitando el crecimiento tumoral local y las metástasis a la distancia.

Las células estrelladas pancreáticas son células residentes del páncreas y comprenden 4-7% del total de células del parénquima pancreático.

Hay evidencia que apunta que también median la angiogénesis, la evasión del sistema inmune y la bien conocida resistencia de los ADP a la quimio y radioterapia. El ácido hialurónico es conocido por unirse al receptor CD44 e influenciar la angiogénesis, la transición epitelial-mesenquimal y la quimiorresistencia, posiblemente a través de la vía de la regulación del receptor de la Tirosin Kinasa

y GTPasas. El Colágeno tipo I promueve la adhesión celular, proliferación y migración de las células pancreáticas neoplásicas por medio de la vía de la Integrina $\alpha 2\beta 1$. Colágeno, laminina y fibronectina, también se han visto asociados a un aumento en la quimiorresistencia de células pancreáticas tumorales in vitro.

Pacientes con más de 5 años de historia de padecer pancreatitis crónica tienen un riesgo 14 veces mayor para desarrollar ADP, comparados con la población general. 40% de las pancreatitis hereditarias (una forma de pancreatitis crónica) tienen tendencia a desarrollar también ADP, por mecanismos que aún no están por completo esclarecidos.

Durante procesos de injuria pancreática, las células estrelladas son activadas por factores como el etanol y sus metabolitos, endotoxinas bacterianas, estrés oxidativo, citoquinas y factores de crecimiento; pierden sus vesículas con Vitamina A, y asumen un fenotipo miofibroblástico y expresan Actina de Músculo Liso α y sintetizan una cantidad excesiva de proteínas de matriz extracelular que conllevan a fibrosis. Al mismo tiempo, las células pancreáticas tumorales han mostrado incrementar la migración de las células estrelladas.

Se ha reportado que un ratio alto de AML α /Colágeno en tumores correlacionan con un pronóstico pobre.

Bachem y colaboradores, mostró que en ratones inoculados con ambos tipos de células (pancreáticas tumorales y estrelladas) exhibían tumores de mayores dimensiones que en aquellos en los que sólo se inocularon células tumorales. La incidencia de metástasis también se mostró más frecuentemente en los casos en los que ambos tipos de células se encontraban presentes.

Células inmunes, evasión del sistema inmune y células estrelladas en el carcinoma pancreático

Es conocido que el tejido pancreático tumoral es infiltrado por células del sistema inmune, tales como Linfocitos T, Linfocitos B, Células NK, neutrófilos y macrófagos. Niveles elevados de infiltración de Linfocitos T CD8+ están relacionados a una mejor supervivencia, mientras que la infiltración por neutrófilos y macrófagos presentan menor supervivencia. Ene-Obong y colaboradores sugieren que las células estrelladas activadas reducen la migración de células T CD8+ hacia las células tumorales en casos de ADP. **(36)**

Además de las alteraciones genéticas, el microambiente tumoral y los cambios en la regulación epigenética juegan un rol importante en la promoción o supresión del crecimiento de los ADP y que el perfil de expresión estromal ha mostrado tener significancia pronóstica. También, por sobreexpresión de ácido hialurónico y colágenos, la matriz extracelular puede causar alta presión del fluido intersticial, causando compresión de los vasos sanguíneos, y por tanto dificultando el proceso pasivo de transporte de agentes quimioterapéuticos; por lo que se cree que hacer blanco de terapia a estos factores estromales pueda ayudar a mejorar la respuesta terapéutica.

Los ADP y su microambiente están caracterizados por poblaciones celulares inmunes distintas a lo largo de su camino hacia la tumorigénesis, generando un ambiente inmunosupresor que encubre a las células tumorales y haciéndolas resistentes a las terapias inmunes. **(1)**

El microambiente tumoral

El microambiente inducido por la interacción de las células pancreáticas tumorales y las células estromales es de vital importancia para la progresión tumoral en el cáncer de páncreas, y se ha visto implicada en la falla de la quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia. Los componentes del

microambiente del ADP que contribuyen a la desmoplasia e inmunosupresión están asociados con un pobre pronóstico; además, dichos componentes pueden también contribuir con la estimulación de la angiogénesis/linfangiogénesis, con la transición epitelial-mesenquimal, invasión/migración y formación de nidos premetastásicos.

El microambiente de los tumores de páncreas está compuesto por las células neoplásicas, las células estromales y los componentes extracelulares. Dentro de las células estromales se encuentran las células pancreáticas estrelladas (PSC), las células reguladoras T (Tregs), las células supresoras derivadas de las células mieloides (MDSC) y los macrófagos asociados a tumores (TAM). Estas células junto con las células tumorales pueden secretar componentes extracelulares, tales como la matriz extracelular, matriz de metaloproteinasas, factores de crecimiento, factor de crecimiento transformante β (TGF β) para mantener el microambiente.

Hay dos características principales con respecto al microambiente del ADP: la desmoplasia densa y la marcada inmunosupresión. Estas dos características pueden facilitar la proliferación de las células tumorales pancreáticas, la evasión de la vigilancia del sistema inmune por medio de la evasión directa de la inmunidad antitumoral o de la inducción de proliferación celular inmunosupresiva y metástasis.

Características del microambiente en el carcinoma pancreático

Desmoplasia

Corresponde a la fibrosis extensa en el sitio del tumor primario, muy presente en los ADP. La expresión clínica de la desmoplasia es la sobreexpresión de la matriz extracelular y la extensiva transformación de células fibroblásticas a un fenotipo miofibroblásticas. Se asocia con un pobre pronóstico al promover la progresión tumoral y la resistencia a la quimioterapia.

La desmoplasia puede establecer un microambiente hipóxico al aumentar las funciones de factores antiangiogénicos (angiostatina, endostatina, etc). La hipoxia, en el ámbito de un ADP, es causada por una vasculatura insuficiente, que es determinante en dictar la agresividad de una neoplasia maligna pancreática, incluyendo la reprogramación metabólica, inhibición de la apoptosis, proliferación sostenida, resistencia terapéutica, invasión y metástasis.

Inmunosupresión

La relación entre la inmunidad antitumoral y la progresión del cáncer pancreático ha sido un tema de estudio. El sistema inmune, durante el cáncer de páncreas puede no solo suprimir el desarrollo o progresión tumoral al destruir células con mutaciones y prevenir que se conviertan en células tumorales; pero al mismo tiempo son capaces de favorecer la progresión tumoral al establecer condiciones favorables para la inmunosupresión y metástasis.

La población de linfocitos intratumorales (TIL) ha mostrado que clínicamente, altas proporciones de CD4+, CD8+ y Células dendríticas en los TILs pueden mejorar el pronóstico de los pacientes con ADP. De estas células, los linfocitos CD8+ juegan un rol esencial al eliminar las células tumorales. Normalmente las células presentadoras de antígenos, como los macrófagos y células dendríticas, procesan los antígenos tumorales y los presentan al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) I, las cuales activan células CD8+ para que eliminen células tumorales por medio de granzima, perforina, y por la vía de apoptosis Fas/FasL.

Se ha visto que los ADP disminuyen la expresión del MHC I, previniendo la activación de CD8+, y por ende evadiendo la respuesta inmune. Además, la expresión de Fas es regulada a la baja, por lo que ocasiona que haya células tumorales resistentes a la apoptosis mediada por esta vía, no así con los CD8+ los cuales si pueden sufrir apoptosis por la vía de Fas y el carcinoma pancreático puede inducir apoptosis de las células T CD8+ por medio de interacción Fas/FasL.

Citoquinas inmunosupresoras como la Interleucina (IL) -10 y TGF β son también secretadas en presencia de un carcinoma pancreático, lo que favorece a la fibrosis, formación de un fenotipo inmunosupresor y reclutamiento de células involucradas en la evasión del sistema inmune, superando la respuesta antitumoral.

Agregado a esto, la alta expresión de Indoleamina 2,3-Dioxigenasa (IDO) en las neoplasias pancreáticas malignas tiene un efecto anérgico en las células antitumorales T, lo que puede mediar una disfunción de las células Natural Killer (NK).

Finalmente, las células neoplásicas pancreáticas expresan la Proteína Asociada a Linfocito T Citotóxico 4 (CTLA-4) y el ligando para la Proteína de Muerte Celular Programada 1 (PD-1, PD-L1), los cuales son activados por la vía EGFR/MAPK de las células mieloides, inhibiendo la función de las células T. Actualmente, las CTLA-4 y PD-1/PD-L1 han sido establecidos como blancos terapéuticos, dado lo mencionado anteriormente.

Interacción de las neoplasias pancreáticas malignas con las células estromales del microambiente

El microambiente de los ADP está caracterizado por una reacción desmoplásica densa y una intensa inmunosupresión con abundantes elementos celulares, principalmente involucrando a las células neoplásicas, Tregs, PSCs, MDSCs y TAMs. Estas células pueden promover el crecimiento de las células tumorales pancreáticas, proliferación y mantenimiento de la pluripotencialidad. En los ADP, las células neoplásicas pancreáticas constituyen el 10-30% del componente tumoral, mientras que el estroma denso corresponde a aproximadamente 80% de la masa tumoral, en la mayoría de los casos. De esta manera, las células que mantengan el microambiente en los casos de ADP, tienen un papel crucial en facilitar los procesos de desmoplasia, inmunosupresión y progresión del mismo ADP.

Células Estrelladas Pancreáticas (PSCs)

Consideradas células similares a miofibroblastos, localizadas en las regiones exocrinas del páncreas, y comparten similitudes con las células estrelladas hepáticas. Las PSCs quiescentes almacenan Vitamina A y producen una matriz de metaloproteinas (MMPs) tales como MMP-2, MMP-9 y MMP-13. Las PSCs activadas son aquellas que han perdido su contenido lipídico citoplasmático y que realizan regulación al alza de las metaloproteinasas y proteínas de la matriz extracelular, además de adquirir capacidad proliferativa. Además, las PSCs activadas juegan un rol vital dentro del microambiente al secretar moléculas tales como TGF β , IL-6, Factor derivado de células estromales-1 (SDF-1), Factor de Crecimiento Hepatocitario (HGF) y Galectina-1, que promueven la progresión tumoral.

Con respecto a la desmoplasia, las PSCs son las mayores contributorias, pudiendo inducirla por diferentes vías de señalización, tales como la IL-6, Sonic the Hedgehog (SHH) paracrino, por vía del Receptor de la Vitamina D (VDR) y la vía CXCL12/CXCR4.

La relación entre la inmunosupresión y las PSCs ha sido demostrada. El Ligando de la Quimiocina CXCL12 (CXCL12) secretado por las PSCs tiene la habilidad de reducir la migración de las células T

CD8+ hacia el estroma peritumoral pancreático. Por su parte, la Galectina-1 promueve inmunosupresión en los ADP.

Es por estas razones que la inhibición de las PSCs son un blanco potencial de una terapia dirigida. La relación entre la inmunosupresión y las PSCs ha sido estudiada. El Ligando de la Quimioquina CXCL12 (CXCL12) secretado por las PSCs, tiene la habilidad de reducir la migración de las células T CD8+ hacia el estroma peritumoral de los ADP. Además, la diferenciación de monocitos en sangre periférica a MDSCs puede ser inducida por las PSCs por medio de la vía del Transductor de Señal de la IL-6 y el Activador de la Transcripción 3 (STAT3) para suprimir la proliferación de células T. Aunque los estudios entre las PSCs y la evasión del sistema inmune aún están en estadios tempranos, las PSCs tienen potencial como blanco de terapias dirigidas en los casos de ADP.

Reguladores de Células T (Tregs)

Los Tregs CD4+ y CD25+, también conocidos como Supresores de Células T, son un subtipo de células T que mantienen una tolerancia a autoantígenos y previenen cuadros autoinmunes al suprimir o regular la inducción y proliferación de células efectoras T. Éstas son reclutadas por las células tumorales pancreáticas hacia el microambiente tumoral y juegan un rol muy importante en la inmunosupresión durante la progresión tumoral. En ADP, proporciones elevadas de Tregs en los TILs están asociados con progresión y un pobre pronóstico.

Los Tregs pueden suprimir la inmunidad a través de una variedad de vías. Secretan citoquinas y moléculas supresoras, tales como la IL-10 y el TGFβ, que inhiben las funciones efectoras de células efectoras T. Los Tregs también inducen citólisis de las células T por medio de la Granzima B, vía TRAIL y Galectina-1. Los Tregs, pueden promover neoplasias pancreáticas por vía de TRAIL.

Células Supresoras Derivadas de las Células Mieloides (MDSCs, por sus siglas en inglés)

Las MDSCs se definen como una población heterogénea de células mieloides inmaduras en el bazo y en el tumor primario, juegan un rol crítico en la inmunosupresión de los carcinomas pancreáticos. Los marcadores de los MDSCs son CD11b+, CD33+, HLA-DR-. Pacientes con ADP tienen mayores niveles de citoquinas MDSCs y pro-MDSCs en sangre periférica, lo que podría considerarse un marcador predictivo de fallo quimioterapéutico en pacientes con ADP. Los ADP consistentemente inducen la proliferación y movilidad de MDSCs de la médula ósea al microambiente tumoral vía citoquinas, especialmente el Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas y de Macrófagos (GM-CSF), el cual es producido por células pancreáticas tumorales. El GM-CSF también está asociado con la diferenciación de células progenitoras mieloides a MDSCs y al reclutamiento de MDSC hacia el microambiente pancreático tumoral.

La regulación del GM-CSF está influenciada por el gen conductor KRAS, el cual se encuentra mutado en 90% de los ADP.

Una vez que las MDSCs entran al microambiente tumoral pancreático, pueden suprimir las funciones de las células efectoras T por medio de numerosas vías. Por ejemplo, pueden liberar especies reactivas de oxígeno, causando estrés oxidativo sobre las células T.

Macrófagos Asociados a los Tumores (TAMs, por sus siglas en inglés)

Los macrófagos asociados a los tumores (TAMs), son células fagocíticas que forman parte de la respuesta innata del sistema inmune. Participan también durante en los procesos de desmoplasia e inmunosupresión durante la progresión del cáncer pancreático. Los macrófagos consisten en una población heterogénea de células con diferentes funciones y características fenotípicas.

De acuerdo con el mecanismo de activación, los macrófagos pueden ser clasificados en M1 o M2. La citometría de flujo ha demostrado que factores derivados de las células tumorales estimulan la diferenciación de los macrófagos con una polarización fenotípica de macrófagos similares a los M1 y M2. La importancia de esta distinción es que los TAMs de fenotipo similar a los M2 tiene un efecto inmunosupresor; y en general, la supervivencia es más corta en pacientes con ADP con una alta densidad de macrófagos similares a los M2.

Una acción inmunosupresora de los TAMs es la secreción de citoquinas inmunosupresoras como quimioquinas y enzimas, tales como TGF β , IL-10, CCL17 y CCL22; y de una manera similar a las MDSCs, los TAMs pueden interferir en el metabolismo de las células efectoras T. Los TAMs también pueden inducir apoptosis de las células T al expresar PD-L1 en su superficie, lo cual es similar a las células pancreáticas tumorales y a las MDSCs.

Los TAM contribuyen a la desmoplasia al sinergizar con las PSCs. Cultivos in vitro de macrófagos y PSCs han demostrado que la interacción de estas poblaciones celulares es un componente pivote de la desmoplasia en los ADP. Otros estudios han evidenciado que los TAM pueden regular las funciones de las PSCs. Por ejemplo, los TAMs pueden estimular la proliferación de PSCs y la secreción de ECM por vía de la TGF β y PDGF, respectivamente.

En general, las funciones de las TAMs parecen ser diversas, dado que participan en varios pasos de la progresión tumoral en los ADP.

Células Madre del Cáncer Pancreático (CSCs)

Son un pequeño subgrupo de células pancreáticas tumorales que se pueden regenerar y pueden generar linajes heterogéneos de células neoplásicas dentro del mismo tumor. Ellas son fundamentalmente la fuerza conductora del proceso de iniciación y progresión tumoral en los ADP. Estudios recientes han demostrado que las CSCs pueden modelar el microambiente tumoral a favor del mantenimiento de su pluripotencialidad, incluyendo auto renovación, potencial metastásico y tumorigénico.

Las vías de señalización principales en estos procesos son las de Wnt/ β -Catenina, Hedgehog, notch, NF- κ B, PI3K/Akt y PTEN; todas ellas son vías que se encuentran alteradas en ADP. En adición a las CSCs, las células estromales pueden mantener a la población de CSCs pancreáticas por vías de señalización paracrina; mientras que las TAMs pueden también secretar factores que mantienen las funciones de las CSCs. Un estudio evidenció la correlación positiva entre la expresión de CD44/CD133 y CD204 (un marcador de TAMs), y que la alta expresión de estos tres marcadores está asociada con una supervivencia más corta, así como un período libre de enfermedad menor.

La participación del microambiente en las metástasis de las neoplasias pancreáticas

Las metástasis son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con neoplasias malignas del páncreas; y la vía principal de metástasis son la invasión local y la diseminación linfática. Actualmente, la mayoría de los pacientes con ADP, presentan enfermedad avanzada a la hora del diagnóstico, la cual es irresecable debido al involucramiento vascular o a la metástasis diseminada.

La mayoría de los pacientes fallecerán con metástasis al hígado, pulmones y/o peritoneo; los sitios más comunes de metástasis a distancia en los ADP.

Los pasos de una metástasis exitosa incluyen angiogénesis/linfangiogénesis, Transición Epitelial-Mesenquimal (EMT), invasión a los tejidos adyacentes, migración, formación de un nido premetastásico y crecimiento en el sitio de la metástasis. Las células tumorales son atacadas y reducidas en número por células que forman parte de la inmunidad antitumoral, especialmente linfocitos T CD8+ y células NK en cada paso de la metástasis. Desafortunadamente, las células tumorales pancreáticas pueden superar la inmunidad antitumoral y causar metástasis a distancia debido a las células inmunosupresoras reclutadas y a sus interacciones.

Angiogénesis

Las células tumorales pancreáticas y otras células inmunosupresoras reclutadas dentro del microambiente tumoral, tales como las TAMs y las MDSCs, inducen la angiogénesis para el abastecimiento de sangre al tumor y metástasis al secretar múltiples factores pro angiogénicos, citoquinas y factores de crecimiento. Entre estas moléculas, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) juega un rol central en la angiogénesis del cáncer pancreático, y la secreción de VEGF es regulada por varias vías de señalización. Para las células pancreáticas tumorales, el STAT3 está constitutivamente expresado en las células pancreáticas tumorales, lo cual activa la expresión de VEGF para la angiogénesis. La Mucina 1 (MUC1) en las células pancreáticas tumorales pueden inducir hipoxia, lo cual propicia la expresión de VEGF y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) lo cual contribuye a la formación tubular de células endoteliales. Los TAMs también se encuentran envueltos en la angiogénesis por medio de la secreción de VEGF.

Linfangiogénesis y metástasis linfática

Similar a la angiogénesis en muchos aspectos, la linfangiogénesis asociada a neoplasia, es un paso clave en la progresión tumoral pancreática. El crecimiento de nuevos vasos linfáticos puede ocurrir por muchos factores derivados de las células tumorales pancreáticas y otros tipos de células como los TAMs similares a M2. Pruebas clínicas han demostrado que una alta densidad de vasos linfáticos en un ADP correlaciona con el estadio de diferenciación tumoral, aumento en las metástasis a ganglios linfáticos y disminución general de la supervivencia.

Los componentes moleculares involucrados en la linfangiogénesis se asemejan a aquellos de la angiogénesis, siendo reflejada la importancia de factores como el VEGF, su aumento, al igual que la densidad de la presencia de vasos linfáticos, la alta expresión de VEGF correlaciona con un aumento en la invasión de vasos y ganglios linfáticos y disminución de la supervivencia.

Transición Epitelial Mesenquimal

La transición epitelial mesenquimal (EMT, por sus siglas en inglés) es un proceso por el cual las células tumorales pierden su adhesión entre sí mismas y atraviesan la membrana basal, para invadir tejidos adyacentes al principio del proceso metastásico.

El estatus de la EMT está asociado a la invasión de la vena porta y metástasis a ganglios linfáticos. Estudios han visto que la inflamación aumenta la EMT, capacidad de invasión y diseminación de

células pancreáticas epiteliales, convirtiéndose en células epiteliales circulantes, mientras mantienen su fenotipo, lo cual es cierto para las PanINs y las IPMNs.

Elementos celulares en el microambiente tumoral, como TAMs y PSCs, pueden fungir como el enlace entre el proceso inflamatorio, lesiones premalignas y cáncer, facilitando la transición epitelial mesenquimal. Por ejemplo, los TAMs similares a M2 pueden aumentar la actividad de las metaloproteinasas (MMP2 y MMP9) en las células pancreáticas tumorales y disminuyendo la E-Cadherina.

Además de las TAMs y PSCs, la relación entre las células madre del cáncer pancreático (CSCs) y la EMT puede promover la metástasis debido a las características moleculares similares, resistencia al tratamiento y capacidad de invasión. La relación exacta entre estos elementos aún se encuentra bajo estudio.

Invasión y migración

La invasión y migración de células tumorales pancreáticas son importantes en el proceso de metástasis tumoral, especialmente la diseminación hematológica. Una vez que las células tumorales han invadido los capilares en el tejido tumoral, pueden entrar a las venas portales y causar metástasis a distancia a ubicaciones tales como hígado y pulmones.

El microambiente tumoral pancreático puede facilitar este hecho. Por ejemplo, los TAMs promueven la invasión al secretar proteínas de la matriz y proteasas que alteran la composición de la matriz extracelular (ECM, por sus siglas en inglés). Los fibroblastos asociados al cáncer (CAFs) expresan niveles elevados de Paladina, una proteína asociada a la actina, la cual promueve la invasión de células neoplásicas al remodelar la ECM por medio de la regulación de la actividad de la GTPasa Cdc42. Por otra parte, las PSCs CD10+, han demostrado en estudios in vitro, que pueden promover la invasión de las células pancreáticas tumorales de la línea SUIT-2 en un modelo de cotransplante murino.

La hipoxia es otro gran actor en la progresión tumoral, al inducir el HIF1 a activar numerosos genes involucrados en el proceso de invasión y metástasis, tales como el NK- κ B, MMP-2, QSOX1, CX3CR1, Lisil Oxidasa (LOX). Especímenes clínicos han mostrado que Sonic Hedgehog inducido por hipoxia por una vía de mecanismo independiente de ligando, es sobre expresado en las células tumorales pancreáticas y activa las PSCs para que secreten altos niveles de moléculas asociadas a la invasión perineural en los carcinomas pancreáticos. La Periostina, la cual es una proteína secretoria de 90-kD, que fue originalmente identificada como un factor específico osteoblástico, es regulado de manera aberrante por las PSCs. Niveles anormalmente altos de periostina pueden promover el crecimiento tumoral, resistencia a la falta de nutrientes e invasión de las células pancreáticas.

Nidos pre metastásicos

La introducción de células tumorales circulantes (CTCs), es considerado como la “semilla” de la metástasis, hacia un órgano secundario o distante, y el crecimiento en sitios metastásicos se encuentra afectado por el microambiente local encontrado por las CTCs. Los tumores primarios pueden preparar el que será el microambiente tumoral en los sitios metastásicos. Componentes moleculares y celulares que contienen exosomas (ARN que no codifica), factores secretados por la propia neoplasia, el estroma, las células derivadas de la médula ósea, pueden alterar el nido pre metastásico en preparación para la colonización del cáncer pancreático.

El nido pre metastásico no solo promueve directamente la progresión tumoral, si no también induce la latencia tumoral en sitios metastásicos, causando recurrencias a futuro.

El hígado es el principal órgano afectado por las metástasis a distancia de los ADP, y factores derivados del microambiente del tumor pancreático primario pueden inducir fibrosis en el parénquima hepático para formar un nido pre metastásico, ayudado por las células hepáticas estrelladas, que son similares a las células pancreáticas estrelladas (PSCs).

Grunwald y colaboradores han encontrado que el tejido pancreático de pacientes con pancreatitis crónica, PanIN y ADP expresan niveles elevados de un inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1 (TIMP1) comparados con el páncreas normal. Observaron que niveles elevados de TIMP1 pueden incrementar la susceptibilidad del hígado a la colonización por células pancreáticas tumorales.

Adicionalmente, estudios con respecto a la mutación del gen p53 en los ADP, se ha visto relacionada con las metástasis a nódulos linfáticos y a la regulación de la vía de señalización del receptor β del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF β), las cuales estimulan la invasión de células pancreáticas neoplásicas in vitro y la formación de metástasis in vitro. Además, se ha visto que la expresión de PDGF β correlaciona también con un pobre período de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con ADP. Subsecuentemente, se observó que la mutación del gen p53 junto con TGF β en las células pancreáticas neoplásicas pueden aumentar su capacidad de invasión de la vena portal y de los sinusoides hepáticos al secretar mediadores pro metastásicos, como el Col6A1 y Lcn2.

Costa-Silva y colaboradores realizaron un estudio donde demostraron que los exosomas de un tumor pancreático primario pueden ser captados por las células de Kupffer, regulando la secreción de TGF β y producción de fibronectina por las células estrelladas hepáticas para formar un microambiente fibrótico en el hígado, el cual puede reclutar macrófagos, por vía de migración de macrófagos secundaria a la inmunosupresión. Asociado a esto, los TAMs pueden secretar granulina, la cual activa la diferenciación de las células estrelladas hepáticas hacia miofibroblastos, los cuales ayudan a crear un microambiente fibrótico en el hígado que facilita el crecimiento metastásico del ADP.

Esta misma investigación hipotetiza la posibilidad de utilizar a los exosomas como un marcador tumoral.

La inactividad tumoral en sitios metastásicos es responsable por el establecimiento de lesiones metastásicas e influenciado por el nicho pre metastásico. En el ADP, la regulación a la baja de KRAS y c-Myc pueden ser marcadores de inactividad en las células pancreáticas tumorales. Por ejemplo, la rápida recurrencia de un ADP y presencia de una lesión metastásica seguido de una reactivación de KRAS apoya la existencia de células tumorales inactivas en modelos animales. **(37)**

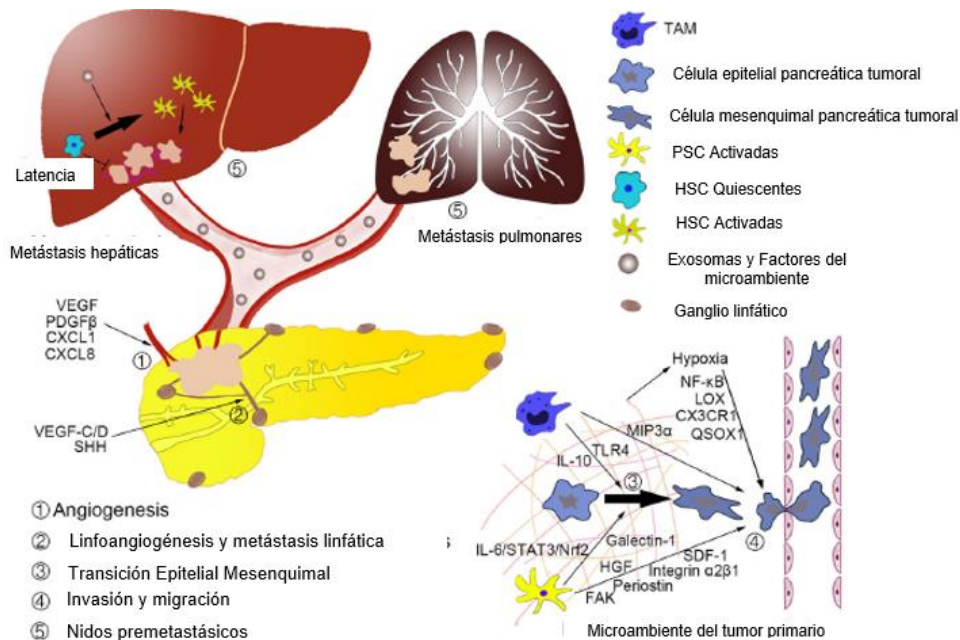


Figura 40. El microambiente tumoral pancreático influye en cada paso de la metástasis por múltiples vías. (1) El microambiente tumoral pancreático puede estimular la angiogénesis por medio de citoquinas que favorecen la supervivencia y proliferación de las células tumorales. (2) Las moléculas del microambiente tumoral primario pueden inducir a la linfoangiogénesis, estableciendo una vía para la metástasis linfática. (3) El microambiente puede hacer que la transición epitelial mesenquimal facilite la entrada de células tumorales a los vasos linfáticos. (4) Puede jugar roles importantes en la invasión y migración para facilitar la metástasis. (5) Exosomas y factores derivados del microambiente tumoral pancreático pueden inducir la formación de nidos pre metastásicos en hígado y pulmones. Estas moléculas o exosomas pueden activar a las células hepáticas estrelladas (HSCs), produciendo desmoplasia en el hígado. (37)

Con la tecnología actual se ha podido desarrollar un perfil molecular a profundidad con muestras de los pacientes, incluyendo muestras de sangre y del tumor en sí, para la caracterización detallada de alteraciones locales y sistémicas en las células tumorales, el estroma y células infiltrantes del sistema inmune. Tal información es importante para la estratificación de los pacientes, así como para la predicción de la respuesta terapéutica, convirtiendo todos estos datos en beneficio para los pacientes. (38)

Susceptibilidad genética

En la última década, muchos genes importantes para la susceptibilidad para cáncer pancreático han sido identificados, estos incluyen genes de alta penetrancia como BRCA2, PALB2, PRSS1, SPINK1, STK11 y genes reparadores de desajustes del ADN, y de baja penetrancia como CFTR, ABO. Sin embargo; la base genética de la mayoría de los ADP permanece no clara; y estos genes de alta penetrancia explican solo el 10-15% de los casos familiares de ADP. (39)

Hasta 10% de los pacientes con cáncer de páncreas tienen historia familiar de esta enfermedad. Algunas neoplasias pancreáticas surgen en pacientes con síndromes genéticos reconocidos, pero en la mayoría de los casos la base genética de esta tendencia familiar con respecto a cáncer de páncreas aún no ha sido del todo identificadas. Estudios en familiares de segundo y tercer grado, sugieren una herencia autosómica dominante. El tener uno, dos o tres familiares en primer grado con cáncer de páncreas, aumenta el riesgo de padecer cáncer de páncreas en 2.3 veces, 6 veces y 32 veces,

respectivamente. El tener a un miembro de la familia con cáncer de páncreas de instauración temprana confiere un riesgo agregado de padecer dicha enfermedad.

Síndrome familiar de melanoma atípico de múltiples lunares (Síndrome FAMMM)

Está asociado con mutaciones de la línea germinal en el gen supresor tumoral CDKN2A en el cromosoma 9p. Los individuos afectados tienen riesgo aumentado de desarrollar melanoma y carcinoma pancreático (20-34 veces para carcinoma pancreático), y el riesgo parece ser aún mayor en portadores de una delección específica en p16 (“Delección Leiden”) del gen CDKN2A. Los portadores de esta particular mutación tienen 15% de riesgo agregado de desarrollar carcinoma pancreático.

BRCA2 y otros genes complementarios de la Anemia de Fanconi (FANC)

El descubrimiento de un segundo gen de cáncer de mama (BRCA2) en el cromosoma 13q fue posible principalmente como resultado del descubrimiento de una delección homocigota en un carcinoma de páncreas. Carcinomas pancreáticos han sido reportados en algunos parientes con mutaciones del gen BRCA2, y pacientes con mutaciones identificadas de la línea germinal BRCA2 tienen de 3 a 10 veces mayor riesgo de padecer de carcinoma pancreático. La penetrancia de estas mutaciones de línea germinal es incompleta y muchos pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas que cargan con dichas mutaciones no tienen una fuerte historia familiar de carcinoma mamario o pancreático. Sin embargo; se ha visto relacionada con 1% de la población de judíos Ashkenazi. El gen BRCA2 interactúa con los productos del gen FANC. Recientemente, FANCN (PALB2), el cual codifica un ligando para la proteína BRCA2 ha sido identificado como un gen de susceptibilidad para el carcinoma pancreático.

Mutaciones de la línea germinal BRCA1 han sido también asociadas con un riesgo aumentado de carcinoma pancreático, aunque algunos estudios no han encontrado una relación fuerte.

Síndrome de Peutz-Jeghers

Pacientes con este síndrome poseen un riesgo elevado (más de 100 veces) de desarrollar carcinoma de páncreas, y una inactivación bialélica del gen STK11 ha sido demostrada en un carcinoma pancreático que surge en un paciente con Síndrome de Peutz-Jeghers.

Pancreatitis Hereditaria

Esta enfermedad es causada por mutaciones de la línea germinal en el gen del tripsinógeno catiónico PRSS1 o en el inhibidor de la serina peptidasa SPINK1. Pacientes que desarrollan episodios recurrentes de pancreatitis iniciando en una edad temprana, 25 a 40% de ellos desarrollarán un carcinoma pancreático hacia la edad de 70 años; dicho riesgo aumenta si el paciente es también tabaquista.

Síndrome de Lynch

Asociado con un riesgo aumentado de desarrollar carcinoma de colon, endometrio, gástrico y ovárico. Este síndrome puede ser causado por mutaciones de la línea germinal en cualquier número de genes de reparación de discordancia del ADN, incluyendo MSH2 en el cromosoma 2p y MLH1 en el 3p. Ha sido sugerido que individuos con síndrome de Lynch tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer pancreático; inestabilidad microsatelital ha sido reportada en 4% de los carcinomas pancreáticos. Los carcinomas con inestabilidad microsatelital frecuentemente son microscópicamente distintos y tienen una apariencia “medular” característica.

Grupo sanguíneo ABO

Un estudio basado en el genoma ha asociado variantes en los loci de los grupos sanguíneos ABO para la susceptibilidad hacia el cáncer pancreático, con individuos del grupo O teniendo un riesgo menor que aquellos de los grupos A o B.

Tabla 12. Síndromes genéticos asociados con un mayor riesgo para desarrollar cáncer pancreático. (2)

Síndrome	Modalidad de Herencia	Gen (Brazo de cromosoma)	Edad para desarrollar cáncer pancreático
Síndrome de Lynch	Autosómica Dominante	MSH2 (2p), MLH1 (3p) y otros	1.3-4% (70 años)
Anemia de Fanconi y Cáncer Mamario Familiar	Autosómica Dominante	BRCA2 (13q), PALB2 (16q), FANCC (9q), FANCG (9p) y posiblemente BRCA1 (17q)	3.5-10% para BRCA2
Cáncer Pancreático Familiar (>3 familiares con cáncer de páncreas)	Autosómica Dominante	Desconocido	9-38% (80 años)
Síndrome familiar de melanoma atípico de múltiples lunares	Autosómica Dominante	CDKN2A (9p)	10-17% (70 años)
Pancreatitis Hereditaria	Autosómica Dominante (PRSS1), Autosómica Recesiva (SPNK1)	PRSS1 (7q), SPINK1 (5q)	25-40% (60 años)

Peutz-Jeghers	Autosómica Dominante	STK11 (19p)	30-60% (70 años)
---------------	----------------------	-------------	------------------

Tabla 13. Alteraciones genéticas identificadas en el Adenocarcinoma Ductal de Páncreas. (2).

Gen	Cromosoma	Mecanismo de alteración	Frecuencia
Oncogenes			
KRAS	12p	Mutación puntual	>90%
MYB, AKT2, NCOA3 (AIB1)	6q, 19q, 20q	Amplificación	10-20%
ERBB2	17q	Sobreexpresión	70%
Genes supresores tumorales			
CDKN2A (p16)	9p	Delección homocigota	40%
		PDH y mutación intragénica	40%
		Hipermetilación de Promotor	15%
TP53	17p	PDH y mutación intragénica	50-70%
SMAD4 (DPC4)	18q	Delección homocigota	35%
		PDH y mutación intragénica	20%
BRCA2	13q	Mutación intragénica heredada y PDH	7%
MAP2K4 (MKK4)	17p	Delección homocigota	4%
		PDH y mutación intragénica	
STK11 (LKB1)	19p	Delección homocigota	5%
		PDH y mutación intragénica	
TGFBR1 (ALK5) y TGFBR2	9q, 3p	Delección homocigota	4%
Genes reparadores de discordancias del ADN			

MSH2, MLH1, otros	2p, 3p, otros	Desconocidos	<5%
PDH, Pérdida de Heterozigocidad. En casos de amplificación, generalmente no es posible identificar de manera no ambigua el oncogén clave debido a la participación de múltiples genes en una ampliación.			

EXPANSIÓN TUMORAL Y ESTADIAJE

El estadio de las neoplasias pancreáticas se realiza acorde a la octava edición del sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), del 2017, de la siguiente manera:

Tabla 14. Sistema de Estadaje TNM, AJCC 2017. (10)

Definición de Tumor Primario (T)	
Categoría T	Criterio
TX	El tumor primario no puede ser valorado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ. Esto incluye PanIN-3, IPMN con displasia de alto grado, Neoplasia intraductal tubulopapilar con displasia de alto grado, MCN con displasia de alto grado
T1	Tumor menor o igual a 2 cms en su diámetro mayor
T1a	Tumor menor o igual a 0.5 cms en su diámetro mayor
T1b	Tumor mayor a 0.5 cms pero menor a 1 cm en su diámetro mayor
T1c	Tumor de 1 a 2 cms en su diámetro mayor
T2	Tumor mayor de 2 cms pero menor o igual a 4 cms en su diámetro mayor
T3	Tumor mayor de 4 cms en su diámetro mayor
T4	El tumor involucra al tronco celíaco, arteria mesentérica superior y/o arteria hepática común, sin importar el tamaño
Definición de Nódulos Linfáticos Regionales (N)	
Categoría N	Criterio
NX	Nódulos linfáticos regionales no pueden ser valorados
N0	Sin metástasis a nódulos linfáticos regionales
N1	Metástasis de uno a tres nódulos linfáticos regionales
N2	Metástasis a cuatro o más nódulos linfáticos regionales
Definición de Metástasis a Distancia (M)	
Categoría M	Criterio
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

Al diagnóstico, la vasta mayoría de los tumores pancreáticos se han diseminado más allá del parénquima pancreático. Los carcinomas que afectan la cabeza comúnmente se extienden hacia el duodeno y al Ámpula de Vater (causando ulceración), hacia la porción intrapancreática del ducto biliar común (causando estenosis) y hacia el tejido adiposo peripancreático o retroperitoneal. La invasión perineural es un mecanismo común por el cual los carcinomas pancreáticos pueden alcanzar estas estructuras y pueden preceder el desarrollo de metástasis a ganglios linfáticos peripancreáticos. Invasión hacia el bazo, estómago, glándula suprarrenal izquierda, colon y

peritoneo tiende a ser más común en los carcinomas del cuerpo y cola pancreática debido a la proximidad de estas estructuras a la cola del páncreas. Además de los ganglios linfáticos peripancreáticos, los carcinomas de la cabeza pancreática comúnmente involucran a las cadenas de ganglios linfáticos a lo largo de las arterias mesentérica superior, hepática común y ligamento hepatoduodenal, tronco celiaco y en la zona paraaórtica, a nivel de las arterias renales. Los carcinomas de cuerpo y cola pancreática tienden particularmente a metastatizar a los grupos de ganglios linfáticos superiores e inferiores del cuerpo y cola, y a los ganglios linfáticos del hilio esplénico; pudiendo diseminarse vía linfática hacia pleura y pulmones. La diseminación hematógena puede ocurrir, pero en menor frecuencia, hacia destinos como el hígado, pulmones, hueso y glándulas suprarrenales.

El diagnóstico de metástasis a ovario es particularmente difícil, al poder imitar una neoplasia primaria mucinosa de ovario. Dichas metástasis son típicamente quísticas, de gran tamaño y bilaterales; involucran la superficie e hilio del ovario, y están caracterizadas microscópicamente por nodularidad y padrón de crecimiento infiltrativo desordenado. El uso de tinciones de inmunohistoquímica como citoqueratinas 7 y 20, SMAD4/DPC4, CDKN2A (p16) y CDX2 pueden ayudar a establecer el diagnóstico.

El estadiaje del ADP está basado en una evaluación combinada de características histológicas y citológicas, así como la actividad mitótica. Si hay heterogeneidad intratumoral, el grado mayor es el que es reportado. Esta regla también aplica si solo un componente menor (menos de la mitad del tumor) es de bajo grado. El grado histológico es importante debido a su relación con la supervivencia de este tipo de neoplasia, siendo las de grado 3 las que suponen un peor pronóstico. **(2)**

Tabla 15. Estadio histopatológico de los adenocarcinomas ductales pancreáticos (2)

Grado Tumoral	Diferenciación Glandular	Producción de Mucina	Mitosis (por 10 CAP)	Características Nucleares
Grado 1	Bien diferenciados	Intensa	≤5	Leve pleomorfismo, polaridad conservada
Grado 2	Estructuras similares a ductos y a glándulas tubulares moderadamente diferenciadas	Irregular	6-10	Pleomorfismo moderado
Grado 3	Glándulas pobremente diferenciadas, estructuras pleomórficas y mucopénicas	Poca o nula	>10	Marcado pleomorfismo y aumento en tamaño
CAP: Campos de Alto Poder				

PRONÓSTICO Y FACTORES PREDICTIVOS

Hay aproximadamente un billón de células neoplásicas en un centímetro cúbico de tumor. Tumores pancreáticos invasivos, con diámetros de al menos 4cm al momento del diagnóstico (estadio T3-T4), contienen al menos 25 billones de células tumorales. Este es claramente un número enorme de células, aunque no mucho mayor que el número de células neoplásicas en otros tipos de tumores. El problema con los tumores pancreáticos, especialmente con el ADP, es que usualmente ya han metastatizado al momento del diagnóstico, y una vez que esto ocurre, es virtualmente imposible curar a la mayoría de los pacientes. **(40)**

El adenocarcinoma ductal es fatal en la mayoría de los casos. El tiempo medio de supervivencia para pacientes no tratados es de 3-5 meses, mientras que la de aquellos que fueron tratados por medio de resección quirúrgica varía de 10 a 20 meses. Solo de 10 a 20% de los pacientes, o incluso menos, tienen carcinomas resecables al momento del diagnóstico. Carcinomas del cuerpo o cola pancreática tienden a detectarse en etapas más avanzadas que aquellos en la cabeza.

Resecabilidad es el determinante más importante para el pronóstico. La tasa de supervivencia a 5 años es de 3-5%, mientras que en aquellos pacientes tratados con resección de carácter curativo es de 15-25%. Desafortunadamente, de 70-90% de los carcinomas recurren dentro de 2 años de una resección curativa, frecuentemente a nivel local-regional y a nivel de hígado. La cavidad peritoneal o ganglios linfáticos son sitios comunes de recurrencia. Quimioterapia adyuvante con Gemcitabina o 5-Fluorouracilo prolongan la supervivencia, pero sólo levemente.

La supervivencia es mayor para pacientes con carcinomas pancreáticos que están confinados al páncreas y son menores de 30 milímetros de diámetro que aquellos en los que estas condiciones no se cumplen.

Pacientes sin tumor residual luego de una resección (R0) tienen el pronóstico más favorable. Esto implica que la diseminación local a tejido peripancreático, es de crítica importancia en términos de pronóstico. De la misma forma, la presencia de metástasis a ganglios linfáticos empeora significativamente el pronóstico. El estado de los ganglios linfáticos correlaciona tanto con la supervivencia a corto (menos de 5 años) y largo plazo (5 o más años) posterior a la resección quirúrgica.

El radio de ganglios linfáticos (ganglios con metástasis en relación con el número total de ganglios examinados), es uno de los predictores más importantes de supervivencia postoperatoria.

Las características histológicas tienen menos influencia en el pronóstico que el estadio, pero el grado tumoral, el índice mitótico y la severidad de la atipia celular sí han sido correlacionados con la supervivencia postoperatoria. Mayor compromiso de los vasos, invasión vascular o perineural son también indicadores pronósticos.

Factores de pronóstico molecular

Ninguno de los muchos indicadores pronósticos moleculares reportados ha sido utilizado como parte de la práctica clínica rutinaria. La pérdida de la expresión de SMAD4 y mutaciones de SMAD4 han sido asociadas a una pobre supervivencia posterior a la cirugía. Un estudio de autopsias reportó

que los carcinomas pancreáticos con pérdida de expresión de SMAD4 tendían a dar metástasis más diseminadas que aquellas con expresión intacta. La regulación a la baja de E-Cadherina y al alta de Disadherina ha sido reportada estar significativamente asociada a una pobre supervivencia y ser indicadores pronósticos independientes.

TRATAMIENTO

La resección quirúrgica es el único tratamiento que ofrece una potencial cura, y la adición de quimioterapia en el contexto de adyuvancia se ha visto que ha mejorado, aunque sea de manera discreta, las tasas de supervivencia. Algunos estudios muestran resultados más optimistas con el uso de quimiorradiación neoadyuvante, pero aún se requieren de estudios que identifiquen cuál subgrupo de pacientes pueden beneficiarse más de este tipo de terapia.

Manejo quirúrgico

La pancreato-duodenectomía (Procedimiento de Whipple) o la pancreatectomía distal son las opciones de elección para la resección quirúrgica del ADP, dependiendo de la ubicación anatómica del tumor. La meta del procedimiento quirúrgico es poder brindar una resección de márgenes libres (R0), ya que esta se asocia con una mejor supervivencia que aquellas resecciones sin márgenes libres de neoplasia (R1). La definición de resección R1 puede variar, ya que para el Colegio Americano de Patólogos y para la Unión Internacional para el Control del Cancer, se define como la presencia microscópica de células tumorales en el margen definitivo de resección; mientras que para el Colegio Real de Patólogos se define como la presencia de tumor dentro de 1 mm del margen de resección.

La mayor causa de morbilidad posterior a un procedimiento de Whipple es la fuga de la anastomosis pancreática y la formación de una fístula pancreática.

Un metaanálisis comparó la morbilidad entre un procedimiento mínimamente invasivo, como una resección laparoscópica y una pancreatectomía distal abierta, en el que se observó menor pérdida de sangre y un menor tiempo de estadía que en aquellos que tuvieron un procedimiento más invasivo; sin embargo, la morbilidad y mortalidad fue comparable entre ambos grupos. Tampoco hubo una diferencia apreciable en la tasa de resección de márgenes positivos.

Resección Vascular

La relación entre cualquier tumor pancreático y la vasculatura circundante es un factor determinante importante de resecabilidad. Un metaanálisis de pacientes a los que se les realizó el Procedimiento de Whipple con o sin resección arterial mayor obtuvo altas tasas de mortalidad perioperatoria y pobre supervivencia a un año, a pesar de realizárseles reconstrucción arterial. Por esta razón, la invasión de la arteria mesentérica superior y del tronco celíaco permanece ampliamente aceptada como una contraindicación para la resección; considerándose la resección venosa como más ventajosa con respecto a la supervivencia obtenida.

Tratamiento médico

Terapia adyuvante

Un estudio comparativo de únicamente resección quirúrgica completa (R0) versus resección quirúrgica completa (R0) y Gemcitabina adyuvante posterior a la resección demostró que (hubo) un aumento significativo de la media en la supervivencia a 5 años de 10.4% versus 20.7%, y a diez años de 7.7% versus 12.2%. A pesar de los resultados prometedores, la media sólo correspondió de 20 a 23 meses más de supervivencia.

Terapia neoadyuvante

La quimiorradiación neoadyuvante está surgiendo como una modalidad importante de tratamiento en los casos de ADP limítrofes para resección en un intento por reducir el estadio tumoral y mejorar las posibilidades de resección.

Hay muchos sistemas para valorar el grado de regresión tumoral en los ADP; sin embargo, a falta de un sistema estandarizado, los más utilizados globalmente son el Sistema Evans, el del MD Anderson y el del Colegio Americano de Patólogos. **(41)**

A pesar de observarse una mejoría en la supervivencia con el uso de terapia neoadyuvante (media de supervivencia de aquellos sólo con cirugía de 15 meses versus 26.1 meses de aquellos tratados con neoadyuvancia), las tasas de recaída aún permanecen alrededor de 71 a 76% de los pacientes a los 2 años. Además, debido a las complicaciones asociadas a la cirugía, 40% de los pacientes no son candidatos al uso de terapia adyuvante posterior.

Teóricamente, las ventajas del uso de terapia neoadyuvante incluyen la desaparición de micrometástasis y la reducción del tamaño del tumor primario, brindando una mejor posibilidad de obtener un margen de resección negativo (R0), ambos factores se encuentran asociados con la disminución en la incidencia de recurrencia. Sin embargo, pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante pueden desarrollar complicaciones que pueden retrasar o evitar la realización de una resección quirúrgica, y los tumores pueden tornarse resistentes a la quimiorradioterapia, haciendo que tumores previamente resecables se vuelvan irreseables. **(6)**

Donde sí se logró observar los mayores beneficios de la quimiorradiación ha sido en los pacientes con tumores limítrofe para ser resecables (30-40% de los casos de ADP), haciendo que las posibilidades de supervivencia sean comparables con la de aquellos con tumores resecables.

Es bien establecido que la quimiorradiación neoadyuvante puede alterar de manera significativa la apariencia histológica de los tumores. Sin embargo; el grado de cambio es variable y es altamente dependiente del grado de respuesta del paciente al tratamiento. Típicamente, la respuesta tumoral histológica al tratamiento es valorada por el grado de regresión tumoral. Este último ha mostrado ser útil en monitorear la respuesta del paciente y puede funcionar como un marcador pronóstico. Muchos sistemas de estadiaje han sido propuestos. Los más utilizados son los de Evans, el de MD Anderson y el del Colegio Americano de Patólogos. **(41)**

Tabla 16. Sistemas de estadiaje de regresión tumoral más utilizados (41)

Sistema de estadiaje del Colegio Americano de Patólogos (CAP)
Grado 0: Sin células tumorales viables (respuesta completa)
Grado 1: Células sueltas o escasos grupos pequeños de células (cercano a respuesta completa)
Grado 2: Tumor residual con evidente regresión (respuesta parcial)
Grado 3: Extenso tumor residual sin datos evidentes de regresión (sin respuesta)
Sistema de estadiaje Evans
Grado I: Características citológicas de malignidad están presentes, con poca (<10%) o ninguna destrucción evidente de células tumorales

Grado II: Además de las características citológicas de malignidad, 10-90% de las células tumorales han sido destruidas
Grado IIa: Destrucción de 10-50% de las células tumorales
Grado IIb: Destrucción de 51-90% de las células tumorales
Grado III: Menos de 10% de células tumorales viables
Grado III M: Depósitos de mucina presentes
Grado IV: Sin presencia de células tumorales viables
Grado IV M: Depósitos acelulares de mucina presentes
Sistema de estadiaje MD Anderson
Grado 0: Sin carcinoma residual
Grado 1: Carcinoma residual mínimo (células sueltas o escasos grupos pequeños de células tumorales; <5% de carcinoma residual)
Grado 2: 5% o más de carcinoma residual

ADP con resecabilidad limítrofe.

Los ADP con resecabilidad limítrofe, son un grupo de tumores que yacen en el nebuloso territorio de “resecables” y “enfermedad localmente avanzada”. Es en este escenario que la terapia de quimiorradiación neoadyuvante ha mostrado su beneficio con reducción radiológica en el tamaño del tumor con su posterior resección.

Actualmente, no hay método de disección estandarizado para la resección de especímenes tratados con quimiorradiación neoadyuvante; y como ha sido descrito por Verbeke y colaboradores, estos especímenes son difíciles de disecar debido a la distorsión arquitectural causada por la fibrosis asociada a la quimiorradiación, que frecuentemente puede involucrar estructuras adicionales adyacentes como la vena mesentérica superior o la vena portal.

Otra consideración importante, es la dificultad en valorar macroscópicamente los márgenes de resección o el tamaño del tumor primario, tanto en especímenes pre o post tratamiento, esto debido al patrón de crecimiento irregular de las neoplasias pancreáticas.

Manejo de pacientes con enfermedad metastásica

Incluyen el manejo de los síntomas, control de la ictericia y quimioterapia paliativa con el régimen recomendado de FOLFIRONOX; que, según Conroy y colaboradores, les aumenta su supervivencia a 11.1 meses versus los 6.8 meses en aquellos que usan la Gemcitabina. A pesar de una mayor incidencia de efectos adversos en los pacientes tratados con FOLFIRONOX, es el tratamiento de elección. (6)

Cambios histológicos secundarios a la quimiorradiación neoadyuvante

Los efectos de la quimiorradiación se pueden observar tanto en el parénquima pancreático tumoral como en el no tumoral. Lo que resulta en cambios histológicos característicos asociados a la regresión tumoral.

Cambios en el parénquima tumoral residual

Incluyen hipercromasia nuclear, picnosis, núcleos voluminosos de forma irregular, citoplasma densamente eosinofílico y vacuolado. Islas de necrosis isquémica y coagulativa distribuidas irregularmente son frecuentemente vistas acompañando al tumor, junto con cantidades variables de inflamación peritumoral. Una característica observada en la mayoría de los casos es la segregación del tumor en cascada alternando con fibrosis intercalada de manera al azar, dándole una distribución irregular al tumor. Ocasionalmente, las células tumorales pueden ordenarse en cordones, o simular que forman filas. Las células tumorales pueden mostrar un amplio espectro de características citomorfológicas, siendo la más común la eosinofilia citoplasmática, y en un menor grado, el cambio de célula clara, cambio de tipo similar al oncocítico o presentar características rabdoideas.

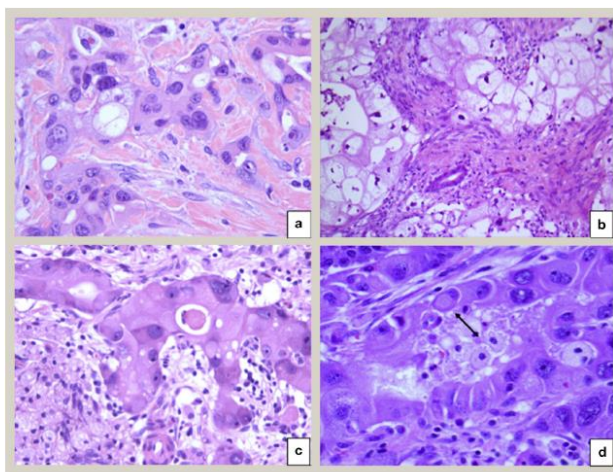


Figura 41. (a) Células tumorales de núcleo alargado, con citoplasma densamente eosinofílico y vacuolado (x400). (b) Cambio de células claras en células tumorales, distinguibles por células grandes, poligonales con citoplasma abundante de claro a anfófilo y núcleo reducido (x200). (c) Grupos de células poligonales y piramidales con citoplasma vagamente granular tipo oncocítico, núcleo agrandado con nucleolo prominente (x400). (d) Cambio rabdoide focal (flecha) visto en células tumorales con inclusiones intracitoplasmáticas globulares hialinas, resultando en la marginación excéntrica del núcleo (x400). Todas H&E. (41)

Cambios en el parénquima no neoplásico

Los cambios comúnmente encontrados en estos casos incluyen atrofia lobulillar con zonas de abundante fibrosis estromal de celularidad variable, proliferación intimal mixohialina de vasos de mediano tamaño e islas de células hiperplásicas con disociación focal de las células de algunos islotes, resultando en una distribución similar a la formación de filas; lo cual resulta problemático ya que pueden simular carcinoma invasor residual o raramente exhibir localización perineural, lo cual a su vez puede confundirse con invasión perineural.

Cuando una isla de células hiperplásicas es marcada y llega a alcanzar un tamaño considerable (2-5mm) con una configuración nodular o trabecular no debe ser confundida con un microadenoma.

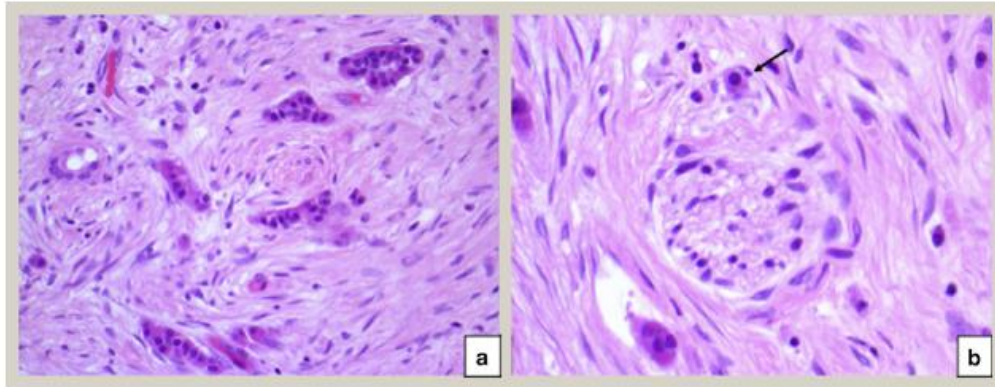


Figura 42. (a) Islas de células adoptando una distribución en fila o sueltas, recordando el patrón infiltrativo de los carcinomas (x200). (b) Localización perineural de las islas de células, imitando invasión perineural (flecha) (x400). Ambas H&E. (41)

La valoración del efecto del tratamiento en el ADP es difícil. Los patólogos deben estar conscientes que algunas características histológicas del efecto del tratamiento se pueden traslapar con las características histológicas vistas en casos no tratados, tales como la anaplasia de células tumorales, necrosis y fibrosis. La valoración cuidadosa de las resecciones pancreáticas, incluyendo la examinación macroscópica minuciosa y el muestreo histológico adecuado son muy importantes para este fin. (42)

Futuras directrices para el tratamiento del ADP

Aproximadamente, solo 10% de los pacientes recién diagnosticados con ADP son candidatos para resección quirúrgica, mientras que el 90% restante reciben una combinación de tratamiento que incluye quimioterapia basada en Gemcitabina. Sin embargo; un gran porcentaje de ADP son resistentes a Gemcitabina, por mecanismos previamente discutidos.

Terapias dirigidas que inhiban vías que promuevan la supervivencia de las células tumorales han tenido un impacto mínimo en la supervivencia de los pacientes con ADP. La activación de vías proapoptóticas en conjunto con supresión de las vías relacionadas a las células madre tumorales, se cree que puedan tener mayor efecto en revertir la resistencia terapéutica en los casos de ADP, lo cual se ve con optimismo y como objetivo de estudio. (43)

La sobreexpresión del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) y sus ligandos es frecuentemente observado en el ADP y correlaciona con pobre pronóstico y progresión de la enfermedad. Erlotinib es una molécula que se une al sitio de unión del EGFR y se ha estado probando en estudios de fase 3 en conjunto con Gemcitabina en pacientes con enfermedad avanzada, y han mostrado una mejor respuesta por lo que se están estudiando en la actualidad (44)

Rouanet y colaboradores, han descrito que nuevas modalidades terapéuticas que incluyan terapia viral oncolítica y tecnología editora de genes impresionan ser prometedoras en algunos estudios preclínicos y clínicos en fase temprana. (6)

ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS PARA TUMORES DEL PÁNCREAS

Un simple algoritmo que integra las características macroscópicas y radiológicas con los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos pueden ayudar a clasificar las neoplasias pancreáticas. La mayoría de las neoplasias pancreáticas pueden ser correctamente diagnosticadas usando el proceso diagnóstico detallado más adelante, aunque algunas excepciones pueden ocurrir porque algunas neoplasias raras, y en ocasiones algunas más comunes, pueden poseer características inusuales.

Las bases de clasificar las neoplasias pancreáticas

La clasificación de las neoplasias epiteliales pancreáticas parece ser larga y compleja. Sin embargo; puede ser destilada en una lista mucho más corta si solo las entidades más comunes (que representan el 98% de las neoplasias pancreáticas) son consideradas. La mayoría corresponde a adenocarcinomas ductales infiltrantes. Las demás entidades más frecuentemente encontradas corresponden a 1-5% de las neoplasias pancreáticas, pero estas entidades incluyen algunas de las neoplasias pancreáticas más tratables, por lo que su apropiado diagnóstico es de vital importancia.

Tabla 17. Frecuencia de neoplasias epiteliales pancreáticas. (2).

Entidad	Frecuencia
Adenocarcinoma ductal	85%
Neoplasia intraductal papilar mucinosa	3-5%
Neoplasia neuroendocrina pancreática	3-4%
Cistoadenoma seroso	1-2%
Neoplasia mucinosa quística	1-2%
Carcinoma de células acinares	1-2%
Neoplasia sólida pseudopapilar	1-2%
Pancreatoblastoma	<1%

La clasificación de las neoplasias está basada en: 1- la apariencia macroscópica del tumor (sólido, quístico, intraductal) y 2- las líneas celulares de diferenciación de las células neoplásicas (ductales, acinares o endocrinas). La diferenciación presente en una neoplasia pancreática puede ser obvia histológicamente, pero estudios adicionales de inmunohistoquímica son necesarios en algunos casos.

Apariencia macroscópica

La mayoría de las neoplasias pancreáticas (adenocarcinoma ductal, neoplasia neuroendocrina pancreática, carcinoma de células acinares, pancreatoblastoma) típicamente forman una masa sólida. Las neoplasias quísticas son menos comunes, pero han venido siendo más fáciles de reconocer gracias a la sensibilidad de los estudios de imágenes.

Los cambios quísticos pueden ocurrir a través de muchos mecanismos. Los quistes de “verdaderas” neoplasias quísticas están recubiertos por una capa continua de epitelio neoplásico. Otras neoplasias desarrollan cambios quísticos secundarios debido a degeneración o necrosis; estos tipos de cambios son característicos de ciertas entidades (neoplasia sólida pseudopapilar, por ejemplo) pero de manera infrecuente puede afectar también a neoplasias típicamente sólidas. Neoplasias intraductales pueden simular apariencia quística debido a la dilatación de los ductos pancreáticos nativos.

Cuando está presente, es importante reconocer la naturaleza intraductal de una neoplasia quística. Una cuidadosa examinación macroscópica e imágenes radiológicas pueden ayudar a definir la relación entre el sistema ductal y los quistes neoplásicos. Al usar una sonda en los conductos pancreáticos de mayor tamaño uno puede determinar la presencia o ausencia de conexión entre el sistema ductal y una lesión quística.

Diferenciación de líneas celulares

La diferenciación celular en la mayoría de las neoplasias es ductal. La mucina puede ser demostrada por medio de tinciones de histoquímica (ácido peryódico de Schiff, mucicarmina), y con marcadores inmunohistoquímicos, los cuales detectan antígenos relacionados a mucina, incluyendo CA19-9, antígeno carcinoembrionario y MUC1. Finalmente, la expresión de citoqueratina 7 y 19 son más típicas de diferenciación ductal, aunque estas citoqueratinas, particularmente la 19, son también encontradas en un subgrupo de neoplasias neuroendocrinas pancreáticas.

La diferenciación neuroendocrina es usualmente caracterizada por un patrón de crecimiento organoide (nidios y trabéculas) y características nucleares típicas (cromatina “en sal y pimienta”). La diferenciación neuroendocrina puede ser demostrada por medio del uso de inmunohistoquímica dirigida a los anticuerpos contra marcadores neuroendocrinos como Cromogranina A y Sinaptofisina.

La diferenciación acinar puede ser sospechada por su tipo de patrón de crecimiento (formación de acinos) y características nucleares (nucleolo único y prominente), siendo los marcadores inmunohistoquímicos para las enzimas tripsina y quimiotripsina los más sensibles y específicos.

Claves diagnósticas de la presentación clínica

Hallazgos clínicos que pueden ayudar en el diagnóstico de las neoplasias pancreáticas son la edad y sexo del paciente, localización de la neoplasia dentro del páncreas (cabeza, cuerpo o cola) y los síntomas de presentación. Por ejemplo, una mujer joven con una neoplasia quística en la cola del páncreas es más probable que tenga una neoplasia quística mucinosa o una neoplasia sólida pseudopapilar. Una persona de mayor edad con una lesión quística en la cabeza pancreática

probablemente tendrá una neoplasia serosa quística o una neoplasia intraductal papilar mucinosa. Adultos mayores con lesiones sólidas en la cabeza del páncreas asociadas a ictericia, dolor dorsal o lumbar y pérdida de peso, tendrán un adenocarcinoma ductal infiltrante hasta demostrar lo contrario. Las neoplasias pancreáticas que se presentan en la primera década de la vida son más comúnmente pancreatoblastomas, mientras que los adolescentes desarrollan neoplasias sólidas pseudopapilares o neoplasias neuroendocrinas pancreáticas.

Cuando hay una masa pancreática asociada a un síndrome endocrino paraneoplásico, tales como hipoglicemia hiperinsulinémica o síndrome de Zollinger-Ellison, una neoplasia neuroendocrina bien diferenciada es usualmente el diagnóstico, mientras que necrosis grasa subcutánea y poliartalgias ocurren en asociación a un carcinoma de células acinares. El síndrome de Trousseau es una presentación clásica del adenocarcinoma ductal.

Tabla 18. Ratio de localización y sexo para neoplasias pancreáticas más comunes (45)

Entidad	Hombres:Mujeres	Localización
Adenocarcinoma ductal	1.3 : 1.0	Cabeza > Cola
Neoplasia intraductal papilar mucinosa	1.5 : 1.0	Cabeza > Cola
Neoplasia neuroendocrina pancreática	1.0 : 1.0	Cabeza = Cola
Cistoadenoma seroso	1.0 : 2.3	Cabeza = Cola
Neoplasia mucinosa quística	1.0 : 20.0	Cola >>> Cabeza
Carcinoma de células acinares	3.6 : 1.0	Cabeza = Cola
Neoplasia sólida pseudopapilar	1.0 : 9.0	Cabeza = Cola
Pancreatoblastoma	1.7 : 1.0	Cabeza = Cola

El algoritmo diagnóstico

El primer paso en la evaluación de una neoplasia pancreática es determinar si la lesión es sólida o quística. Las entidades incluidas en la categoría quística deberían tener una apariencia predominantemente quística obvia macroscópicamente o en los estudios por imágenes, ya que algunas neoplasias sólidas pueden tener pequeños quistes causados por necrosis o por ductos obstruidos o dilatados.

Para las neoplasias sólidas, el siguiente paso es determinar la densidad de las células neoplásicas en relación con el estroma, y la naturaleza del componente estromal. ¿Está la neoplasia compuesta por pocos elementos neoplásicos asociados a un abundante estroma, o son predominantemente células neoplásicas con poco estroma? Si la neoplasia está compuesta por glándulas productoras de mucina individualmente ordenadas con un componente estromal desmoplásico prominente, es probable que se trate de un adenocarcinoma ductal infiltrante. El diagnóstico diferencial más importante en

este caso es pancreatitis crónica. La presencia de glándulas dispuestas al azar en ubicaciones anormales (peritoneo, espacios vasculares, adyacentes a vasos musculares o adipocitos) y atipia citológica (núcleos grandes, pérdida de polaridad, variación en forma y tamaño del núcleo entre células de una misma glándula), son características que apuntan al diagnóstico de carcinoma.

Neoplasias sólidas

Si la neoplasia sólida está compuesta predominantemente por elementos neoplásicos con poco estroma, tendrá una apariencia más celular a bajo poder, y el diagnóstico diferencial de estas “neoplasias pancreáticas sólidas, celulares” incluye neoplasias pancreáticas neuroendocrinas, carcinomas de células acinares, pancreatoblastoma y la neoplasia sólida pseudopapilar. Estas cuatro neoplasias se diferencian por su diferenciación. El siguiente paso del algoritmo es entonces determinar la línea de diferenciación para las neoplasias sólidas celulares. Las neoplasias con diferenciación neuroendocrina expresan cromogranina A y sinaptofisina y son usualmente bien diferenciadas. Las neoplasias con diferenciación acinar son usualmente los carcinomas acinares y los pancreatoblastomas, que constantemente expresan tripsina y quimotripsina. Aunque la mayoría de los pancreatoblastomas surgen en niños y los carcinomas de células acinares afectan principalmente a adultos. Las excepciones pueden ocurrir, y las características histológicas e inmunohistoquímicas de los carcinomas de células acinares y pancreatoblastoma se pueden traslapar.

La característica histológica más remarcable de los pancreatoblastomas son los nidos (corpúsculos) escamoides, los cuales pueden estar compuestos por nidos de células vagamente espiralados, de núcleos elongados y más citoplasma que los elementos acinares adyacentes, o que células fusiformes con queratinización.

Aquellas neoplasias celulares compuestas por células pobremente cohesivas que carecen de una línea clara de diferenciación y que expresan CD10, CD56, α -1-antitripsina y β -catenina (nuclear), tienden a ser neoplasias sólidas pseudopapilares. Otras características histológicas de estas neoplasias incluyen pseudopapilas degenerativas, células laxamente cohesivas con núcleos con hendiduras, agregados de glóbulos hialinos, reacción de células gigantes y cristales de colesterol.

Neoplasias quísticas

Si una neoplasia pancreática es quística, el primer paso es determinar si el cambio quístico es de naturaleza degenerativa o si se trata de un quiste verdadero. Si el cambio quístico es degenerativo, las regiones no quísticas de la neoplasia deberían ser evaluada como si se tratara de una neoplasia sólida. Los cambios quísticos degenerativos son usualmente extensos en neoplasias sólidas pseudopapilares, y esta es la neoplasia sólida que más frecuentemente encontraríamos en la rama quística del algoritmo.

Si los quistes están recubiertos por epitelio neoplásico, entonces debe determinarse la naturaleza de las células neoplásicas. Células serosas, cuboidales, claras, con núcleo hipercrómico, uniforme indican que se pueda tratar de un cistoadenoma seroso micro o macroquístico. Las tinciones de

mucina son negativas en los cistoadenomas serosos, mientras que la tinción con el ácido peryódico de Schiff revelará glicógeno intracelular, el cual es sensitivo a la digestión con diastasa. Si hay células mucinosas presentes, el siguiente paso debe ser determinar si se trata de una neoplasia quística verdadera o una neoplasia intraductal. Las verdaderas neoplasias quísticas que están separadas del sistema ductal y que tienen un estroma celular subepitelial tipo ovárico son neoplasias mucinosas quísticas. Inmunomarcadores para receptores de estrógenos y progesterona pueden ser utilizados para demostrar este tipo de estroma, lo que es considerado un requisito a la hora de hacer el diagnóstico de una neoplasia quística mucinosa. Estas neoplasias ocurren casi exclusivamente en pacientes femeninas (relación hombre-mujer, 1:20), y casi siempre surgen en la cola del páncreas.

El epitelio mucinoso neoplásico que involucra al sistema ductal sin estroma tipo ovárico asociado es característico de las neoplasias intraductales papilares mucinosas (IPMN). Cuando una IPMN afecta uno de los ductos pancreáticos principales, es relativamente fácil confirmar que la neoplasia es intraductal. De tratarse de una rama de un ducto de menor tamaño, sería más difícil de identificar macroscópicamente que la estructura quística representa ductos dilatados, pero microscópicamente habrá glándulas periductales rodeando los quistes y los quistes estarán separados por otros elementos pancreáticos (islotos, ductos no neoplásicos o células acinares). IPMNs aparecen como múltiples quistes separados en un corte transversal, mientras que las neoplasias quísticas mucinosas son quistes multiloculados únicos, rodeados usualmente por una pseudocápsula fibrosa. Más importantemente, el estroma hiper celular subepitelial tipo ovárico de las neoplasias mucinosas no es encontrado en las IPMN.

Tabla 19. Configuración macroscópica de neoplasias pancreáticas más comunes. (45).

Configuración macroscópica	Tipo	Neoplasia
Sólida	-	Adenocarcinoma ductal, Carcinoma de células acinares, Pancreatoblastoma, Neoplasia neuroendocrina pancreática (neoplasia sólida pseudopapilar)
	Quistes verdaderos	Cistoadenoma seroso, neoplasia mucinosa quística
Quística	Intraductal	Neoplasia intraductal papilar mucinosa
	Degenerativos	Neoplasia sólida pseudopapilar (Adenocarcinoma ductal, Carcinoma de células acinares, Neoplasia neuroendocrina pancreática)
Entidades en paréntesis pueden también exhibir esta configuración macroscópica en raras ocasiones		

Excepciones a las reglas

Neoplasias raras o poco comunes no fueron incluidas en el algoritmo para prevenir que se volviera muy extenso o complejo. También algunas de las neoplasias en el algoritmo tienen variantes poco

comunes con características fundamentalmente diferentes que las ubicarían en otra parte del algoritmo. Por ejemplo, el cistoadenocarcinoma de células acinares es una neoplasia inherentemente quística con diferenciación acinar. De manera similar, un patrón de crecimiento intraductal puede ocurrir (raramente) también en carcinomas de células acinares, así como en las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas. Los patólogos deben tener estas lesiones poco comunes en mente, especialmente cuando se trata de una neoplasia que no cabe en una de las categorías más comunes cubiertas en el algoritmo.

Como se ha mencionado antes, las neoplasias pancreáticas poco comunes tienen componentes de más de un tipo celular. Por ejemplo, aunque sean predominantemente acinares, los pancreatoblastomas tienen diferenciación neuroendocrina y ductal. Carcinomas poco comunes han sido descritos con todas las diferentes combinaciones de tipos de diferenciación (acinar-neuroendocrino, ductal-neuroendocrino, acinar-ductal y acinar-ductal-neuroendocrino). Estos no están incluidos dentro del algoritmo. También es importante mencionar que las metástasis pancreáticas de otros órganos (pulmones, ovarios, mama, melanoma y riñón, en particular) pueden ocurrir, pero usualmente en el contexto de enfermedades ampliamente diseminadas. Algunos carcinomas metastásicos tienen características que se traslapan con neoplasias pancreáticas primarias, y en el caso del adenocarcinoma ductal infiltrante, no hay marcadores inmunohistoquímicos específicos pancreáticos que faciliten la distinción de un adenocarcinoma metastásico. (2)

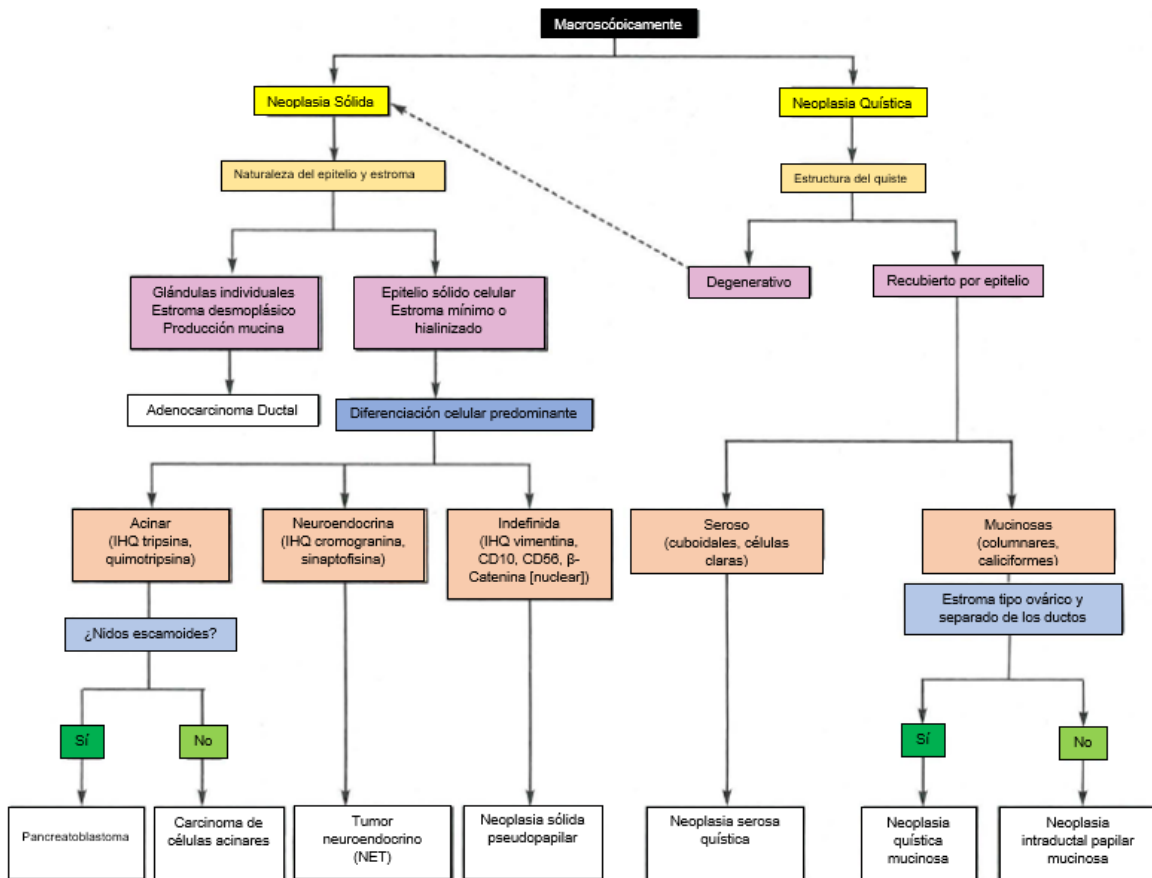


Figura 43. Algoritmo para la evaluación diagnóstica de las neoplasias pancreáticas (45)

CONCLUSIONES

- La comprensión de toda la fisiopatología detrás del adenocarcinoma ductal pancreático, a pesar de su elevada mortalidad, ha resultado un reto para los investigadores debido a su complejidad y baja incidencia.
- De acuerdo con su patogenia y progresión natural, se puede considerar una enfermedad potencialmente tratable si se detecta en sus etapas iniciales.
- El tamizaje de pacientes de alto riesgo podría significar el mejor método para disminuir la mortalidad de manera importante por esta enfermedad; pero su limitante actual consiste en la falta de un método de tamizaje efectivo.
- La comprensión de las mutaciones principales detrás de esta enfermedad ayuda a conceptualizar los tratamientos dirigidos a futuro.
- Nuevos métodos diagnósticos, ya sean moleculares, biomarcadores o de imagenología contribuyen a poder realizar cada vez diagnósticos más tempranos de estos pacientes o a estratificar a aquellos grupos de riesgo.
- Nuevos estudios sobre la influencia del estroma y del microambiente tumoral han ayudado a aclarar claves importantes sobre la progresión tumoral en el ADP, así como su capacidad de evasión del sistema inmune.
- Gracias a la comprensión de la importancia del estroma y el microambiente tumoral, se ha logrado dirigir con mejor expectativa tratamientos que intervengan sobre estos elementos, mejorando teóricamente la supervivencia del paciente.

Bibliografía

- 1- Wenzel M, Hackeng, Ralph H, Hruban. "Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms". *Diagnostic Pathology* (2016) 11:47. DOI 10.1186/s13000-016-0497-z
- 2- Bosman FT, Carneiro F., Hruban RH, Theise N.D. (Eds.): "WHO Classification of Tumours of the Digestive System." IARC: Lyon 2010
- 3- Prashanth Rawla, d, Tagore Sunkarab, Vinaya Gaduputic, "Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors". *World J Oncol.* 2019;10(1):10-27. doi:<https://doi.org/10.14740/wjon1166>
- 4- <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/incidencia>
- 5- <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/mortalidad>
- 6- Andrew McGuigan, Paul Kelly, Richard C Turkington, "Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes". *World J Gastroenterol* 2018 November 21; 24(43): 4846-4861. DOI: 10.3748/wjg.v24.i43.4846
- 7- Murray Korc, Christie Y Jeon. "Tobacco And Alcohol As Risk Factors For Pancreatic Cancer". *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017 October ; 31(5): 529–536. Doi:10.1016/J.Bpg.2017.09.001.
- 8- Berk Aykut, Smruti Pushalkar, Ruonan Chen, Qianhao Li. "The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL". *Nature.* Vol 574 | 10 October 2019. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1608-2>
- 9- Christopher L. Wolfgang, Joseph M. Herman. "Recent Progress in Pancreatic Cancer". *CA Cancer J Clin.* 2013 September; 63(5): 318–348. doi:10.3322/caac.21190.
- 10- Mahul B. Amin, (Edit), "AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition" Springer Nature. DOI 10.1007/978-3-319-40618-3
- 11- Fei Chen, Nicholas J. Roberts. "Inherited Pancreatic Cancer". *Chin Clin Oncol.* 2017 December ; 6(6): 58. doi:10.21037/cco.2017.12.04.
- 12- Lulu Zhang, Santosh Sanagapalli, Alina Stoita. "Challenges in diagnosis of pancreatic cancer" *World J Gastroenterol* 2018 May 21; 24(19): 2047-2060. DOI: 10.3748/wjg.v24.i19.2047
- 13- <https://radiopaedia.org/articles/pancreatic-ductal-adenocarcinoma-2>
- 14- Dario de Biase, PhD; Michela Visani. "The Role of Next-Generation Sequencing in the Cytologic Diagnosis of Pancreatic Lesions". *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:458–464; doi: 10.5858/arpa.2017-0215-RA
- 15- Goyal A, "Pancreaticobiliary cytopathology: an update", *Diagnostic Histopathology* (2018), doi.org/10.1016/j.mpdhp.2018.08.007
- 16- Melissa Oliveira-Cunha, Ajith K Siriwardena. "Molecular diagnosis in pancreatic cancer". *Diagnostic Histopathology.* Volume 14, Issue 5. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2008.03.004>
- 17- Xu Zhang, Si Shi, Bo Zhang. "Circulating biomarkers for early diagnosis of pancreatic cancer: facts and hopes". *Am J Cancer Res* 2018;8(3):332-353/ISSN:2156-6976/ajcr0073751
- 18- Andrew M. Bellizzi; Edward B. Stelow. "Pancreatic Cytopathology. A Practical Approach and Review". *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:388–404.

- 19- Balazs Jaray, Eszter Szekely "Basic Cytomorphology Of Pancreatic Lesions" *Diagnostic Histopathology* 17:7. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2011.05.003>
- 20- Adam Horn, MD; Subhankar Chakraborty. "Immunocytochemistry for MUC4 and MUC16 Is a Useful Adjunct in the Diagnosis of Pancreatic Adenocarcinoma on Fine-Needle Aspiration Cytology". *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:546–551; doi: 10.5858/arpa.2011-0229-OA
- 21- Theisen BK, et al., "Pancreatic frozen section nightmares", *Diagnostic Histopathology* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpdhp.2016.05.004>
- 22- Haohai Liang, Olca Basturk. "Pancreatic adenocarcinoma and its mimickers: traps in diagnosis". *Diagnostic Histopathology* 14(6):275-283. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2008.05.001
- 23- Jenny Mas-Moya, Aatur D.Singhi. "Immunohistochemistry as a surrogate to molecular diagnosis in pancreatic tumors" *Diagnostic Histopathology.* Volume 21, Issue 3, <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2015.03.004>
- 24- Michelle D. Reid, Melinda M. Lewis. "The Evolving Role of Pathology in New Developments, Classification, Terminology, and Diagnosis of Pancreatobiliary Neoplasms". *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141:366–380; doi: 10.5858/arpa.2016-0262-SA
- 25- Fan Lin, Zongming Eric Chen. "Utility of Immunohistochemistry in the Pancreatobiliary Tract". *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139:24–38; doi: 10.5858/arpa.2014-0072-RA
- 26- A.A. Andea, O. Basturk, N.V. Adsay, "Pancreatic intra-epithelial neoplasia: current clinicopathological and molecular considerations" *Current Diagnostic Pathology* (2005) 11, 80–94. doi:10.1016/j.cdip.2004.11.008
- 27- Ralph H Hruban, Roeland F De Wilde. "Reporting Precursors To Invasive Pancreatic Cancer: Pancreatic Intraepithelial Neoplasia, Intraductal Neoplasms And Mucinous Cystic Neoplasm" *Diagnostic Histopathology* 18:1, Doi: <https://doi.org/10.1016/J.Mpdhp.2011.10.012>
- 28- Ralph H Hruban, Noriyoshi Fukushima. "Cystic lesions of the Pancreas". *Diagn Histopathol (Oxf).* 2008 Jun; 14(6): 260–265. doi: 10.1016/j.mpdhp.2008.04.002
- 29- Christine A. Iacobuzio-Donahue, Victor E. Velculescu "The Genetic Basis of Pancreas Cancer Development and Progression: Insights From Whole-Exome and Whole-Genome Sequencing" *Clin Cancer Res.* 2012 August 15; 18(16): 4257–4265. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0315
- 30- N. Kalimuthu S, Notta F, "Molecular pathogenesis of pancreatic ductal adenocarcinoma", *Diagnostic Histopathology* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpdhp.2016.05.003>
- 31- Shuangshuang Lu , Tasqeen Ahmed. "Genomic Variations in Pancreatic Cancer and Potential Opportunities for Development of New Approaches for Diagnosis and Treatment". *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1201; doi:10.3390/ijms18061201
- 32- Elvira Pelosi, Germana Castelli. "Pancreatic Cancer: Molecular Characterization, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells". *Biomedicines* 2017, 5, 65; doi:10.3390/biomedicines5040065
- 33- Arvind Rishi, Michael Goggins. "Pathological and Molecular Evaluation of Pancreatic Neoplasms". *Semin Oncol.* 2015 February ; 42(1): 28–39. doi:10.1053/j.seminoncol.2014.12.004.
- 34- Matthäus Felsenstein, Ralph H. Hruban. "New developments in the molecular mechanisms of pancreatic tumorigenesis". *Adv Anat Pathol.* 2018 March; 25(2): 131–142. doi:10.1097/PAP.000000000000172
- 35- Mohammad Aslam Khan, Shafquat Azim. "Molecular Drivers of Pancreatic Cancer Pathogenesis: Looking Inward to Move Forward". *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 779; doi:10.3390/ijms18040779

- 36- Xu Z, Pothula SP, Wilson JS, Apte MV. "Pancreatic cancer and its stroma: A conspiracy theory". *World J Gastroenterol* 2014; 20(32): 11216-11229. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i32.11216>
- 37- Bo Ren, Ming Cui, Gang Yang, Huanyu Wang. "Tumor microenvironment participates in metastasis of pancreatic cancer". *Molecular Cancer* (2018) 17:108 <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0858-1>
- 38- Haoqiang Ying, Prasenjit Dey, Wantong Yao. "Genetics And Biology Of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma". *Genes & Development* 30:355–385. Doi/10.1101/Gad.275776.
- 39- Alison P. Klein. "Genetic Susceptibility to Pancreatic Cancer". *Mol Carcinog.* 2012 January; 51(1): 14–24. doi:10.1002/mc.20855
- 40- Anne Marie Lennon, Christopher L. Wolfgang. "The Early Detection of Pancreatic Cancer: What Will it Take to Diagnose and Treat Curable Pancreatic Neoplasia?". *Cancer Res.* 2014 July 1; 74(13): 3381–3389. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-0734.
- 41- Sangeetha N. Kalimuthu, Runjan Chetty. "Regression Grading In Post Neoadjuvant Treated Pancreatic Cancer". *Diagnostic Histopathology* 22:6. <https://doi.org/10.1016/J.Mpdhp.2016.05.002>
- 42- Douglas J. Hartman, Alyssa M. Krasinskas. "Assessing Treatment Effect in Pancreatic Cancer". *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:100–109; doi: 10.5858/arpa.2011-0144
- 43- Ibrahim H Sahin, Christine A Iacobuzio-Donahue. "Molecular signature of pancreatic adenocarcinoma: an insight from genotype to phenotype and challenges for targeted therapy". *Expert Opin Ther Targets.* 2016; 20(3): 341–359. doi:10.1517/14728222.2016.1094057
- 44- Dacheng Xie a, Keping Xie. "Pancreatic cancer stromal biology and Therapy". *Genes & Diseases* (2015) 2, 133e143. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gendis.2015.01.002>
- 45- David S. Klimstra; Martha B. Pitman. "An Algorithmic Approach to the Diagnosis of Pancreatic Neoplasms". *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:454–464
- 46- Alvin Makohon-Moore, Christine A. Iacobuzio-Donahue. "Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective". *Nat Rev Cancer.* 2016 September; 16(9): 553–565. doi:10.1038/nrc.2016.66.
- 47- Riva F, Dmytro I, Dronov O. "Clinical applications of circulating tumor DNA and circulating tumor cells in pancreatic cancer" *Molecular Oncology* 10 (2016) 481-493. DOI: 10.1016/j.molonc.2016.01.006
- 48- La Rosa S., Sessa F. "Acinar cell carcinoma of the pancreas: overview of clinicopathologic features and insights into the molecular pathology" *Front. Med.*, 15 June 2015 | <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00041>
- 49- Anderson MJ, Kwong CA, Atieh M, *et al* "Mixed acinar-neuroendocrine-ductal carcinoma of the pancreas: a tale of three lineages" *Case Reports* 2016;2016:bcr2015213661
- 50- Chang J, Katariya N, *et al*. "Hepatoid Carcinoma of the Pancreas: Case Report, Next-Generation Tumor Profiling, and Literature Review" *Case Rep Gastroenterol.* DOI: 10.1159/000448064
- 51- Sjoukje Nauta, Iris Knoester. "A Patient with Signet Ring Cell Carcinoma of the Pancreas with a Prolonged Course: A Case Report". *JOP. J Pancreas (Online)* 2016 May 09; 17(3):313-315.
- 52- Oymaci E, Yakan S, Yildirim M, *et al*. (October 18, 2017) Anaplastic Carcinoma of the Pancreas: A Rare Clinical Entity. *Cureus* 9(10): e1782. doi:10.7759/cureus.1782