

17 11201  
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

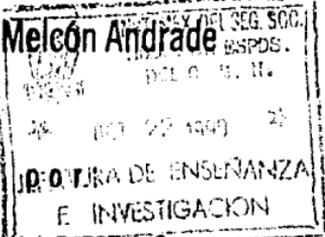
FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Posgrado  
Hospital de Especialidades Centro Médico Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social

CARCINOMA DE PANCREAS  
UTILIDAD DE LA CLASIFICACION HISTOLOGICA  
Y FRECUENCIA DE LA HIPERCOAGULABILIDAD.

*[Handwritten signature]*

TESIS DE POSGRADO  
Que para obtener el Titulo en la Especialidad en  
ANATOMIA PATOLOGICA  
p r e s e n t a

Dra. María del Carmen Melcón Andrade



Dirigida

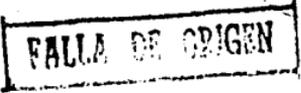
DR. JESUS AGUIRRE-G.



I.M.S.S.

MEXICO, D. F.

1990





## **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 está 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.

## INTRODUCCION

El páncreas humano es una glándula alargada, localizada en el espacio retroperitoneal, que se extiende desde la concavidad del duodeno, en dirección cefálica, oblicua y hacia la izquierda, a nivel de la unión entre la primera y segunda vértebras lumbares, hasta el hilio esplénico; esta localización impide el examen directo del órgano y por consiguiente el diagnóstico oportuno de diferentes lesiones tumorales <sup>(1)</sup>.

Esta glándula mide en promedio 15 cm de longitud y pesa de 60 a 140 g. Se divide topográficamente en tres partes: la cabeza, aplanada en sentido dorso-ventral, ubicada en la concavidad del duodeno con su porción uncinada, que se proyecta en dirección ventro-medial alrededor de la arteria y la vena mesentérica superiores; el cuerpo, que es la porción mayor, y la cola, que es más delgada que el resto y se extiende al hilio esplénico. De acuerdo a sus características histológicas y funcionales es una glándula exocrina y endocrina; la porción exocrina constituye el 85% del órgano, está formada por los acinos y los conductos. La porción endocrina está formada por los islotes de Langerhans, que presentan células productoras de insulina, glucagon, polipéptido pancreático y somatostatina.

En México la frecuencia del cáncer de páncreas es de -

0.9% entre los tumores malignos (Registro Nacional del Cáncer, SSA, 1983).

Los tumores del páncreas pueden ser exocrinos o endocrinos; los primeros son los más comunes, la mayoría de ellos son carcinomas y casi todos se originan de los conductos; los tumores derivados de acinos son muy raros.

El carcinoma de páncreas presenta varios problemas relacionados con su prevención, el diagnóstico oportuno y el tratamiento.

No es posible establecer medidas preventivas de esta neoplasia porque se desconocen los factores de riesgo. El cáncer de páncreas al parecer no tiene relación con la ocupación; el papel que desempeñan la ingestión de café y el tabaquismo en su desarrollo es discutible (2, 3, 4, 5) y, aunque se le ha relacionado con la exposición a beta-naftilamina y bencidina (6), la participación de carcinogénicos químicos tampoco parece ser importante. Cubilla y Fitzgerald (7) mencionan que los individuos que tienen un riesgo elevado de presentar carcinoma de páncreas son los hombres viejos, con tabaquismo intenso y diabetes mellitus. Ishikawa y col (8) sugieren que en todo diabético adulto se lleve a cabo un examen cuidadoso, que incluya una pancreatografía endoscópica, para descartar un cáncer de páncreas; es obvio que dicho

estudio no se justifica por ser impráctico, costoso y agresivo.

En relación al diagnóstico clínico, en el momento que aparecen los signos y síntomas más del 80% de los pacientes presentan tumores inoperables en un estadio avanzado de diseminación. La determinación del antígeno carcinoembrionario en suero muestra cifras elevadas en 42 a 79% de los pacientes con carcinoma de páncreas; el antígeno CA 19-9 tiene mayor especificidad que el antígeno carcinoembrionario, pero su sensibilidad es inferior; estos dos marcadores son de poca ayuda en el diagnóstico de neoplasias pequeñas <sup>(9)</sup>.

Cuando hay la sospecha clínica de carcinoma de páncreas, por la presencia de dolor o ictericia, es de gran utilidad en el diagnóstico el empleo del ultrasonido, la tomografía computada, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y la angiografía <sup>(9)</sup>.

En el tratamiento del cáncer de páncreas se han utilizado diferentes modalidades, como cirugía con radioterapia o quimioterapia, o cirugía con implantación de  $I^{135}$ ; ninguna de estas modificaciones ha logrado mejorar el mal pronóstico. Los únicos enfermos que pueden tener una sobrevida prolongada, mayor de 48 meses, son aquellos que en el momento de la operación presentan un tumor de menos de 2 cm de diámetro, -

sin metástasis <sup>(9)</sup>.

Hay numerosas clasificaciones histológicas del cáncer de páncreas; la mayoría se basa en el patrón histológico o en el tipo predominante de células. En los últimos años han aparecido varias publicaciones que muestran clasificaciones semejantes <sup>(7, 10, 11)</sup>. En opinión de Chen y Baithun <sup>(11)</sup> es conveniente clasificar los tumores de acuerdo al tipo histológico y al grado de diferenciación debido a que ambas características se relacionan con la duración de la enfermedad, el sitio y el tamaño del tumor y la edad de presentación.

En 1865 Trousseau <sup>(12)</sup> describió la aparición de uno o varios episodios de "flebitis obliterante" en brazos o piernas de pacientes con cáncer visceral, en los que clínicamente no se demostraba un tumor, pero que tenían caquexia. La tromboflebitis es una manifestación paraneoplásica que se observa en varios tumores malignos, el más común de los cuales es el carcinoma pancreático; se conoce con el nombre de signo de Trousseau y es parte de un trastorno hematológico generalizado, caracterizado por hipercoagulabilidad o coagulación intravascular diseminada.

Los objetivos de este trabajo son evaluar la utilidad de la clasificación histológica del carcinoma de páncreas y conocer la frecuencia de la hipercoagulabilidad en este tumor.

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 95 casos de carcinoma de páncreas encontrados en 9,504 autopsias efectuadas en el Hospital General del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, en un lapso de 15 años, comprendido del 16 de marzo de 1963 al 31 de diciembre de 1978.

En cada caso se tabularon los siguientes datos: sexo, edad, antecedentes de tabaquismo, manifestaciones clínicas y tiempo de evolución; localización, tamaño, variedad histológica y diseminación del tumor; lesiones pancreáticas asociadas; diabetes mellitus e hipercoagulabilidad o síndrome de Trousseau.

El número de laminillas del tumor primario revisadas en cada caso varió de una a cinco y en la mayoría fueron dos o más; los cortes fueron fijados en formaldehido al 10% y teñidos con hematoxilina-eosina; en algunos casos se emplearon las tinciones de ácido peryodico-Schiff, tricrómico de Masson y Grimelius para gránulos argirófilos. En 79 casos se revisaron cortes histológicos de tejido pancreático sin tumor; en 16 autopsias no hubo cortes de páncreas sin tumor.

La clasificación histológica empleada fue una modificación de las clasificaciones propuestas por Cubilla y Fitzgerald<sup>(7)</sup>, Morohoshi, Held y Klöppel<sup>(10)</sup> y Chen y -

(11)  
Baithun , que se anota en la Tabla 1

Tabla 1.

---

CLASIFICACION HISTOLOGICA DEL CANCER DE PANCREAS

---

Tumores derivados de conductos

Adenocarcinoma de células de los conductos

Bien diferenciado

Moderadamente diferenciado

Poco diferenciado

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma mucinoso o coloide

Cistadenocarcinoma mucinoso

Carcinoma pleomórfico

De células gigantes

De células semejantes a osteoclastos

De células fusiformes

Carcinoma papilar

Carcinoma oncocítico

Tumores derivados de células acinares

Carcinoma de células acinares

Tumores de origen no determinado

Neoplasia epitelial sólida y papilar

Microadenocarcinoma

Pancreatoblastoma

---

El carcinoma de células pequeñas, al parecer de origen - endocrino, se incluyó en esta revisión por tener un comportamiento similar a los carcinomas exocrinos.

Los criterios para clasificar los diferentes grados de diferenciación de los adenocarcinomas de conductos son los - descritos por Chen y Baithun<sup>(11)</sup>; el adenocarcinoma bien diferenciado muestra conductos grandes, de tamaño uniforme, tapizados por células columnares con citoplasma eosinófilo o mucinoso; en los tumores moderadamente diferenciados los con ductos son de diverso tamaño y hay zonas sólidas; el adeno carcinoma poco diferenciado tiene glándulas muy irregulares y áreas sólidas en las que se observan células pequeñas, fusiformes o multinucleadas.

La extensión del tumor se graduó como se señala en la - Tabla 2.

Tabla 2

ESTADIOS DEL CARCINOMA DE PANCREAS	
Estadio I:	Tumor limitado a páncreas
Estadio II:	Tumor con invasión de órganos vecinos o con metástasis a ganglios linfáticos regionales
Estadio III:	Tumor con metástasis distantes

El diagnóstico de hipercoagulabilidad secundaria al - carcinoma de páncreas se estableció por el hallazgo de una - de las siguientes alteraciones o la combinación de ellas:

Tromboembolias venosas en dos o más territorios diferentes, sin relación entre sí ni en vasos - invadidos o comprimidos por el tumor.

Tromboembolias en un territorio venoso no relacionado con el tumor, asociadas a infarto reciente en uno o más órganos.

Alteraciones clínicas y de laboratorio de coagulación intravascular diseminada o presencia de trombos hialinos, principalmente en vasos de pequeño calibre de diversos órganos, con hemorragias o infartos recientes o sin éstos.

Endocarditis trombótica no bacteriana, con émbolos arteriales e infartos o sin éstos.

La frecuencia de la hipercoagulabilidad en casos de carcinoma de páncreas se comparó con la de un grupo control - constituido por 95 casos de neoplasias malignas no pancreáticas, apareados por edad y sexo. Durante la revisión del material se apreció una frecuencia aparentemente elevada de tromboembolias venosas o en arterias pulmonares en los casos de carcinoma de páncreas, que se comparó también con la frecuencia de tromboembolias en el grupo control. En ambas comparaciones se usó la prueba de  $X^2$ .

Se excluyeron de esta revisión cinco casos de carcinoma de páncreas que no tenían cortes histológicos del tumor primario. No se incluyeron en el estudio las neoplasias linfoides y endocrinas del páncreas.

## RESULTADOS

### Hallazgos clínicos

La frecuencia del carcinoma de páncreas en el material revisado fue de 0.99%. El tumor predominó en sujetos del sexo masculino; 61 casos (64.2%) correspondieron a hombres y 34 (35.7%) a mujeres, con una proporción de 1.8 a 1.

Las edades extremas fueron 43 y 86 años y el promedio - 63.5 años; en 77.8% de los casos la neoplasia se presentó en la sexta, séptima y octava décadas de la vida. El tiempo - de evolución de la enfermedad en 92 casos varió de 3 días a 12 meses con un promedio de 2.8 meses.

Veintitrés enfermos tuvieron tabaquismo intenso; en 67 fue negativo o se desconoce el antecedente.

El síntoma más común fue el dolor, se presentó en 83 - casos; la ictericia se observó en 47 pacientes, todos los enfermos con ictericia tuvieron dolor; la pérdida de peso ocurrió en 40 enfermos. En 7 casos (7.3%) el cuadro - clínico fue ocasionado por las metástasis a peritoneo, tubo

digestivo o hígado: cuatro enfermos presentaron oclusión intestinal, dos ascitis, y uno sangrado de tubo digestivo por invasión de estómago. Dos enfermos tuvieron únicamente manifestaciones clínicas secundarias a trastornos de la coagulación asociados al carcinoma de páncreas y en dos casos el tumor se encontró en forma inesperada en la autopsia. En 19 casos (21.0%) se diagnosticó diabetes mellitus. (Tabla 3).

Tabla 3

MANIFESTACIONES CLINICAS DEL CARCINOMA DE PANCREAS		
95 Casos		
Dolor	83 casos	(87.3%)
Ictericia	47 casos	(49.4%)
Pérdida de peso	40 casos	(42.1%)
Oclusión intestinal	4 casos	( 4.2%)
Ascitis	2 casos	( 2.1%)
Tromboflebitis (+)	1 caso	( 1.0%)
Hemorragia cerebral (+)	1 caso	( 1.0%)
Sangrado de tubo digestivo	1 caso	( 1.0%)
Asintomáticos	2 casos	( 2.1%)

(+) secundarias a hipercoagulabilidad

En 38 pacientes (40%) se hizo el diagnóstico de carcinoma de páncreas antes de la muerte; en todos éstos se llevó a cabo laparotomía exploradora y 16 fueron sometidos además a una derivación de vías biliares o a pancreatoduodenectomía.

Hallazgos anatomopatológicos

En todos los casos el tumor midió más de 2 cm de diámetro. La localización más común correspondió a cabeza, con 51 casos (56.6%); el cuerpo y la cola estuvieron afectados - en 39 casos (43.3%); en cinco casos (5.2%) se desconoce su localización; no se observó ningún caso con lesión difusa - del páncreas.

Histológicamente la mayoría de los casos se clasificó - como adenocarcinoma de conductos pancreáticos con grados variables de diferenciación (Tabla 4).

Tabla 4

TIPOS HISTOLOGICOS DE CARCINOMA DE PANCREAS		
95 Casos		
Adenocarcinoma de células de los conductos		
Bien diferenciado	28 casos	(29.4%)
Moderadamente diferenciado	32 casos	(33.6%)
Poco diferenciado	23 casos	(24.2%)
		87.3%
Carcinoma de células pequeñas	4 casos	( 4.2%)
Carcinoma pleomórfico (+)	4 casos	( 4.2%)
Carcinoma adenoescamoso	3 casos	( 3.1%)
Carcinoma de células acinares	1 caso	( 1.0%)

(+) Todos los carcinomas pleomórficos mostraron células gigantes y en uno se observaron además células fusiformes.

La localización del tumor, en las diferentes porciones del páncreas, de acuerdo con el tipo histológico, se señala en la Tabla 5.

Tabla 5

LOCALIZACION DEL CARCINOMA DE PANCREAS EN RELACION  
CON EL TIPO HISTOLOGICO (90 CASOS)

Tipo histológico	Cabeza n	Cuerpo y cola n
Adenocarcinoma de células de los conductos		
Bien diferenciado	17	10
Moderadamente diferenciado	20	11
Poco diferenciado	10	12
	47	33
Carcinoma de células pequeñas	1	1
Carcinoma pleomórfico	1	3
Carcinoma adenoescamoso	1	2
Carcinoma de células acinares	1	
TOTAL	51 (56.6%)	39 (43.3%)

El tiempo de evolución del padecimiento, desde la iniciación de los síntomas hasta el momento de la muerte, de acuerdo con el tipo histológico se expresa en la Tabla 6.

Tabla 6

TIEMPO DE EVOLUCION DEL CARCINOMA DE PANCREAS EN RELACION CON EL TIPO HISTOLOGICO			
<u>Tipo histológico</u>	<u>Rango</u>	<u>Promedio (meses)</u>	<u>D.S.</u>
Adenocarcinoma de conductos			
Bien diferenciado	7 días a 12 meses	2.8	± 2.45
Moderadamente diferenciado	5 días a 12 meses	3.1	± 2.42
Poco diferenciado	13 días a 8 meses	2.5	± 0.32
Carcinoma de células pequeñas	15 días a 5 meses	2.6	± 2.21
Carcinoma pleomórfico	1 a 5 meses	3.0	± 1.63
Carcinoma adenoescamoso	1 a 2 meses	1.5	± 0.71
Carcinoma de células acinares		1.5	

La mayoría de los casos (77.8%) mostró metástasis a órganos distantes; en la Tabla 7 se indica la extensión de las neoplasias y en la Tabla 8 la distribución de las metástasis.

Tabla 7

ESTADIO DE CARCINOMA DE PANCREAS		
95 Casos		
I	10 casos	(10.5%)
II	16 casos	(16.8%)
III	69 casos	(72.6%)

Tabla 8

METASTASIS DE CARCINOMA DE PANCREAS		
Ganglios linfáticos	70	(73.6%)
Hígado	59	(62.1%)
Pulmones y pleura	44	(46.3%)
Peritoneo	33	(34.7%)
Suprarrenales	15	(15.7%)
Riñón	5	( 5.2%)
Corazón y pericardio	3	( 3.1%)
Esófago	2	( 2.1%)
Bazo	1	( 1.0%)
Utero	1	( 1.0%)
Cerebro	1	( 1.0%)
Tiroides	1	( 1.0%)
Intestino	1	( 1.0%)
Apéndice cecal	1	( 1.0%)
Parrilla costal	1	( 1.0%)

En 39 de los 79 casos con cortes histológicos de páncreas sin tumor (49.3%) se observaron datos de pancreatitis crónica; la mayoría de los casos correspondió a pancreatitis obstructiva, con fibrosis de distribución uniforme en todos los lobulillos y sin tapones mucoproteicos u otras alteraciones de los conductos sugestivos de pancreatitis alcohólica o secundaria a nefropatía crónica. En este grupo de 79 casos se apreció hiperplasia simple de los conductos pancreáticos en 27 casos (34.1%) e hiperplasia atípica en 7 casos (8.8%).

#### Trastornos de la coagulación

Quince casos presentaron datos anatomopatológicos de hipercoagulabilidad (Tabla 9). Cinco casos mostraron endocarditis trombótica no bacteriana; en 3 casos la válvula afectada fue la mitral, en uno la aórtica y en uno la mitral y la aórtica; las vegetaciones midieron menos de 1 cm, fueron únicas o múltiples y se presentaron sobre la superficie valvular expuesta a la corriente sanguínea, como ha sido descrito en esta lesión. En 4 casos hubo datos clínicos o morfológicos de coagulación intravascular diseminada.

De los 15 casos con hipercoagulabilidad en 7 casos el tumor se observó en la cabeza y en 8 en cuerpo y cola.

En 41 casos se observaron tromboembolias en diversos vasos; la distribución aparece en la Tabla 10. En 8 autopsias se encontraron trombos en el sistema porta; 5 ocluían los vasos extrahepáticos y 3 los intrahepáticos.

Tabla 9

---

TRASTORNOS DE LA COAGULACION ASOCIADOS AL  
CARCINOMA DE PANCREAS  
15 Casos (15.7%)

---

A-352-65	Trombos en arterias de miocardio y riñón derecho Infarto renal reciente
A-381-68	ETNB (aórtica) Tromboembolias pulmonares
A-218-70	ETNB (mitral) Infartos en riñón derecho y hemisferio cerebral izquierdo CID con trombos en páncreas, riñón y bazo
A-389-71	CID con trombos en páncreas, pulmón y cerebro
A-493-71	Trombos en venas femorales y cava inferior Tromboembolias pulmonares
A-851-73	Trombos en vena cava inferior y ramas intrahepáticas de vena porta
A-352-74	Tromboembolias pulmonares Trombo venoso en intestino delgado
A-451-74	CID: trombos hialinos en miocardio y glomérulos Infartos renales bilaterales
A-48-76	ETNB (mitral) Necrosis isquémica pierna izquierda y dedo pie izquierdo

A-306-76	CID: trombos hialinos en pulmones Infarto esplénico Trombo en aurícula derecha Tromboembolias pulmonares
A-459-76	ETNB (mitral) Tromboembolia pulmonar masiva
A-569-76	Tromboflebitis en miembro inferior derecho Tromboembolias pulmonares Trombo en ventrículo izquierdo Trombos en arteriolas esplénicas
A-201-77	ETNB (mitral)
A-206-77	Tromboembolia pulmonar Infartos recientes en riñón derecho
A-86-78	ETNB (mitral, aórtica) Embolos en arteria cerebral media y miocardio Infarto del miocardio

---

ETNB = Endocarditis trombótica no bacteriana

CID = Coagulación intravascular diseminada

Tabla 10

---

DISTRIBUCION DE TROMBOEMBOLIAS EN CARCINOMA DE PANCREAS 41 Casos (43.1%)	
Arterias pulmonares	29 casos
Vena porta	8 casos
Vena mesentérica	4 casos
Venas de miembros inferiores	3 casos
Vena esplénica	3 casos
Vena cava inferior	2 casos

---

En la Tabla 11 se mencionan los casos del grupo control con trastornos de la coagulación; fueron 7: 3 correspondieron a adenocarcinoma de la vesícula biliar, 2 a adenocarcinoma del pulmón, uno a adenocarcinoma gástrico y uno a carcinoma hepatocelular. En ninguno se encontró endocarditis - trombótica no bacteriana.

En la Tabla 12 aparecen el número y la distribución de las tromboembolias en el grupo control. Al igual que en los casos de carcinoma de páncreas, la distribución más común de las tromboembolias ocurrió en las arterias pulmonares.

Al comparar la frecuencia de la hipercoagulabilidad en los grupos problema y control se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.04$ ). La diferencia en la frecuencia de las tromboembolias entre ambos grupos también fue estadísticamente significativa ( $p < 0.0005$ ).

### Discusión

En la mayoría de las series el adenocarcinoma de células de los conductos es la variedad histológica más común de carcinoma de páncreas, constituye aproximadamente 80 a 85% de los tumores epiteliales malignos.

En esta revisión no se observaron algunas variedades de tumores malignos del páncreas poco comunes, como el cistadenocarcinoma mucinoso, el adenocarcinoma mucinoso o coloide,

Tabla 11

---

TRASTORNOS DE LA COAGULACION ASOCIADOS A  
CARCINOMAS DEL GRUPO CONTROL  
7 CASOS (7.3%)

---

A-152-75	Adenocarcinoma de vesícula biliar CID. Trombos hialinos en pulmón, estómago y duodeno Trombos pulmonares
A-358-75	Adenocarcinoma de pulmón Trombos en aurícula y ventrículo derecho, pulmones y venas ilíacas
A-399-75	Carcinoma hepatocelular Trombos hialinos en pulmón, estómago e hígado Trombos en venas porta, esplénica y mesentérica superior
A-409-75	Adenocarcinoma de vesícula biliar Trombos en venas ilíacas, vena cava inferior y pulmones
A-208-78	Adenocarcinoma de pulmón CID. Trombos hialinos en pulmones, riñones, hígado y ganglios linfáticos peripancreáticos
A-209-78	Adenocarcinoma de vesícula biliar CID. Trombos hialinos en hígado, páncreas, estómago y encéfalo
A-335-78	Adenocarcinoma gástrico Trombos hialinos en hígado y riñones CID

---

Tabla 12

---

DISTRIBUCION DE TROMBOEMBOLIAS  
EN EL GRUPO CONTROL  
18 CASOS (18.9%)

---

Arterias pulmonares	19 casos
Vena cava inferior	5 casos
Vena porta	5 casos
Vena ilíaca	2 casos
Vena renal	2 casos
Vena esplénica	1 caso

---

el tumor de células gigantes semejantes a osteoclastos, el carcinoma papilar y el pancreatoblastoma.

El carcinoma de células pequeñas, que tiene un aspecto histológico similar al del carcinoma de células avculares del pulmón, con toda probabilidad es de origen endocrino. Cubilla y Fitzgerald lo incluyen entre los "carcinomas no clasificados" y describen 5 casos que no estaban asociados a lesión pulmonar, en todos la tinción de Grimelius fue negativa y no se realizó estudio con microscopio electrónico<sup>(7)</sup>. Chen y Baithun opinan que el carcinoma de células pequeñas se origina del epitelio de los conductos pancreáticos porque los conductos adyacentes a la neoplasia generalmente presentan grados variables de hiperplasia<sup>(11)</sup>; sin embargo, es probable que la hiperplasia sea secundaria a la obstrucción de los conductos por el tumor y no un cambio que preceda al desarrollo de éste. En la presente revisión el carcinoma de células pequeñas se incluyó entre las neoplasias exocrinas por tener un comportamiento semejante a éstas y porque habitualmente no presenta manifestaciones endocrinas.

En la Tabla 13 se compara la sobrevida media de los pacientes con carcinoma de páncreas de este estudio, de acuerdo con el tipo histológico, con los datos informados por Cubilla y Fitzgerald, y Chen y Baithun. En general, nuestros

hallazgos son similares a los de Cubilla y Fitzgerald; estos autores observaron una sobrevida mayor de 6 meses en menos - del 5% de los tumores epiteliales malignos del páncreas y - en la presente revisión la sobrevida media fue inferior a 6 meses en todos los casos; las diferencias entre estos dos - estudios se observaron en variedades raras de carcinoma, - como el adenoescamoso y el de células acinares, y probable- mente se explican por el pequeño número de casos de nuestra serie.

Chen y Baithun señalan que es conveniente clasificar el grado de diferenciación de los carcinomas de los conductos - en vista de que los tumores anaplásicos tienen un pronóstico más malo, y mencionan las siguientes cifras: la sobrevida - media del carcinoma bien diferenciado es de  $9.8 \pm 7.05$  meses, la del carcinoma moderadamente diferenciado  $7.1 \pm 6.97$  meses, y la del carcinoma poco diferenciado  $5.1 \pm 4.78$  meses. Nue- tros hallazgos y los de Edis y col<sup>(13)</sup> están en desacuerdo - con lo anterior; el grado de diferenciación no se relaciona con la supervivencia. A lo anterior debe agregarse una ca- racterística particular de este grupo de neoplasias, que es la heterogeneidad morfológica<sup>(7)</sup>: cuando se examinan histoló- gicamente múltiples cortes del tumor se observa que el 80 % de la neoplasia tiene un patrón histológico predominante y -

Tabla 13

## SOBREVIDA MEDIA DEL CARCINOMA DE PANCREAS EN TRES SERIES

Tipo histológico	Cubilla y Fitzgerald		Chen y Baithun		Esta serie	
	n	Sobrevida (meses)	n	Sobrevida (meses)	n	Sobrevida (meses)
Adenocarcinoma de conductos	380	4	302	7.3 <sup>(+)</sup>	82	2.8
Carcinoma de células pequeñas	5	-	12	6.3	4	2.6
Carcinoma pleomórfico	11	2	28	4.4	4	3.0
Carcinoma adenoescamoso	20	6	13	7.9	3	1.5
Carcinoma de células acinares	7	7	4	4.0	1	1.5
Carcinoma mucinoso ("coloide")	9	11	8	6.1	-	-
Microadenocarcinoma	16	2	3	11.2	-	-

(+) Cifra aproximada

el 20% restante muestra muchos focos microscópicos con tipos celulares y patrones diferentes; la heterogeneidad morfológica se puede presentar también en las metástasis.

Al comparar en la Tabla 13 las cifras de supervivencia de Chen y Baithun con las de Cubilla y Fitzgerald llaman la atención algunas discrepancias: la supervivencia de los enfermos con carcinoma mucinoso o coloide fue de 6.1 meses en la primera serie y de 11 meses en la segunda; otra diferencia notable ocurrió en el microadenocarcinoma que según Cubilla y Fitzgerald tiene un pronóstico muy malo y en la serie de Chen y Baithun tuvo una evolución relativamente larga.

En conclusión, se puede decir que en la mayoría de los carcinomas del páncreas (probablemente en 95% de los casos o más) la clasificación histológica tiene poca utilidad debido a que el pronóstico de estos tumores es semejante. En un número pequeño de casos, sin embargo, los tumores tienen características clínico-patológicas peculiares, que es conveniente conocer; entre estas lesiones se encuentran el cistadenocarcinoma mucinoso, el carcinoma papilar quístico, el carcinoma adenoescamoso y el pancreatoblastoma.

El cistadenocarcinoma mucinoso predomina en mujeres, se presenta en el quinto o sexto decenio de la vida y en la mayoría de los casos (95%) se localiza en cola y cuerpo; algu-

nos tumores tienen un aspecto histológico benigno pero su comportamiento es maligno; presentan células caliciformes y otras células intestinales, como argirófilas, argentafines y de Paneth; generalmente son lesiones de gran tamaño que no deben ser drenadas ni marsupializadas y su evolución es larga, de varios meses o años (14, 15, 16).

El carcinoma papilar quístico es un tumor raro que se observa principalmente en mujeres en la tercera década de la vida, es más común en cola, las metástasis son poco frecuentes y su pronóstico es bueno (7).

El carcinoma adenoescamoso, que tiene un pronóstico similar al del carcinoma de células de los conductos, ocurre principalmente en hombres y en varios casos publicados los enfermos relataron el antecedente de radiación por una neoplasia maligna previa o de inmunosupresión (7). Los tres casos de carcinoma adenoescamoso de la presente revisión se observaron en hombres, pero ningún paciente tuvo el antecedente de radiación o inmunosupresión.

El pancreatoblastoma se presenta en niños, es muy raro, puede tener tejidos mesenquimatosos y su pronóstico es malo.

Los datos clínicos observados en este estudio, así como la distribución del tumor en las diferentes porciones del

páncreas y su diseminación concuerdan con lo descrito en la literatura.

La mitad de los casos presentaron datos histológicos de pancreatitis crónica. Según Lack<sup>(16)</sup>, en la mayoría de los casos coexisten estas dos entidades; a pesar de que es difícil señalar con certeza la relación que hay entre ambas, por las características histológicas de la pancreatitis y por el hecho de que los tumores de cabeza son más comunes que los de cuerpo y cola, se puede sugerir que la pancreatitis fue secundaria a obstrucción de los conductos por la neoplasia, al igual que la hiperplasia simple de los conductos encontrados en la tercera parte de los casos.

En las neoplasias sólidas se han descrito todas las variantes del síndrome de coagulación intravascular diseminada: aguda fulminante, subaguda, crónica, subclínica manifestada por trombosis (síndrome de Trousseau), síndrome hemolítico - microangiopático o endocarditis trombótica no bacteriana (17).

La hipercoagulabilidad que presentan los pacientes con carcinoma de páncreas o con otras neoplasias malignas aparentemente es ocasionada por activación de la trombina. Se han sugerido varios factores responsables de la activación de la trombina: el moco secretado por las neoplasias, la tripsina producida por los tumores pancreáticos, el líquido prostático que es capaz de producir coagulación de la sangre del perro, la liberación de "agentes humorales" por los tumores, la activación del sistema del plasminógeno in vitro e in vivo por algunos tumores y la presencia de células tumorales en la circulación que puede provocar agregación plaquetaria y depósito de fibrina in vivo. Hasta el momento actual no se ha logrado identificar un factor tromboplástico común a todas las neoplasias; por otra parte, por la cronicidad del trastorno de la coagulación, en algunos casos, se infiere que las sustancias tromboplásticas son liberadas lentamente (12).

La endocarditis trombótica no bacteriana forma parte de las alteraciones observadas en la coagulopatía diseminada; -

ha recibido numerosos nombres, lo que revela que hasta hace relativamente poco tiempo se desconocía el mecanismo responsable de su desarrollo; entre estos nombres se encuentran los siguientes: endocarditis terminal, endocarditis caquéctica, endocarditis marántica, endocarditis simple, endocarditis no bacteriana indeterminada, endocardiosis verrugosa degenerativa y endocarditis del cáncer; el término endocarditis es inadecuado por la ausencia de un proceso inflamatorio. La lesión generalmente afecta la válvula mitral o la aórtica; en un pequeño número de casos se localiza en la tricúspide y en éstos casi siempre coexiste con lesión de las válvulas izquierdas del corazón. Las vegetaciones están formadas por fibrina, no presentan células inflamatorias o son muy escasas y no se observan bacterias; las verrugas se distribuyen a lo largo de la línea de cierre de las válvulas y en la mayoría de los casos son pequeñas. La fibrina se deposita en válvulas sin lesión previa, raramente se describen soplos en estos pacientes y la complicación más grave es la embolia a diversos órganos.

En 1936 Friedberg y Gross describieron tres casos de endocarditis trombótica no bacteriana en pacientes con púrpura trombocitopénica aguda que presentaban fiebre, epistaxis, sangrado de encías, anemia intensa, retardo en la retracción del coágulo, alargamiento del tiempo de sangrado y

un curso desfavorable <sup>(18)</sup>. Esta descripción corresponde, sin lugar a dudas, a la de un cuadro de coagulación intravascular diseminada aguda, entidad que se desconocía en esa época; - aproximadamente 30 años después se reconoció a la endocarditis trombótica no bacteriana como una de las alteraciones que pueden ocurrir en la coagulación intravascular diseminada <sup>(19)</sup>.

La hipercoagulabilidad es más frecuente en el carcinoma de páncreas que en otras neoplasias malignas (Tabla 14). Varios autores indican que la coagulopatía es más común en el - carcinoma de cuerpo y cola que en el de la cabeza de páncreas; la explicación que se ha dado a este hecho es que los tumores de cola y cuerpo pueden tener un curso asintomático y prolongado, mientras que los tumores de la cabeza producen síntomas en las fases iniciales de su desarrollo por compresión de las vías biliares y con frecuencia son extirpados; en la presente revisión no se apreciaron diferencias en la localización de - la neoplasia cuando ésta cursó con coagulopatía, 7 casos afectaban la cabeza y 8 el cuerpo o la cola.

Finalmente, en un estudio retrospectivo como éste no es posible conocer con certeza porqué las tromboembolias son más comunes en el carcinoma de páncreas que en otras neoplasias; es difícil explicar esta diferencia por una mayor frecuencia de fenómenos compresivos en el cáncer de páncreas y tampoco

puede deberse este fenómeno a una mayor producción de moco por los tumores pancreáticos; es probable que los tumores epiteliales malignos de este órgano produzcan sustancias tromboplásticas en mayor cantidad o con mayor frecuencia que otras neoplasias.

Tabla 14

TUMORES MALIGNOS ASOCIADOS A COAGULOPATIA DISEMINADA CRONICA (+)	
Páncreas	24.2 %
Pulmón	19.8 %
Próstata	12.6 %
Estómago	11.6 %
Leucemia aguda	9.3 %
Colon	4.9 %
Primario desconocido	4.9 %
Ovario	3.8 %
Vesícula biliar	3.3 %
Otros	5.2 %

(+) Modificada de Sack y col. Ref. 12

## BIBLIOGRAFIA

1. Kissane JM, Lacy PE. Pancreas and Diabetes Mellitus. En: Anderson's Pathology. Ed J.M. Kissane. Chap. 29, p. 1233. The CV Mosby Co. Eight Ed. St Louis, Toronto, Princeton, 1985.
2. MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D: Coffee and cancer of the pancreas. New England J Med 1981, 304:630-633.
3. MacMahon B: Risk factors for cancer of the pancreas. Cancer 1982, 50:2676-2680.
4. Wynder EL, Hall NEL, Polansky M: Epidemiology of coffee and pancreatic cancer. Cancer Res 1983, 43:3900-3906.
5. Gold EB, Gordis L, Diener MD, SeHser R, Boitnott JK, Bynum TE, Hutcheon: Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. Cancer 1985, 55:460-467.
6. Longnecker DS: Pathology and pathogenesis of diseases of the pancreas. Am J Pathol 1982, 107:103-121.
7. Cubilla AL, Fitzgerald PJ: Second Series. Fascicle 19. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1984.
8. Ishikawa O, Ohhigashi H, Wada A, Tateishi R, Ishiguro S, Okano Y, Sasaki Y, Imaoka S, Koyama H, Iwanaga T: Morphologic characteristics of pancreatic carcinoma with diabetes mellitus. Cancer 1989, 64:1107-1112.
9. Manabe T, Miyashita T, Ohshio G, Nonaka A, Suzuki T, Endo K, Takahashi M, Tobe T: Small carcinoma of the pancreas. Clinical and pathologic evaluation of 17 patients. Cancer 1988, 62:135-141

10. Morohoshi T, Held G, Klöppel GK:  
Exocrine pancreatic tumours and their histological classification.  
A study based on 167 autopsy and 97 surgical cases.  
Histopathology 1983, 7:645-661.
11. Chen J, Baithun SI:  
Morphological study of 391 cases of exocrine pancreatic tumours with special reference to the classification of exocrine pancreatic carcinoma.  
J Pathol 1985, 146:17-29.
12. Citado por:  
Sack GH Jr, Levin J, Bell WR:  
Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic and therapeutics features.  
Medicine 1977, 56:1-37 (Ref. 286).
13. Edis AJ, Kiernan PD, Taylor WF:  
Attempted curative resection of ductal carcinoma of the pancreas. Review of Mayo Clinic experience, 1951-1975.  
Mayo Clin Proc 1980, 55:531-536.
14. Compagno J, Oertel JE:  
Mucinous cystic neoplasms with pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases.  
Am J Clin Pathol 1978, 69:573-580.
15. Albores-Saavedra J, Angeles-Angeles A, Nadji M, Henson DE, Alvarez L:  
Mucinous cystadenocarcinoma of the pancreas. Morphologic and immunocytochemical observations.  
Am J Surg Pathol 1987, 11:11-20.
16. Lack EE:  
Primary tumors of the exocrine pancreas. Classification, overview, and recent contributions by immunohistochemistry and electron microscopy.  
Am J Surg Pathol 1989, 13 (Suppl):66-88.
17. Colman RW, Rubin RN:  
Disseminated intravascular coagulation due to malignancy.  
Semin Oncol 1990, 17:172-186.

18. Citado por:  
Gould SE:  
Pathology of the Hearth. Charles C. Thomas Publ.  
Springfield, Ill, 2nd Ed, 1960, p 753.
19. McKay DG:  
Disseminated intravascular coagulation. New York, 1965.  
Harper & Row, Publ. Inc.