



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D
“DR. EDUARDO LICEÁGA”**

***“CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE LOS TUMORES DE
PÁNCREAS EN ESPECÍMENES DEL SERVICIO DE PATOLOGÍA
QUIRÚRGICA”***

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA:

DRA. PAOLA IVETTE NAVARRO DE LA ROSA

TUTOR:

DRA. MARÍA MERCEDES HERNÁNDEZ GONZÁLEZ

CIUDAD DE MÉXICO AGOSTO DEL 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Introducción	3
Marco Teórico	4
Antecedentes Científicos.....	9
Justificación.....	16
Planteamiento del Problema.....	16
Pregunta de Investigación	16
Hipótesis.....	17
Objetivos.....	17
Objetivo General.....	17
Objetivos Específicos.....	17
Diseño Metodológico.....	18
Tipo de Estudio.....	18
Diseño del Estudio.....	18
Operacionalización de Variables.....	19
Variable independiente.....	19
Variable dependiente.....	19
Universo de Trabajo y Muestra.....	20
Definición de población (universo).....	20
Definición de unidades de estudio.....	20
Técnica de recolección de la información.....	20
Instrumento.....	20
Recolección de Datos.....	20
Riesgos de la Investigación.....	21
Recursos Humanos, Físicos y Financieros.....	21
Resultados y Discusión.....	22
Conclusiones.....	37
Bibliografía.....	39
Anexos.....	41

Cáncer de Páncreas

Introducción

El Carcinoma de páncreas ocupa el lugar 15vo en incidencia y el 8vo en mortalidad a nivel mundial¹. Es la 8va causa de muerte en hombres y la 9va en mujeres².

En Estados Unidos de Norte América se reporta una tasa de incidencia de 12.1/100,000, con una edad media de presentación a los 71 años. Menos del 10% de estos pacientes presentan una enfermedad localizada y la mayor parte presenta enfermedad metastásica al momento del diagnóstico con una sobrevida menor al 2%³.

Con respecto a México, el Globocan 2012 reportó una incidencia de 4,274 (2.9%) y una mortalidad de 4,133 (5.3%)¹. Por otra parte, el INEGI reportó 74,685 muertes por cáncer en el 2010 y una mortalidad de 3,976 (4.8%) son por cáncer de páncreas, con una tasa de fatalidad de 0.96, es decir, casi el 100% de los pacientes muere a causa de este padecimiento al año⁴.

Algunos datos clínicos, estudios de laboratorio y gabinete que pueden orientar para hacer el diagnóstico de cáncer de páncreas. Sin embargo, hasta el momento no existe un conjunto de datos clínicos o biomarcadores con suficiente valor predictivo positivo para realizar el diagnóstico, y por lo tanto, el diagnóstico definitivo debe ser realizado a través del estudio histopatológico⁵.

En general los tumores de páncreas se clasifican dependiendo a que estructura del órgano normal se asemejan. Esto es a menudo referido como la célula de origen para una neoplasia en específico aunque, parece más apropiado verlo como el linaje de diferenciación de la célula neoplásica, debido a que no se conoce exactitud el origen preciso de una línea celular tumoral. El páncreas está compuesto por de cuatro tipos de elementos distintos: endocrinos, acinares, ductales y elementos de soporte, todos estos pueden dar lugar a neoplasias⁶.

La mayor parte de las neoplasia pancreáticas son adenocarcinomas ductales y representan cerca del 85% de todos los tumores pancreáticos, sin embargo, otras neoplasias malignas pueden surgir en el páncreas, entre estas se encuentran neoplasias acinares, neuroendocrinas, coloides y metástasis⁶.

La resección quirúrgica ofrece la única oportunidad para curar el carcinoma de páncreas, pero solo 15% a 20% de los casos son potencialmente curables al momento del diagnóstico. Desafortunadamente el pronóstico es pobre incluso si se lleva a cabo la resección completa. Lo anterior se debe a la alta tasa de recurrencia local (>20%) y sistémica (>80%) posterior a la resección quirúrgica. La quimioterapia sistémica, radioterapia y enfoques combinados (radioterapia-quimioterapia) se han usado antes y posterior a la resección quirúrgica como esfuerzos para mejorar la supervivencia global, sin embargo estos enfoques son vistos aun de forma controversial⁷.

Marco teórico

Antecedentes

1. Epidemiología

El cáncer de páncreas es la 15vo lugar en incidencia a nivel mundial, se estima que se diagnostican cerca de 337,872 casos por año. Representa el 2.4% de todas las formas de cáncer en el mundo. Tiene una incidencia mayor en hombres con respecto a las mujeres con una relación 1.3:1. Es raro que se presente antes de los 45 años y la incidencia se incrementa a partir de este punto⁸. En general el cáncer de páncreas afecta más a individuos que habitan países occidentales industrializados. La mayor tasa de incidencia se presenta en poblaciones como los Maoris de Nueva Zelanda, Nativos Hawaianos y poblaciones afroamericanos. Mientras, que la menor tasa de incidencia se encuentra en personas que viven en Nigeria y la India⁹.

2. Etiología y Factores de riesgo

La causa de cáncer pancreático es aún desconocida. Se han estudiado múltiples factores causales, sin embargo la evidencia con respecto a un rol causal solo apoya el uso de tabaco. En general el ser fumador incrementa el riesgo entre 2.5 a 3.6 más comparado con no fumadores y este riesgo se incrementa a mayor uso y exposición. Otros factores como la ingesta de alcohol, café y el uso de aspirina tienen datos limitados como factores contribuyentes. Por otra parte, algunos estudios han mostrado incremento en la incidencia de cáncer de páncreas en pacientes con pancreatitis crónica y diabetes mellitus con más de 10 años de diagnóstico¹⁰⁻¹³. Si bien la relación causal de estas enfermedades con el desarrollo de cáncer de páncreas no está del todo comprendida, existen hipótesis que pueden explicar su nexo. La pancreatitis por su parte perpetua una reacción inflamatoria a través de la sobreexpresión de IL-8 (Interleucina-8) y NF-Kb (Factor nuclear Kappa beta), lo que promueve la transformación maligna de las células pancreáticas¹⁴. Con respecto a la diabetes, se desconoce el mecanismo exacto de su participación en la carcinogénesis, pero se considera que existe un nexo metabólico entre ambas enfermedades y que la duración de la enfermedad es un factor de riesgo que promueve la carcinogénesis¹⁵.

Aproximadamente 5-10% de los pacientes con cáncer de páncreas presentan historia familiar de la enfermedad. En algunos, esta neoplasia es parte de síndromes que derivan de alteraciones genéticas de línea germinal **tabla 1**¹⁶. El riesgo de padecer cáncer de páncreas se incrementa y es exponencial con respecto al número de familiares afectados en comparación con familias no afectadas por esta entidad¹⁷.

TABLA 1

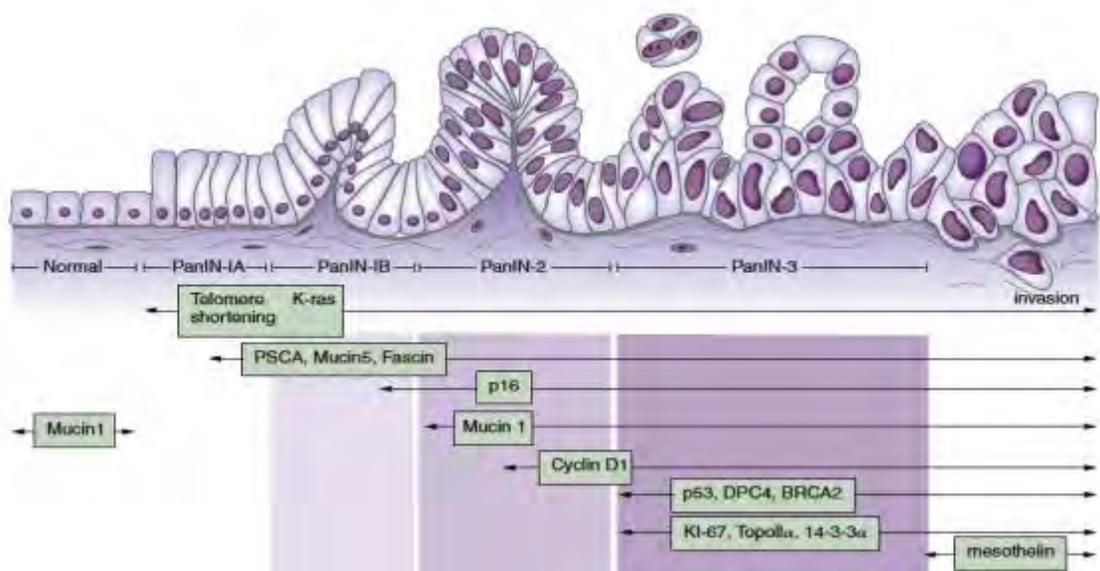
Enfermedad	Gen afectado
Melanoma atípico múltiple familiar	CDKN2A
Pancreatitis hereditaria	PRSS1,SPINK1,PRSS2,CTRC
Síndrome de Peutz-Jeghers	STK11
Cáncer pancreático familiar	PALLD
Fibrosis quística	CFTR
Anemia de Fanconi y Cáncer de ovario familiar	BRCA2

Poliposis adenomatosa familiar	APC
Síndrome de Li-Fraumeni	TP53
Síndrome de Lynch	MSH2,MLH1

3. Biología molecular del cáncer de páncreas

La biología molecular del adenocarcinoma de páncreas es compleja, solo en esta neoplasia se han encontrado cerca de 63 mutaciones relevantes por cada tumor. De forma simplista el adenocarcinoma de páncreas es el producto final de la progresión de las lesiones precursoras. Las lesiones precursoras se conocen como PanIN (Neoplasias intraepiteliales pancreáticas) y progresan a un fenotipo invasivo a través de la acumulación secuencial de alteraciones genéticas en el epitelio ductal. **Imagen 1**

Imagen 1



La alteración de KRAS junto a la inactivación de los genes supresores de tumores como p16/CDKN2A, TP53 y SMAD4 hacen posible la transformación de lesiones mínimamente displásicas a lesiones con displasia severa.

Estas alteraciones pueden derivar de múltiples mecanismos como mutaciones germinales en el caso de síndromes hereditarios, mutaciones somáticas a través de deleciones, mutaciones intragénicas con subsecuente inactivación alélica, hipermetilación del promotor del gen afectado, etc.

La mutación del oncogen KRAS esta presenta casi de forma ubicua en todos los adenocarcinomas ductales de páncreas, el resultado es una proteína anormal que se encuentra activada constitutivamente afectando múltiples vías de señalización resultando en proliferación celular descontrolada. Por otra parte, la inactivación de p16CDK2NA, presente en más del 90% conduce a la pérdida de la regulación controlada del ciclo celular. TP53 se encuentra mutado en aproximadamente 75% de los carcinomas pancreáticos, su alteración produce disregulación de la respuesta celular al estrés. Las mutaciones en SMAD4/DPC4 ocurren en aproximadamente el 55% de los casos y conduce a la disrupción de la celular de señalización de TGF-B (factor de crecimiento transformante-beta).

Otras vías celulares afectadas en el adenocarcinoma de páncreas son aquellas que controlan la reparación del daño en el ADN como BRCA2, hMLH1 y MSH2.

Estas vías y genes mutados solo se encuentran en el adenocarcinoma ductal de páncreas y no en otras neoplasia como el carcinoma acinar, tumor solido pseudopapilar, tumores neuroendocrinos, en la **tabla 2** se describen de forma resumida los principales genes alterados en cada tipo de neoplasia pancreática.

Tabla 2

Tumor solido pseudopapilar (TSP)	Anormalidades en la vía APC/B-catenina
Carcinoma de células acinares (CCA)	Perdida de 11p Anormalidades en la vía APC/B-catenina Perdida de la heterocigosidad en 4q
Pancreatoblastoma	Perdida de 11q Anormalidades en la vía APC/B-catenina
Tumores pancreáticos neuroendocrinos esporádicos	Alteración en MEN1, DAXX, ATRX, TSC2, PTEN, PIK3CA, TP53.
Carcinomas pancreáticos neuroendocrinos	Alteración en P53, RB1, BCL-2

4. Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico de cáncer de páncreas es necesaria la sospecha clínica, estudios de laboratorio, gabinete y el estudio histopatológico.

5. Características clínicas

La forma inicial de presentación del cáncer de páncreas varía de acuerdo a la localización del tumor. Aproximadamente el 65% de los tumores pancreáticos exocrinos se localizan en la cabeza

del páncreas, el 20-25% se encuentran localizados en el cuerpo y cola, el 10% restante involucra todo el órgano. Comparados con los tumores localizados en la cola y el cuerpo del páncreas, los tumores localizados en la cabeza del páncreas más comúnmente se presentan con ictericia, esteatorrea y pérdida de peso¹⁸. El dolor es uno de los síntomas más frecuentemente reportados, incluso con tumores <2cm. El dolor asociado a cáncer de páncreas es de inicio insidioso, visceral, constante y se presenta en el epigastrio con irradiaciones a los costados o directamente a la espalda, puede ser intermitente y empeora con la ingesta de alimentos¹⁹.

La ictericia es un signo clínico temprano en tumores que afectan la cabeza del páncreas, usualmente progresiva y se acompaña de hiperbilirrubinemia, prurito y orina oscura. La hiperbilirrubinemia es predominantemente colestásica y se acompaña con elevación de la fracción directa de la misma. Se ha descrito una forma de ictericia indolora, este tipo de presentación se asocia a un diagnóstico relativamente mejor comparados con aquellos que se presentan con ictericia y dolor. La ictericia secundaria a un tumor en el cuerpo o cola típicamente ocurre en un estadio tardío de la enfermedad y la mayor parte de las veces es secundario a metástasis en el hígado²⁰. La intolerancia a la glucosa, tromboflebitis migratoria y trombosis venosa (síndrome de Trousseau), necrosis grasa nodular del tejido subcutáneo, pénfigo bulloso son otras manifestaciones menos frecuentes de esta enfermedad^{21,22}.

En un estudio multi-institucional realizado durante tres años en el 2005 con objeto de asociar los síntomas con el sitio y el estadio de presentación se encontró que 62% de los tumores afectaban la cabeza del páncreas, 10% el cuerpo y 6% la cola.

Los síntomas más comúnmente encontrados¹⁸:

- Astenia-86%
- Pérdida de peso-85%
- Anorexia-83%
- Dolor abdominal-79%
- Dolor epigástrico-71%
- Orina oscura-59%
- Dolor de espalda-49%
- Diarrea-44%
- Vomito-33%
- Esteatorrea-25%

Los signos más frecuentemente encontrados fueron:

- Ictericia-55%
- Hepatomegalia-39%
- Masa en el cuadrante superior derecho-15%
- Caquexia-13%
- Signo de Corvoisier-13%
- Dolor epigástrico-9%
- Ascitis-5%

En este estudio se concluyó que una tercera parte de los tumores de la cabeza de páncreas, se presentan en estadio I, otra tercera parte en estadio IV. Ninguno de los tumores del cuerpo y de la cola se encontró en estadio I y más del 80% se encontraron en estadio IV al momento del diagnóstico. Los síntomas colestásicos se presentan con mayor frecuencia en tumores localizados en la cabeza de páncreas y un intervalo mayor entre la presentación de los síntomas con el diagnóstico se asocia un estadio de presentación más avanzado¹⁸.

Los síntomas y signos asociados con cáncer de páncreas suelen no ser específicos y su VPP (valor predictivo positivo) es bajo, con excepción de la presencia de ictericia en un anciano. Stapley S et al realizaron un estudio en el primer nivel de contacto de 3635 casos y 16,459 controles para indagar acerca de los datos clínicos que tienen mayor asociación a cáncer de páncreas²³. Tabla 3

Tabla 3

Síntoma	OR (Razón de momios)	VPP (Valor predictivo positivo)
Ictericia	1000	22%
Dolor abdominal	5	<1%
Nausea/vomito	4.5	<1%
Dolor en la espalda	1.4	<1%
Constipación	2.2	<1%
Diarrea	1.9	<1%
Pérdida de peso	15	<1%
Malestar general	2.4	<1%
Diabetes de nueva aparición	2.1	<1%

En base a estos resultados se concluye que ningún síntomas por si solo es suficiente para poder realizar el diagnóstico de cáncer de páncreas y, aunque los VPP son muy bajos (a excepción de la ictericia) la combinación de múltiples síntomas en un paciente provén de una base para la selección de aquello que ameriten mayor estudio para descartar cáncer de páncreas²³.

6. Estudios de imagen y laboratorio

La TC (tomografía computada dinámica trifásica) es el procedimiento de elección para la evaluación inicial, esta técnica permite la visualización del tumor primario en relación con vasos y estructuras adyacentes. La TC tiene una exactitud para predecir resecabilidad quirúrgica del 80 a 90%, márgenes negativos del 86% y enfermedad irreseccable del 100%. Algunos pacientes requieren otros estudios como el USE (ultrasonido endoscópico) para confirmar cáncer de páncreas cuando se sospecha pero no es visible a través de TC (<2cm), además con este instrumento es posible evaluar los ganglios y la extensión. Adicionalmente esta técnica permite la obtención de biopsias por aspiración con aguja fina para confirmar el diagnóstico con una sensibilidad de 96%, especificidad del 99%, VPN (valor predictivo negativo) 96% y VPP de 99%²⁴.

Otro estudio que ha probado utilidad en el diagnóstico de cáncer de páncreas es la CPRE

(colangiografía retrograda endoscópica), esta técnica permite evaluar la anatomía del conducto biliar pancreático, además de ser una técnica sensible para la detección de neoplasias lo que permite el cepillado y toma de biopsia. Se reporta que esta técnica tiene una sensibilidad de 92% y especificidad de 96% para realizar el diagnóstico de carcinoma de páncreas de tipo ductal. Adicionalmente, esta técnica es útil en pacientes con ictericia en quienes se necesita una prótesis biliar para liberar la vía biliar debido a un cuadro de colangitis o como medida paliativa²⁵.

La RM (resonancia magnética) es menos usada debido a su utilidad, disponibilidad y alto costo. Se reporta una sensibilidad que va desde el 83%-87% y una especificidad del 81-100%, con un VPP de 90% para predecir resecabilidad. La RM puede ser utilizado con éxito siendo una alternativa en pacientes con alergia el medio de contraste utilizado en la TC²⁶.

7. Marcadores tumorales

Se han evaluado múltiples marcadores tumorales para cáncer de páncreas **Tabla 4**²⁷, el más usado de ellos es el CA.19-9 (antígeno asociado a cáncer 19-9). Dicho marcador tumoral tiene una sensibilidad reportada entre 70-92% y una especificidad de 68-92%. Debido a que la sensibilidad se relaciona de forma estrecha con el tamaño del tumor, la sensibilidad de CA.19-9 se ve limitada en tumores pequeños.

Los niveles de CA.19-9 también tienen baja sensibilidad, este marcador se encuentra elevado en pacientes con cáncer no pancreático y varias enfermedades pancreatobiliares benignas. Se reporta una sensibilidad de 77% y una especificidad de 87% con valores de corte arriba de 37 unidades/ml²⁸. Adicionalmente, el VPP es muy bajo particularmente en pacientes asintomáticos. Kim JE et al, con el propósito de determinar la eficacia del CA.19-9, realizó un estudio en 70,000 personas asintomáticas, a todos los participantes se les realizó TC abdominal y CA.19-9. Posterior al análisis se obtuvo una sensibilidad de 100%, especificidad de 98.5%, sin embargo el VPP para detectar cáncer de páncreas fue menor de 0.9% en la población asintomática²⁹. Por lo tanto se reconoce que este marcador no debe ser utilizado como método de tamizaje para cáncer de páncreas en personas asintomáticas. Por otra parte, este marcador es más útil de forma modesta en personas sintomáticas (dolor epigástrico, pérdida de peso, ictericia) con una sensibilidad de 80%, especificidad de 85% y VPP 72%³⁰.

Otros posibles usos de CA.19-9 reportados en la literatura son:

1. El grado de elevación de CA-19-9 se asocia con el pronóstico a largo plazo posterior a la cirugía.
2. El grado de elevación puede ayudar a predecir la presencia de metástasis ocultas, la probabilidad de haber llevado a cabo una resección completa y el pronóstico a largo plazo.
3. El monitoreo seriado de CA.19-9 posterior a la cirugía es útil para el seguimiento de pacientes posterior a una cirugía potencialmente curativa y en aquellos recibiendo quimioterapia por enfermedad avanzada³⁰.

Tabla 4 Marcadores séricos en cáncer de páncreas ²⁷

Marcador tumoral	Especificidad	Sensibilidad
CA-50	34-90%	70-95%
CA-242	65-95%	65-82%
M2-PK	64-95%	71-79%
CEA	50-59%	40-92%

8. Biomarcadores

El pronóstico de cáncer de páncreas es muy pobre, con muy pocas posibilidades de ofrecer un tratamiento curativo a los pacientes, la supervivencia a 5 años es menor al 6%. Debido al mal pronóstico de esta clase de neoplasia se han probado biomarcadores capaces de detectar el cáncer de páncreas en etapas tempranas y conocer su utilidad como factores pronósticos de la enfermedad.

Entre los biomarcadores más ampliamente estudiados, podemos encontrar los siguientes:

1. Hipermetilación del promotor CDKN2A (ciclina dependiente de cinasa 2A)³¹.
2. Expresión de COX-2 (Ciclooxigenasa 2) por inmunohistoquímica ³².
3. Expresión de miR-143 (MicroRNAm-143) y miR-21 (MicroRNAm-21)³³.
4. Mutación de K-RAS ³⁴.

De estos biomarcadores, se ha demostrado valor en el pronóstico y respuesta al tratamiento en CDKN2A, miR-143, miR-21 y la K-RAS. Sin embargo se necesitan más estudios para confirmar su verdadero valor clínico y hasta la fecha ningún ha sido capaz de superar al CA-19-9³⁵.

9. Clasificación histopatológica

Para su clasificación histopatológica la OMS (Organización Mundial de la Salud) en su última revisión los divide de la siguiente manera³⁶.

1. Páncreas Exocrino
 - a. Tumores epiteliales
 - i. Benignos
 1. Cistadenoma seroso
 2. Cistadenoma mucinoso
 3. Adenoma mucinoso intraductal papilar
 4. Teratoma maduro
 - ii. Tumores Borderline
 1. Neoplasia mucinosa quística con displasia moderada
 2. Neoplasia mucinosa papilar intraductal con displasia moderada

3. Neoplasia solida pseudopapilar
- iii. Malignos
 1. Adenocarcinoma ductal
 2. Carcinoma mucinoso no quístico
 3. Carcinoma con células en anillo de sello
 4. Carcinoma adenoescamoso
 5. Carcinoma indiferenciado (anaplásico)
 6. Carcinoma indiferenciado con células gigantes tipo osteoclasto
 7. Carcinoma mixto ductal-endocrino
 8. Cistadenocarcinoma seroso
 9. Cistadenocarcinoma mucinoso
 - a. No invasivo
 - b. Invasivo
 10. Carcinoma mucinoso ductal intrapapilar
 - a. No invasivo
 - b. Invasivo
 11. Carcinoma de células acinares
 - a. Cistadenocarcinoma de células acinares
 - b. Carcinoma mixto acinar-endocrino
 12. Pancreatoblastoma
 13. Carcinoma solido pseudopapilar
 14. Otros
2. Tumores no epiteliales
 - a. Tumores mesénquimales
 - i. Linfangioma
 - ii. Lipoma
 - iii. Tumor fibroso solitario
 - iv. Sarcoma de Ewing
 - v. Tumor de células pequeñas desmoplásico
 - vi. Neoplasias de células epitelioides perivasculares
 - b. Linfomas
 - i. Linfoma difuso de células grandes
 - c. Tumores secundarios
3. Páncreas Endocrino
 - a. Microadenoma neuroendocrino pancreático
 - b. Tumor neuroendocrino G1 (NETG1)/Carcinoide
 - c. Tumor neuroendocrino G2 (NETG2)
 - d. Carcinoma neuroendocrino
 - i. Carcinoma neuroendocrino de células grandes
 - ii. Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas
 - e. Tumores neuroendocrinos funcionales
 - i. Gastrinoma maligno
 - ii. Glucagoma maligno
 - iii. Carcinoma productor de insulina (insulinoma)
 - iv. Somatostatina maligno

v. Vipoma maligno

Lesiones benignas

Seudoquiste pancreático

Los pseudoquistes pancreáticos usualmente son una complicación local de pancreatitis aguda o un trauma local. No son considerados como verdaderos quistes debido a que carecen de revestimiento epitelial. Macroscópicamente presentan una pared bien definida compuesta por tejido fibroso, histiocitos, células gigantes y tejido de granulación en proporciones variables. En su interior es posible encontrar líquido rico en amilasa³⁷.

Cistadenoma seroso

Se trata de una lesión benigna de crecimiento lento, predomina en mujeres (75%), la edad media de presentación es a los 62 años.

Histopatológicamente son neoplasias epiteliales quísticas con células epiteliales de tipo ductal que producen fluido acuoso similar al suero.

Macroscópicamente es posible demostrar pocos o numerosos quistes llenos de contenido seroso alrededor de un centro fibroso septado, estos quistes se encuentran delineados por una sola capa de epitelio cuboidal o plano con citoplasma claro. Morfológicamente la variante microquística es más común en comparación con la variante macroquística³⁷.

Tumor solido pseudopapilar

El Tumor solido pseudopapilar es un tumor raro, representa cerca del 0.13 al 2.7% de los tumores pancreáticos. Afecta predominantemente a mujeres jóvenes.

Clínicamente son indoloros, de crecimiento lento, sin embargo presenta potencial maligno con metástasis reportadas hasta en el 20% de los pacientes. Los sitios de metástasis más común son el hígado, seguido del vena porta y el bazo. Puede existir invasión local a órganos adyacentes como el duodeno, omento, colon, pulmón y peritoneo.

Macroscópicamente son neoplasia de consistencia blanda, bien delimitadas de color pardo a rojo claro de aspecto hemorrágico con contenido quístico y solido variable rodeados por una capsula fibrosa³⁸.

Microscópicamente se caracterizan por un patrón de crecimiento sólido de células poligonales discohesivas que se disponen alrededor de septos fibrovasculares que pueden degenerar y formar pseudopapilas. Es usual demostrar infiltración a tejido adyacente a pesar de su apariencia bien circunscrita.

La mayor parte de estas neoplasias expresan vimentina, CD10, ENE (Enolasa neuronal específica), CD56, Receptores de progesterona y alfa-1-antitripsina, pueden ser diferenciadas de otras neoplasias por su expresión focal de citoqueratinas, cromogranina, sinaptofisina y enzimas

pancreáticas³⁹.

El pronóstico, aun con metástasis, invasión local o recurrencia es bueno, con una supervivencia global a 5 años de 95%³⁸.

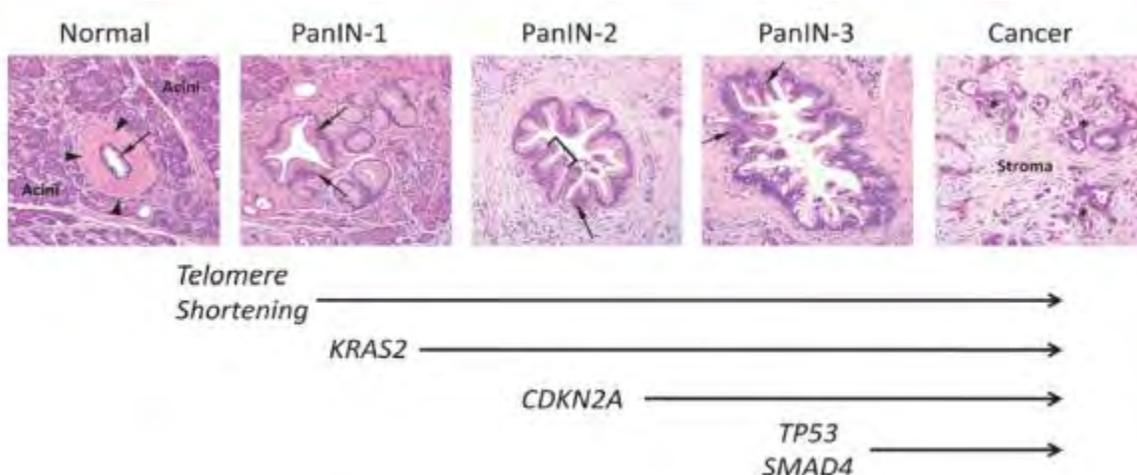
Lesiones preinvasivas

El epitelio normal ductal es de tipo cuboidal y columnar bajo con citoplasma anofilo, a través del tiempo las células van sufriendo cambios adaptativos que les permiten sobrevivir a insultos intrínsecos y extrínsecos. En el momento en que estos cambios adaptativos no son suficientes, las células acumulan alteraciones genómicas secuenciales que alteran el programa de diferenciación celular y por lo tanto su morfología hasta adquirir un fenotipo preinvasivo **Imagen 2**. En base a la similitud en los perfiles mutacionales, se conoce que la PanIN (neoplasia intraepitelial pancreática) es la lesión precursoras del carcinoma invasor. Esta se distingue morfológicamente del epitelio normal por que presenta citoplasma mucinoso, atipia y solapamiento nuclear en distintos grados. La metaplasia escamosa y transicional también son consideradas como lesiones preinvasivas ⁴⁰. **Tabla 5**.

Tabla 5

Termino recomendado por la OMS	Terminología previa	Características morfológicas
Metaplasia escamosa	Metaplasia escamosa, metaplasia epidermoide, hiperplasia epitelial focal	Epitelio con diferenciación epidermoide
Pan1N-1A	Hipertrofia de células mucinosas, hiperplasia de células mucinosas, hiperplasia ductal no papilar	Lesiones epiteliales planas compuestas por células columnares con núcleo basal y abundante mucina supranuclear.
Pan1N-1B	Hiperplasia papilar ductal, hiperplasia ductal adenomatoide	Presenta arquitectura papilar, micropapilar o pseudoestratificada, el resto es idéntico a Pan1N-1A
Pan1N-2	Cualquier Pan1N con displasia moderada	Papilares o planas pero con anomalías nucleares, incluyendo pérdida de la polaridad, solapamiento nuclear, núcleo alargado, pseudoestratificación e hiper cromasia, pueden existir mitosis.
Pan1N3	Displasia ductal severa, carcinoma in situ	Arquitectura papilar micropapilar, cribiforme con necrosis luminal. Hay pérdida de la polaridad nuclear, distrofia de células caliciformes, mitosis que pueden ser irregulares y nucléolo prominente.

Imagen 2



Adenocarcinoma Ductal

El adenocarcinoma ductal de páncreas es una neoplasia altamente infiltrativa. Macroscópicamente son sólidos y firmes, sin embargo, microscópicamente los bordes están pobremente definidos. En ocasiones lengüetas de carcinoma se extienden más allá de la masa central de la neoplasia.

La marca histológica más representativa es la proliferación de glándulas neoplásicas anguladas e irregulares que se acompañan con intensa reacción desmoplásica, esta reacción se compone de fibroblastos, células inflamatorias, endoteliales y matriz extracelular⁴¹.

Los adenocarcinomas de páncreas expresan por inmunohistoquímica: MASPIN, CEA (antígeno carcinoembrionario), CK7 (citoqueratinas), B72.3, CA.19-9, CA-125, DUPAN2, MUC1³⁹.

La gradificación actual del adenocarcinoma de páncreas de Kloppel adaptada por la OMS en su revisión del 2010 se basa en la evaluación de la formación glándulas, producción de mucina, conteo mitótico y atipia nuclear Tabla 6⁴².

Tabla 6

Grado	Diferenciación glandular	Producción de mucina	Mitosis (X10 HPF)	Características nucleares
Grado I	Bien diferenciado	Intensa	5	Poco pleomorfismo, conserva polaridad
Grado II	Estructuras similares a ductos y glándulas tubulares moderadamente	Irregular	6-10	Pleomorfismo moderado

	diferenciadas			
Grado III	Glándulas poco diferenciadas y estructuras pleomorfas	Muy poco	>10	Pleomorfismo marcado e incremento en el tamaño

Carcinoma de células acinares

El carcinoma de células acinares representa el 1-2% de las neoplasias malignas del páncreas. Se presentan a edades más tempranas que el adenocarcinoma ductal con una edad media de presentación a los 58 años. En general se presentan con mayor frecuencia en el género masculino y tienen mejor pronóstico que el adenocarcinoma ductal con una media en la supervivencia de 47 meses en tumores resecables⁴³.

Macroscópicamente bien circunscritos, suaves con áreas de hemorragia y necrosis.

Microscópicamente se observan altamente celular con escaso estroma desmoplásico, es posible encontrar diferentes patrones arquitecturales, sin embargo el sólido y acinar son los más comunes. Debido a que estos tumores presentan diferenciación acinar, el citoplasma suele contener abundantes gránulos de zimógeno PAS+ (Ácido peryódico Schiff) , en HyE (Hematoxilina y Eosina) presentan un aspecto granular y eosinófilo.

Los carcinomas de células acinares expresan por inmunohistoquímica tripsina y quimiotripsina con una sensibilidad de hasta 95%⁴⁴.

10. Estadificación

El adenocarcinoma ductal de páncreas se estadifica de acuerdo a la clasificación TNM (Tumor-nódulo-metástasis) del AJCC (Comité Americano Conjunto Contra el Cáncer) Tabla 7.

La importancia de esta clasificación se basa en evaluación de irresecabilidad a través de TC. Los tumores en estadios T1, T2 y T3 son potencialmente resecables, mientras que los tumores en estadio T4 que involucran el tronco celiaco y la arteria mesentérica superior no lo son. Con respecto al estadio, los pacientes en estadio IA sobreviven un promedio de 10 meses, mientras que los pacientes en estadio IV tienen una media de supervivencia de 2.5 meses únicamente⁴⁵.

Tabla 7

Sistema TNM de estadiaje para tumores endocrinos y exocrinos del páncreas.

Tumor primario	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado al páncreas, <2cm de dimensión mayor
T2	Tumor limitado al páncreas

	>2cm de dimensión mayor
T3	Tumor se extiende fuera del páncreas pero no invade el tronco celiaco o la arteria mesentérica superior
T4	Tumor con involucro del tronco celiaco o la arteria mesentérica superior (Tumor primario irresecable)
Ganglios linfáticos regionales	
NX	Ganglios linfáticos no pueden ser valorados
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

Estadio anatómico/grupos de pronóstico

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio 1A	T1	N0	M0
Estadio 1B	T2	N0	M0
Estadio 2A	T2	N0	M0
Estadio 2B	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio 3	T4	N (0-1)	M0
Estadio 4	T(1-4)	N(0-1)	M1

Planteamiento del problema

El cáncer de páncreas es una neoplasia con mal pronóstico con una supervivencia a 5 años menor al 6%. A nivel mundial es la 8va causa de muerte en hombres y la 9va en mujeres. Actualmente existe mucha información acerca de los factores biológicos, genéticos y ambientales que pueden influenciar la progresión de las neoplasias pancreáticas. Existen algunas herramientas de imagen y laboratorio útiles para la detección temprana y oportuna en cáncer de páncreas principalmente en grupos de alto riesgo, sin embargo, muchas de estas no se encuentran al alcance de todos los centros hospitalarios y médicos clínicos.

Pregunta de investigación

¿Puede la correlación de los datos clínicos con el análisis histopatológico aportar datos para la detección temprana y oportuna en el cáncer de páncreas?

Hipótesis

La correlación de los datos clínicos y el análisis histopatológico será útil para describir los datos clínicos más relevantes para el diagnóstico clínico de cáncer páncreas.

OBJETIVO

Objetivo general

- Evaluar la correlación que existe entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico histopatológico en tumores pancreáticos.

Objetivos específicos

- Identificar la distribución por edad y sexo de los principales tumores pancreáticos en el Hospital General de México
- Identificar los datos clínicos más relevantes conforme a su correlación con el análisis histopatológico para el diagnóstico clínico de carcinoma de páncreas
- Identificar las diferencias en los datos clínicos entre subgrupos de tumores pancreáticos.

Justificación

Actualmente no existe un abordaje clínico con alto valor predictivo positivo que permita realizar un abordaje confiable para el diagnóstico en tumoraciones de páncreas. Adicionalmente, se conoce mucha información acerca de los datos clínicos que proporciona la localización anatómica de la neoplasia, sin embargo, poca es la información conocida acerca de las diferencias clínicas entre diferentes estirpes de tumores pancreáticos y su estadio. Con este estudio planteamos conocer la concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico y las principales diferencias de los datos clínicos entre tumores de distinta estirpe histológica y estadio clínico.

METODOLOGIA

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, comparativo

Población blanco

Pacientes hombres y mujeres adultos del Hospital General de México con diagnóstico clínico de tumor pancreático en un período comprendido del año 2010 al 2015.

Tamaño de la muestra

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes adultos con diagnóstico clínico de tumor de páncreas
- Pacientes con estudio histopatológico reportado y laminillas para su revisión
- Pacientes de quienes se cuente acceso a expediente clínico

Criterios de exclusión

- Pacientes de quienes no se disponga reporte y material para estudio histopatológico
- Pacientes con expediente clínico incompleto

Criterios de eliminación

- Material insuficiente para el análisis histopatológico

Plan de análisis de datos

- Se realizara un análisis descriptivo para conocer la distribución de las variables.
- Se categorizaran las variables con respecto a los diagnósticos clínicos emitidos y diagnósticos histopatológicos, se realizara un coeficiente de kappa para conocer la proporción de concordancia observada.
- Se realizara estratificación por subgrupos de tumores pancreático de acuerdo a su estirpe, estadio clínico, localización anatómica y se comparara las variables clinicopatológicas mediante pruebas X^2 de Pearson o prueba exacta de Fischer dependiendo si los datos se distribuyen de forma normal o no.

Se realizara una X^2 lineal entre todos los grupos para identificar diferencias entre la presentación de síntomas.

Definición de variables

Variable independiente	Categorica	Variable dependiente	Categorica
Diagnóstico clínico	Cualitativo de tipo Nominal: quiste de páncreas, cáncer de páncreas etc.	Diagnostico histopatológico	Cualitativo de tipo nominal: adenocarcinoma ductal, carcinoma acinar, carcinoma neuroendocrino etc.

Variable	Escala de medición	Definición operacional	Instrumento de medición y temporalidad de la medición
Edad	Numérica, continua	Periodo que va desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico clínico e histopatológico	Escala 30-39 40-49 50-59 60-69 Medición única
Genero	Categorica, nominal	Condición orgánica que permite distinguir entre hombre y mujer en los seres humanos. Información obtenida mediante la entrevista clínica contenida en el expediente	Hombre Mujer Medición única
Diagnóstico clínico	Categorico, nominal	Procedimiento por el cual el medico identifica una enfermedad nosológica en el paciente. Información obtenida mediante la entrevista clínica contenida en el expediente	Todos los diagnósticos realizados por los médicos clínicos. Medición única
Diagnostico histopatológico	Categorico nominal	Procedimiento por el cual el medico patólogo realiza un diagnostico histopatológico Mediante la revisión	Todas las categorías dependiendo de estirpe histológica.

		de laminillas.	
Estadio	Categorico, ordinal	Procedimiento por el cual el medico patólogo realiza un diagnostico histopatológico Mediante la revisión de laminillas.	Todas las categorías dependiendo de estirpe histológica.

Limitaciones del estudio

Debido a que no se calculó una muestra de forma estadística es posible que este estudio no tenga el poder suficiente para detectar diferencias entre grupos de estudio.

Consideraciones éticas

El presente estudio es considerado de mínimo riesgo.

Cronograma

Fecha de inicio: 01 de Diciembre del 2015

Fecha de terminación: 25 de Julio 2016

Recursos humanos

Investigador: Dra. María Mercedes Hernández González

Actividad: supervisar y coordinar las actividades de investigación

Investigador: Paola Ivette Navarro de la Rosa

Actividad: Realizar lo puntualizado en este protocolo

Recursos materiales

Se utilizará la sala de revisión de patología quirúrgica con microscopio de dos cabezas para análisis de las laminillas de los casos seleccionados.

Pluma, papel, lápiz, computadora personal, material de consulta, software de análisis estadístico SPSS22.

Recursos financieros

Se obtendrán de acuerdo a las necesidades presentadas en el presente estudio.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

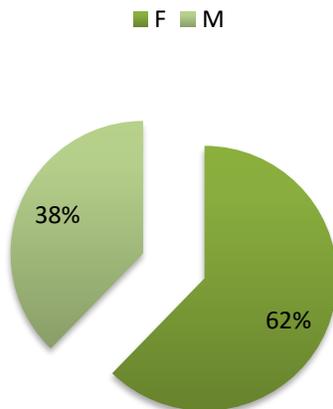
Se analizaron en total 68 casos dentro de los cuales se encontraron 54 casos de tumores malignos, dentro de los cuales se incluyeron el adenocarcinoma ductal, carcinoma acinar y carcinoma neuroendocrino, 8 casos de tumores limítrofes dentro de los cuales se incluyeron el tumor sólido quístico pseudopapilar, el cistadenoma mucinoso y tumores neuroendocrinos, y finalmente 6 casos de tumores benignos dentro de los cuales se incluyeron neoplasias neuroendocrinas bien diferenciadas, cistadenomas serosos y cistadenomas mucinosos.

De los 54 tumores malignos analizados fueron eliminados 15 casos, 4 de los cuales no contaban con material histopatológico para su análisis de los cuales 3 de ellos correspondían a adenocarcinomas ductales y uno a linfoma no Hodgkin B difuso; 9 casos no contaban con material suficiente para su análisis histopatológico correcto y 2 de ellos fueron reclasificados con diagnóstico de adenocarcinoma del ámpula de Váter de acuerdo a los criterios referidos en el libro de la OMS³⁶; 5 casos más fueron reclasificados como neoplasias endocrinas limítrofes y bien diferenciadas, y 1 caso fue reclasificado como pancreatitis autoinmune de acuerdo a los criterios referidos en el libro de la OMS³⁶.

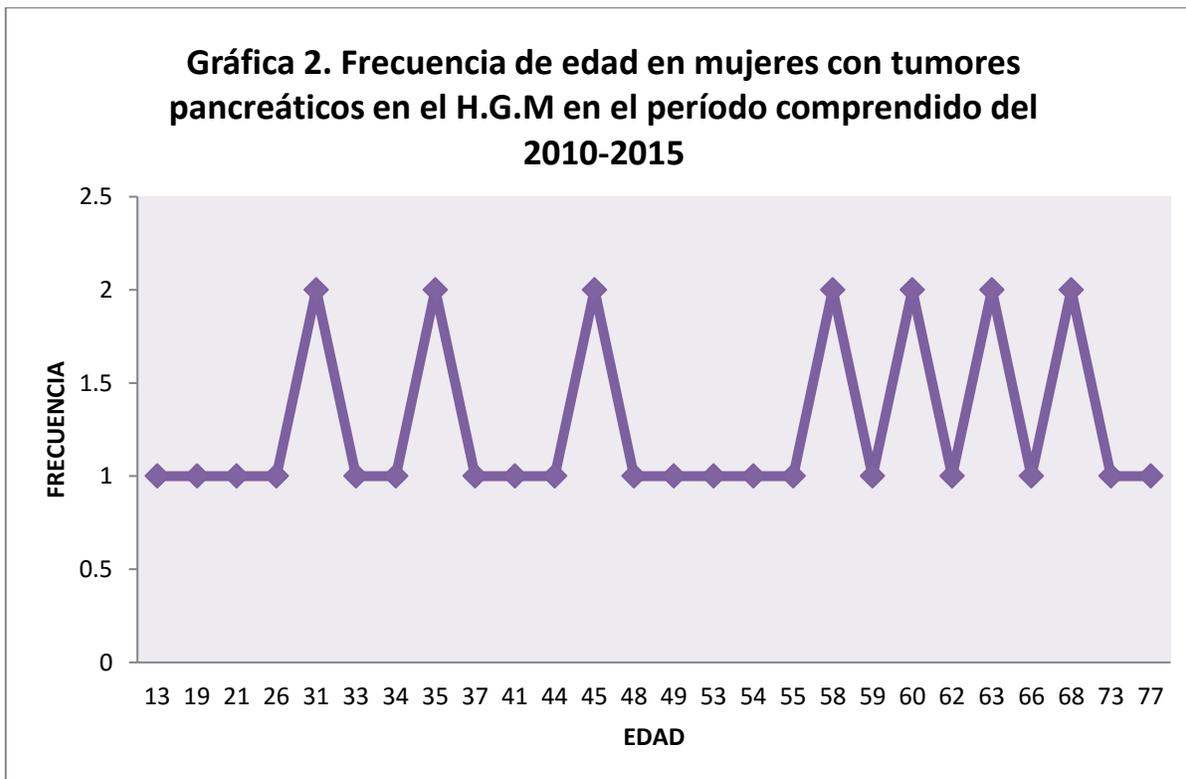
A los 8 casos clasificados como limítrofes se le sumaron los 3 casos reclasificados que se comentaron anteriormente. Finalmente a los 6 casos clasificados como benignos se le sumaron los 4 casos reclasificados como neoplasias endocrinas bien diferenciadas y pancreatitis autoinmune respectivamente, siendo éste último eliminado. Con lo referido anteriormente se estudiaron en total 53 casos.

Respecto al género y edad se obtuvo una población de pacientes adultos hombres y mujeres con un rango de edad de los 30 a los 80 años, siendo más frecuentes en la población femenina con un 62% de los casos en comparación con el 38% representado por la población masculina (**Ver gráfica 1**).

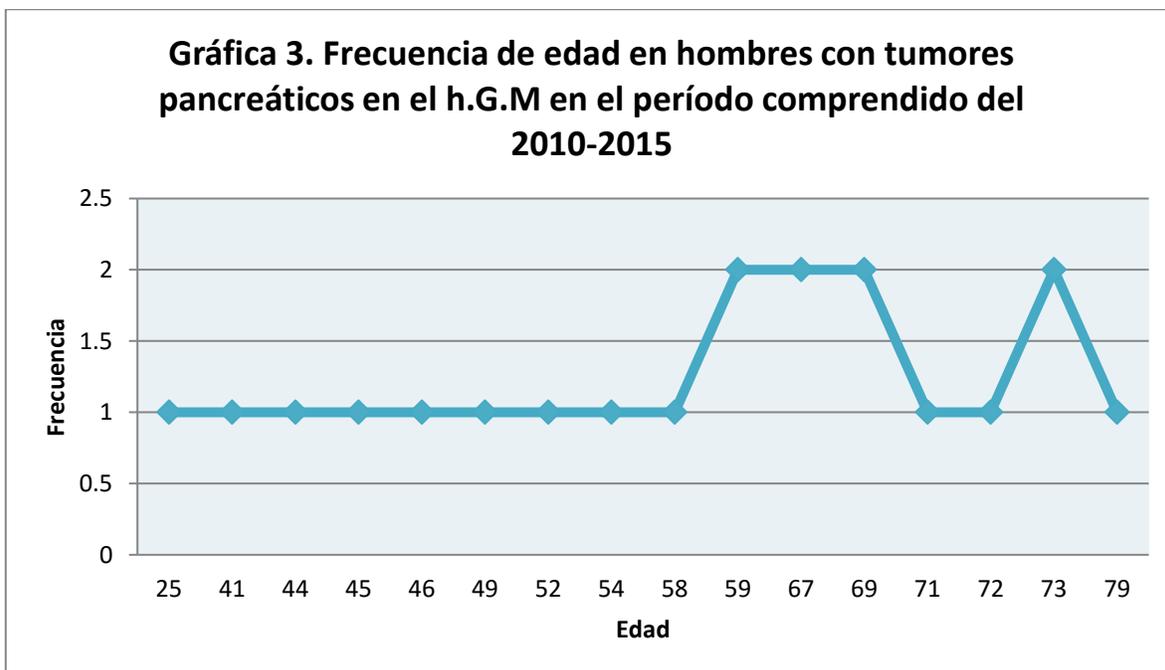
Gráfica 1. Relación de hombres y mujeres con tumores pancreáticos en el período comprendido del 2010-2015 del H.G.M



De los 53 casos, 33 se presentaron en el género femenino con un rango de edad de presentación de los 31 a los 77 años, teniendo como edad promedio 55.81 años (Ver gráfica 2).

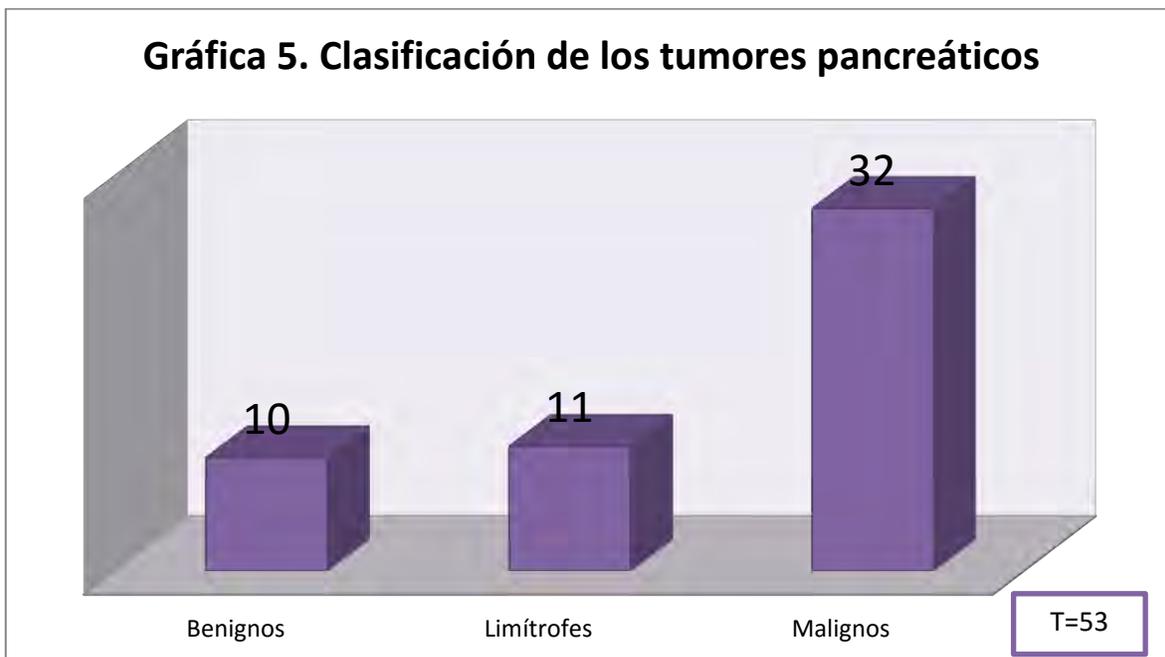
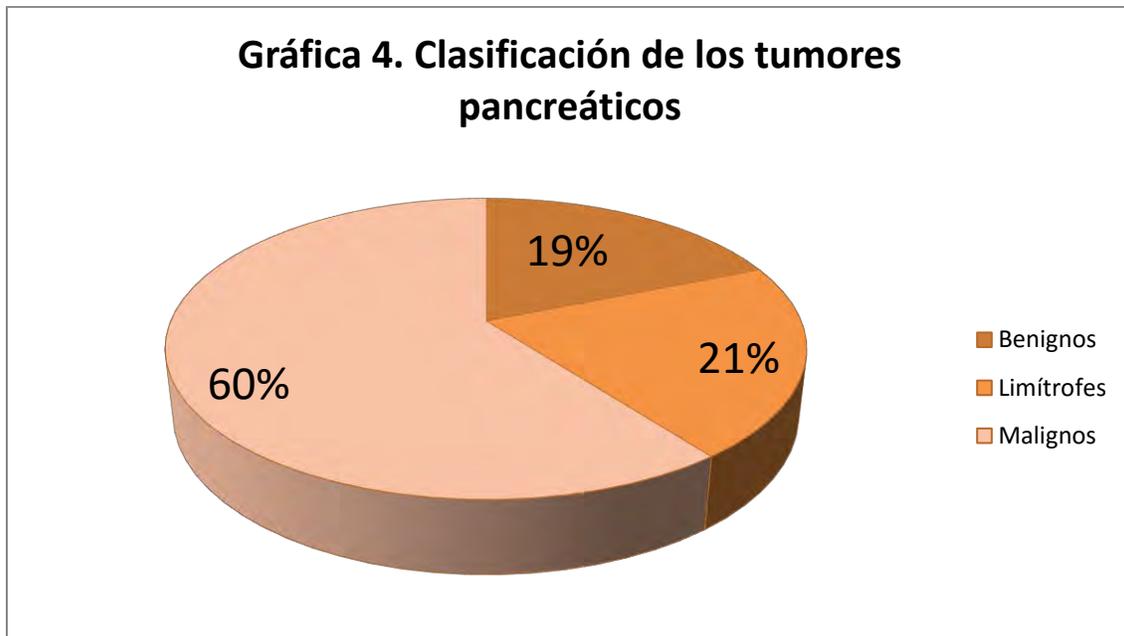


Respecto al género masculino se observó un rango de edad de presentación de los 25 a los 79 años, teniendo como edad promedio 58.6 años (Ver gráfica 3).

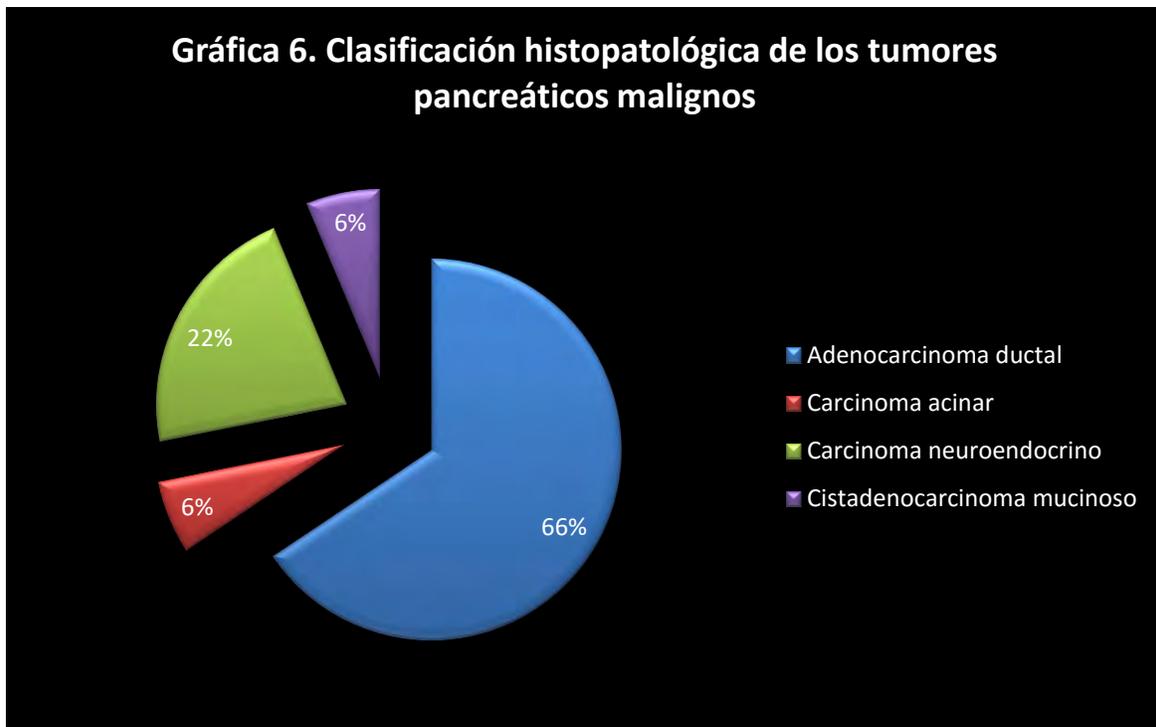


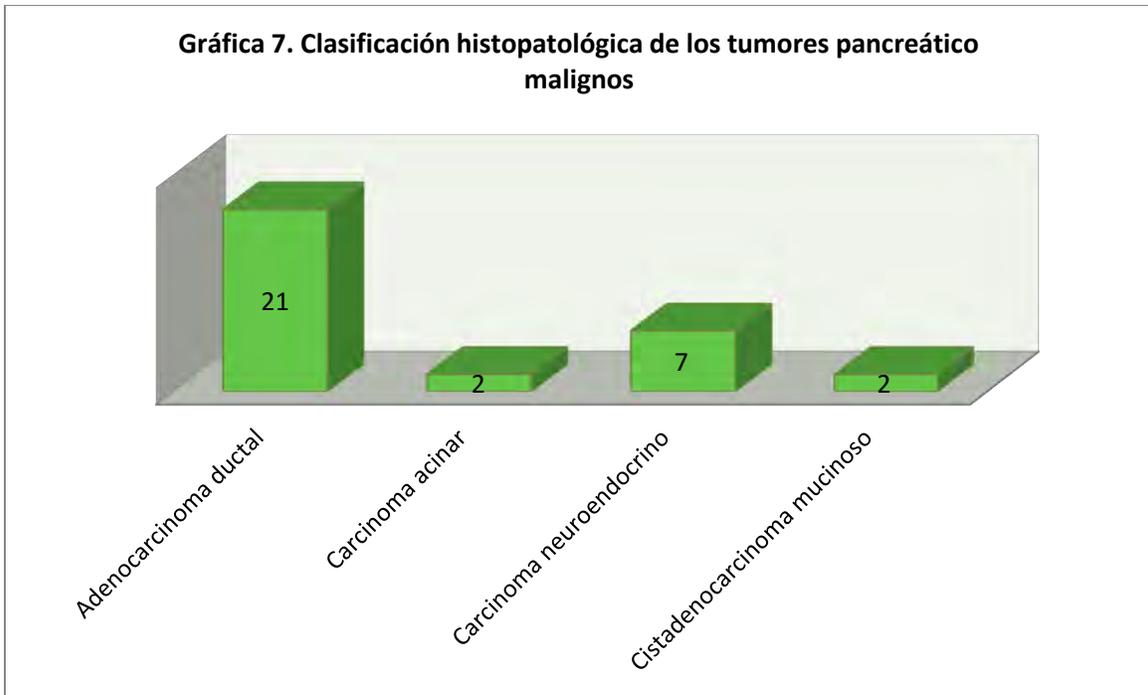
De los 33 casos presentados en el género femenino, 16 casos se trataron de tumores malignos, 9 casos limítrofes y 8 casos a tumores benignos. De los 20 casos presentados en el género masculino 16 casos se trataron de tumores malignos, 2 casos limítrofes y 2 casos a tumores benignos, observándose una prevalencia en cuanto a género similar a la observada en la literatura⁸.

En el análisis de la clasificación histopatológica de los tumores pancreáticos se observó que de los 53 casos totales, 32 casos se trataron de tumores malignos, 11 casos de tumores limítrofes y 10 casos de tumores benignos (Ver gráfica 4 y 5).

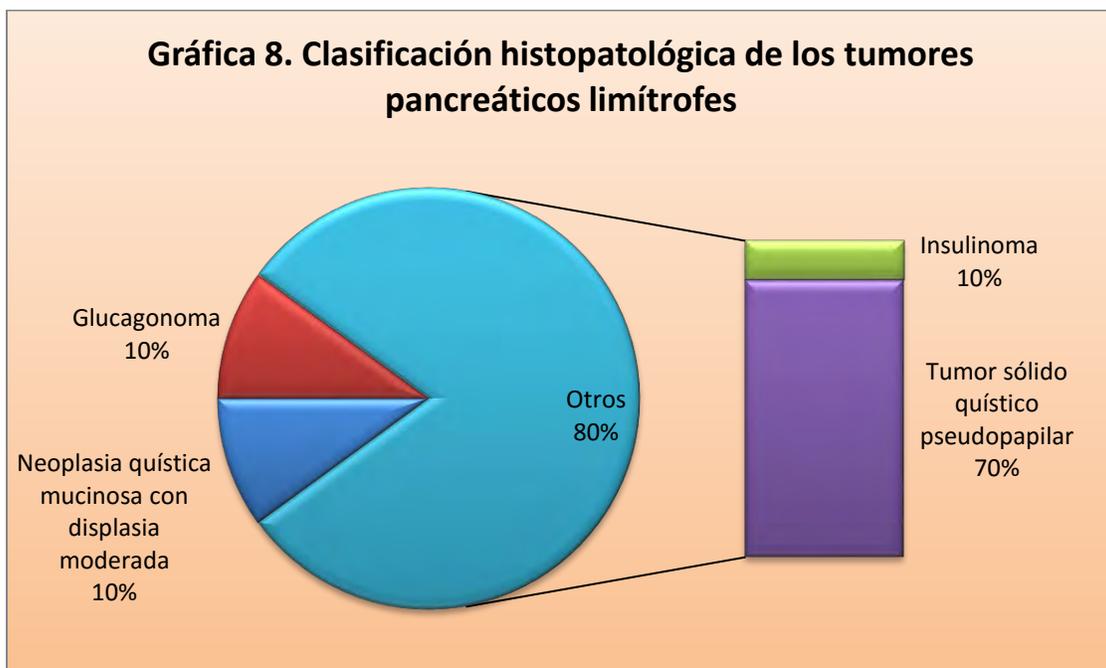


De los 32 tumores malignos, 2 correspondieron a carcinoma acinar, 21 a adenocarcinoma ductal, 2 a cistadenocarcinoma mucinoso y 7 a carcinoma neuroendocrino, observándose un alto predominio de los adenocarcinomas ductales representando el 66% de los casos de tumores malignos seguido por el carcinoma neuroendocrino con el 22%, y finalmente el carcinoma acinar y cistadenocarcinoma mucinoso con el 6% de los casos respectivamente, datos que concuerda con lo descrito por Reid, M. D. et. al⁶. (Ver gráfica 6 y 7).



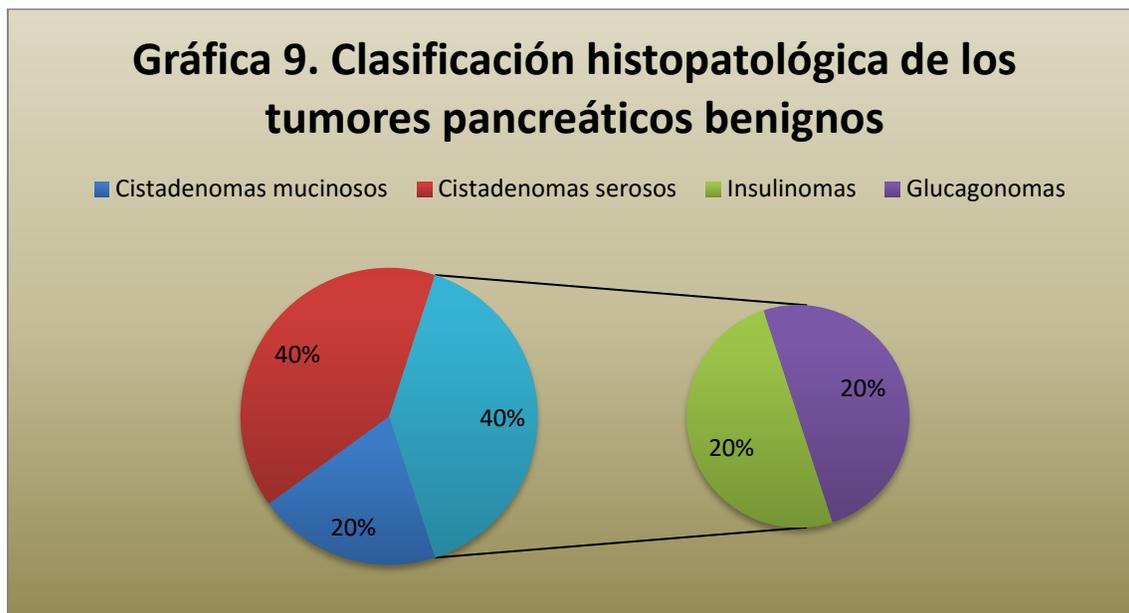


De los 11 casos clasificados como limítrofes 1 caso correspondió a neoplasia quística mucinosa con displasia moderada, 2 correspondieron a glucagonomas, 1 a un insulinoma y los restantes 7 a tumor sólido quístico pseudopapilar, observándose predominio del tumor sólido quístico pseudopapilar con el 70%. (Ver gráfica 8).

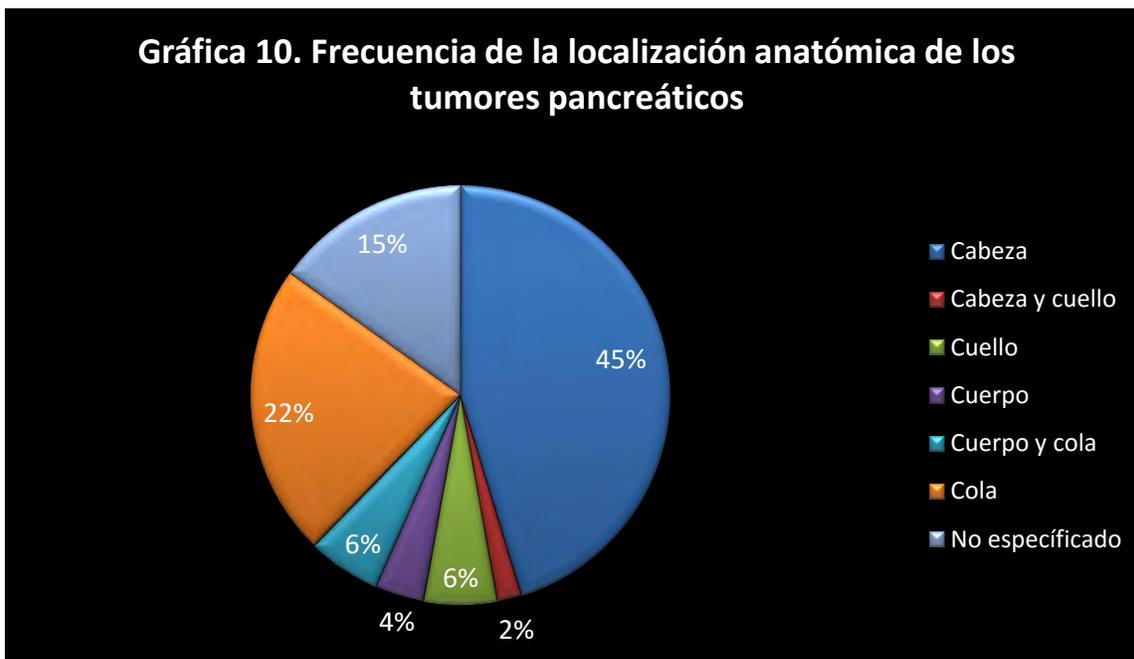


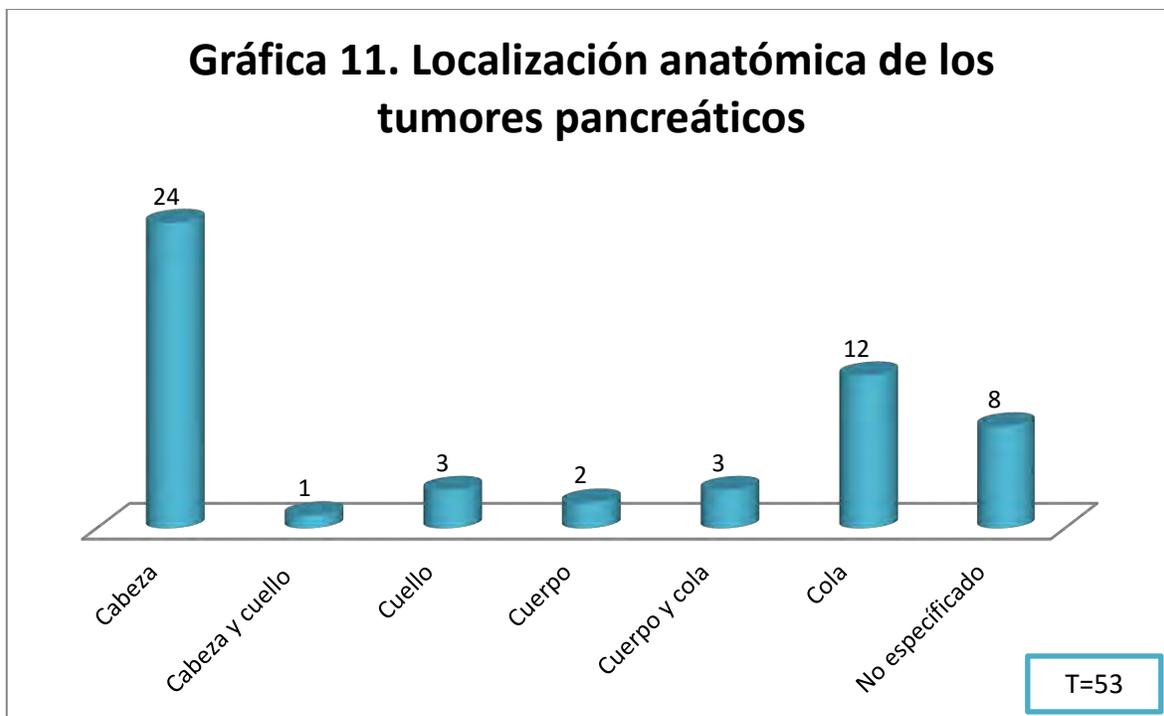
De los 10 tumores clasificados como benignos 2 correspondieron a cistadenomas mucinosos, 4 a cistadenomas serosos, 2 insulinomas y 2 glucagonomas, observándose un ligero predominio por los

cistadenomas serosos representando el 40% de los casos. (Ver gráfica 9)



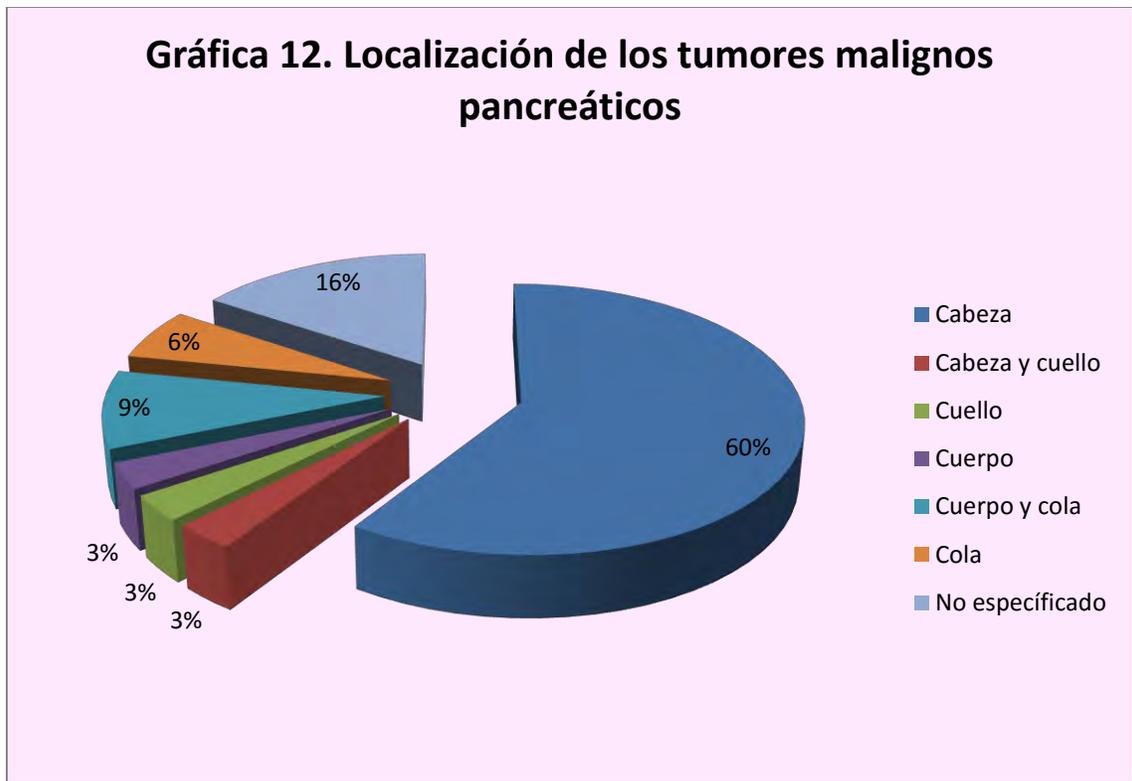
En cuanto al análisis de la localización anatómica de los tumores pancreáticos, se observó una mayor prevalencia en la cabeza de páncreas representando el 45% de los casos, seguido por cola de páncreas con un 22%, aquellos que involucraron tanto cuerpo y cola con un 6%, los que involucraron sólo cola del páncreas con un 6%, los que involucraron cuerpo del páncreas con un 4%, aquellos que involucraron tanto cabeza y cuello con un 2% y finalmente los de sitio no especificado que representaron el 15% de los casos (Ver gráfica 10 y 11).





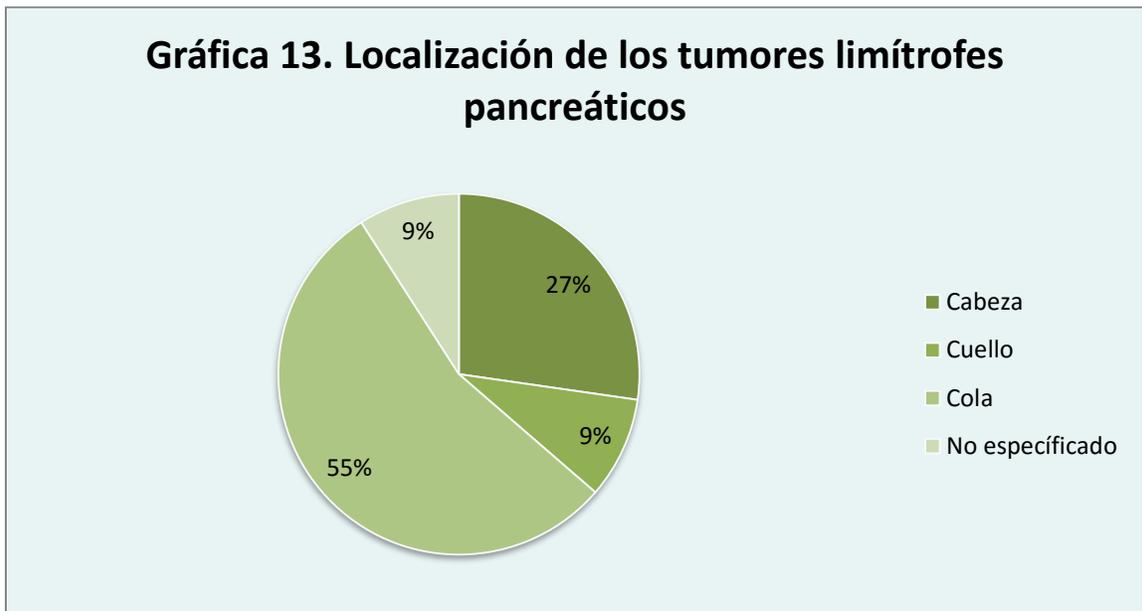
De los 32 tumores malignos se observó que existe un marcado predominio en cabeza de páncreas en el 60% de los casos, seguido por aquellos que involucraron cuerpo y cola con el 9%, aquellos localizados en cola de páncreas con el 6%, y con el 3% aquellos localizados en cuello, cuerpo y los que involucraron cabeza y cuello; el 16% restantes está representado por los tumores en los cuales no se especificó localización (**Ver gráfica 12**). Los adenocarcinomas ductales mostraron un predominio en cabeza localización que se presentó en 16 de los 21 casos correspondientes a este tipo histológico, concordando con lo descrito por Porta, M. *et al.*¹⁸. El carcinoma acinar no mostró un predominio en cuanto a la localización, ya que de los dos casos analizados uno de ellos se encontró dentro del grupo de sitio noespecificado. El carcinoma neuroendocrino mostró un ligero predominio en cabeza de páncreas observándose en 3 de los 7 casos correspondientes a este tipo histológico. Y finalmente el cistadenocarcinoma mucinoso que mostró un predominio en cuerpo, lo cual concuerda con lo referido en la literatura³⁶.

Gráfica 12. Localización de los tumores malignos pancreáticos



De los 11 casos clasificados como limítrofes se observó que existe un predominio en cola del páncreas en el 55% de los casos, seguido por cabeza en el 27% de los casos, y finalmente cuello y los de sitio no especificado en el 9% de los casos respectivamente. (Ver gráfica 13).

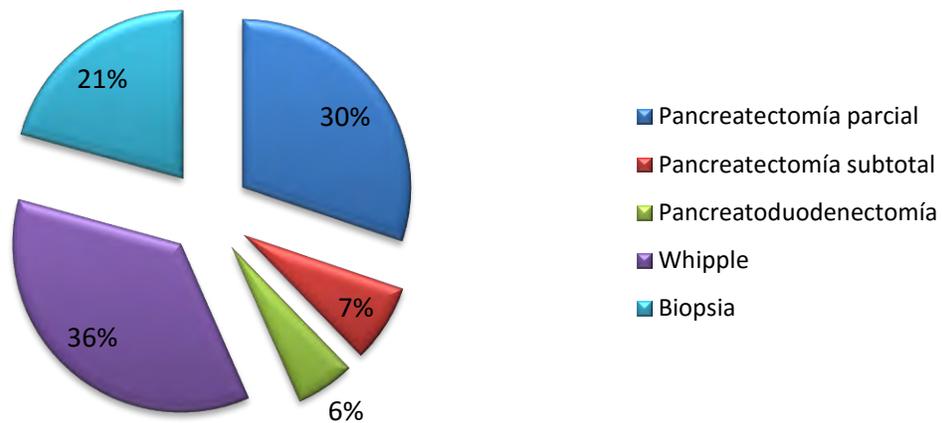
Gráfica 13. Localización de los tumores limítrofes pancreáticos



En el análisis del procedimiento quirúrgico más frecuente se observó que la cirugía Whipple predominó con un 36% de todos los casos, seguida por el procedimiento de pancreatomectomía parcial con el 30% de los casos, el procedimiento de biopsia con el 21% de los casos, la pancreatomectomía

subtotal con un 7% de los casos y la pancreatoduodenectomía con el 6% de los casos (Ver gráfica 14 y 15).

Gráfica 14. Frecuencia del procedimiento quirúrgico

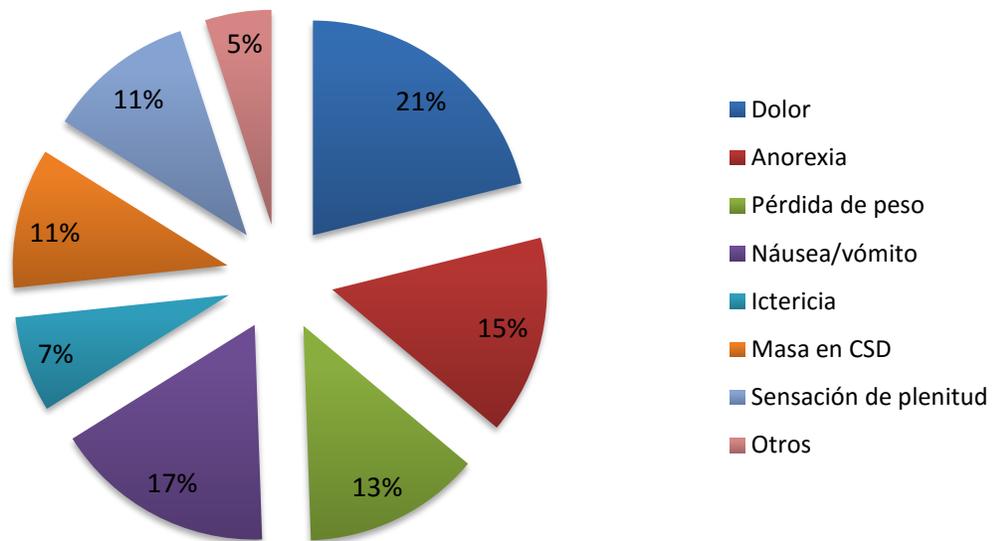


Gráfica 15. Procedimiento quirúrgico

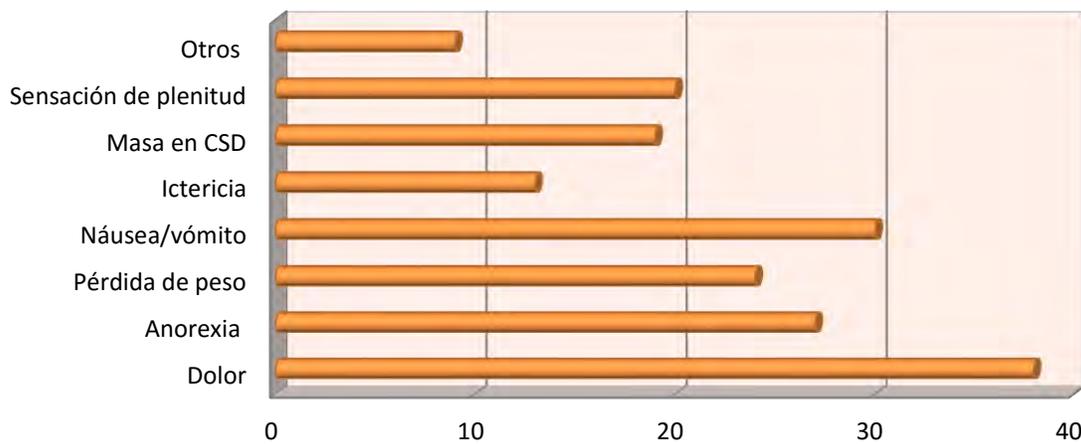


Los signos y síntomas más frecuentemente observados fueron dolor en el 21% de los casos, seguido por náusea y vómito con el 17% de los casos, anorexia en el 15% de los casos, pérdida de peso en el 13%, sensación de plenitud posprandial y presencia de una masa localizada en cuadrante superior derecho del abdomen ambas en el 11% de los casos, ictericia en el 7% de los casos y otros síntomas en el 5% de los casos, concordando en general con lo analizado en los diferentes estudios reportados por Porta, M. *et al.*, Furukawa, H. *et al.*, entre otros ¹⁸⁻²⁴.(Ver gráfica 16 y 17).

Gráfica 16. Frecuencia de signos y síntomas

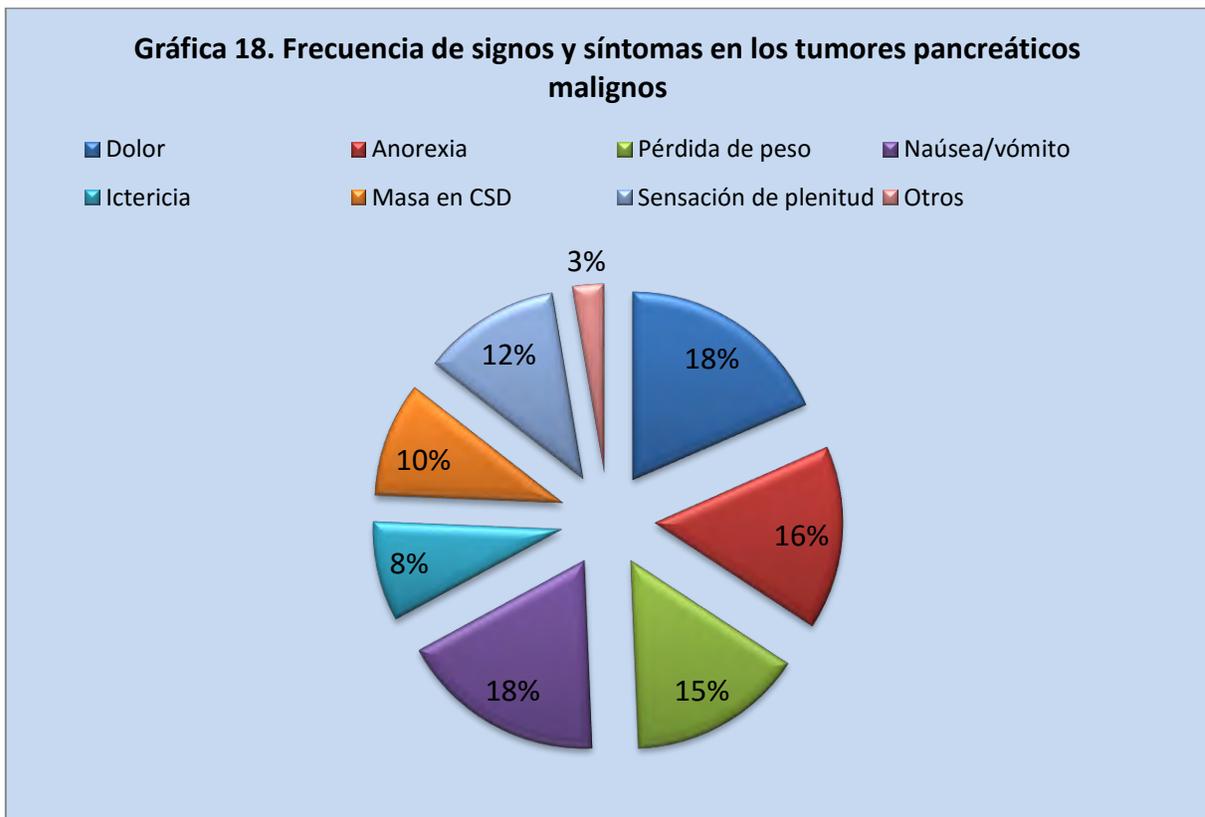


Gráfica 17. Signos y síntomas

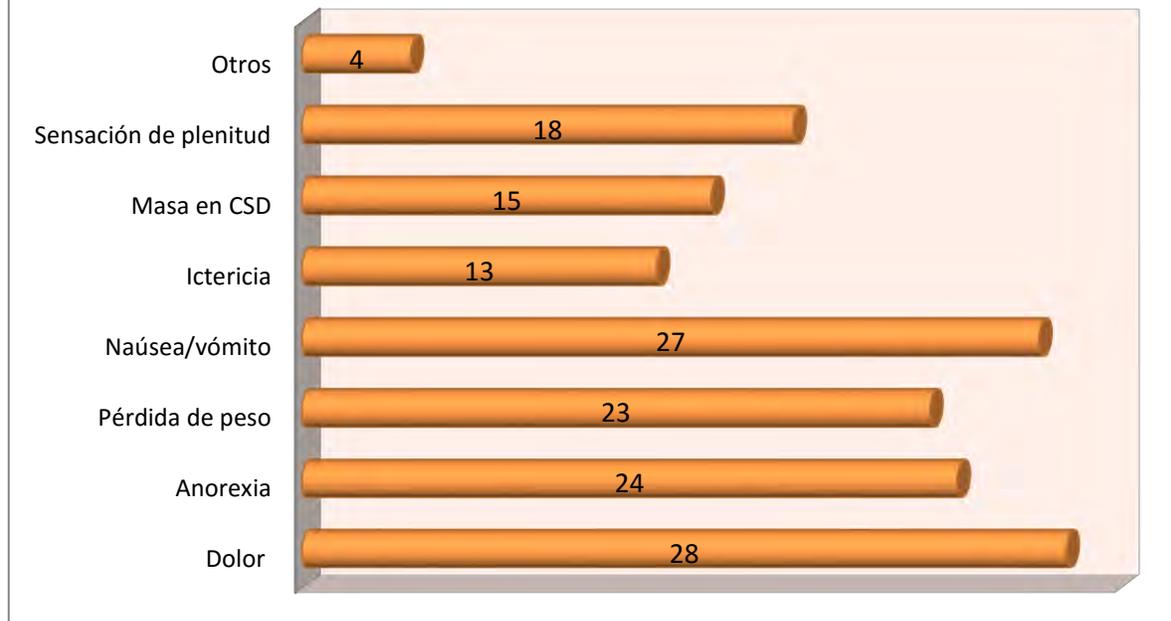


	Dolor	Anorexia	Pérdida de peso	Náusea/vómito	Ictericia	Masa en CSD	Sensación de plenitud	Otros
Series1	38	27	24	30	13	19	20	9

De los 32 tumores malignos se observó que existe un ligero predominio del dolor y náusea/vómito representando el 18% de los casos, seguido por anorexia con el 16%, pérdida de peso con el 15%, sensación de plenitud en el 12%, localización de una masa en el cuadrante superior derecho abdominal en el 10%, ictericia en el 8% de los casos y otros síntomas en el 3% de los casos (**Ver gráfica 18 y 19**). Estos hallazgos concuerdan en general con lo analizado en los diferentes estudios reportados por Porta, M. *et al.*, Furukawa, H. *et al.*, entre otros ¹⁸⁻²⁴, en donde se ha observado aunque con un bajo valor predictivo positivo, una adecuada correlación de la presencia de estos síntomas con la presencia de un tumor maligno.



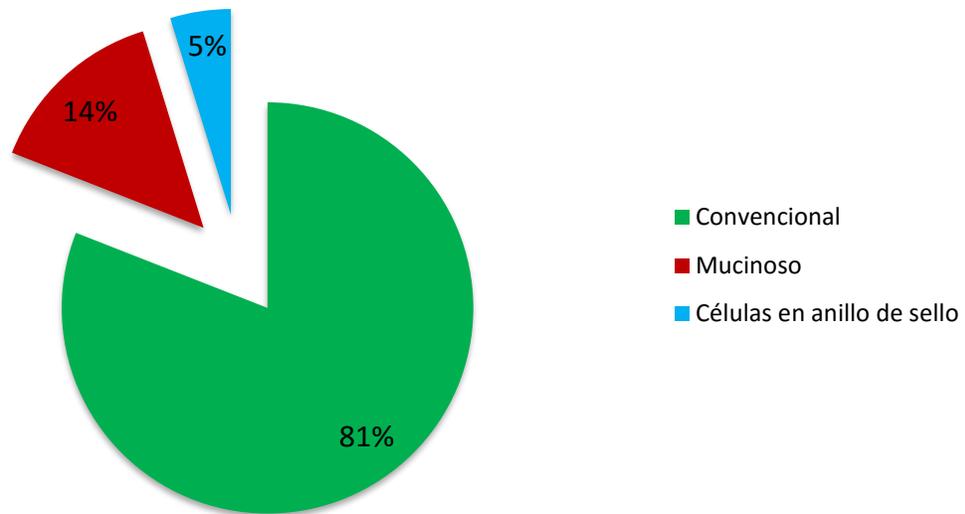
Gráfica 19. Signos y síntomas observados en los tumores pancreáticos malignos



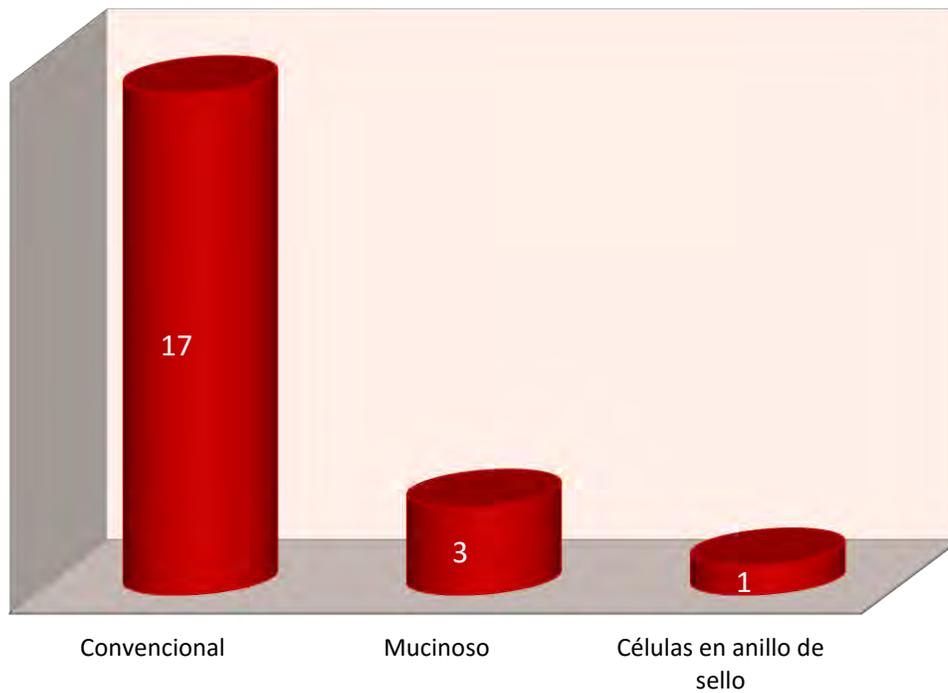
En la revisión histopatológica se analizaron la variante histológica, el grado histológico, la asociación de la neoplasia con un proceso inflamatorio y su asociación con lesiones precursoras.

Comenzando por los tumores malignos, se observó con respecto a los adenocarcinomas pancreáticos la presencia de tres variantes histológicas: convencional con un predominio marcado ya que está representa el tipo más común con el 81% de los casos analizados (Ver imágenes en el anexo), seguido por el mucinoso (Ver imágenes en el anexo) con el 14% de los casos y finalmente células en anillo de sello con el 5% (Ver imágenes en el anexo). (**Ver gráfica 20 y 21**).

Gráfica 20. Frecuencia de las variantes histológicas de los adenocarcinomas ductales de páncreas

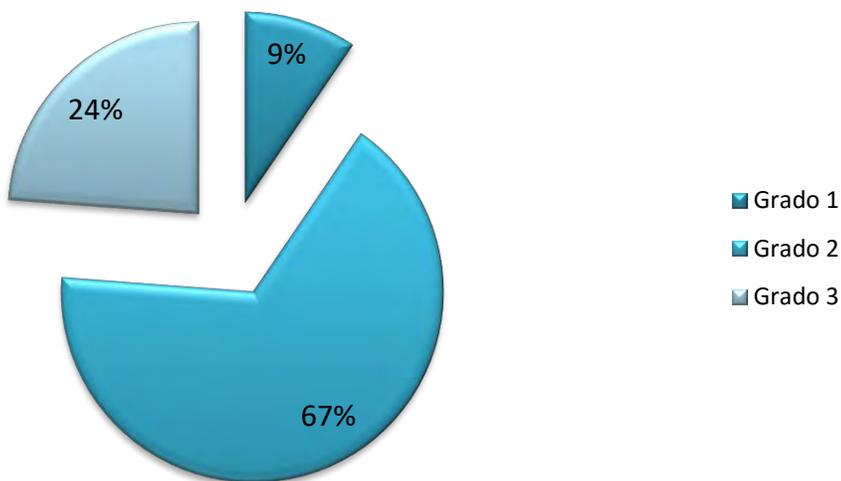


Gráfica 21. Variantes histológicas de los adenocarcinomas ductales de páncreas

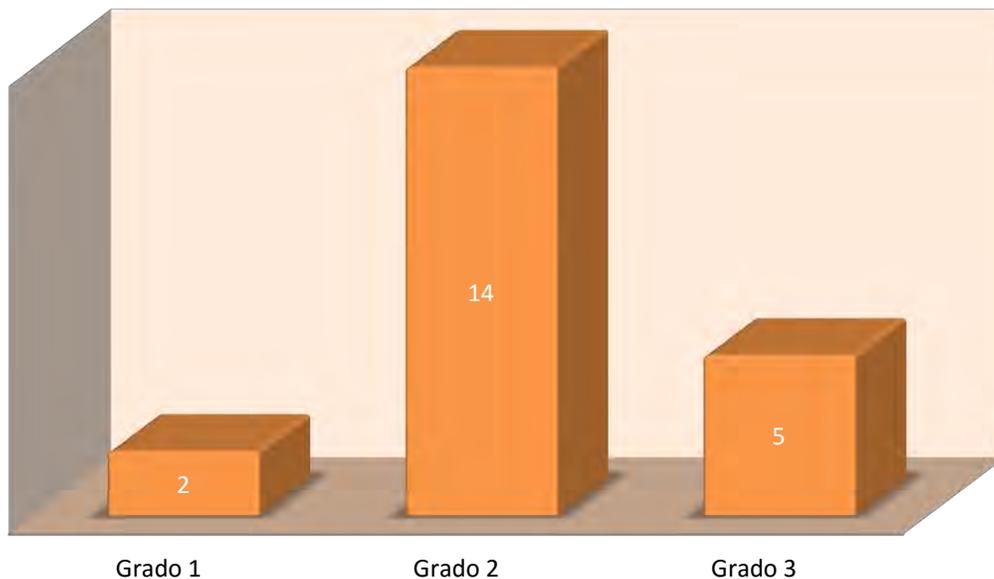


En cuanto al grado histológico otorgado se observó que el 67% de los casos correspondieron a un Grado 2, seguido por un 24% que representado por el Grado 3 y por último el Grado 1 que correspondió al 9% del total. (Ver gráfica 22 y 23)

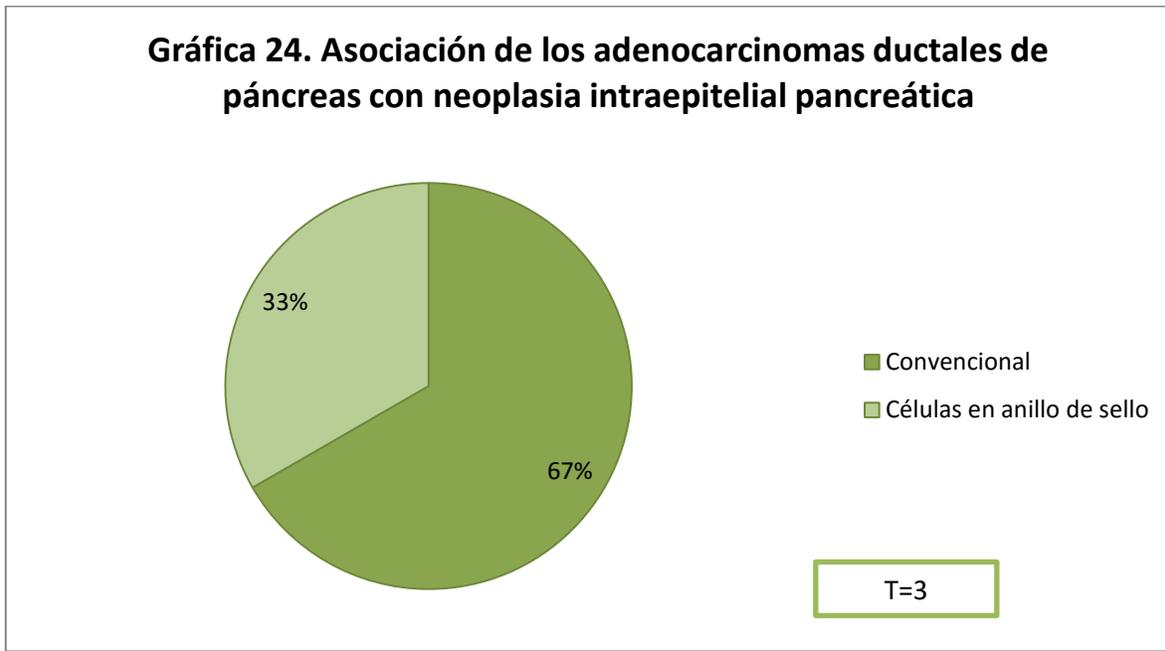
Gráfica 22. Frecuencia del grado histológico de los adenocarcinomas ductales de páncreas



Gráfica 23. Grado histológico de los adenocarcinomas ductales de páncreas

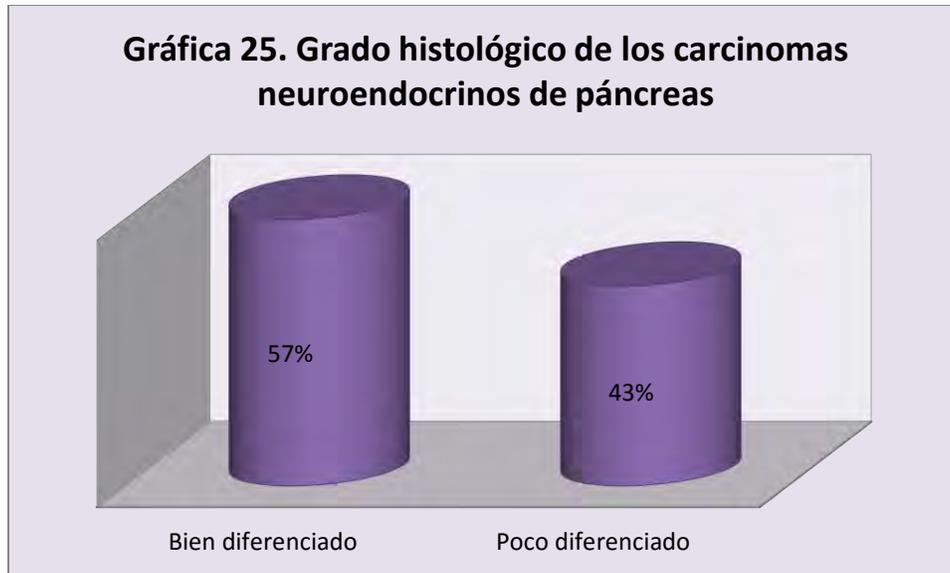


Al respecto de la asociación con lesiones precursoras se observó que sólo dos casos de la variante ductal y un caso de la variante de células en anillo de sello presentaban un PIN de alto grado. (Ver **gráfica 24**).



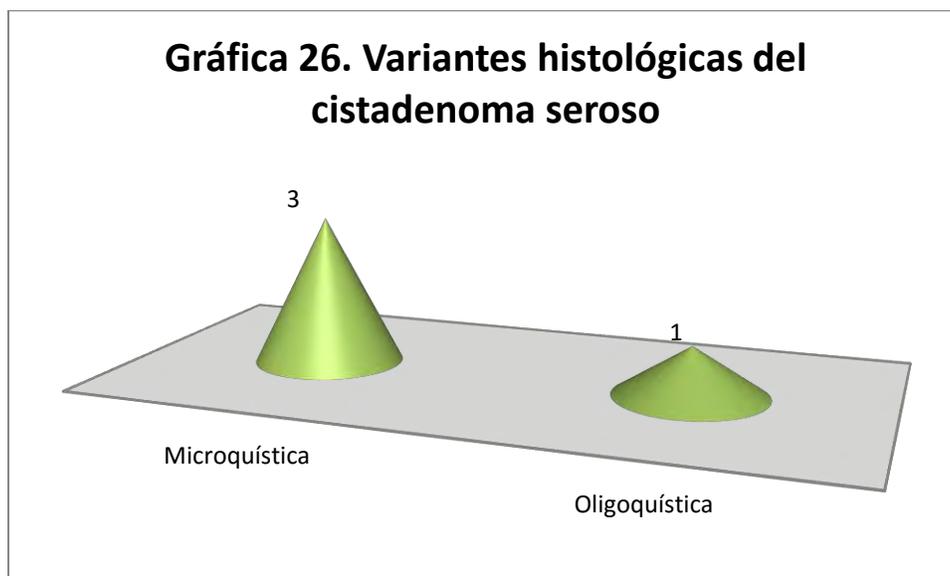
De los dos casos de carcinoma acinar encontrados ambos correspondieron a una variante histológica convencional, sin otorgarse grado histológico ya que de acuerdo a la literatura no aplica para estos tumores^{36,44}, tampoco se observó asociación con lesiones precursoras. (Ver imágenes en el anexo)

Del análisis de los carcinomas neuroendocrinos se observó que de los 7 casos 4 correspondieron a carcinomas bien diferenciados y 3 a carcinomas poco diferenciados (Ver **gráfica 25**). No se asociaron a lesiones precursoras, y las variantes no aplican para estos tumores³⁶. (Ver imágenes en anexo)



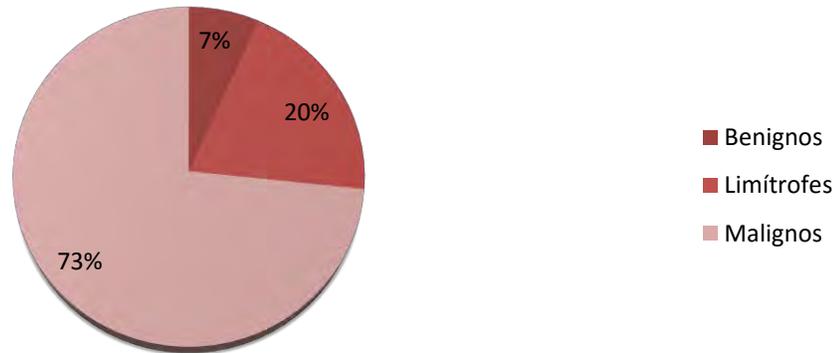
Y finalmente de los cistadenocarcinoma no se asoció a lesiones precursoras, el resto de los parámetros no fue otorgado ya que no aplica para estos tumores según la literatura.³⁶

De los 4 cistadenomas serosos se observó que tres de ellos forman parte de la variante microquística y sólo uno pertenece a la variante oligoquística. (Ver gráfica 26) (Ver imágenes en el anexo).



En cuanto a la asociación de las neoplasias con un proceso inflamatorio se observó que los tumores malignos se llegan a asociar hasta en un 73% de los casos, seguido de un 20% en los tumores limítrofes y 7% en los tumores benignos. (Ver gráfica 27 y 28).

Gráfica 27. Frecuencia de asociación de los tumores pancreáticos con pancreatitis crónica



Asociación de los tumores pancreáticos con pancreatitis crónica



CONCLUSIONES

Pese al esfuerzo que se ha realizado durante décadas de poder lograr encontrar un parámetro clínico que pueda ayudar en el diagnóstico temprano de las neoplasias pancreáticas, se ha observado una limitación bastante considerable en cuanto a la relación de la clínica con el diagnóstico oportuno de neoplasias malignas. En diferentes estudios se ha realizado un esfuerzo por darle un valor predictivo positivo a los diferentes síntomas y signos que se han observado se relacionan estrechamente a la presencia de procesos neoplásicos malignos, sin embargo el índice sigue siendo bajo, así como la poca especificidad de correlacionar estos parámetros clínicos con la existencia de procesos neoplásicos. Sin embargo se pudo observar que nuestros hallazgos tienen una concordancia significativa los estudios previos realizados, lo que puede aumentar la sensibilidad de éstos

parámetros en relación al diagnóstico oportuno de éstas neoplasias. Es importante seguir estudiando la correlación que existe entre los parámetros clínicos y el estudio histopatológico ya que se ha demostrado una relación que si bien no ha podido representar un valor significativo para ayudar en el diagnóstico oportuno sobre todo de las neoplasias malignas pancreáticas, si ha permitido darle una denominación bastante importante a los hallazgos clínicos para poder diferir entre un diagnóstico de alguna neoplasia benigna de una neoplasia maligna. Se espera que los hallazgos aquí descritos puedan significar un parámetro para poder seguir con el proceso de investigación de la causalidad de estas variables.

Bibliografía

1. IARC. World Population Fact Sheets. *IARC Sci. Publ.* 1–6 (2015).
2. Siegel, R., Naishadham, D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* **63**, 11–30 (2013).
3. Diagnós, G. & de Páncreas, C. *Oncología* 111. (2013).
4. Aldaco-sarvide, F., Pérez-pérez, P., Cervantes-sánchez, G., Torrecillas-, L. & Erazo-v, A. E. Mortalidad por cáncer en México 2000-201 damages. **1**, 371–379 (2016).
5. Stapley, S. *et al.* The risk of pancreatic cancer in symptomatic patients in primary care: a large case-control study using electronic records. *Br. J. Cancer* **106**, 1940–4 (2012).
6. Reid, M. D., Bagci, P. & Adsay, N. V. Histopathologic assessment of pancreatic cancer: does one size fit all? *J. Surg. Oncol.* **107**, 67–77 (2013).
7. Khorana, A. A. *et al.* Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol.* **34**, 2541–56 (2016).
8. Hariharan, D., Saied, A. & Kocher, H. M. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB (Oxford)*. **10**, 58–62 (2008).
9. Boyle, P. *et al.* Epidemiology of pancreas cancer (1988). *Int. J. Pancreatol.* **5**, 327–46 (1989).
10. Hidalgo, M. Pancreatic Cancer. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0901557> (2010).
11. Brand, R. E. *et al.* Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* **56**, 1460–9 (2007).
12. Li, D. *et al.* Pancreatic cancer. *Lancet* **363**, 1049–1057 (2004).
13. Hart, A. R. *et al.* Pancreatic Cancer: A Review of the Evidence on Causation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **6**, 275–282 (2008).
14. Pinho, A. V. *et al.* Chronic pancreatitis: A path to pancreatic cancer. *Cancer Lett.* **345**, 203–209 (2014).
15. Biadgo, B. & Abebe, M. Type 2 Diabetes Mellitus and Its Association with the Risk of Pancreatic Carcinogenesis: A Review. *Korean J. Gastroenterol.* **67**, 168–77 (2016).
16. Klein, A. P., Hruban, R. H., Brune, K. A., Petersen, G. M. & Goggins, M. Familial pancreatic cancer. *Cancer J.* **7**, 266–73
17. Olson, S. H. & Kurtz, R. C. Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. *J. Surg. Oncol.* **107**, 1–7 (2013).

18. Porta, M. *et al.* Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin. Transl. Oncol.* **7**, 189–97 (2005).
19. Furukawa, H. *et al.* Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma: A collective study. *Cancer* **78**, 986–990 (1996).
20. Kalser, M. H., Barkin, J. & MacIntyre, J. M. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* **56**, 397–402 (1985).
21. Ostlere, L. S., Branfoot, A. C. & Staughton, R. C. Cicatricial pemphigoid and carcinoma of the pancreas. *Clin. Exp. Dermatol.* **17**, 67–8 (1992).
22. Pinzon, R., Drewinko, B., Trujillo, J. M., Guinee, V. & Giacco, G. Pancreatic carcinoma and Trousseau’s syndrome: experience at a large cancer center. *J. Clin. Oncol.* **4**, 509–14 (1986).
23. Stapley, S. *et al.* The risk of pancreatic cancer in symptomatic patients in primary care: a large case-control study using electronic records. *Br. J. Cancer* **106**, 1940–4 (2012).
24. Buxbaum, J. L. & Eloubeidi, M. A. in *Pancreatic Masses* 139–148 (Springer International Publishing, 2016). doi:10.1007/978-3-319-19677-0_10
25. Cascinu, S., Falconi, M., Valentini, V., Jelic, S. & ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **21 Suppl 5**, v55–8 (2010).
26. Wray, C. J. *et al.* Surgery for Pancreatic Cancer: Recent Controversies and Current Practice. *Gastroenterology* **128**, 1626–1641 (2005).
27. Karandish, F. & Mallik, S. Biomarkers and Targeted Therapy in Pancreatic Cancer. *Biomark. Cancer* **8**, 27–35 (2016).
28. Kim, H.-J. *et al.* A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am. J. Gastroenterol.* **94**, 1941–1946 (1999).
29. Kim, J.-E. *et al.* Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **19**, 182–6 (2004).
30. Goonetilleke, K. S. *et al.* Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* **33**, 266–70 (2007).
31. Tang, B. *et al.* Clinicopathological Significance of CDKN2A Promoter Hypermethylation Frequency with Pancreatic Cancer. *Sci. Rep.* **5**, 13563 (2015).
32. Hermanova, M. *et al.* Comparative analysis of clinicopathological correlations of

- cyclooxygenase-2 expression in resectable pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* **16**, 1879–84 (2010).
33. Tavano, F. *et al.* Changes in miR-143 and miR-21 expression and clinicopathological correlations in pancreatic cancers. *Pancreas* **41**, 1280–4 (2012).
 34. Li, T. *et al.* K-Ras mutation detection in liquid biopsy and tumor tissue as prognostic biomarker in patients with pancreatic cancer: a systematic review with meta-analysis. *Med. Oncol.* **33**, 61 (2016).
 35. Herreros-Villanueva, M. & Bujanda, L. Non-invasive biomarkers in pancreatic cancer diagnosis: what we need versus what we have. *Ann. Transl. Med.* **4**, 134 (2016).
 36. Farrell, J. J. in *Pancreatic Masses* 3–10 (Springer International Publishing, 2016). doi:10.1007/978-3-319-19677-0_1
 37. Al-Haddad, M. *et al.* Diagnosis and Treatment of Cystic Pancreatic Tumors. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **9**, 635–648 (2011).
 38. Yao, X., Ji, Y., Zeng, M., Rao, S. & Yang, B. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: cross-sectional imaging and pathologic correlation. *Pancreas* **39**, 486–91 (2010).
 39. Lin, F. & Wang, H. L. in *Handbook of Practical Immunohistochemistry* 481–502 (Springer New York, 2015). doi:10.1007/978-1-4939-1578-1_25
 40. Basturk, O. *et al.* A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am. J. Surg. Pathol.* **39**, 1730–41 (2015).
 41. Hruban, R. H. & Fukushima, N. Pancreatic adenocarcinoma: update on the surgical pathology of carcinomas of ductal origin and PanINs. *Mod. Pathol.* **20**, S61–S70 (2007).
 42. Neumann, W. L. & Genta, R. M. in *Cancer Grading Manual* 51–63 (Springer Berlin Heidelberg, 2013). doi:10.1007/978-3-642-34516-6_5
 43. Chawla, S., Mekaroonkamol, P. & Willingham, F. F. in *Pancreatic Masses* 21–39 (Springer International Publishing, 2016). doi:10.1007/978-3-319-19677-0_3
 44. Hoorens, A. *et al.* Pancreatic acinar cell carcinoma. An analysis of cell lineage markers, p53 expression, and Ki-ras mutation. *Am. J. Pathol.* **143**, 685–98 (1993).
 45. Bilimoria, K. Y. *et al.* Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* **110**, 738–44 (2007).

ANEXO

Atlas de microfotografías

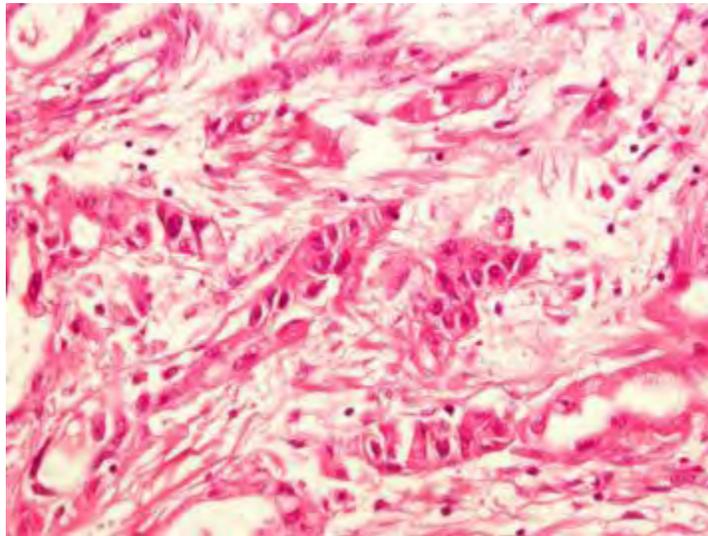


Fig. 1. Adenocarcinoma ductal poco diferenciado de páncreas

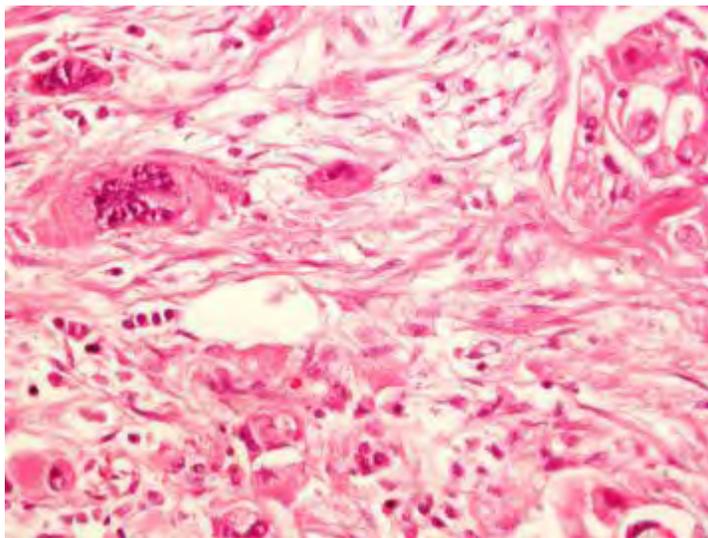


Fig. 2. Adenocarcinoma ductal poco diferenciado de páncreas

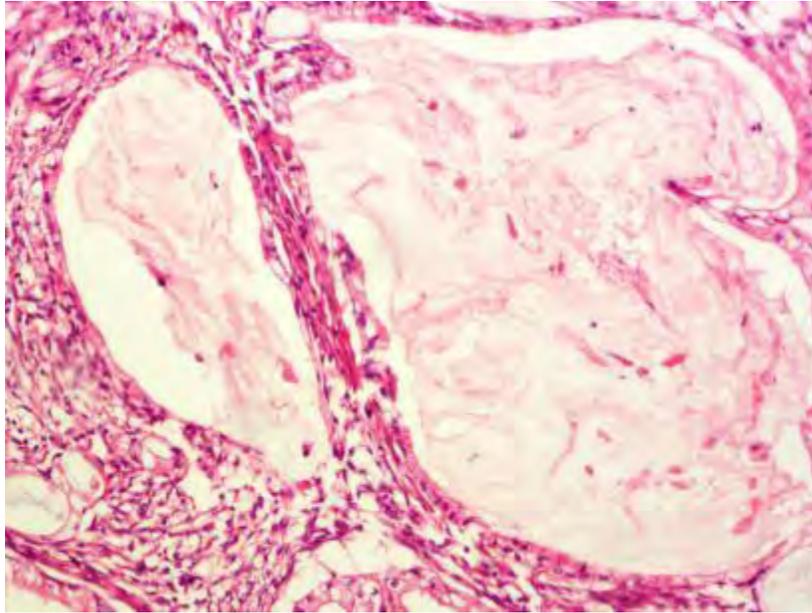


Fig. 3. Adenocarcinoma ductal moderadamente diferenciado de páncreas con áreas de diferenciación mucinosa en el 25% del tumor.

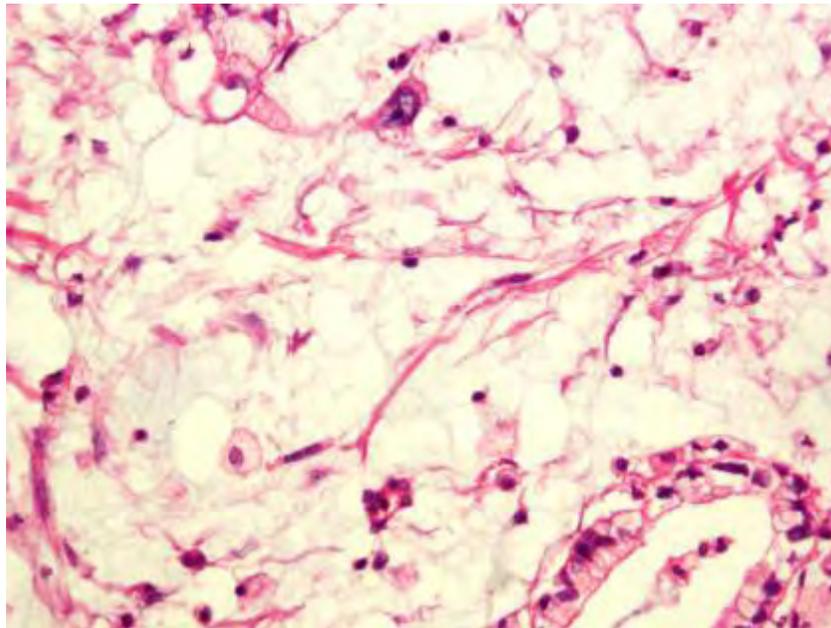


Fig. 4. Adenocarcinoma ductal moderadamente diferenciado de páncreas con áreas de diferenciación mucinosa en el 25% del tumor.

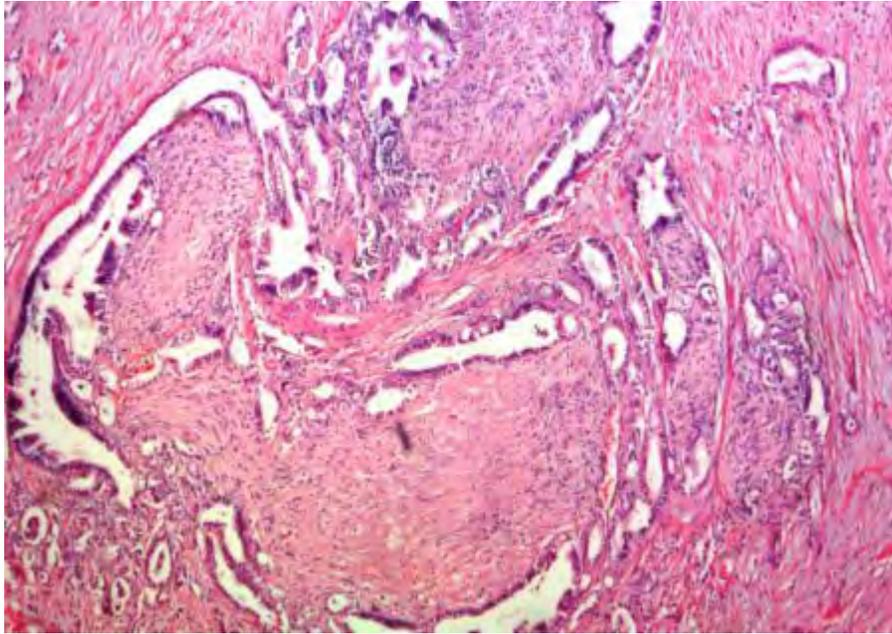


Fig. 5. Adenocarcinoma ductal moderadamente diferenciado de páncreas con presencia de extensa invasión perineural.

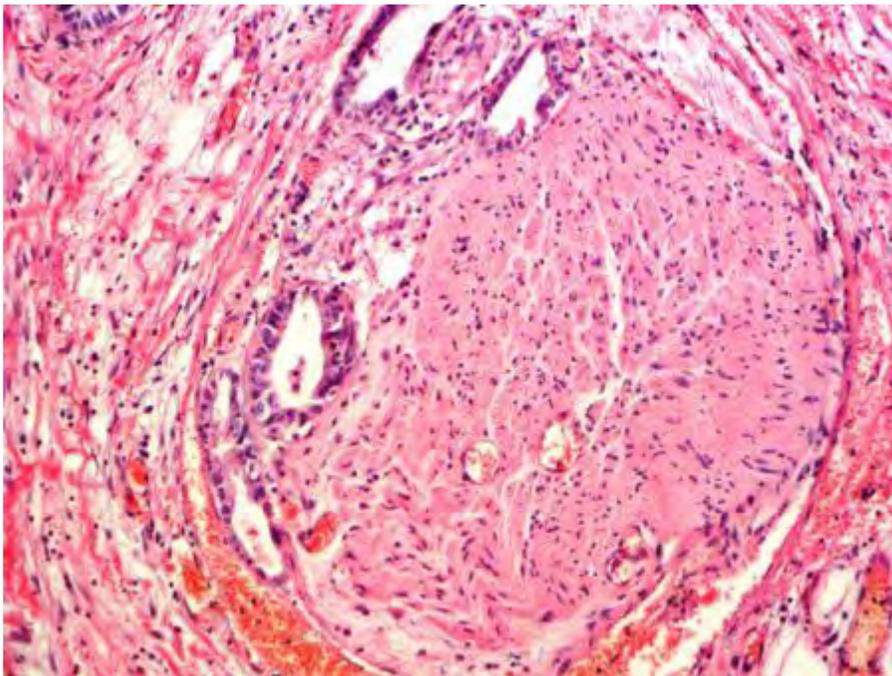


Fig. 6. Adenocarcinoma ductal moderadamente diferenciado de páncreas con presencia de extensa invasión perineural.

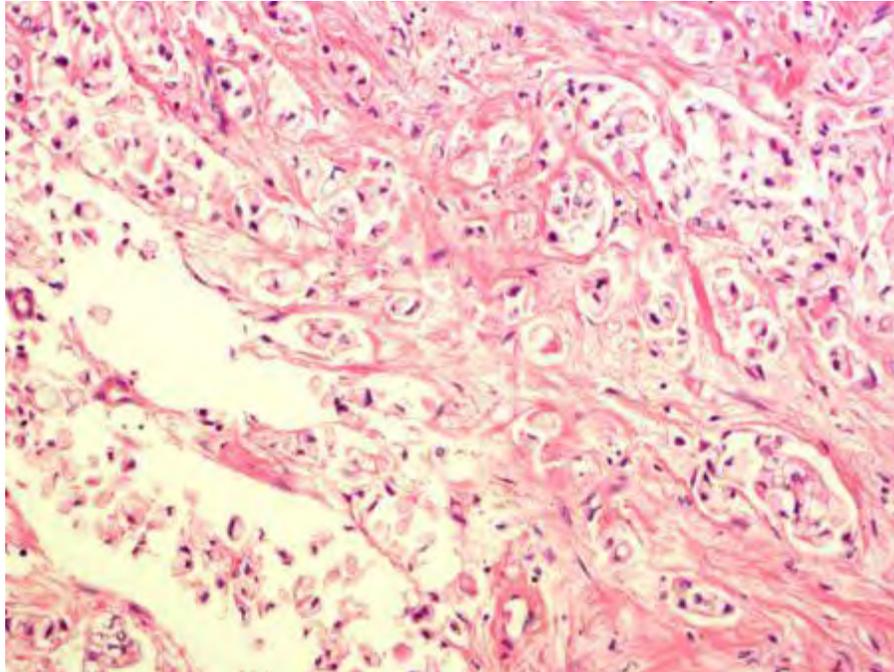


Fig. 7. Adenocarcinoma ductal poco diferenciado de páncreas variante de células en anillo de sello.

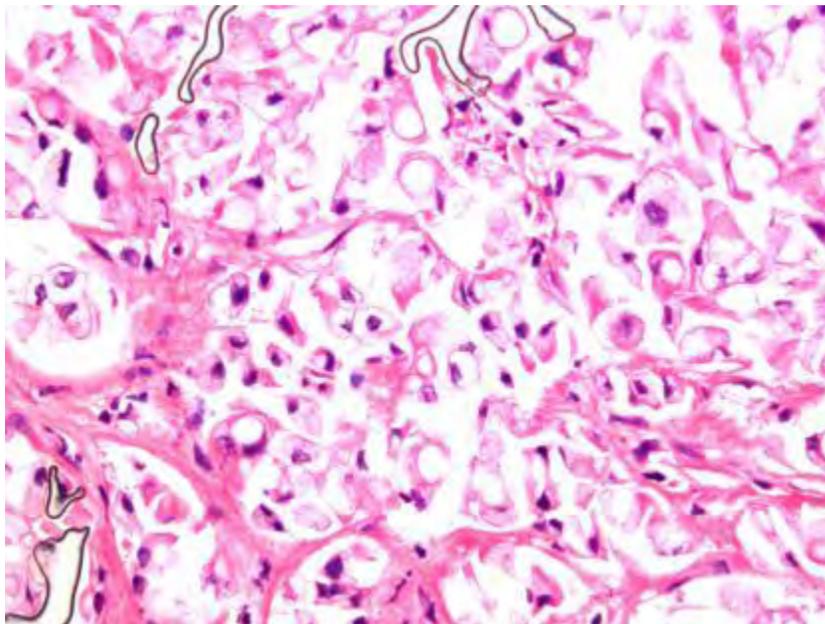


Fig. 8. Adenocarcinoma ductal poco diferenciado de páncreas variante de células en anillo de sello.

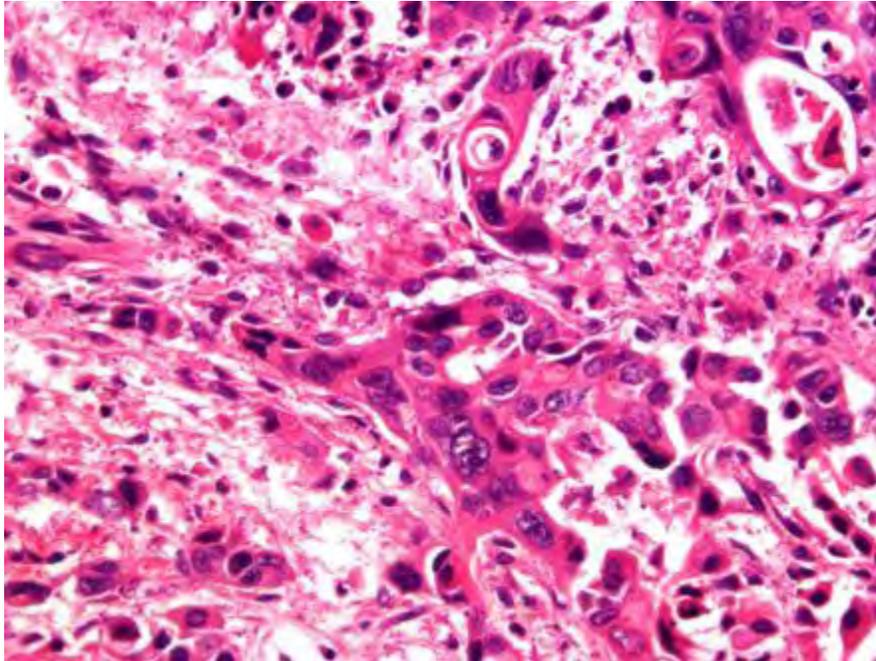


Fig. 9. Adenocarcinoma ductal poco diferenciado de páncreas con componente anaplásico.

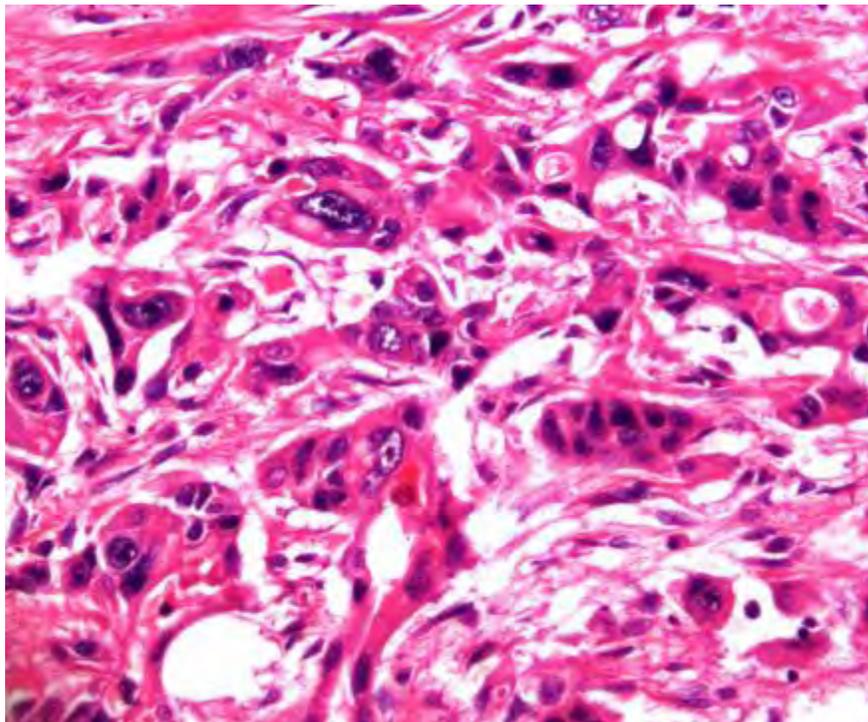


Fig. 10. Adenocarcinoma ductal poco diferenciado de páncreas con componente anaplásico.

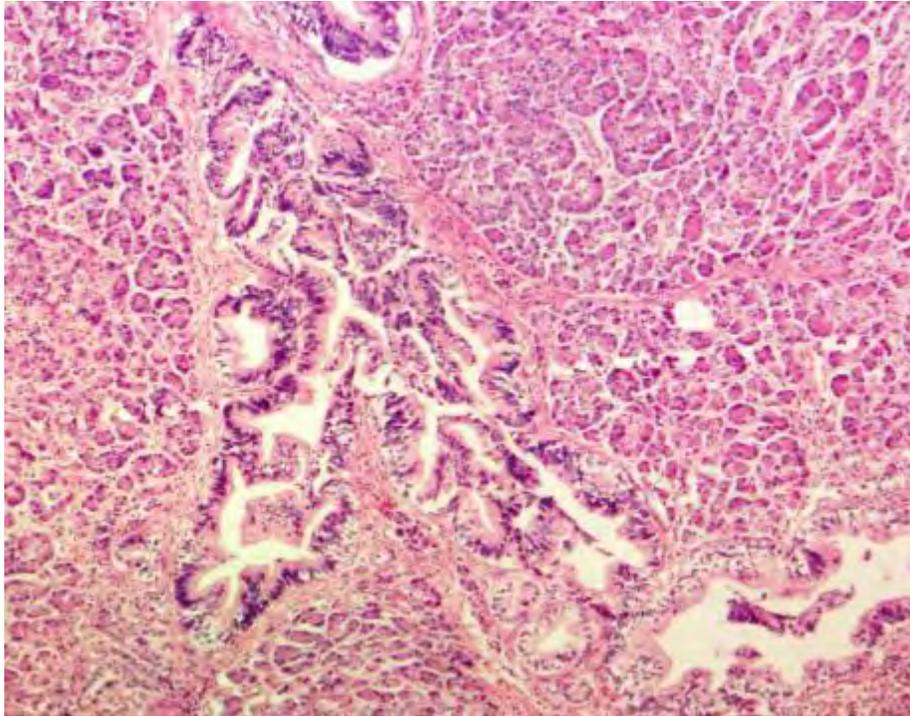


Fig. 11. Componente in situ de Adenocarcinoma ductal moderadamente diferenciado de páncreas.

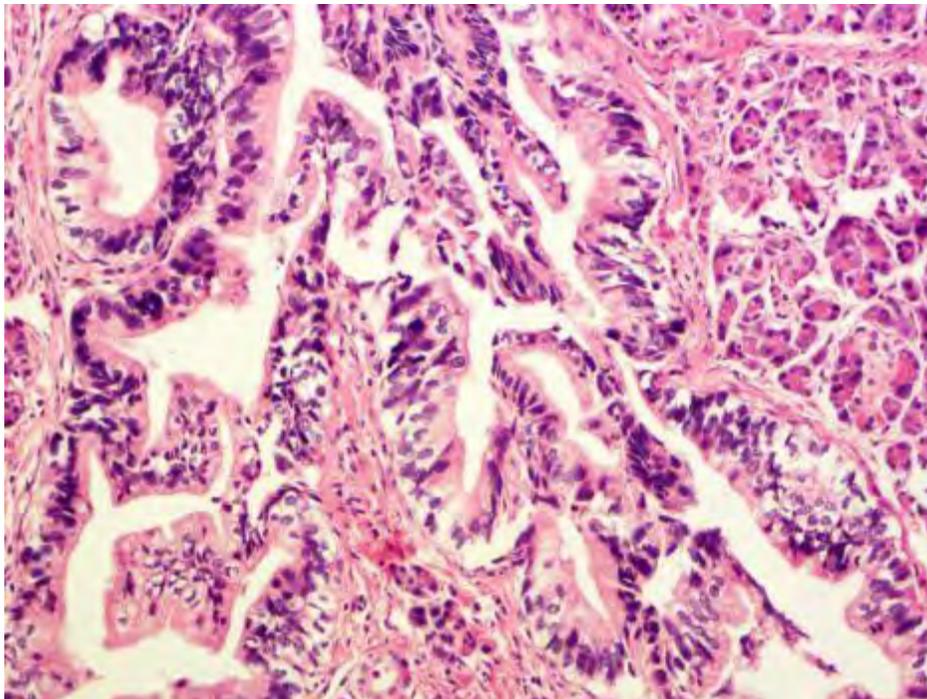


Fig. 12. Componente in situ de Adenocarcinoma ductal moderadamente diferenciado de páncreas.

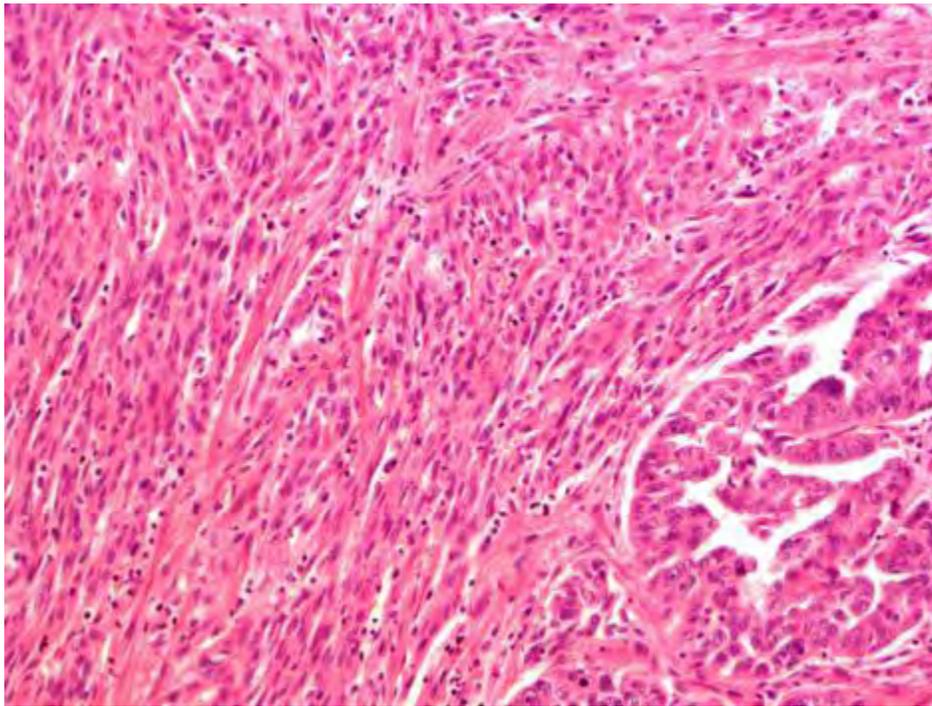


Fig. 13. Adenocarcinoma ductal moderadamente diferenciado de páncreas con áreas de diferenciación sarcomatoide

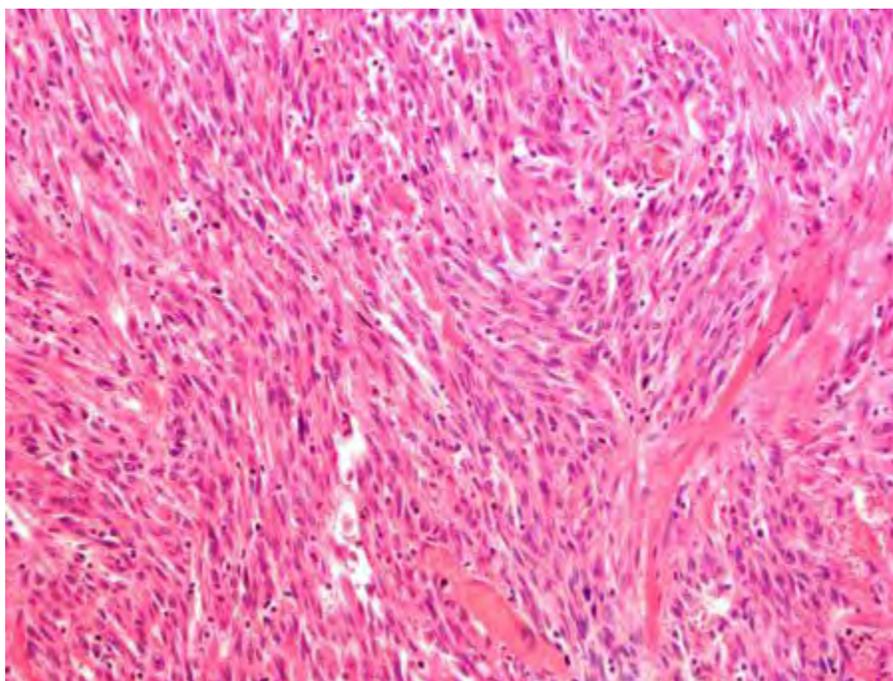


Fig. 14. Adenocarcinoma ductal moderadamente diferenciado de páncreas con áreas de diferenciación sarcomatoide

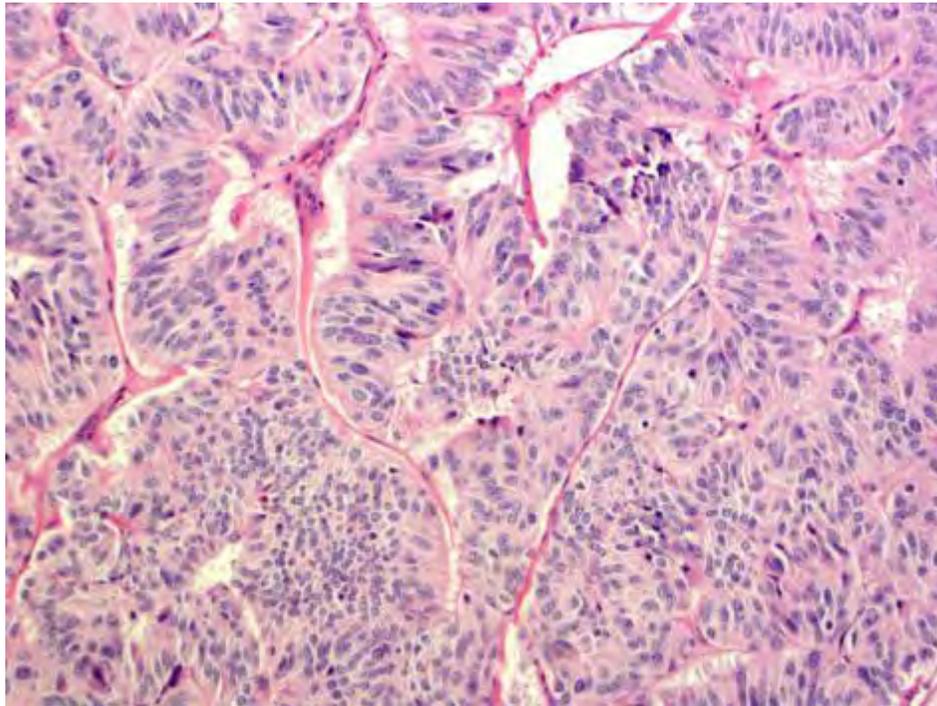


Fig. 15. Carcinoma neuroendocrino de páncreas bien diferenciado

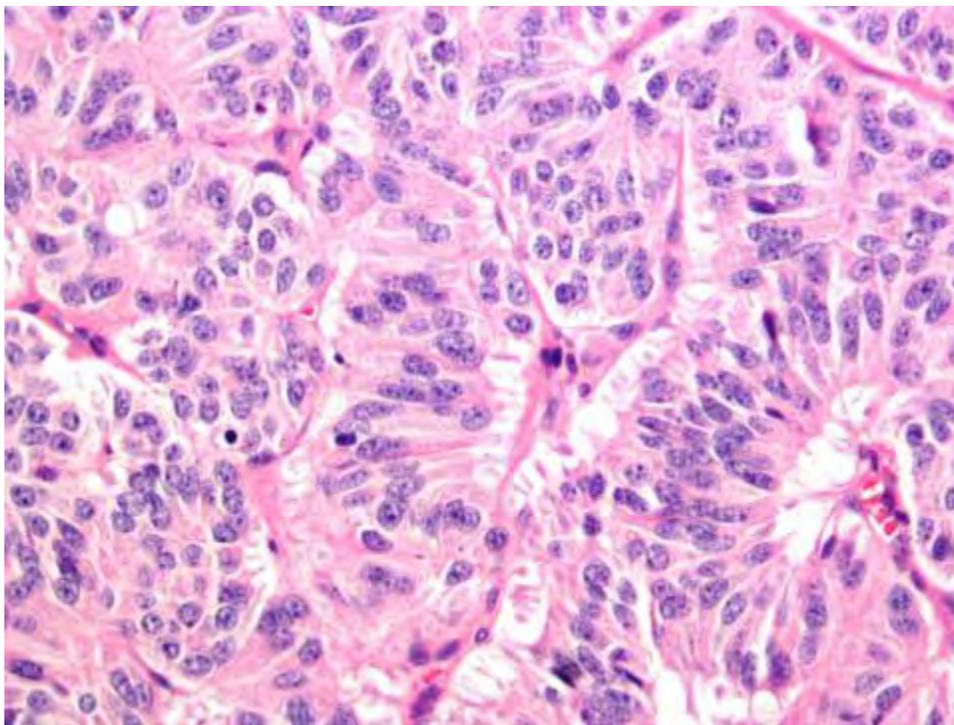


Fig. 16. Carcinoma neuroendocrino de páncreas bien diferenciado

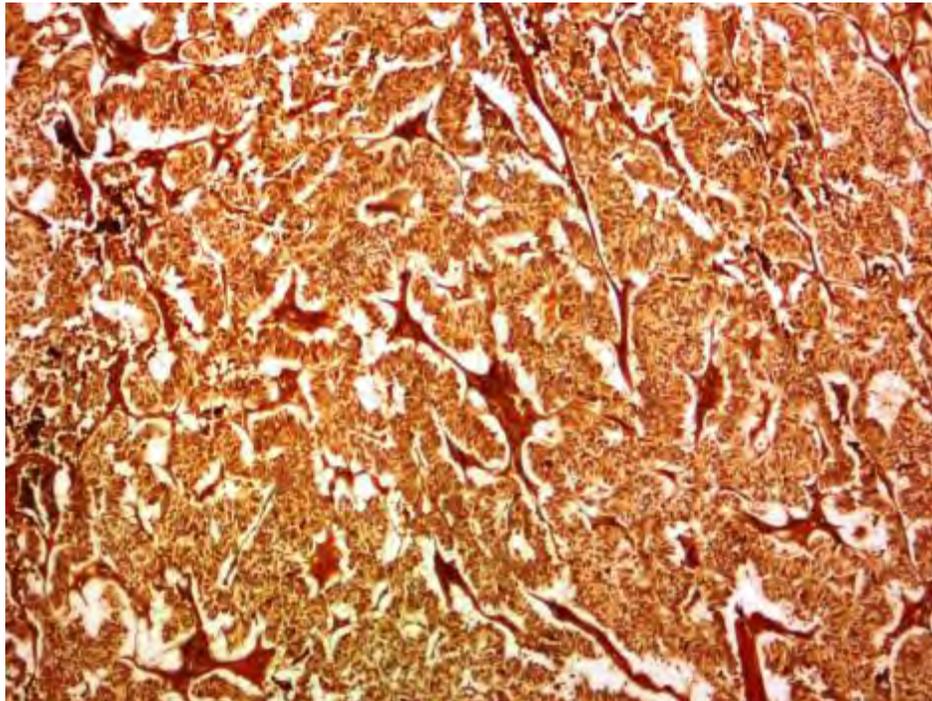


Fig. 17. Carcinoma neuroendocrino de páncreas bien diferenciado. Tinción de Grimelius

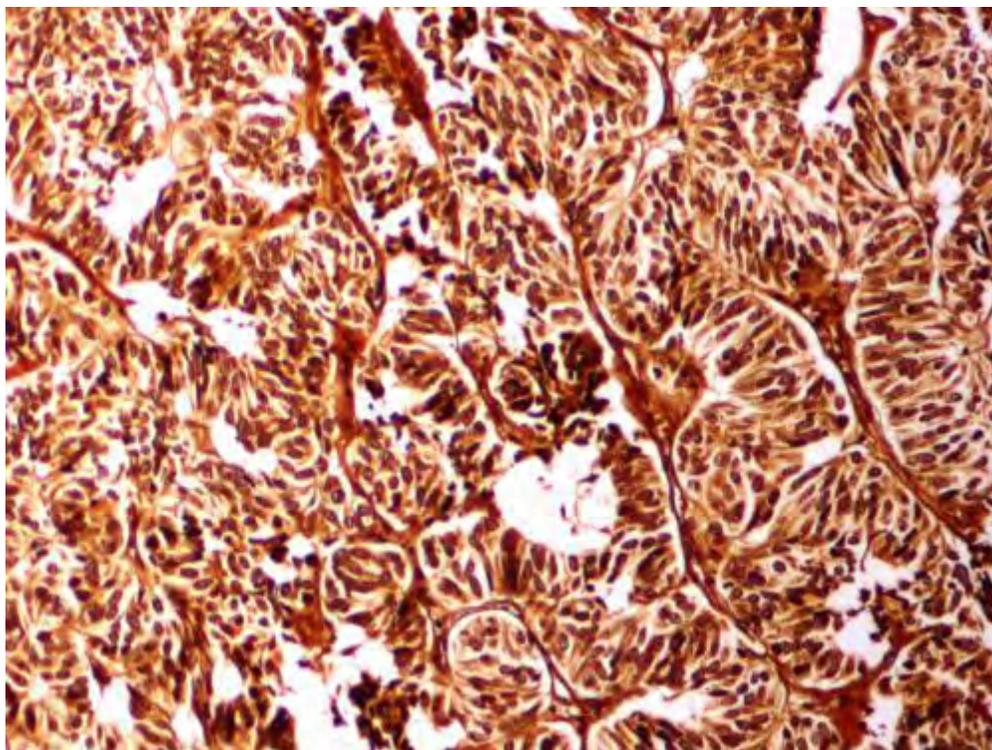


Fig. 18. Carcinoma neuroendocrino de páncreas bien diferenciado. Tinción de Grimelius

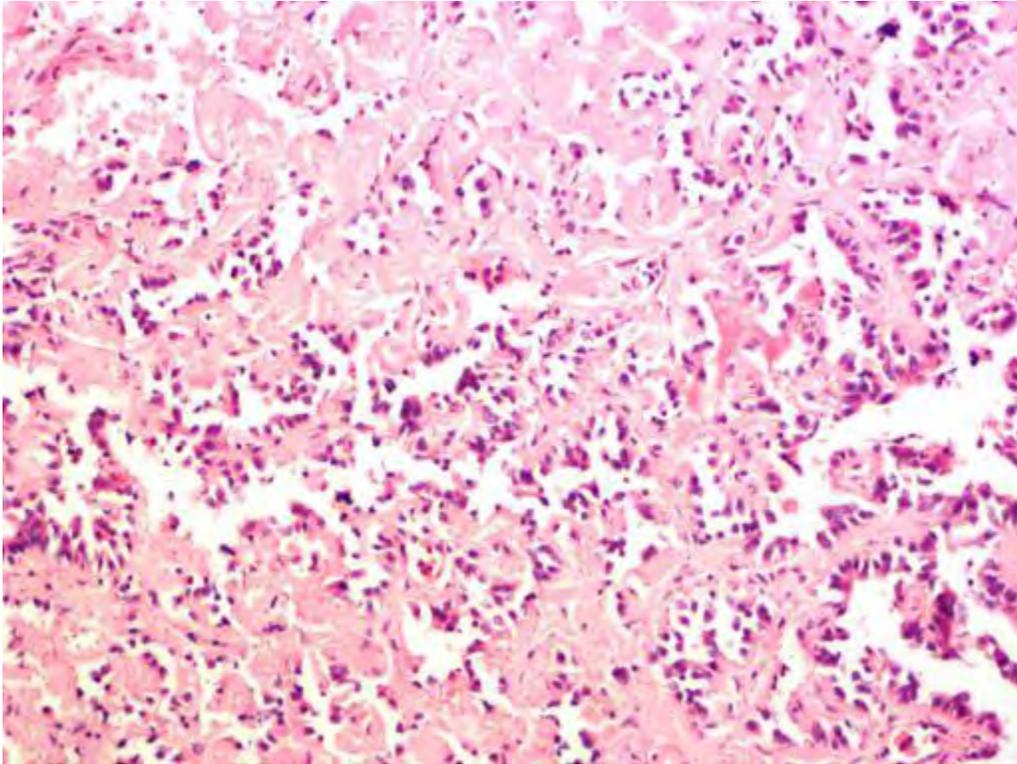


Fig. 19. Tumor sólido quístico pseudopapilar

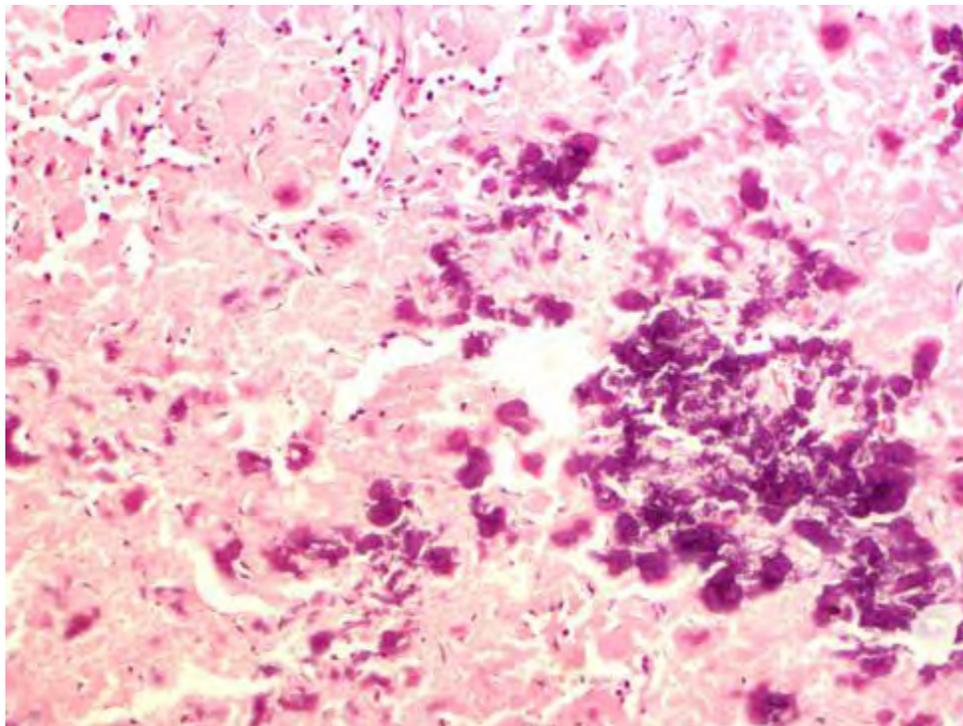


Fig. 20. Tumor sólido quístico pseudopapilar