



# CÁNCER DE PÁNCREAS: ALTERACIONES GENÉTICAS, CAMBIOS MORFOLÓGICOS Y SUS IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS.

## PANCREAS CANCER: GENETIC ALTERATIONS, MORPHOLOGICAL CHANGES AND ITS THERAPEUTIC IMPLICATIONS.

Angélica Madrigal Ureña<sup>1</sup> Daniela García Chaves<sup>2</sup>

1. Médica General, Universidad de Ciencias Médicas, Costa Rica.
2. Médica General, Universidad de Ciencias Médicas, Costa Rica.

Autor para correspondencia: Dra. Angélica Madrigal Ureña - [anpaomadri@gmail.com](mailto:anpaomadri@gmail.com)

Recibido: 29-I-2018

Aceptado: 01-III-2018

### Resumen

El cáncer de páncreas es una enfermedad mortal, principalmente porque se descubre muy tarde y es muy resistente a la quimioterapia y radioterapia. El tipo más común de cáncer de páncreas (más del 90%) se desarrolla a partir de las células exocrinas del páncreas y se denomina adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP). Se han reconocido tres lesiones precursoras de cáncer de páncreas ductal: neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN), neoplasia papilar-mucinoso intraductal (NPMI) y neoplasia quística mucinosa (NCM). Uno de los primeros eventos genéticos implicados en la patogénesis de ACDP es una mutación en el punto de activación en el oncogén KRAS, una mutación conductora oncogénica que se encuentra en más del 90% de todos los cánceres de páncreas. Además, se ha informado que hasta un 10% de los cánceres de páncreas están asociados con el historial familiar. Aunque la causa es multifactorial, el tabaquismo y la historia familiar son dominantes. Existe heterogeneidad morfológica en muchos cánceres humanos, pero parece ser un hallazgo particularmente común en ACDP. La cirugía solo es posible en 15-20% de los casos: tumores confinados al páncreas con posible afectación ganglionar local no muy extensa y que no produce afectación vascular o está limitada.

### Palabras clave

Cáncer de páncreas (PC). Predisposición genética. Riesgo familiar. Adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP). Cáncer de páncreas familiar (CPF). KRAS. Neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN).





## Abstract

Pancreatic cancer is a deadly disease, mainly because it is generally discovered very late and it is very resistant to chemotherapy and radiation therapy. The most common type of pancreatic cancer (over 90%) develops from the exocrine cells of the pancreas and is named pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). Three precursor lesions of ductal pancreatic cancer have been recognized: pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN), intraductal papillary-mucinous neoplasm (IPMN) and mucinous cystic neoplasm (MCN). One of the earliest genetic events involved in PDAC pathogenesis is an activating point mutation in the KRAS oncogene, an oncogenic driver mutation found in more than 90% of all pancreatic cancer. In addition, it has been reported that up to 10% of pancreatic cancer is associated with family history. Although the cause is multifactorial, cigarette smoking and family history are dominant. Morphological heterogeneity exists in many human cancers, but seems to be a particularly common finding in PDAC. Surgery is only possible in 15-20% of cases: tumors confined to the pancreas with possible local nodal involvement not very extensive and that do not produce vascular involvement or is limited.

## Key words

Pancreatic cáncer. Genetic susceptibility. Familial risk. Pathology Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). Familial pancreatic cancer (FPC). KRAS. Neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN).

## Introducción

El cáncer de páncreas es una enfermedad mortal, por lo general se descubre muy tarde y es muy resistente a la quimioterapia y radioterapia (Falasca, Kim & Casari, 2016). La supervivencia ha sido del 4% al 6% durante décadas (Petersen, 2015).

El tipo más común se denomina adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP), el cual constituye la cuarta causa de muerte relacionada con el cáncer en los Estados Unidos y la octava causa principal en todo el mundo (Falasca, Kim & Casari, 2016, Grover & Jadoo, 2015). La mejor manera de aumentar la tasa de curación es evaluar a las personas con riesgo de desarrollar este tipo de cáncer y detectar enfermedades o precursores, que son curables mediante resección quirúrgica (Wada & Takaori, 2015).

Las personas con mayor riesgo de cáncer de páncreas pueden beneficiarse del tamizaje para detectar neoplasias pancreáticas tempranas, lo cual puede ser costo-efectivo (Grover & Jadoo, 2015). La cirugía es comúnmente la única posibilidad de curación. (Wada & Takaori, 2015) Sin embargo, debido al curso silencioso inicial y al diagnóstico tardío, menos del 20% de los pacientes son candidatos a la resección quirúrgica (Frampas, Davida, Regeneth, Toucheffeu, Meyera & Morla, 2016).

La patología generalmente se considera como la columna vertebral de los diagnósticos en pacientes con ACDP, que muestra una amplia heterogeneidad morfológica observado en el examen de H&E (Verbeke, Löhr, Karlsson & Del Chiaro, 2015).





## Lesiones precursoras y alteraciones genéticas

Se han reconocido tres lesiones precursoras de cáncer de páncreas ductal: neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN), neoplasia intraductal papilar mucinosa (NIPM) y neoplasia quística mucinosa (NMC). El ACDP convencional proviene principalmente de PanIN. (Saiki & Horii, 2014, Norris, Roberts, Jones, Wheelan, Papadopoulos, Vogelstein, Kinzler, Hruban, Klein & Eshleman, 2014).

Las lesiones PanIN se clasifican como de bajo grado (PanIN-1A o 1B), grado intermedio (PanIN-2) o de alto grado (PanIN-3). (Cowan & Maitra, 2014, Pai & Spalding, 2015) Las lesiones de PanIN-1 tienen un epitelio mucinoso plano (PanIN-1A) o papilar (PanIN-1B) sin atipia celular, mientras que las lesiones de PanIN-2 muestran signos crecientes de atipia celular y prevalencia o arquitectura papilar. Las lesiones PanIN-3 corresponden a carcinoma in situ. (Saiki & Horii, 2014)

Si bien se ha demostrado que la patología de Cáncer de Páncreas Familiar (CPF) no difiere del Cáncer de Páncreas Esporádico (CPS), se ha demostrado que los pacientes con CPF tienen significativamente más lesiones precursoras y lesiones precursoras de grado más alto en comparación con los pacientes CPS. (Norris et al, 2014) La progresión de una célula normal a un ACDP invasivo implica la acumulación de mutaciones heredadas y/o adquiridas en un lapso de hasta aproximadamente 20 años y en donde por lo que su componente genético es innegable. (Bernard, Fleming & Maitra, 2016, Cowan & Maitra, 2014)

Uno de los primeros eventos genéticos implicados en la patogénesis de ACDP es una mutación en el punto de activación del oncogén KRAS, una mutación del controlador oncogénico que se encuentra en más del 90% de todos los ACDP. (Bernard et al, 2016). Las aberraciones genéticas posteriores incluyen la inactivación de genes supresores de tumores, que incluyen CDKN2A, TP53 y SMAD4, que codifican para p16INK4A, p53 y SMAD4, respectivamente, y contribuyen a la evolución histológica de estas lesiones precursoras. En conjunto, estas 4 alteraciones comprenden los "4 grandes" en ACDP (Bernard et al, 2016, Tatarian & Winter, 2016).

NIPM y NMC producen mucina y son histológicamente distintas de las PanIN, estas lesiones precursoras quísticas comparten mutaciones similares, incluidas mutaciones puntuales en el oncogén de KRAS y mutaciones de inactivación en p53 y p16 y la pérdida de SMAD4 no suele encontrarse en las NIPM (Bernard et al, 2016, Cowan & Maitra, 2014)

## Factores de riesgo

Aunque la causa es multifactorial, el tabaquismo y la historia familiar son dominantes. (Frampas et al, 2016) El tabaquismo, asocia un riesgo de dos a tres veces mayor que en no fumadores. (Luchini, Capelli & Scarpa, 2016) El ACDP se asocia con factores nutricionales y dietéticos como el alto consumo de grasas y la obesidad, baja actividad física y consumo excesivo de alcohol. (Luchini, Capelli & Scarpa, 2016)





Otras condiciones importantes asociadas con mayor riesgo son diabetes mellitus (DM), con un riesgo de aproximadamente el doble y pancreatitis crónica, sobre todo si esta condición es hereditaria, ya que se asocia con un mayor riesgo de más de diez veces. (Luchini, Capelli & Scarpa, 2016). La edad avanzada también es un factor de riesgo identificado. (Frampas et al, 2016).

Aproximadamente 5% al 10% informan un historial familiar de cáncer de páncreas. Los principales síndromes genéticos con mayor riesgo incluyen pancreatitis hereditarias, síndrome de Lynch, síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), síndrome de nevos atípicos múltiples-melanoma familiar, carcinoma colorrectal no polipósico hereditario (HNPCC) y poliposis familiar adenomatosa. (Frampas et al, 2016)

### **Diabetes en pacientes con cáncer de páncreas**

Alrededor del 45 – 65% de los pacientes con carcinoma de páncreas padecen diabetes y el porcentaje de pacientes que presentan hiperglucemia de inicio reciente en el momento del diagnóstico de cáncer de páncreas puede llegar al 80% (Meier & Giese, 2015). Los estudios más recientes sugieren que la DM asociada al cáncer de páncreas constituye un tipo de diabetes único desde el punto de vista fisiopatológico. Se basan en la elevada prevalencia de DM en el cáncer de páncreas (incluso por encima de estados diabetogénicos bien conocidos como la obesidad, el embarazo o el síndrome de ovarios poliquísticos), y en la estrecha presentación temporal de ambas entidades. (Anillo, Ruiz, González & Valle, 2011)

Sin embargo, la baja prevalencia de cáncer de páncreas y la alta prevalencia de DM tipo 2 hacen que este sea un criterio de detección ineficiente. (Meier & Giese, 2015). Aún hoy los mecanismos por los cuales el cáncer de páncreas conduce a DM están sin esclarecer. (Anillo et al, 2011).

### **Detección de Cáncer Pancreático Familiar**

La historia familiar sigue siendo la herramienta principal para cuantificar el riesgo de desarrollar PC. Hasta el 10% de los cánceres de páncreas, se asocia con antecedentes familiares, donde el riesgo de desarrollarlo es nueve veces mayor en aquellos pacientes que tienen dos o más parientes de primer grado afectados (FDR) con PC comparado con la población general. (Wada & Takaori, 2015). No existe una gran diferencia en la edad de inicio entre el CPF y el CPS. Ambos, detectados tardíamente, contribuyen a la letalidad de la enfermedad. El ACDP en el CPF albergan las mismas alteraciones genéticas de alta prevalencia que se han identificado en ACDP en CPS. (Norris et al, 2014).

Se sabe que el aumento del riesgo de cáncer de páncreas está asociado con media docena de síndromes hereditarios con mutaciones germinales conocidas, incluidos BRCA1, BRCA2 (asociados con el síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario), CDKN2A (asociado al síndrome atípico familiar de melanoma), PALB2, ATM, genes de reparación de desapareamiento y PRSS1 y SPINK1 de pancreatitis hereditaria. (Petersen, 2015)





La evaluación genética en pacientes con sospecha de CPF debe incluir el análisis de mutaciones en los genes BRCA1 / 2, CDKN2A, PALB2 y ATM, así como para PJS, síndrome de Lynch y pancreatitis hereditaria si los antecedentes personales y/o familiares de un individuo cumplen los criterios para estos síndromes. (Wada & Takaori, 2015)

Los candidatos para el cribado incluyen familiares de primer grado de un paciente afectado con CPF, pacientes con síndrome de PJS y portadores de mutaciones de genes de síndrome de cáncer hereditario con un familiar de primer grado afectado. ( Petersen, 2015, (Wada & Takaori, 2015) Conocer los genes implicados en la progresión molecular de CPF es esencial para diseñar estrategias efectivas de detección temprana. (Norris ET AL, 2014)

El Colegio Estadounidense de Gastroenterología recomienda que la vigilancia del cáncer de páncreas debe realizarse con ecografía endoscópica o imagen por resonancia magnética anualmente a partir de los 50 años o 10 años antes de la edad más temprana de CPF.( Petersen, 2015, (Wada & Takaori, 2015). En personas con PJS, el examen de detección de cáncer de páncreas debe comenzar a los 35 años. (Wada & Takaori, 2015), el cálculo general es que la edad para comenzar la detección es 10 años menor que la edad más temprana miembro de los FDR afectados. (Wada & Takaori, 2015).

### **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el dolor abdominal (85% de los casos), la ictericia (60-70% localizado en la cabeza del páncreas, manifestado con ictericia colestásica por obstrucción de la vía biliar) y el síndrome constitucional (con pérdida de peso no justificada). (Gordo, Gómez, Casado & Molina, 2017, Luchini, Capelli & Scarpa, 2016)

Con frecuencia se puede acompañar de anorexia, saciedad precoz y esteatorrea. En ocasiones se asocian náuseas, diarrea, pancreatitis aguda, hipoglucemia e hipercalcemia (Gordo et al, 2017, Luchini, Capelli & Scarpa, 2016).

Alrededor del 5% habrán desarrollado diabetes mellitus en los últimos 2 años, y muchos más tendrán intolerancia a la glucosa. (Pai & Spalding, 2015). Se ha informado sobre el signo de Trousseau de tromboflebitis migratoria o tromboembolismo venoso en el 7% de los pacientes con cáncer de páncreas, especialmente en el cuerpo y la cola. (Pai & Spalding, 2015). El nódulo de Virchow (ganglio linfático supraclavicular izquierdo) y el nódulo de la hermana Mary Joseph (lesión metastásica umbilical) también son características bien definidas de la enfermedad avanzada. (Pai & Spalding, 2015).

### **Variantes morfológicas del ACDP**

La heterogeneidad morfológica suele ser un hallazgo particularmente común en el ACDP. (Verbeke, 2016). Las variantes incluyen el carcinoma adenoescamoso (representado por una masa blanca y multinodular de color blanco grisáceo, con diferenciación ductal escamosa en al menos 30% del tumor), el carcinoma coloide (posee grandes acumulaciones de mucina, que generalmente surgen en asociación con IMPN de tipo intestinal con células neoplásicas suspendidas en al menos el 80% de la neoplasia), el carcinoma indiferenciado o anaplásico (es más grande que el ACDP convencional pero tiene características macroscópicas muy similares y





no muestra un patrón definitivo de diferenciación), la variante con células gigantes osteoclasticas (tiene focos de hemorragia y necrosis, compuesto de 2 tipos células: las pleomórficas que son las células neoplásicas reales y las células gigantes osteoclasticas, que no tienen un comportamiento maligno), el carcinoma en anillo de sello (constituido casi exclusivamente por células en anillo de sello), el medular (con diferenciación pobre, con un patrón de crecimiento sincicial prominente), carcinoma hepatoide (caracterizado por masas multilobulares blancas amarillentas) y por último, el carcinomas mixto (consisten en grandes masas con focos necróticos) (Luchini, Capelli & Scarpa, 2016, Pai & Spalding, 2015, Verbeke, 2016).

Una o varias de las variantes descritas anteriormente se pueden encontrar dentro del mismo tumor y la literatura indica que la heterogeneidad tumoral es un contribuyente prominente a la resistencia de medicamentos y falla terapéutica (Verbeke, 2016).

Además existen tres grados de diferenciación: el bien diferenciado; caracterizado por glándulas bien diferenciadas, producción intensiva de mucina y de 0 a 5 mitosis por 10 campos de alta potencia (HPF), el moderadamente diferenciado; caracterizado por estructuras en forma de ductos moderadamente diferenciadas y glándulas tubulares, producción irregular de mucina (menor al diferenciado) y 6 a 10 mitosis por 10 (HPF), los núcleos tienen un polimorfismo moderado y el pobremente diferenciado; se caracteriza por glándulas poco diferenciadas, áreas sólidas y patrones de células individuales, abortivo estructuras mucoepidermoides y pleomórficas, producción de mucina escasa o ausente, y más de 10 mitosis por 10 HPF, y núcleos con marcado pleomorfismo y aumento de tamaño (Luchini, Capelli & Scarpa, 2016).

La búsqueda de subtipos únicos de PDAC que responden mejor a las terapias disponibles se ha basado únicamente en perfiles moleculares, mientras que un posible vínculo con la histomorfología ha quedado sin explorar (Verbeke, 2016).

## Manejo

Los pacientes con cáncer de páncreas tienden a ser ancianos y tienen una comorbilidad apreciable, todos los pacientes que se consideran para la resección pancreática requieren un estudio quirúrgico completo (Pai & Spalding, 2015).

La cirugía solo es posible en el 15-20% de los casos: tumores confinados al páncreas con posible afectación ganglionar local no muy extensa y que no produzcan afectación vascular o esta sea limitada. La supervivencia a 5 años de los pacientes operados no supera el 10-25%, con una supervivencia media de 15-24 meses. El factor pronóstico más importante es la afectación ganglionar, márgenes quirúrgicos, tamaño tumoral, diferenciación de la neoplasia, presencia de invasión linfovascular y los niveles de Ca 19.9 pre y posquirúrgicos. (Gordo et al, 2017). A pesar de los avances que se han logrado en las últimas 2 décadas, el cáncer de páncreas continúa siendo una enfermedad mortal, con avances modestos en el campo clínico (Martin, 2016).

Al ser una enfermedad extremadamente heterogénea y compleja, actualmente existe un vacío en las terapias dirigidas efectivas para el cáncer de páncreas (Tatarian & Winter, 2016)





La quimioterapia es la base del tratamiento en la enfermedad metastásica avanzada. Se recomienda que FOLFIRINOX sea el tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer metastásico con un buen estado de rendimiento. (Pai & Spalding, 2015)

## Conclusiones

La resección quirúrgica sigue siendo el pilar del tratamiento del cáncer de páncreas. Esta neoplasia maligna altamente letal es extremadamente heterogénea y compleja y, por lo tanto, las terapias dirigidas han fallado en la mayoría de los pacientes. El camino a seguir debería ser explotar las características homogéneas del cáncer de páncreas que se producen a pesar de la heterogeneidad general. Por ejemplo, la gran mayoría de PDAC presenta mutaciones en pocos genes claves como Kras, p53 y CDKN2.

Media docena de síndromes o genes hereditarios conocidos se asocian con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas, los más destacados son BRCA2 y CDKN2A. Las pruebas genéticas, la evaluación de riesgos y la gestión de las personas en riesgo han demostrado la necesidad de criterios efectivos y basados en la evidencia. Las pautas se basan en la opinión de expertos, aunque todos coinciden en que se necesita investigación para mejorar la gestión.

Una clasificación integrada de PDAC basada en características clínicas y moleculares se beneficiaría de incluir características microscópicas del tumor, ya que pueden evaluarse como parte de la rutina clínica. Especialmente después del tratamiento neoadyuvante, la morfología del tejido tumoral residual podría estar directamente relacionada con resistencia al tratamiento.

## Bibliografía

1. Marco Falasca , Minkyong Kim, Ilaria Casari. Pancreatic cancer: Current research and future directions. *Biochimica et Biophysica Acta* 1865 (2016) 123–132.
2. Gloria M. Petersen. Familial Pancreatic Adenocarcinoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 29 (2015) 641–653.
3. Shilpa Grover, Kunal Jajoo. Screening for Pancreatic Cancer in High-risk Populations. *Gastroenterol Clin N Am* (2015).
4. Keita Wada, Kyoichi Takaori, L. William Traverso. Screening for Pancreatic Cancer. *Surg Clin N Am* (2015). (Wada & Takaori, 2015)
5. E. Frampas, A. Davida, N. Regeneth, Y. Toucheauc, J. Meyera, O. Morla. Pancreatic carcinoma: Key-points from diagnosis to treatment. *Diagnostic and Interventional Imaging* (2016). (Frampas, Davida, Regeneth, Toucheauc, Meyera & Morla, 2016)
6. Caroline Verbeke. Morphological heterogeneity in ductal adenocarcinoma of the pancreas e Does it matter?, *Pancreatology* (2016).
7. Yuriko Saiki and Akira Horii. Molecular pathology of pancreatic cancer. *Pathology International* (2014); 64: 10–19.
8. Alexis L. Norris • Nicholas J. Roberts • Siân Jones • Sarah J. Wheelan • Nickolas Papadopoulos • Bert Vogelstein • Kenneth W. Kinzler • Ralph H. Hruban • Alison P.





- Klein • James R. Eshleman. Familial and sporadic pancreatic cancer share the same molecular pathogenesis. *Familial Cancer* (2014).
9. Vincent Bernard, Jason Fleming, Anirban Maitra. Molecular and Genetic Basis of Pancreatic Carcinogenesis, Which Concepts May be Clinically Relevant? *Surg Oncol Clin N Am* 25 (2016) 227–238.
  10. Robert W. Cowan, and Anirban Maitra. Genetic Progression of Pancreatic Cancer. *Cancer J* (2014);20: 80Y84.
  11. Talar Tatarian, Jordan M. Winter. Genetics of Pancreatic Cancer and Its Implications on Therapy. *Surg Clin N Am* 96 (2016) 1207–1221.
  12. Claudio Luchini, Paola Capelli. Aldo Scarpa. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants. *Surgical Pathology* (2016).
  13. Juris J. Meier and Arnd Giese. Diabetes associated with pancreatic diseases. *Curr Opin Gastroenterol* (2015), 31:400–406.
  14. C. Maza Anillo, M. González Ruiz, N. Ovalle González y H. Alonso Valle. Diabetes mellitus y cáncer de páncreas. *Semergen*. 2011;37(7):384—386.
  15. A.M. Jiménez Gordo, M. López Gómez, E. Casado y R. Molina. Actualización en cáncer de páncreas y de vías biliares. *Medicine*. 2017;12(32):1919-28.
  16. Madhava Pai, Duncan Spalding. Pancreatic cáncer. *Medicine* (2015).
  17. Robert C.G. Martin. Management of Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Surg Clin N Am* 96 (2016) 1371–1389.
  18. Verbeke , M. Löhr , J. Severin Karlsson , M. Del Chiaro . Pathology reporting of pancreatic cancer following neoadjuvant therapy: Challenges and uncertainties. *Cancer Treatment Reviews* 41 (2015) 17–26.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes

