

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ



“Historia Natural del Cáncer de Páncreas en el
Departamento de Salud de Elda”

Departamento de Medicina Clínica

TESIS DOCTORAL

Sonia Alonso Hernández

Junio de 2017

D. Javier Fernández Sánchez, Director del Departamento de Medicina
Clínica de la Universidad Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo
“Historia Natural del Cáncer de páncreas en el departamento de Salud
del Elda” presentado por Dña. Sonia Alonso Hernández bajo la
dirección del Dr. Rafael Durán García y del Dr. Vicente Francisco Gil
Guillén.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 4 de Julio de 2017

Prof. D. Javier Fernández Sánchez

Director

Dpto. Medicina Clínica



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N·332), Km. 87

03550 San Juan de Alicante

Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450

c.electrónico: med.psiqui@umh.es

Don VICENTE FRANCISCO GIL GUILLÉN y Don RAFAEL DURÁN GARCÍA como Directores de la Tesis Doctoral

CERTIFICAN

Que el trabajo “Historia Natural del Cáncer de Páncreas en el Departamento de Salud de Elda” realizado por Dña. Sonia Alonso Hernández ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a 29 de Junio de 2017

Fdo. Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén
Director
Tesis Doctoral

Fdo. Dr. D. Rafael Durán García
Director
Tesis Doctoral

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Clínica

**HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EN EL
DEPARTAMENTO DE SALUD DE ELDA.**



TESIS DOCTORAL

Presentada por: Sonia Alonso Hernández

**Dirigida por: Dr. Rafael Durán García y Dr. Vicente Francisco Gil
Guillén**

Alicante, Junio de 2017

Agradecimientos

- Mi primer agradecimiento es para mis dos directores de tesis, El Dr. Vicente Gil Guillen, profesor del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández, gracias por acceder a co-dirigir la tesis y por tu orientación en todo momento. Al Dr. Rafael Duran García, jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario de Elda, gracias por todos tus esfuerzos e impulsos para que no dejara de escribir la tesis, a tu apoyo como director y sobre todo gracias por ser un buen jefe y un mejor compañero.
- Al Dr. José Antonio Quesada, matemático de la Universidad Miguel Hernández de Elche, gracias por tu gran trabajo y ayuda en el procesamiento estadístico de los datos.
- Gracias al Prof. Dr. Miguel Ángel Martorell Cebollada. Mi primer maestro en la Anatomía Patológica. Gracias por todo lo que me enseñaste durante mi formación, que me ha hecho llegar hasta estas líneas de mi tesis.
- A todos los adjuntos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario de Valencia, que me enseñaron mucho más que conocimiento científico.
- A mis compañeras de residencia, Beatriz, Nuria y Fernanda. Gracias por vuestros consejos en mis primeros pasos como futura patóloga, pero sobre todo gracias por vuestra amistad incondicional.
- A mis compañeros del Hospital Dr. Peset de Valencia, el Dr. Vicente Torres, El Dr. Francisco García, la Dra. Marien Martí y Pepe técnico y enfermero. Además de buenos compañeros sois mejores amigos.

- A todos los compañeros del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Elda, técnicos, administrativos, celador y facultativos, que durante estos últimos nueve años me habéis apoyado en todo a nivel profesional y personal. Sin vosotros el trabajo del día a día no sería lo mismo.
- A mi familia. Mis padres por haber sido mi guía durante mis primeros años y después mi referencia por ser como son. Me enseñaron a ser humilde, a compartir y a conseguir las cosas con mi esfuerzo. Gracias por ser mi apoyo incondicional. Mi marido por estar siempre a mi lado y animarme para continuar hacia delante, te quiero. Mis dos hijos, Aitana y Mario que cada día me enseñan cosas nuevas y me han hecho ver que la vida está llena de pequeños momentos inolvidables, que no hay que perderse.

“La verdadera ciencia enseña, sobre todo, a dudar y a ser ignorante”.

Miguel de Unamuno.

“Estoy agradecido a todos los que me dijeron que no. Es por ello que lo estoy haciendo por mi mismo”.

Albert Einstein.



ÍNDICE.....

ÍNDICE	pag. 7
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	pag. 13
INTRODUCCIÓN	pag. 16
1. SITUACIÓN Y TENDENCIAS DEL CÁNCER EN EL MUNDO.....	pag. 17
1.1 Situación del Cáncer en EEUU.....	pag. 19
1.2 Situación del Cáncer en Europa.....	pag. 22
1.3 Situación del Cáncer en España.....	pag. 23
1.4 Previsión del Cáncer para el 2030.....	pag. 24
2. CÁNCER DE PÁNCREAS, INTRODUCCIÓN, CARGA Y TENDENCIA.....	pag. 27
3. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL PÁNCREAS.....	pag. 31
4. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS TUMORES PANCREÁTICOS.....	pag. 34
5. TUMORES DEL PÁNCREAS EXOCRINO.....	pag. 36
5.1 Clasificación Histológica.....	pag. 36
5.2 Características Principales de los diferentes tipos histológicos.....	pag. 38
a) Adenocarcinoma Ductal.....	pag. 38
b) Neoplasia Quística Serosa.....	pag. 38
c) Neoplasia Quística Mucinoso.....	pag. 40
d) Neoplasia Mucinoso Papilar Intraductal.....	pag. 43
e) Carcinoma de Células Acinares.....	pag. 44
f) Neoplasia Sólida Pseudopapilar.....	pag. 45
g) Pancreatoblastoma.....	pag. 46
5.3 Causas y Factores de Riesgo del Cáncer de Páncreas.....	pag. 47
5.3.1 Factores de Riesgo no Hereditario.....	pag. 48
a) Pancreatitis Crónica.....	pag. 48
b) Diabetes Mellitus.....	pag. 48
c) Factores Medioambientales y estilos de vida.....	pag. 48
5.3.2 Factores de Riesgo de carácter Hereditario.....	pag. 50
a) Síndromes de predisposición Genética asociados a Cáncer de Páncreas.....	pag. 50
b) Cáncer Pancreático Familiar.....	pag. 51

c) Otros.....	pag. 51
5.3.3 Bases Genéticas del Cáncer de Páncreas.....	pag. 52
a) Activación Mutacional de Oncogenes.....	pag. 52
b) Inactivación de Genes Supresores Tumorales.....	pag. 52
5.4 Diagnóstico de los Tumores del Páncreas Exocrino.....	pag. 53
5.4.1 Datos clínicos, Signos y Síntomas.....	pag. 53
5.4.2 Técnicas de Imagen.....	pag. 54
a) Ecografía Abdominal.....	pag. 54
b) Ecografía Endoscópica.....	pag. 54
c) Tomografía Computerizada Multicorte.....	pag. 54
d) Colangiopancretografía Endoscópica Retrógrada.....	pag. 55
e) Gammagrafía de Receptores de Somatostatina “Octreoscan”.....	pag. 55
f) Tomografía por Emisión de Positrones.....	pag. 55
g) Resonancia Nuclear Magnética.....	pag. 56
5.4.3 Estudio Histológico, biopsia y/o citología.....	pag. 56
a) Biopsia o PAAF Percutánea.....	pag. 56
b) Biopsia o PAAF endoscópica.....	pag. 56
c) Biopsia Quirúrgica.....	pag. 56
5.4.4 Marcadores Tumorales Séricos.....	pag. 57
5.4.5 Estudio Inmunohistoquímico.....	pag. 57
5.5 Estadio del Cáncer de Páncreas.....	pag. 58
5.5.1 Clasificación TNM 7ª Edición, 2010 AJCC/ UICC.....	pag. 59
5.5.2 Nueva Clasificación TNM 8ª Edición 2017 AJCC/UICC.....	pag. 63
5.6 Tratamiento del Cáncer de Páncreas.....	pag. 65
5.6.1 Tratamiento Quirúrgico.....	pag. 65
5.6.2 Tratamiento Adyuvante.....	pag. 66
5.6.3 Tratamiento Sistémico.....	pag. 68
6. TUMORES DEL PÁNCREAS EXOCRINO.....	pag. 70
6.1 Introducción, Incidencia y Clasificación Clínica.....	pag. 70
6.2 Histología.....	pag. 71

6.3 Clasificación y Estadaje de los Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos.....	pag. 72
6.3.1 Clasificación de la OMS 2010.....	pag. 72
6.3.2 Nueva Clasificación de la OMS 2017.....	pag. 73
6.3.3 Clasificación TNM de la AJCC/ENETs.....	pag. 74
6.4 Diagnóstico de los Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos.....	pag. 76
6.4.1 Clínica.....	pag. 76
6.4.2 Técnicas de Imagen.....	pag. 76
6.4.3 Marcadores Tumorales Serológicos.....	pag. 77
6.4.4 Estudio Histológico.....	pag. 77
6.5 Tratamiento de los Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos.....	pag. 77
6.5.1 Tratamiento Quirúrgico.....	pag. 78
6.5.2 Tratamiento de la Enfermedad Localmente Avanzada o Metastásica.....	pag. 78
6.5.3 Tratamiento Médico Sistémico.....	pag. 79
6.6 Pronóstico.....	pag. 80
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	pag. 81
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	pag. 83
HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	pag. 85
MATERIAL Y MÉTODOS	pag. 87
1. TIPO DE ESTUDIO.....	pag. 88
2. ÁREA DEL ESTUDIO.....	pag. 88
3. BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	pag. 89
4. DURACIÓN DEL ESTUDIO.....	pag. 91
5. VARIABLES DE LA MUESTRA. BÚSQUEDA Y SELECCIÓN.....	pag. 91
5.1 Edad.....	pag. 91
5.2 Sexo.....	pag. 91
5.3 Localidad.....	pag. 91
5.4 Historia de Tabaquismo.....	pag. 91
5.5 Consumo de Alcohol.....	pag. 92
5.6 Diabetes Mellitus.....	pag. 92
5.7 Pancreatitis.....	pag. 92

5.8 Fecha de Diagnóstico.....	pag. 92
5.9 Localización Tumoral.....	pag. 93
5.10 Diagnóstico.....	pag. 93
5.11 Tamaño Tumoral.....	pag. 93
5.12 Número de Ganglios con afectación Metastásica.....	pag. 93
5.13 Metástasis a Distancia.....	pag. 94
5.14 Variable TNM.....	pag. 94
5.15 Estadio Tumoral.....	pag. 95
5.16 Intervención Quirúrgica.....	pag. 95
5.17 Estado.....	pag. 95
5.18 Fecha de éxitus.....	pag. 95
5.19 Número de Biopsia.....	pag. 95
5.20 Diagnóstico Histopatológico.....	pag. 96
5.21 Localización de las metástasis a distancia.....	pag. 96
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA MUESTRA.....	pag. 97
7. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO.....	pag. 98
8. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	pag. 100
9. ASPECTOS ÉTICOS.....	pag. 100
RESULTADOS.....	pag. 102
1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA.....	pag. 102
2. RESULTADO DEL ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	pag. 106
2.1 Variables Relacionadas con el tumor.....	pag. 106
2.2 Variables Sociodemográficas.....	pag. 111
2.3 Variables relacionadas con los factores de Riesgo.....	pag. 113
3. RESULTADOS DEL ANÁLISIS BIVARIANTE Y DE SUPERVIVENCIA.....	pag. 114
3.1 Variables Cualitativas.....	pag. 114
3.2 Variables Cuantitativas.....	pag. 114
4. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	pag. 116
4.1 Modelo de Regresión de Cox.....	pag. 116

4.2 Curvas de Kaplan-Meier.....	pag. 118
5. RESULTADO DEL ESTUDIO DE REGRESIÓN DE COX MULTIVARIANTE.....
.....pag. 130
6. LIMITACIONES.....pag. 133
DISCUSIÓNpag. 134
1. INTERPRETACIÓN DE NUESTROS RESULTADOS.....pag. 135
1.1 Interpretación de los Nuevos casos diagnosticados por año.....pag. 135
1.2 Interpretación de la Mortalidad del Estudio.....pag. 137
1.3 Variables Relacionadas directamente con el tumor.....pag. 138
1.4 Variables Sociodemográficas.....pag. 140
1.5 Variables Relacionadas con Factores de Riesgo.....pag. 141
1.6 Interpretación del Análisis Bivariante y de supervivencia.....pag. 142
2. COMPARACIÓN DE NUESTROS RESULTADOS CON OTROS ESTUDIOS.....
.....pag. 143
3. FORTALEZA Y LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO.....pag. 147
CONCLUSIONESpag. 149
APÉNDICESpag. 151
BIBLIOGRAFIApag. 162



ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....

EEUU: Estados Unidos

OMS: Organización Mundial de la Salud

IARC: Agencia Internacional de Investigación del Cáncer

CNES: Centro Nacional de Estadística de la Salud

SEER: Programa de Resultados de Supervivencia, Epidemiología y Resultados finales

REDECAN: Red Española de Registros del Cáncer

INS: Instituto Nacional de Estadística.

OEC: Observatorio Europeo del Cáncer

UE: Unión Europea

CP: Cáncer de Páncreas

AMS: Arteria Mesentérica Superior

VP: Vena Porta

ACD: Adenocarcinoma Ductal

NIPan: Neoplasia Intraepitelial Pancreática

NQS: Neoplasia Quística Serosa

VHL: Von Hippel-Lindau

NQM: Neoplasia Quística Mucinoso

CEA: Antígeno Carcinoembrionario

CA 19.9: Antígeno Carbohidratado 19.9

NMPID: Neoplasia Mucinoso Papilar Intraductal

CCA: Carcinoma de Células Acinares

NSSP: Neoplasia Sólida Pseudopapilar

DM: Diabetes Mellitus

IMC: Índice de Masa Corporal

PJ: Síndrome de Peutz-Jeghers

TC: Tomografía Computerizada

CPRE: Colangiopancreatografía Endoscópica Retrógrada

MCPR: Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

RMN: Resonancia Nuclear Magnética

AJCC: Comité Mixto Americano del Cáncer

UICC: Unión Internacional de Control del Cáncer

VMS: Vena Mesentérica Superior

ELA: Enfermedad Localmente Avanzada

EM: Enfermedad Metastásica

RT: Radioterapia

QT: Quimioterapia

TNEp: Tumor Neuroendocrino Pancreático

ENETs: Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos

pCgA: Cromogranina A

ENS: Enolasa Neuronal Específica





INTRODUCCIÓN.....

1. SITUACIÓN Y TENDENCIAS DEL CÁNCER EN EL MUNDO

El cáncer es un importante problema de salud pública en todo el mundo. En EEUU (Estados Unidos) es la segunda causa de muerte. Según el estudio de GLOBOCAN 12 de la OMS (Organización Mundial de la Salud), producido por la IARC (Agencia Internacional de Investigación del Cáncer), en 2012 se detectaron 14,1 millones de nuevos casos de cáncer y 8,2 millones de muertes se debieron al cáncer en todo el mundo (1,2).

Los cánceres más frecuentes fueron el cáncer de pulmón en hombres y el cáncer de mama en mujeres, que también fueron la principal causa de muerte por cáncer respectivamente, en general y en los países menos desarrollados.

Si nos fijamos en los países más desarrollados, el cáncer más diagnosticado en los hombres fue el cáncer de próstata y en la mujer el cáncer de mama. La causa principal de muerte en ambos sexos fue el cáncer de pulmón (1,3).

En general las tasas de cáncer son dos veces más altas en los países más desarrollados, pero las tasas de mortalidad solo son entre un 8%-15% más altas en los países más desarrollados en comparación con los países menos desarrollados. Esta discrepancia entre tasas de incidencia y tasas de mortalidad refleja las diferencias en los perfiles de cáncer y en el acceso al diagnóstico y tratamiento entre los países más y menos desarrollados (1).

En la figura de la página siguiente podemos observar las tasas de incidencia y mortalidad en conjunto a nivel mundial, y las diferencias que existen entre los países desarrollados y menos desarrollados, separadas por sexo y basadas en el estudio GLOBOCAN del año 2012.

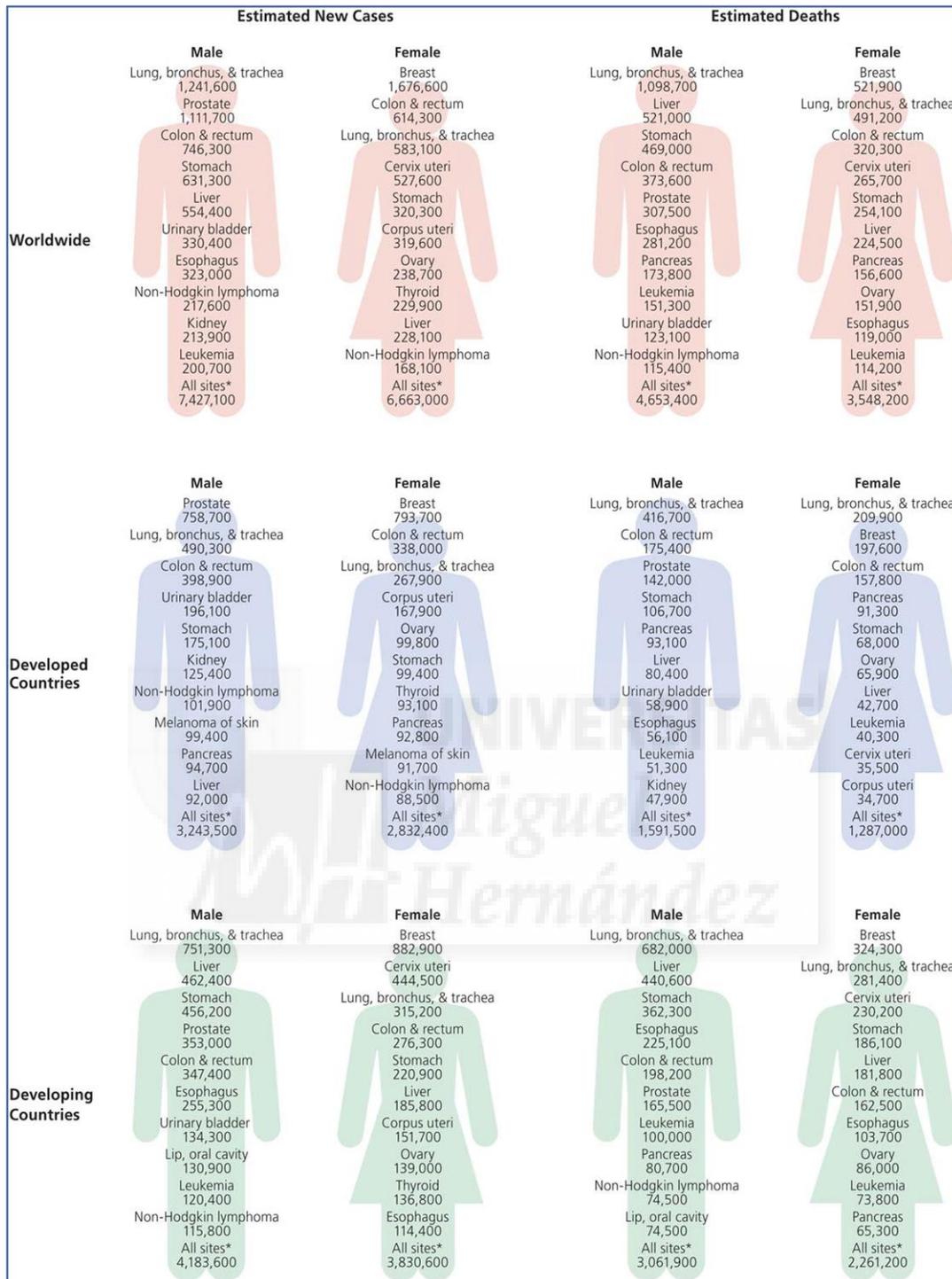


Figura nº 1: Número de nuevos casos y muertes por cáncer en todo el mundo en 2012. Diferencias entre países desarrollados y en desarrollo, separadas por sexo (GLOBOCAN 2012).

1.1 Situación del Cáncer en EEUU

El estudio realizado por Rebecca L. y col “Cancer Statistics, 2017”, refleja el número esperado de nuevos casos de cáncer y muertes por cáncer en 2017 en EEUU, dando a conocer el panorama de incidencia, mortalidad y supervivencia (4).

En EEUU, los datos más actuales sobre el cáncer están disponibles en cuanto a incidencia, hasta 2013 y para mortalidad hasta 2014. Los datos de mortalidad en el periodo de 1930 a 2014 se obtuvieron del Centro Nacional de Estadística de la Salud (CNES) y los datos de incidencia del cáncer basados en la población se obtuvieron del Instituto Nacional del Cáncer, del programa SEER (Programa de Resultados de Supervivencia, Epidemiología y Resultados Finales) en el periodo desde 1973 a 2013.

Según estos resultados, el número estimado de nuevos casos de cáncer invasivo que se esperan para el año 2017 en EEUU es de 1.688.780 casos, lo que equivale a 4.600 nuevos casos diagnosticados al día.

En la siguiente figura podemos observar el número de casos nuevos de cáncer estimados para el año 2017 en EEUU, separados por sexo y por localización específica, basados en el estudio de “Cancer Statitisc, 2017”.

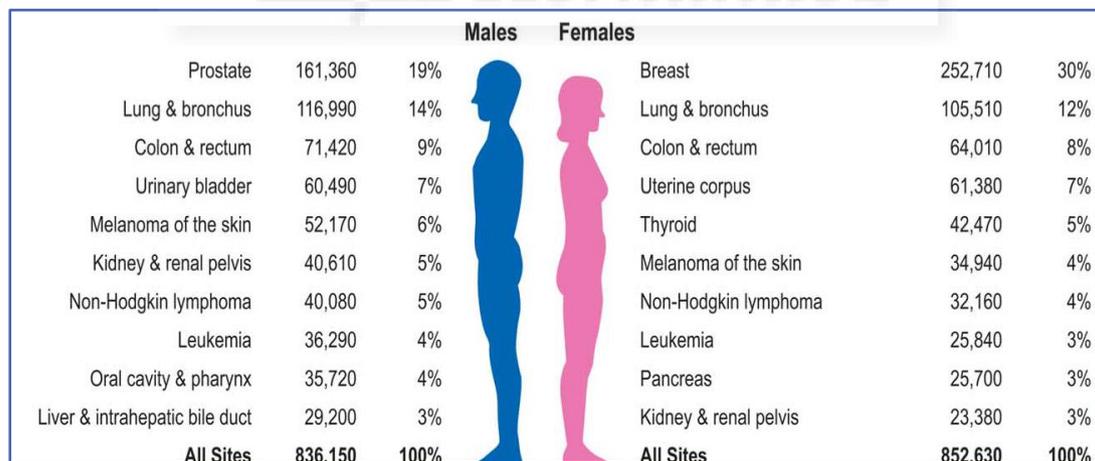


Figura nº 2: Número de nuevos casos de cáncer estimados para 2017 en EEUU, “Cancer Statistics, 2017”.

El cáncer de próstata, pulmón y colon-recto representan el 42% de todos los nuevos casos de cáncer esperados para 2017 en el hombre, siendo el cáncer de próstata el más frecuente, con 1 caso de cada 5 casos diagnosticados. En las mujeres los tres cánceres más diagnosticados son el cáncer de mama, pulmón y colon-recto, que en conjunto representan más de la mitad de todos los nuevos casos.

En relación a las tasas de mortalidad estimadas para el año 2017, alrededor de 600.920 muertes serán debidas al cáncer en EEUU, lo que representa 1.650 muertes al día.

En la siguiente figura podemos observar el número de muertes por cáncer estimadas para el año 2017 en EEUU, separadas por sexo y por localización específica del cáncer, basados en el estudio de “Cancer Statitics, 2017”.

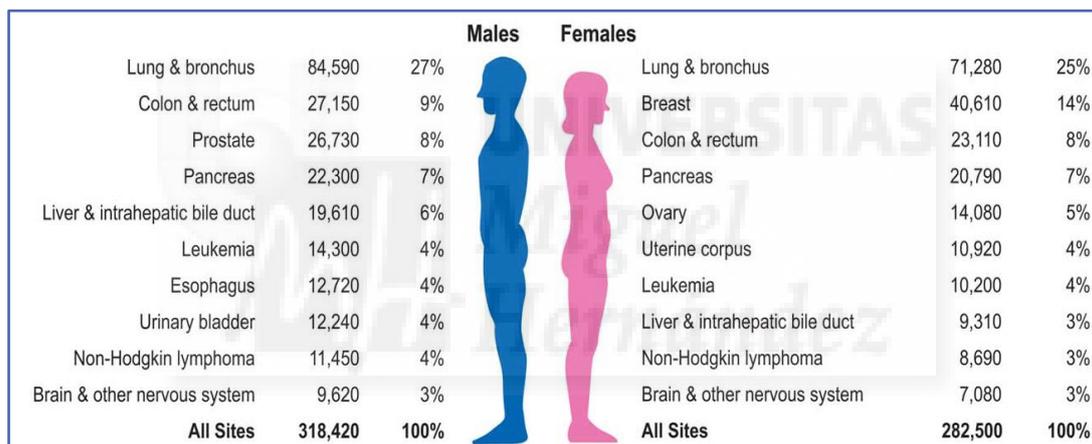


Figura nº 3: Número estimado de muertes por cáncer en 2017, en EEUU. “Cancer Statitics, 2017”.

Las causas más frecuentes de muerte por cáncer son el cáncer de pulmón, colon-recto y próstata en los hombres y el cáncer de pulmón, mama y colon-recto en la mujer. Más de un cuarto de las muertes por cáncer se deben al cáncer de pulmón.

En los datos que se han obtenido de la última década la tasa general de incidencia de cáncer en hombres disminuyó alrededor de un 2% por año, con un mayor ritmo en los últimos años (4). Esta tendencia refleja una gran disminución continua de los cánceres de pulmón y colon-recto.

La tasa de incidencia general en las mujeres se ha mantenido estable desde 1987, debido a que la disminución de la incidencia del cáncer de pulmón y colon-recto, se ve compensada por un aumento creciente del cáncer de mama, cuerpo uterino, tiroides y melanoma.

La tasa de mortalidad por cáncer aumento de forma progresiva durante la mayor parte del siglo pasado, sobre todo a expensas del cáncer de pulmón, pero a partir de la década de los noventa experimenta una bajada del 1'5% anual. Esta disminución se debe sobre todo a la disminución del tabaquismo, al cribado y a las mejoras en el tratamiento (4).

Los patrones de incidencia y de mortalidad del cáncer reflejan las tendencias en los comportamientos asociados con los factores de riesgo de cáncer y los cambios en la práctica médica, como la introducción del cribado o diagnóstico precoz de la enfermedad.

En la siguiente figura podemos observar la tendencia en cuando a incidencia y mortalidad separadas por sexo en las últimas décadas en EEUU.

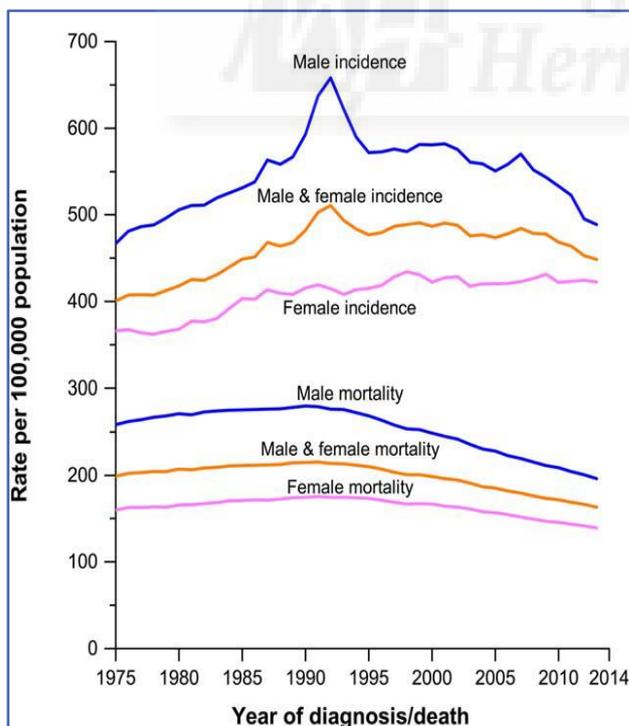


Figura nº 4: Tendencias en las tasas de incidencia y muerte por cáncer en EEUU. “Cancer Statistics, 2017”.

En contraste con las tendencias decrecientes para los 4 principales cánceres, se observa un aumento en la tasa de mortalidad para el cáncer de hígado, el cáncer de útero y para el cáncer de páncreas.

En cuanto a la tasa de supervivencia en las últimas tres décadas, se ha visto que la tasa de supervivencia relativa a 5 años ha aumentado. En contraste con el aumento progresivo de la supervivencia para la mayoría de cánceres, los avances han sido lentos para el cáncer de pulmón y páncreas, con una supervivencia relativa a los 5 años del 18% y 8% respectivamente.

1.2 Situación del Cáncer en Europa

Según los datos publicados por Ferlay J. y col., en Europa en el año 2012 se diagnosticaron 3.4 millones de casos nuevos de cáncer, un 53% (1.8 millones) en hombres y un 47% (1.6 millones) en mujeres. Los cánceres más frecuentes fueron el cáncer de mama (que representa un 13.5% de todos los cánceres), seguido por el cáncer de colon-recto (13%), cáncer de próstata (12.1%) y el cáncer de pulmón (11.9%). La suma de estos 4 cánceres representó más de la mitad la carga del cáncer en Europa en 2012 (5). En el hombre el cáncer más diagnosticado fue el cáncer de próstata, seguido por el cáncer colon-rectal y de vejiga. En la mujer el cáncer con diferencia mayormente diagnosticado fue el cáncer de mama (9).

El número estimado de muertes por cáncer en Europa en el año 2012 fue de 1.75 millones, de los que un 56% (976.000) fueron en hombres y un 44% (779.000) en mujeres. La principal causa de muerte por cáncer en Europa en global para ambos sexos fue el cáncer de pulmón. Si lo separamos por sexo, en los hombres el cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte, pero en las mujeres la principal causa de muerte es el cáncer de mama.

Según el estudio de M. Malvezzi y col., la previsión de la mortalidad por cáncer en Europa para el año 2017 confirma la tendencia a la disminución en las tasas de mortalidad, sobre todo a nivel de los hombres (6).

Esto se podría explicar por las diferentes tendencias en la prevalencia del tabaquismo entre hombres y mujeres. Se espera una tendencia en la disminución de la mortalidad por cáncer en general, a excepción del cáncer de páncreas en ambos sexos y el cáncer de pulmón en la mujer. En los hombres la tasa de cáncer pancreático es estable, en las mujeres aumenta en un 3'5%.

1.3 Situación del Cáncer en España

Según la REDECAN (Red Española de Registros del Cáncer) en España en el año 2015 se diagnosticaron 248.000 cánceres, 149.000 (60%) en hombres y 99.000 (40%) en mujeres (7). En conjunto los cinco cánceres más frecuentes fueron los de colon-recto, próstata, pulmón, mama y vejiga. Si lo separamos por sexo, en los hombres los 4 tipos de cáncer que más frecuentemente se diagnosticaron en 2015 fueron en orden decreciente, próstata, colon-recto, pulmón y vejiga. En la mujer siguiendo el mismo orden decreciente fueron mama, colon-recto, cuerpo uterino y pulmón.

En los últimos años la incidencia del cáncer se ha estabilizado en los hombres, debido sobre todo a la disminución de los cánceres asociados con el tabaquismo, que ha compensado el aumento de otros tipos de cáncer como el de colon-recto y próstata. En la mujer a pesar de la estabilización del cáncer de mama, la incidencia global se ha visto incrementada por el aumento de cáncer colon-rectal y los cánceres relacionados con el tabaco.

En la figura de la página siguiente podemos ver la incidencia del cáncer en España separada por sexo y por localizaciones específica en el año 2015.

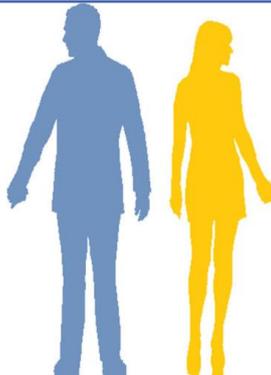
	CASES	%			CASES	%
Prostate	33370	22		Breast	27747	28
Colon & Rectum	24764	17		Colon & Rectum	16677	17
Lung	22430	15		Corpus Uteri	6160	6
Urinary Bladder	17439	12		Lung	5917	6
Stomach	5150	3		Urinary Bladder	3654	4
Lip, Oral Cavity & Pharynx	4980	3		Non Hodgkin's Lymphomas	3480	4
Liver	4252	3		Pancreas	3401	3
Non Hodgkin's Lymphomas	4190	3		Stomach	3306	3
Leukaemias	3782	3		Ovary	3228	3
Kidney	3590	2		Leukaemias	2736	3
ALL (Except skin non melanoma)	148827	100		ALL (Except skin non melanoma)	98944	100

Figura nº 5: Número de casos de cáncer diagnosticados en España el año 2015. Imagen del Artículo “Cancer Incidence in Spain”, 2015.

En España según los datos facilitados por el INE (Instituto Nacional de Estadística) publicado en febrero de 2017, las causas de muerte por tumores referidas al año 2015 han aumentado un 1%, y sigue siendo la 2ª causa de muerte por detrás de las enfermedades del sistema cardiovascular. Si estos datos los separamos por sexo, los tumores pasan a ser la primera causa de muerte en los hombres y la segunda en las mujeres (8).

1.4 Previsión del Cáncer para el 2030

En el año 2030 se prevé que habrá 23.6 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo, si se tiene en cuenta la incidencia de los principales cánceres y el crecimiento de la población mundial. Esto supone un 68% más de casos diagnosticados en comparación con el año 2012 (1), con un incremento ligeramente mayor en los países en desarrollo en comparación con los países desarrollados.

Para ambos sexos los tipos de cáncer más frecuentes en los próximos 20 años siguen siendo próstata, mama y pulmón. Pero si lo separamos por sexo, en el hombre los tipos más frecuentes serán el cáncer de próstata, pulmón y melanoma. En la mujer los más frecuentes serán la mama, tiroides y cuerpo uterino (10).

En resumen, el cáncer constituye una gran carga a nivel mundial, siendo la 2ª causa de muerte. Se espera que aumente la incidencia debido al crecimiento y envejecimiento de la población, y a la adopción de estilos de vida no saludables. Este incremento se desplaza hacia los países menos desarrollados, que hasta ahora tenían tasas de incidencia más bajas que los países más desarrollados.

Una parte no despreciable de la carga mundial del cáncer se puede prevenir mediante la aplicación generalizada de los conocimientos existentes sobre el control del cáncer, como el control del tabaquismo, la vacunación (cáncer hepático, cáncer de cérvix uterino), el diagnóstico precoz mediante la incorporación de programas de cribado y la promoción de la salud a través de promover la actividad física y la dieta saludable.

En la figura de la página siguiente podemos observar las proyecciones que se esperan de incidencia y mortalidad para el año 2030, para los tipos de cáncer más frecuente.



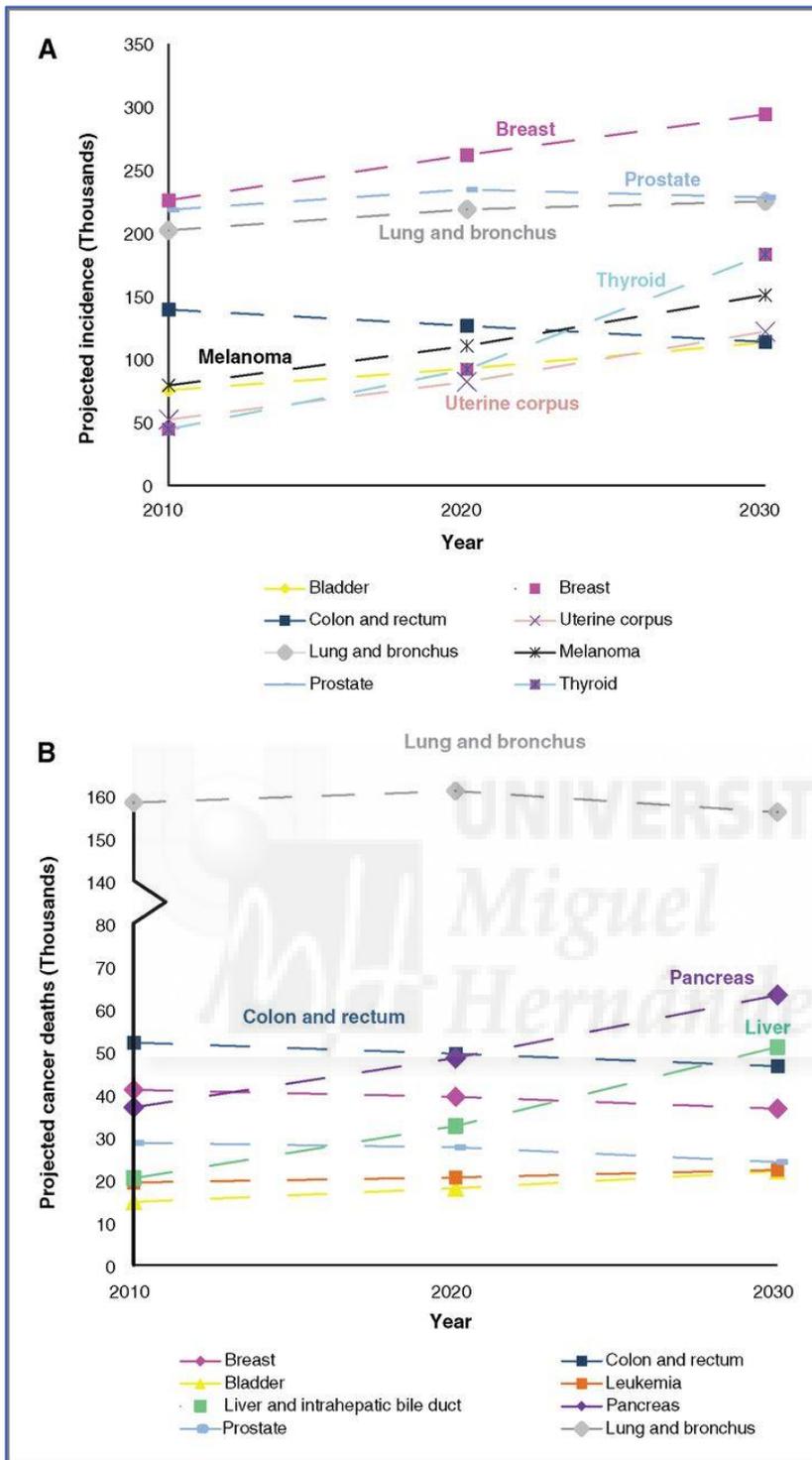


Figura nº 6: Proyecciones de incidencia y mortalidad para el año 2030. Imagen obtenida del artículo de Rahib Lola y col., sobre proyecciones para el año 2030.

2. CÁNCER DE PÁNCREAS, INTRODUCCIÓN, CARGA Y TENDENCIAS

En el páncreas podemos distinguir dos componentes, el páncreas exocrino y el páncreas endocrino. Más del 95% de los tumores del páncreas se desarrollan en el componente exocrino, y de estos el más frecuente es el adenocarcinoma ductal. Las neoplasias que derivan del páncreas endocrino representan menos del 5% de todas las neoplasias pancreáticas (11,12). Por norma general en la mayoría de la literatura publicada, hablar de cáncer de páncreas (CP) es igual que hablar de su tipo más frecuente, el adenocarcinoma ductal.

El único tratamiento potencialmente curativo es el tratamiento quirúrgico, pero desafortunadamente la mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad y se consideran inoperables. Solo entre un 15-20% de los pacientes son candidatos a cirugía en el momento del diagnóstico.

A pesar del tratamiento quirúrgico con obtención de R0 (márgenes libres), el pronóstico de estos pacientes es malo, con una supervivencia a los 5 años del 30% para los pacientes que no presentaban infiltración ganglionar local y del 10% para los pacientes con infiltración ganglionar local.

Poco se conoce sobre la etiopatogenia del CP, con una base genética hereditaria solo en un 10-20% de los casos (11).

A pesar de que la incidencia del cáncer de páncreas en el mundo es baja, su importancia radica en las altas tasas de mortalidad, tanto que la tasa de incidencia y la tasa de mortalidad es prácticamente idéntica.

Según los datos del estudio GLOBOCAN 2102 (1,3) en el año 2012 se diagnosticaron en todo el mundo 338.000 nuevos casos de cáncer de páncreas, en conjunto para ambos sexos, ocupando la undécima posición en la lista de los cánceres más frecuentes, y causo más de 331.000 muertes al año, ocupando la séptima posición en las causas más frecuentes de muerte por cáncer.

En las dos figuras de la página siguiente podemos ver la incidencia y mortalidad para los tipos más frecuentes de cáncer, separadas por sexo, observando la posición que ocupa el cáncer de páncreas tanto en incidencia como en mortalidad.

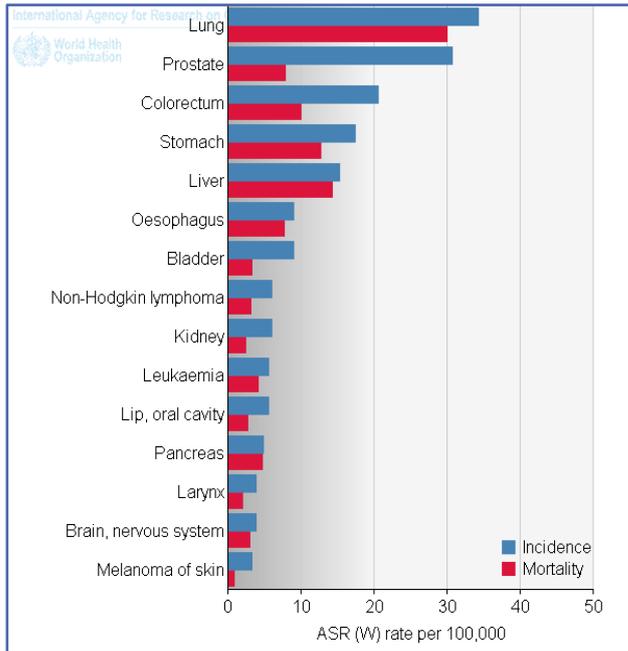


Figura nº 7: Tasas de incidencia y de mortalidad para los principales cánceres a nivel mundial, en hombres (GLOBOCAN 2012).

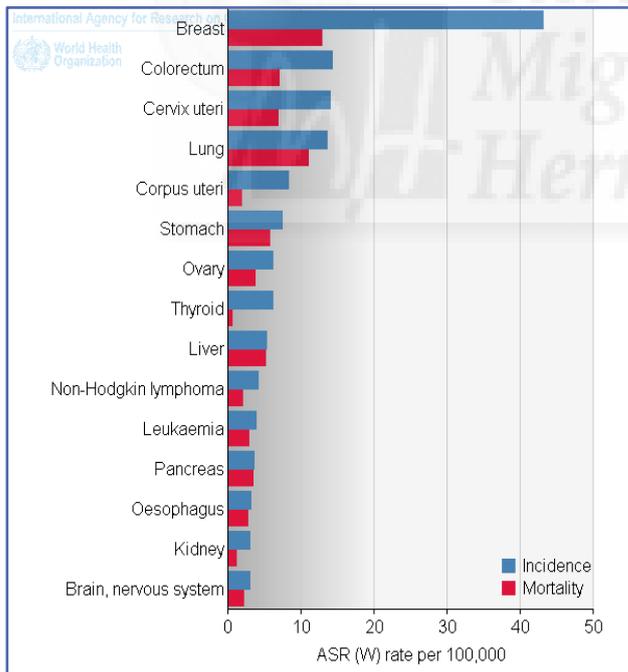


Figura nº 8: Tasas de incidencia y de mortalidad para los principales cánceres a nivel mundial, en mujeres (GLOBOCAN 2012).

Según los resultados del programa SEER (4), para el año 2016 se esperaban 53.070 nuevos casos de cáncer de páncreas, lo que supone un 3,1% del total de nuevos casos de cáncer, con una mortalidad estimada de 41.780, lo que supone un 7,0% del total de muertes por cáncer, con una supervivencia media de 7,7%, según los datos de los que se dispone hasta 2013.

En Europa, según los datos recopilados por el Observatorio Europeo del Cáncer (OEC), dependiente de la AIIC, con el programa EUCAN y EUREG (15) en el año 2012 se diagnosticaron un total de 78.654 nuevos casos de cáncer de páncreas (39.084 en hombres y 39.570 en mujeres) con unas tasas de mortalidad en conjunto de 77.958 (38.899 en hombres y 39.059 en mujeres).

Con la misma base de datos en España en el año 2012 se diagnosticaron en conjunto 6.367 nuevos casos de cáncer de páncreas (3.335 en hombres y 3.032 en mujeres), con una tasa de mortalidad en conjunto de 5.720 (3.003 en hombres y 2.717 en mujeres). En España, la estimación de nuevos casos para el 2015, según el estudio REDECAN (7), fue de 6.915 nuevos casos diagnosticados de cáncer de páncreas, 3.513 en hombres y 3.401 en mujeres.

La incidencia del cáncer de páncreas varía mucho entre diferentes regiones y poblaciones. Según los datos del 2012, (1,3) las tasas de incidencia para el cáncer de páncreas fueron más altas en América del Norte (7.4/100000) y Europa Occidental (7.3/100000) seguido de varias regiones de Europa y Australia. Las tasas más bajas por el contrario se observaron en África media, el Sur y Centro de Asia (3). Esto pone de manifiesto que más de la mitad de los nuevos casos de cáncer de páncreas se registraron en los países más desarrollados. Estas variaciones en las tasas de incidencia también se ponen de manifiesto cuando se realiza el estudio por sexo.

La tasa de incidencia en los hombres fue de 4.9/100000 y entre las mujeres de 3.6/10000. La incidencia para los dos sexos se incrementa con la edad, siendo más alta en personas mayores de 70 años.

Las causas de estas variaciones en la incidencia en el cáncer de páncreas no se conocen con exactitud. Entre los factores que pueden contribuir son la exposición a factores de riesgo conocidos como causa de cáncer, factores medioambientales y estilos de vida.

También puede jugar un papel la capacidad para el diagnóstico y el cambio en el uso de diversas modalidades de diagnóstico (11) y por último hay que tener en cuenta la calidad de los estudios en los diferentes países.

Las tasas de mortalidad para el cáncer de páncreas a nivel mundial presentan los mismos patrones que los observados para la incidencia. Basado en los datos GLOBOCAN 2012 (1,3) para ambos sexos, la tasa de mortalidad fue más elevada en América del Norte (6.9/100000), Europa Occidental (6.8/100000), seguido de varias regiones de Europa y Australia. Las tasas de mortalidad más bajas se registraron en África media y Sur-Centro de Asia. Más de un tercio de todas las muertes por cáncer de páncreas se registraron en Europa, y más de la mitad de las muertes por cáncer de páncreas se registraron en los países más desarrollados.

Al igual que con la incidencia, la tasa de mortalidad para ambos sexos también se incrementa con la edad.

Las tendencias en las tasas de mortalidad en el cáncer de páncreas, según los datos de la OMS desde 1955-2012, son muy variables en todo el mundo.

Para los hombres en los países de Occidente, la tasa de mortalidad ha mostrado una tendencia a la estabilización desde la década de los años 90, después de un incremento entre 1955 y finales de los 80. En Europa Oriental y meridional las tasas de mortalidad han aumentado de forma continua durante el periodo observado. Para las mujeres en los países más desarrollados (Reino Unido, Finlandia, América, Japón, Australia) las tasas tendieron a aumentar hasta principios de los años 90, y después han seguido una tendencia hacia la estabilización. En Europa Oriental y meridional, las tasas de mortalidad han aumentado a partir de los años 70 en adelante (11,13,14). Según los datos obtenidos de la IARC, en el periodo comprendido entre 1992-2002 (14), las tasas de mortalidad en el mundo occidental disminuyeron en la última década, sin embargo se ha registrado un aumento progresivo en el sur de Europa y Noreste de Asia.

Las razones que explicaran este cambio en las tendencias de mortalidad por cáncer de páncreas pueden ser varias, entre las que podemos citar, la calidad de los registros internacionales de donde se obtienen los datos, la consolidación del uso de las modalidades de diagnóstico y la exposición y la prevalencia a los posibles factores de riesgo (14).

El tiempo medio de supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas es muy corto, con una supervivencia a los 5 años inferior al 10%. Esto se debe en parte a la ausencia de tratamientos efectivos y a la dificultad que se tiene para diagnosticar la enfermedad en un estadio temprano (13).

En los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de este cáncer y para el año 2030 se espera un incremento en la incidencia de este tumor mayor al 50% y se convertirá en la 2ª causa de muerte, superando al cáncer de próstata, mama y colon (11).

3. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL PÁNCREAS

El páncreas es un órgano secretor impar localizado en la parte superior izquierda del retro-peritoneo. Tiene su origen en dos yemas separadas, la yema ventral que aparece como una parte del desarrollo del conducto hepático y la yema dorsal, más grande que depende de la pared duodenal. Durante el desarrollo estas dos yemas rotan y se fusionan, dando lugar al páncreas.

En la siguiente figura observamos el desarrollo del páncreas y su formación a partir de dos yemas diferentes.

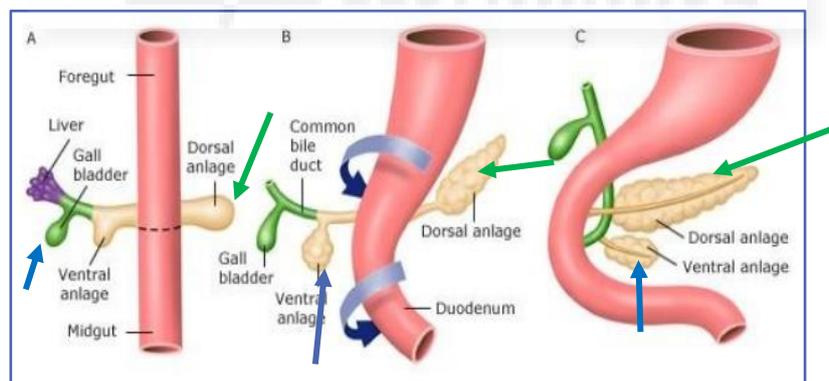


Figura nº 9: Representación esquemática del desarrollo del páncreas. Con la flecha de color azul se identifica la yema ventral y con la flecha de color verde la yema dorsal. Imagen obtenida de la página web “se dice médico” (sedicemedico.blogspot.com.es).

De la yema ventral se origina la parte posterior e inferior de la cabeza y el proceso uncinado del páncreas. De la yema dorsal se forma el resto de la glándula, que comprende la parte anterior de la cabeza, el cuerpo y la cola.

En la edad adulta mide aproximadamente unos 15 cm de longitud y tiene un peso que varía entre 60 y 140gr. Está compuesto por cuatro regiones anatómicas que no son fácilmente separables, la cabeza que incluye el proceso uncinado, el cuello, el cuerpo y la cola.

Desde el punto de vista histológico (16) el páncreas presenta dos componentes, las glándulas exocrinas y las glándulas endocrinas. La porción exocrina constituye el 80-85% del órgano y está formada por numerosos acinos que drenan en el sistema de ductos pancreáticos. Las células acinares son grandes, de forma piramidal y núcleo polarizado. El sistema de conductos está revestido por células columnares productoras de moco. El conducto principal del páncreas es el conducto del Wirsung y en él drenan aproximadamente unos 50 conductos secundarios de menor tamaño.

En la siguiente imagen de un corte histológico del páncreas, podemos observar los elementos que constituyen el páncreas exocrino y endocrino.

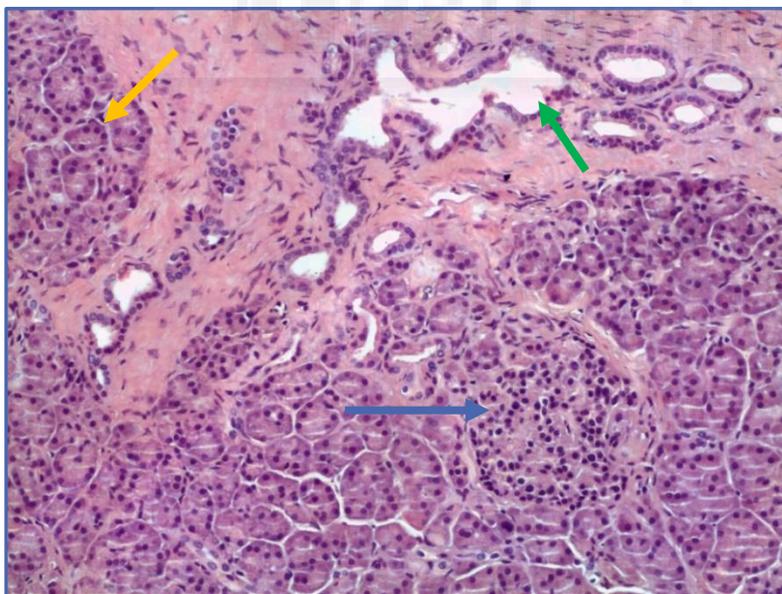


Figura nº 10: Imagen histológica del páncreas. Flecha azul: islotes de células de Langerhans. Flecha Verde: Ductos. Flecha Naranja: Acinos.

El páncreas endocrino está constituido por los islotes de células de Langerhans y constituye entre el 1-2% del páncreas adulto. La mayoría de los islotes de Langerhans miden de 100 a 200 micras de diámetro y están constituidos por cuatro tipos de células principales (beta, alfa, gamma y PP (polipéptido pancreático)).

Las células “beta” segregan insulina y constituyen aproximadamente los dos tercios de la población de los islotes. Las células “alfa” segregan glucagón. Las células “delta” segregan somatostatina, y están en un número muy reducido en el islote. Las células “PP” segregan polipéptido pancreático y son escasas.

Además de en los islotes de Langerhans, podemos encontrar células neuroendocrinas en conexión con el sistema ductal y en los acinos. La mayoría de estas células son células de Kultchitsky (secretoras de serotonina y PP).

Las relaciones anatómicas del páncreas consisten en la proximidad inmediata con el duodeno, la ampolla de Vater, la arteria mesentérica superior (AMS), la vena porta (VP), el bazo y sus estructuras vasculares, el estómago, colon transverso y lóbulo hepático izquierdo.

En la siguiente figura podemos observar las principales relaciones anatómicas del páncreas con las estructuras adyacentes.

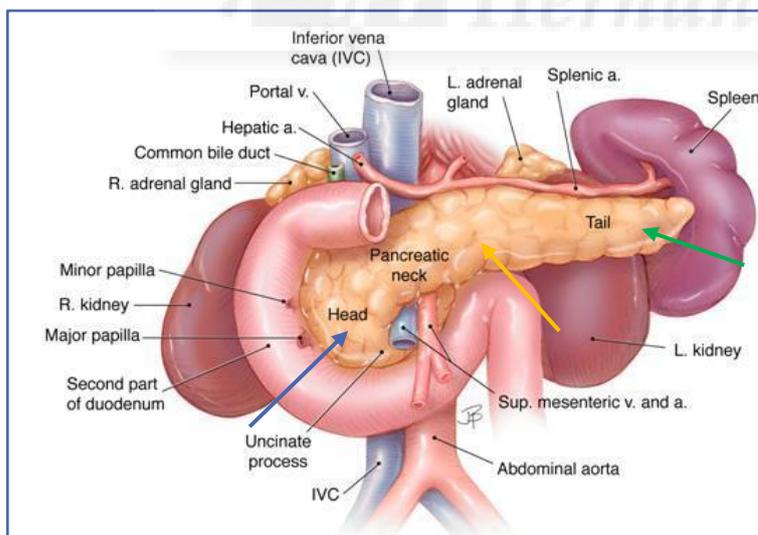


Figura nº 11: Relaciones anatómicas del páncreas con las estructuras adyacentes. Con la flecha azul se referencia la cabeza pancreática, con la flecha naranja el cuerpo pancreático y con la flecha verde la cola pancreática. Imagen obtenida de la página web “se dice médico” (sedicemedico.blogspot.com.es).

Debido a la gran reserva funcional de sus componentes, tanto exocrinos como endocrinos y a su localización en retro-peritoneo, las enfermedades que alteran su función solo producen síntomas o signos cuando se encuentran ya en estadios avanzados. Además debido a la proximidad del páncreas con varios órganos y otras estructuras anatómicas, los tumores de esta localización pueden ser difíciles de distinguir con algunas de las pruebas de imagen.

4. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS TUMORES PANCREÁTICOS

Los tumores del páncreas pueden derivar del componente exocrino, endocrino o del estroma pancreático. El 95% de los tumores del páncreas tienen su origen en el páncreas exocrino y pueden derivar del componente epitelial acinar o ductal y del estroma. La gran mayoría de los tumores del páncreas exocrino son malignos. El tipo histológico más frecuente dentro de los tumores exocrinos es el adenocarcinoma de estirpe ductal con todas sus variantes (85-90%). Los tumores endocrinos del páncreas son los segundos en frecuencia y representan menos del 5% (11).

Los tumores del páncreas también se han clasificado atendiendo a su patrón de crecimiento como tumores de tipo sólido y tumores de tipo quístico.

La mayoría de los tumores sólidos tienen un pronóstico malo, siendo el más frecuente el adenocarcinoma ductal. Otros tumores de tipo sólido incluyen el carcinoma de células acinares, pancreatoblastoma y tumores endocrinos. Estos son mucho menos frecuentes y equivalen aproximadamente a un 4%.

En contraste con este grupo mayoritario de neoplasias sólidas, existe un grupo de lesiones de tipo quístico (17), que se caracterizan por presentar un mejor pronóstico, no solo en sus formas benignas, sino también en las formas "bordeline" y malignas (18,19). Las neoplasias quísticas representan alrededor de un 10% de las lesiones quísticas del páncreas. Las más frecuentes son el cistoadenoma seroso, la neoplasia mucinosa papilar intraductal y la neoplasia quística mucinosa (18).

Dentro de los tumores quísticos los más frecuentes y los que tienen mayor relevancia por su potencial de malignidad son los tumores mucinosos (Neoplasia Mucínica Papilar Intraductal y la Neoplasia Quística Mucínica). El resto de las lesiones quísticas no mucinosas presentan en general un patrón de benignidad (18,20)

Los tumores de estirpe no epitelial como sarcomas o linfomas primarios del páncreas son extremadamente raros. Dentro de los tumores del estroma primarios del páncreas (21,22) se han descrito tanto formas benignas como malignas. Los tumores benignos que con mayor frecuencia se describen en la literatura son el Schwannoma y el tumor fibroso solitario. Entre los tumores malignos, aunque se han descrito casos aislados de todas las estirpes, el más frecuentemente descrito es el leiomioma (23) y algunos casos de tumor del estroma gastrointestinal (24).

Los linfomas primarios pancreáticos también son extremadamente raros (25,26), suponen <0'5% de todos los tumores pancreáticos y la mayoría de los que están descritos en la literatura son de fenotipo B. Es importante el diagnóstico diferencial entre linfomas y carcinomas, por su gran diferencia tanto a nivel del pronóstico como de tratamiento, ya que los linfomas presentan un mejor pronóstico e incluso en estadios avanzados pueden presentar terapias con fines curativos.

La tabla de la página siguiente muestra la clasificación de los tumores pancreáticos en sólidos y quísticos, con sus frecuencias y pronósticos asociados.

TIPO	FRECUENCIA	PRONÓSTICO
Tumores Sólidos		
Adenocarcinoma ductal y variantes	90%	Malo
Carcinoma de células acinares	1%	Malo
Pancreatoblastoma	<1%	Malo
Tumores Endocrinos	2-3%	Intermedio
Tumores de Estirpe no epitelial	Raros	Indeterminado
Tumores Quísticos		
Neoplasia Mucínosa Papilar Intraductal	2%	Bueno
Neoplasia Quística mucinosa	1%	Bueno
Neoplasia Quística Serosa	1%	Bueno
Neoplasia Sólida Pseudopapilar	<1%	Bueno
Otros tumores quísticos	1%	Indeterminado
Tumors y Lesiones no Epiteliales	Raros	Indeterminado

Tabla nº 1: Clasificación de los tumores pancreáticos. Tabla obtenida de “Diagnostic Histopathology of tumors”. Fletcher. Third Edition.

5. TUMORES DEL PÁNCREAS EXOCRINO

5.1 Clasificación Histológica

La clasificación y la nomenclatura utilizados están basados en la clasificación de la OMS. Su fundamento está basado en el fenotipo celular de los tumores pancreáticos según deriven de una de las tres principales líneas celulares epiteliales que constituyen este órgano: la célula de los conductos pancreáticos, la célula de los acinos pancreáticos y la célula endocrina de los islotes de Langerhans (27,28).

La mayoría de los tumores del páncreas exocrino están incluidos dentro de la categoría de neoplasias con un fenotipo “ductal” y reciben el nombre de Adenocarcinoma Ductal, con todas sus variantes.

Clasificación Histológica de los tumores pancreáticos basada en la clasificación de la OMS

Tumores epiteliales

- Benignos
 - Cistadenoma seroso
 - Cistadenoma mucinoso
 - Adenoma mucinoso papilar intraductal
 - Teratoma maduro
- Bordeline (tumor de bajo potencial de malignidad)
 - Neoplasia mucinosa quística con displasia moderada
 - Neoplasia mucinosa papilar intraductal con displasia moderada
 - Neoplasia pseudopapilar sólida
- Malignos
 - Adenocarcinoma Ductal
 - + Carcinoma Mucinoso no quístico
 - + Carcinoma de células en anillo de sello
 - + Carcinoma adenoescamoso
 - + Carcinoma indiferenciado (anaplásico)
 - + Carcinoma indiferenciado con células gigantes de tipo osteoclasto
 - Carcinoma mixto ductal-endocrino
 - Cistoadenocarcinoma seroso
 - Cistoadenocarcinoma mucinoso
 - + no invasivo
 - + invasivo
 - Carcinoma de células acinares
 - + cistoadenocarcinoma de células acinares
 - + carcinoma mixto acinar-endocrino
 - Pancreatoblastoma
 - Carcinoma pseudopapilar sólido
 - Otros

Tumores no epiteliales

- Sarcomas
- Linfomas

Tumores secundarios

5.2 Características principales de los diferentes tipos histológicos

a) Adenocarcinoma Ductal (ACD)

El ACD es la neoplasia epitelial maligna más frecuente del páncreas, representa aproximadamente el 85-90% de todos los tumores pancreáticos.

Se caracteriza por estar localizado mayoritariamente a nivel de la cabeza pancreática, presentar un patrón de crecimiento con diferenciación ductal y un estroma característicamente desmoplásico (27-31). Suele debutar en la edad adulta a partir de la 6ª década de la vida y es ligeramente más frecuente en los hombres que en las mujeres.

Debido a que su localización más frecuente es la cabeza pancreática suele debutar con ictericia de tipo obstructivo, asociada a síndrome constitucional y dolor por la probable extensión extra-pancreática, sobre todo por la infiltración peri-neural. La mayoría se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad y no se consideran candidatos a tratamiento quirúrgico. La mayoría de las series de cáncer pancreático muestran una supervivencia a los 5 años inferior al 5%, con una media de supervivencia de 3 meses en los casos irresecables y de 15 meses en los pacientes con tratamiento quirúrgico (32).

Los subtipos del ACD son:

- Carcinoma adenoescamoso (3-4%)
- Carcinoma anaplásico (2-7%)
- Carcinoma indiferenciado con células gigantes tipo osteoclasto
- Carcinoma mucinoso no quístico (1-3%)
- Carcinoma de células en anillo de sello (raro)
- Carcinoma mixto, asociado a componente endocrino
- Otros (muy raros).

La imagen histológica de la página siguiente muestra el patrón de crecimiento con diferenciación ductal del ACD.

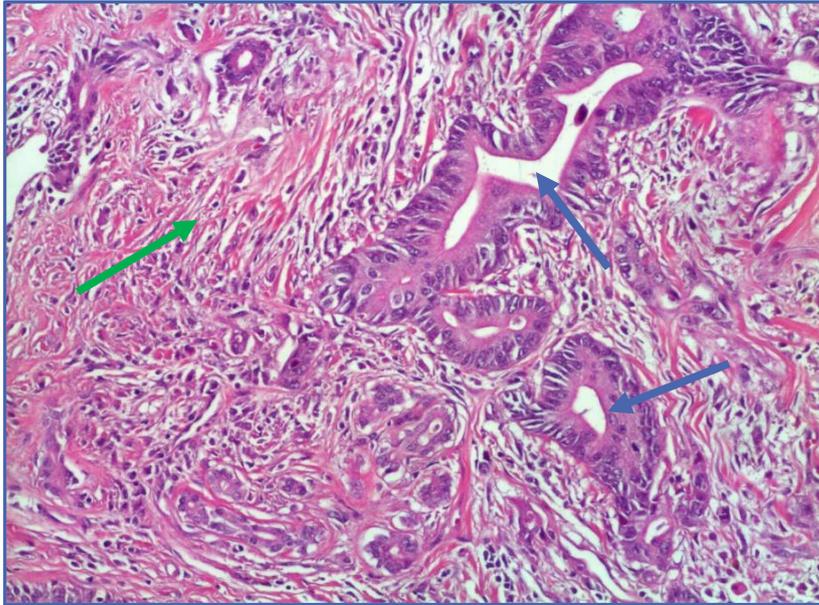


Figura n° 12: Imagen de la histología de un ACD de páncreas. Flecha azul: estructuras ductales neoplásicas. Flecha verde: estroma desmoplásico.

Frecuentemente asociados al ACD, podemos ver en los conductos de mediano tamaño del tejido peri-tumoral, una sustitución del epitelio ductal normal por células columnares altas secretoras de moco frecuentemente asociadas a formaciones papilares. Estas lesiones no son específicamente tumorales, pero debido a la asociación y a la presencia de alteraciones genéticas que comparten con el ACD, se las considera lesiones precursoras y reciben el nombre de "*Neoplasia Intraepitelial Pancreática*" (NIPan) y se gradúan del 1 al 3, atendiendo al grado de atipia citológica y complejidad arquitectural. El grado 1, que incluye también a la metaplasia escamosa, muy raras veces se asocia a un adenocarcinoma, pero el grado 3, por el grado de atipia citológica y la complejidad arquitectural, se considera ya un "*adenocarcinoma in situ*".

La figura de la página siguiente representa de forma esquemática los cambios citológicos y arquitecturales de la NIPan.

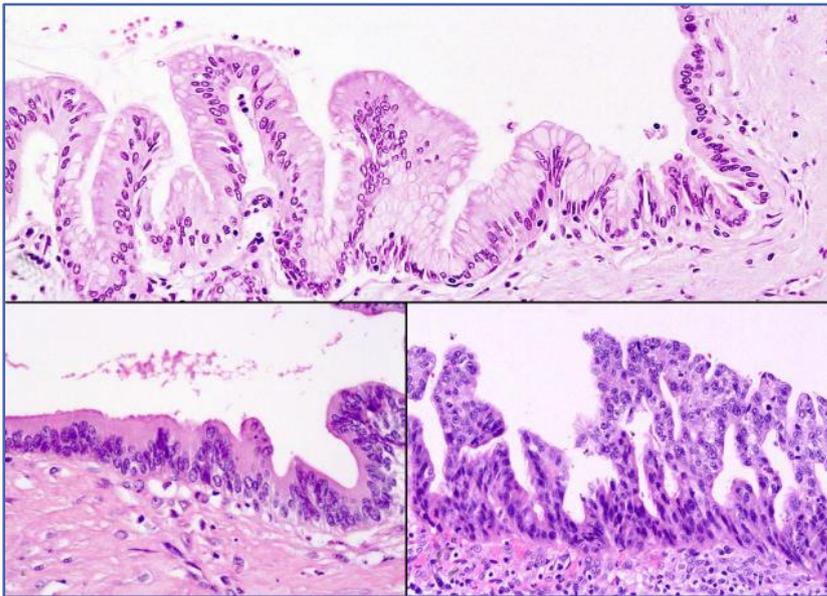


Figura n° 13: Imagen histológica microscópica que representa el grado de atipia citológica y complejidad arquitectural de la NMPId. Imagen obtenida del artículo “Pathological features and diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas” de Víctor M Castellano-Megías y col.

b) Neoplasia Quística Serosa (NQS)

Los tumores pancreáticos quísticos serosos son neoplasias epiteliales constituidas por células de tipo ductal ricas en glucógeno que producen un fluido acuoso similar al suero (33). La mayoría son benignas (cistoadenoma seroso) y solo en raros casos pueden mostrar características de malignidad (cistoadenocarcinoma seroso) (34).

Se clasifican en:

- Adenoma micro-quístico seroso, que es la variante más frecuente (60%)
- Adenoma Oligo-quístico
- Neoplasia quística serosa asociada al síndrome de Von Hippel Lindau (VHL)

Representan el 1-2% de los tumores del páncreas exocrino, son más frecuentes en mujeres con una media de edad de 66años y suelen localizarse mayoritariamente en la cola y cuerpo pancreático.

Poco se conoce sobre sus causas, al ser más frecuente en mujeres se piensa que podrían estar relacionados con las hormonas sexuales o que la genética juegue un papel importante en su etiopatogenia (27-31).

La siguiente imagen muestra un corte histológico de una neoplasia quística serosa de páncreas.

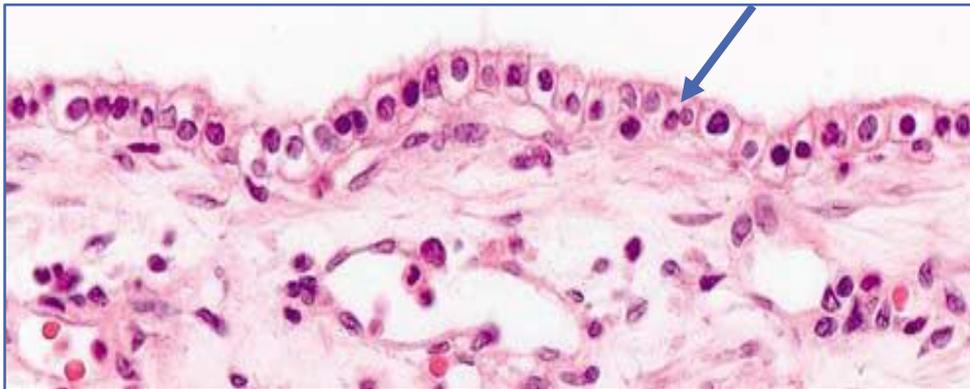


Figura n° 14: Imagen histológica microscópica de la neoplasia quística serosa del páncreas. Con la flecha se observa el epitelio cúbico simple que reviste la cavidad quística. Imagen obtenida del artículo "Cystic lesions of the páncreas" de N Volkan Adsay y col.

c) Neoplasia Quística Mucinososa (NQM)

Es una neoplasia quística epitelial que ocurre casi exclusivamente en mujeres, que no presenta comunicación con el sistema ductal pancreático, y está constituida por células columnares productoras de moco, en un estroma característico de "*tipo ovárico*" (35,36).

En la imagen de la página siguiente podemos observar el epitelio columnar mucosecretor característico de estas neoplasias.

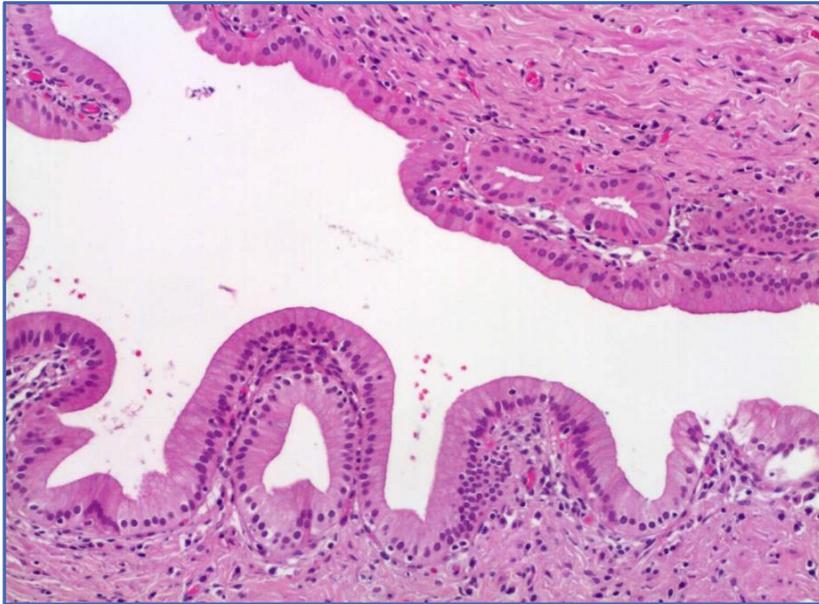


Figura nº 15: Imagen histológica microscópica de un Cistoadenoma mucinoso.

Atendiendo al grado de atipia citológica epitelial y complejidad arquitectural se pueden clasificar en adenoma (displasia de bajo grado), tumores de tipo “borderline” (displasia moderada) y carcinoma (displasia de alto grado), que puede dividirse a su vez en carcinoma invasivo – carcinoma no invasivo.

Suele representar entre un 2-5% de los tumores pancreáticos exocrinos y son más frecuentes a nivel de la cola-cuerpo del páncreas. La clínica viene determinada por el tamaño del tumor. Las lesiones de menor tamaño suelen ser un hallazgo incidental y las de mayor tamaño suelen provocar una sintomatología asociada al efecto masa. Un aumento en sangre periférica de CEA (Antígeno Carcinoembrionario) y de CA19.9 (Antígeno Carbohidratado 19.9), con disminución de los niveles de amilasa son sugestivos de una NQM (27-31). Son tumores con un excelente pronóstico, sobre todo en los casos en los que la exéresis quirúrgica ha sido completa (37). El pronóstico del carcinoma mucinoso quístico invasivo depende de la extensión del componente invasivo en el momento del diagnóstico.

d) Neoplasia Mucínosa Papilar Intraductal (NMPIId)

La NMPIId se trata de un tumor epitelial productor de moco, que es visible en el estudio macroscópico, crece dentro de un conducto pancreático y la mayoría de las veces tiene una arquitectura papilar (39).

Desde el punto de vista histológico el revestimiento epitelial puede ser de diferentes tipos, gástrico, intestinal, pancreático-biliar y oncocítico. aunque se observa un alto porcentaje de tumores inclasificables ya que presentan más de un tipo de epitelio (40). Representa entre 1-3% de los tumores pancreáticos exocrinos, aunque se cree que su incidencia no se conoce con exactitud debido a los problemas que ha habido en su clasificación a lo largo de la historia (27-31). Es un tumor más frecuente en varones con una edad media de aparición entre la 6ª y la 7ª década de la vida. La mayoría están localizados en la cabeza pancreática en relación con el conducto pancreático principal o unas de sus ramas principales.

Igual que la NQM, la NMPIId se clasifica atendiendo al grado de atipia citológica epitelial y complejidad arquitectural en NMPIId benigna (displasia de bajo grado), NMPI “bordeline” (displasia moderada) y Carcinoma in situ (displasia severa).

En la siguiente imagen podemos observar el patrón de crecimiento papilar a nivel intraductal.

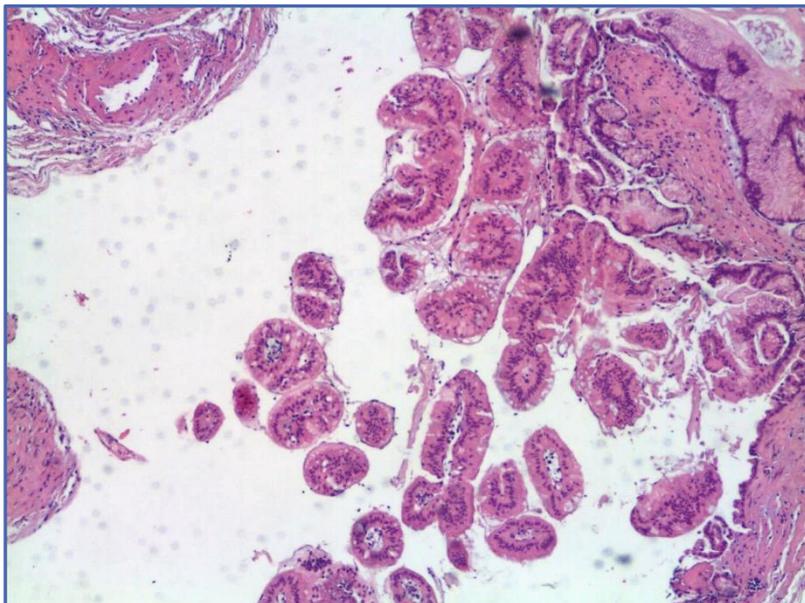


Figura nº 16: Imagen histológica microscópica de NMPIID.

El pronóstico viene determinado por la presencia de un componente invasivo y en su extensión en el momento del diagnóstico. Cuando se consigue una resección quirúrgica completa, la NMPId presenta un buen pronóstico y se considera que el paciente está curado, incluso en los casos que presenta una displasia severa. Así el pronóstico es excelente para las formas benignas y “bordeline”, con una supervivencia a los 5 años del 100%. En las formas con componente invasivo (generalmente adenocarcinoma ductal) el pronóstico viene determinado por la extensión y estadio del adenocarcinoma en el momento del diagnóstico (41).

e) Carcinoma de Células Acinares (CCA)

El CCA, es una neoplasia epitelial maligna compuesta por células acinares relativamente uniformes que adoptan un patrón de crecimiento sólido-acinar y producen enzimas pancreáticas (27-31). Representa entre el 1-2% de los tumores del páncreas exocrino, suele afectar a personas adultas y es más frecuente en los hombres. No se conoce su etiología. Su localización más frecuente es a nivel de la cabeza pancreática (42). La clínica es de tipo inespecífico con sintomatología derivada del efecto masa, ya que son tumores de gran tamaño con un diámetro máximo de alrededor de 11cm (43). Solo en un 10-15% de los casos se ha descrito un síndrome asociado a la hiper-secreción de lipasas con poli-artralgias y necrosis grasa subcutánea (44).

En la imagen de la página siguiente podemos observar el patrón de crecimiento típico acinar de CCA.

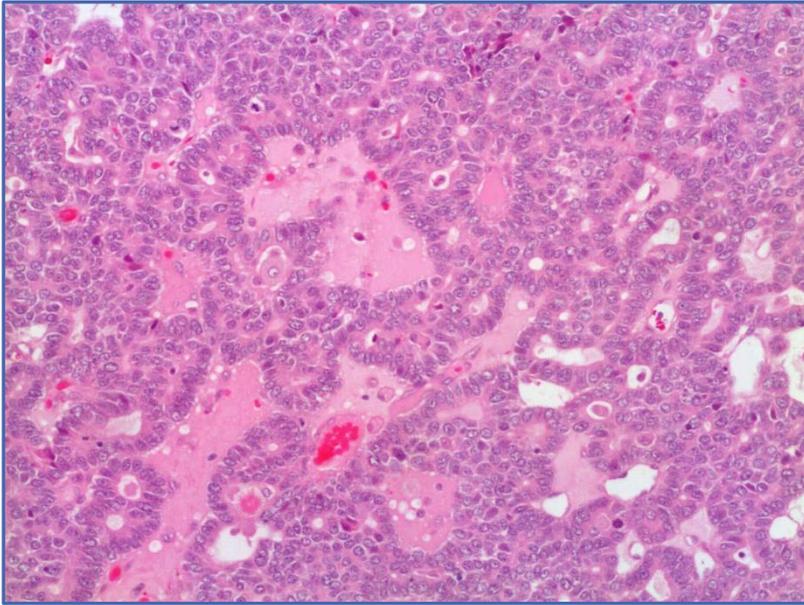


Figura n° 17: Imagen histológica microscópica de un CCA.

Igual que el ACD son tumores agresivos con una media de supervivencia de 18 meses, y una supervivencia media a los 5 años <10%, en estadios avanzados y de un 25% en pacientes que han sido tratados quirúrgicamente. El factor pronóstico más importante es el estadio tumoral, aunque también se ha observado una supervivencia más corta en los pacientes con un aumento en la secreción de lipasa. Esto puede ser debido a que la hipersecreción de esta enzima pancreática suele asociarse a la presencia de metástasis hepáticas.

f) Neoplasia Sólida Pseudopapilar (NSSP)

La NSSP es una neoplasia normalmente benigna, que suele afectar a mujeres jóvenes, con una media de edad de 26 años. Está constituida por una población de células epiteliales monomorfas que adoptan un patrón de crecimiento sólido y pseudo-papilar con espacios quísticos hemorrágicos (27-31). Es una neoplasia poco frecuente, representa un 1-2% de los tumores exocrinos pancreáticos (45) y es de etiología desconocida. Puede aparecer en cualquier localización del páncreas. La clínica es inespecífica y suele diagnosticarse como un hallazgo incidental en una prueba de imagen (46).

Aunque no hay criterios de malignidad establecidos, la presencia de invasión perineural, invasión vascular y de tejidos peri-pancreáticos, junto con los criterios que

describe Nishihara y col, como son la invasión venosa, atipia nuclear, aumento del número de mitosis y el predominio de células necrobióticas, suele asociarse a un comportamiento más agresivo, y en estos casos se debería hablar de carcinoma sólido pseudopapilar.

En la siguiente imagen observamos un corte histológico de una NSSP del páncreas.

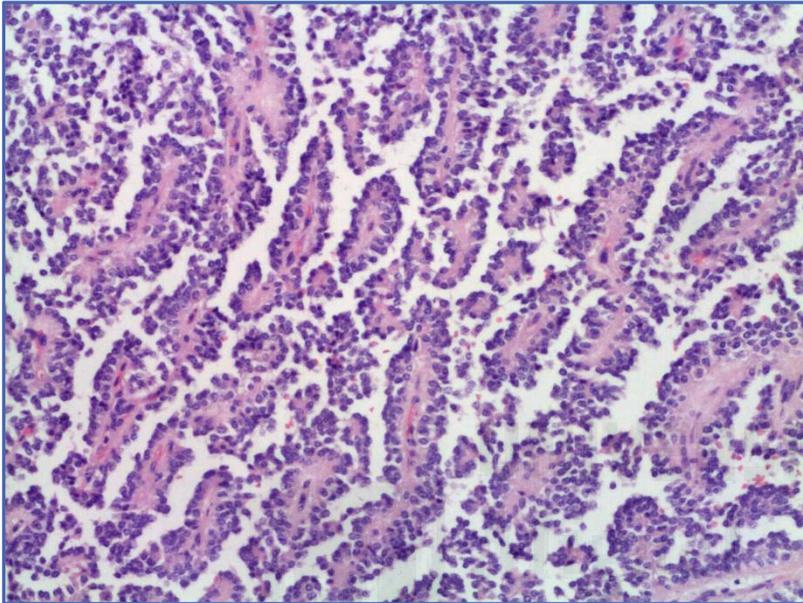


Figura nº 18: Imagen histológica microscópica de una NSSP, con formación de papilas con tallos de tejido conectivo. Con la flecha negra se muestra algunas de las papilas de la imagen.

El pronóstico es bueno, la mayoría son tumores benignos, y el 95% se considera que están curados con la exéresis quirúrgica.

g) Pancreatoblastoma

Es un tumor epitelial maligno raro, de etiología desconocida, que ocurre principalmente en la infancia, sobre todo en los primeros 10 años de vida y es más frecuente en niños (27-31). Solo se han descrito casos aislados en la literatura en la edad adulta (48). El primer caso de pancreatoblastoma en la edad adulta fue descrito por Palossari et al (47). Suele tratarse de una masa de gran tamaño, bien delimitada, que histológicamente se caracteriza por ser un tumor altamente celular con diferenciación acinar y presencia de corpúsculos escamosos (49).

A pesar de ser un tumor maligno en la edad pediátrica suele presentar un buen pronóstico después de la cirugía.

En la siguiente imagen podemos observar un corte histológico de un pancreatoblastoma.

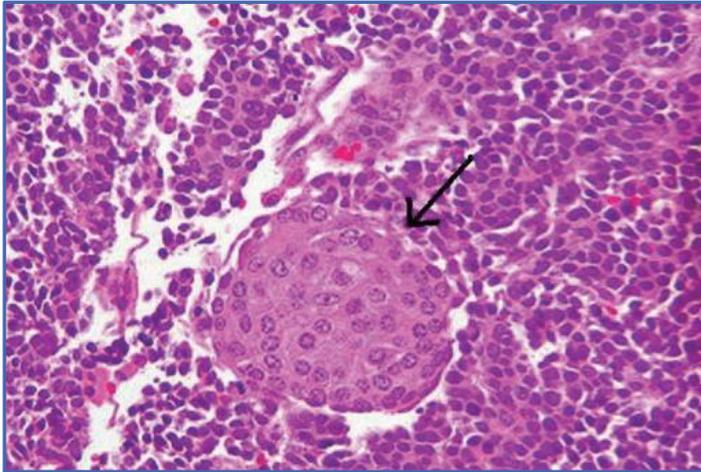


Figura nº 19: Imagen histológica microscópica del pancreatoblastoma. Con la flecha negra se marca el corpúsculo escamoso. Imagen obtenida del artículo “Clinicopathological review of pancreatoblastoma in adults” de Ayodeji Oluwarotimi Omiyale.

5.3 Causas y Factores de Riesgo del cáncer de páncreas

Las tasas de incidencia del cáncer de páncreas varían entre diferentes regiones y poblaciones (11), por lo que se piensa que en su etiopatogenia intervienen factores genéticos, ambientales y estilos de vida. Pero la verdadera causa del cáncer de páncreas no se conoce con exactitud.

Diferentes estudios epidemiológicos han contribuido a la identificación de factores de riesgo para el CP (50,51). Se ha sugerido una asociación con la edad, varias condiciones médicas, factores de riesgo relacionados con estilos de vida, factores relacionados con el medio ambiente y condiciones genéticas (52). Solo el 10-15% del CP es atribuible a factores genéticos. De todos los factores de riesgo que se han identificado en la literatura los dos que presentan una mayor asociación son la edad y el tabaco. Así se reconoce que el riesgo de cáncer de páncreas aumenta de forma exponencial con la edad, siendo más fuerte a partir de los 50 años. Es infrecuente el diagnóstico de un cáncer de páncreas antes de los 40 años

5.3.1 Factores de Riesgo no hereditarios

a) La pancreatitis crónica no hereditaria es un factor de riesgo para el CP. El riesgo es significativamente elevado en los pacientes con historia de pancreatitis crónica, independientemente del sexo, población y tipo de pancreatitis, según los datos aportados por el grupo de Estudio Internacional de Pancreatitis en 1993 (53). La relación causal entre la pancreatitis crónica y el CP, se basa sobre todo en pancreatitis de larga evolución.

b) La Diabetes Mellitus (DM), el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina como factores de riesgo en el cáncer de páncreas.

Numerosos estudios epidemiológicos describen asociación entre la Diabetes Mellitus y el CP, sobre todo para diabetes de larga evolución (54,55).

También se ha sugerido por parte de algunos estudios que la diabetes puede ser una consecuencia y no una causa del cáncer de páncreas (56,57). Por otro lado, otros datos apoyan que la alteración en el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina son factores de riesgo más que el resultado de un cáncer subclínico (58). El mecanismo que está detrás de esta asociación no está claro a día de hoy. Algunos estudios sugieren que el aumento del riesgo de cáncer pancreático en los pacientes con enfermedades metabólicas como la diabetes y otros estados de resistencia a la insulina, así como la obesidad, podrían estar sujetos a una disminución de los niveles de “adiponectina” en sangre (una hormona derivada del tejido adiposo que tiene propiedades sensibilizantes a la insulina y anti-inflamatorias) (59).

c) Varios factores de riesgo medioambientales y estilos de vida han sido implicados con el riesgo de desarrollar CP, entre ellos el tabaco, alcohol y la dieta con aumento de la ingesta de calorías (51,60), son los más revisados en la literatura.

- ✚ El tabaco es el factor de riesgo medioambiental con mayor fuerza de asociación con el cáncer de páncreas (61). En 1985, la Agencia Internacional para la investigación del Cáncer declaró que *"fumar cigarrillos es una causa importante de Cáncer de Páncreas"* (62). El riesgo se incrementa con la cantidad de cigarrillos consumidos y la duración del tabaquismo, y se mantiene hasta 10 o 15 años después de abandonar el tabaco (63,64).

- ✚ Dieta, índice de masa corporal y actividad física.
Varios estudios han sugerido la asociación entre el aumento del índice de masa corporal y la ausencia de actividad física, con el riesgo de desarrollar CP. Los resultados de un estudio de meta-análisis llevado a cabo por Aune D y col, ha confirmado que el aumento del índice de masa corporal (IMC) y de la obesidad abdominal aumentan el riesgo de desarrollar CP (65,66). Sin embargo los estudios que revisan la relación entre la dieta y el CP no son concluyentes. En algunos estudios se asocia una dieta occidental hiper-calórica, con aumento del consumo de carne roja, comida preparada y ahumada, con el riesgo de CP (67), pero en otros estudios no se ha podido demostrar que la asociación sea estadísticamente significativa (68). Lo mismo ocurre con la dieta saludable y el ejercicio físico como factores protectores frente al CP (69).

- ✚ Alcohol: El papel específico que juega el alcohol en la carcinogénesis del CP no está claro y está enmascarado por el alto porcentaje de fumadores entre los consumidores de alcohol y por los hallazgos que muestran que el fumar acelera la pancreatitis crónica de causa alcohólica (72). Estos resultados apuntan a un posible papel de interacción entre el alcohol y el tabaco, en la carcinogénesis del cáncer de páncreas para los grandes consumidores, aunque sí que se ha observado una relación causal para los grandes consumidores de alcohol en algunos estudios (70,71).

- ✚ Otros factores de riesgo que se describen en la literatura de forma más aislada son la infección por *Helicobacter Pylori*, la colecistectomía previa, eventos tromboembólicos y la infección por VHB (virus de la hepatitis B) – VHC (virus de la hepatitis C).

- ✚ Factores con efecto protector: Hay factores que tienen el efecto contrario, es decir efecto protector frente al CP, como el uso de diferentes fármacos (73) como la metformina (75) y la aspirina a bajas dosis (74). El ejercicio físico y la dieta saludable baja en calorías. Pero las conclusiones no son significativas (69).

5.3.2 Factores de Riesgo de carácter hereditario

Solo entre un 10-15% de los cánceres de páncreas presentan una base hereditaria (76,77).

Se conocen dos grandes categorías de riesgo hereditario en cáncer de páncreas:

- Síndromes de predisposición genética asociados con CP.
- Cáncer Pancreático Familiar, que se define como una familia con un par de parientes afectados de primer grado, que no cumplen los criterios de un síndrome de predisposición genética conocido, asociado a CP.

a) Síndromes de predisposición genética asociados a Cáncer de Páncreas:

- ✚ Pancreatitis hereditaria: La pancreatitis hereditaria presenta una herencia autosómica dominante, que en la mayoría de los casos está asociada con mutaciones en el gen PRSS1 (gen de la serina proteasa 1) localizado en el cromosoma 7q35. La mayoría de los pacientes afectados desarrollan una pancreatitis crónica antes de los 20 años de edad. Los pacientes con esta mutación presentan un 40% más de riesgo de padecer un CP a lo largo de su vida. El riesgo parece ser más alto en fumadores, diabéticos y aquellos con un patrón de herencia paterno (78).
- ✚ El Síndrome de Melanoma múltiple atípico familiar "FAMMM", con mutaciones en el gen supresor tumoral p16, localizado en el cromosoma 9p. Estos pacientes presentan un 10% más de riesgo de desarrollar un CP.
- ✚ Mutaciones en el gen BRCA2, localizado en el cromosoma 13q, se detecta en el 7% de los pacientes con CP.
- ✚ El síndrome de Peutz-Jeghers (PJ). Recientemente se ha descrito una mutación bi-alélica del gen LKB1/STK11 en los pacientes con CP y Síndrome de PJ. (79)
- ✚ El cáncer de colon familiar no asociado a poliposis. Presenta mutaciones en los genes reparadores de ADN, MLH1 en el cromosoma 3p y MSH2 en el cromosoma 2p que están inactivados en un 4% de los CP. Se asocian con el síndrome familiar de Lynch. El CP con la inactivación de estos genes reparadores suelen presentar una imagen histológica particular llamada Carcinoma de páncreas con morfología "medular"(80).

Una historia de cáncer familiar y personal detallada, que incluya el tipo de cáncer, la edad al diagnóstico y los antecedentes familiares, nos puede ayudar a identificar personas con predisposición hereditaria a desarrollar cáncer. Si la historia sugiere la posibilidad de un síndrome de predisposición genética asociado a CP, el paciente debería ser remitido a la unidad de consejo genético, para su estudio adecuado

b) Cáncer Pancreático Familiar

Se define como una familia con un par de parientes afectados de primer grado, que no cumplen los criterios de un síndrome de predisposición genética conocido asociado a cáncer de páncreas. Hasta el día de hoy no se ha encontrado un defecto genético hereditario responsable del Cáncer Pancreático Familiar.

El análisis prospectivo de datos de un gran registro familiar de CP llevó a estimaciones cuantitativas del riesgo de CP en parientes de riesgo (81,82). En este estudio, el riesgo de CP para un miembro de una familia con historia de cáncer pancreático fue nueve veces mayor que para el cáncer pancreático esporádico. Los individuos con un pariente afectado de primer grado tuvieron un riesgo 18 veces mayor, y el riesgo aumentó con el número total de parientes sanguíneos afectados (81).

c) Otros factores hereditarios

El grupo sanguíneo ABO es una característica hereditaria que se ha relacionado con el riesgo de desarrollar diferentes cánceres gastrointestinales, incluyendo el cáncer de páncreas. Las personas que presentan un grupo sanguíneo no O (grupo A, B, AB) son significativamente más propensos a desarrollar un cáncer de páncreas (83) según un estudio de cohortes prospectivo. Se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y para identificar los mecanismos por los que el grupo sanguíneo ABO influye en el riesgo de cáncer pancreático (84).

5.3.3 Bases Genéticas del Cáncer de Páncreas

Las alteraciones genéticas que se asocian al ACD de Páncreas las podemos agrupar en 5 grandes grupos:

- Inactivación de genes supresores tumorales
- Activación mutacional de oncogenes
- Inactivación de genes reparadores del genoma
- Mutaciones raras o infrecuentes
- variantes genéticas responsables de la susceptibilidad del Cáncer de Páncreas

a) Activación mutacional de Oncogenes:

El oncogen que más frecuentemente se ve activado en el CP es el gen KRAS, en el cromosoma 12p, que se activa a través de mutaciones puntuales en el 90% de los ACD de páncreas (76). Este oncogén puede identificarse en lesiones neoplásicas tempranas de los conductos pancreáticos, pero también se detecta frecuentemente en el epitelio normal y en los pacientes con pancreatitis crónica (77). La ratio de mutación se incrementa con la progresión de la enfermedad y casi todos los ACD presentan la mutación K- RAS (85).

Otros oncogenes que también se han visto relacionados con el ACD son la sobre-expresión del gen HER2-neu en el cromosoma 17q y la amplificación del gen AKT2 en el cromosoma 19q, en un 70% y entre 10-20% de los carcinomas respectivamente (77). En el tejido pancreático normal y en pacientes con pancreatitis crónica la expresión de HER-2 se mantiene normal, mientras que en pacientes con cáncer de páncreas la sobre-expresión de HER-2 la podemos encontrar incluso en lesiones ductales tempranas (77).

La expresión de EGFR puede detectarse en un 50% del cáncer de páncreas y parece jugar un papel importante en las metástasis, especialmente en las metástasis hepáticas y más frecuentemente en hombres que en mujeres (77).

b) Inactivación de genes supresores tumorales:

Los genes supresores de tumores que con mayor frecuencia se encuentran inactivados en el cáncer de páncreas son el gen p16/CDKN2A, TP53 y SMAD4 (86).

El gen supresor tumoral p16 en el cromosoma 9p, está inactivado en el 40% de los carcinomas de páncreas, el gen supresor tumoral Tp53 en el cromosoma 17p está inactivado en aproximadamente en el 75% de los carcinomas pancreáticos y el gen DPC4/SMAD4 en el cromosoma 18q está inactivado en el 55% de los casos. La inactivación de DPC4 es relativamente específica del carcinoma de páncreas.

Se han descrito otros genes supresores de tumores de forma esporádica como el gen MKK4, RB1, LKB1/STK11 (79). Mutaciones somáticas del gen supresor STK11 en el cromosoma 19p han sido observadas en un 4% de los tumores pancreáticos, sobre todo aquellos que se asocian a la NMPId.

5.4 Diagnóstico de los Tumores Pancreáticos Exocrinos

5.4.1 Datos Clínicos, Signos y Síntomas

Debido a su localización en retro-peritoneo y la sintomatología tan inespecífica que presentan, la mayoría de los tumores pancreáticos se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad. Los tumores que se localizan a nivel de la cola y el cuerpo se diagnostican en fases más avanzadas de la enfermedad que los que están localizados a nivel de la cabeza del páncreas, ya que estos últimos producen sintomatología derivada de la obstrucción del conducto biliar común o conducto pancreático (87,88,89).

La sintomatología que más frecuentemente acompaña al cáncer pancreático es la ictericia de causa obstructiva, la pérdida de peso, el dolor abdominal y la diabetes de reciente aparición. Otra sintomatología que puede estar asociada, pero es más inespecífica, es la tromboflebitis superficial, que refleja el estado de hipercoagulabilidad del CP, suele asociarse a estadios avanzados y es más frecuente en tumores localizados en la cola y cuerpo del páncreas. También se pueden observar manifestaciones cutáneas como penfigoide y necrosis grasa, esta última sobre todo en asociación con el carcinoma de células acinares (43).

No se puede realizar el diagnóstico de cáncer pancreático solo basado en la sintomatología clínica. En general la evaluación diagnóstica de un paciente con sospecha de cáncer de páncreas incluye pruebas de imagen, evaluación de marcadores tumorales serológicos y biopsia para la confirmación histológica.

5.4.2 Técnicas de imagen

- ✚ a) **Ecografía abdominal:** La ecografía transabdominal, es una técnica de bajo coste que puede ser útil en el estudio inicial de pacientes con sintomatología sospechosa de CP, sobre todo en pacientes con ictericia, ya que tiene una alta sensibilidad para detectar dilatación de la vía biliar y establecer el nivel de obstrucción. También puede detectar la presencia de metástasis hepáticas. En la ecografía el CP típicamente aparece como una "masa sólida hipoeoica-hipovascularizada". La sensibilidad de la Ecografía en el diagnóstico del CP es del 95% para tumores con un diámetro >3cm, siendo menor para tumores de menor tamaño (90). No suele ser útil en estadios precoces donde no hay dilatación de la vía biliar.
- ✚ b) **Ecografía endoscópica:** este estudio es más preciso que la ecografía abdominal y puede ser muy útil en el diagnóstico de cáncer pancreático. Se realiza con una pequeña sonda de ecografía que se conecta al extremo del endoscopio, por lo que la imagen ecográfica que se obtiene del páncreas es mucho más precisa por la proximidad y permite detectar lesiones de muy pequeño tamaño. Además permite la obtención de una muestra histológica mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF). Presenta una sensibilidad y una especificidad superiores al 95%. Suele estar indicada en aquellos casos en los que la TC no sea diagnóstica y en los casos en los que se requiera la obtención de una muestra para diagnóstico histológico.
- ✚ c) **La Tomografía Computerizada multicorte (TC) con administración de contraste** es la técnica de elección tanto para el diagnóstico como para la estadificación del CP. La sensibilidad de la TC aumenta con el tamaño de la lesión, así con diámetros mayores de 2cm la sensibilidad se aproxima al 100%, y en tumores de menor tamaño la sensibilidad se reduce al 77% (91). La típica apariencia de un tumor en la TC es una masa hipoatenuada de bordes mal delimitados, localizada en el páncreas, aunque en algunas ocasiones solo se aprecia un agrandamiento difuso del páncreas. La TC helicoidal ofrece mejor resolución espacial y temporal, permitiendo reconstrucciones multiplano de alta calidad, ofreciendo una mayor precisión en la evaluación de metástasis, de invasión vascular y de la extensión de la infiltración. Una limitación de la TC es la dificultad para identificar pequeñas

metástasis peritoneales y hepáticas (inferiores a 1 cm) y de diferenciar las adenopatías inflamatorias de las metastásicas.

✚ d) Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE).

La CPRE es una herramienta muy sensible para la visualización del árbol biliar y conductos pancreáticos. Además con la CPRE tenemos la opción terapéutica ya que podemos colocar un "stent" para dilatar la vía biliar y una opción diagnóstica ya que podremos conseguir material para el estudio histológico.

Al ser un método invasivo presenta un mínimo riesgo de mortalidad (0'2%) y de morbilidad pudiendo provocar pancreatitis, colangitis y hemorragia, por eso solo se utiliza en aquellos casos en los que no se ha podido llegar al diagnóstico por otro método (ecografía y TC) y en los casos en los que se busca una opción terapéutica.

Una alternativa a la CPRE es la colangiopancreatografía por resonancia magnética (MCPR), que es al menos tan sensible como la CPRE en el diagnóstico del CP y a diferencia de ésta no se trata de un método invasivo, por lo que se reduce la morbi-mortalidad.

✚ e) Gammagrafía de Receptores de Somatostatina. "Octreoscan"

Este estudio contribuye en el diagnóstico, valoración del grado de extensión, pronóstico y seguimiento de determinados tumores (fundamentalmente gastroenteropancreáticos y pulmonares), siendo también muy útil para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos pancreáticos. La gammagrafía con octreotida permite la captación y visualización de los receptores de somatostatina depositados en los tumores. Después se detectan aquellos órganos con radioactividad. Este estudio también puede ayudar a decidir el tratamiento e incluso puede tener un fin terapéutico ya que los tumores neuroendocrinos pancreáticos que se muestran en la gammagrafía a menudo dejarán de crecer si se tratan con octreotida.

✚ f) Tomografía por emisión de positrones (PET)

Para la realización de un PET se utiliza una forma de azúcar ligeramente radiactiva que se acumula principalmente en las células cancerosas. El PET no aporta ningún

beneficio adicional a la TC, aunque suele ser útil en el estudio de extensión de la enfermedad. No suele ser muy útil en los tumores neuroendocrinos porque por lo general son tumores de lento crecimiento.

- ✚ g) La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) no aporta ningún beneficio adicional a la TC o la Eco-endoscopia en el diagnóstico del CP. Solo puede ser útil cuando los resultados de la TC o de la eco-endoscopia son indeterminados.

5.4.3 Estudio Histológico, biopsia y/o citología

Los antecedentes médicos de una persona, el examen médico y los resultados de los estudios por imágenes pueden sugerir una alta sospecha de neoplasia pancreática, pero el diagnóstico definitivo de la lesión se realiza con el estudio histológico. Para ello se requiere la realización de una Biopsia o de una Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) para poder obtener material y llegar a un diagnóstico. La obtención del material para el estudio histológico la podemos conseguir por varias vías:

- ✚ a) Biopsia o PAAF percutánea (a través de la piel): Este tipo de biopsia se realiza a través de la piel, ayudados por los métodos de imagen (Ecografía, TC, RNM) que sirven de guía.
- ✚ b) Biopsia o PAAF endoscópica: También se puede conseguir material de biopsia a través de la endoscopia, bien con la utilización de la Eco-endoscopia o de la Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada.
- ✚ c) Biopsia quirúrgica: La biopsia pancreática es un método diagnóstico invasivo que solo se utiliza cuando con el resto de pruebas no se ha conseguido llegar a un diagnóstico. Una nueva indicación para la biopsia pancreática sería la obtención de tejido para determinar ciertas mutaciones que puedan ser de utilidad para el tratamiento médico. La manera más común de realizar una biopsia quirúrgica es mediante una laparoscopia (a veces llamada cirugía mínimamente invasiva).

5.4.4 Marcadores tumorales séricos

Varios marcadores serológicos se han evaluado para el diagnóstico del CP. El más útil es el CA 19.9, aunque su sensibilidad y su especificidad son bajas ya que puede estar aumentado en otros tipos de tumores y también en condiciones benignas del páncreas. Así las guías más expertas no recomiendan el uso de CA19.9 como marcador serológico de cribado (92). La determinación de CA19.9 es especialmente útil para valorar la respuesta al tratamiento y para la detección precoz de recurrencia tumoral tras el tratamiento.

Otros marcadores serológicos que se han descrito son el CEA, Du-Pan2 y Span1, aunque son de menor utilidad para el diagnóstico.

5.4.5 Estudio Inmunohistoquímico sobre el material de biopsia o citología

La inmunohistoquímica es una prueba de laboratorio para la que se usan anticuerpos a fin de identificar ciertos antígenos (marcadores) en una muestra de tejido. Por lo general, los anticuerpos están unidos a una enzima o a un tinte fluorescente. La enzima o el tinte se activan cuando los anticuerpos se unen al antígeno en la muestra de tejido; de esa manera, el antígeno se puede observar al microscopio.

En la tabla de la página siguiente se recoge un resumen del diagnóstico diferencial inmunohistoquímico para los principales tumores pancreáticos.

Tipo histológico	CK	VIM	MUC1	MUC2	TRYP	SYN	CG	NSE	CEA	AFP
ACD	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-
NMPI	+	-	+	+	-	(+)	(+)	-	+	
NQM	+	-	(+)	-	-	(+)	(+)	-	+	-
NQS	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
CCA	+	-	-	-	+	(+)	(+)	(+)	-	-
Pancreatoblastoma	+	-	-	-	+	(+)	(+)	(+)	-	(+)
TSPS	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-
Tumor Endocrino	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-

Tabla nº 2: Ck, citoqueratinas (7,19,8,18); VIM, vimentina; TRYP, tripsina y otras enzimas pancreáticas; SYN, sinaptofisina; CG, cromogranina; NSE, enolasa neuronal específica; CEA, antígeno carcinoembrionario; AFP, alfafetoproteína; MUC1, MUC2 mucina. (+) pocas células positivas; + la mayoría de células positivas.

5.5 Estadío del Cáncer de Páncreas

El pronóstico de un paciente después de la resección quirúrgica de un carcinoma pancreático está determinado entre otros factores, principalmente por la extensión anatómica de la enfermedad, es decir por el estadio tumoral.

El sistema de estadificación más utilizado para el cáncer de páncreas es el sistema de la AJCC / UICC (American Joint Committee on Cancer and Union for International Cancer Control), basado en el tumor, "T"; ganglios linfáticos loco-regionales, "N" y metástasis a distancia, "M"; TNM.

La versión actual es la 7ª edición de 2010, (93,94) pero la versión más reciente es la 8ª edición de 2017, que en EEUU entrará en vigor en enero de 2018 (95) y que cuenta con cambios en el tumor primario, "T" y en el estado ganglionar, "N".

Estos cambios están basados sobre datos que demuestran diferencias en la supervivencia global en relación al tamaño del tumor primario y al número de ganglios afectados.

Una vez se han establecido las tres categorías (TNM), se realiza una combinación de las mismas para establecer el estadio de la enfermedad, poder adoptar el mejor tratamiento según el estadio y establecer el pronóstico del paciente.

5.5.1 Clasificación TNM 7ª edición; 2010

Tumor Primario* "T"

Tx: no se puede evaluar el tumor primario

T0: no hay evidencia de tumor primario

Tis**: carcinoma in situ

T1***: tumor limitado al páncreas, 2cm o menos de diámetro máximo

T2***: tumor limitado al páncreas, de más de 2cm de diámetro máximo

T3^: Tumor con extensión extra-pancreática, pero sin afectación del eje vascular celiaco o arteria mesentérica superior

T4^^: Tumor que afecta al eje celiaco o la arteria mesentérica superior (tumor primario irresecable)

Anotaciones sobre la categoría T:

*: Si coinciden más de un tumor en el páncreas para establecer la categoría T, debemos coger el tumor con mayor "T", después, el resto de tumores se indicarán entre paréntesis como "múltiple" pT (m) o con el número total de tumores pT (2).

Esto se aplica solo para carcinomas primarios sincrónicos que se reconocen durante el estudio macroscópico de la pieza quirúrgica, y no para los casos en los que solo se identifica un tumor único macroscópicamente pero con focos microscópicos múltiples.

En el páncreas exocrino se pueden ver tumores sincrónicos en la forma de:

- Tumores múltiples no invasivos
- Tumores múltiples invasivos
- Tumores múltiples invasivos con carcinoma in situ asociado.

** : La neoplasia intraepitelial pancreática de alto grado (PIN-3) es el equivalente a carcinoma in situ y debe referirse como Tis.

***: El tamaño tumoral está considerado como un factor pronóstico independiente.

^: En la categoría T3, la extensión extra-pancreática puede incluir, invasión de tejidos blandos adyacentes al páncreas (grasa retro-peritoneal, grasa del meso, mesocolon, omento mayor, omento menor y peritoneo), el sistema biliar extra-pancreático y/o duodeno (incluyendo la ampolla de Vater).

^^: La invasión de la vena porta también se ha considerado como un factor pronóstico independiente adverso.

En las siguientes figuras obtenidas del protocolo del Colegio Americano de Patólogos (<http://www.cap.org>), podemos ver una representación esquemática del estadio tumoral basado en la “T”.

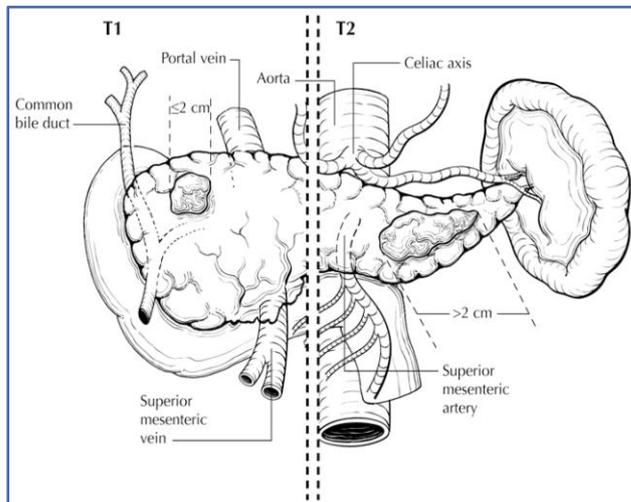


Figura nº 20: Imagen que representa “T” 1 Tumor limitado al páncreas \leq de 2cm y “T” 2 Tumor limitado al páncreas mayor de 2cm. (Kay Washington, MD, PhD y col. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition Protocol web posting date: August 2016).

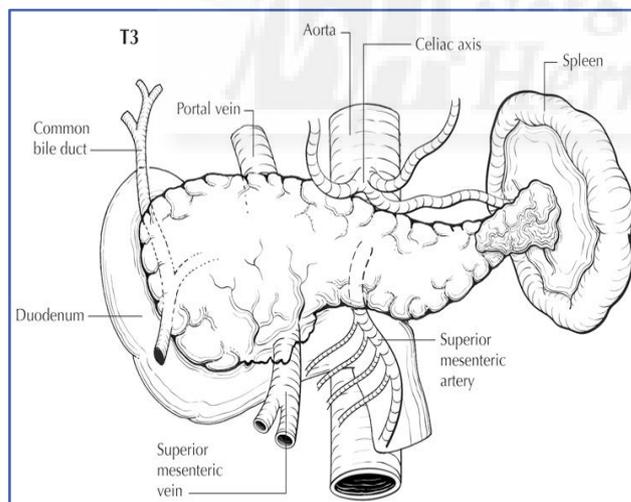


Figura nº 21: Imagen que representa “T” 3: Tumor que se extiende fuera del páncreas sin afectación del eje celíaco y arteria mesentérica superior. (Kay Washington, MD, PhD y col. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition Protocol web posting date: August 2016).

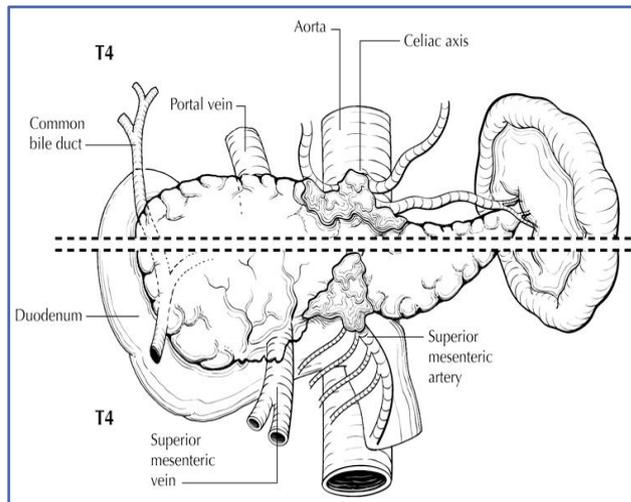


Figura nº 22: Imagen que representa “T” 4: Tumor que afecta al eje celiaco o arteria mesentérica superior. (Kay Washington, MD, PhD y col. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition Protocol web posting date: August 2016).

Ganglios Linfáticos Locoregionales * "N"

Nx: no se puede conocer

N0**: ausencia de metástasis en ganglios linfáticos loco-regionales.

N1***: metástasis en ganglios linfáticos loco-regionales.

Anotaciones sobre la categoría N:

*: Los ganglios linfáticos locoregionales pueden pertenecer a los siguientes grupos:

- Superior: ganglios superiores a la cabeza y cuerpo del páncreas
- Inferior: ganglios inferiores a la cabeza y cuerpo del páncreas
- Anterior: ganglios pancreaticoduodenales anteriores, pilóricos y mesentéricos proximales.
- Posterior: ganglios pancreaticoduodenales posteriores, ducto biliar común o pericoledoco, mesentericos proximales.
- Esplénicos: ganglios del hilio esplénico y cola del páncreas. Para tumores de la cola y cuerpo del páncreas.

** : Los siguientes grupos también se pueden considerar loco-regionales:

Ganglios linfáticos de la arteria hepática, infrapilóricos (solo tumores de cabeza), ganglios subpilóricos (solo tumores de cabeza) y celiacos (tumores de cuerpo y cola), ganglios del mesenterio superior, ganglios esplénicos, retroperitoneales y para-aorticos.

La afectación ganglionar de otros grupos linfáticos se considera metastasis a distancia.

***: La afectación ganglionar se considera un factor pronóstico independiente de significado adverso.

Para que el estudio ganglionar se considere óptimo se requiere un mínimo de 15 ganglios locoregionales.

En la siguiente imagen obtenida del protocolo elaborado por el Colegio Americano de Patólogos podemos observar los principales grupos ganglionares regionales del páncreas.

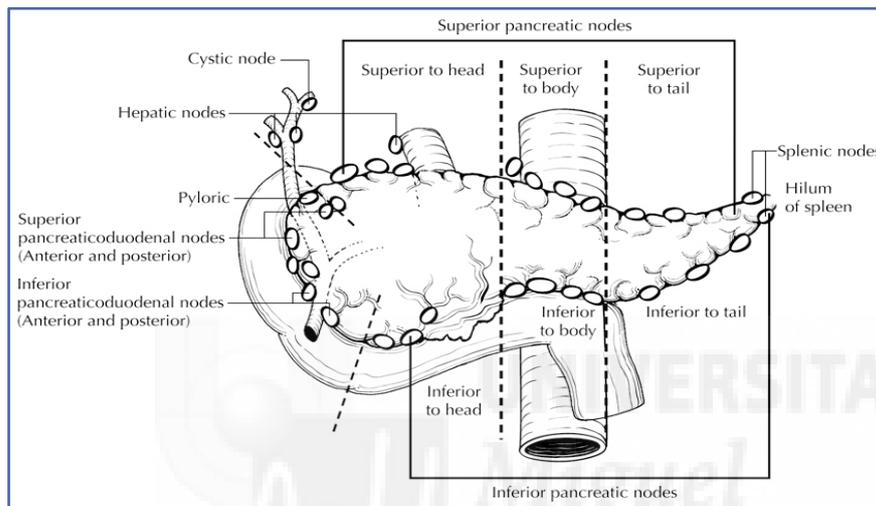


Figura nº 23: Imagen esquemática de las principales estaciones ganglionares locoregionales (Colegio Americano de Patólogos).

Metastasis a Distancia "M"

M0: Ausencia de Metástasis a distancia

M1*: Presencia de Metástasis a distancia

Anotaciones sobre la M

*: La siembra peritoneal o líquido ascítico positivo se considera categoría M1.

La presencia de una citología peritoneal positiva en ausencia de ascitis también se considera M1, ya que se ha visto que se asocia a menor supervivencia.

Grupos de Estadios Pronóstico

Una vez disponemos de toda la información en lo referente al tumor primario, afectación ganglionar y afectación metastásica a distancia podemos elaborar el estadio pronóstico, con una combinación de las tres variables. El estadio nos aporta información sobre la extensión del tumor y nos ayuda a poder decidir de forma multidisciplinar la terapia más adecuada para cada paciente.

ESTADIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III	T4	Cualquier N	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla nº 3: Representación Esquemática del Estadio Patológico.

5.5.2 Nueva clasificación TNM, 8ª Edición 2017 AJCC / UICC

La nueva clasificación TNM presenta algunas diferencias con la clasificación anterior, que se muestran y se detallan a continuación en la siguiente tabla.

Las diferencias más significativas las encontramos a nivel del tumor primario en T1, T2 y T3, y a nivel ganglionar donde se tiene en cuenta no solo la positividad sino también el número de ganglios positivos y se subdivide en N1 y N2.

Tumor Primario T

Categoría T	Criterios T
Tx	Tumor primario no evaluable
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ. Neoplasia Intraepitelial Pancreática de alto grado PINp-3, Neoplasia Mucinoso Papilar Intraductal con displasia de alto grado, neoplasia tubulopapilar intraductal con displasia de alto grado y neoplasia quística mucinosa con displasia de alto grado.
T1	Tumor de diámetro menor o igual a 2cm.
T1a	Tumor menor o igual de 0'5cm de diámetro máximo
T1b	Tumor mayor de 0'5cm y menor de 1cm de diámetro máximo
T1c	Tumor de 1 a 2 cm de diámetro máximo
T2	Tumor mayor de 2cm y menor o igual de 4cm
T3	Tumor mayor de 4cm
T4	Tumor que afecta al eje celiaco, arteria mesentérica superior y / o arteria hepática común, independientemente del tamaño

Ganglios linfáticos Locoregionales N

N categoría	N Criterios
Nx	Ganglios linfáticos no determinados
N0	Ausencia de metástasis ganglionar
N1	Metástasis en 1 – 3 ganglios linfáticos
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos

Metástasis a Distancia

M Categoría	M Criterios
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla nº 4: 8ª Edición de la Clasificación TNM, 2017 de AJCC / UICC.

Grupos de Estadío Pronóstico

En la siguiente tabla podemos observar de forma esquemática la clasificación del estadío patológico, basado en el tumor, ganglios linfáticos y metástasis a distancia.

Cuando la T..	Y la N...	Y la M....	El Estadío es...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IIA
T1	N2	M0	IIB
T2	N0	M0	IB
T2	N1	M0	IIB
T2	N2	M0	III
T3	N0	M0	IIA
T3	N1	M0	IIB
T3	N2	M0	III
T4	N0-N1-N2	M0	III
T1-T2-T3-T4	N0-N1-N3	M1	IV

Tabla nº 5: Estadío Patológico 8ª edición; 2017 de AJCC / UICC.

5.6 Tratamiento del Cáncer de Páncreas.

5.6.1 Tratamiento Quirúrgico

El propósito final del sistema de estadío del cáncer de páncreas es poder clasificar la enfermedad como tumor resecable quirúrgicamente, tumor con resecabilidad "bordeline", tumor localmente avanzado y enfermedad metastática (96).

Con estos hallazgos y teniendo en cuenta el estado nutricional y general del paciente tenemos que ser capaces de adoptar una decisión terapéutica. El único tratamiento con potencial curativo es el tratamiento quirúrgico. Desafortunadamente el cáncer de páncreas en la mayoría de los pacientes se diagnóstica en un estadío avanzado por lo que solo un 20% aproximadamente es candidato al tratamiento quirúrgico.

En la enfermedad localizada el tratamiento de elección es la resección quirúrgica.

El objetivo principal de la cirugía es conseguir una resección completa (R0, ausencia de enfermedad macroscópica y microscópica), con márgenes negativos.

Los criterios de reseccabilidad vienen determinados por el grupo de trabajo de la Red Nacional del Cáncer Integral (NCCN, National Comprehensive Cancer Network) (97).

Las contraindicaciones absolutas para la cirugía son:

- Metástasis en hígado, peritoneo, omento o extra-abdominales
- Cierre o afectación de más de la mitad de la circunferencia vascular o trombosis de la arteria mesentérica superior (AMS), vena mesentérica superior (VMS) no reconstruible, la oclusión de la confluencia entre la VMS y la vena porta (VP), o la afectación directa de la vena cava inferior, aorta, eje celiaco o arteria hepática, definido por la ausencia de plano graso entre el tumor de baja densidad y las estructuras vasculares, en el estudio de imagen con TC o Ecografía.

Algunos casos se consideran de reseccabilidad "bordeline", aunque su definición es variable. Algunos hablan de "bordeline" para aquellos casos en los que la afectación arterial es focal (menor de la mitad de la circunferencia vascular), para una trombosis parcial de la VMS o de la confluencia entre VMS y VP. Otros sugieren que el estrechamiento venoso sin oclusión debería incluirse como "bordeline".

5.6.2 Tratamiento Adyuvante

Teniendo en cuenta la mortalidad y la baja supervivencia del cáncer pancreático, incluso en los pacientes reseccables desde el punto de vista quirúrgico, se requiere un tratamiento adyuvante para intentar mejorar la supervivencia de los pacientes a los 5 años (98).

En términos generales se recomienda comenzar con el tratamiento adyuvante entre la 6ª y 8ª semana después de la cirugía (98).

El beneficio del tratamiento adyuvante ha sido evaluado en diferentes ensayos clínicos:

- El ensayo CONKO-1 (99) demostró que los pacientes tratados con Gemcitabina adyuvante durante 6 meses después de la cirugía presentaron supervivencias libres de enfermedad más larga que aquellos pacientes tratados solo con cirugía.

- El ensayo ESPAC-3 (100) comparó los beneficios que se obtienen con diferentes fármacos en adyuvancia, comparando la administración de quimioterapia adyuvante con 6 meses de bolo Fluorouracilo (425 mg / m²) y Ácido Fólico (20 mg / m² día 1-5 cada 28 días) o Gemcitabina. La media de supervivencia fue equivalente en ambos brazos del estudio (23 meses, p 0.39), pero la gemcitabina fue mejor tolerada, con menos efectos tóxicos secundarios.
- En la última reunión de ASCO, se presentaron los resultados preliminares del ensayo ESPAC-4, en el que se compara el tratamiento adyuvante con Gemcitabina a dosis estándar, con la combinación de Gemcitabina con Capecitabina durante 6 meses, observándose una mayor supervivencia media para los pacientes tratados con la combinación de Gemcitabina y Capecitabina (101).

Si tenemos en cuenta los resultados de estos estudios, tanto la Gemcitabina como el Fluorouracilo, se consideran terapias estándar para el tratamiento adyuvante del CP.

El tratamiento con radioterapia asociada a quimioterapia no ha demostrado beneficio en supervivencia e incluso puede ser perjudicial para los pacientes intervenidos de ACD, a pesar de que es un tratamiento ampliamente aceptado en EEUU. No se recomienda la utilización de la QT-RT en la terapia adyuvante de la enfermedad localizada a no ser que sea para ensayos clínicos o pacientes con R1 después de la cirugía (98).

En los últimos años se ha definido un grupo de pacientes con resecabilidad "bordeline". Es un grupo pequeño en número, pero puede alcanzar supervivencias más prolongadas, si reciben un tratamiento multidisciplinar. En estos casos juega un papel importante el tratamiento neoadyuvante, que se ha visto en varios estudios que aumenta la resecabilidad quirúrgica de estos tumores de un 33% a casi 60%. El esquema de neoadyuvancia no está bien definido. Se recomienda incluir a los pacientes en ensayos clínicos siempre que sea posible. Los esquemas de tratamiento que están más aceptados incluyen FOLFIRINOX o Gemcitabina más el Paclitaxel unido a la albúmina (III, B). La quimiorradiación con regímenes basados en Gemcitabina o Capecitabina es otra opción (III, C) (98,102).

5.6.3 Tratamiento Sistémico

La mayoría de los pacientes con CP presentan enfermedad localmente avanzada (ELA) o enfermedad metastásica (EM) en el momento del diagnóstico, en ambos casos se considera una enfermedad irresecable desde el punto de vista quirúrgico. La supervivencia media es de 8 a 12 meses en la ELA y de 3 a 6 meses en la EM. En estos estadios, el objetivo del tratamiento no es curativo, sino sintomático y paliativo (98).

El esquema terapéutico de inicio más apropiado y el papel de la RT en este grupo de pacientes, así como la cirugía en pacientes con buena respuesta al tratamiento neoadyuvante, siguen siendo temas de debate. En los centros de mayor experiencia se recomienda iniciar el tratamiento con quimioterapia basada en Gemcitabina. Por extrapolación de estudios en fase III de la enfermedad metastásica, la quimioterapia con FOLFIRINOX o Gemcitabina / Nab-Placlitaxel son una alternativa válida en pacientes con buen estado general (PS 0-1). Si se consigue estabilización de la enfermedad, el tratamiento con quimio-radioterapia es una opción válida. La cirugía sólo está indicada en casos muy seleccionados en los que se ha obtenido una buena respuesta y se pretende conseguir un estadio R0.

En la enfermedad metastática, el tratamiento con quimioterapia sistémica y agentes biológicos se ha mostrado eficaz en el control de los síntomas y en la mejoría de la supervivencia frente al mejor tratamiento de soporte (98). Para medir como es la calidad de vida del paciente y como se ve afectada por el tratamiento se utiliza la escala denominada Estado de Rendimiento de SCOG. Atendiendo al resultado podremos elegir el tratamiento más adecuado para el paciente.

Las asociaciones de quimioterapia no han demostrado un beneficio claro en supervivencia libre de progresión ni en supervivencia global, por lo que iniciar con uno u otro esquema depende de la extensión de la enfermedad y de la situación del paciente.

En una reciente publicación, el esquema FOLFIRINOX (irinotecán, oxaliplatino y 5-FU en infusión) se ha mostrado más eficaz en la tasa de respuestas, la mejoría de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global frente a gemcitabina en monoterapia, pero es más tóxico (103). En los pacientes con buen estado de rendimiento "PS", es un tratamiento a considerar.

En un ensayo fase III, la asociación entre un agente biológico “erlotinib” y gemcitabina (104) mostró una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global. Pero se cuestiona si ello es clínicamente significativo y si el aumento en coste por año de vida ganado justifica su uso habitual. No obstante, en casos excepcionales se pueda utilizar. Se han realizado numerosos estudios con otros agentes biológicos sin que se hayan mejorado las respuestas respecto a los tratamientos convencionales.

En la siguiente figura podemos ver el tratamiento esquemático del CP según la Guía de práctica clínica de la ESMO.

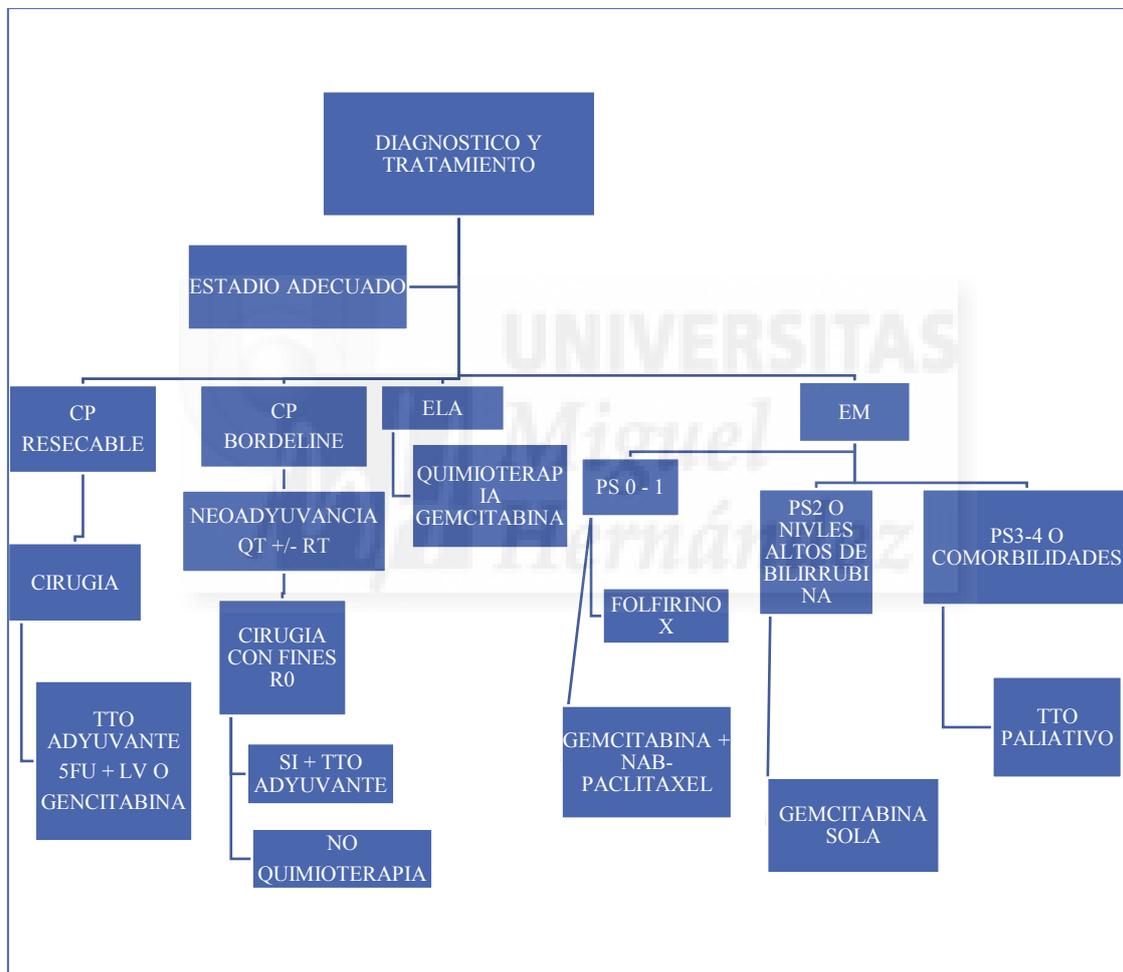


Figura nº 24: Esquema de tratamiento para el CP, basado en la “Clinical practice guidelines de la ESMO”, (Ducreux y col).

6. TUMORES DEL PÁNCREAS ENDOCRINO

6.1 Introducción, Incidencia y Clasificación Clínica

Los Tumores Neuroendocrinos pancreáticos (TNEp) tienen su origen en las células neuroendocrinas distribuidas por todo el cuerpo. Aunque son tumores poco frecuentes y equivalen al 1%-2% de todos los tumores pancreáticos, en las últimas décadas se ha observado un incremento en su incidencia (105, 106). Esto puede explicarse sobre todo por una mejor exploración médica y mejores técnicas de diagnóstico por imagen. Los TNEp constituyen un grupo heterogéneo, pero todos muestran un mismo fenotipo con inmunoreactividad para marcadores neuroendocrinos como la Cromogranina A y la Sinaptofisina.

Afectan a ambos sexos por igual y aunque pueden diagnosticarse a cualquier edad, son infrecuentes antes de los 15 años. La mayoría son casos esporádicos que se diagnostican entre la 6ª y la 8ª década de la vida, pero hay una pequeña proporción que están asociados a síndromes hereditarios como la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN1), la enfermedad de VHL y la Neurofibromatosis tipo 1 (107,108).

Los TNEp se dividen atendiendo a sus manifestaciones clínicas en tumores funcionantes y no-funcionantes. En estudios recientes la mayoría de los TNEp son de tipo no funcionante.

a) Los tumores funcionantes están asociados a síndromes clínicos causados por la secreción anómala de hormonas por parte de las células tumorales y se clasifican atendiendo al tipo de hormona que segregan en:

- tumores secretores de insulina: insulinoma
- tumores secretores de glucagón: glucagonoma
- tumores secretores de somatostatina: somatostatinoma
- tumores secretores de gastrina: gastrinoma
- tumores secretores de VIP: Vipoma
- Otros menos frecuentes

b) Los tumores no-funcionantes (no-sindrómicos) no presentan asociación con ningún síndrome clínico hormonal, pero sin embargo en estos tumores sí que se han detectado niveles altos de hormonas en sangre, como polipéptido pancreático (PP) y neurotensina o

se ha visto inmunoreactividad para marcadores hormonales por parte de las células tumorales. El diagnóstico de estos tumores no-funcionantes generalmente se debe a la clínica derivada del efecto masa que produce el tumor sobre los órganos vecinos o por la presencia de extensión a estructuras vecinas (109).

6.2 Histología

Desde el punto de vista histológico (110) se trata de tumores en su mayoría solitarios, bien delimitados, con un diámetro máximo que oscila entre 1cm y 5cm, constituidos por células cúbicas relativamente uniformes con citoplasma granular y núcleo central, que adoptan diferentes patrones de crecimiento (sólido, acinar, trabecular..)

En la siguiente figura podemos observar una imagen histológica de un tumor neuroendocrino.

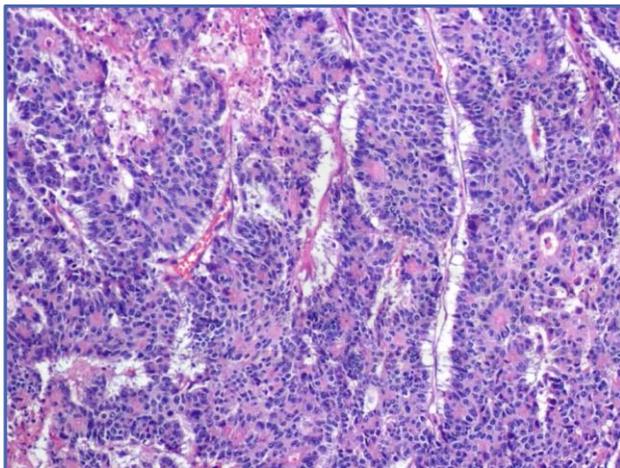


Figura nº 25: Imagen histológica microscópica de un tumor neuroendocrino con patrón de crecimiento trabecular.

En general las características histológicas no permiten diferenciar entre un tumor funcional y no-funcional, ni saber el tipo de hormona que segregan a excepción de tres casos:

- la presencia de estructuras glandulares con cuerpos de psamomas, son frecuentes en los somatostatatomas, que suelen localizarse en la región de la ampolla de Vater.
- los depósitos de amiloide suelen verse en los insulinomas.
- los tumores de células claras suelen asociarse al síndrome de VHL.

6.3 Clasificación y Estadio de los TNEp

A la hora de clasificar los tumores neuroendocrinos encontramos vigentes tres guías, la guía de la OMS 2010, que se basa en la actividad proliferativa medida con ki-67 y en el número de mitosis para determinar el grado de diferenciación y agresividad biológica que presenta el tumor (107) y por otra parte tenemos dos guías que utilizan el sistema de estadificación basado en el “TNM”, la guía de la AJCC y la guía de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETs). Actualmente existe una propuesta de fusión de ambas guías manteniendo la clasificación TNM de la ENETs y utilizando el estadio de la AJCC (111).

6.3.1 Clasificación de los TNEp según la OMS 2010

La clasificación de la OMS para los TNEp se basa en la actividad proliferativa del tumor, medida con el recuento del número de mitosis y mediante inmunohistoquímica con el marcador Ki67.

En la siguiente tabla vemos la clasificación del 2010 que diferencia entre tumor Neuroendocrino grado G1 – G2 y Carcinoma Neuroendocrino grado G3. La clasificación también incluye el carcinoma mixto neuroendocrino-adenocarcinoma ductal.

Diferenciación	KI67	Nº DE MITOSIS
Tumor Neuroendocrino		
G1	≤ 2	< 2
G2	3-20	2-20
Carcinoma Neuroendocrino G3	> 20	> 20
Carcinoma Mixto endocrino-adenocarcinoma		
Lesiones hiperplásicas-precursoras		

Tabla nº 6: Clasificación de los Tumores Neuroendocrinos. OMS 2010.

6.3.2 Nueva Clasificación de los TNEp según la OMS 2017

Esta clasificación está basada al igual que la anterior en la valoración de la actividad proliferativa del tumor, con el ki-67 y con el recuento de mitosis, pero incorpora novedades a la hora de clasificar al tumor.

En la siguiente tabla podemos observar la nueva clasificación de la OMS para 2017.

Definición de Grados	Indice ki 67	Indice de mitosis
Neoplasia neuroendocrina Bien diferenciada		
TNE G1	< 3 %	< 2 / 10HPF
TNE G2	3-20 %	2-20%
TNE G3	> 20%	>20 / 10HPF
Neoplasia Neuroendocrina Pobrementemente diferenciada		
Carcinoma Neuroendocrino (G3)		
Tipo célula pequeña	>20%	>20/10HPF
Tipo célula grande		
Neoplasia mixta endocrina- no neuroendocrina		

Tabla nº 7: Clasificación de los Tumores Neuroendocrinos. OMS 2017.

Actualmente la OMS ha presentado la nueva clasificación 2017 (OMS 2017) en la que se observan algunas diferencias con la clasificación de OMS 2010:

- El punto de corte del índice de proliferación para los tumores neuroendocrinos bien diferenciados G1 se establece en el 3% en la clasificación del 2017 y era igual o inferior a 2% en la clasificación del 2010.
- Se ha subdividido a los tumores con un índice de proliferación (ki67) superior al 20% en Tumores Neuroendocrinos bien diferenciados de alto grado (G3) con un Ki67 de alrededor del 40% y Carcinoma neuroendocrino pobrementemente diferenciado (G3) con un ki67 de alrededor del 70%.
- El carcinoma mixto adeno-neuroendocrino de la clasificación de la OMS 2010 pasa a ser denominado Carcinoma mixto neuroendocrino–no neuroendocrino en la clasificación de la OMS 2017, ya que el componente no neuroendocrino puede ser de diferente tipo histológico no solo adenocarcinoma ductal como establecía la anterior clasificación.

La nueva clasificación de la OMS 2017 para las neoplasias neuroendocrinas, divide en dos subgrupos a los tumores con un índice de proliferación $> 20\%$, en Tumor Neuroendocrino bien diferenciado de alto grado (G3) y Carcinoma neuroendocrino (que engloba al carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y de células grandes) (112,113). Debido a la diferencia que existe entre estos dos subtipos en cuanto a diagnóstico, tratamiento y pronóstico, tenemos que intentar diferenciarlas lo mejor posible para llegar al diagnóstico más correcto y poder aplicar las mejores terapias.

A parte de los criterios histopatológicos, de proliferación con ki67 y recuento del número de mitosis, se requieren estudios adicionales de tipo inmunohistoquímico y molecular que apoyen el diagnóstico, ya que los criterios histopatológicos no están bien definidos y la fracción de proliferación no diferencia entre estos dos subgrupos.

Se ha estudiado la pérdida de expresión de la proteína DAXX o ATRX para definir al Tumor Neuroendocrino Bien Diferenciado de alto grado (G3) y una expresión anormal de p53, Rb1 y SMAD4 para el Carcinoma neuroendocrino. La expresión del Receptor de Somatostatina 2A es una característica del Tumor Neuroendocrino Bien diferenciado de alto grado. La mayoría de los carcinomas neuroendocrinos se caracterizan por alteraciones en TP53, pérdida de Rb1, normalmente en ausencia de expresión para el receptor de somatostatina 2A (114,115).

6.3.3 Clasificación de los TNEp en base al TNM de la AJCC / ENETs

La clasificación propuesta por el AJCC y el ENETs se basa en la clasificación TNM, tumor primario, ganglios regionales afectos y metástasis a distancia respectivamente.

Cada escuela tiene su propia clasificación TNM, pero en la actualidad existe una propuesta que combina las dos guías (111).

En la tabla de la página siguiente podemos ver la comparación entre las dos clasificaciones propuestas por AJCC y ENETs para el TNM y para el estadio.

AJCC	ENETs
T1 limitado al páncreas <= 2cm	T1 limitado al páncreas <2cm
T2 limitado al páncreas >2cm	T2 limitado al páncreas 2-4cm
T3 extensión a tejidos peri-pancreáticos sin afectación de la AMS	T3 limitado al páncreas >4cm o con afectación de duodeno o ducto biliar común
T4 afectación de la AMS o del eje celiaco	T4 afectación de estructuras adyacentes
N0 ausencia de metástasis ganglionar regional	N0 ausencia de metástasis ganglionar regional
N1 presencia de metástasis ganglionar regional	N1 presencia de metástasis ganglionar regional
M0 ausencia de metástasis a distancia	M0 ausencia de metástasis a distancia
M1 presencia de metástasis a distancia	M1 presencia de metástasis a distancia

ESTADIO AJCC	TNM	ESTADIO ENETs	TNM
IA	T1 N0 M0	I	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0	IIA	T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0	IIB	T3 N0 M0
IIB	T1-3 N1 M0	IIIA	T4 N0 M0
III	T4 N1-2 M0	IIIB	T1-4 N1 M0
IV	T1-4 N1-2 M1	IV	T1-4 N1-2 M1

Tabla nº 8: Clasificación TNM de los TNEp propuesto por el AJCC y la guía Europea ENETs.

La clasificación modificada de mENETs intenta solucionar las limitaciones de las dos guías anteriores y utiliza el sistema TNM de la guía Europea y el estadio de la guía Americana (111).

6.4 Diagnóstico de los TNEp

6.4.1 Clínica

La clínica relacionada con los TNEp funcionantes está relacionada con las hormonas que segregan, por ejemplo:

- Los gastrinomas debido a un aumento de la gastrina produce úlceras pépticas de distribución irregular.
- Los insulinomas debido a un aumento de la insulina producen sintomatología relacionada con hipoglucemia, sobre todo de tipo neurológico.
- Los vipomas debido a un aumento de la secreción de péptido vasoactivo intestinal producen sobre todo diarrea acuosa, deshidratación y pérdida de peso.

En los TNEp no funcionantes la sintomatología está relacionado con el efecto masa (dolor abdominal, ictericia obstructiva...) por lo que el diagnóstico se produce en fases más tardías de la enfermedad donde el tumor puede ser de gran tamaño.

6.4.2 Técnicas de Imagen

Para llevar a cabo el diagnóstico de los TNEp contamos con las técnicas de imagen convencionales como el TC, RNM, la Eco-Endoscopia y el PET (116), que se han detallado con anterioridad en el capítulo de los tumores exocrinos.

Con la Eco-endoscopia podemos llevar a cabo en el mismo acto una biopsia o PAAF de la lesión.

En el diagnóstico de los TNEp se ha demostrado que el uso de análogos de la somatostatina marcados con ^{68}Ga “gammagrafía de receptores de somatostatina”, ha cambiado el manejo (quirúrgico, médico, estadio) en el 20-55% de los pacientes y por lo tanto generalmente se debe realizar para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de TNEp, excepto en los insulinomas y los tumores pobremente diferenciados ya que estos presentan bajos niveles de receptores de somatostatina (117).

6.4.3 Marcadores Tumorales Serológicos

Las técnicas de imagen deberían siempre complementarse con la determinación en sangre de marcadores bioquímicos. La Cromogranina A (pCgA) se considera un marcador general para TNE (119). En los TNE G3, pobremente diferenciados, la pCgA es a menudo normal, y en estos casos la Enolasa Neuronal Específica (ENS) se puede considerar un marcador general.

En los TNEp funcionantes las hormonas específicas se deberían determinar atendiendo a la clínica del paciente (insulina, glucagón, somatostatina...)

Los TNEp no funcionantes pueden segregar cromogranina y PP.

Otros marcadores que pueden determinarse son sinaptofisina, HISL-19, Leu-7 y las moléculas de adhesión celular neuronal (NCAM o CD56).

6.4.4 Estudio Histológico

El diagnóstico histológico es fundamental en todos los casos en los que se tenga la sospecha de un TNEp, ya que existe una gran diferencia con los tumores del páncreas exocrino, en lo referente a tratamiento y pronóstico de los pacientes. La biopsia normalmente se obtiene a través de una biopsia endoscópica, una biopsia quirúrgica o por medio de una biopsia hepática guiada por ecografía de un implante metastásico.

6.5 Tratamiento de los TNEp

El tratamiento de los TNEp debe realizarse de forma multidisciplinar, integrando todas las medidas terapéuticas de las que se dispone según esté indicado en cada caso según la clasificación y el estadio (118,119). Así podemos utilizar la cirugía, los tratamientos locales no quirúrgicos, la quimioterapia, los análogos de la somatostatina y los nuevos agentes biológicos también denominados tratamientos dirigidos.

El tratamiento quirúrgico se realiza con fines curativos, mientras que el resto de medidas terapéuticas tienen como finalidad el control paliativo de la sintomatología y de la enfermedad ya que no consiguen erradicar por sí solos la enfermedad.

6.5.1 Tratamiento Quirúrgico

La cirugía con fines curativos debe considerarse como primera opción de tratamiento siempre que sea posible, incluso en presencia de enfermedad metastásica, incluida la metástasis hepática, si esta se considera potencialmente resecable (enfermedad metastásica localizada o si se puede reseca al menos el 70% de la carga tumoral) y el paciente tolera la cirugía (119), ya que mejora la calidad de vida, el control de la sintomatología y aumenta la supervivencia.

El tipo de cirugía con enucleación, resección segmentaria o resección pancreatoduodenal (cirugía de Whipple) dependerá de la localización y el tamaño del tumor primario. Toda cirugía debe ir acompañada de una linfadenectomía locoregional reglada, debido al potencial maligno de los TNEp (a excepción del insulinooma).

Generalmente no se llega a realizar cirugía en el CNEp G3, ya que suele ser una enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico.

6.5.2 Tratamiento de la enfermedad Localmente avanzada o metastásica.

Existen varias modalidades a la hora de abordar el tratamiento loco-regional o metastásico de la enfermedad, entre ellas cabe destacar la Ablación por radiofrecuencia (ARF), Termoterapia inducida por láser (TTIL), la embolización arterial hepática selectiva trans-catéter, la quimio-embolización y la RT interna selectiva.

La elección del procedimiento más adecuado para el tratamiento de cada paciente dependerá del número, tamaño y localización de la enfermedad metastásica y de la experiencia que posea el centro y el equipo multidisciplinar de expertos.

Con estas terapias loco-regionales se consigue el control de la sintomatología durante 14-20 meses (118,119). Estas técnicas de tratamiento loco-regional están contraindicadas en pacientes con trombosis de la vena porta y con pobre función hepática.

6.5.3 Tratamiento Médico Sistémico

Las terapias loco-regionales suelen usarse generalmente en asociación con el tratamiento sistémico.

Existen varias modalidades que pueden utilizarse como tratamiento sistémico entre las que cabe destacar:

✚ Tratamiento con análogos de la somatostatina

El tratamiento con análogos de la somatostatina se considera una terapia estándar en los TNEp de cualquier tamaño. Con este tratamiento se ha notificado una estabilización de la enfermedad de hasta un 50%-60%. Está considerado como terapia de primera línea en TNEp G1 y G2, tanto para los tumores funcionantes como no funcionantes. Pero no se recomienda su uso para CNE G3 metastásico.

✚ Tratamiento con interferón-alfa

La terapia con Interferón-alfa también se puede considerar para el control de los síntomas en algunos pacientes, pero por norma general debido a su mayor toxicidad se utiliza como tratamiento de segunda línea.

✚ Tratamiento con el Inhibidor de mTOR “*everolimus*”, solo o en combinación con un análogo de la somatostatina (120).

✚ Inhibidores de la Tirosin-Kinasa, “*sunitinib*” (121) y “*pazopanib*”, han demostrado eficacia antitumoral significativa en TNEp.

✚ Tratamiento con quimioterapia sistémica

La QT se recomienda sobre todo en TNEp G1-G2 metastásico y en CNEp G3.

En TNEp G1-G2 con metástasis hepáticas inoperables están indicados los citotóxicos sistémicos (123), con una combinación de Estreptozotocina y 5-Fluorouracilo (5-FU) / Doxorrubicina, con tasas de respuesta objetiva en torno al 35%-40%.

Se ha visto en algunos ensayos retrospectivos que la QT con Temozolomida (122) sola o en combinación con Capecitabina, es prometedora con altas tasas de remisión parcial que van desde un 40%-70%.

En CNEp G3 con metástasis hepáticas está recomendado el uso de QT con Cisplatino / Etopósido. También se ha demostrado en ensayos retrospectivos la eficacia de la Temozolomida sola o en combinación con Capecitabina ± Bevacizumab.

6.6 Pronóstico

En cuanto al pronóstico de los TNEp la mayor evidencia de malignidad de un tumor endocrino pancreático es la presencia de metástasis a nivel ganglionar, metástasis hepáticas, la infiltración de órganos adyacentes o la histología de un tumor pobremente diferenciado con un alto grado de anaplasia celular o características de un carcinoma de célula pequeña.

Los tumores endocrinos bien diferenciados que no presentan estas características tienen una evolución y un pronóstico incierto. Para poder definir la benignidad de un tumor se requiere el seguimiento del paciente durante largos periodos de tiempo ya que pueden dar lugar a metástasis tardías, años después del tratamiento con cirugía del tumor primario.

Existen estudios que han intentado determinar el valor predictivo de algunos indicadores y concluyen que en los tumores endocrinos pancreáticos bien diferenciados la presencia de ciertas características histológicas se asocia con una mala evolución y peor pronóstico.

Factores de Riesgo en los tumores endocrinos bien diferenciados que confieren un peor pronóstico:

- Tamaño tumoral superior a 2-3 cm
- Necrosis tumoral
- Micro-invasión de vasos linfáticos, vasculares y perineural
- Alto índice de mitosis
- Aumento de la actividad proliferativa (ki67)
- Biología tumoral (insulinoma vs no-insulinoma)
- Recientemente se ha asociado la positividad inmunohistoquímica para la Citoqueratina 19 (CK19) con un comportamiento de malignidad.

A excepción del insulinoma que se considera un tumor benigno en el momento del diagnóstico, el resto de tumores endocrinos funcionantes y no-funcionantes del páncreas son tumores con potencial maligno, pero sin embargo son tumores de lento crecimiento por lo que la expectativa de vida es a largo plazo.



JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....

El cáncer de páncreas a pesar de ser un tumor con una baja incidencia, presenta una elevada mortalidad, con tasas de incidencia y mortalidad prácticamente equiparables.

A pesar de los avances que se han producido en las últimas décadas, tanto a nivel del diagnóstico, la prevención con los sistemas de cribado y las mejoras en el tratamiento, poco se ha avanzado en la supervivencia del cáncer de páncreas, que sigue siendo uno de los tumores con mayor mortalidad y una pésima supervivencia a los 5 años, incluso para los pacientes que han recibido un tratamiento quirúrgico con fines curativos.

Poco se conoce sobre las causas del cáncer de páncreas y su etiopatogenia. De todos los factores de riesgo que se han investigado en la literatura solo se ha encontrado una asociación clara con la edad y el tabaco. Con el resto de los factores de riesgo los resultados son controvertidos.

Desde que empecé a trabajar en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Elda en el año 2008, comencé a tomar más contacto con la patología del sistema digestivo y tuve la impresión de que había un aumento en el número de casos de tumor de páncreas. Pensé que era una percepción subjetiva ya que con anterioridad no me había dedicado a la patología digestiva y es un tumor con muy baja incidencia. Pero esta percepción fue aumentando en los años siguientes y empezó a preocuparme no solo como profesional sino también desde el punto de vista de paciente por pertenecer al área de salud del departamento de Elda.

Estos fueron los motivos por lo que me interesé y quise llevar a cabo este estudio, para observar la epidemiología de los tumores de páncreas en nuestra área de salud y analizar la supervivencia y mortalidad de los pacientes a nivel global y en función de diversos factores, con el fin de comprobar si solo era una percepción personal influenciada por el hecho de pertenecer al área de salud de Elda o si en realidad se estaba produciendo un aumento en el número de casos de tumores pancreáticos.



OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....

1. Objetivo Principal

- ✚ Cuantificar el número de casos nuevos diagnosticados por año de tumor pancreático, en el área de salud dependiente del Hospital General Universitario de Elda, que se hayan registrado en la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica o en el Comité de tumores Digestivos.

2. Objetivos Secundarios

- ✚ Conocer el perfil de variables sociodemográficas que se asocian al cáncer de páncreas en el área de Salud dependiente del Hospital General Universitario de Elda.
- ✚ Conocer el perfil de variables clínicas e histopatológicas que se asocian al cáncer de páncreas en el área de Salud dependiente del Hospital General Universitario de Elda.
- ✚ Analizar la influencia de las variables estudiadas en la supervivencia del cáncer de páncreas mediante el método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox.
- ✚ Analizar las variables que se asocian a una mayor mortalidad en los pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas.



HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.....

La presente revisión trata de delimitar el marco teórico de los tumores de páncreas en el área de salud dependiente del Hospital General Universitario de Elda, a través de un estudio de cohorte retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de tumor de páncreas en un periodo de tiempo establecido.

A través de este estudio se pretende conocer si en el área de salud del departamento de Elda existe una tendencia al aumento en el número de casos nuevos diagnosticados de tumor de páncreas, tanto en hombres como en mujeres.

Además se pretende estudiar los cambios en el perfil clínico y epidemiológico de la enfermedad, mediante el estudio de diferentes variables histológicas, clínicas y sociodemográficas, para poder analizar si se han producido cambios en la mortalidad de los pacientes con tumores de páncreas y las variables que se asocian a dicho cambio.





MATERIAL Y MÉTODOS.....

1. Tipo de Estudio

El estudio llevado a cabo se trata de un estudio epidemiológico de cohortes retrospectivo, unicéntrico, que estudia la mortalidad en una cohorte de pacientes con tumores de origen pancreático en el área de salud del departamento 18 de Elda, en el periodo desde 1989 hasta 2016 (31/12/2016).

El estudio de cohortes retrospectivo es un estudio epidemiológico de tipo analítico observacional, en el que tanto la consecuencia como la exposición a determinados factores de riesgo ya han sucedido cuando se inicia el estudio.

A los pacientes se les realiza un seguimiento completo conjunto desde la fecha de diagnóstico hasta el 31/12/2016, midiendo éxitus, fecha de éxitus y la relación con diferentes variables sociodemográficas y clínicas.

Como limitaciones en este tipo de estudios podemos encontrar:

- No son estudios útiles para la observación de enfermedades raras.
- Se requiere generalmente un tamaño muestral elevado.
- El paso del tiempo puede introducir cambios en los métodos y criterios diagnósticos.
- Existe la posibilidad de pérdida de los pacientes durante su seguimiento.

2. Área del Estudio

El estudio se ha llevado a cabo sobre el área de salud del departamento 18 de Elda, que depende del Hospital General Universitario de Elda.

El Hospital General de Elda presenta una capacidad para 513 camas y cubre la atención sanitaria de las siguientes poblaciones, Beneixama, Biar, Campo de Mirra, Cañada, Villena, Sax, Pinoso, Petrer, Elda, Novelda, Monóver, Salinas y La Algueña, con una población total que supera los 200 000 habitantes.



Figura nº 26: Imagen del departamento de Salud de Elda

3. Búsqueda y selección de la muestra

La búsqueda de los pacientes con diagnóstico de Tumor de Páncreas, durante el periodo de tiempo de 1989 a 2016 (31/12/2016), se ha llevado a cabo utilizando dos bases de datos:

- a.- Base de datos del Comité de Tumores Digestivos
- b.- Base de datos del Servicio de Anatomía Patológica
 - b.1) Programa Novopath hasta junio de 2009
 - b.2) Programa Pat-win desde junio 2009 hasta el final del estudio

El Comité de Tumores Digestivos está constituido por un equipo multidisciplinar, en el que intervienen profesionales de todas las especialidades médicas que están implicadas en el diagnóstico, manejo y tratamiento de los pacientes con Tumores del Aparato Digestivo, entre los que se incluyen los tumores de origen pancreático (Especialistas en

Digestivo-Endoscopistas, Cirujanos, Oncólogos, Patólogos, Radiólogos y Hematólogos), que se reúnen con una frecuencia semanal. La búsqueda se realizó en su base de datos, donde están registrados todos los pacientes que se han comentado en el comité, con su sospecha diagnóstica, confirmación histopatológica en los casos en los que haya sido posible y el tratamiento médico indicado de forma individualizada.

Para la búsqueda en la base de datos de Anatomía Patológica se utilizó el código SNOMED y SNOMED CT. Este código es la terminología clínica integral, multilingüe y codificada de mayor amplitud, precisión e importancia desarrollada en el mundo. El Código Snomed CT es un producto que nace de la fusión entre Snomed RT (*Snomed Reference Terminology*), creada por el Colegio Americano de Patólogos (CAP) y la Versión de términos Clínicos³ (CTV3), desarrollada por el Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido. Esta fusión ha permitido la combinación de los términos en los ámbitos de las ciencias básicas, la bioquímica y las especialidades médicas de Snomed RT con los contenidos de la atención primaria del CTV3, dando lugar a una terminología de referencia que permite a los profesionales de la salud de todo el mundo representar la información clínica de forma precisa e inequívoca, en formato multilingüe.

3.1 Criterios de inclusión:

- a) Se incluyeron todos los pacientes que tenían un diagnóstico histológico de confirmación de tumor de origen pancreático. El diagnóstico histopatológico podía ser por biopsia o por citología, bien del tumor primario o de cualquier localización metastásica.
- b) Se incluyeron todos los pacientes con alta sospecha de tumor de origen pancreático tanto clínicamente como por las técnicas de imagen, a pesar de no tener la confirmación histológica.

3.2 Criterios de exclusión:

- a) Se excluyeron los pacientes que por la clínica y las imágenes radiológicas tenían baja sospecha de tumor de páncreas y no se pudieron confirmar por histología.
- b) Se excluyeron los pacientes de los que no pudimos conseguir ningún dato clínico en la revisión de la historia clínica.

4. Duración del estudio

La duración del estudio hace referencia a todos los casos recogidos desde el año 1989 hasta el año 2016 con fecha de 31/12/2016.

5. Variables de la muestra. Búsqueda y Definición

Una vez tuvimos los casos que se habían incluido en el estudio, se completó la búsqueda del resto de las variables del estudio mediante la revisión de las Historias Clínicas de los pacientes y la revisión del programa informático de Alta Hospitalaria Mizar.

En el protocolo de estudio que se elaboró se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

5.1.- Edad

La variable edad hace referencia a la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico.

5.2.- Sexo

La variable “sexo” se catalogó como:

1: hombre

2: mujer

5.3.- Localidad

Nombre de la localidad donde reside el paciente (Poblaciones del departamento de Salud 18 de Elda) que viene reflejada en su historia clínica.

5.4.- Historia de Tabaquismo

Según los criterios de la OMS, el fumador es la persona que ha fumado al menos un cigarrillo en los últimos 6 meses. Exfumador la persona que no ha fumado ningún cigarrillo en los últimos 6 meses. No fumador la persona que nunca ha fumado o que ha fumado menos de 100 cigarrillos a lo largo de su vida.

La variable “tabaco” se catalogó como:

1: Fumador

2: No fumador

3: Exfumador

5.5.- Consumo de alcohol

Para valorar el consumo de alcohol de los pacientes se tuvieron en cuenta los datos que se habían incluido en su historia clínica. En ningún momento se llevó a cabo una entrevista personal. En la mayoría de las historias clínicas no venía reflejado la cantidad de alcohol que consumía cada paciente, por lo que no lo tuvimos en cuenta para nuestro estudio.

La variable “alcohol” se catalogó como:

- 1: sí; En la historia clínica venía reflejado el consumo de alcohol
- 2: no; Ausencia de datos en la historia clínica que reflejaran cualquier consumo de alcohol

5.6.- Diabetes Mellitus

La variable Diabetes hace referencia a la presencia de diabetes mellitus en los pacientes antes del diagnóstico de tumor pancreático. No se tuvo en cuenta la fecha de inicio de la diabetes.

La variable “diabetes” se catalogó como:

- 1: sí; pacientes diabéticos antes del diagnóstico del tumor primario
- 2: no; pacientes que nunca han tenido un diagnóstico de diabetes

5.7.- Pancreatitis

La variable pancreatitis refleja la presencia de episodios de pancreatitis antes del diagnóstico de tumor primario de páncreas, independientemente de su etiología. No se tuvo en cuenta la fecha de inicio de los episodios de pancreatitis.

La variable “pancreatitis” se ha catalogado como:

- 1: sí; el paciente ha tenido episodios de pancreatitis antes del diagnóstico del tumor pancreático
- 2: no; nunca ha tenido un episodio de pancreatitis

5.8.- Fecha de diagnóstico

La variable “fecha de diagnóstico”, es la fecha en la que se diagnosticó el tumor pancreático, bien con diagnóstico histológico mediante biopsia o PAAF, o solo con pruebas de imagen sin confirmación histológica.

Se refleja cómo día/mes/año.

5.9.- Localización tumoral

La variable “localización tumoral” hace referencia a la localización del tumor dentro del páncreas.

La variable fue catalogada como:

- 1: cabeza pancreática
- 2: cuerpo pancreático
- 3: cola del páncreas
- 4: ampolla de Váter, en la desembocadura del conducto pancreático a nivel del duodeno

5.10.- Diagnóstico

Con la variable “diagnóstico” dividimos a los tumores del páncreas en cuatro grandes categorías y la catalogamos como:

- 1: Tumor benigno
- 2: Carcinoma in situ (no invasivo)
- 3: Carcinoma invasivo o infiltrante
- 4: Tumor neuroendocrino de páncreas

5.11.- Tamaño tumoral

La variable “tamaño tumoral” hace referencia al tamaño que tenía el tumor en el momento del diagnóstico, bien medido sobre la pieza quirúrgica o con pruebas de imagen.

Es una variable numérica y se mide en centímetros.

5.12.- Número de ganglios con afectación metastásica

Esta variable refleja el número de ganglios linfáticos regionales que presentaron metástasis tumoral. Solo la pudimos valorar en aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía y se realizó una comprobación histológica. Es una variable numérica que reflejaba el número total de ganglios con metástasis.

Así la variable se clasificó en tres grupos: ganglios metastásicos (1 o más), ganglios negativos (ausencia de ganglios con metástasis) o desconocida para aquellos casos en los que no se pudo comprobar la afectación ganglionar mediante histología.

5.13.- Metástasis a Distancia

Con esta variable se valora la presencia o ausencia de metástasis a distancia.

Se catalogó como:

- sí: cuando había metástasis a distancia
- no: ausencia de metástasis a distancia

5.14.- Variable TNM

Esta variable se basa en la clasificación de los tumores malignos realizada por UICC (International Union Against Cancer). En la variable se valora el tumor primario “T”, la afectación ganglionar loco-regional “N” y la presencia de metástasis a distancia “M”

En la “T” había 4 categorías:

- Tis: Carcinoma in situ o displasia intraepitelial de alto grado
- T1: Tumor localizado en el páncreas de 2 o menos cm de diámetro máximo
- T2: Tumor localizado en el páncreas de más de 2 cm de diámetro máximo
- T3: Tumor con extensión extra-pancreática pero sin afectación del eje vascular celiaco o de la arteria mesentérica superior
- T4: El tumor afecta al eje vascular celiaco o a la arteria mesentérica superior.

En la “N” encontramos tres categorías:

- Nx: no es posible determinar la afectación ganglionar
- N0: ausencia de ganglios linfáticos metastásicos
- N1: Metástasis en ganglios linfáticos loco-regionales

En la “M” encontramos dos categorías:

- M0: Ausencia de metástasis a distancia
- M1: Presencia de metástasis a distancia

5.15.- Estadio Tumoral

Esta variable hace referencia al estadio patológico que se obtiene de la combinación del TNM.

Podemos encontrar 7 grupos:

Estadio 0: Tis N0 M0

Estadio IA: T1 N0 M0

Estadio IB: T2 N0 M0

Estadio IIA: T3 N0 M0

Estadio IIB: T1-T2-T3 N1 M0

Estadio III: T4 N0-N1 M0

Estadio IV: Cualquier T, cualquier N con M1

5.16.- Intervención quirúrgica

Esta variable indica si el paciente ha sido intervenido quirúrgicamente, en relación a la enfermedad tumoral.

Fue catalogada como:

sí: para aquellos pacientes con intervención quirúrgica

no: pacientes en los que no se practicó ninguna cirugía

5.17.- Estado

La variable “estado” refleja si el paciente sigue vivo al final del estudio o si por el contrario ha fallecido a lo largo del estudio.

La variable fue catalogada como:

1: vivo; el paciente seguía con vida al finalizar el estudio

2: éxitus; el paciente había fallecido durante el estudio

5.18.- Fecha del éxitus

Para aquellos pacientes que habían fallecido a lo largo del estudio, esta variable reflejaba la fecha del fallecimiento.

Fue reflejada como día/mes/año

5.19.- Número de biopsia

Esta variable hace referencia al número de biopsia o citología que se asigna a cada

muestra en el Servicio de Anatomía Patológica.

5.20.- Diagnóstico histopatológico

La variable hace referencia al diagnóstico histopatológico, que se obtuvo en todos los casos en los que había muestra bien por biopsia o por citología.

La variable se catalogó en 8 grupos según el diagnóstico:

- Adenocarcinoma Ductal
- Neoplasia Quística Serosa
- Neoplasia Quística Mucinoso
- Neoplasia Mucinoso Papilar Intraductal
- Carcinoma de Células Acinares
- Neoplasia Sólida Pseudopapilar
- Tumor Neuroendocrino pancreático
- Otros

5.21.- Localización de las metástasis a distancia

La variable hace referencia a la localización de las metástasis a distancia.

Se catalogó en 4 grupos:

- Hepáticas
- Peritoneales
- Hepáticas más otras localizaciones
- Otras localizaciones esporádicas

6. Análisis Estadístico de la Muestra.

Se ha realizado un análisis univariante de todas las variables, para la descripción de variables cuantitativas que seguían una desviación paramétrica se utilizó media y desviación estándar (media +/- DE) y para las que no la seguían se utilizó mediana y percentil 25-75. Las variables cualitativas se expresaron con su frecuencia absoluta y relativa en % para cada uno de los valores.

En nuestro análisis bivariante se relacionó la variable “exitus”, como variable dependiente, con el resto de las variables del estudio (edad, tabaco, sexo...), que eran las variables independientes o explicativas.

Para el estudio de las variables cualitativas se utilizó el test Ji-Cuadrado, y se consideró que había una relación estadísticamente significativa entre las dos variables cuando el resultado del p-valor fue $< 0,05$. El estudio de las variables cuantitativas se realizó con la T de Student.

Se ha realizado un análisis de supervivencia sin tener en cuenta los tumores benignos.

El análisis de supervivencia o Modelo de Regresión de Cox, a través de un ajuste simple, se realiza con el fin de buscar variables independientes que se relacionen con variaciones en la función de supervivencia, o en la función de riesgo, de unos individuos respecto a un determinado suceso estudiado.

Se han estimado curvas de Kaplan-Meier para cada variable explicativa, aplicando el test Log-Rank para evaluar las diferencias entre curvas de supervivencia. Se han estimado tiempos medios de supervivencia, junto con IC 95% en cada categoría de las variables explicativas.

Para estimar la magnitud de las asociaciones entre las variables explicativas y la mortalidad, se han ajustado modelos de regresión de Cox, realizando un ajuste simple y un modelo multivariante. Por modelo de regresión de Cox se hace referencia a una clase de modelos usados para modelar los riesgos que afectan a la supervivencia de una población de sujetos. En los modelos multivariantes se ha comprobado la hipótesis de riesgos constantes del modelo, y estimado indicadores de bondad de ajuste. También se ha estimado la curva de supervivencia del modelo, con niveles medios de las covariables. Se ha utilizado para los análisis el programa estadístico SPSS v18 y el programa Rv.3.2.3.

7. Cronograma del Estudio

El paciente con síntomas y signos clínicos de sospecha de tumor de origen pancreático puede provenir de la consulta de Atención Primaria, del servicio de urgencias del propio Hospital o de la consulta de Medicina Interna incluyendo en esta la consulta de Medicina Digestiva.

Ante la sospecha de un posible tumor pancreático, el paciente pasará a un estudio de imagen, generalmente en primer lugar una TC o una Ecografía.

También está la posibilidad de que sea un hallazgo incidental en el estudio de imagen llevado a cabo en un paciente por otras causas.

Los casos en los que se confirme que es una enfermedad localizada, no requieren biopsia previa, pasarán directamente al tratamiento quirúrgico con fines curativos.

En los demás casos se requiere una biopsia-citológica de confirmación histológica para poder decidir el mejor manejo posible del paciente.

En la imagen de la página siguiente se muestran los pasos principales que seguirá el paciente ante la sospecha clínica de un posible tumor de páncreas.

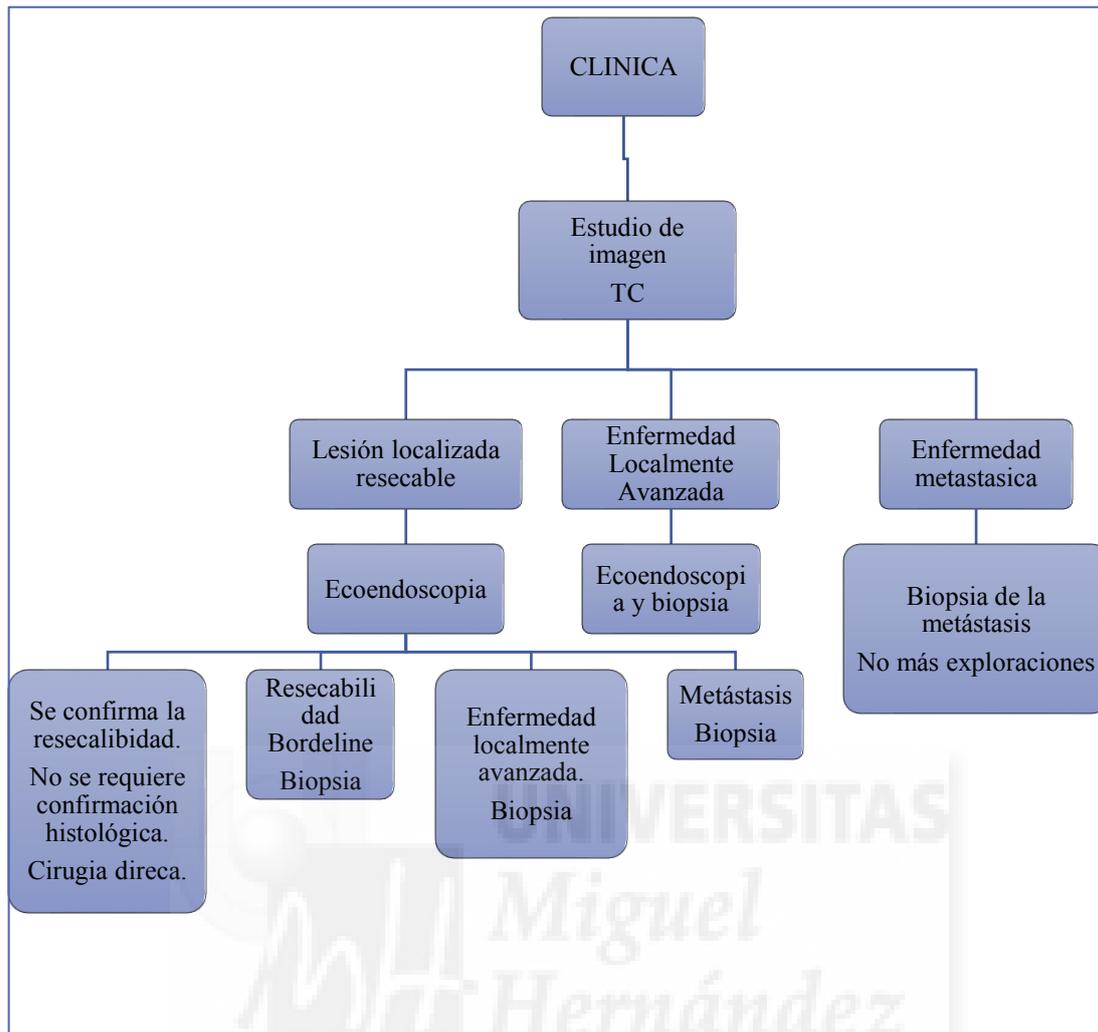


Figura nº 27: Cronograma de actuación ante la sospecha clínica de un tumor de origen pancreático.

Las biopsias-citologías que llegan al servicio de Anatomía Patológica pueden tener su origen en el tumor primario localizado en el páncreas o de una de las localizaciones metastásicas. En el servicio de Anatomía Patológica se lleva a cabo el diagnóstico histológico de confirmación del tumor pancreático y en el caso de las piezas de resección, el estadio patológico (pTNM). Para redactar el informe anatomopatológico en los últimos años se ha utilizado el protocolo emitido por el CAP.

Puede verse en protocolo entero en la página del Colegio Americano de Patólogos (CAP) www.cap.org. Apéndice 1.

8. Estrategia de Búsqueda

La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo mediante la consulta en las bases de datos de pubmed, con las siguientes palabras claves:

- Epidemiology and statistics of cancer
- Epidemiology of pancreatic cancer
- Risks factors of pancreatic cancer
- Clinical manifestations, diagnosis, staging and treatment
- Pancreatic cancer guidelines
- Burden and trends of pancreatic cancer

La citación bibliográfica se ha cumplimentado en el texto según el orden de entrada, siguiendo las normas de Vancouver.

9. Aspectos Éticos

Los datos se valoran de forma anonimizada y encriptada. No necesita consentimiento informado porque entra dentro de la práctica clínica habitual y se trata de un estudio de tipo observacional, en el que no se llevan a cabo intervenciones directas sobre los pacientes.

El presente estudio se ha realizado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Las copias de la Declaración de Helsinki y las enmiendas posteriores pueden ser obtenidas a través de la página web de la Asociación Médica Mundial (World Medical Association, <http://www.wma.net/en/10home/index.html>). Apéndice 2.

El estudio se ha desarrollado de acuerdo con el protocolo y con los procedimientos normalizados de trabajo que aseguran el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), tal como se describe en las Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para BPC 1996, publicadas en la siguiente página web:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol3_en.htm.

De acuerdo con las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies* (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 1991) y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica, este tipo de estudios, deben, excepto en ciertos casos específicos, someterse a revisión por un comité independiente acreditado. Por ello, el presente estudio ha sido enviado para su aprobación al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) acreditado.





RESULTADOS.....

1. Descripción General de la muestra

Se han analizado 149 pacientes con tumor de páncreas que abarca el periodo comprendido entre 1989 y 2016, en el área de Salud del Hospital General de Elda. En el estudio se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico histológico o con alta sospecha clínica y radiológica de tumor de páncreas, a pesar de que no se pudo obtener una confirmación histológica. Solo excluimos a los pacientes que presentaron una baja sospecha radiológica y no se disponía de confirmación histológica.

La mayor parte de los pacientes se diagnosticaron después de los 65 años, mostrando una edad media de 66 años, con un rango entre 39 y 89 años. Se observó un ligero predominio en hombres con un 51,7%. Un 38,3% residía en la población de Elda seguido de Villena con un 14,8% y el resto en las diferentes poblaciones que se incluyen en el área del Hospital de Elda. Un 57,7% había tenido en contacto con el tabaco, siendo fumadores activos un 24,8% y exfumadores un 32,9%. El 32,9% eran consumidores habituales de alcohol, el 32,9% tenían Diabetes Mellitus y el 20,8% historia de pancreatitis. El tamaño tumoral medio fue de 37,1 mm, con un rango de 2 a 190mm. El 77,9% de los tumores eran de tipo infiltrante, y la mayoría tenían un diagnóstico histológico de adenocarcinoma ductal con un 72,9%, localizados sobre todo a nivel de la cabeza del páncreas en un 65,1%. Presentaron ganglios metastásicos el 30,9% y metástasis a distancia el 29,5%. La localización metastásica más frecuente fue el hígado en un 87,5% de los casos. El 34,2% se diagnosticaron en un estadio avanzado III-IV.

De los 149 casos que se incluyeron en el estudio, 93 murieron durante el periodo de tiempo del estudio y 56 permanecían vivos a fecha de 31/12/2016, lo que supone una mortalidad del 62,4%.

Examinando el número de casos de tumores pancreáticos que se han diagnosticado por año, se observa una gran diferencia entre los casos recogidos en el periodo de 1989 hasta 2001, con solo 9 casos en total, y los casos que se recogen a partir del año 2002, sobre todo a partir del año 2008 donde se observa un importante aumento en el número de casos por año.

Estas diferencias las podemos observar en la tabla siguiente, que refleja en número de casos que se incluyeron en el estudio por año desde 1989 hasta 2016:

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	1989	1	0,7
	1998	1	0,7
	1999	2	1,3
	2000	4	2,7
	2001	1	0,7
	2002	3	2,0
	2003	2	1,3
	2004	4	2,7
	2005	5	3,4
	2006	2	1,3
	2007	3	2,0
	2008	6	4,0
	2009	8	5,4
	2010	14	9,4
	2011	14	9,4
	2012	9	6,0
	2013	18	12,1
	2014	16	10,7
	2015	26	17,4
	2016	10	6,7
Total	149	100,0	

Tabla nº 9: Número total de nuevos casos de tumor de páncreas diagnosticados por año durante todo el periodo del estudio.

En esta segunda tabla se muestra el número de defunciones por año en el periodo del estudio desde 2001 hasta 31/12/2016, con un total de 93 defunciones (62,4%) y 56 pacientes vivos (37,6%) al finalizar el tiempo del estudio.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	2001	1	0,7
	2003	4	2,7
	2004	5	3,4
	2005	2	1,3
	2007	1	0,7
	2008	4	2,7
	2009	5	3,4
	2010	8	5,4
	2011	13	8,7
	2012	8	5,4
	2013	8	5,4
	2014	12	8,1
	2015	12	8,1
	2016	10	6,7
	Total	93	62,4
Perdidos	Sistema	56	37,6
Total		149	100,0

Tabla nº 10: Número de muertes por año que se producen en todo el periodo de tiempo del estudio. Con la primera muerte en el año 2001.

2. Resultados del Análisis Univariante

2.1 Variables relacionadas con el tumor

a) Diagnóstico: Hemos dividido las neoplasias en cuatro categorías: benignas, Carcinoma in situ (no invasivo), Carcinoma invasivo o infiltrante y Neoplasia neuroendocrina. La mayor parte de los tumores correspondían a Carcinoma invasivo, con un total de 116 casos (77,9%), seguidos por las neoplasias neuroendocrinas con un total de 14 casos (9,4%), los tumores benignos con 13 casos (8,7%) y por último el carcinoma in situ con 6 casos (4,0%)

En el siguiente gráfico se muestra el porcentaje de cada categoría diagnóstica.

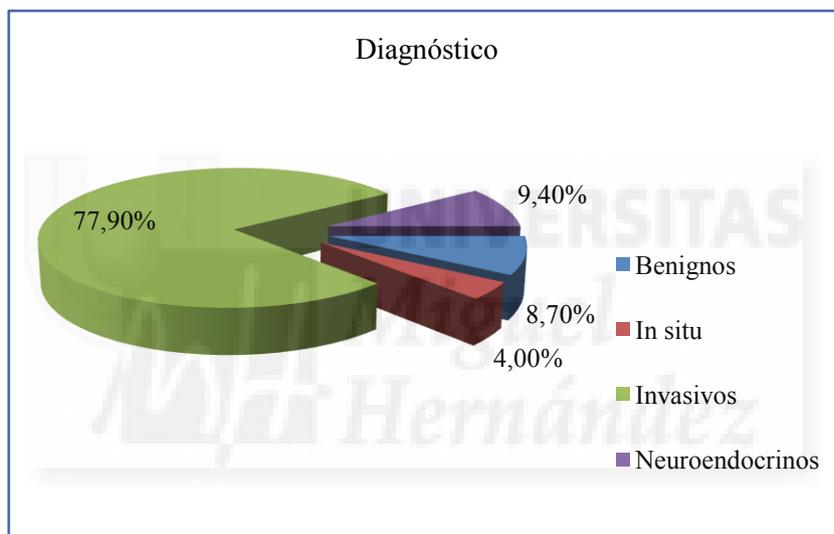


Figura nº 28: Clasificación histológica de las neoplasias en porcentaje de casos.

b) Diagnóstico Histológico: Del total de tumores de tipo invasivo, el tipo histológico más frecuente fue el ACD y sus variantes con un total de 97 casos (72,9%). El segundo tipo histológico más frecuente corresponde a los TNEp con 14 casos (10,5%), seguido de la NQM con 7 casos (5,3%) y la NMPID con 6 casos (4,5%). Del resto de los tipos histológicos se diagnosticaron casos aislados en todo el periodo de estudio, con 3 casos de NQS, 1 caso de CCA, 1 caso de NPSS y 4 casos recogidos como "otros" que incluyen 1 caso de tumor adenomatoide, un caso de quiste pancreático, un caso de Tumor mixto Neuroendocrino-Adenocarcinoma y un caso diagnosticado como tumor benigno.

En el siguiente gráfico se muestra el porcentaje de cada tipo histológico.

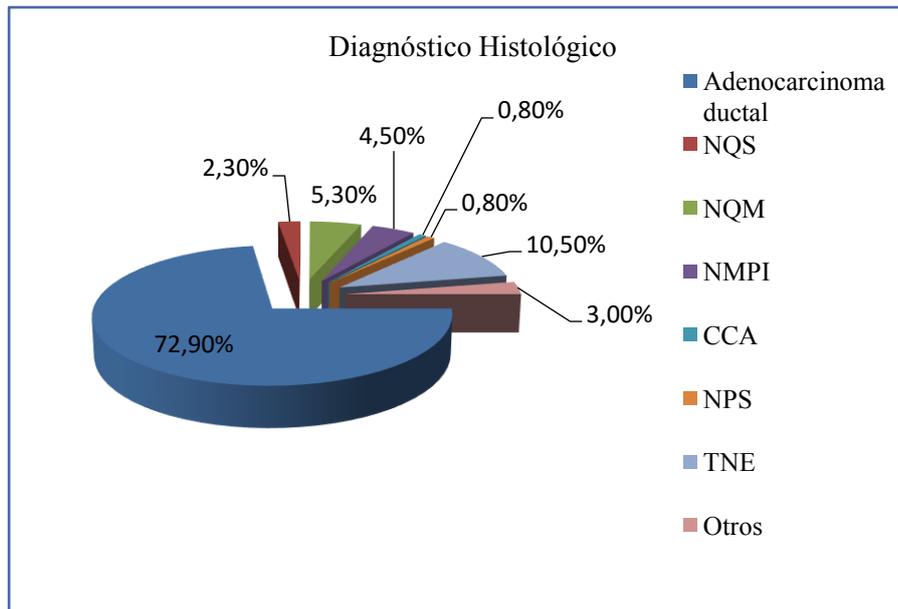


Figura nº 29: Tipo histológico de los tumores en porcentaje de casos.

c) Localización tumoral: En cuanto a la localización anatómica del tumor en el páncreas, la mayor parte de los tumores se localizaron a nivel de la cabeza (91 casos), seguido de la localización a nivel del cuerpo (32 casos), cola pancreática (20 casos) y por último ampolla de Váter (6 casos).

En el siguiente gráfico se muestra el porcentaje de cada localización tumoral.

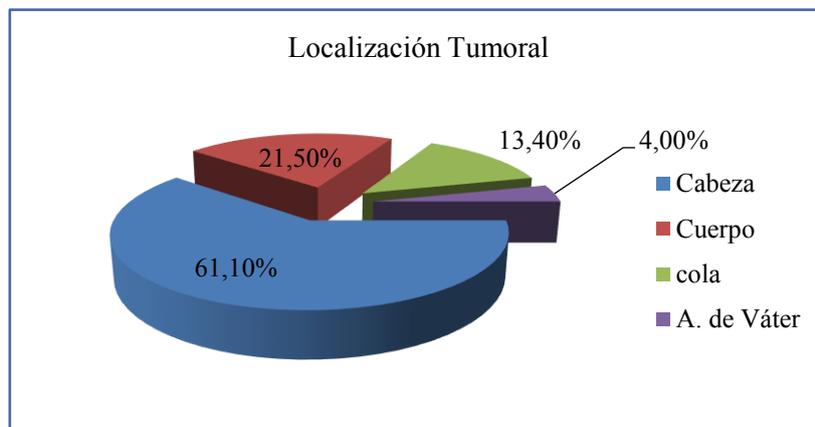


Figura nº 30: Localización tumoral en el páncreas en porcentajes.

d) Metástasis a distancia y su localización: De todos los casos, 44 (29,5%) se presentaron con metástasis a distancia, en un estadio avanzado de la enfermedad (estadio IV). La localización más frecuente de las metástasis fue en el hígado (22 casos/51,2%), seguido por la localización peritoneal (7casos/16,3%). En 7 casos se observaron metástasis en varios órganos siendo una de las localizaciones metastásicas el hígado, asociado a pulmón, hueso, suprarrenal y peritoneo. En 7 casos se observaron metástasis esporádicas en otros órganos menos frecuentes como pleura, pulmón, colon y parénquima renal.

En los dos gráficos siguientes se puede ver el porcentaje de metástasis a distancia y la distribución de su localización.

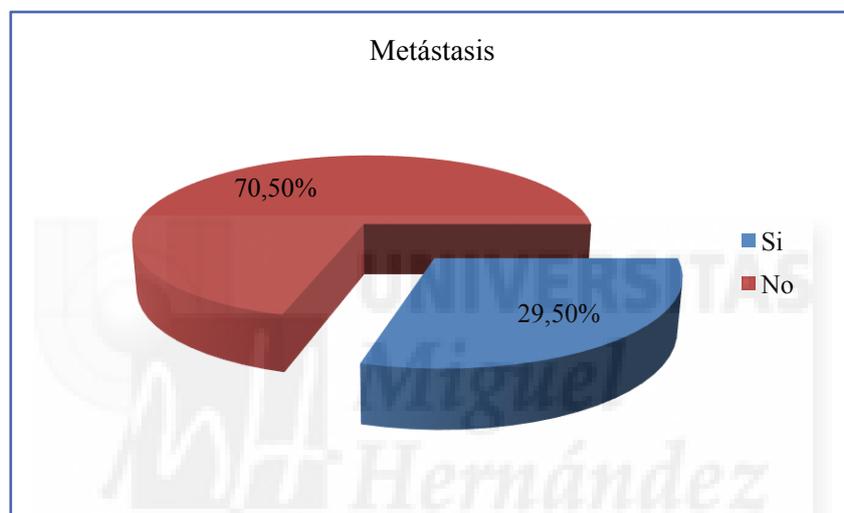


Figura nº 31: Metástasis a distancia en porcentajes.

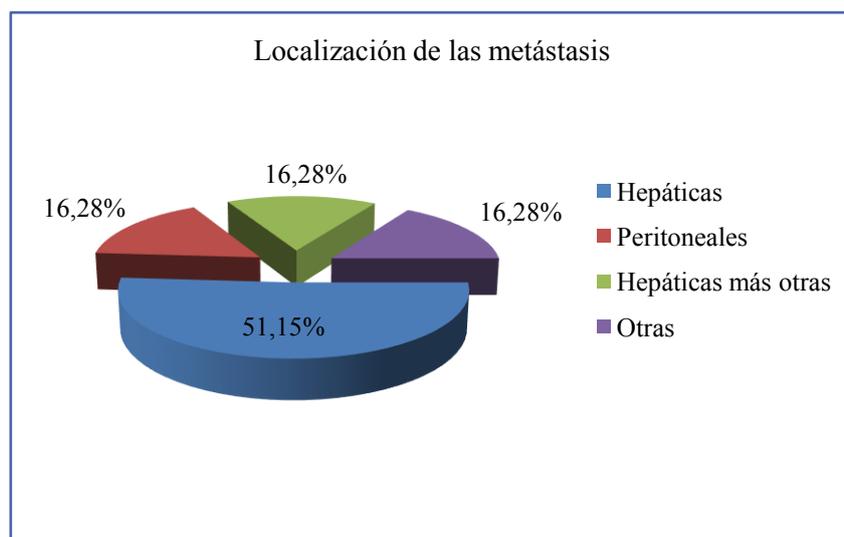


Figura nº 32: Localización de las metástasis en porcentajes.

e) Número de ganglios loco-regionales con metástasis: En el estudio de la pieza quirúrgica, encontramos un 30,9% de casos con afectación de al menos 1 ganglio y un 32,20% sin metástasis ganglionar. El 36,9% restante hace referencia a los casos en los que no se pudieron valorar los ganglios linfáticos.

En el siguiente grafico podemos ver la representación porcentual de la afectación ganglionar.

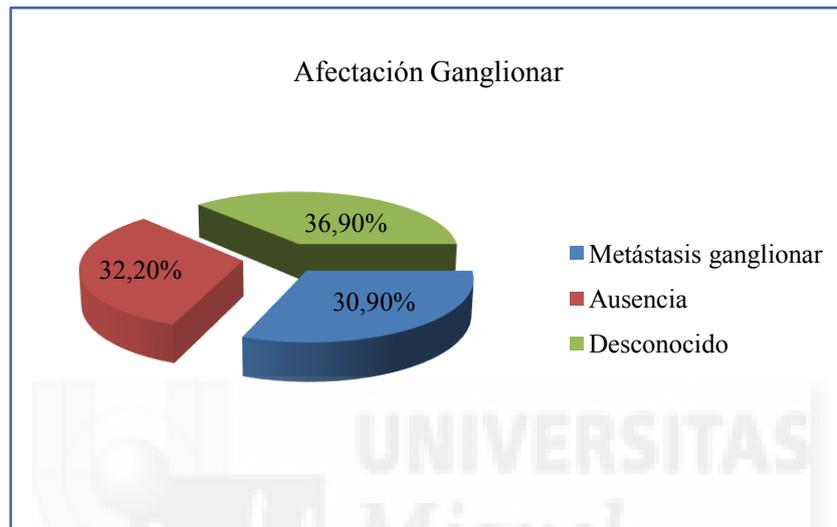


Figura nº 33: Afectación ganglionar metastásica en porcentaje de casos.

f) Estadio Tumoral: El 29,5% de los tumores infiltrantes y tumores neuroendocrinos del páncreas se encontraron en un estadio IIB (44 casos) y IV (44 casos), que en conjunto suponen 88 casos, más del 50% de los casos estudiados. En conjunto en el estadio I encontramos un total de 26 casos que supone un 17,5% (12 casos en estadio IA y 14 casos en el estadio IB, 8,1% y 9,4% respectivamente). En el estadio IIA encontramos un total de 8 casos (5,4%) y en el estadio III 7 casos (4,7%). En el estadio 0 se sumaron los carcinomas in situ (6 casos) y los tumores benignos (14 casos) por su mejor pronóstico (13,4%).

En la siguiente gráfica podemos observar en porcentajes el estadio tumoral pronóstico.

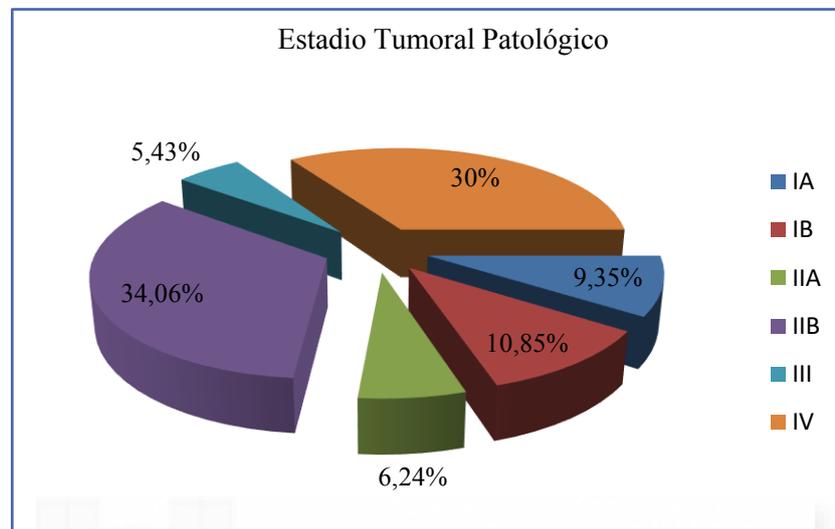


Figura n° 34: Estadio Tumoral Patológico en porcentajes.

2.2 Resultados de las variables sociodemográficas, en relación con los individuos

a) Localidad de procedencia: La mayor parte de los pacientes provenían de las dos poblaciones con mayor número de habitantes, Elda con 57 casos (34,9%) y Villena con 22 casos (14,8%), seguido por Petrer y Novelda con 17 casos (11,4%) cada una. En el resto de las poblaciones del área se diagnosticaron menos de 10 casos por localidad.

En la siguiente figura podemos observar el porcentaje de casos que se ha diagnosticado en cada población del área de salud.

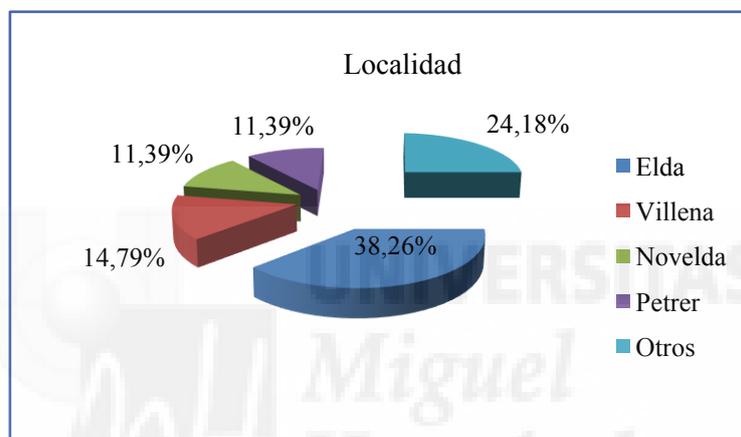


Figura nº 35: Número de casos diagnosticados por poblaciones.

Dentro del grupo “otros” se engloban las poblaciones con menor número de casos, como son Monóvar con 9 casos, Sax con 6 casos, El Pinós con 2 casos, La Romana con 3 casos, Beneixama con 2 casos, Biar con 3 casos, Cañada con 1 caso, Hondón de las Nieves con 1 caso y La Algueña con 3 casos.

b) Sexo: Se observó un ligero predominio en hombres que en mujeres, con 77 casos en hombres y 72 casos en mujeres, 51,7% y 48,3% respectivamente.

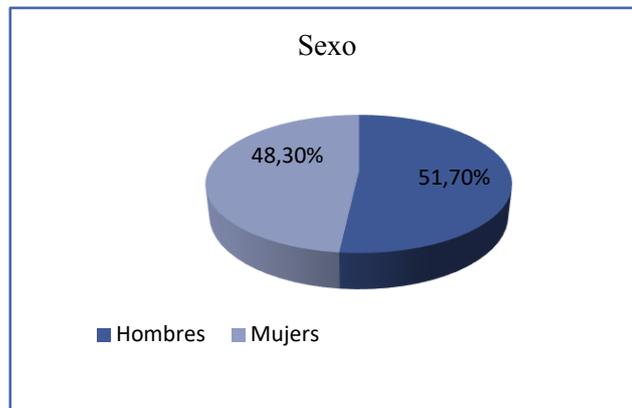


Figura nº 36: Porcentaje de casos en relación al sexo

c) Edad en el momento del diagnóstico: En el momento del diagnóstico la mayor parte de los pacientes eran mayores de 65 años, de estos 35 tenían una edad superior a los 74 años. Solo 24 pacientes se diagnosticaron antes de los 55 años, lo que se considera una edad infrecuente para el cáncer de páncreas.

En el siguiente gráfico podemos observar la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico.

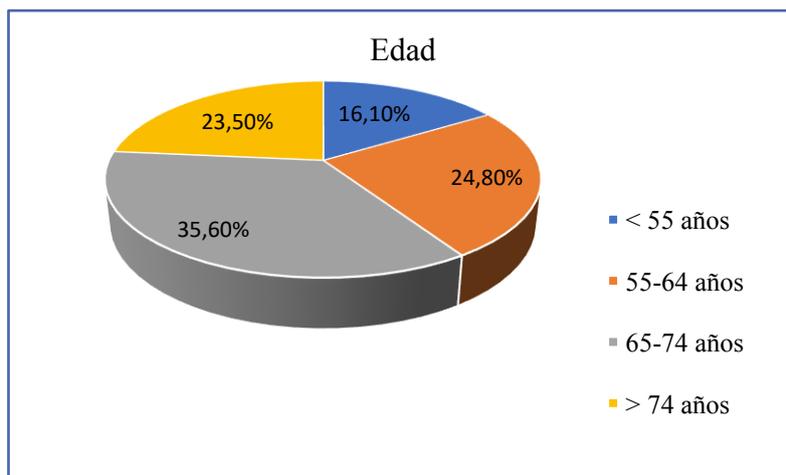


Figura nº 37: Edad al diagnóstico en porcentajes.

d) Exitus: La mortalidad de los pacientes hasta el 31/12/2016 fue del 63,1%.

2.3.- Resultado de las variables relacionadas con los factores de riesgo en cáncer de páncreas:

a) Tabaco: Del total de los pacientes 86 (57,7%) habían tenido contacto con el tabaco frente a 63 pacientes (42,3%) que referían no haber fumado nunca. De los pacientes fumadores, 37 eran fumadores activos y 49 eran exfumadores en el momento del diagnóstico.

En el siguiente gráfico podemos observar la representación en porcentajes de los casos en relación al tabaco.

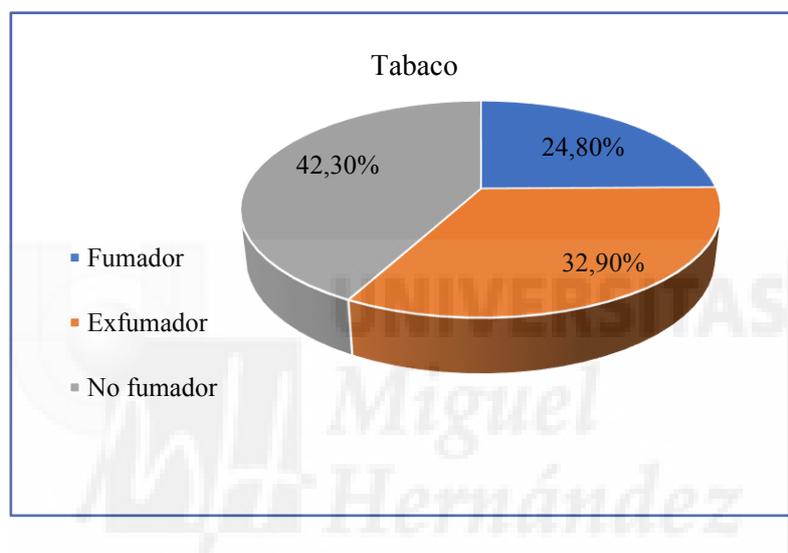


Figura nº 38: Porcentaje de casos en relación con el tabaco.

b) Alcohol, Pancreatitis y Diabetes Mellitus: Solo en 49 pacientes encontramos datos en la historia clínica asociados al consumo de alcohol, 31 pacientes habían tenido episodios previos registrados de pancreatitis y 49 pacientes tenían un diagnóstico previo de diabetes mellitus, lo que supone el 32,9% 20,8% y 32,9% respectivamente.

3. Resultados del análisis bivariante y de supervivencia

3.1 Variables Cualitativas

En el análisis bivariante de las variables cualitativas se observó una relación estadísticamente significativa entre la variable “exitus” y las variables de diagnóstico, número de ganglios metastásicos, metástasis a distancia, estadio tumoral e intervención quirúrgica. En la siguiente tabla se representan los resultados de las variables con significación estadística.

Variables cualitativas, test Ji-Cuadrado

		EXITUS No		EXITUS Si		p-valor
		n	%	n	%	
DIAGNOSTICO	Benigno	13	100%	0	0,0%	<0,001*
	Insitu-infiltrante	31	25,4%	91	74,6%	
	Neuroendocrino	11	78,6%	3	21,4%	
Nº GANGLIOS	Sin metástasis	26	54,2%	22	45,8%	0,010*
INFILTRADOS	1 o mas	14	30,4%	32	69,6%	
	Desconocido	15	27,3%	40	72,7%	
METASTASIS	No	48	45,7%	57	54,3%	0,001*
	Si	7	15,9%	37	84,1%	
ESTADIO TUMORAL	in situ-benigno	19	95,0%	1	5,0%	<0,001*
	Estadio I	9	34,6%	17	65,4%	
	Estadio II	17	32,7%	35	67,3%	
	Estadio III-IV	10	19,6%	41	80,4%	
INT. QUIRURGICA	Si	41	45,1%	50	54,9%	0,010*
	No	14	24,1%	44	75,9%	

Tabla nº11: Analisis bivariante de las variables con significación estadística.

Los resultados no fueron estadísticamente significativos con las variables de edad, sexo, procedencia, tabaco, alcohol, pancreatitis y localización.

La relación con la variable DM aunque por el dato de p-valor (0'066) no fue estadísticamente significativa, sí que se observó una mayor mortalidad entre los pacientes diabéticos. En la siguiente tabla observamos el resultado de la variable DM en relación con la variable éxitus.

Variables cualitativas, test Ji-Cuadrado

		EXITUS No		EXITUS Si		p-valor
		n	%	n	%	
DIABETES	Si	13	26,5%	36	73,5%	0,066
	No	42	42,0%	58	58,0%	

Tabla nº 12: Análisis bivalente entre la variable éxitus y la variable Diabetes.

3.2 Variables Cuantitativas

Se incluyeron dos variables en este modelo, la edad y el tamaño tumoral, ninguna de las dos variables fue estadísticamente significativa.

Resumiendo los datos, podemos concluir que se observó una mayor incidencia de “éxitus” es decir mortalidad, en los pacientes con diagnóstico de carcinoma in situ-infiltrante, con metástasis a nivel ganglionar, con metástasis a distancia, con estadio tumoral grado III-IV y en aquellos pacientes que no se habían sometido a intervención quirúrgica. Con el resto de variables no encontramos una relación significativa.

4. Resultados del Análisis de Supervivencia

4.1 Modelo de Regresión de Cox

Según los resultados de nuestro estudio las asociaciones significativas con la variable “exitus” (con un p-valor <0,05) se encontraron con la edad, tabaco, alcohol, DM, diagnóstico, metástasis a distancia, número de ganglios metastásicos, estadio tumoral e intervención quirúrgica.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

		HR	IC95%inf	IC95%sup	p-valor
Edad	< 55 años	1			
	55-64 años	1,191	0,592	2,398	0,624
	65-74 años	1,489	0,784	2,828	0,224
	>= 75 años	3,637	1,848	7,161	<0,001*
Diabetes	No	1			
	Si	1,598	1,045	2,443	0,031*
Diagnóstico	Neuroendocrino	1			
	Insitu-infiltrante	6,838	2,156	21,689	0,001*
	Nº Ganglios	1			
Nº Ganglios	Sin metástasis	1			
	1 o mas	1,582	0,903	2,772	0,109
	Desconocido	3,683	2,104	6,447	<0,001*
Metástasis	No	1			
	Si	2,351	1,543	3,584	<0,001*
E. Tumoral	in situ-benigno	1			
	Estadio I	7,018	0,931	52,918	0,059
	Estadio II	8,561	1,165	62,927	0,035*
	Estadio III-IV	16,362	2,233	119,913	0,006*
I. Quirúrgica	Si	1			
	No	3,240	2,111	4,971	<0,001*
Tabaco	Fumador	1			
	Nunca	0,823	0,487	1,391	0,468
	Exfumador	2,025	1,201	3,416	<0,001*
Alcohol	No	1			
	Si	1,522	1,001	2,314	0,050*

Tabla nº 13: Resultados del análisis de supervivencia. Modelo de Regresión de Cox.

Si resumimos los resultados que hemos obtenido podemos decir que:

- Los pacientes con una edad superior a 75 años tuvieron 3,6 veces más riesgo de éxitus que los pacientes con edad inferior a 55 años.
- Los pacientes exfumadores tuvieron 2 veces más riesgo de éxitus que los fumadores.
- Los pacientes alcohólicos tuvieron 1,5 veces más de riesgo de éxitus que los no alcohólicos.
- Los pacientes cuyo diagnóstico fue carcinoma in situ o invasor tuvieron 6,8 veces más riesgo de éxitus que los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino.
- En cuanto a la variable del número de ganglios linfáticos metastásicos, el valor desconocido presentó 3,6 veces más de riesgo de éxitus que la ausencia de metástasis, esto podría deberse a que los pacientes con número de ganglios desconocido son aquellos que no se han sometido a una cirugía y por lo tanto se supone que están en fases más avanzadas de la enfermedad.
- La presencia de metástasis a distancia presentó 2,3 veces más de riesgo de éxitus que la ausencia de metástasis. Tanto para el estadio II, como para el estadio III-IV se observó un mayor riesgo de éxitus comparándolo con el estadio 0, de 8,5 y 16,36 veces más respectivamente.

4.2 Resultado del Análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier, con las variables significativas

a) Edad

Los pacientes con una edad superior a 75 años, presentan una supervivencia mucho más corta que el resto de los grupos de edad, sobre todo comparándolo con los pacientes que tienen una edad menor de 55 años.

La media de supervivencia para los pacientes con más de 75 años fue de 9 meses mientras que para los pacientes menores de 55 años la media de supervivencia fue de 103 meses.

EDAD	Media	Error	IC 95% inf	IC 95% sup
< 55 años	103,606	35,439	34,146	173,066
55-64 años	49,203	10,813	28,010	70,395
65-74 años	63,216	13,564	36,630	89,801
>= 75 años	9,493	2,542	4,511	14,475
Global	77,052	14,250	49,123	104,982

Comparación por pares

	< 55 años	55-64 años	65-74 años
< 55 años	-		
55-64 años	0,610	-	
65-74 años	0,181	0,454	-
>= 75 años	<0,001*	<0,001*	0,004*

* p < 0,05

Tabla nº 14: Tiempo medio de supervivencia para la variable “edad”

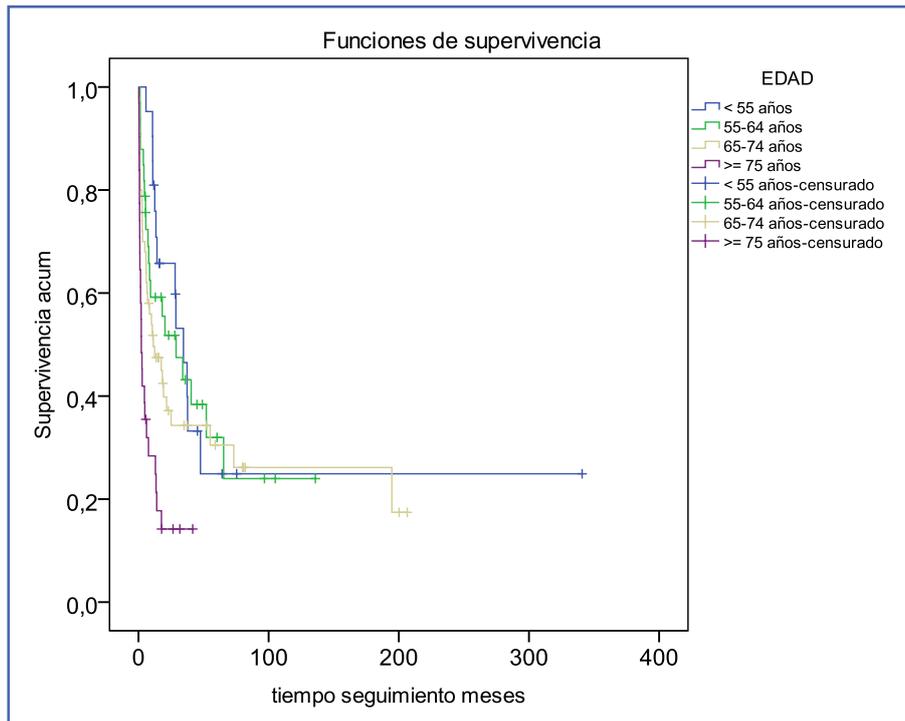
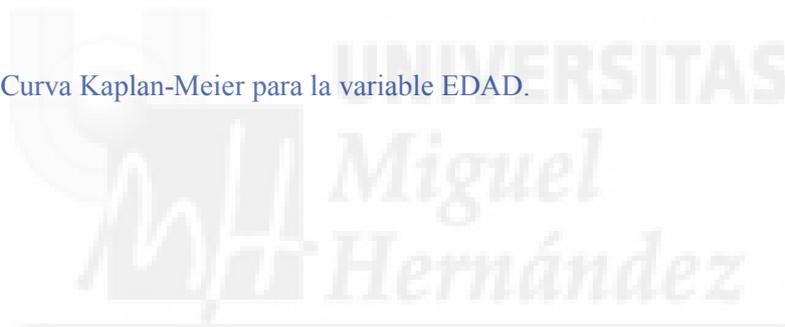


Figura n° 39: Curva Kaplan-Meier para la variable EDAD.



b) Tabaco

Los pacientes con menor supervivencia en nuestro estudio fueron los exfumadores que presentaron una media de supervivencia de 40 meses en comparación con los 62 meses de los no fumadores.

TABACO	Media	Error	IC 95% inf	IC 95% sup
Fumador	95,938	26,057	44,867	147,009
Nunca	62,449	12,811	37,340	87,557
Ex-fumador	40,585	12,365	16,350	64,821
Global	74,818	13,581	48,199	101,438

Comparación por pares

	Fumador	Nunca	Ex-fumador
Fumador	-		
Nunca	0,796	-	
Ex-fumador	0,010*	0,004*	-

* p < 0,05

Tabla nº 15: Tiempo Medio de Supervivencia para la variable “tabaco”.

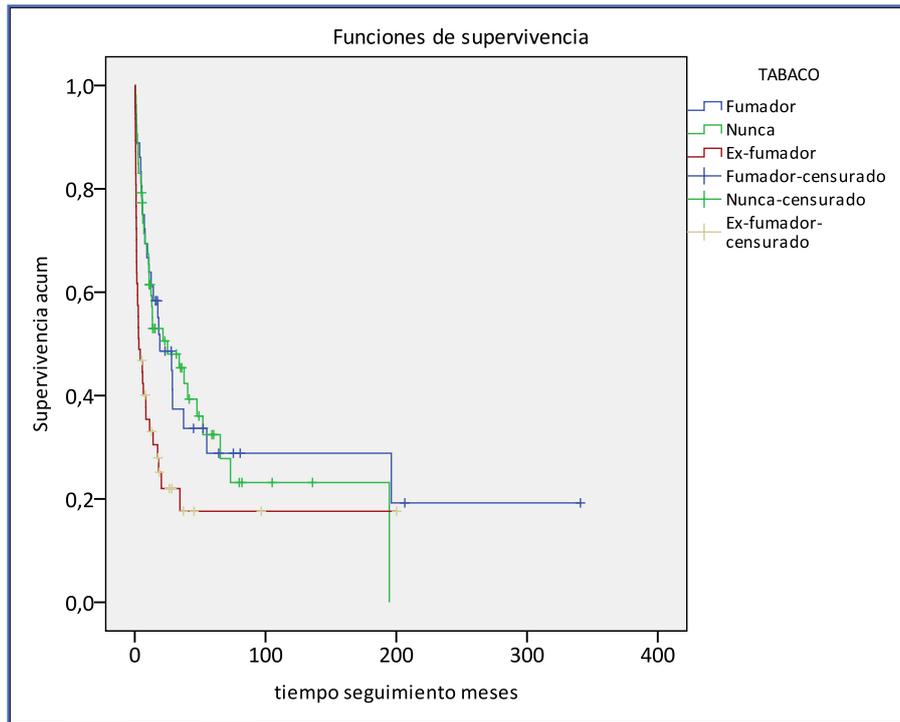
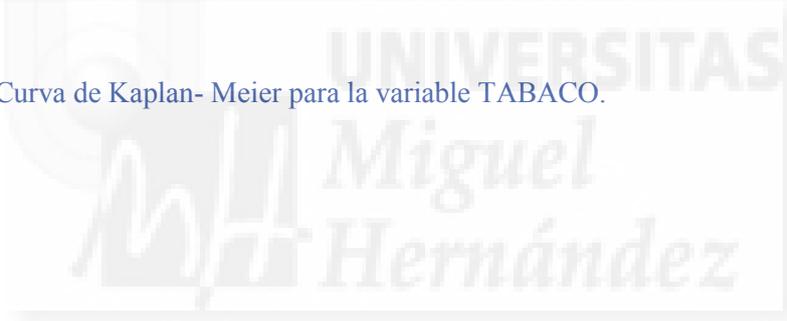


Figura n° 40: Curva de Kaplan- Meier para la variable TABACO.



c) Diagnóstico:

Los pacientes con un diagnóstico histológico de Tumor Neuroendocrino presentaron una mayor supervivencia que los pacientes con diagnóstico de tumor in situ- infiltrante.

La media de supervivencia para los Tumores Neuroendocrinos fue de 235 meses y para los Tumores in situ-infiltrantes fue tan solo de 44 meses.

DIAGNOSTICO	Media	Error	IC 95% inf	IC 95% sup
Insitu-infiltrante	44,216	7,821	28,886	59,546
Neuroendocrino	235,788	49,323	139,115	332,460
Global	77,052	14,250	49,123	104,982

Comparacion por pares

	Insitu-infiltrante
Insitu-infiltrante	-
Neuroendocrino	<0,001*

(p-valor <0,05*)

Tabla nº 16: Tiempos medios de supervivencia para la variable “diagnostico”

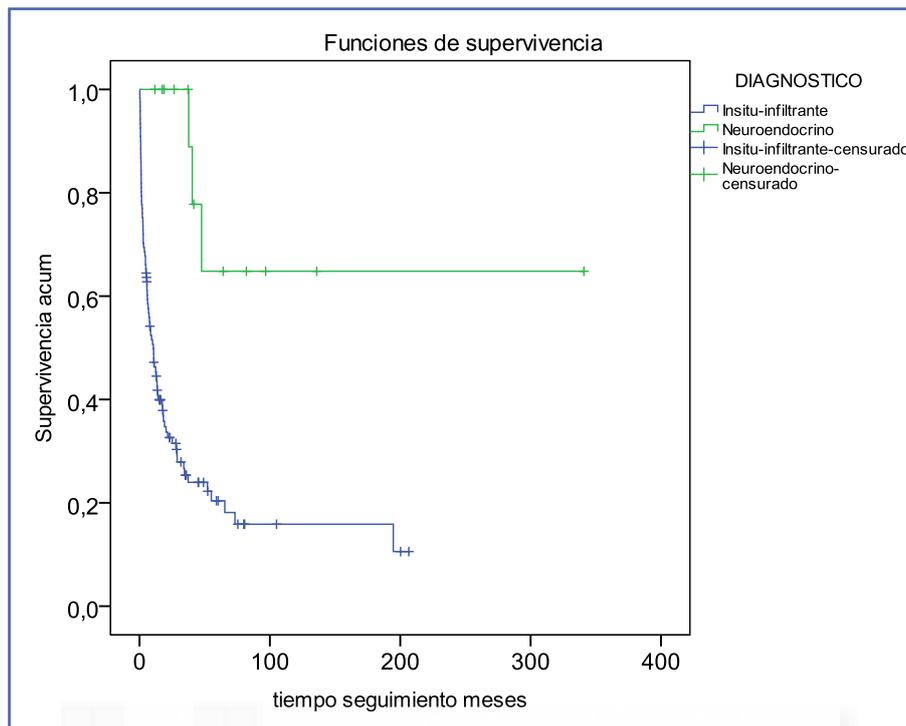


Figura nº 41: Curva de Kaplan- Meier para la variable DIAGNOSTICO.



d) Número de Ganglios con metástasis:

Los pacientes con número de ganglios metastásico desconocido mostraron una menor supervivencia que los pacientes sin metástasis.

La media de supervivencia para los pacientes con número de ganglios desconocido fue de 14 meses en frente a los 94 meses de media para los pacientes que no presentaban metástasis a nivel ganglionar.

Nº de ganglios metastásicos.	Media	Error	IC 95% inf	IC 95% sup
Sin metástasis	94,174	16,272	62,282	126,067
1 o mas	83,284	22,271	39,632	126,936
Desconocido	14,253	3,719	6,963	21,542
Global	77,052	14,250	49,123	104,982

Comparación por pares

	Sin metástasis	1 o mas
Sin metástasis	-	
1 o mas	0,077	-
Desconocido	<0,001*	<0,001*

* p < 0,05

Tabla nº 17: Tiempos medios de supervivencia para la variable “nº de ganglios con metástasis”

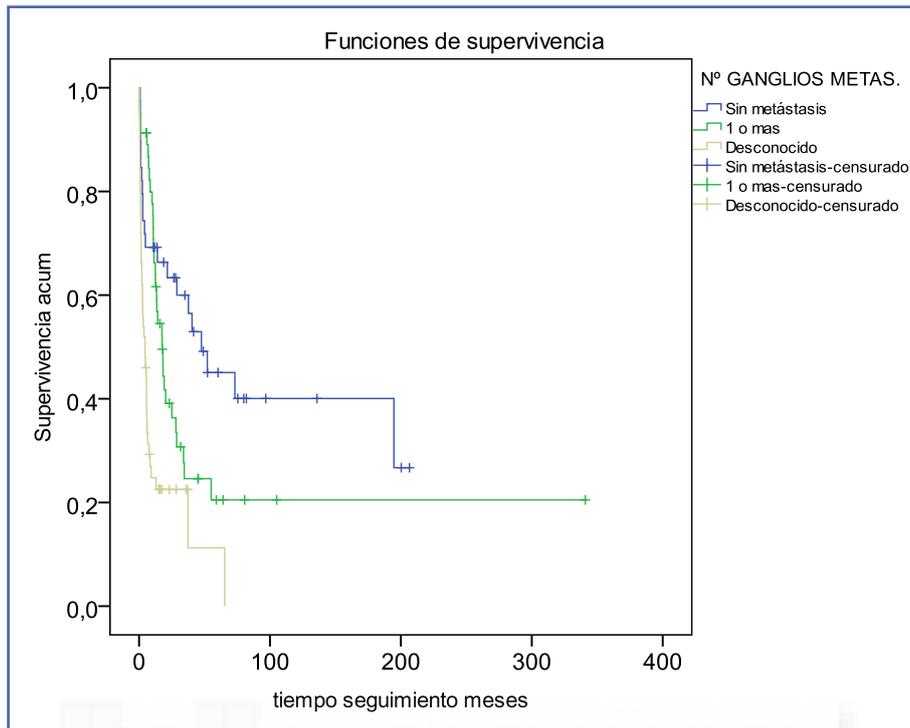
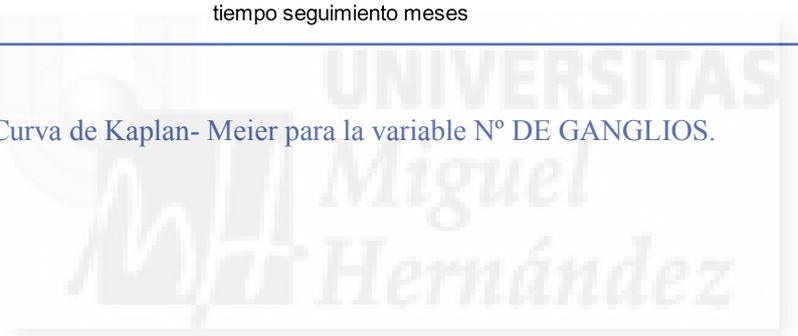


Figura n° 42: Curva de Kaplan- Meier para la variable N° DE GANGLIOS.



e) Metástasis a distancia:

Los pacientes con metástasis a distancia presentaron una media de supervivencia menor que los pacientes sin metástasis.

La media de supervivencia para los pacientes con metástasis fue de 35 meses y para los pacientes sin metástasis de 71 meses.

Metástasis	Media	Error	IC 95% inf	IC 95% sup
No	71,160	10,651	50,283	92,036
Si	35,615	15,789	4,668	66,561
Global	77,052	14,250	49,123	104,982

Comparación por pares

	No
No	-
Si	<0,001*

* p < 0,05

Tabla nº 18: Tiempos Medios de Supervivencia para la “variable Metástasis a distancia”

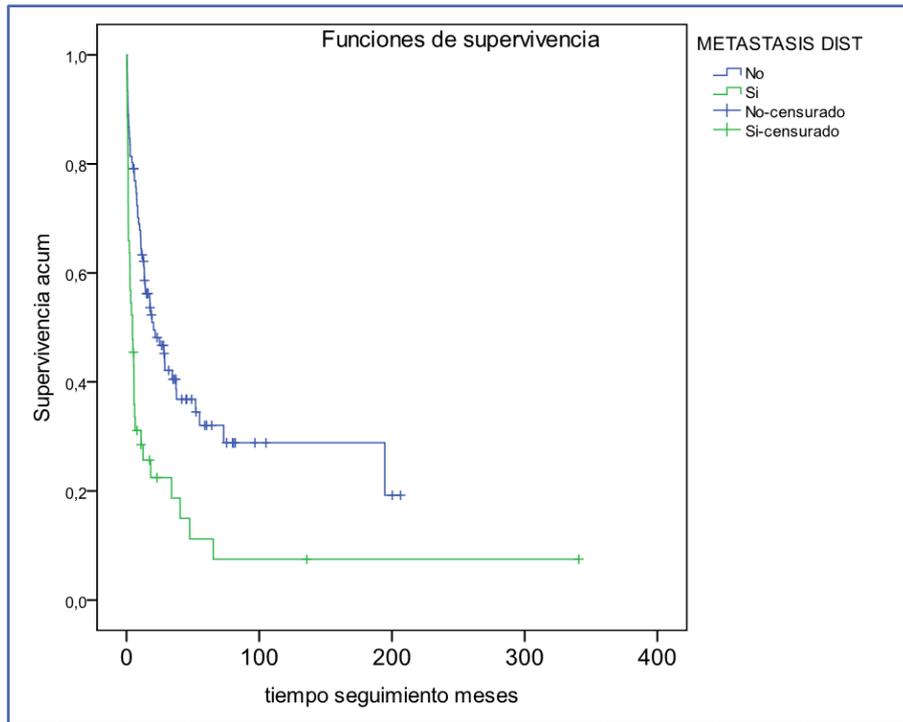


Figura n° 43: Curva de Kaplan Meier para la variable METASTASIS A DISTANCIA.



f) Estadio Tumoral

La menor supervivencia fue para los pacientes con estadio II con 35 meses de media, seguido de los pacientes con estadio III-IV con 38 meses, mucho menor en ambos grupos en comparación con la media de supervivencia para los pacientes con estadio 0 (benigno-in situ).

ESTADIO TUMORAL	Media	Error	IC 95% inf	IC 95% sup
in situ-benigno	83,633	12,159	59,801	107,465
Estadio I	71,292	18,761	34,520	108,064
Estadio II	35,691	6,211	23,517	47,866
Estadio III-IV	38,921	16,854	5,888	71,955
Global	77,052	14,250	49,123	104,982

Comparación por pares

	insitu-benigno	Estadio I	Estadio II
in situ-benigno	-		
Estadio I	0,033*	-	
Estadio II	0,012*	0,396	-
Estadio III-IV	0,001*	0,008*	0,004*

* $p < 0,05$

Tabla nº 19: Tiempos Medios de Supervivencia para la variable “Estadio Tumoral”

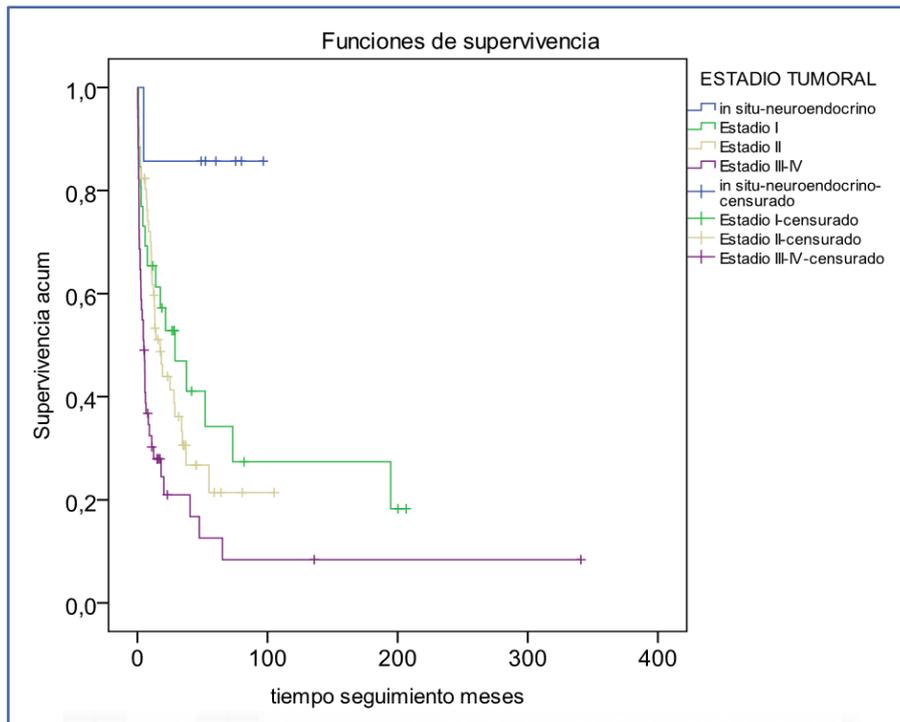


Figura nº 44: Curva de Kaplan- Meier para la variable ESTADIO TUMORAL.



5. Resultado del estudio de Regresión de Cox Multivariante:

En nuestro estudio obtuvimos dos modelos de Regresión De Cox multivariante, uno con la variable Diagnóstico y otro con la variable Estadio.

En la siguiente tabla se muestran los resultados con la variable Diagnóstico.

MODELO 1

	HR	IC95% inf	IC95%sup	p-valor
EDAD < 55 años	1			
EDAD 55-64años	0,83746	0,40002	1,7533	0,637
EDAD 65-74años	1,17226	0,59134	2,3239	0,648
EDAD >=75años	3,83364	1,81177	8,1118	<0,001*
SEXO Masculino	1			
SEXO Femenino	1,08674	0,68291	1,7294	0,725
TABACO Fumador	1			
TABACO Nunca	0,56396	0,29837	1,0659	0,077
TABACO Ex-fumador	1,49999	0,85695	2,6256	0,155
METASTASIS DIST No	1			
METASTASIS DIST Si	2,50497	1,46116	4,2944	<0,001*
DIAGNOSTICO Neuroendocrio	1			
DIAGNOSTICO Insitu-Infiltrane	8,45880	2,57860	27,7470	<0,001*
INTERVENCIÓN QX Si	1			
INTERVENCIÓN QX No	2,61827	1,51800	4,5160	<0,001*

Tabla nº 20: Modelo de Regresión de Cox multivariante con la variable Diagnóstico.

Con este primer modelo las variables que se asocian con éxitus son la edad, la metástasis a distancia, el diagnóstico y la intervención quirúrgica.

El sexo y el tabaco no son variables estadísticamente significativas, pero actúan como variables de ajuste.

Los Resultados que obtuvimos son:

- El riesgo de Exitus aumenta con la edad.
- La presencia de metástasis a distancia se asocia con éxitus.
- Tener un diagnóstico de carcinoma in situ- infiltrante se asocia a un mayor riesgo de éxitus en comparación con tener un diagnóstico de tumor neuroendocrino.
- El no haber sido sometido a una intervención quirúrgica se asocia a éxitus.

Indicadores del modelo

n	éxitus	Ji-2	p-valor
136	94	91,6	< 0,001



MODELO 2

	HR	IC95%inf	IC95%sup	p-valor
EDAD < 55 años				
EDAD 55-64años	1,056	0,515	2,165	0,883
EDAD 65-74años	1,674	0,848	3,304	0,138
EDAD >=75años	4,346	1,992	9,480	<0,001*
SEXO Masculino				
SEXO Femenino	1,271	0,805	2,008	0,304
TABACO Fumador				
TABACO Nunca	0,473	0,251	0,891	0,223
TABACO Ex-fumador	1,433	0,804	2,554	0,021*
METASTASIS DIST No				
METASTASIS DIST Si	2,859	1,185	6,898	0,019*
ESTADIO TUMORAL Insitu.benigno				
ESTADIO TUMORAL EstadioI	4,205	0,548	32,259	0,167
ESTADIO TUMORAL EstadioII	6,373	0,859	47,286	0,070
ESTADIO TUMORAL EstadioIII-IV	2,949	0,317	27,397	0,342
INTERVENCIÓN QUIRURGICA Si				
INTERVENCIÓN QUIRURGICA No	3,582	1,843	6,962	<0,001*

Tabla nº 21: Modelo de Regresión de Cox multivariante con la variable Estadio.

Indicadores del modelo

n	éxitos	Ji-2	p-valor
136	94	77,3	< 0,001

En el modelo número 2 las variables que se asocian con éxitos son la edad, la presencia de metástasis a distancia, la no intervención quirúrgica y el no haber fumado nunca.

Las variables estadio y sexo no son estadísticamente significativas, pero actúan como variables de ajuste.

Resumiendo:

Al igual que en el modelo anterior

- El Riesgo de Exitus aumenta con la edad
- Tener metástasis a distancia se asocia a exitus.
- El no haberse sometido a intervención quirúrgica se asocia a mayor riesgo de éxitus.
- Los pacientes ex-fumadores se asocian a mayor riesgo de éxitus.

6.- Limitaciones

Este estudio debe emplazarse en el contexto de ‘estudios pilotos’ o ‘estudios previos’ para obtener hipótesis que se puedan verificar con estudios más amplios y potentes. En el modelo multivariante los altos riesgos detectados y la gran amplitud de los intervalos (sobre todo en la variable ‘estadio tumoral’) indican muy baja potencia del análisis. El tamaño muestral es insuficiente para obtener estimaciones adecuadas.

No se han calculado tasa de incidencia anual acumulada, ya que este indicador debe ser exhaustivo en el número de casos por año, o sea, se deben disponer de todos los casos por año, aplicando el mismo criterio diagnóstico, de registro, etc en todos los años por igual, ya que en caso contrario se podría realizar estimaciones sesgadas.

La evidencia encontrada no se debe catalogar como ‘riesgo’, ‘factores de riesgo’, ‘factores causales’, etc., solo como asociaciones significativas, que deberían comprobarse en estudios más potentes, de mayor tamaño y con mayor seguimiento.



DISCUSIÓN.....

1. Interpretación de nuestros resultados

1.1 Interpretación de los nuevos casos diagnosticados por año

A la hora de analizar los nuevos casos con diagnóstico de tumor pancreático que se han recogido en el estudio en el periodo de 1989-2016, se observa una gran diferencia entre los casos recogidos en la primera mitad del estudio y los casos recogidos a partir del año 2008. Si no tenemos en cuenta el caso esporádico recogido del año 1989, durante los 10 primeros años del estudio (1998-2007) solo tenemos registrados 28 casos, sin embargo durante los 9 últimos años (2008-2016) hemos registrado un total de 121 casos. Podemos observar una marcada diferencia entre estos dos periodos de tiempo que podemos observar en la siguiente gráfica.

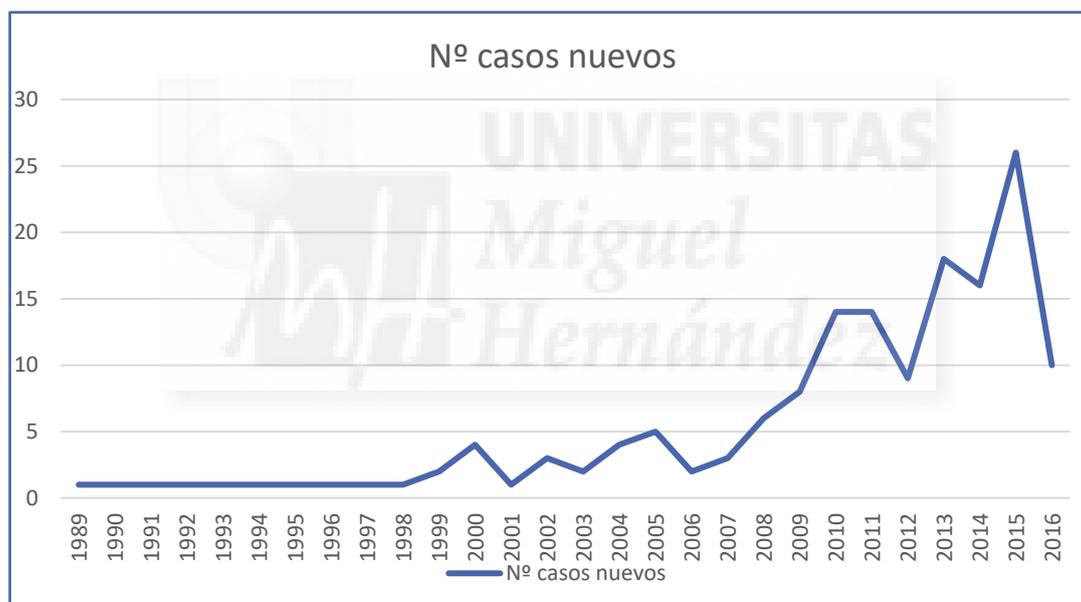


Figura nº 45: Representación del número de casos nuevos diagnosticados por año.

Esta diferencia tan marcada en el número de casos registrados por año, nos ha llevado a pensar que podría haber un sesgo a la hora de recoger los datos en el primer periodo del estudio y que podía deberse a que los pacientes no estaban registrados ni en la base de datos de Anatomía Patológica ni en la base de datos del Comité de Tumores Digestivos.

La escasez de datos en la base de Anatomía Patológica puede deberse a dos factores, el primero a que una parte de los pacientes con sospecha de tumor pancreático eran remitidos a un hospital de referencia, para continuar el estudio y tratamiento en dicho Hospital y el segundo factor es que en aquellos pacientes con enfermedad avanzada a los que solo se les podía ofrecer una terapia paliativa no requerían biopsia para confirmación histológica y por lo tanto tampoco había constancia de ellos en la base de datos de Anatomía Patológica. También puede haber pacientes que no hayan sido registrados en el Comité de Tumores Digestivos, bien porque han podido ser remitidos directamente a otro centro o bien porque el Comité todavía no estaba constituido.

Debido a este posible sesgo en la recogida de datos del primer periodo del estudio hemos decidido no calcular las tasas de incidencia, ya que esto afectaría directamente a la estimación de la incidencia ajustada por edad y estaríamos calculando un indicador claramente sesgado.

Pero a pesar de ello se observa una clara tendencia al aumento en el número de casos nuevos diagnosticados de tumor pancreático en el área de salud de Elda, sobre todo a partir del año 2008. Este aumento observado en el número de casos en los últimos años refleja la misma tendencia que se observa en la literatura publicada, en la que se ha observado un aumento en la incidencia del cáncer de páncreas en las últimas décadas sobre todo en países en vías de desarrollo y en Europa (3-5). Para el año 2030 se prevé un incremento en la incidencia de este tumor mayor del 50% y pasará a ser la segunda causa de muerte superando al cáncer de próstata, mama y colon (10).

Este incremento podría explicarse por una mejora en el diagnóstico, tanto a nivel de las pruebas de imagen como en la obtención de la muestra para el estudio histológico de las lesiones. El cáncer de páncreas es un tumor estrechamente asociado a la edad, siendo más frecuente a partir de los 55 años, por lo que tanto el aumento como el envejecimiento constante de la población supondrán un aumento de la carga global del cáncer de páncreas en las próximas décadas (11,12). Aunque el cáncer de páncreas es más frecuente en los países más desarrollados, en los últimos años se está viendo un aumento de la incidencia de este tumor en los países en desarrollo, principalmente debido a la incorporación por parte de la población de estos países, de hábitos de riesgo relacionados con esta neoplasia, el más importante el tabaquismo, seguido por el sobrepeso y la obesidad (4).

1.2 Interpretación de la mortalidad del estudio

Al finalizar nuestro estudio a fecha 31/12/2016, de los 149 casos que se habían incluido han fallecido un total de 93, más de la mitad, lo que equivale casi un 63%. La primera muerte se registró en el año 2001 y a partir del año 2008 observamos un claro ascenso en el número de muertes por año, coincidiendo con el aumento del número de casos diagnosticados. Esto en parte refleja el mal pronóstico del cáncer de páncreas, con unas tasas de incidencia y de mortalidad prácticamente equiparables.

A la hora de calcular las tasas de mortalidad, al haber un sesgo en la incidencia, se traduciría en un sesgo en la mortalidad, por lo que hemos preferido simplemente observar la mortalidad global del estudio, sin calcular las tasas de mortalidad.

En la siguiente gráfica podemos observar la evolución del número de muertes por año desde el año 2001 hasta el final del estudio en 2016. Se observa un aumento de la mortalidad a partir del año 2008, coincidiendo con el aumento en el número de casos. Si nos fijamos, aunque con algún mínimo descenso y estabilización entre 2011 y 2013, parece presentar una tendencia a incrementarse.

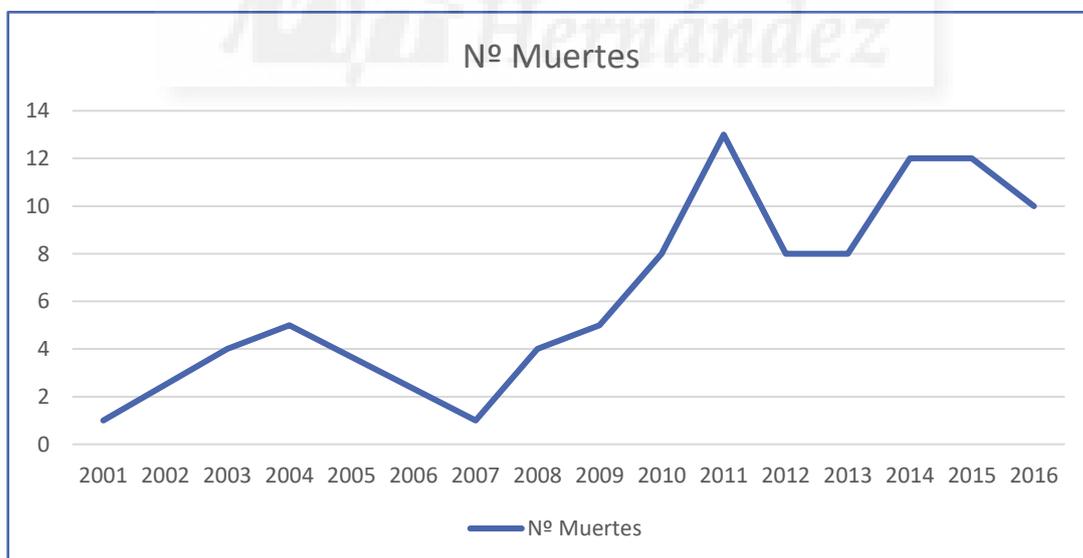


Figura nº 46: Representación gráfica del número de muertes por año.

En general las tendencias de la mortalidad asociada al cáncer son favorables para las próximas décadas, se prevé una disminución para todos los cánceres combinados y para la mayoría de los cánceres de sitios específicos en el año 2017 en la UE y en otras regiones del mundo. Sin embargo el cáncer de páncreas para ambos sexos (con estabilización en los hombres y un aumento en las mujeres) y el cáncer de pulmón en la mujer, presentan una tendencia desfavorable (6). En nuestro estudio también se observa un incremento en la mortalidad por cáncer de páncreas, sobre todo a partir del año 2008.

Estas tendencias desfavorables en la mortalidad para el cáncer de páncreas pueden guardar relación con las diferencias en la tendencia del tabaquismo por sexo, con disminución del tabaquismo entre los hombres y un aumento entre las mujeres, así como con el hecho de no haber logrado en las últimas décadas ningún progreso real en la detección precoz, en el tratamiento y manejo del cáncer de páncreas, la exposición a otros factores de riesgo como la obesidad, el sobrepeso y el envejecimiento de la población.

1.3 Variables relacionadas directamente con el tumor

Los resultados que hemos obtenido en relación a las variables relacionadas directamente con los tumores pancreáticos son similares a los resultados de la literatura médica publicada. Así la mayor parte de los tumores que se han registrado en nuestro estudio son tumores de tipo sólido con un 87,92% (17) y tumores que derivan del páncreas exocrino (89,51%), siendo el tipo histológico más frecuente el adenocarcinoma ductal (72,9%) seguido por los tumores neuroendocrinos con un 10,4%. Nuestros resultados en relación al tipo histológico más frecuente están un poco por debajo de lo publicado en la literatura médica donde en la mayoría de estudios epidemiológicos la frecuencia del adenocarcinoma ductal es superior al 80% (27-31). En la mayoría de la literatura publicada los tumores neuroendocrinos son los segundos en frecuencia por detrás del adenocarcinoma ductal, con una incidencia <5%. En nuestro estudio los tumores neuroendocrinos también ocupan el segundo lugar y hemos registrado un aumento en el número de casos, con una proporción alrededor del 10%. Esto coincide con la literatura en la que también se ha observado un ligero incremento en este tipo de tumores (105-106), que podría estar en relación con una mejora en los métodos de diagnóstico por imagen y una mejor filiación histológica.

En cuanto a la localización del tumor dentro del páncreas nuestros resultados también coinciden con los de la literatura, la mayor parte de los tumores pancreáticos se localizan a nivel de la cabeza pancreática (61% aproximadamente de los casos que hemos registrado).

En cuanto al estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico nuestros resultados son equiparables a los de la literatura publicada. Según nuestro estudio el 64,2% de los pacientes se diagnosticaron en una fase avanzada de la enfermedad, bien a nivel local o bien con metástasis a distancia. Solo el 22,9% se diagnosticaron en una fase temprana (estadio I y IIA), considerándose una enfermedad resecable desde el punto de vista quirúrgico. Dentro de los casos con enfermedad localmente avanzada un 29,50% de los casos presentaron un estadio IIB con afectación ganglionar loco-regional, sin afectación de los grandes vasos, por lo que en estos casos la resecabilidad quirúrgica se debe evaluar en cada paciente de forma individualizada. Los casos con estadio III (afectación de los vasos sanguíneos) o estadio IV (metástasis a distancia) se consideran irresecables desde el principio.

En nuestro estudio un 30,9% de los pacientes presentaban metástasis a nivel de los ganglios linfáticos loco-regionales, lo que corresponde a un estadio localmente avanzado de la enfermedad.

Según los datos obtenidos del Instituto Nacional del Cáncer de los EEUU para el cáncer de páncreas durante el periodo 2006-2012 (3,11), solo el 9,4% se diagnosticaron en una fase temprana y localizada de la enfermedad y el 52% se diagnosticaron en estadios avanzados. Esto se debe sobre todo a la sintomatología tan inespecífica que producen los tumores pancreáticos, siendo los síntomas más frecuentes los que derivan del efecto masa del tumor o de la invasión local de estructuras adyacentes, por lo que cuando producen los primeros síntomas el tumor ya se encuentra en una fase localmente avanzada o metastásica.

La localización más frecuente de la metástasis en los pacientes en estadio IV, fue en el hígado, que supusieron en conjunto un 68% del total. En este porcentaje se incluyen las metástasis únicas a nivel hepático y las metástasis combinadas. Los hallazgos son totalmente superponibles a la literatura.

Según la literatura el único tratamiento con fines potencialmente curativos hasta el momento es la cirugía, pero solo pocos pacientes se diagnostican en fases tempranas de la enfermedad, por lo que solo un 20% de los casos son quirúrgicos (96-97). En nuestro estudio de todos los pacientes con diagnóstico de tumor pancreático se ha desestimado la cirugía en un 39% de los casos, bien porque el tumor estaba en una fase irresecable (estadio III y IV, que representan al 35%) o bien por el estatus inicial del paciente que lo hace inoperable por su alto riesgo de morbi-mortalidad.

1.4 Variables sociodemográficas

Si tenemos en cuenta las variables sociodemográficas que se han incluido en el estudio, los resultados obtenidos también son equiparables a los de la literatura médica publicada. A nivel general el cáncer y en particular el cáncer de páncreas es más frecuente en los hombres que en las mujeres, con una proporción cerca a la unidad (1'3:1). Los mismos resultados obtenemos en nuestro estudio con un ligero predominio entre los hombres que entre las mujeres (52% y un 48% respectivamente).

Según la literatura el cáncer de páncreas es un tumor de gente mayor y las tasas de incidencia aumentan con la edad. Alrededor del 90% de los pacientes se diagnostican después de los 55 años, con muy pocos casos diagnosticados antes de los 55 años (11,12). Los resultados de nuestro estudio fueron similares, la mayoría de los pacientes con tumor de origen pancreático se diagnosticaron después de los 55 años, representando el 83,9% de los casos, de los cuales el 23,5% tenían una edad superior a los 74 años al diagnóstico. Solo un 16,1% de los pacientes se diagnosticaron antes de los 55 años.

A nivel general se observa un aumento en las tasas de incidencia del cáncer y del cáncer de páncreas, debido sobre todo a un aumento y envejecimiento de la población. Al estudiar el número de casos nuevos diagnosticados en las diferentes poblaciones que forman parte del área de salud de Elda, podemos observar que el número de casos nuevos se relaciona directamente con la población, registrándose el mayor número de casos en las poblaciones con mayor número de habitantes. Así Elda que es la población con mayor número de habitantes es la que más casos presenta de tumor de páncreas, seguida de Villena, Novelda y Petrer.

1.5 Variables relacionadas con factores de Riesgo

En la revisión de la literatura encontramos que la etiología del cáncer de páncreas permanece ampliamente desconocida. A diferencia de otros tipos de cánceres en los que se identifica un solo agente causal, el cáncer de páncreas presenta una etiología multifactorial. Solo un pequeño porcentaje son de carácter hereditario y pueden estar asociados a síndromes clínicos (<10%). Muchas son las publicaciones médicas en relación con la identificación de posibles factores de riesgo del cáncer y del cáncer de páncreas en particular.

A nivel de la literatura revisada encontramos múltiples estudios que hacen referencia a los posibles factores de riesgo para el cáncer de páncreas. De todos los factores que se han revisado los dos que presentan una mayor asociación son la edad y el tabaco.

En nuestro estudio hemos incluido como factores de riesgo el tabaco, el alcohol, la DM y la pancreatitis crónica. Los resultados que hemos obtenido son similares a los publicados, del total de pacientes de nuestro estudio más de la mitad (57,7%) habían fumado alguna vez, de ellos el 24,8% eran fumadores activos y el 32,9 eran exfumadores. El 32,9% tenían un diagnóstico de DM, el 20,8% tenían reflejado en la historia algún episodio de pancreatitis crónica y en un 32,9% de los casos la historia clínica hacía referencia al consumo incrementado de alcohol, sin especificar cantidad ni tipo de bebida.

Estos resultados sugieren que una proporción no despreciable del cáncer pancreático podría evitarse mediante la intervención sobre factores de riesgo y estilos de vida modificables. Para la mayoría de estos factores de riesgo la asociación con el CP es generalmente modesta (con un riesgo relativo que va desde 1.2 a 1.8), lo que dificulta el poder identificar un grupo poblacional de alto riesgo que pudieran beneficiarse de un programa de cribado (50,52,125).

1.6 Interpretación del Análisis bivariante y de supervivencia

Hemos intentado relacionar que variables de las que habíamos incluido en nuestro estudio presentaban una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad (variable “exitus” en nuestro estudio).

De nuestros resultados podemos concluir que fueron los pacientes con edad > 75 años en comparación con los pacientes de edad < 55 años, los que presentaron un riesgo 3.6 (IC95% 0,5-2,3) veces superior de éxitus. En nuestro caso fueron los pacientes exfumadores los que presentaron un riesgo 2 (IC95% 1,2-3,4) veces superior de éxitus, en comparación con los no fumadores. Los pacientes con consumo de alcohol presentaron un riesgo de éxitus de 1.5 (IC95% 1,0-2,3) veces mayor que los pacientes en los que no se mencionaba el consumo de alcohol. Del mismo modo también se asociaron a una mayor mortalidad los pacientes con diagnóstico de insitu-infiltrante, presencia de ganglios linfáticos infiltrados, metástasis a distancia, estadio tumoral avanzado y aquellos que no se habían sometido a cirugía.

Los pacientes con diagnóstico de insitu-infiltrante presentaron 6,8 veces más de riesgo de éxitus que los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino (IC95% 2,1-21,6). Esto viene determinado por las diferencias en el pronóstico de estos dos tipos de tumores, los tumores neuroendocrinos presentan un buen pronóstico incluso en los estadios avanzados de la enfermedad.

Los pacientes con número de ganglios desconocido presentaron 3,6 veces más de riesgo que los pacientes con ausencia de metástasis ganglionar, este hallazgo podría explicarse por el hecho de que la mayoría de los pacientes de los que no se conoce el estado de ganglios linfáticos son los que no se han sometido a cirugía bien porque están en fases avanzadas de la enfermedad o por el estatus del paciente, por lo que en ambas condiciones se observa un mayor riesgo de mortalidad.

Los pacientes con metástasis a distancia presentaron un riesgo de éxitus 2,3 (IC95% 1,5-3,5) veces más alto en comparación con los pacientes sin metástasis a distancia. Esto se correlaciona directamente con el mayor riesgo que presentan los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad con un riesgo 16,3 (IC95% 2,2-119-9) veces más alto que en los pacientes con estadios localizados.

Todas estas variables se correlacionan entre sí para poder explicar la mayor mortalidad, así los tumores infiltrantes del páncreas que presentan infiltración ganglionar o metastásica a distancia, son los que presentan un estadio más avanzado de la enfermedad en el momento del diagnóstico y por lo tanto no son candidatos a cirugía y se asocian a mayor mortalidad.

Con los resultados del análisis de supervivencia para las variables estadísticamente significativas observamos que los pacientes con menor supervivencia fueron los pacientes mayores de 75 años, con una media de 9,4 meses, seguido por los pacientes con afectación de ganglios linfáticos desconocido con una media de supervivencia de 14,2 meses. Para el resto de variables la media de supervivencia oscilo entre 35 y 44 meses.

Los resultados en supervivencia para el cáncer de páncreas infiltrante exocrino son similares a los descritos en la literatura, donde la supervivencia a los 5 años es inferior al 5% (3,11). En nuestro estudio la media de supervivencia para los tumores infiltrantes fue de 44 meses.

2.- Comparación de nuestros resultados con otros estudios

Los datos obtenidos en nuestro estudio en lo que hace referencia a las variables sociodemográficas e histológicas son equiparables a la mayoría de la literatura médica publicada. En nuestro estudio la mayor parte de los casos se diagnosticaron en personas con una edad superior a los 55 años, la mayor parte eran tumores del páncreas exocrino, y dentro de estos el adenocarcinoma ductal fue la variante histológica más frecuente. Los mismos resultados se muestran en la literatura revisada, como en la Clinical Practice Guidelines de la ESMO publicada por Ducreux en Annals Oncology en el año 2015, el estudio de Epidemiology of pancreatic cáncer publicado por Ilic Milena en 2016, y la publicación de Epidemiology of pancreatic cáncer: an update, por Maisonneuve en el año 2010.

Del estudio de los factores de riesgo que se asocian con el CP, nuestros resultados muestran una asociación en el 57,7% de los casos con el tabaco, en el 32,9% con el consumo incrementado de alcohol, en el 20,8% con la pancreatitis crónica y el 32,9% con la DM fueron equiparables al estudio de casos-controles realizado por Rosato V. y col.

en 2015, con 326 casos y 652 controles de la población del Norte de Italia, mostraron que el CP era atribuible en un 13,6% al tabaco, en un 13,0% al consumo excesivo de alcohol, en un 9,7% a la DM, en un 11,9% a la baja adherencia a la dieta mediterránea y en un 0,6% a la historia familiar de CP (125). En la misma línea el estudio llevado a cabo por Maisonneuve y col. en 2015, en el que revisaron los resultados de 86 meta-análisis publicados y 31 análisis agrupados en relación a factores de riesgo específicos asociados al cáncer de páncreas encontraron asociación con el tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, DM de larga evolución y pancreatitis crónica, sobre todo con la forma hereditaria y tropical, siendo el factor de riesgo con mayor fuerza de asociación el tabaquismo (50). En el estudio de casos-controles sobre factores de riesgo realizado por Silverman D. encontraron también un aumento del riesgo de CP en pacientes fumadores, con DM de larga evolución y una historia familiar de CP. En relación al alcohol no encontraron asociación significativa con el CP, excepto para el caso de las mujeres negras que presentaron un aumento del 50% en el riesgo de CP (52).

En relación con el tabaco como factor de riesgo para el cáncer de páncreas prácticamente todos los estudios publicados en la literatura médica muestran una clara asociación con el CP, al igual que en nuestro estudio donde más de la mitad de los pacientes habían sido fumadores alguna vez. En el estudio realizado por Iodice S. en 2008 (61), basado en un meta-análisis de 82 estudios, concluye que el tabaquismo causa un aumento del 75% en el riesgo de cáncer pancreático, aumentando el riesgo con el aumento del número de cigarrillos y la duración del tabaquismo, y manteniéndose el riesgo aumentado hasta 10-15 en los exfumadores. Los mismos resultados obtuvo Bossetti C, en un estudio de casos-controles en el año 2012 (63). Sin embargo Lynch SM, en su estudio epidemiológico de cohortes prospectivo encontró una asociación estadísticamente significativa con los fumadores actuales, pero no para los exfumadores (64).

En relación con la DM, en nuestro estudio observamos que un 32,9% de los pacientes con tumores de páncreas eran diabéticos en el momento del diagnóstico. La pregunta crítica es saber si la diabetes es una causa o una consecuencia del CP. Según los resultados del estudio de Maisonneuve P, en 2015 (50) todos los estudios recientes de meta-análisis y agrupados son concordantes y muestran que la DM de larga evolución está asociada a un aumento en el riesgo igual o mayor al 50% para CP. Pannala en su estudio de prevalencia y perfil clínico de la DM asociada al CP (56) concluyó que casi la mitad de los pacientes con CP de reciente diagnóstico presentaban DM y el 74% de la DM en el CP es de reciente

aparición (<2 años). En nuestro caso el porcentaje de DM asociado al CP fue un poco menor aproximadamente del 33% y no tuvimos en cuenta el tiempo que había transcurrido entre el diagnóstico de la diabetes y el diagnóstico de CP. Los mismos resultados obtiene Suresh en su estudio Cáncer de Páncreas asociado a Diabetes Mellitus: prevalencia y Asociación temporal con el diagnóstico de cáncer (57) donde concluye que la mayor parte de DM asociada al CP es de reciente aparición y Huxley en 2005 (54) con el resultado de un meta-análisis de 36 estudios en el que concluye que los pacientes en los que la DM tipo II fue diagnosticada recientemente (<4 años hasta el diagnóstico de CP) tuvieron un riesgo 50% mayor de malignidad que los pacientes con DM de larga evolución. Estos resultados apoyan una asociación causal moderada entre la DM tipo II y el CP.

La asociación entre el alcohol y el CP no está bien establecida, en el pasado el consumo de alcohol no se consideraba un factor de riesgo para el cáncer de páncreas, pero según el estudio de Maisonneuve y col. en 2015, sobre factores de riesgo para el cáncer de páncreas los resultados de estudios de meta-análisis y análisis agrupados muestran una asociación positiva entre el consumo de grandes cantidades de alcohol (>30gr/día o más de 3vasos al día) y el aumento del 20% del riesgo de cáncer de páncreas. El estudio de Lucenteforte E. et al, en el 2012 sobre el consumo de alcohol (71), solo encontraron una asociación estadísticamente significativa con el aumento del riesgo para CP para los grandes bebedores (>9 bebidas al día). Sin embargo Dominique S. y col. en su estudio sobre ingesta de alcohol y CP del año 2010, no encontraron ningún aumento estadísticamente significativo en el riesgo de CP en relación con el consumo de alcohol. En nuestro estudio un 32,9% de los pacientes eran consumidores de alcohol, aunque no pudimos saber la cantidad de alcohol, ya que no venía reflejado en la historia clínica.

La pancreatitis crónica es otro factor de riesgo para el CP. En nuestro estudio un total de 20,8% de los pacientes presentaban algún episodio de pancreatitis crónica en su historial médico. Según Maisonneuve en su estudio sobre factores de riesgo para el CP del año 2015, un estudio de meta-análisis y análisis agrupado de estudios casos-control demostraron asociación entre pancreatitis y CP con un SRR de 2,7 para aquellos estudios donde el tipo de pancreatitis no estaba bien definido, y entre un 5.0 para pancreatitis de corta evolución y hasta un 70 para pancreatitis de tipo hereditario y tropical. Según los resultados del estudio de Duell y col. en 2012 sobre pancreatitis y riesgo de CP (124) entre el 0,6%-2% de todos los casos de CP están en relación con historia de pancreatitis crónica.

El principal factor pronóstico en el CP es el estadio Tumoral basado en la clasificación TNM de la AJCC (93). La última revisión del estadio TNM es del año 2017 y corresponde a la 8ª edición, que entrará en vigor el 1 de enero de 2018 (95). La nueva clasificación presenta cambios en lo referente al tumor y al estado ganglionar. En lo referente al estado ganglionar subdivide la categoría según el número de ganglios afectados. Para los pacientes sometidos a cirugía con fines curativos el principal factor pronóstico es el estado ganglionar. A parte del estadio TNM pronóstico del tumor se han identificado otros factores que se asocian con el pronóstico del CP, como la edad, los márgenes de la pieza quirúrgica, la presencia de invasión perineural y vascular dentro del tumor, el grado de diferenciación del tumor y los niveles séricos pre y postoperatorios de CA19.9.

En nuestro estudio la supervivencia en relación al estado de los ganglios linfáticos fue más corta en los pacientes con ganglios positivos (a partir de uno) en comparación con los pacientes con ganglios negativos (con una media de supervivencia de 83 meses y 94 meses respectivamente). Esto concuerda con los resultados publicados por Mee Joo Kang y col. (126) en mayo de 2014 y Riediger H. y col. (128) en 2009, en el que el principal factor pronóstico después de la cirugía es el estado ganglionar. La supervivencia para los pacientes con metástasis ganglionar después de la cirugía independientemente del número de ganglios infiltrados era más corta que para los pacientes con ganglios negativos después de la cirugía.

Sin embargo en su artículo Petrou A (127), no encuentra una relación significativa entre el estado ganglionar y la supervivencia. Pero en nuestro estudio la supervivencia más corta fue para los casos en los que conocíamos el estado de afectación ganglionar con una supervivencia media de 14 meses, esto se debe a que son pacientes que no han sido sometidos a cirugía, lo que indica que están en etapas avanzadas de la enfermedad (estadio III-IV) o no son operables por el estatus del paciente por lo que también disminuye su supervivencia.

De entre los factores que dependen del estatus del paciente, la edad es el factor pronóstico más importante. En nuestro estudio la supervivencia media para los pacientes mayores de 74 años fue de 9 meses, en comparación con los 103 meses para los pacientes de menos de 55 años. Estos resultados son similares a los publicados por Petrou A. y col (127), que muestra una menor supervivencia a partir de los 65 años.

El resto de factores pronósticos de nuestro estudio están relacionados directa o indirectamente con el estadio pronóstico tumoral TNM, como son la presencia de metástasis a distancia, el estadio tumoral III-IV y la no intervención quirúrgica.

3. Fortaleza y limitaciones de nuestro estudio

La principal fortaleza de mi estudio es la pregunta clínica que hemos investigado, ya que de su conocimiento se pueden establecer prioridades e intervenciones sanitarias que ayuden a modificar y cambiar esta tendencia tanto en hombres como en mujeres. No hay que olvidar el mal pronóstico que tiene el cáncer de páncreas ya que la mayoría de ellos en el momento del diagnóstico están en una fase avanzada y el único tratamiento potencialmente curativo es la cirugía. Entender la epidemiología del cáncer de páncreas podría ser una de las claves para descifrar su etiología multifactorial, y por tanto uno de los pilares para poder elaborar una estrategia de prevención.

Limitaciones:

Hemos llevado a cabo un estudio epidemiológico observacional retrospectivo, con las limitaciones que este tipo de estudio lleva implícitas como la ausencia de determinados datos en las historias clínicas de algunos pacientes y la falta de uniformidad a la hora de valorar algunos parámetros.

Hemos mantenido el criterio de selección de los pacientes incluidos en el estudio, pacientes con diagnóstico anatomopatológico de tumor de páncreas y pacientes con alta sospecha clínica-radiológica de tumor de páncreas sin confirmación histológica. Esto nos puede llevar a cometer algunos sesgos, pacientes que no hayan sido registrados en el Comité de Tumores y se hayan remitido directamente al Hospital General Universitario de Alicante para su tratamiento por lo que tampoco tienen registro a nivel de la base de datos de anatomía patológica y pacientes que por su estado general no se requiera confirmación diagnóstica histológica y no hayan sido registrados por el Comité de tumores.

Este estudio debe emplazarse en el contexto de ‘estudios pilotos’ o ‘estudios previos’ para obtener hipótesis que se puedan verificar con estudios más amplios y potentes. En el modelo multivariante los altos riesgos detectados y la gran amplitud de los intervalos

(sobre todo en la variable ‘estadio tumoral’) indican muy baja potencia del análisis. El tamaño muestral es insuficiente para obtener estimaciones adecuadas.

No se han calculado tasa de incidencia anual acumulada, ya que este indicador debe ser exhaustivo en el número de casos por año, o sea, se deben disponer de todos los casos por año, aplicando el mismo criterio diagnóstico, de registro, etc en todos los años por igual, ya que en caso contrario se podría realizar estimaciones sesgadas.

La evidencia encontrada no se debe catalogar como ‘riesgo’, ‘factores de riesgo’, ‘factores causales’, etc., solo como asociaciones significativas, que deberían comprobarse en estudios más potentes, de mayor tamaño y con mayor seguimiento.





CONCLUSIONES.....

- ✚ El número de casos nuevos de CP registrados en el área de salud del departamento General de Elda se ha incrementado en los últimos años.

- ✚ Histológicamente han sido los tumores infiltrantes, con predominio del adenocarcinoma ductal los más frecuentemente diagnosticados.

- ✚ El CP aumenta con la edad de los pacientes.

- ✚ Solo una pequeña parte del CP se diagnostica en fases tempranas de la enfermedad.

- ✚ El factor de riesgo que más se ha asociado al CP es el tabaquismo.

- ✚ Los factores pronósticos que se relacionan con la mortalidad y la supervivencia han sido el estado ganglionar, las metástasis a distancia, el estadio tumoral III-IV y la no intervención quirúrgica.



APÉNDICES.....

1. APENDICE N°1: Protocolo Anatomopatológico elaborado por el Colegio Americano de Patólogos.

Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Pancreas

Protocol applies to all epithelial tumors of the pancreas, including high-grade neuroendocrine carcinomas. Low-grade neuroendocrine tumors and tumors of the ampulla of Vater are not included.

Version: PancreasExocrine 3.4.0.0

Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition

Protocol web posting date: August 2016

Surgical Pathology Cancer Case Summary

Protocol web posting date: August 2016

PANCREAS (EXOCRINE): Resection (Note A)

Select a single response unless otherwise indicated.

Specimen (select all that apply)

- Head of pancreas
- Body of pancreas
- Tail of pancreas
- Duodenum
- Stomach
- Common bile duct
- Gallbladder
- Spleen
- Adjacent large vessels
- Portal vein
- Superior mesenteric vein
- Other large vessel (specify): _____
- Other (specify): _____
- Not specified
- Cannot be determined

Procedure

- Pancreaticoduodenectomy (Whipple resection), partial pancreatectomy
- Pancreaticoduodenectomy (Whipple resection), total pancreatectomy
- Partial pancreatectomy, pancreatic body
- Partial pancreatectomy, pancreatic tail
- Other (specify): _____
- Not specified

Tumor Site (select all that apply) (Note B)

- Pancreatic head
- Uncinate process
- Pancreatic body
- Pancreatic tail
- Other (specify): _____
- Cannot be determined
- Not specified

Tumor Size

Greatest dimension: ___ cm

+ Additional dimensions: ___ x ___ cm

Cannot be determined (explain): _____

Histologic Type (select all that apply) (Note C)

- Ductal adenocarcinoma
- Colloid carcinoma (mucinous noncystic carcinoma)

- Signet-ring cell carcinoma
- Adenosquamous carcinoma
- Intraductal papillary-mucinous neoplasia with an associated invasive carcinoma
- Mucinous cystic neoplasm with an associated invasive carcinoma

CAP Approved Gastrointestinal • Pancreas (Exocrine)

PancreasExocrine 3.4.0.0

+ Data elements preceded by this symbol are not required. However, these elements may be clinically important but are not yet validated or regularly used in patient management.

5

- High-grade neuroendocrine carcinoma
- Large cell neuroendocrine carcinoma
- Small cell neuroendocrine carcinoma
- Undifferentiated (anaplastic) carcinoma
- Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells
- Acinar cell carcinoma
- Acinar cell cystadenocarcinoma
- Serous cystadenocarcinoma
- Mixed acinar-ductal carcinoma
- Mixed ductal-neuroendocrine carcinoma
- Mixed acinar-neuroendocrine carcinoma
- Mixed acinar-neuroendocrine-ductal carcinoma
- Solid-pseudopapillary neoplasm
- Hepatoid carcinoma
- Medullary carcinoma
- Other (specify): _____

Histologic Grade (ductal carcinoma only) (Note D)

- Not applicable
- GX: Cannot be assessed
- G1: Well differentiated
- G2: Moderately differentiated
- G3: Poorly differentiated
- G4: Undifferentiated
- Other (specify): _____

Microscopic Tumor Extension (select all that apply)

- Cannot be assessed
- No evidence of primary tumor
- No invasion (carcinoma in situ/high-grade dysplasia, includes pancreatic high-grade intraepithelial neoplasia)
- Tumor is confined to pancreas
- Tumor invades ampulla of Vater or sphincter of Oddi
- Tumor invades duodenal wall
- Tumor invades peripancreatic soft tissues
- + Tumor invades retroperitoneal soft tissue
- + Tumor invades mesenteric adipose tissue
- + Tumor invades mesocolon
- + Tumor invades other peripancreatic soft tissue (specify): _____
- + Tumor invades extrapancreatic common bile duct
- Tumor invades other adjacent organs or structures (specify): _____
- + Tumor involves posterior surface of pancreas
- + Tumor involves anterior surface of pancreas
- + Tumor involves vascular bed/groove (corresponding to superior mesenteric vein/portal vein)

Margins (select all that apply) (Note E)

If all margins uninvolved by invasive carcinoma:

Distance of invasive carcinoma from closest margin: ___ mm or ___ cm

Specify margin: _____

CAP Approved Gastrointestinal • Pancreas (Exocrine)

PancreasExocrine 3.4.0.0

+ Data elements preceded by this symbol are not required. However, these elements may be clinically important but are not yet validated or regularly used in patient management.

6

For segmental resection (including distal pancreatectomy) specimens only:

Proximal Pancreatic Parenchymal Margin

- Cannot be assessed
- Uninvolved by pancreatic high-grade intraepithelial neoplasia or invasive carcinoma
- + Distance of invasive carcinoma from margin: ___ mm or ___ cm
- Involved by invasive carcinoma
- Involved by pancreatic high-grade intraepithelial neoplasia

Distal Pancreatic Parenchymal Margin (required only if applicable)

- Cannot be assessed
- Uninvolved by invasive carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia
- + Distance of invasive carcinoma from margin: ___ mm or ___ cm
- Involved by invasive carcinoma
- Involved by pancreatic high-grade intraepithelial neoplasia

Other Margin(s) (required only if applicable)

Specify margin(s): _____

- Cannot be assessed
- Uninvolved by invasive carcinoma
- Involved by invasive carcinoma

For pancreaticoduodenal resection specimens only:

Pancreatic Neck/Parenchymal Margin

- Cannot be assessed
- Uninvolved by pancreatic high-grade intraepithelial neoplasia or invasive carcinoma
- + Distance of invasive carcinoma from margin: ___ mm or ___ cm
- Involved by invasive carcinoma
- Involved by pancreatic high-grade intraepithelial neoplasia

Uncinate (Retroperitoneal/Superior Mesenteric Artery) Margin

- Cannot be assessed
- Uninvolved by invasive carcinoma
- + Distance of invasive carcinoma from margin: ___ mm or ___ cm
- Involved by invasive carcinoma

Bile Duct Margin

- Cannot be assessed
- Uninvolved by high-grade intraepithelial neoplasia or invasive carcinoma
- + Distance of invasive carcinoma from margin: ___ mm or ___ cm
- Involved by invasive carcinoma
- Involved by high-grade intraepithelial neoplasia

Proximal Margin (Gastric or Duodenal)

- Cannot be assessed
- Uninvolved by high-grade dysplasia or invasive carcinoma
- Involved by invasive carcinoma

Distal Margin (Distal Duodenal or Jejunal)

- Cannot be assessed
- Uninvolved by high-grade dysplasia or invasive carcinoma
- Involved by invasive carcinoma

CAP Approved Gastrointestinal • Pancreas (Exocrine)

PancreasExocrine 3.4.0.0

+ Data elements preceded by this symbol are not required. However, these elements may be clinically important but are not yet validated or regularly used in patient management.

7

Other Margin(s) (required only if applicable)

Specify margin(s): _____

- Cannot be assessed
- Uninvolved by invasive carcinoma
- Involved by invasive carcinoma

Treatment Effect (required only if applicable) (select all that apply) (Note F)

- No prior treatment
- Present
- + No viable cancer cells (complete response, score 0)
- + Single cells or rare small groups of cancer cells (near complete response, score 1)
- + Residual cancer with evident tumor regression, but more than single cells or rare small groups of

cancer cells (partial response, score 2)

Extensive residual cancer with no evident tumor regression (poor or no response, score 3)

Not known

Lymph-Vascular Invasion (select all that apply) (Note G)

Not identified

Present

+ Small vessel lymph-vascular invasion

+ Large vessel (venous) invasion

Cannot be determined

Perineural Invasion (Note H)

Not identified

Present

Cannot be determined

Pathologic Staging (pTNM) (Note I)

TNM Descriptors (required only if applicable) (select all that apply)

m (multiple primary tumors)

r (recurrent)

y (posttreatment)

Primary Tumor (pT)

pTX: Cannot be assessed

pT0: No evidence of primary tumor

pTis: Carcinoma in situ

pT1: Tumor limited to the pancreas, 2 cm or less in greatest dimension

pT2: Tumor limited to the pancreas, more than 2 cm in greatest dimension

pT3: Tumor extends beyond the pancreas but without involvement of the celiac axis or the superior

mesenteric artery

pT4: Tumor involves the celiac axis or the superior mesenteric artery

Regional Lymph Nodes (pN)

pNX: Cannot be assessed

pN0: No regional lymph node metastasis

pN1: Regional lymph node metastasis

No nodes submitted or found

CAP Approved Gastrointestinal • Pancreas (Exocrine)

PancreasExocrine 3.4.0.0

2. APENDICE N°2: Declaración de Helsinki

Adoptada por la

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964

y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

Introducción

La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

Principios generales

La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.

El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la

información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.

La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y cualificado apropiadamente.

Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

Riesgos, Costos y Beneficios

En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

Grupos y personas vulnerables

Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

Requisitos científicos y protocolos de investigación

La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

Comités de ética de investigación

El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo

incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

Privacidad y confidencialidad

Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

Consentimiento informado

La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. El participante potencial debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada participante potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el participante potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

Cuando el participante potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el participante potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces

de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

Si un participante potencial que toma parte en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del participante potencial debe ser respetado.

La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.

Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

Uso del placebo

Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

Estipulaciones post ensayo

Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados

Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Intervenciones no probadas en la práctica clínica

Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.



BIBLIOGRAFÍA.....

- 1.- Lindsey A, Torre MSPH; Bray PhD; Rebecca L. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108.
- 2.- Ahmedin Jemal, DVM, PhD; Freddie Bray, PhD; Melissa M. Center, MPH; et al. Global Cancer Statistics. *CA CANCER J CLIN* 2011;61:69–90
- 3.- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://globocan.iarc.fr>
- 4.- Rebecca L. Siegel, MPH; Kimberly D. Miller, MPH; Ahmedin Jemal, DVM, PhD. Cancer Statistics, 2017. *CA CANCER J CLIN* 2017;67:7–30.
- 5.- J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* 49 (2013) 1374–1403.
- 6.- M. Malvezzi; G. Carioli; P. Bertuccio et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Ann Oncol* 0: 1-7, 2017.
- 7.- Galceran I; Ameijide A.; Carulla M. et al. Cancer Incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*.
- 8.- INE (Instituto Nacional de Estadística). [INE base-www.ine.es](http://www.ine.es)
- 9.- EUCAN [Internet]. ARCI: OMS; [último acceso el 26/12/16]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>
- 10.- Lola Rahib, Benjamin D. Smith, Rhonda Aizenberg et al. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Res*; 74(11) June 1, 2014
- 11.- Milena Ilic, Irena Ilic. Epidemiology of pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22 (44): 9694-9705.
- 12.- Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an update. *Diag Dis*. 2010;28 (4-5): 645-56.
- 13.- Carrato A, Falcome A, Ducreux M et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europa: Real-World Impact on survival, Quality of life and Cost. *J Gastrointest Canc* (2015) 46: 201-211.

- 14.- D. Hariharan; A. Saied & H. M. Kocher. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. HPB, 2008; 10: 5862
- 15.- Observatorio Europeo en Cáncer. Agencia Internacional de Investigación en Cáncer. <http://eco.iarc.fr/Default.aspx>
- 16.- Histology for Pathologists. Stacey E. Mills. Fourth Edition.
- 17.- Volkan Adsay N. Cystic lesions of the pancreas. Mod Pathol. 2007 Feb;20 Suppl 1:S71-93.
- 18.- Adsay NV. Cystic neoplasia of the pancreas: pathology and biology. J Gastrointest Surg. 2008 Mar; 12(3):401-4.
- 19.- Ioannis Karoumpalis, Dimitrios K. Christodoulou. Cystic lesions of the pancreas. Annals of Gastroenterology (2016) 29, 155-161
- 20.- James J. Farrell. Prevalence, Diagnosis and Management of Pancreatic Cystic Neoplasms: Current Status and Future Directions. Gut and Liver, Vol. 9, No. 5, September 2015, pp. 571-589
- 21.- Kim UY, Song JS, Park H et. al. Primary Mesenchymal tumors of the pancreas: single-center experience over 16 year. Pancreas 2014 Aug; 43(6):959-68.
- 22.- Zhang H, Yu S, Wang W et al. Primary Mesenchymal Tumors of the Pancreas in a single center over 15 years. Oncol Lett. 2016 Nov; 12(5):4027-4034.
- 23.- Jon Arne Soreide, Erling Sandey Undersrud, Mohammed S.S et al. Primary Leiomyosarcoma of the Pancreas – a case report and a comprehensive Review. J. Gastrointest Canc (2016) 47:358-365.
- 24.- Elgeidie A, El Magd EA, El-Maaty SR et al. Pancreatic gastrointestinal stromal tumor: A case report. Nt J Surg Case Rep. 2016; 29:67-70.
- 25.- Isaacson PG. Gastrointestinal Lymphomas of T- and B-cell types. Mod Pathol. 1999 Feb; 12 (2): 151-8.
- 26.- Lili Yu, Yajun Chen, Ligang Xing et al. Primary pancreatic Lymphoma: two case reports and a literature review. Onco Targets and Therapy. 2017.
- 27.- G. Kloppel; R.H. Hruban; D.S. Longnecker et al. Tumours of the Exocrine Pancreas. WHO Classification Tumours of Digestive System. Third Edition. Pag. 219-268.

- 28.- Fred T. Brosnan, Fatima Carneiro, Ralph H. Hruban et al. WHO Classification Tumours of Digestiva System. Fourth Edition. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2010.
- 29.- Günter Klöppel; David S. Klimstra. Tumors of the exocrine pancreas. Diagnostic Histopathology of tumors. Christopher D.M. Fletcher. Pag. 463-484.
- 30.- Rosai and Ackerman's. Pancreas and ampullary region. Surgical Pathology. Ninth Edition. Pag 1068-1114.
- 31.- Hruban RH, Klimstra DS, Pitman MB. Tumors of the Pancreas. Atlas of Tumor Pathology, 4th Series edn. Armed Forces Institute of Pathology: Washington, DC, 2006.
- 32.- Ralph H Hruban and Noriyoshi Fukushima. Pancreatic adenocarcinoma: update on the surgical pathology of carcinomas of ductal origin and PanINs. Modern Pathology (2007) 20,S61–S70.
- 33.- Nakul P. Valsangkar, MD; Vicente Morales-Oyarvide, MD; Sarah P. Thayer, MD et al. 851 resected cystic tumors of the pancreas: A 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. Surgery 2012. September; 152(3 0 1): S4-12.
- 34.- Jimi Huh; Joe Ho Byun, Seung-Mo Hong et al. Malignant pancreatic serous cystic neoplasms: systematic review with a new case. BMC Gastroenterology (2016) 16;97.
- 35.- Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. Am J Surg Pathol 1999;23:410-422.
- 36.- Raghuram P. Reddy; Thomas C. Syrk; Mauricio Zapiach et al. Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasm Defined by Ovarian Stroma: Demographics, Clinical Features, and Prevalence of Cancer. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2004;2: 1026-1031.
- 37.- Stefano Crippa, MD, Roberto Salvia, MD, PhD, Andrew L. Warshaw, MD, et al. Mucinous Cystic Neoplasm of the Pancreas is Not an Aggressive Entity: Lessons From 163 Resected Patients. Ann Surg. 2008 April ;247(4): 571–579.
- 38.- Maria Moris, Michael B. Wallace. Intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystadenomas: current status and recommendations. Rev Esp Enferm Dig 2017.
- 39.- Del Chiaro M, Verbeke C. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: reporting clinically relevant features. Histopathology. 2017 May; 70 (6):850-860.

- 40.- Schaberg KB; DiMaio MA; Longacre TA. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Often Contain Epithelium From Multiple Subtypes and / or are Unclassifiable. *Am J Surg Pathol*. 2016 Jan; 40 (1):44-50.
- 41.- Victor M Castellano-Megías; Carolina Ibarrola-de Andrés; Guadalupe López-Alonso et al. Pathological features and diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *World J. Gastrointest Oncol* 2014 September 15; 6(9): 311-324.
- 42.- Yu Wang, Sinan Wang, Xuan Zhou et al. Acinar cell carcinoma: a report of 19 cases with a brief review of the literature. *World Journal of Surgical Oncology*. (2016) 14:17
- 43.- Kyle D. Holen; David S. Klimstra; Amanda Hummer et al. Clinical Characteristics and Outcomes From an Institutional Series of Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas and Related Tumors. *Journal of Clinical Oncology* vol20. No 24 (December 15) 2002:pp 4673-4678.
- 44.- Willard A. Burns; Mary J. Matthews; Margit Hamosh et al. Lipase-secreting acinar cell carcinoma of the pancreas with poliartropathy. *Cancer* 33:1002-1009; 1974.
- 45.- Joanna Klaw; Aadil Ahmed; Vikesh K. Singh et al. A Systematic Review of Solid-Pseudopapillary Neoplasms: Are these rare lesions?. *Pancreas*. 2014 April; 43(3): 331–337.
- 46.- Valentina Beltrame, Gioia Pozza, Enrico Dalla Bona et al. Solid-Pseudopapillary Tumor of the Pancreas: A Single Center Experience. *Gastroenterology Research and Practice*. Volume 2016, Article ID 4289736, 7 pages.
- 47.- Palosaari D, Clayton F, Seaman J. Pancreatoblastoma in an adult. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:650-2.
- 48.- Ayodeji Oluwarotimi Omiyale. Clinicopathological review of pancreatoblastoma in adults. *Gland Surgery* 2015;4(4):322-328.
- 49.- Muhammad Wasif Saif. Pancreatoblastoma. *JOP. J Pancreas (Online)* 2007; 8(1):55-63.
- 50.- Maisonneuve P; Lowenfels A.B. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *International Journal of Epidemiology*, 2015, 186-198.
- 51.- Pandol S.; Gukovskaya A; Edderkoui M. et al. Epidemiology, risk factors, and de promotion of pancreatic cancer: Role of the stellate cell. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 March; 27 (02): 127:134.

- 52.- Debra T. Silverman. Risk Factors for Pancreatic Cancer: A Case-Control Study Based on Direct Interviews. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 21:7–25 (2001).
- 53.- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis, the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328:1433– 1437.
- 54.- R Huxley, A Ansary-Moghaddam, A Berrington de Gonzalez et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *British Journal of Cancer* (2005) 92(11), 2076 – 2083.
- 55.- Manami Inoue, MD, PhD; Motoki Iwasaki, MD, PhD; Tetsuya Otani, MD, PhD; et al. Diabetes Mellitus and the Risk of Cancer, Results From a Large-Scale Population-Based Cohort Study in Japan. *ARCH INTERN MED/VOL 166, SEP 25, 2006.*
- 56.- Rahul Pannala, Jeffery B. Leirness, William R. Bamlet, et al. Prevalence and Clinical Profile of Pancreatic Cancer-associated, Diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008 April; 134(4): 981–987.
- 57.- Suresh T. Chari, Cynthia L. Leibson, Kari G. Rabe, et al. Pancreatic Cancer-associated Diabetes Mellitus: Prevalence and Temporal Association with Diagnosis of Cancer. *Gastroenterology*. 2008 January; 134(1): 95–101.
- 58.- Brian M. Wolpin, Ying Bao, Zhi Rong Qian, et al. Hyperglycemia, Insulin Resistance, Impaired Pancreatic β -Cell Function, and Risk of Pancreatic Cancer. *JNCI* Vol. 105, Issue 14 | July 17, 2013
- 59.- Ying Bao, Edward L. Giovannucci, Peter Kraft, et al. A Prospective Study of Plasma Adiponectin and Pancreatic Cancer Risk in Five US Cohorts. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:95–103.
- 60.- Parkin DM; Boyd L; Walker LC. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010.
- 61.- Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P. et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2008 Jul; 393 (4): 535-45.
- 62.- International Agency for Research on Cancer: Tobacco Smoking. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of Chemicals to Humans. Lyon IARC, 1986 vol 38.
- 63.- C. Bosetti, E. Lucenteforte, D. T. Silverman⁵ et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Annals of Oncology* 23: 1880–1888, 2012.

- 64.- Shannon M. Lynch, Alina Vrieling, Jay H. Lubin et al. Cigarette Smoking and Pancreatic Cancer: A Pooled Analysis From the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *Am J Epidemiol* 2009;170:403–413.
- 65.- Aune D, Greenwood DC, Chan DS et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012; 23: 843-852.
- 66.- Kevin Y. Urayama, Ivana Holcatova, Vladimir Janout et al. Body mass index and body size in early adulthood and risk of pancreatic cancer in a central European multicenter case-control study. *Int J Cancer*. 2011 December 15; 129(12): 2875–2884
- 67.- Pei-Ying Lu, Long Shu, Shan-Shan Shen, et al. Dietary Patterns and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Glade M.J. Food, Nutrition, and the prevention of Cancer: A global perspective. Nutrition* 1999. Vol 15 (6) 523-6.
- 68.- Sabine Rohrmann^{1,2}, Jakob Linseisen^{2,3}, Ute Nöthling et al. Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer*: 132, 617–624 (2013).
- 69.- Hannah Arem, Jill Reedy, Josh Sampson et al. The Healthy Eating Index 2005 and Risk for Pancreatic Cancer in the NIH–AARP Study. *JNCI* Vol. 105, Issue 17 | September 4, 2013.
- 70.- Dominique S. Michaud, Alina Vrieling, Li Jiao Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer Causes Control*. 2010 August ; 21(8): 1213–1225.
- 71.- E. Lucenteforte, C. La Vecchia, D. Silverman et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case–Control Consortium (PanC4). *Annals of Oncology* 23: 374–382, 2012.
- 72.- Yadav D, Whitcomb DC. The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 7:131–145.
- 73.- Sunil Amin, Paolo Boffetta and Aimee L. Lucas. The Role of Common Pharmaceutical Agents on the Prevention and Treatment of Pancreatic Cancer. *Gut and Liver*, Vol. 10, No. 5, September 2016, pp. 665-671.
- 74.- Nancy R. Cook, ScD; I-Min Lee, MBBS, ScD; J. Michael Gaziano, MD; et al. Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cancer The Women’s Health Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, July 6, 2005—Vol 294, No. 1.

75.- Ping-Ting Zhou, Bo Li, Fu-Rao Liu, et al. Metformin is associated with survival benefit in pancreatic cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 15), pp: 25242-25250.

76.- Jan-Bart M. Koorstra; Steven R. Hustins; G. Johan A. Offerhaus et al. Pancreatic carcinogenesis. *Pancreatology* 2008;8:110-125.

77.- Mario Baumgart; Ernst Heinmöller; Olaf Horstmann et al. The Genetic basis of sporadic pancreatic cancer. *Cellular Oncology* 27 (2005) 3-13.

78.- Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:111.

79.- Gloria H. Su, Ralph H. Hruban, Ravi K. Bansal. Germline and Somatic Mutations of the *STK11/LKB1* Peutz-Jeghers Gene in Pancreatic and Biliary Cancers. *American Journal of Pathology*, Vol. 154, No. 6, June 1999.

80.- Robb E. Wilentz, Michael Goggins, Mark Redston et al. Genetic, Immunohistochemical, and Clinical Features of Medullary Carcinoma of the Pancreas. *AJP* May 2000; vol 156. No 5.

81.- Alison P. Klein, Kieran A. Brune, Gloria M. Petersen et al. Prospective Risk of Pancreatic Cancer in Familial Pancreatic Cancer Kindreds. *CANCER RESEARCH* 64, 2634 –2638, April 1, 2004.

82.- Anne C. Tersmette, Gloria M. Petersen, G. Johan A. et al. Increased Risk of Incident Pancreatic Cancer Among First-degree Relatives of Patients with Familial Pancreatic Cancer. *Clinical Cancer Research*. Vol. 7, 738 –744, March 2001.

83.- Brian M. Wolpin, Peter Kraft, Myron Gross, et al. Genotype-Derived ABO Blood Group Alleles and the Risk of Pancreatic Cancer: Data from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *Cancer Res*. 2010 February 1; 70(3): 1015–1023.

84.- Harvey A. Risch, Herbert Yu, Lingeng Lu, et al. ABO Blood Group, *Helicobacter pylori* Seropositivity, and Risk of Pancreatic Cancer: A Case–Control Study. *Natl Cancer Inst* 2010;102:502–505.

85.- Ralph H. Hruban, Alphonsus D.M. van Mansfeld, G. Johan A. Offerhaus, et al. K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. *American Journal of Pathology*, Vol. 143, No. 2, August 1993.

86.- Ester Rozenbium, Mieke Schutte, Michael Goggins, et al. Tumor-suppressive Pathways in Pancreatic Carcinoma. *CANCER RESEARCH* 57. 1731-1734. May 1. 1997.

- 87.- M. Ducreaux, A. Sa. Cuhna, C. Caramella et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26: v56-v68, 2015.
- 88.- Fumihiko Miura, Tadahiro Takada, Hodaka Amano, et al. Diagnosis of pancreatic cancer. *HPB*, 2006; 8: 337-342.
- 89.- Sukhwinder Kaur, Michael J Baine, Maneesh Jain et al. Early diagnosis of pancreatic cancer: challenges and new developments. *Biomark Med.* 2012 October; 6(5): 597–612.
- 90.- Karlson BM, Ekblom A, Lindgren PG, et al. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. *Radiology* 1999; 213:107.
- 91.- Freeny PC, Marks WM, Ryan JA et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: diagnosis and staging with dynamic CT. *Radiology* 1988; 166:125.
- 92.- Locker GY, Hamilton S, Harris J et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313.
- 93.- Stephen B. Edge, MD. and Carolyn C. Compton, MD, .The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* (2010) 17:1471–1474.
- 94.- www.cancerstaging.org. Accessed 26 Dec 2009.
- 95.- Kakar S, Pawlik TM, Allen PJ et al. Exocrine pancreas. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017 p337.
- 96.- M. Ducreux, A. Sa. Cuhna, C. Caramella, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v56–v68, 2015.
- 97.- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice guidelines in oncology. http://nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on February 27, 2016).
- 98.- R. Vera, E. Dotor, J. Feliu, et al. SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer (2016). *Clin Transl Oncol* (2016) 18:1172–1178.
- 99.- Helmut Oettle, MD, PhD; Stefan Post, MD, PhD, Peter Neuhaus, MD, PhD, et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, January 17, 2007—Vol 297, No. 3.

100.- John P. Neoptolemos, MD, Deborah D. Stocken, PhD, Claudio Bassi, MD et al. Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, September 8, 2010—Vol 304, No. 10

101.- John P Neoptolemos, Daniel H Palmer, Paula Ghaneh, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 1011–24.

102.- Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg*. 2008;206:833–46 (discussion 846–848).

103.- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche' O, Guimbaud R, Be'couarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817–25.

104.- Jack P. Wang, Chen-Yi Wu, Yi-Cheng Yeh et al. Erlotinib is effective in pancreatic cancer with epidermal growth factor receptor mutations: a randomized, open-label, prospective trial. *Oncotarget*, Vol. 6, No. 20 18162-18173.

105.- Julie Hallet, MD, Calvin How Lim Law, MD, MPH, Moises Cukier, MD et al. Exploring the Rising Incidence of Neuroendocrine Tumors: A Population-Based Analysis of Epidemiology, Metastatic Presentation, and Outcomes. *Cancer*. 2015 Feb 15;121(4):589-97.

106.- T. R. Halfdanarson, K. G. Rabe, J. Rubin et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Annals of Oncology* 19: 1727–1733, 2008.

107.- Bosman F T, Carneiro F, Hruban R H, et al. WHO classification of tumours of the digestive system. International Agency for Research on Cancer, 2010:1089.

108.- Rosai and Ackerman's. *Surgical Pathology*. Nith Edition, Endocrine Tumors. Pag 1083-1092.

109.- Jordan M Cloyd, George A Poultsides. Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: Advances in diagnosis and management. *World J Gastroenterol* 2015 August 28; 21(32): 9512-952.

110.- Heitz U Ph, Kommionoth P., Perren A. et al Tumours of endocrine pancreas. World Health Organization Classification of tumours. *Tumors of Endocrine Organs*. Pag. 175-208.

- 111.- Guopei Luo, Ammar Javed, Jonathan R. Strosberg et al. ,Modified Staging Classification for Pancreatic Neuroendocrine Tumors on the Basis of the American Joint Committee on Cancer and European Neuroendocrine Tumor Society Systems. *Clin Oncol* 35:274-280. © 2016 by American Society of Clinical Oncology.
- 112.- Laura H. Tang, Brian R. Untch, Dianne L. Reidy et al. Well Differentiated Neuroendocrine Tumors with a Morphologically Apparent High Grade Component: A Pathway Distinct from Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2016 February 15; 22(4): 1011–1017.
- 113.- Nichi Yachida, MD PhD, Efsevia Vakiani, MD PhD, Catherine M. White, BS et al. Small Cell and Large Cell Neuroendocrine Carcinomas of the Pancreas Are Genetically Similar and Distinct from Well-differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2012 February ; 36(2): 173–184.
- 114.- Nitya Prabhakar Raj, David Klimstra, Ronak Shah et al. Next-generation sequencing (NGS) in pancreatic neuroendocrine tumors (panNETs): Defining differentiation and grade genetically. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl 4S; abstract 291).
- 115.- Nitya Prabhakar Raj, Tara Soumerai, Emily Valentino et al. Next-generation sequencing (NGS) in advanced well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors (WD pNETs): A study using MSK-IMPACT. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr e15661).
- 116.- Plockinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80:394–424.
- 117.- Noriko Kimura, Monika Pilichowska, Fumiko Date et al. Immunohistochemical Expression of Somatostatin Type 2A Receptor in Neuroendocrine Tumors. *Clinical Cancer Research.* Vol. 5, 3483–3487, November 1999.
- 118.- Akihiro Ohmoto, Hirofumi Rokutan and Shinichi Yachida. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Basic Biology, Current Treatment Strategies and Prospects for the Future. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 143;
- 119.- K. Öberg, U. Knigge, D. Kwekkeboom et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii124–vii130, 2012.
- 120.- James C. Yao, M.D., Manisha H. Shah, M.D., Tetsuhide Ito, M.D., Ph.D. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Engl J Med.* 2011 February 10; 364(6): 514–523.

121.- Eric Raymond, M.D., Ph.D., Laetitia Dahan, M.D., Ph.D., Jean-Luc Raoul, M.D., Ph.D., et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *n engl j med* 364;6 nejm.org february 10, 2011.

122.- Staffan Welin, MD, PhD, Halfdan Sorbye, MD, PhD, Sigrunn Sebjornsen, MD et al. Clinical Effect of Temozolomide-Based Chemotherapy in Poorly Differentiated Endocrine Carcinoma After Progression on First-Line Chemotherapy. *Cancer* October 15, 2011, 4617-4622.

123.- NC Turner, SJ Strauss, D Sarker et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours. *British Journal of Cancer* (2010) 102,1106 – 1112.

124.- E. J. Duell, E. Lucenteforte, S. H. Olson, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Annals of Oncology* 23: 2964–2970, 2012.

125.- Rosato V, Polesel J, Bosetti C et al. Population attributable risk for pancreatic cancer in Northern Italy. *Pancreas*. 2015 Mar;44(2) 216-20.

126.- Mee Joo Kang, Jin-Young Jang, Ye Rim Chang et al. Revisiting the Concept of Lymph Node Metastases of Pancreatic Head Cancer: Number of Metastatic Lymph Nodes and Lymph Node Ratio According to N Stage. May 2014, Volume 21, Issue 5, pp 1545–1551.

127.- Petrou A, Soonawalla Z, Silva MA et al. Prognostic indicators following curative pancreatoduodenectomy for pancreatic carcinoma: A retrospective multivariate analysis of a single centre experience. *J BUON*. 2016 Jul-Aug;21(4):874-882

128.- Riediger H¹, Keck T, Wellner U et al. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jul;13(7):1337-44

129.- Takamori H, Hiraoka T, Kanemitsu K, et al. Identification of prognostic factors associated with early mortality after surgical resection for pancreatic cancer--under-analysis of cumulative survival curve. *World J Surg*. 2006 Feb;30(2):213-8.