



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)**

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

***CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA EN PACIENTES CON
CÁNCER PANCREÁTICO, ATENDIDOS DURANTE 2018 -
2019, EN EL HOSPITAL REGIONAL "1° DE
OCTUBRE"***

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
*CIRUJANO GENERAL***

PRESENTA:

Dr. Luis Andrés Paláu Hernández

ASESORES DE TESIS:

Dr. Enrique Núñez González

Dra. María del Rocío Thompson Bonilla

Dr. Oscar Manuel García Córdova

Ciudad de México, Noviembre de 2019.

REGISTRO INSTITUCIONAL: 547.2019



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.

Dr. Ricardo Juárez Ocaña
Coordinador de Enseñanza e Investigación

Dr. Antonio Torres Fonseca
Jefe de Enseñanza

Dr. José Vicente Rosas Barrientos
Jefe de Investigación

Dr. Alejandro Tort Martínez
Profesor titular del curso de
Cirugía General

Dr. Enrique Núñez González
Asesor de Tesis. Médico Adscrito del Servicio de
Cirugía General

Dra. María del Rocío Thompson Bonilla
Asesor de Tesis. Adscrito al Servicio de Medicina Genómica

Dr. Oscar Manuel García Córdova
Asesor de Tesis. Médico adscrito del Servicio de Imagenología y
diagnóstico

AGRADECIMIENTOS

A Bibi y Toño.

Porqué sin sus sacrificios y esfuerzos, yo no tendría la oportunidad de hacer los míos. Gracias a ustedes tengo la posibilidad de llegar hasta donde voy.

A Juan Pablo y Santiago. Porqué siempre me recuerdan quien soy, y me distraen y alegran cuando me vuelvo otro.

A mis amigos. Porqué han seguido conmigo y están siempre cuando quiero huir del aislamiento de la residencia.

Al Dr. Núñez y la Dra. Thompson. Por capacitarme e inspirarme a elaborar este trabajo. Su guía lo hizo posible.

A Dios. Por proveer todo.

Índice

Resumen	7
Abstract	7
Introducción	13
Antecedentes	15
Planteamiento del problema	41
Justificación	44
Objetivos	45
Material y Métodos	45
Resultados	53
Discusión	61
Conclusión	66
Recomendaciones	67
Bibliografía	70

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA EN PACIENTES CON CÁNCER PANCREÁTICO, ATENDIDOS DURANTE 2018 – 2019, EN EL HOSPITAL REGIONAL “1° DE OCTUBRE”

Autores: Núñez-González E, Paláu-Hernández LA, Thompson-Bonilla MR, García-Córdova OM, Rosas-Barrientos JV

Resumen: El cáncer pancreático es probablemente el tumor más letal, y para el 2020 será la segunda causa de muerte por cáncer. Está bien establecido que las formas iniciales son curables, pero debe detectarse antes del inicio de los síntomas. Aunque se han propuesto varias estrategias, para lograr una detección en etapas curables es necesario un tamiz para detección temprana y diagnóstico diferencial. Desafortunadamente ninguna estrategia ha sido efectiva para este abordaje, y ahora los biomarcadores no invasivos son la esperanza. Actualmente ningún biomarcador, sólo o en combinación ha sido superior al Ca 19-9 en sensibilidad y especificidad. El diagnóstico de Cáncer de páncreas continúa

siendo elusivo. Aunque se encuentran bien definidos los factores de riesgo y el cuadro clínico, hace falta una mayor minuciosidad clínica diagnóstica para aplicar estos conocimientos en el abordaje ante una sospecha clínica. Por lo que el diagnóstico de cáncer pancreático se confirma sólo en el 30% de los pacientes con sospecha clínica. Nuestro grupo de trabajo considera esta situación como una oportunidad para la mejora en la atención oportuna de estos pacientes. Al no contar con un algoritmo diagnóstico específico el abordaje diagnóstico en los pacientes con cáncer de páncreas demostrado por biopsia es heterogéneo en un 100% de los casos. Es por ello; que el objetivo de este grupo de investigadores es identificar el proceso de abordaje clínico de los pacientes, con casos confirmados por biopsia, de cáncer pancreático del Hospital Regional “1° de Octubre”, del ISSSTE, en el periodo comprendido entre 2018 – 2019.

Palabras clave: Cáncer, Páncreas, Abordaje Diagnóstico, ISSSTE, Hospital Regional “1° de Octubre”.

Material y métodos: Es un estudio retrospectivo y transversal. Se pretende buscar intencionadamente las variables clínicas, bioquímicas y hallazgos de imagen en el expediente de pacientes con diagnóstico por biopsia de cáncer de páncreas durante el periodo comprendido del 1º enero del año 2018 al 30 de Junio del año 2019. Los valores se reportaron en frecuencias, porcentaje, promedios, reportados en hojas de Excel y Word. Aspectos éticos. Es una investigación sin riesgo de acuerdo a La Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, se respetará los principios éticos y pautas derivados del Informe Belmont.

**DIAGNOSTIC CONFIRMATION IN PATIENTS WITH
PANCREATIC CANCER, ATTENDED DURING 2018 - 2019, IN
THE HOSPITAL REGIONAL “1° DE OCTUBRE”**

Authors: Núñez-González E, Paláu-Hernández LA, Thompson-Bonilla MR, García-Córdova OM, Rosas-Barrientos JV

Abstract: Pancreatic cancer is probably the most lethal tumor, and by 2020 it will be the second leading cause of cancer death. It is well established that the initial forms are curable, but should be detected before the onset of symptoms. Although several strategies have been proposed, a screening for early detection and differential diagnosis is necessary to achieve a curable stage detection. Unfortunately, no strategy has been effective for this approach, and now non-invasive biomarkers are the hope. Currently, no biomarker, alone or in combination, has been superior to Ca 19-9 in sensitivity and specificity. The diagnosis of pancreatic cancer remains elusive. Although the risk factors and the clinical picture are well defined, greater diagnostic and clinical

thoroughness are required to apply this knowledge to the diagnostic approach in the set of a clinical suspicion. So that the diagnosis of pancreatic cancer is confirmed in only 30% of patients with clinical suspicion. Our work group considers this situation as an opportunity for the improvement in the timely care of these patients. As there is no specific diagnostic algorithm, the diagnostic approach in patients with pancreatic cancer demonstrated by biopsy is heterogeneous in 100% of cases. That is why; that the objective of this group of researchers is to identify the process of clinical approach of patients, with cases confirmed by biopsy, of pancreatic cancer of the Hospital Regional “1° de Octubre”, in the period between 2018 - 2019.

Keywords: Cancer, Pancreas, Diagnostic Approach, ISSSTE, Hospital Regional “1° de Octubre”.

Material and methods: It is a retrospective and cross-sectional study. It is intended to intentionally search for clinical, biochemical and imaging findings in the files of patients diagnosed with

pancreatic cancer biopsy during the period from January 1, 2018 to June 30, 2019. The values were reported in frequencies, percentage, averages, reported in Excel and Word sheets. Ethical aspects: It is a risk-free investigation according to the General Health Law contained in the Political Constitution of the United Mexican States in terms of research for health in human beings, title V and VI, the ethical principles and guidelines derived from the Belmont Report will be respected .

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA EN PACIENTES CON CÁNCER PANCREÁTICO, ATENDIDOS DURANTE 2018 – 2019, EN EL HOSPITAL REGIONAL “1° DE OCTUBRE”

INTRODUCCIÓN

El cáncer pancreático es probablemente el tumor más letal, y para el 2020 será la segunda causa de muerte por cáncer. Está bien establecido que las formas iniciales son curables, pero debe detectarse antes del inicio de los síntomas. Aunque se han propuesto varias estrategias, para lograr una detección en etapas curables es necesario un tamiz para detección temprana y diagnóstico diferencial. Desafortunadamente ninguna estrategia ha sido efectiva para este abordaje, y ahora los biomarcadores no invasivos son la esperanza. Actualmente ningún biomarcador, sólo o en combinación ha sido superior al Ca 19-9 en sensibilidad y especificidad. Aun cuando las lesiones no son diferenciables en imagen, el abordaje molecular constituye la única solución para la mejoría diagnóstica. Sin embargo, son necesarios buenos resultados y estudios de

validación más grandes antes de su aplicación. Durante las últimas décadas se ha mantenido constante la estadística desalentadora de supervivencia a cinco años, sin mejoría en el pronóstico de los pacientes con cáncer pancreático.

ANTECEDENTES

El cáncer de páncreas exocrino es una neoplasia altamente letal. En México ocupa el lugar número 7 en muertes relacionadas a la patología, a nivel mundial es el octavo lugar, mientras que en Estados Unidos ocupa el cuarto lugar. De acuerdo a Globocan de la OMS, en México en el 2018, la incidencia anual fue 4,849 y la mortalidad 4,475, es decir el 92.28%. La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo. Desafortunadamente, por la detección tardía, sólo del 15-20% de los pacientes son candidatos a pancreatometomía. Además el pronóstico es malo, aun con resección completa. La sobrevivida a cinco años con márgenes negativos (R0) es del 30% con ganglios negativos y 10% con ganglios positivos [1].

A nivel histológico las neoplasias pancreáticas pueden parecer células ductales, acinares o islotes, y algunas aparentan células primitivas con el poder de diferenciarse en varias líneas celulares, que pueden originar tumores mixtos.

El término utilizado como “cáncer pancreático” usualmente se refiere al adenocarcinoma ductal de páncreas, el cual representa el 85% de todas las neoplasias pancreáticas. Los subtipos de adenocarcinoma ductal comparten el mismo mal pronóstico a largo plazo, con la excepción de los carcinomas coloides. El término más inclusivo de neoplasias exocrinas de páncreas

exocrino, incluye todos los tumores relacionados a las células ductales y acinares, y sus células madre (pancreatoblastomas), por lo que es preferido. Más del 95% de las neoplasias del páncreas provienen de elementos exocrinos [2].

Aunque la incidencia del cáncer pancreático se ha mantenido estable, el uso aumentado de técnicas de imagen ha llevado a un aumento en la detección incidental de lesiones quísticas, muchas de las cuales son neoplásicas. Esto ha enfocado la atención al diagnóstico y manejo de las neoplasias quísticas del páncreas.

De las neoplasias quísticas originadas en el páncreas, algunas (IPMNs) tienen un potencial maligno alto (hasta 40%), mientras algunas otras (cistadenoma seroso) se mantienen benignas. La exclusión de malignidad en quistes pancreáticos usualmente requiere de escisión quirúrgica para su estudio histopatológico.

El tamaño de las neoplasias pancreáticas es variable. El límite menor para su detección es de 2-5mm, utilizando los métodos de imagen más sensibles (US endoscópico). El tamaño promedio para carcinomas pancreáticos resecables se encuentra en el intervalo de 3-5 cm.

En general carcinomas de la cabeza de páncreas tienden a ser diagnosticados más temprano, que los del cuerpo y cola, porque aun las lesiones pequeñas cerca de la vía biliar o del ámpula de Vater causan sintomatología biliar obstructiva [3].

Clasificación.

La clasificación de la OMS es la más utilizada en los Estados Unidos.

Benignas. Las neoplasias benignas, como el cistadenoma seroso, son curadas con resección quirúrgica.

Lesiones pre malignas. Estas lesiones tienen el riesgo de progresión a malignidad invasiva. Existe la tendencia a designar las lesiones en alto o bajo grado de displasia.

Malignas. La siguiente lista presenta los principales tipos y subtipos histológicos, con su porcentaje de prevalencia.

- Adenocarcinoma Ductal. 85%. Carcinoma de células en anillo de sello, Carcinoma adenoescamoso, Anaplásico, Carcinoma Mucinoso no quístico (Coloide).
- IPMN asociado a carcinoma invasivo. 2-3%.
- MCN asociado a carcinoma invasivo. 1%.
- Neoplasia sólida pseudopapilar. <1%
- Carcinoma de células acinares. <1%
- Pancreatoblastoma. <1%

- Cistadenocarcinoma seroso. <1%

Diagnóstico.

El diagnóstico histopatológico preciso requiere de biopsia o resección quirúrgica de la lesión. La necesidad de la biopsia es por la variedad de neoplasias y de pancreatitis, que pueden formar masas que podrían confundirse por carcinomas en estudios de imagen.

La biopsia diagnóstica está indicada para la planeación de tratamiento si hay extensión sistémica de la enfermedad, si hay evidencia de irresecabilidad, o si el paciente No es candidato quirúrgico. El diagnóstico puede lograrse por aspiración con aguja fina.

Sin embargo, el diagnóstico para una lesión de sospecha maligna potencialmente resecable, es controversial. Mientras un reporte de malignidad confirma el diagnóstico, un reporte de lesión benigna no excluye la presencia de malignidad.

Patología macroscópica. La mayoría de los adenocarcinomas ductales son lesiones arenosas, induradas, grisáceas, mal definidas. La mayoría de las veces se encuentran en la cabeza del páncreas (relación cabeza: cuello-cola de 3:1). Durante su

crecimiento pueden provocar obstrucción de los conductos pancreáticos llevando a una pancreatitis segmentaria [4].

Histología.

La mayoría de los adenocarcinomas ductales pancreáticos son moderados a pobremente diferenciados. El grado histológico está basado en la diferenciación y la prevalencia de células mitóticas:

- Grado 1, bien diferenciado,
- Grado 2 Moderadamente diferenciado,
- Grado 3, Pobremente diferenciado, algunas veces
- Grado 4. Los tumores altamente anaplásicos.

Los adenocarcinomas ductales contienen característicamente estromas fibrosos y por eso se les refiere como carcinomas “desmoplásicos”. Esta fibrosis estromal es atribuida en parte a las alteraciones en la señalización del TGF-beta.

Patrones de extensión local. La extensión local típicamente involucra estructuras adyacentes, como el duodeno, la vena porta, o los vasos mesentéricos superiores. Los adenocarcinomas ductales pancreáticos también muestran una tendencia hacia la invasión perineural, dentro y fuera del páncreas. La dificultad para lograr márgenes extensos por la proximidad de la aorta, la arteria

mesentérica superior, y la vena porta, es la causa por la que el sitio de recurrencia más común sea el retro peritoneo. Ocasionalmente hay extensión local al bazo, las glándulas suprarrenales, columna vertebral, colon transversal y estómago. En la mayoría de los casos estos tumores no son resecables. Los nódulos peri pancreáticos frecuentemente albergan depósitos metastásicos. Grupos linfáticos distales tienen menor involucro e incluyen peri gástricos, mesentéricos, epiploicos y porto hepáticos [5].

Pronóstico.

El pronóstico individual depende del grado de tumor, pero más importante aún, es la extensión del tumor (TNM). Sin embargo, aún en el escenario de resección completa (R0), ganglios negativos, la mayoría de los pacientes con adenocarcinoma ductal fallecen por la enfermedad. Para los pacientes con adenocarcinoma pancreático no resecado el pronóstico, sin importar el estadio, es uniformemente fatal.

Epidemiología:

A nivel mundial el cáncer pancreático es la octava causa de muerte en hombres y mujeres. En general el cáncer pancreático afecta más a individuos de regiones industrializadas del mundo, la incidencia más alta, es la reportada en Nueva Zelanda, Hawái, y

población afroamericana, la incidencia más baja está reportada en India y Nigeria.

De acuerdo a la base de datos de GLOBOCAN OMS, la incidencia en México durante el 2018 fue de 4 849 nuevos casos, ocupando el lugar número 12 de neoplasias con un 2.83% de la incidencias, y con una mortalidad reportada de 4 475 casos, y una prevalencia a cinco años de 3 144 pacientes.

Se considera que el desarrollo de esta enfermedad antes de los 45 años, es rara, pero la incidencia sube bruscamente posterior a esto. La incidencia es mayor en masculinos que en femeninos (relación 1,3:1), así como también es mayor en raza negra que en blanca (14.8/ 100,000 comparada con 8.8 /100,000).

Factores de riesgo:

Hereditario. Aproximadamente entre el 5-10% de los individuos con cáncer pancreático, tiene una historia familiar de la enfermedad. Existen dos categorías de riesgo hereditario; los síndromes (tabla 1) y el cáncer pancreático familiar [6].

Grupo ABO. El grupo ABO es una característica hereditaria que ha sido asociada a neoplasias gastrointestinales incluido el cáncer de páncreas. Los pacientes con grupos sanguíneos no O (A, AB, B), tuvieron significativamente más probabilidad de desarrollar cáncer pancreático (1.32, 1.51, 1.72 respectivamente).

Aunque estos datos sugieren que el grupo ABO representa una mayor susceptibilidad para desarrollar cáncer pancreático, se requiere de información adicional para establecer los mecanismos por los cuales el grupo ABO influye sobre el riesgo de cáncer pancreático [7, 8].

Pancreatitis crónica no hereditaria. La inflamación crónica del páncreas es un factor de riesgo para cáncer pancreático. EL riesgo atribuible está estimado en 1-2%, esto sugiere que una proporción pequeña de los cánceres pancreáticos se podrían haber evitado si la pancreatitis hubiera sido prevenida. Los mecanismos de señalamiento apenas comienzan a ser elucidados (TNF > NF-KB> RANTES) [9].

Diabetes mellitus, metabolismo de glucosa y resistencia a la insulina. El riesgo relativo para cáncer pancreático en diabéticos comparado con no diabéticos es de 2.08. Se ha sugerido que la diabetes puede ser consecuencia más que la causa de cáncer pancreático. Comparado con los controles hay mayor prevalencia de diabetes en pacientes con cáncer pancreático (47 vs 7%), y más probabilidad de ser diagnosticado 2 años antes (74 vs 53%). Después de la pancreatoduodenectomía la diabetes se resolvió en el 57% de los pacientes con diabetes de reciente diagnóstico, mientras que su prevalencia se mantuvo en los pacientes con diagnóstico de larga evolución. Una posibilidad es que el cáncer pancreático puede inducir disfunción paraneoplásica de las

células beta e inhibición de secreción de insulina (por secreción de adrenomedulina). Otra posibilidad es que el metabolismo anormal de la glucosa sea factor etiológico y no el resultado de cáncer subclínico. Las concentraciones elevadas pre diagnósticas de glucosa e insulina están correlacionadas con el alto riesgo de cáncer pancreático. La correlación positiva se encontró en pacientes aun a los 10 años pre-diagnóstico. El mecanismo de asociación podría ser mediado por niveles bajos de adiponectina.

Los datos que asocian niveles altos de glucosa y el cáncer pancreático, han llevado a sugerir que el diagnóstico nuevo de diabetes en un adulto delgado previamente sano, debe ser considerado para diagnóstico temprano de cáncer pancreático potencialmente resecable [10-14].

Se ha abordado la utilidad de la TAC como método de tamiz para la detección temprana de cáncer de páncreas en adultos con diagnóstico reciente de DM. Dos estudios descubrieron principalmente tumores irresecables, pero la selección de pacientes para tamiz fue basada en sintomatología asociada a cáncer. Otro estudio de la Clínica Mayo sugiere que las TAC tomadas al momento del diagnóstico reciente de diabetes en pacientes asintomáticos aumenta la probabilidad de encontrar tumores potencialmente resecables, que las tomadas seis meses posterior. Aunque no se reporta si estos descubrimientos llevaron a tasas de curación más altas [15].

Quiestes pancreáticos. Los pacientes con neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN), que es el tipo más común de quiste pancreático neoplásico, están en riesgo de progresión a malignidad y deben estar en vigilancia. Cuando un IPMN se vuelve invasor se le refiere como adenocarcinoma asociado a IPMN. Estos pacientes también están en riesgo de desarrollar cáncer pancreático convencional, que se presenta en otro lugar separado del quiste, lo que indica un defecto pancreático.

Tabaquismo. Aumenta el riesgo de cáncer pancreático y es responsable del 25% de los casos, el riesgo relativo es de 1.5, el riesgo aumenta con el índice tabáquico (la cantidad en consumo de cigarrillos), es particularmente alto en fumadores severos con deleción homocigota del gen (GSTT1). El riesgo atribuible disminuye un 48 %, con la suspensión del tabaquismo [16].

Obesidad e inactividad física. En México, el 70% de los mexicanos padece sobrepeso y casi una tercera parte sufre de obesidad, además, esta enfermedad se asocia principalmente con la diabetes y enfermedades cardiovasculares, pero también con trastornos óseos y musculares y algunos tipos de cáncer. Entre 2012 y 2016 el problema del sobrepeso y la obesidad en México creció 10 puntos porcentuales en mujeres adolescentes rurales, lo cual es muy grave, puesto que significa tener a casi el 40 % de mujeres rurales con sobrepeso y obesidad en solo cuatro años;

en un ambiente en donde, se supone, las personas se encuentran en mayor movimiento.

La obesidad está relacionada con alteraciones metabólicas significativas, incluyendo la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y diabetes insípida. La actividad física mejora la tolerancia a la glucosa aun en la ausencia de pérdida de peso, por esto reduce el riesgo de cáncer pancreático. Las personas con IMC bajo o actividad física baja, son más propensos de presentar tabaquismo activo, aunque los hombres con IMC alto, presentan más consumo previo. El riesgo acumulado de consumo de cigarrillo no cambia los resultados en el riesgo de IMC alto para cáncer pancreático. Un IMC de 30 kg/m^2 está asociado a un aumento significativo en el riesgo de cáncer pancreático, comparado con un IMC menor a 23 kg/m^2 (RR 1.72). Existe también una relación inversa con la actividad física moderada (RR 0.45) particularmente entre pacientes con IMC de al menos 25 kg/m^2 .

Se ha sugerido que individuos con sobrepeso y obesidad desarrollan cáncer a edades más tempranas, y tienen menor tasa de curación y supervivencia, una vez que se ha diagnosticado cáncer de páncreas [17].

Dieta. Estudios que evalúan la relación entre dieta y cáncer de páncreas son inconclusos, reportando que una dieta prevalente

occidental (alta en grasa saturada o carne, particularmente en comida ahumada o carnes procesadas) se ha relacionado con cáncer pancreático en varios, pero no todos los estudios [17].

Café y alcohol. La información sobre el impacto en consumo de café y el alcohol es conflictiva. Se ha sugerido que de existir algún efecto en el consumo de alcohol, este es pequeño y limitado a alcoholismo crónico. La relación entre consumo de alcohol y cáncer pancreático puede ser confundido por el tabaquismo.

De la misma manera, la relación entre el consumo de café y el cáncer de páncreas es controversial, con reportes de riesgo elevado con el consumo y otros sin demostrar relación. Un meta análisis reportó un aumento en el riesgo relativo cuando el consumo es alto, comparado con consumo bajo, aunque este se mantuvo sin significancia estadística al ajustar para tabaquismo [16].

Patología.

Carcinoma del páncreas exógeno es una enfermedad genética causada por mutaciones adquiridas y hereditarias, en genes específicos asociados a cáncer. La secuenciación de exones codificantes de 20,661 genes en 24 adenocarcinomas ductales del páncreas fue la base para un entendimiento más completo de las vías de señalización clave que se encuentran desreguladas en la tumorigénesis pancreática. Adicionalmente estudios del

Cancer Genome Consortium y de The Cancer Genome Atlas, para secuenciación de genoma y exomas completos, construyeron en esta base y ahora la genética del cáncer pancreático es bien conocida. El progreso en nuestro entendimiento de los genes implicados en las vías de patogénesis molecular del cáncer pancreático ha proporcionado información en la agregación familiar de la enfermedad, y la progresión de células pancreáticas normales a lesiones no invasivas precursoras, a carcinoma invasor. Esto ha llevado a un nuevo sistema de clasificación de las neoplasias pancreáticas que abarcan morfología y genética.

Como regla general muchas combinaciones de mutaciones genéticas se encuentran comúnmente en los adenocarcinomas pancreáticos. Mismas que se dividen en tres categorías principales.

- Activación de oncogenes como KRAS
- Inactivación de genes supresores de tumor como TP53, p16/CDKN2A, y SMAD4
- Inactivación de genoma de mantenimiento de genes como MLH1 y MSH2, que controlan la reparación de DNA dañado

Hay cuatro genes principales en el adenocarcinoma ductal de páncreas, un oncogen (KRAS) y tres genes supresores de tumores (CDKN2A, TP53, y SMAD4) [18-20].

Mutaciones de KRAS. El gen KRAS localizado en el cromosoma 12p, es uno de los genes más frecuentemente mutados en cáncer pancreático. Este gen es el homólogo humano del gen transformante aislado del virus sarcoma de rata Kirsten.

Más del 90% de los cánceres pancreáticos tienen una mutación de gen KRAS, estas mutaciones parecen ocurrir muy tempranamente en la carcinogénesis pancreática, como lo indica su presencia en precursores no invasivos. Mutaciones de KRAS se han identificado en neoplasias mucinosas intraductales no invasivas (IPMNs), en neoplasias intraepiteliales pancreáticas (PanIN), y en neoplasias quísticas mucinosas no invasoras (MCNs), y la prevalencia de mutaciones aumenta a la par con el grado de displasia en estas lesiones no invasoras. Estudios en ratas evidencian que es necesaria la mutación en KRAS para la formación de PanIN, la lesión precursora más común de cáncer pancreático, así como para la iniciación y el mantenimiento de los cánceres pancreáticos invasores, particularmente KRASG12D.

Ya que las mutaciones de KRAS son eventos comunes y tempranos en las neoplasias pancreáticas, este gen es un

objetivo atractivo para el desarrollo de una prueba de detección temprana, y para su tratamiento [21-23].

Mutaciones en p16/CDKN2A. El gen de p16/CDKN2A en el cromosoma 9p está inactivado en el 95% de los cánceres pancreáticos. Esta inactivación lleva a la pérdida en la función de p16, la proteína producto del gen CDKN2A. Esta proteína es un inhibidor de CDKs que desacelera el ciclo celular.

Mutaciones de TP53 en el gen 17p se encuentra inactivado en 75-85% de los cánceres pancreáticos. La inactivación de TP53 anula dos importantes funciones celulares: la regulación de proliferación celular y la apoptosis en respuesta al daño de DNA.

El gen SMAD4 (antes DPC4) localizado en el cromosoma 18 está inactivado en el 50% de los cánceres pancreáticos. La proteína producto de este gen es reguladora de TGF- β (normalmente detiene ciclo celular en G1, para detener la proliferación, inducir diferenciación o promover apoptosis [21]).

El adenocarcinoma ductal pancreático, se desarrolla por metaplasia acinar-ductal y lesiones neoplásicas precursoras, como las neoplasias intraepiteliales pancreáticas. El KRAS mutado activado está presente en >90% de los casos y representa la alteración genética más temprana y más frecuente (>90%), encontrada desde las lesiones tempranas de bajo grado (PanIN 1a).

El Protooncogen KRAS codifica una GTPasa de 21 kDa, que cicla entre su forma activa por GTP e inactiva unida a GDP.

El cambio de su estado inactivo al activo es promovido por factores intercambiadores de nucleótidos de guanina (GEFs), que asisten entre el intercambio de GDP a GTP.

La inactivación de KRAS está mediada por proteínas activadoras de GTPasa (GAPs), que inducen la hidrólisis de GTP

Las mutaciones de KRAS encontrados en cáncer pancreático de humanos (mutaciones puntuales en el codón G12 (98% de todas las mutaciones), G13 y Q61), impiden la activación intrínseca de GTPasa de la proteína de KRAS y bloquean la interacción entre KRAS y GAPs. Esto lleva a una activación constitutiva de KRAS y la estimulación persistente de las vías de señalización que conducen a una proliferación mantenida, reprogramación metabólica, anti-apoptosis, remodelación del microambiente tumoral, evasión de la respuesta inmune, migración celular y metástasis [22, 23].

Cuadro Clínico.

El cuadro clínico más común en pacientes con cáncer pancreático, es el que combina los siguientes signos y síntomas: dolor, ictericia, y pérdida de peso.

Mientras que los síntomas más comunes son:

- Astenia (86%)
- Pérdida de peso (85%)
- Anorexia (83%)
- Dolor abdominal (79%)
- Dolor Epigástrico (71%)
- Coluria (59%)
- Ictericia (56%)
- Náusea (51%)
- Dolor de espalda (49%)
- Diarrea (44%)
- Vómito (33%)

- Esteatorrea (25%)
- Tromboflebitis (3%)

Y los signos más comunes son:

- Ictericia (55%)
- Hepatomegalia (39%)
- Tumoración en cuadrante superior derecho (15%)
- Caquexia (13%)
- Signo de Courvoisier (13%)
- Tumoración epigástrica (9%)
- Ascitis (5%)

La presentación varía de acuerdo al sitio de localización. Comparados con tumores del cuerpo o cola, los tumores de cabeza se presentan más frecuente con ictericia, esteatorrea y pérdida de peso.

La ictericia es usualmente progresiva, por obstrucción del colédoco, causando hiperbilirrubinemia. Puede acompañarse de prurito, coluria, acolia. La ictericia es un signo relativamente temprano de tumores que surgen de la cabeza de páncreas, y los

tumores que se presentan con ictericia sin dolor se les ha adjudicado un relativo mejor pronóstico, comparados con las presentaciones de dolor e ictericia obstructiva [24, 25].

El dolor es uno de los síntomas más reportados, aun con lesiones pequeñas (<2 cm). EL dolor está asociado con un comienzo insidioso, que ha estado presente por uno o dos meses al momento de la presentación. Es típicamente descrito como visceral persistente, epigástrico, irradiado a los lados o transfiectivo a la espalda. Puede empeorar durante la comida o al recostarse. Usualmente empeora en las noches. Dolor severo de espalda debe levantar sospecha de un tumor en cuerpo o cola de páncreas. Más raramente el dolor se desarrolla agudo, como resultado de un episodio de pancreatitis aguda por oclusión tumoral del conducto pancreático principal [24,26].

Tumoraciones pancreáticas pueden ser detectadas incidentalmente en estudios de imagen abdominal. El diagnóstico diferencial de tumoración sólida de páncreas incluye cáncer de páncreas exocrino, tumor neuroendocrino de páncreas, linfoma, cáncer metastásico, pancreatitis focal crónica, y pancreatitis autoinmune. Los tumores neuroendocrinos son típicamente hipervascularizados, con reforzamiento en fase arterial y atenuamiento en la fase portal. Los sitios primarios más comunes de metástasis pancreáticas son el melanoma y carcinoma de células renales. Datos que sugieren un linfoma primario de

páncreas son ausencia de ictericia, síntomas constitucionales, elevación de DHL, niveles normales de CA 19-9. Los linfomas primarios de páncreas son típicamente mayores de 6cm, y con linfadenopatía periférica, aunque ninguno de estos excluye adenocarcinoma [3].

Biopsia guiada por ultrasonido endoscópico es recomendada si se sospecha de pancreatitis autoinmune, con base en la historia clínica (e.g. edad temprana, uso de etanol prolongado, antecedente de otras enfermedades autoinmunes), particularmente si otros estudios revelan estenosis biliar multifocal o cambios ductales pancreáticos difusos [4].

Diabetes de reciente inicio puede estar presente. La diabetes es común en el grupo etario donde ocurre el cáncer de páncreas, pero en algunos casos la enfermedad puede ser anunciada por diabetes de reciente inicio.

Signos de enfermedad metastásica pueden encontrarse durante su presentación. La enfermedad metastásica afecta más comúnmente hígado, peritoneo, pulmones y menos frecuentemente hueso. Signos de enfermedad avanzada e incurable incluyen los siguientes:

- Masa abdominal
- Ascitis

- Linfadenopatía supraclavicular izquierda
- Masa periumbilical palpable

Abordaje Diagnóstico.

No es posible realizar el diagnóstico de cáncer pancreático confiando únicamente en los signos y síntomas. La falta de especificidad se demuestra cuando al utilizar únicamente el cuadro clínico para el diagnóstico de cáncer de páncreas, el 57% de los casos tienen otro diagnóstico, incluyendo otros cánceres intra abdominales (13%), pancreatitis (12%), enfermedades no pancreáticas, no cáncer incluyendo síndrome de intestino irritable (23%), y otras condiciones (10%).

Tomar en cuenta los factores de riesgo (predisposición genética, edad, tabaquismo, diabetes) puede llevar a una evaluación más temprana y más agresiva para los pacientes con síntomas sospechosos de esta malignidad.

En general la evaluación diagnóstica en los pacientes con sospecha de cáncer pancreático incluye evaluación serológica y de imagen abdominal. Las pruebas adicionales son dirigidas de acuerdo a los hallazgos, presentación clínica y factores de riesgo [27].

Todos los pacientes con ictericia deben contar con transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubinas, para determinar colestasis, adicionalmente si el paciente acude con dolor se deben tomar enzimas pancreáticas para evaluar pancreatitis.

Otra prueba adicional útil es la medición del marcador tumoral Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9).

El siguiente paso es toma de imagen de abdomen, aunque la elección depende de los síntomas del paciente.

Para pacientes con ictericia, el estudio inicial es típicamente el US transabdominal, el cual tiene una alta sensibilidad para detectar dilatación de la vía biliar, y para establecer el nivel de obstrucción. También tiene una alta sensibilidad (>95%) para tumores de páncreas mayores a 3cm [28].

Para pacientes con dolor abdominal y pérdida de peso la TAC es el estudio inicial de preferencia. En la práctica el US transabdominal es utilizado inicialmente para enfermedad biliopancreática por su bajo costo y alta disponibilidad. Las desventajas son poca sensibilidad para tumores <3 cm, alta frecuencia de evaluación incompleta (ventana de aire intestinal), y si se piensa en el diferencial de pancreatitis la incapacidad para detectar necrosis pancreática. Por estas razones y la mayor información para etapificar se prefiere la TAC. En US el carcinoma pancreático aparece como una masa sólida, focal,

hipoecoica, hipo vascular, de márgenes irregulares. La dilatación de los conductos pancreáticos también puede sugerir la presencia de un tumor pancreático. La sensibilidad para todos los tipos de tumores de páncreas es de 89%. La sensibilidad es mucho menor para tumores < 3 cm, y también es dependiente de la experiencia del ultrasonografista.

Una tumoración del páncreas en la TAC es el hallazgo más común encontrado en el carcinoma de páncreas, aunque el crecimiento de toda la glándula también puede encontrarse. La sensibilidad varía dependiendo de la técnica, siendo la más alta (89 a 97%) con la modalidad trifásica. Como es esperado varía también con el tamaño del tumor, siendo 100% con tumores >2 cm, pero sólo 77% con tumores < 2 cm. La apariencia típica es una tumoración mal definida hipo atenuante, aunque lesiones pequeñas pueden ser isoatenuantes, lo que dificulta su identificación, particularmente en estudios sin contraste. Signos secundarios incluyen corte de conductos, dilatación del conducto pancreático o del colédoco, atrofia parenquimatosa. La dilatación de los conductos biliar y pancreático está presente en el 62-77% de los casos, pero no es diagnóstica de cáncer pancreático. Aproximadamente el 50% de los carcinomas ampulares pueden presentarlo, y también puede observarse en adenomas benignos y pancreatitis autoinmune [3,27].

La Colangio-pancreatografía retrograda endoscópica tiene una alta sensibilidad (92%) y especificidad (96%) para el diagnóstico del cáncer de páncreas. Los hallazgos sugestivos de tumor maligno incluyen obstrucción de conducto pancreático, o biliar, y la ausencia de cambios esperados en pancreatitis. También proporciona oportunidad para toma de tejido para estudio histológico. Aunque la sensibilidad para detección de malignidad por este método es menor que la biopsia por ultrasonido endoscópico. Otras limitantes son la poca detección de tumores del proceso uncinado, conducto accesorio, y cola de páncreas, además de la necesidad de medio de contraste.

Marcadores tumorales.

CA 19-9.

El CA 19-9 tiene una sensibilidad reportada del 70 al 92%, y una especificidad del 68 al 92%. Aunque la sensibilidad está relacionada con el tamaño del tumor, y es de poca utilidad en tumores pequeños. Además el CA 19-9 requiere de la presencia del antígeno de Lewis. En personas con fenotipo negativo para antígeno de Lewis (5-10 %) de la población el Ca 19-9 no es un marcador tumoral útil. También puede estar elevado en patología pancreatobiliar benigna, y en otro tipo de cánceres no pancreáticos. El punto de corte es 37 U/mL, con una sensibilidad y especificidad a este nivel de 77 a 87%, respectivamente. El

valor predictivo positivo es de 0.9% por lo que las guías no recomiendan el uso de este marcador como prueba de tamiz [28,29].

Los niveles de CA 19-9 tienen utilidad pronóstica en actividad tumoral:

- El grado de elevación (inicial y postoperatorio) está asociado con el pronóstico a largo plazo.
- Entre los pacientes con cáncer potencialmente resecable, la magnitud del CA 19-9 preoperatorio puede predecir la presencia de metástasis radiográficamente ocultas.

MicroRNA.

La expresión de microRNAs son potenciales marcadores diagnósticos. Ensayos de microRNAs en combinación con CA 19-9 pueden mejorar la precisión diagnóstica, aunque se necesitan más estudios adicionales.

Los microRNAs son RNAs no codificantes que regulan la expresión genética que se encuentran mal regulados en la oncogénesis. El microRNA es muy estable en la sangre, ya que se encuentran unidos a la proteína Argonauta que lo protege de la degradación por RNAsa. Se ha reportado que microRNAs se

encuentran mal regulados en enfermedades pancreáticas, pudiendo distinguir cáncer pancreático de pancreatitis, lesiones precursoras pancreáticas e individuos sanos, y lesiones precursoras con potencial maligno. Sin embargo uno de los principales desafíos en la evaluación por microRNAs, es la dificultad en la detección precisa de la cantidad de estos marcadores, debido a su tamaño y su posible unión a proteínas y vesículas. Actualmente la PCR, hibridación in situ, microarreglos y ensayos de secuenciación son las técnicas usadas más frecuentemente para la evaluación de microRNA. Aún se requiere validación por estudios de cohortes grandes y de consenso al respecto antes de la aplicación real clínica [31].

DNA tumoral circulante (ctDNA) y células tumorales circulantes (CTC).

La biopsia líquida es uno de los enfoques oncológicos más recientes, principalmente para la detección de recaídas, Se ha explorado en cáncer pancreático donde se encuentran como biomarcadores más prometedores para diagnóstico y vigilancia.

La medición de mutaciones de K-Ras con medición de ctDNA aparenta ser un marcador para monitorizar la respuesta a tratamiento y la progresión de la enfermedad, más que diagnóstico.

Las células tumorales tienen la habilidad de entrar a la circulación y son responsables de las metástasis. Sin embargo, esto es raro en el cáncer pancreático, por lo que ha dificultado su detección [29].

Moléculas en exosomas.

Los exosomas son vesículas secretadas rodeadas de membrana que se forman durante el ensamblaje de endosomas y contienen ácidos nucleicos y proteínas. Son secretadas por las células incluyendo las células tumorales, y circulan en la sangre y regulan comunicación inter celular y procesos biológicos. El DNA en la circulación es principalmente de exosomas. Los exosomas de pacientes con cáncer pancreático expresan niveles más altos de GPC1 que los comparados con pacientes sanos. Los exosomas positivos para GPC1 pueden funcionar como una herramienta no invasiva de diagnóstico y tamiz, para la detección de etapas tempranas de cáncer pancreático. El aislamiento de los exosomas de cáncer es el principal reto, por la falta de marcadores específicos para distinguirlos de exosomas no cáncer, y la tecnología no rutinaria en la clínica [29].

La confirmación histológica es necesaria para establecer el diagnóstico de cáncer pancreático. Aunque en muchos casos no haya confirmación histológica disponible, el siguiente paso posterior a la sospecha por estudios de imagen es la evaluación

para establecer la resecabilidad más que la biopsia. Los pacientes que sean candidatos a cirugía mayor y que tengan lesiones potencialmente resecables, no necesitan una biopsia confirmatoria pre quirúrgico. Aunque el aumento en el reconocimiento de pancreatitis crónica y autoinmune ha alterado este paradigma, en los pacientes donde se sospeche de estas patologías está recomendada la biopsia prequirúrgica; misma que puede ser percutánea o por US endoscópico.

La biopsia percutánea puede ser dirigida por TAC o por US. La sensibilidad y especificidad de este procedimiento depende del tamaño del tumor y experiencia, con un rango de 80 a 90% y 98 a 100% respectivamente. Una preocupación teórica en pacientes con lesiones resecables es la posible diseminación de células tumorales intraperitonealmente o por el trayecto de la aguja, aunque el riesgo parece mínimo o nulo. No hay aumento en presencia de lavados peritoneales, o cambio en la sobrevida estos pacientes.

La biopsia guiada por US endoscópico es la mejor modalidad para la obtención de tejido diagnóstico, aun en tumoraciones mal visualizadas por otros estudios de imagen. Este procedimiento tiene menor probabilidad de causar riego peritoneal, con una sensibilidad de 90% y especificidad de 96% [4].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnóstico de Cáncer de páncreas continúa siendo elusivo. Aunque se encuentran bien definidos los factores de riesgo y el cuadro clínico, hace falta una mayor minuciosidad clínica diagnóstica, para aplicar estos conocimientos en el abordaje ante una sospecha clínica. Por lo que el diagnóstico de cáncer pancreático se confirma sólo en el 30% de los pacientes con sospecha clínica. Nuestro grupo de trabajo considera esta situación como una oportunidad para la mejora en la atención oportuna de estos pacientes. Por lo anterior el grupo de investigadores pretende describir ¿Cuál fue el abordaje diagnóstico de cáncer pancreático confirmado en los pacientes del Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE, en el periodo comprendido de enero de 2018 a junio de 2019?

JUSTIFICACIÓN

El cáncer pancreático es una de las neoplasias con mayor mortalidad que existen en el mundo, ya que 96/98/100 afectados van a morir en un período no mayor a 3 meses, y el resto en un período no mayor a 6 meses, lo cual ésta asociado al diagnóstico tardío de la patología, a las escasas opciones terapéuticas que existen y a que la mayoría de los casos cumplen con la segunda premisa para el desarrollo del cáncer pancreático propuesta por el grupo de la Dra. Collins, que plantea que la mutación en el gen KRas, se asocia con metástasis y esta a su vez con el mal pronóstico de la enfermedad, es por ello que en este trabajo queremos encontrar la casuística de pacientes con protocolo de estudio completo, y los sitios para reforzar su implementación. Permitiendo un manejo más completo del derechohabiente.

Al no contar con un algoritmo diagnóstico específico el abordaje diagnóstico en los pacientes con cáncer de páncreas demostrado por biopsia es heterogéneo en un 100% de los casos.

Objetivo principal:

Identificar el proceso de abordaje clínico de los pacientes, con casos confirmados por biopsia, de cáncer pancreático del Hospital Regional “1° de Octubre”, del ISSSTE, en el periodo comprendido entre 2018 – 2019.

Objetivos específicos:

1. Identificar los signos y síntomas más comunes con los que se presentan nuestros pacientes.
2. Comparar los datos clínicos, de laboratorio y gabinete de nuestros pacientes con la literatura.
3. Identificar el abordaje diagnóstico y las herramientas diagnósticas más utilizadas en el “H.R. 1° de Octubre del ISSSTE”

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó estudio retrospectivo, descriptivo, transversal de todos los expedientes de pacientes registrados en SIMEF, con

diagnóstico de cáncer de páncreas, desde enero del 2018 hasta junio del 2019.

Revisión de expedientes para recabar variables de abordaje diagnóstico.

Tomándose como criterios de inclusión los siguientes:

Expediente clínico de pacientes con las siguientes características:

- Completo de acuerdo a la NOM 004
- Mayores de 18 años
- Sin distingo de sexo
- Diagnóstico de cáncer pancreático demostrado por biopsia
- Internados en el servicio de cirugía general del H. R. 1° de Octubre
- Atendidos de enero 2018 a junio 2019
- Reporte de estudios de laboratorio y de gabinete relacionado al diagnóstico

Criterios de exclusión

Expedientes clínicos de pacientes con las siguientes características:

- Con presencia de metástasis de otro tipo de tumor diferente al páncreas

Criterios de eliminación

Expedientes clínicos con las siguientes características:

Incongruencia diagnóstica entre SIMEF y Expediente Clínico.

Tamaño de la muestra

Muestra calculada de 24 expedientes.

Definición de las unidades de observación

Por ser un estudio retrospectivo, donde se analizarán las variables clínicas, bioquímicas y radiológicas reportadas en los expedientes clínicos de todos los pacientes con casos confirmados por biopsia, de cáncer pancreático del Hospital Regional “1° de Octubre”, del ISSSTE, en el periodo comprendido entre 2018 – 2019. Aplicaremos el muestreo no probabilístico por conveniencia.

Cuadro Clínico, incluye las variables clínicas a evaluar.

El cuadro clínico más común en pacientes con cáncer pancreático, es el que combina los siguientes signos y síntomas: dolor, ictericia, y pérdida de peso.

Mientras que los síntomas más comunes son:

- Astenia (86%)
- Pérdida de peso (85%)
- Anorexia (83%)
- Dolor abdominal (79%)
- Dolor Epigástrico (71%)
- Coluria (59%)
- Ictericia (56%)
- Náusea (51%)
- Dolor de espalda (49%)
- Diarrea (44%)
- Vómito (33%)
- Esteatorrea (25%)
- Tromboflebitis (3%)

Y los signos más comunes son:

- Ictericia (55%)
- Hepatomegalia (39%)
- Tumoración en cuadrante superior derecho (15%)
- Caquexia (13%)
- Signo de Courvoisier (13%)
- Tumoración epigástrica (9%)
- Ascitis (5%)

Tabla 1.

Variable	Descripción operacional	Tipo	Escala
Hiper-bilirrubinemia	Concentración en sangre de bilirrubinas por arriba de 1 mg/dL	Cuantitativa nominal	Presente Ausente
Astenia	Referido como fatiga como sensación de falta de energía y motivación, de agotamiento o cansancio.	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Perdida ponderal	Perdida de >5% en 6 a 12 meses	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Dolor abdominal	Referido al momento de su ingreso	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Nausea	Referido al momento de su ingreso.	Cualitativa nominal	Presente Ausente

Dolor de espalda	de	Referido al momento de su ingreso.	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Diarrea		Tres evacuaciones blandas o acuosas, en un periodo de 24 h. Referido al momento de su ingreso	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Vomito		Referido al momento de su ingreso	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Esteatorrea		Secreciones lipídicas en las heces, referido al momento de su ingreso	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Tromboflebitis		Producción de trombos por inflamación en circulación venosa	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Hepatomegalia		Extensión en línea medio clavicular mayor de 15cm.	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Tumoración		Masa palpable en hemiabdomen superior	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Signo de Courvosier	de	Vesícula biliar palpable en paciente icterico	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Ascitis		Acumulación de líquido en cavidad abdominal	Cualitativa nominal	Presente Ausente
CA 19-9		Cuantificación en sangre de Ca 19-9 por arriba de 37 U/mL	Cuantitativa nominal	Presente Ausente
Tipo sanguíneo		Tipo sanguíneo de acuerdo al expediente clínico	Cualitativa nominal	A, B, O, AB
Consumo de alcohol	de	Presencia o ausencia de consumo de alcohol de acuerdo al expediente clínico	Cualitativa nominal	Presente Ausente

Tabaquismo	Presencia o ausencia de tabaquismo en la paciente de acuerdo al expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Diabetes mellitus	Presencia o ausencia de DM2 al momento diagnóstico	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Ejercicio	Realiza o no actividades físicas de manera habitual	Cualitativa nominal	Presente Ausente

Análisis estadístico.

Por ser un estudio descriptivo, se usará estadística descriptiva para las variables cualitativas frecuencias, porcentajes, y prevalencia. Mientras que para las variables cuantitativas se reportarán en promedios.

Para el llenado de la base de datos se usará Software Office Student 2010 en su versión de Excel, se generarán tablas en formato Word donde se reportarán las características clínicas y la comorbilidad.

Para las características bioquímicas y hallazgos radiológicos se generarán gráficas, empleando el software de Excel.

Fecha de inicio y término de protocolo:

Enero 2019 hasta noviembre 2019.

Este trabajo fue presentado y aprobado por los comités Locales de Investigación el 26 de septiembre del 2019, y de Ética en Investigación el día 22 de octubre del 2019.

RESULTADOS

- Posterior a la búsqueda en SIMEF se encontraron 24 casos reportados como cáncer de páncreas desde enero del 2018 hasta junio del 2019.
- Se eliminaron dos expedientes por tener una patología diferente al cáncer de páncreas y
- Se excluyeron siete expedientes por no tener biopsia confirmatoria de cáncer de páncreas en el expediente.
- Se incluyeron quince expedientes en total.

Con la finalidad de facilitar la expresión de nuestros resultados, hemos decidido organizar en formato de tabla, y finalmente integrar todo en un flujograma que pretende aportar las conclusiones del presente trabajo, en una herramienta fácil de usar y que pueda difundirse

Los resultados de nuestro estudio reportan que:

1. Ninguno de los expedientes que fueron revisados en este protocolo, contaba con la información referente a las variables más importantes, según lo reportado en la literatura (tabla 1).
2. Y a su vez ninguna de las variables a analizar, fue evaluada en el total de los pacientes (tabla 2).

Tabla 2.

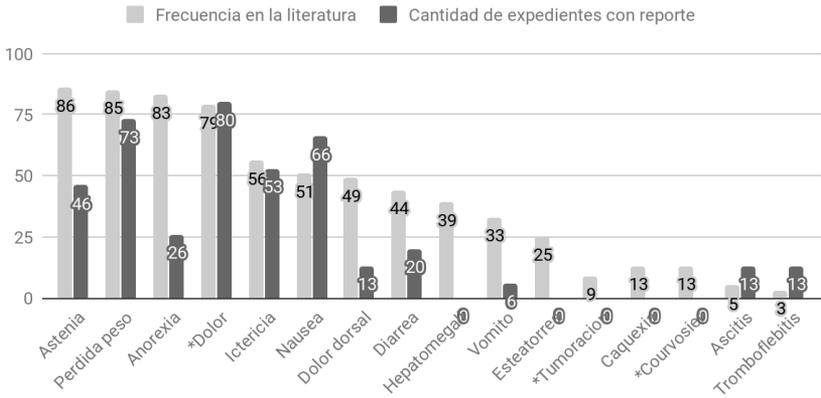
Variable	Expedientes con interrogatorio
Astenia	7 (46%)
Perdida ponderal	11 (73%)
Dolor abdominal	12 (80%)
Nausea	10 (66%)
Dolor de espalda	2 (13%)
Diarrea	3 (20%)
Vomito	2 (13%)
Esteatorrea	0 (0%)
Tromboflebitis	2 (13%)
Hepatomegalia	0 (0%)
Tumoración	1 (6%)
Caquexia	0 (0%)
Signo de Courvosier	1 (6%)

Ascitis	2 (13%)
CA 19-9	13 (86%)
Tipo sanguíneo	9 (60%)
Consumo de alcohol	4 (26%)
Tabaquismo	11 (73%)
Diabetes mellitus	13 (86%)
Ejercicio	0 (0%)

3. Ahora bien, respecto a los 16 signos y síntomas más comúnmente reportados en la literatura, encontramos que hubo ausencia total de registro o un máximo de 6 signos y síntomas considerados, con un promedio de sólo 4 variables por paciente. Con diferencia en la frecuencia de todas las variables y con poca correlación a lo reportado en la literatura (gráfica 1).

Literatura vs Expedientes

(reporte en % de expedientes)

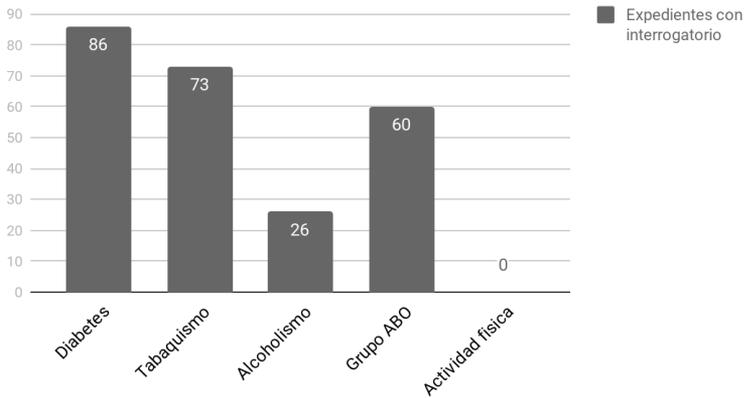


Gráfica 1. Comparación de variables más frecuentes en la literatura, contra la cantidad de expedientes con interrogatorio de cada variable.

- De los cinco factores de riesgo evaluados, considerados más importantes, en la literatura, en promedio, sólo se reportaban 3 por paciente (gráfica 2).

Factores de riesgo

(reporte en % de expedientes)

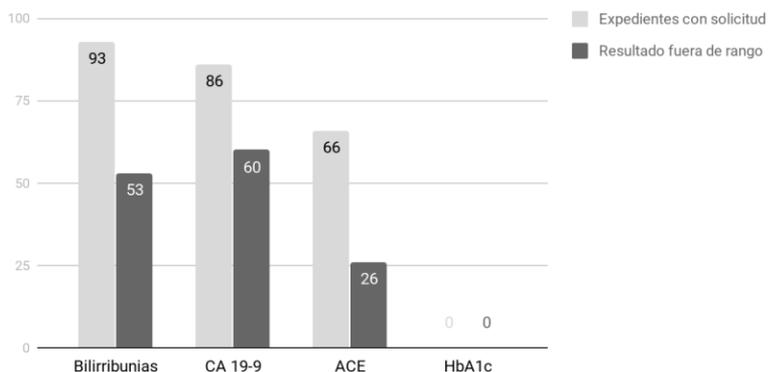


Gráfica 2. Cantidad en porcentaje de expedientes con reporte de factores de riesgo.

5. También se observó que el uso de estudios paraclínicos, fue indiscriminado, es decir, se solicitan estudios sin justificación clínica (gráfica 3).

Cantidad de expedientes con solicitud de paraclínicos

(reporte en % de expedientes)



Gráfica 3. Comparación de expedientes con estudios de laboratorio solicitados y contra expedientes con resultados por arriba del valor normal de laboratorio.

Respecto a los estudios de imagen se observó que:

1. De los estudios de imagen iniciales solicitados el ultrasonido abdominal nunca fue útil en la identificación de lesiones, reportando siempre páncreas normal con posterior identificación de lesiones por tomografía.
2. La tomografía se utilizó en 100% de los pacientes para la detección de lesiones, fallando únicamente en un caso (6.25%).

3. Respecto a la principal utilidad de la CPRE, está fue terapéutica y posterior a la evaluación de las lesiones por TAC, reportando únicamente un barrido positivo para malignidad, que representó un 6.25%.
4. Basados en que el ultrasonido endoscópico fue solicitado para biopsia guiada, y fue útil en observar la lesión para toma de biopsia, se sugiere su utilidad como estudio de detección cuando las primeras opciones (TAC y CPRE) han fallado en identificar la lesión.

DISCUSIÓN

La heterogeneidad en el abordaje diagnóstico en los pacientes lleva a un retraso en el diagnóstico, y en el tratamiento oportuno. Por otra parte, se pudo observar que estos errores, incrementan el tiempo de estancia intrahospitalaria, así como también un aumento en el uso de estudios paraclínicos de manera innecesaria y por ende a un mal uso de los recursos institucionales.

Respecto al interrogatorio:

Durante el estudio se encontró que, de los 16 signos y síntomas más comunes según la bibliografía, sólo se interrogan en promedio 4 por paciente. Los cuatro más frecuentemente reportados (>50% de los casos) son; Dolor abdominal (80%, n=12), Perdida ponderal (73%, n=11), Náusea (66%, n=10), e Ictericia (53%, n=8).

Pero cabe destacar que, de las 16 variables clínicas consideradas y evaluadas [24–26], cuando éstas se interrogaron, 13, fueron positivas en un 100%, esto nos invita a pensar que variables interrogadas en una frecuencia tan baja como tromboflebitis (13%, n=2), ascitis (13%, n=2), vómito (6%, n=1), y dolor dorsal (6%, n=1) pudieran tener una prevalencia mucho más alta, misma que no estamos detectando por omisión. Y otras variables interrogadas en menos de la mitad de los pacientes como astenia

(46%, n=7), anorexia (26%, n=4), y diarrea (20%, n=3) pudieran tener una frecuencia más alta y cercana a lo reportado en la literatura (i.e. 86%, 83%, 44%, respectivamente) [24 – 26].

Respecto a los factores de riesgo:

Sobre los cinco factores de riesgo más fácilmente identificables, en promedio sólo se interrogan tres. La frecuencia de interrogación es ABO (60%, n=9), DM (86%, n=13), tabaquismo (73%, n=11), alcoholismo (26, n=4%), actividad física (0%) (Ver gráfica 2).

Sobre el grupo ABO se encontró que en los pacientes interrogados el grupo -O fue el más frecuentemente identificado, con un 88%, esto contraindica a la literatura [7, 8] que refiere que los grupos no -O son un factor de riesgo, por lo menos en este estudio y en esta población de estudio.

Sobre la DM se encontró que, en los pacientes interrogados, fue reportada como positiva en un 26% (n=4), pero en los expedientes revisados, se pudieron encontrar registros con glucemias por arriba de 110 mg/dl en el 60% (n=9) de los casos, y mayores a 126 mg/dl en un 53% (n=8). Cabe resaltar que en todos estos casos la detección fue de inicio reciente (<1 año), esto va en concordancia con la literatura [10–15] que reporta que la prediabetes y diabetes de inicio reciente en pacientes mayores

a 45 años, es un factor de riesgo para cáncer pancreático y pudiera valer la pena un tamiz de detección temprana en estos pacientes. Más aún, la falta de interrogatorio dirigido, la poca vigilancia de la glucosa sérica y ausencia en solicitud de HbA1c, apoyados en el desconocimiento y la inhabilidad para la detección de la Diabetes pancreatogénica (T3cDM) y su diferenciación entre diabetes tipo 2, descrita por la ADA desde el 2017 (DOI: 10.2337/db16-1477), nos hacen caer en la falla de rechazar la importancia de su identificación temprana como soporte en el reconocimiento de la patología pancreática, como es en el caso del cáncer pancreático.

Sobre el tabaquismo y alcoholismo; en los pacientes interrogados se encontraron positivos en el 45% y 33%, respectivamente.

Cabe resaltar que la variable “actividad física” aunque es fácil de consultar nunca fue interrogada. Perdiendo así un sitio de oportunidad en los que se puede incidir, a través de una intervención que permita modificar hábitos y así alcanzar un impacto en la disminución de los factores de riesgo [16].

El uso de **estudios de laboratorio** fue indiscriminado, solicitando estudios sin justificación clínica, y muchas veces siendo solicitados sin utilidad alguna.

El ejemplo más claro es el de las bilirrubinas; la ictericia fue reportada en un 53% de los casos, pero las bilirrubinas fueron solicitadas en un 93% de los casos, encontrando hiperbilirrubinemia en el 57% de los casos, esto muestra la concordancia entre el cuadro clínico y el resultado de laboratorio. Más aún en el 17% donde no se solicitaron, la TAC y el US reportaban lesiones hepáticas, que son los casos en los que sería útil la valoración de las bilirrubinas, es decir, sólo en un 13%.

El CA 19-9, fue solicitado en el 86% (n=13) de los casos, pero fue solicitado en conjunto de otros marcadores tumorales no orientados a la evaluación del cáncer pancreático. Y en los casos en los que resultó positivo (60%, n=9), la detección de la tumoración pancreática ya había sido positiva por TAC, lo que indica que al obtener el resultado con aumento en el CA 19-9 las lesiones ya pueden ser evaluadas en la TAC, lo que refleja nuevamente un recurso invertido de forma inadecuada [3, 27-29].

La HbA1c, no fue reportada en los expedientes a pesar de la relación entre diabetes de reciente diagnóstico y el cáncer pancreático [10-14].

Sobre los estudios de imagen iniciales encontramos que **el ultrasonido abdominal** siempre reportó páncreas normal en pacientes con cuadro clínico sugerente, lo que promueve la toma de tomografía que en todos estos casos encontró lesiones

pancreáticas, en contra de la literatura que lo refieren como estudio de primera intención [28]. Por lo anterior nos permite sugerir que el uso de ultrasonido en nuestra institución como estudio inicial de imagen en nuestra población, no es recomendable, sino que debe emplearse la tomografía.

La tomografía fue solicitada en el 100% de los casos, presentando únicamente falla en detección de lesión en un solo caso, en concordancia con lo reportado en la literatura [3, 27]. Por lo que el paciente fue enviado a CPRE terapéutica por obstrucción biliar, durante la cual se realizó un barrido que fue positivo para malignidad.

La CPRE fue solicitada únicamente como medida terapéutica, no podemos reconocer su utilidad como estudio de imagen de primera intención.

Caso parecido sucedió con el ultrasonido endoscópico, el cual fue solicitado para toma de biopsia guiada y no como estudio de detección primaria. Pero al ser útil en observar la lesión para toma de biopsia, se sugiere su empleo como estudio de detección cuando las primeras opciones (TAC y CPRE) han fallado en identificar la lesión, como lo recomienda la literatura [3, 4].

La resonancia magnética no fue utilizada como estudio de imagen inicial, por lo que no podemos recomendarla en abordaje inicial.

Por lo anteriormente expuesto, cabe hacer notar que, en nuestro instituto, la TAC es la herramienta más útil para la evaluación inicial de pacientes con cuadro clínico sugerente de cáncer pancreático.

Conclusiones

Con todo esto podemos concluir que nuestros pacientes tienen múltiples abordajes iniciales, promovido por un deficiente interrogatorio inicial y el poco conocimiento en el empleo óptimo de los recursos institucionales.

Se necesita un interrogatorio más completo y ordenado para poder dictar los estudios paraclínicos subsecuentes. Los cuales deben ser solicitados de acuerdo a su utilidad en nuestro entorno, de manera que conduzcan a un uso racional de los recursos hospitalarios, en los momentos y casos apropiados.

RECOMENDACIONES

Por lo anterior nosotros proponemos el siguiente abordaje institucional (algoritmo 1).

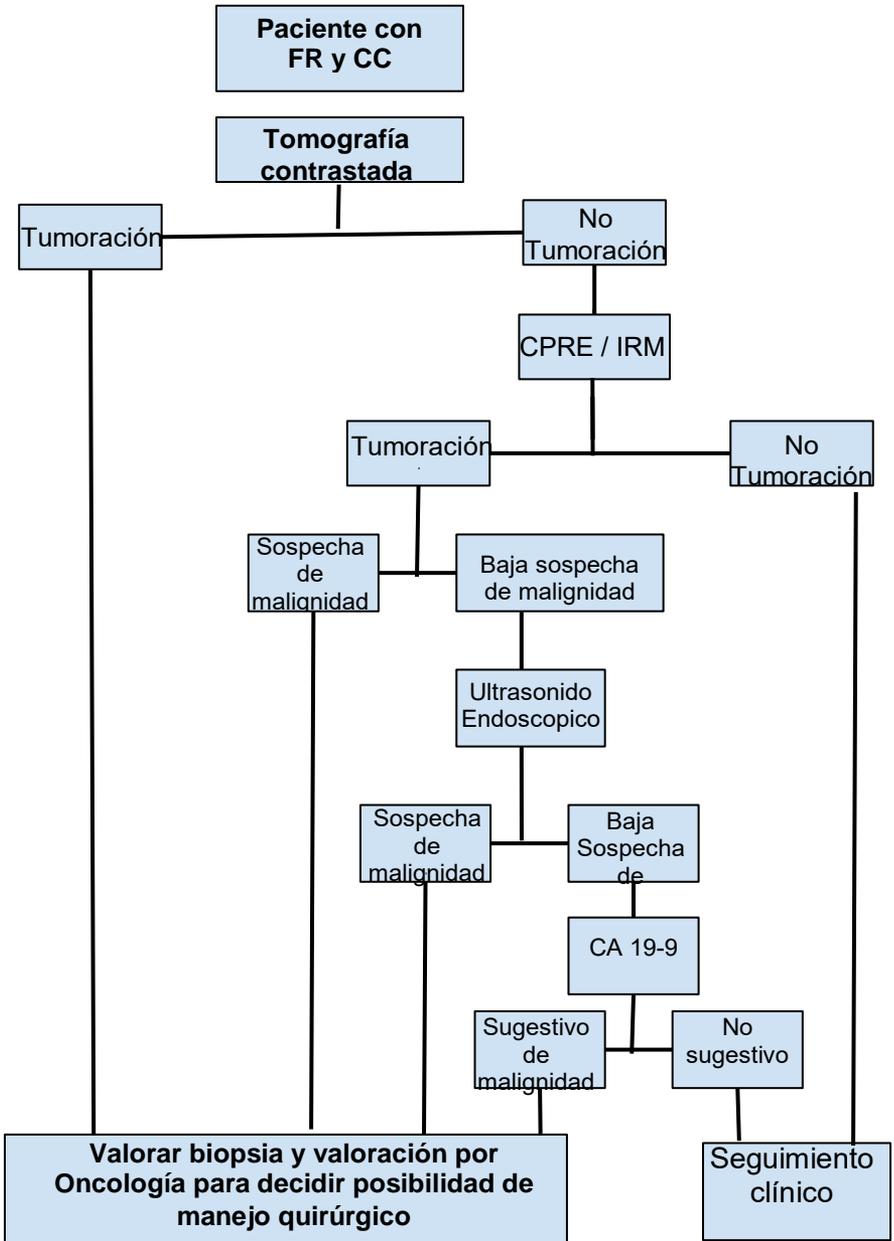
Interrogatorio y exploración orientados a la detección de los factores de riesgo más comunes y los signos y síntomas más frecuentes.

- En caso de ser positivo solicitar tomografía, por su alta sensibilidad para la detección de tumoraciones y la habilidad de evaluar las características de las lesiones pancreáticas.
 - En caso de no encontrar lesión tomográfica, recomendamos solicitar CPRE (o en menor medida en nuestra institución resonancia magnética).
 - En caso de encontrar lesión, pero con una baja sospecha de malignidad solicitar ultrasonido endoscópico para evaluar los límites de la lesión.
 - Si en este momento la lesión no se encuentra con alta sospecha maligna se debe solicitar el CA 19-9, y así valorar la posibilidad de malignidad. No hay ninguna utilidad en solicitar el CA 19-9 antes de este momento, puesto que puede

evaluarse la sospecha de malignidad de la lesión con cualquiera de los pasos anteriores. Y si se encontrara positivo en alguno de los pasos anteriores no cambia el abordaje.

Si se encuentra en cualquiera de los pasos anteriores una lesión con sospecha de malignidad, se debe realizar la valoración de biopsia y de oncología, para considerar la posibilidad de manejo quirúrgico.

Si no se encuentra lesión, o si la lesión continúa siendo de baja sospecha de malignidad, entonces se sugiere continuar con seguimiento clínico.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, Basturk O, Wolfgang CL. *Ann Surg.* 2017;265(1):185.
2. Nonductal neoplasms of the pancreas. Klimstra DS, *Mod Pathol.* 2007; 20 Suppl 1:S94.
3. Pancreatic and ampullary carcinoma. Ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging and angiography. Brambs HJ, Claussen CD, *Endoscopy.* 1993 Jan; 25(1):58-68.
4. Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis: diagnosis with CA 19-9 assessment, US, CT, and CT-guided fine-needle biopsy. DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, Castrucci M, *Radiology.* 1991; 178(1):95.

5. Paracrine regulation of pancreatic cancer cell invasion by peripheral nerves. Gil Z, Cavel O, Kelly K, Brader P, Rein A, Gao SP, J Natl Cancer Inst. 2010;102(2):107. Epub 2010 Jan 12.

6. Familial pancreatic cancer. Klein AP, Cancer J. 2001; 7(4):266.

7. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. Wolpin BM, Chan AT. J Natl Cancer Inst. 2009; 101(6):424. Epub 2009 Mar 10.

8. ABO blood group, Helicobacter pylori seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. Risch HA, Yu H, Lu L. J Natl Cancer Inst. 2010; 102(7):502. Epub 2010 Feb 24.

9. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium

(PanC4). Duell EJ, Lucenteforte E. *Ann Oncol*. 2012 Nov; 23(11):2964-70. Epub 2012 Jul 5.

10. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. *Gastroenterology*. 2008; 134(4):981. Epub 2008 Jan 18.

11. Pancreatic Cancer-Derived Exosomes Cause Paraneoplastic β -cell Dysfunction. Javeed N, Sagar G, Dutta SK *Clin Cancer Res*. 2015 Apr; 21(7):1722-33. Epub 2014 Oct 29.

12. Adrenomedullin and diabetes. Wong HK, Tang F, Cheung TT, Cheung BM. *World J Diabetes*. 2014 Jun; 5(3):364-71.

13. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI. *JAMA*. 2005; 294(22):2872.

14. A prospective study of plasma adiponectin and pancreatic cancer risk in five US cohorts. Bao Y, Giovannucci EL, Kraft P. J Natl Cancer Inst. 2013; 105(2):95. Epub 2012 Dec 14.

15. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, JAMA. 2019; 322(5):438.

16. Risk of pancreatic cancer in relation to medical history and the use of tobacco, alcohol and coffee. Farrow DC, Davis, Int J Cancer. 1990; 45(5):816.

17. Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort. Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Am J Epidemiol. 2008; 167(5):586. Epub 2008 Feb 12.

18. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. Waddell N, Pajic M,... Nature. 2015; 518(7540):495.

19. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Cancer Genome Atlas Research Network. Cancer Cell. 2017; 32(2):185.

20. A Revised Classification System and Recommendations from the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. Basturk O, Hong SM, Wood LD. Am J Surg Pathol. 2015; 39(12):1730.

21. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Cancer Genome Atlas Research Cancer Cell. 2017; 32(2):185.

22. Sequential accumulation of K-ras mutations and p53 overexpression in the progression of pancreatic mucinous cystic

neoplasms to malignancy. Jimenez RE, Warshaw AL, Z'graggen K, Hartwig W, Taylor DZ, Compton CC, Fernández-del Castillo C. *Ann Surg.* 1999; 230(4):501.

23. Oncogenic Kras is required for both the initiation and maintenance of pancreatic cancer in mice. Collins MA, Bednar F, Zhang Y, Brisset JC, Galbán S, Galbán CJ, Rakshit S, Flannagan KS, Adsay NV, Pasca di Magliano M. *J Clin Invest.* 2012; 122(2):639. Epub 2012 Jan 9.

24. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, Ruiz *Clin Transl Oncol.* 2005 Jun; 7(5):189-97.

25. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner, *Clin Transl Oncol.* 2005 Jun; 7(5):189-97.

26. Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma. A collective study. Furukawa H, Okada S, Saisho H, Ariyama J, Karasawa E, Nakaizumi A, Nakazawa S, Murakami K, Kakizoe T *Cancer*. 1996 Sep; 78(5):986-90.
27. The risk of pancreatic cancer in symptomatic patients in primary care: a large case-control study using electronic records. Stapley S, Peters TJ, Neal RD, Rose PW, Walt, *Cancer*. 2012; 106(12):1940. Epub 2012 May 22
28. Evaluation of a serologic marker, CA19-9, in the diagnosis of pancreatic cancer. Pleskow DK, Berger HJ, Gyves J, Allen E, McLean A, Podolsky DK *Ann Intern Med*. 1989;110(9):704.
29. Molecular markers of early pancreatic cancer. Goggins M, J *Clin Oncol*. 2005; 23(20):4524.
30. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. Locker GY, Hamilton S,

Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr, ASCO, J Clin Oncol. 2006; 24(33):5313. Epub 2006 Oct 23.

31. MicroRNA miR-155 is a biomarker of early pancreatic neoplasia. Habbe N, Koorstra JB, Mendell JT, Offerhaus GJ, Ryu JK, Feldmann G, Mullendore ME, Goggins MG, Hong SM, Maitra A, Cancer Biol Ther. 2009; 8(4):340. Epub 2009 Feb 3.