

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS DE TIMIDILATO SINTASA
(TS) Y FACTOR INDUCIBLE POR HIPOXIA – 1 α (HIF – 1 α)
CON EL CÁNCER DE PÁNCREAS**

TESIS DOCTORAL presentada por el Licenciado en Medicina D.
Jaime Ruiz Tovar, para optar al grado de Doctor en Medicina por
la Universidad Autónoma de Madrid.

Directores: Prof. Dr. D^a Elena Martín Pérez y Prof. Dr. D. Carlos
Gamallo Amat

MADRID, 2009

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Carlos Gamallo y Elena Martín por haberme brindado esta oportunidad y por haber despertado en mí el interés de realizar esta tesis.

A la Dra. María Encarnación Fernández Contreras, por su gran ayuda desinteresada, sin ella nada de esto habría sido posible.

A la Dra. María Eugenia Reguero por facilitarme parte de las preparaciones histológicas incluidas en el estudio.

A Belén Díaz, Teresa Alcalá-Zamora, María Lozano, Belén Herráez e Irene Domínguez por su gran trabajo desarrollado en las técnicas de laboratorio.

A José Javier Sánchez por su ayuda en el análisis estadístico.

A todos mis compañeros de trabajo, por su apoyo.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
I.1. CÁNCER DE PÁNCREAS	2
1. EPIDEMIOLOGÍA.....	3
2. ETIOPATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO	4
2.1.- Factores hereditarios	4
2.2.- Pancreatitis crónica no hereditaria	4
2.3.- Diabetes mellitus	4
2.4.- Factores ambientales	5
2.4.1.- Tabaco.....	5
2.4.2.- Obesidad y actividad física	5
2.4.3.- Dieta	5
2.4.4.- Consumo de café y alcohol.....	5
2.4.5.- Aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).....	5
2.4.6.- Antecedentes de gastrectomía parcial o colecistectomía.....	6
2.4.7.- Helicobacter pylori.....	6
2.4.8.- Profesiones	6
3. PATOLOGÍA MOLECULAR.....	7
3.1.- Activación de oncogenes.....	7
3.1.1.- Mutaciones de <i>K-RAS</i> y de la familia <i>EGF</i>	7
3.2.- Inactivación de genes supresores	8
3.2.1.- <i>CDKN2A</i>	8
3.2.2.- <i>P53</i> y disfunción de telómeros	8
3.2.3.- <i>DPC4</i>	9
3.2.4.- <i>BRCA</i>	9
3.3.- Genes reparadores del ADN	9
4. ANATOMÍA PATOLÓGICA	10
4.1.- Carcinoma ductal.....	10
4.2.- Carcinoma de células acinares	11
5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	12
6. DIAGNÓSTICO	13
6.1.-Analítica	13
6.2.-Marcadores tumorales	13
6.3.-Técnicas de imagen.....	14
6.3.1.- Ecografía	14
6.3.2.- Tomografía Computarizada (TC)	14
6.3.3.- Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE)	15
6.3.4.- Ecoendoscopia	16
6.3.5.- Resonancia Magnética (RM) y Colangio-RM.....	16
6.3.6.- Tomografía por emisión de positrones (PET)	17
6.4.- Citología.....	17
6.5.- Laparoscopia para estadificación.....	18
7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	20
8. ESTADIFICACIÓN (Clasificación TNM)	21
8.1.- Definiciones TNM	21
8.2.- Agrupación por estadios.....	21
8.3.- Descriptores adicionales	22
9. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	23
9.1.- Tumores en la cabeza pancreática	23
9.1.1.- Preparación preoperatoria	23
9.1.2.- Duodenopancreatectomía cefálica estándar (Procedimiento de Whipple).....	24

9.1.3.- Morbimortalidad perioperatoria	25
9.1.4.- Modificaciones de la técnica de Whipple	28
9.1.5.- Resección vascular venosa mesentérico-portal	29
9.1.6.- Linfadenectomía ampliada	29
9.2.- Tumores en cuerpo y cola del páncreas	30
10. PRONÓSTICO	31
11. QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA	32
11.1.- Tratamiento adyuvante	32
11.2.- Tratamiento neoadyuvante	33
11.3.- Tratamiento de tumores localmente avanzados	33
11.4.- Quimioterapia en enfermedad avanzada	34
11.5.- Hormonoterapia	34
12. TRATAMIENTO PALIATIVO	35
12.1.-Ictericia	35
12.1.1.- Prótesis metálica autoexpandible (<i>Stent</i>)	35
12.1.2.- Opciones quirúrgicas	35
12.2.- Obstrucción duodenal.....	36
12.3.- Retraso en el vaciamiento gástrico	36
12.4.- Dolor	36
12.5.- Depresión	37
12.6.- Malabsorción y pérdida de peso.....	37
I.2. TIMIDILATO SINTASA	38
1. POLIMORFISMOS DE <i>TS</i>	40
I.3. FACTOR INDUCIBLE POR HIPOXIA (HIF-1)	41
1. ANGIOGÉNESIS.....	41
2. FACTOR INDUCIBLE POR HIPOXIA (HIF-1).....	43
2.1.- Polimorfismos de <i>HIF - 1α</i>	44
II.- HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	45
1. HIPÓTESIS DE TRABAJO	46
2. OBJETIVOS	46
III. PACIENTES Y MÉTODOS.....	47
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	48
1.1.- Selección de la muestra de intervención (PACIENTES).....	48
1.1.1.- Criterios de inclusión	48
1.1.2.- Criterios de exclusión	48
1.2.- Selección de los Voluntarios Sanos	48
1.2.1.- Criterios de inclusión	48
1.2.2.- Criterios de exclusión	48
1.3.- Tamaño muestral.....	48
1.4.- Fuentes de datos	49
1.5.- Recogida de datos.....	49
1.6.- Polimorfismos estudiados.....	51
1.7.- Obtención de muestras y extracción del ADN.....	51
1.7.1.- Polimorfismos de la región 5'UTR de <i>TS</i>	51
1.7.2.- Polimorfismo de la región 3'UTR de <i>TS</i>	54
1.7.3.- Polimorfismos de <i>HIF-1α</i>	56
1.7.3.1.- PCR.....	56
1.7.3.2.- RFLP.....	57

1.8.- Metodología estadística.....	59
1.8.1.- Estadística descriptiva.....	59
1.8.2.- Estadística analítica	59
1.8.3.- Procesos de datos.....	60
1.9.- Equilibrio de Hardy-Weinberg.....	60

IV.- RESULTADOS 62

1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES63

1.1.- Edad y Sexo	63
1.2.- Antecedentes familiares y personales.....	64
1.3.- Manifestaciones clínicas y exploración física.....	64
1.4.- Analítica	65
1.5.- Pruebas de imagen.....	66
1.5.1.- Estadificación radiológica.....	66
1.6.- Tratamiento quirúrgico.....	67
1.6.1.- Técnica quirúrgica	67
1.6.2.- Tipo de anastomosis	68
1.6.3.- Índice de radicalidad quirúrgica (R)	68
1.6.4.- Evolución postoperatoria.....	68
1.7.- Anatomía patológica	70
1.7.1.- Estadificación	70
1.7.2.- Localización.....	71
1.7.3.- Tipo histológico	72
1.7.4.- Grado.....	72
1.7.5.- Invasión tumoral	72
1.7.6.- Tamaño	73
1.7.7.- Ganglios	73
1.8.- Recidiva tumoral.....	73
1.9.- Periodo libre de enfermedad y Supervivencia.....	74

2. ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS.....75

2.1.- Frecuencias	75
2.1.1.- Polimorfismos de <i>Timidilato sintasa (TS)</i>	75
2.1.1.1.- Ajustes al equilibrio de Hardy-Weinberg en pacientes y voluntarios sanos.....	75
2.1.1.2.- Distribución de genotipos de <i>TS</i> en pacientes y voluntarios sanos.....	76
2.1.2.- Polimorfismos de <i>Factor inducible por hipoxia (HIF-1α)</i>	77
2.1.2.1.- Ajustes al equilibrio de Hardy-Weinberg en pacientes y voluntarios sanos.....	77
2.1.2.2.- Distribución de genotipos de <i>HIF-1α</i> en pacientes y voluntarios sanos	78
2.2.- Correlación con variables clínico-patológicas	79
2.2.1.- VNTR.....	79
2.2.2.- SNP	81
2.2.3.- Inserción/ deleción de 6 pares de bases (ins/del6pb)	83
2.2.4.- C1772T.....	85
2.2.5.- G1790A	87

3. OTROS FACTORES ASOCIADOS A SUPERVIVENCIA.....89

3.1.- Variables demográficas	89
3.2.- Antecedentes personales y hábitos tóxicos	89
3.3.- Antecedentes familiares	89
3.4.- Manifestaciones clínicas.....	89
3.4.1.- Dolor	89
3.4.2.- Pérdida de peso	90
3.5.- Exploración física.....	90
3.5.1.- Masa abdominal	90
3.6.- Analítica	91
3.6.1.- Hemoglobina	91
3.6.2.- Albúmina.....	92
3.7.- Anatomía patológica	93
3.7.1.- Infiltración perineural.....	93
3.7.2.- Estadío TNM.....	94
3.7.2.1.-T.....	94
3.7.2.2.-N	95

3.7.2.3.-M.....	95
3.7.2.4.- Estadio.....	96
3.7.3.- Radicalidad quirúrgica.....	97
V. DISCUSIÓN	100
1. ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS.....	102
1.1.- Polimorfismos de <i>Timidilato sintasa</i>	102
1.1.1.- VNTR.....	102
1.1.2.- SNP	103
1.1.3.- Inserción/delección de 6 pb	104
1.2.- Polimorfismos de <i>HIF-1α</i>	104
1.2.1.- C1772T.....	104
1.2.2.- G1790A	105
2. ANÁLISIS DE VARIABLES CLÍNICAS.....	106
2.1.- Variables sociodemográficas.....	106
2.2.- Antecedentes personales y hábitos tóxicos	106
2.3.- Manifestaciones clínicas y exploración física.....	106
2.4.- Analítica	107
2.5.- Valor de las pruebas de imagen.....	107
2.6.- Tratamiento quirúrgico.....	109
2.7.- Anatomía patológica	110
2.8.- Supervivencia	111
3. PREDICTORES DE SUPERVIVENCIA.....	112
3.1.- Dolor	112
3.2.- Pérdida de peso.....	112
3.3.- Masa abdominal palpable.....	112
3.4.- Adenopatías regionales (N).....	113
3.5.- Estadio tumoral (Clasificación TNM).....	114
3.6.- Infiltración perineural	114
3.7.- Radicalidad quirúrgica	114
3.8.- Hemoglobina preoperatoria	115
3.9.- Niveles séricos de albúmina preoperatorios	116
VI.- CONCLUSIONES	118
VII.- RESUMEN	120
VIII.- BIBLIOGRAFÍA	123
IX.- ANEXOS.....	143
Anexo 1: Protocolo de recogida de datos.....	144

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas es una patología mortal y constituye un problema de salud pública, cada vez con mayor trascendencia. En países occidentales, representa la cuarta causa de muerte por cáncer en varones y la quinta en mujeres y, tras las neoplasias de colon, supone la segunda causa de mortalidad por tumores digestivos.

Este tipo de tumor se asocia a mal pronóstico, cuya causa fundamental es el retraso en el diagnóstico, debido a su localización anatómica y a la poca especificidad de los síntomas, así como a la gran tendencia a diseminarse de forma precoz a ganglios linfáticos e hígado y a la afectación temprana de estructuras vecinas, fundamentalmente vasculares. La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo, pero debido a la presentación en estadios avanzados, sólo el 15-20% de los pacientes son candidatos a pancreatometomía. El tratamiento quirúrgico está grabado con una alta tasa de complicaciones y el pronóstico continúa siendo malo en aquellos casos resecados, por lo que es necesario seleccionar bien a los candidatos, evitando intervenciones quirúrgicas innecesarias en pacientes que no van a beneficiarse de ellas¹⁻⁵.

1. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de cáncer de páncreas ha mostrado un aumento progresivo desde 1930 hasta 1970, momento a partir del cual se ha estabilizado. Sin embargo, al estudiar la incidencia por sexo, se observa una estabilización en varones, mientras que en mujeres se aprecia un aumento de la incidencia en los últimos 35 años. A pesar de ello, el cáncer de páncreas sigue presentando una incidencia mayor en varones que en mujeres, con una proporción 1,3/1. Su incidencia también es mayor en raza negra con una incidencia de 14,8 casos por 100.000 habitantes frente a 8,8 casos por 100.000 habitantes en la población general⁶.

El cáncer de páncreas es poco frecuente en personas menores de 45 años, aumentando su incidencia progresivamente a partir de esta edad, con una edad media de aparición alrededor de los 65 años³.

Las neoplasias pancreáticas son los tumores que presentan la tasa de supervivencia global más baja a los 5 años. En Estados Unidos han sido diagnosticados en 2005 un total de 32.180 casos nuevos, de los que se espera que fallezcan unos 31.800. Las tasas de mortalidad son muy próximas a la incidencia de casos debido al mal pronóstico de estos tumores. La supervivencia a 5 años ha aumentado en la última década del 1% al 3% en población caucásica y del 3% al 5% en población negra. En el Registro Nacional Americano de Cáncer de Páncreas de 1992-1998, que incluía 121.713 pacientes, se estimó que más de la mitad de los casos de cáncer de páncreas se diagnosticaban en estadio IV y la resección quirúrgica fue sólo posible en el 15% de ellos. En esta serie de casos, se objetivó que la supervivencia fue mayor en aquellos sujetos sometidos a resección quirúrgica frente a los que no son operados. La supervivencia a los 5 años de los casos en estadio IA fue del 31,4%, en estadio IB del 27,2%, en estadio IIA del 15,7%, IIB del 7,7%, en estadio III del 6,8% y en estadio IV del 2,8%⁷.

En España se registran unos 4.000 casos de cáncer de páncreas anuales, lo que representa el 2,2% de todos los tumores masculinos y el 2,7% de los femeninos. La incidencia en nuestro país se puede considerar media (6,6 nuevos casos / 100000 habitantes / año en hombres y 3,9 en mujeres), pero con un ascenso muy importante que se inició en los años 50 y continúa en la actualidad. La razón de sexo es 1,2 hombres por cada mujer. La supervivencia en España es similar a la media europea, que se sitúa en torno al 4% a los 5 años en hombres y 5% para las mujeres. En 2002 se diagnosticaron 3.879 nuevos casos y fallecieron 3.983 personas por esta causa, suponiendo el 5% de todas las muertes por cáncer y el 1,2% del total de muertes. La mortalidad también se puede considerar moderada (6,4 muertes / 100.000 habitantes / año entre los hombres y 4 entre las mujeres). La mortalidad es más elevada en el norte de la península, Extremadura y Canarias. La edad media al fallecimiento es de 68,4 años en los hombres y 71,3 en las mujeres⁸.

2. ETIOPATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO

2.1.- Factores hereditarios

Entre 5-10% de casos de tumores pancreáticos presentan familiares de primer grado con la misma enfermedad. Los individuos con antecedentes familiares de la enfermedad tienen entre 1,5 y 5 veces mayor riesgo que la población general de desarrollar cáncer de páncreas a lo largo de su vida, y tienen mayor riesgo de presentarlo a edades más tempranas⁹.

La pancreatitis crónica hereditaria representa una pequeña fracción de los casos. Está causada por una anomalía en el gen que codifica al tripsinógeno, que se transmite de forma autosómica dominante con alta penetrancia. Los episodios de dolor abdominal comienzan a edades muy tempranas y la enfermedad suele manifestar frecuentes episodios de pancreatitis aguda y progresar a pancreatitis crónica. Las personas con familiares afectados presentan un 40% de riesgo de desarrollar cáncer de páncreas antes de los 70 años, elevándose el riesgo hasta un 75% cuando alguno de los progenitores tiene la enfermedad¹⁰. Se han identificado 2 mutaciones que determinan la aparición de pancreatitis crónica hereditaria, siendo posible en la actualidad realizar un *screening* familiar para determinar individuos de riesgo¹¹.

El cáncer de páncreas también muestra agregación familiar en presencia de mutaciones de oncogenes, como *BRCA1*, *BRCA2* y *CDKN2A*^{12,13}. Ciertos síndromes de cáncer familiar presentan mayor riesgo de desarrollar neoplasias pancreáticas; entre ellos el síndrome de Peutz-Jeghers, con un riesgo de desarrollar la neoplasia del 36%, el síndrome de Von Hippel-Lindau, el síndrome mola múltiple-melanoma familiar atípico y la ataxia telangiectasia¹⁴⁻¹⁷. Se postula también la existencia de relación con la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Lynch tipo II^{18,19}.

2.2.- Pancreatitis crónica no hereditaria

Diversos estudios sugieren que los pacientes con pancreatitis crónica no hereditaria (tropical y no tropical) presentan un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de páncreas, de hasta el 2% a los 10 años de ser diagnosticada la pancreatitis y el 4% a los 20 años²⁰.

2.3.- Diabetes mellitus

Numerosos estudios epidemiológicos han descrito asociación de diabetes mellitus, mayoritariamente no insulino dependiente, y cáncer de páncreas, con un riesgo relativo alrededor de 2²¹. También se ha asociado a un metabolismo anormal de la glucosa en ausencia de diagnóstico claro de diabetes mellitus²². Igualmente, se ha observado que una dieta rica en glúcidos también aumenta el riesgo en aquellos pacientes con una resistencia insulínica de base²³. Sin embargo, hay datos que sugieren que la diabetes puede ser más una consecuencia

que una causa de cáncer de páncreas. Apoya esta hipótesis el hecho de que a menudo la diabetes mejora tras la resección del tumor, cuya posible explicación sería que las células neoplásicas producen polipéptido amiloideo, sustancia que reduce la sensibilidad a insulina²⁴.

El diagnóstico reciente de diabetes mellitus puede anunciar la presencia de una neoplasia pancreática, especialmente si el diagnóstico *de novo* se realiza en la sexta década de la vida. Entre 60-80% de los pacientes con cáncer de páncreas son diabéticos y la mayoría de ellos son diagnosticados en los 2 años anteriores al diagnóstico del tumor²⁵.

2.4.- Factores ambientales

2.4.1.- Tabaco

Según diversos estudios, el riesgo relativo de cáncer de páncreas entre fumadores es al menos 1,5. El riesgo es mayor cuanto mayor es el número de cigarrillos fumados y es especialmente alto cuando se acompaña de la delección del gen que codifica para la glutatión-S-transferasa T1 en homocigosis. El riesgo disminuye al abandonar el hábito, se reduce a la mitad a los 2 años y se iguala con la población de no fumadores a los 10-15 años. En Estados Unidos se ha estimado que el cese del tabaquismo eliminaría un 15% de casos de cáncer de páncreas^{26,27}.

2.4.2.- Obesidad y actividad física

Se ha asociado un índice de masa corporal superior a 30 kg/m² con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas y una menor incidencia en personas que realizan una actividad física moderada.

2.4.3.- Dieta

En estudios experimentales se ha observado que las grasas y las proteínas actúan como promotores de la carcinogénesis pancreática²⁸. Se ha observado una mayor incidencia de neoplasias pancreáticas en poblaciones orientales, cuya dieta incluye gran ingesta de grasas y alimentos ahumados²⁸⁻³⁴.

2.4.4.- Consumo de café y alcohol

Algunos estudios han propuesto que el consumo de estas sustancias podría aumentar el riesgo, pero la mayoría de trabajos no han conseguido demostrar relación³⁵.

2.4.5.- Aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Se ha sugerido un posible efecto inhibitorio de la aspirina y otros AINEs sobre la tumorigénesis pancreática *in vitro*, sin datos concluyentes en humanos. Sin embargo, el consumo de dos o más aspirinas diarias de forma continuada durante años parece incluso

aumentar la incidencia de neoplasias pancreáticas, resultados que no se han demostrado en otros estudios³⁶.

2.4.6.- Antecedentes de gastrectomía parcial o colecistectomía

Diversos estudios han observado un incremento de 2 a 5 veces del riesgo de aparición de cáncer de páncreas a los 15-20 años de una gastrectomía parcial³⁷. La colecistectomía también parece aumentar el riesgo³⁸. Una posible explicación para estos hallazgos sería la elevación de los niveles de colecistoquinina circulante, ya que se ha determinado que esta hormona de forma exógena estimula el crecimiento de líneas celulares de adenocarcinoma pancreático³⁹.

2.4.7.- *Helicobacter pylori*

Se ha descrito la asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y cáncer de páncreas, así como una relación con la hiperclorhidria⁴⁰.

2.4.8.- Profesiones

Las profesiones que implican exposición a diversos agentes como químicos, profesionales de la industria petrolífera, peluqueros y trabajadores en contacto con goma o caucho, presentan mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas⁴¹.

3. PATOLOGÍA MOLECULAR

La evolución del adenocarcinoma ductal pancreático es parecida a la del adenocarcinoma colorrectal. Como norma general, aparecen múltiples combinaciones de mutaciones genéticas, que pueden clasificarse en tres categorías: activación de oncogenes, inactivación de genes supresores y alteraciones en genes reparadores del ADN. La mayoría de estas mutaciones son somáticas, pero algunas están presentes ya en la línea germinal⁴².

El conocimiento de las bases genéticas del desarrollo del cáncer de páncreas tiene gran importancia en individuos con predisposición hereditaria. Familiares seleccionados de pacientes con neoplasias pancreáticas pueden ser estudiados en busca de mutaciones germinales, sobre todo de los genes *CDKN2A* y *BRCA2*. Aquellas personas portadoras de mutaciones en estos genes serían candidatas a someterse a un seguimiento periódico o incluso a cirugía profiláctica.

Es posible realizar análisis de mutaciones de *K-RAS* o mutaciones de la telomerasa mediante reacción en cadena de la polimerasa o PCR (del inglés *Polymerase Chain Reaction*) del material obtenido mediante una punción – aspiración con aguja fina (PAAF) o de una muestra de jugo pancreático, lo que presumiblemente tendría valor para el diagnóstico precoz de tumores clínicamente ocultos. Por el momento, ninguna de estas pruebas se utiliza en la práctica clínica habitual.

3.1.- Activación de oncogenes

3.1.1.- Mutaciones de *K-RAS* y de la familia *EGF*

Las mutaciones de *K-RAS* representan una de las bases de la patogenia molecular del adenocarcinoma pancreático, apareciendo en más del 90% de los tumores. En algunos, como el tumor mucinoso papilar intraductal y las neoplasias quísticas mucinosas, la frecuencia de las mutaciones de *K-RAS* se correlaciona con el grado de displasia del tumor. Las mutaciones de *K-RAS* parecen ser un evento genético precoz en la carcinogénesis pancreática, ya que aparecen en el desarrollo de la pancreatitis crónica pretumoral⁴³. Las vías de actuación de *K-RAS* aún no están totalmente claras, pero parece actuar de forma autocrina en la señalización de la familia de *factores de crecimiento epidérmico (EGF)*. La estimulación del receptor de *EGF* (*EGFR*) y de *HER-2/neu* (también denominado *C-ERBB-2*) está presente incluso en las neoplasias de bajo grado, por lo que se supone que se produce en los estadios iniciales de las neoplasias pancreáticas. También existen alteraciones de la vía de activación de *K-RAS*, que se cree que pudieran deberse a alteraciones de *SMAD3/4*⁴⁴.

3.2.- Inactivación de genes supresores

Se ha descrito la pérdida de función de genes supresores en los tumores pancreáticos, especialmente del *CDKN2A*, *P53*, *DPC4* y *BRCA2*. La combinación de mutaciones de *CDKN2A* y *K-RAS* es poco frecuente en otros tumores, por lo que se considera una señal molecular del adenocarcinoma de páncreas⁴⁵.

3.2.1.- *CDKN2A*

El gen *CDKN2A* está inactivado en las células somáticas en aproximadamente el 95% de los adenocarcinomas de páncreas. Muchas de estas mutaciones inactivadoras provocan la pérdida de función de p16, la proteína producto del gen. Las mutaciones hereditarias del gen se asocian con el síndrome mola-múltiple melanoma familiar atípico y participan en algunos casos de cáncer de páncreas familiar¹⁵. Se estima que el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas en individuos portadores de una mutación del gen *CDKN2A*, que produce una proteína p16 alterada es 13-22 veces mayor que en la población general. Sin embargo, aquellas mutaciones que no producen alteraciones de p16 no implican mayor riesgo. La pérdida de función de p16 puede explicar también la resistencia a quimioterapia que desarrollan estos tumores⁴⁶.

3.2.2.- *P53* y disfunción de telómeros

P53 es el gen supresor que está mutado en mayor número de neoplasias en el ser humano. Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 y se encuentra alterado en el 50-60% de todos los tumores. Sus mutaciones se relacionan con la progresión del tumor de bajo a alto grado de malignidad. Las alteraciones de *P53* se han asociado a alteraciones del ciclo celular, de la regulación de la transcripción, de la reparación del ADN y de la apoptosis⁴⁷.

Las alteraciones de *P53* posiblemente facilitan la importante inestabilidad genética que caracteriza al cáncer de páncreas, asociándose a una alteración de los telómeros⁴⁸. Los telómeros son los elementos genéticos situados en los extremos de los cromosomas, que resultan de la degradación, la recombinación ilegítima y el envejecimiento celular. Debido a la replicación incompleta en los extremos finales de los cromosomas, los telómeros se van acortando progresivamente en cada mitosis. La pérdida progresiva de los telómeros conduce al envejecimiento celular. La telomerasa es el enzima encargado de compensar el acortamiento de los telómeros durante la división celular, favoreciendo la síntesis de ADN telomérico y manteniendo así su longitud. En células somáticas normales la actividad de la telomerasa es prácticamente indetectable, salvo en células hematopoyéticas, folículos capilares, células de las criptas intestinales y células basales de la epidermis, que tienen un alto índice proliferativo, donde la telomerasa mantiene la capacidad de estas células de dividirse indefinidamente. En las neoplasias, la telomerasa se reactiva en células que apenas presentaban actividad, lo que

conduce a la inmortalización. La reactivación de células tumorales va precedida de un período de acortamiento de telómeros y disfunción de los mismos que, junto a la inactivación de *P53*, encargada de la reparación del ADN, produce la aparición de aberraciones cromosómicas oncogénicas⁴⁹.

3.2.3.- *DPC4*

DPC4 (también llamado *SMAD 4*) es otro gen supresor implicado en la carcinogénesis pancreática. Se localiza en el brazo largo del cromosoma 18. Se encuentra inactivado en aproximadamente el 55% de los casos de cáncer de páncreas. Su función es la regulación de la expresión del TGF- β y la consiguiente inhibición del crecimiento. Las alteraciones de *DPC4* implican alteraciones en la regulación del ciclo y la diferenciación celular⁵⁰.

3.2.4.- *BRCA*

Las mutaciones germinales de los genes *BRCA*, especialmente el *BRCA2*, están asociadas con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de páncreas. Se estima que aproximadamente el 10% de los casos de cáncer de páncreas hereditario presentan mutaciones germinales de *BRCA2*. Los individuos portadores de una mutación del gen *BRCA2* tienen 10 veces mayor riesgo que la población general de desarrollar una neoplasia pancreática a lo largo de su vida, mientras que los que presentan mutaciones en *BRCA1* tienen 2 ó 3 veces mayor riesgo y esto sólo en mujeres⁵¹.

3.3.- Genes reparadores del ADN

Las mutaciones en genes reparadores del ADN, como *MLH1* y *MSH2*, aparecen en menos del 5% de las neoplasias pancreáticas. Estos genes se encuentran alterados en los casos de cáncer de colon no polipósico hereditario e implican también un mayor riesgo de cáncer de páncreas en estos enfermos⁵².

4. ANATOMÍA PATOLÓGICA

El páncreas normal contiene tres tipos de células epiteliales: células acinares que suponen el 80% del volumen de la glándula, células ductales que representan el 10-15% e islotes de células endocrinas, que suponen el 1-2%. Más del 95% de los tumores malignos provienen de elementos exocrinos de la glándula (células ductales y acinares) con características de adenocarcinoma⁵³. Los tumores endocrinos, los quísticos y las neoplasias no epiteliales son muy poco frecuentes (Tabla 1).

4.1.- Carcinoma ductal

Es el tumor pancreático exocrino más común y constituye el 85-90% de todos los tumores pancreáticos⁵⁴. Entre el 60-70% se localizan en la cabeza del páncreas, 5-10% en el cuerpo y 10-15% en la cola. En el momento del diagnóstico, el tamaño medio de los tumores localizados en la cabeza está entre 2,5 – 3,5 cm, mientras que los localizados en cuerpo y cola alcanzan los 5 - 7 cm⁵³.

Microscópicamente, pueden presentarse como masas sólidas de bordes mal definidos infiltrando el tejido pancreático circundante o lesiones difusas infiltrantes. En ambos casos se acompañan de una intensa reacción desmoplásica. Las calcificaciones intraductales son poco frecuentes. Es habitual la presencia de áreas de pancreatitis peritumorales, debidas a obstrucción ductal por el tumor. Otras alteraciones asociadas al tumor son dilatación ductal y atrofia fibrosa del parénquima. Los conductos pancreáticos alejados del área neoplásica pueden presentar hiperplasia papilar o hipertrofia de células mucinosas, sin conocerse su significado⁵⁵.

Las neoplasias ductales pueden subdividirse en función del tipo celular predominante en adenocarcinomas ductales, carcinomas coloides, carcinomas adenoescamosos, carcinomas pleomórficos, carcinomas sarcomatoides y carcinomas de células gigantes, siendo los tres últimos variantes muy poco frecuentes. El adenocarcinoma ductal es el subtipo más común; está compuesto por células mucosas y células en anillo de sello, que pueden formar un patrón glandular con estructuras ductales que presentan cambios papilares, o un patrón cribiforme. Los carcinomas coloides suponen el 1-2% de los carcinomas ductales y están formados por lagunas de moco que contienen células ductales malignas. Los tumores adenoescamosos presentan áreas de diferenciación escamosa, que en ocasiones pueden llegar a ser el elemento predominante del tumor.

Microscópicamente, los adenocarcinomas ductales se dividen en bien, moderadamente y pobremente diferenciados. Los tumores bien diferenciados presentan glándulas tubulares neoplásicas con atipia celular moderada, una baja actividad mitótica e importante producción

de mucina. La desdiferenciación consiste en la pérdida de disposición a formar estructuras glandulares, aumento de la atipia celular y de las mitosis y falta de producción de mucina. Algunos autores han demostrado una correlación entre el grado de diferenciación del tumor y la supervivencia del paciente⁵⁶.

Los tumores ductales son morfológicamente heterogéneos, coexistiendo células tumorales, tejido pancreático normal, células inflamatorias y áreas de desmoplasia, siendo en ocasiones difícil la diferenciación de cada tipo celular. De igual forma, dentro de un mismo tumor también se pueden observar zonas con distinta diferenciación tumoral.

La extensión microscópica del tumor se puede evidenciar en la invasión perineural, vascular y linfática, lo que también se ha asociado a peor pronóstico. Las metástasis linfáticas de tumores en la cabeza pancreática suelen localizarse en las cadenas pancreaticoduodenales, extendiéndose posteriormente a ganglios celíacos y paraaórticos⁵⁷.

4.2.- Carcinoma de células acinares

Este tipo de neoplasia supone en torno al 1% de todos los tumores pancreáticos exocrinos, apareciendo típicamente en personas de edad avanzada. Suelen ser de gran tamaño y metastásicos en el momento del diagnóstico. Es frecuente la aparición de áreas de necrosis dentro del tumor. Sus células se asemejan a células endocrinas y para identificarlas correctamente como células acinares es necesario realizar estudios inmunohistoquímicos o de microscopía electrónica, que muestran los gránulos de zimógeno y enzimas digestivas. A pesar de estas características, estos tumores muestran un comportamiento mucho más agresivo que las neoplasias endocrinas⁵⁸.

Tumores exocrinos	Adenocarcinoma ductal Carcinoma de células acinares
Tumores endocrinos	TUMORES FUNCIONANTES -Insulinoma -Glucagonoma -Gastrinoma -Somatostatina -VIPoma -Carcinoide, etc TUMORES NO FUNCIONANTES
Tumores quísticos	Cistoadenoma seroso Cistoadenoma mucinoso Neoplasia mucinosa papilar intraductal Tumor sólido-quístico o pseudopapilar
Tumores mesenquimales	Liposarcomas Leiomiomas Fibrosarcomas
Tumores hematopoyéticos	Linfomas

Tabla 1: Clasificación de los tumores pancreáticos^{59,60}

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología del paciente con carcinoma de páncreas es muy inespecífica, lo que dificulta el diagnóstico precoz; además, el modo de presentación clínica varía en función de la localización del tumor.

El diagnóstico de cáncer de páncreas debe sospecharse basado en una anamnesis correcta del paciente. En la mayoría de casos el paciente refiere dolor abdominal, pérdida de peso o ictericia. El dolor es el síntoma más frecuente y está presente en el 80-85% de pacientes con enfermedad avanzada. Se caracteriza por ser un dolor sordo de localización en hemiabdomen superior, que se irradia hacia espalda. En ocasiones es intermitente y empeora con las comidas. La pérdida de peso suele ser muy acusada y en un corto espacio de tiempo, acompañándose de anorexia, saciedad precoz, diarrea o esteatorrea. La ictericia suele acompañarse de prurito, coluria y acolia^{61,62}.

La presentación inicial depende de la localización del tumor. Los tumores localizados en cuerpo o cola pancreática se manifiestan inicialmente con dolor y pérdida de peso, mientras que los localizados en la cabeza se presentan típicamente con ictericia, pérdida de peso y esteatorrea. Otras manifestaciones que deben hacer sospechar una neoplasia pancreática son intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus de reciente aparición, tromboflebitis reciente no justificable por otras causas, pancreatitis aguda, malabsorción, ascitis, hemorragia digestiva alta o depresión⁶³.

Los hallazgos en la exploración física incluyen la palpación de una masa abdominal o ascitis, que aparece en el 20% de los pacientes en el momento del diagnóstico. En casos que presentan ictericia es posible palpar la vesícula biliar (signo de Courvoisier – Terrier). Una adenopatía supraclavicular izquierda (ganglio de Virchow) o la ocupación del fondo de saco de Douglas pueden palparse en pacientes con enfermedad diseminada. En ocasiones aisladas se pueden detectar áreas subcutáneas de necrosis grasa de aspecto nodular, denominadas paniculitis pancreática^{61,62}.

6. DIAGNÓSTICO

En la práctica médica habitual disponemos de diversas pruebas complementarias que son de gran utilidad para el diagnóstico y posterior estadificación de las neoplasias pancreáticas.

6.1.-Analítica

Los tumores de cabeza pancreática pueden mostrar una elevación en la concentración sérica de Bilirrubina total, fundamentalmente a expensas de Bilirrubina conjugada, y aumento de actividad de Fosfatasa Alcalina, Gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT) y Lactato deshidrogenasa (LDH), así como anemia moderada. Estas determinaciones son inespecíficas, orientando únicamente al diagnóstico de ictericia obstructiva, sin especificar su origen. Pueden encontrarse alteradas las determinaciones séricas de transaminasas (GOT y GPT) por alteración secundaria de la función hepática y aparecer anemia moderada, característica de trastornos crónicos³.

6.2.-Marcadores tumorales

El marcador sérico tumoral más ampliamente utilizado es el antígeno CA 19-9⁶³. Presenta sensibilidad y especificidad del 80%-90%, pero estos valores están relacionados con el tamaño tumoral. Por esta misma razón, en estadios precoces (T1N0M0) la tasa de falsos negativos es bastante elevada, por lo que no es una buena técnica de despistaje. Los niveles de CA 19-9 se elevan también en pacientes con ictericia obstructiva, aunque ésta no esté asociada a una neoplasia pancreática. Niveles de CA 19-9 muy elevados (>1000 U/mL) se asocian con frecuencia a tumores irsecables. El valor de corte óptimo para la concentración sérica de CA 19-9 es 37 U/mL, que permite discriminar el cáncer de páncreas de otras enfermedades pancreáticas benignas con sensibilidad y especificidad de 77% y 87% respectivamente⁶⁴. La monitorización del CA 19-9 tras el tratamiento (ya sea cirugía o radioquimioterapia) permite evaluar la respuesta al mismo. Los niveles se normalizan cuando se alcanza la remisión completa, pero éste es un proceso gradual, ya que este marcador presenta una vida media entre 15 y 33 días. Se ha observado que el descenso del CA 19-9 se ha asociado a una mayor supervivencia, mientras que la elevación en el primer mes tras la cirugía indica un descenso significativo de la misma⁶⁵.

La determinación del CA 19-9 en el jugo pancreático mediante Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) no ofrece ninguna ventaja y la determinación simultánea de varios marcadores no aumenta la sensibilidad ni la especificidad. En resumen, se deben determinar los niveles de CA 19-9 de forma rutinaria en el momento del diagnóstico, tras el tratamiento para valorar la respuesta al mismo y durante el seguimiento¹.

El segundo marcador tumoral más utilizado en el cáncer de páncreas es el Antígeno Carcinoembrionario (CEA), aunque su utilidad es escasa, ya que se eleva únicamente en tumores grandes e irreseccables, presentando una sensibilidad del 26%¹.

Las concentraciones del polipéptido amiloideo de los islotes (PPAI), aumentadas en el 90% de los pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente, pueden estar también elevadas en el cáncer de páncreas. Como el 60-80% de los pacientes van a desarrollar intolerancia a la glucosa en los 2 años anteriores al diagnóstico del tumor, el incremento de las concentraciones séricas de PPAI puede orientar al diagnóstico precoz. Igualmente, el aumento de PPAI parece disminuir el apetito y favorecer la pérdida de peso, síntomas precoces del cáncer de páncreas⁶⁶.

6.3.-Técnicas de imagen

El diagnóstico de cáncer de páncreas se basa habitualmente en pruebas de imagen, muchas de las cuales además ayudan a la estadificación tumoral para determinar la resecabilidad del tumor.

6.3.1.- Ecografía

La ecografía abdominal debe ser el estudio inicial en pacientes que presenten ictericia. La dilatación de la vía biliar intra y/o extrahepática, así como la presencia de una masa en la cabeza pancreática deben sugerir la presencia de un tumor pancreático. La sensibilidad y especificidad estimadas de la ecografía en el diagnóstico del cáncer de páncreas oscilan entre 75%-89% y 90%-99% respectivamente, dependiendo siempre de la experiencia del ecografista, la presencia de obstrucción de vía biliar y la extensión del tumor^{67,68}.

6.3.2.- Tomografía Computarizada (TC)

La TC es la técnica estándar para la estadificación del cáncer de páncreas. Para optimizar la información que aporta, se debe administrar contraste yodado intravenoso, debiéndose obtener imágenes con contraste en fases arterial y venosa. La administración de contraste baritado por vía oral permite a su vez una mejor identificación de la pared duodenal. La realización de reconstrucciones coronales y sagitales en ambas fases aumenta la sensibilidad en la determinación de la invasión local⁶⁹.

La TC presenta una mejor sensibilidad y especificidad que la ecografía (85%-90% y 90%-95% respectivamente) en la detección del cáncer de páncreas⁷⁰. La TC puede mostrar dilatación de vía biliar y conducto de Wirsung, la presencia de una masa en el páncreas, diseminación extrapancreática (metástasis hepáticas o ganglionares y ascitis) y determina la afectación de grandes vasos (vasos mesentéricos superiores y vena porta). Hace años, la TC podía infraestimar el grado de afectación hepática o ganglionar, ya que metástasis tumorales

podían presentarse en ganglios de tamaño normal y metástasis hepáticas menores de 1 cm podían pasar desapercibidas⁷¹. Igualmente, algunos estudios demostraban que adenopatías peripancreáticas aumentadas de tamaño podían ser benignas y su presencia no se correlacionaba con la presencia de un tumor metastásico ni con la supervivencia del paciente⁷². Actualmente estas limitaciones han prácticamente desaparecido con los nuevos aparatos, que ofrecen una máxima definición de imagen y permiten realizar cortes cada 3 mm y reconstrucciones en 3 dimensiones⁶⁹.

La predicción de resecabilidad ronda el 90% usando los criterios de irresecabilidad radiológicos siguientes⁶⁹:

Tumores resecables
<ul style="list-style-type: none"> - No metástasis a distancia - Plano graso claro entre el tumor y el tronco celíaco (TC) y la arteria mesentérica superior (AMS) - Vena mesentérica superior (VMS) y Vena porta (VP) permeables - Contacto con VP $\leq 50\%$ o $\leq 180^\circ$ - Menos de 1,5 – 2 cm de afectación de longitud de VMS o VP
Tumores localmente avanzados, borderline o marginalmente resecables
<ul style="list-style-type: none"> - Contacto del tumor con AMS, TC o arteria hepática (AH) en un punto - Afectación severa de VMS o VP (contacto tumor – vena $>50\%$ de la circunferencia o > 2 cm de longitud) - Englobamiento de la arteria gastroduodenal hasta su origen en AH - Invasión de colon o mesocolon
Tumores irresecables
<ul style="list-style-type: none"> - Metástasis a distancia - Ascitis - Trombosis completa de VMS o VP - Englobamiento circunferencial de AMS, TC o AH proximal - Invasión o englobamiento de aorta o vena cava inferior (VCI) - Invasión de VMS por debajo del mesocolon transverso

Criterios de irresecabilidad radiológicos

6.3.3.- Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE)

Presenta una sensibilidad y especificidad en torno al 90%-95%. Actualmente ha disminuido su uso como prueba diagnóstica, ya que mediante Colangio- Resonancia Magnética (Colangio-RM) se puede obtener información acerca de la obstrucción de vía biliar comparable a la que se obtiene con la CPRE y además aporta información adicional sobre extensión de la enfermedad. Está indicada como prueba diagnóstica cuando no se obtienen datos

concluyentes con ecografía, TC y Colangio-RM, fundamentalmente cuando no se detecta una masa o cuando se debe establecer el diagnóstico diferencial con pancreatitis crónica. Los hallazgos sugerentes de tumor maligno incluyen la presencia de estrechamientos u obstrucciones del colédoco o del conducto de Wirsung (signo del “doble conducto”), estrechamiento del conducto pancreático de más de 1 cm de longitud y ausencia de cambios sugerentes de pancreatitis crónica. Las limitaciones de la CPRE son el hecho de que las alteraciones en el parénquima son detectadas por inferencia y que tumores en el proceso uncinado o en la cola pancreática pueden pasar inadvertidos.

La principal indicación de CPRE actualmente es terapéutica, para realizar un drenaje biliar o colocar un *stent* de forma temporal o definitiva con fines paliativos⁷³.

6.3.4.- Ecoendoscopia

Es en la actualidad la prueba de mayor utilidad para la detección de tumores pequeños (entre 2-3 cm), no detectados mediante TC, y también es de gran ayuda para determinar la afectación ganglionar peripancreática y de grandes vasos, exceptuando los vasos mesentéricos superiores, así como el grado de infiltración de las paredes gástrica o duodenal. Su principal limitación es que se trata de una técnica muy operador-dependiente.

La ecoendoscopia también permite obtener un diagnóstico citológico mediante PAAF con muy bajo riesgo de complicaciones, lo que podría ser de utilidad en casos con TC poco concluyente. Es un método eficaz para establecer un diagnóstico de certeza y una estadificación del tumor, lo que reduciría la necesidad de pruebas diagnósticas adicionales o, incluso de cirugía. Sin embargo, la mayoría de autores coinciden en que sus resultados no influirían en gran medida en la indicación quirúrgica en pacientes con tumores aparentemente resecables y la recomiendan sólo en pacientes con lesiones irresecables. Si una neoplasia no es la causa de los síntomas, una pancreatitis crónica es la segunda causa más probable y la pancreatoduodenectomía también estaría indicada^{1,74}.

6.3.5.- Resonancia Magnética (RM) y Colangio-RM

La RM no ofrece ventajas frente a la TC en el diagnóstico y estadificación del cáncer de páncreas, salvo en la detección de tumores pequeños, en el diagnóstico diferencial con pancreatitis crónica y en la detección de metástasis hepáticas, en los que la RM es superior⁷⁵. La combinación de ambas técnicas no ofrece ventajas, salvo en los casos citados, y la elección de TC o RM depende de la disponibilidad de cada una de las técnicas en cada centro.

Sin embargo, la Colangio-RM es un buen complemento de otras técnicas de imagen; crea una imagen tridimensional del árbol biliopancreático, del parénquima hepático y de estructuras vasculares. La Colangio-RM es mejor que la TC para definir la anatomía de la vía biliar y del conducto pancreático, permite evaluar la vía biliar antes y después de una

obstrucción e identificar lesiones intrahepáticas. Ha demostrado ser tan sensible como la CPRE en la detección de tumores pancreáticos, con la ventaja que no precisa la administración de contraste dentro del sistema ductal, lo que elimina la morbi-mortalidad asociada a la CPRE^{76,77}.

6.3.6.- Tomografía por emisión de positrones (PET)

La PET es una técnica de imagen que permite evaluar *in vivo* la actividad metabólica mediante el empleo de sustancias marcadas con isótopos emisores de positrones, que son detectados por un receptor externo. El trazador más empleado es la fluorodesoxiglucosa (FDG) marcada, que es un análogo de la glucosa. El fundamento de esta técnica consiste en un mayor consumo de glucosa por los tejidos tumorales, aumentando así también la captación del radiotrazador. Se ha empleado para la detección de tumores primarios y metástasis a distancia, para diferenciar tumores benignos y malignos, para el hallazgo de recidivas tumorales y para monitorizar la respuesta a un tratamiento.

La PET ha mostrado un mayor rendimiento en la detección de tumores pancreáticos que en la de otras neoplasias, fundamentalmente en tumores menores de 2 cm, difícilmente detectables mediante TC, con una sensibilidad y especificidad en torno al 94% y 88%, respectivamente. Permite así mismo una correcta diferenciación de la pancreatitis crónica, con una sensibilidad y especificidad que superan el 80% y 90%, respectivamente.

Se han descrito falsos negativos de la PET en pacientes con hiperglucemia y en tumores en estadios iniciales o bien diferenciados. A su vez ha mostrado menor utilidad que la TC en la evaluación de la resecabilidad quirúrgica, particularmente en la evaluación de la afectación vascular. Esto ha llevado al desarrollo de PET-TC, que permite que ambas técnicas se complementen⁵.

6.4.- Citología

La Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) de una masa pancreática se puede realizar guiada por ecografía o por TC. La sensibilidad y especificidad de este proceso para el diagnóstico del cáncer de páncreas depende del tamaño tumoral y de la experiencia del operador, pero oscila entre 80%-90% y 98%-100%, respectivamente. Existe la teoría de que la PAAF puede diseminar las células tumorales intraperitonealmente o por el trayecto de la aguja en pacientes candidatos a cirugía potencialmente curativa, pero este riesgo parece mínimo o inexistente según el estudio realizado por Johnson y cols⁷⁸. De todas maneras, actualmente no se recomienda realizar PAAF en pacientes con masas potencialmente resecables.

La PAAF guiada por ecoendoscopia está ganando adeptos para el diagnóstico y estadificación del cáncer pancreático. Mediante este abordaje es poco probable que se produzca diseminación intraperitoneal, ya que la biopsia se obtiene a través de la pared intestinal y no percutáneamente. La PAAF guiada por ecoendoscopia ha demostrado una

sensibilidad del 92% y especificidad del 100% con una exactitud del 95% en el diagnóstico de lesiones pancreáticas; y 83%, 100% y 88% respectivamente para la determinación de afectación ganglionar⁷⁹. Sin embargo, como hemos mencionado anteriormente, la PAAF guiada por ecoendoscopia se reserva para obtener muestras citológicas de tumores irresecables, ya que, en los tumores resecables, la información que aporte no va a variar en gran medida la indicación quirúrgica; en ausencia de coledocolitiasis, una obstrucción del colédoco es casi siempre maligna, y, la segunda causa más probable sería pancreatitis crónica, en la que también estaría indicada la pancreatoduodenectomía. Además, si la PAAF saliera negativa, no podría excluirse la neoplasia, ya que la PPAF presenta hasta un 15% de falsos negativos¹.

Mediante CPRE se pueden obtener también muestras de jugo pancreático y del cepillado de lesiones ductales para el estudio citológico. La sensibilidad de estas técnicas es baja, aunque con una especificidad del 100%.

La realización de un análisis genético molecular además del examen citológico mejora la sensibilidad, sobre todo en casos con tumores primarios pequeños.

6.5.- Laparoscopia para estadificación

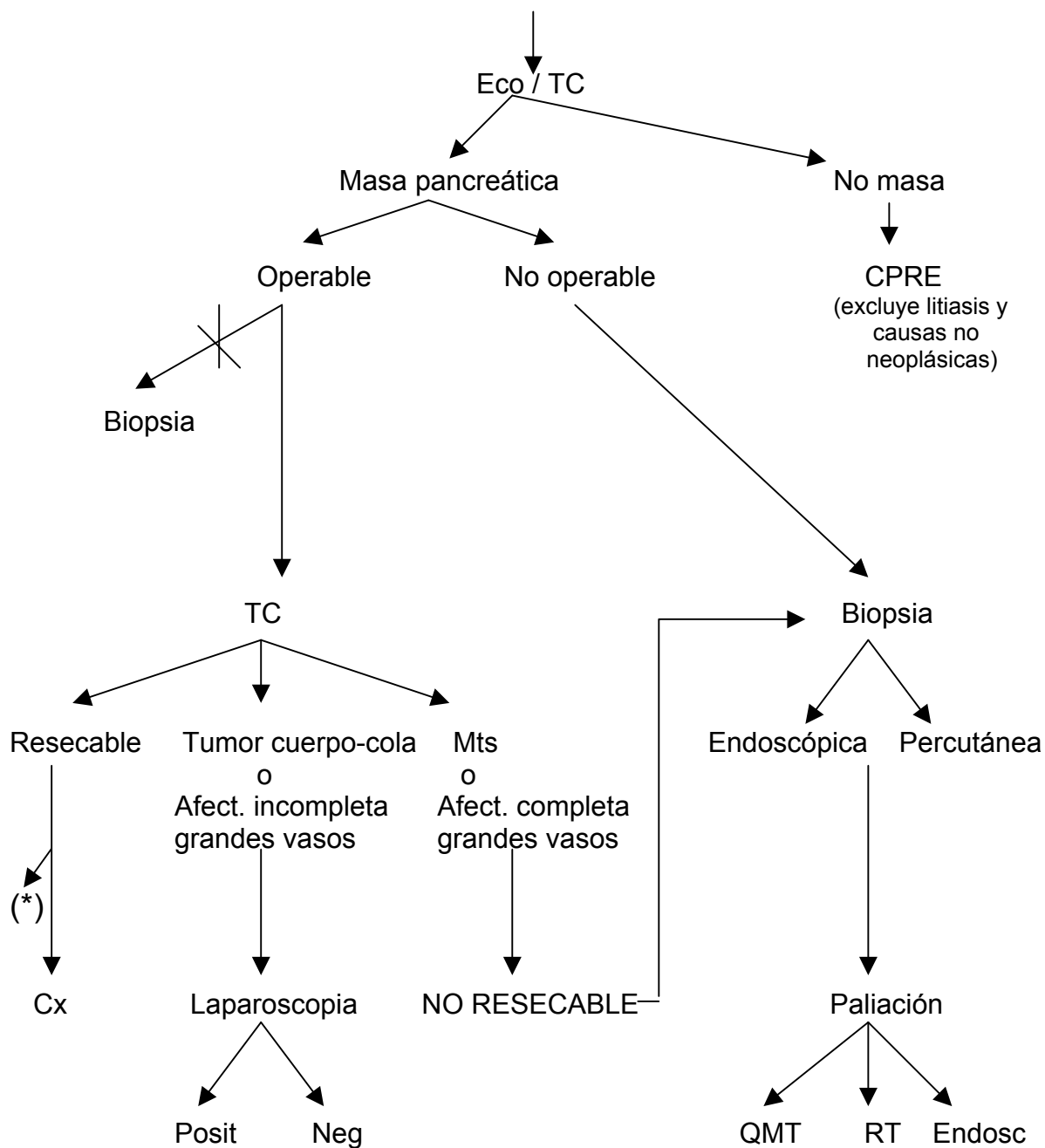
La laparoscopia sola o como ecografía laparoscópica está emergiendo como nueva modalidad en la estadificación de tumores periampulares. Permite detectar metástasis menores de 1 cm en la superficie hepática o peritoneal, que raramente son visibles mediante TC, RM o ecografía transabdominal. Si el tumor parece resecable tras la visualización laparoscópica, se realiza una ecografía laparoscópica para evaluar el hígado, los ganglios portales, peripancreáticos, periaórticos y celíacos, y la posible afectación vascular⁸⁰.

El mayor beneficio de realizar una laparoscopia exploradora para estadificación del tumor radica en detectar aquellos casos aparentemente operables que resultan irresecables durante la laparotomía. Se descubren metástasis hepáticas, peritoneales o ganglionares no sospechadas previamente. Diversos trabajos muestran una sensibilidad y especificidad de la laparoscopia y de la ecografía laparoscópica en el diagnóstico del cáncer de páncreas en torno al 90%, respectivamente⁸¹.

Algoritmo diagnóstico:

El algoritmo diagnóstico-terapéutico en el cáncer de páncreas se muestra en la figura 1.

Ictericia, pérdida de peso, dolor abdominal



(*) Algunos autores apuestan por realizar más pruebas diagnósticas (Colangiografía-RM, Ecoendoscopia, laparoscopia, ecografía laparoscópica) con el fin de disminuir el número de laparotomías para tumores que finalmente resultan irresecables, pero este manejo no está ampliamente aceptado. La Ecoendoscopia es la prueba más ampliamente aceptada en casos en que la TC no sea concluyente, ya que permite visualizar lesiones pequeñas, no visibles en la TC.

Figura 1: Algoritmo diagnóstico-terapéutico en el cáncer de páncreas

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La pancreatitis crónica focal y la pancreatitis crónica autoinmune son los dos procesos benignos que se confunden más frecuentemente con la neoplasia de páncreas, sobre todo ante los hallazgos ecográficos y en la TC. En la mayoría de los casos se reconocen estas patologías en el análisis anatomopatológico tras la resección pancreática. En ocasiones pueden sospecharse estas entidades en función de la historia clínica (edades tempranas, etilismo crónico, historia de otras enfermedades autoinmunes). En este contexto está indicada la realización de otras pruebas diagnósticas (CPRE o Colangio-RM), que pueden mostrar estenosis biliares multifocales (sugere de pancreatitis autoinmune) o cambios difusos en el conducto de Wirsung (sugere de pancreatitis crónica). La frecuencia de resecciones radicales se reduciría considerablemente si estas pruebas se acompañan de biopsia transduodenal guiada por ecoendoscopia⁸².

8. ESTADIFICACIÓN (Clasificación TNM)

8.1.- Definiciones TNM⁸³

Tumor primario (T)
<ul style="list-style-type: none"> • TX: El tumor primario no puede evaluarse • T0: No hay prueba de tumor primario • Tis: Carcinoma <i>in situ</i>* • T1: Tumor está limitado al páncreas y mide 2 cm o menos en su diámetro mayor • T2: Tumor está limitado al páncreas y mide más de 2 cm en su dimensión mayor • T3: El tumor se extiende más allá del páncreas pero sin implicación alguna del tronco celíaco o la arteria mesentérica superior • T4: El tumor comprende el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior (tumor primario irresecable)
Ganglios linfáticos regionales (N)
<ul style="list-style-type: none"> • NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse • N0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales • N1: Existe metástasis a los ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)
<ul style="list-style-type: none"> • MX: La metástasis a distancia no puede evaluarse • M0: No hay metástasis a distancia • M1: Existe metástasis a distancia

* *PanIn III (neoplasia intraepitelial pancreática III)* es el equivalente de carcinoma *in situ* y debe considerarse como *Tis*.

8.2.- Agrupación por estadios

Estadio 0	<ul style="list-style-type: none"> • Tis, N0, M0
Estadio IA	<ul style="list-style-type: none"> • T1, N0, M0
Estadio IB	<ul style="list-style-type: none"> • T2, N0, M0
Estadio IIA	<ul style="list-style-type: none"> • T3, N0, M0
Estadio IIB	<ul style="list-style-type: none"> • T1, N1, M0 • T2, N1, M0 • T3, N1, M0
Estadio III	<ul style="list-style-type: none"> • T4, cualquier N, M0
Estadio IV	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier T, cualquier N, M1

8.3.- Descriptores adicionales

Grado histológico (G)	
Gx	No puede determinarse
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobrementemente diferenciado
G4	Indiferenciado
Tumor residual (R)	
Rx	No puede determinarse
R0	Ausencia de tumor residual
R1	Tumor residual microscópico
R2	Tumor residual macroscópico
Invasión linfática (L)	
Lx	No puede determinarse
L0	No invasión de vasos linfáticos
L1	Invasión de vasos linfáticos
Invasión venosa (V)	
Vx	No puede determinarse
Vo	No invasión venosa
V1	Invasión venosa microscópica
V2	Invasión venosa macroscópica

9. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Aquellos tumores limitados al páncreas y ganglios peripancreáticos (Estadios I-III) son susceptibles de ser curados tras una resección radical. Las contraindicaciones absolutas para la resección son:

- Metástasis hepáticas, peritoneales, omentales o en otra localización extraabdominal.
- Ascitis
- Afectación de vena cava inferior o aorta
- Trombosis completa de vena mesentérica superior o vena porta.
- Afectación circunferencial de arteria mesentérica superior, tronco celíaco o arteria hepática proximal

La afectación de la vena mesentérica superior o de la vena porta no es una contraindicación para la resección. Leach y cols⁸⁴ han demostrado que los pacientes con adenocarcinoma de páncreas que requieren resección venosa debido a una afectación aislada de la vena mesentérica superior o de la confluencia mesentérico-portal (en ausencia de afectación del tronco celíaco o de la arteria mesentérica superior), tienen una supervivencia similar a la de los pacientes sometidos a cirugía sin resección vascular. Sus datos sugieren que la afectación venosa parece ser función de la localización del tumor más que un indicador de una biología tumoral agresiva.

9.1.- Tumores en la cabeza pancreática

9.1.1.- Preparación preoperatoria

a) Drenaje biliar

Los pacientes que presentan ictericia tienen riesgo de sufrir coagulopatía, malabsorción y malnutrición. La colocación preoperatoria de *stents* en el árbol biliar por vía endoscópica o transhepática permite disminuir la ictericia, pero su uso sistemático es controvertido; en estudios experimentales en animales ha demostrado un mejor postoperatorio, pero no se ha confirmado en estudios en humanos, en los que incluso se ha descrito la aparición de mayor riesgo de acontecimientos adversos, como colangitis y aumento de la estancia hospitalaria. En la práctica clínica habitual hay cirujanos que descomprimen sistemáticamente la vía biliar con un *stent*, mientras que otros lo reservan para casos en los que se va a retrasar la cirugía más allá de 2 semanas, cuando aparece colangitis o cuando los valores de bilirrubina sérica superan los 15 mg/dl, por el mayor riesgo de sangrado postoperatorio⁸⁵. En caso de colocarse un *stent* es importante que su extremo proximal quede al nivel o por debajo de la salida del

conducto cístico. El *stent* debe ser de plástico, nunca de metal (reservado para drenajes biliares paliativos), que provocan una intensa reacción inflamatoria en la vía biliar, que puede dificultar la cirugía posterior^{85,86}.

b) Soporte nutricional

Cuando la concentración sérica de albúmina es inferior a 3 g/dl o se va a retrasar la cirugía varias semanas en pacientes caquéticos, está indicada la administración de nutrición enteral. Si el tumor está localizado en la cabeza pancreática y obstruye el conducto de Wirsung, es aconsejable también administrar un suplemento de enzimas pancreáticas.

9.1.2.- Duodenopancreatectomía cefálica estándar (Procedimiento de Whipple)

El procedimiento de Whipple estándar consiste en la resección de la cabeza pancreática, el duodeno, los primeros 15 cm de yeyuno, el colédoco, la vesícula biliar y una gastrectomía parcial. La linfadenectomía estándar incluye los territorios ganglionares del pedículo hepático, pancreatoduodenales anteriores y posteriores, del borde derecho de la arteria mesentérica superior y de la arteria hepática común hasta su salida del tronco celíaco.

En todos los casos se obtendrá una biopsia intraoperatoria del borde de sección pancreático y de la vía biliar, ampliando la resección si los márgenes estuvieran afectados por tumor.

Como técnica de reconstrucción estándar se aconseja realizar anastomosis pancreático-yeyunal término-lateral muco-mucosa sobre tutor intrawirsungiano, anastomosis biliodigestiva término-lateral y anastomosis gastroyeyunal a 45-60 cm de la biliodigestiva. Así, la gastroyeyunostomía no está en contacto con secreciones alcalinas, lo que reduce el riesgo de úlcera anastomótica y el reflujo de jugo gástrico y alimento a nivel de la anastomosis. Si el muñón pancreático no tuviese buena consistencia para esa anastomosis o el conducto de Wirsung fuera muy fino, se aconseja realizar una anastomosis pancreático-yeyunal término-terminal con invaginación del muñón pancreático en el asa yeyunal^{1, 87} (Figura 2).

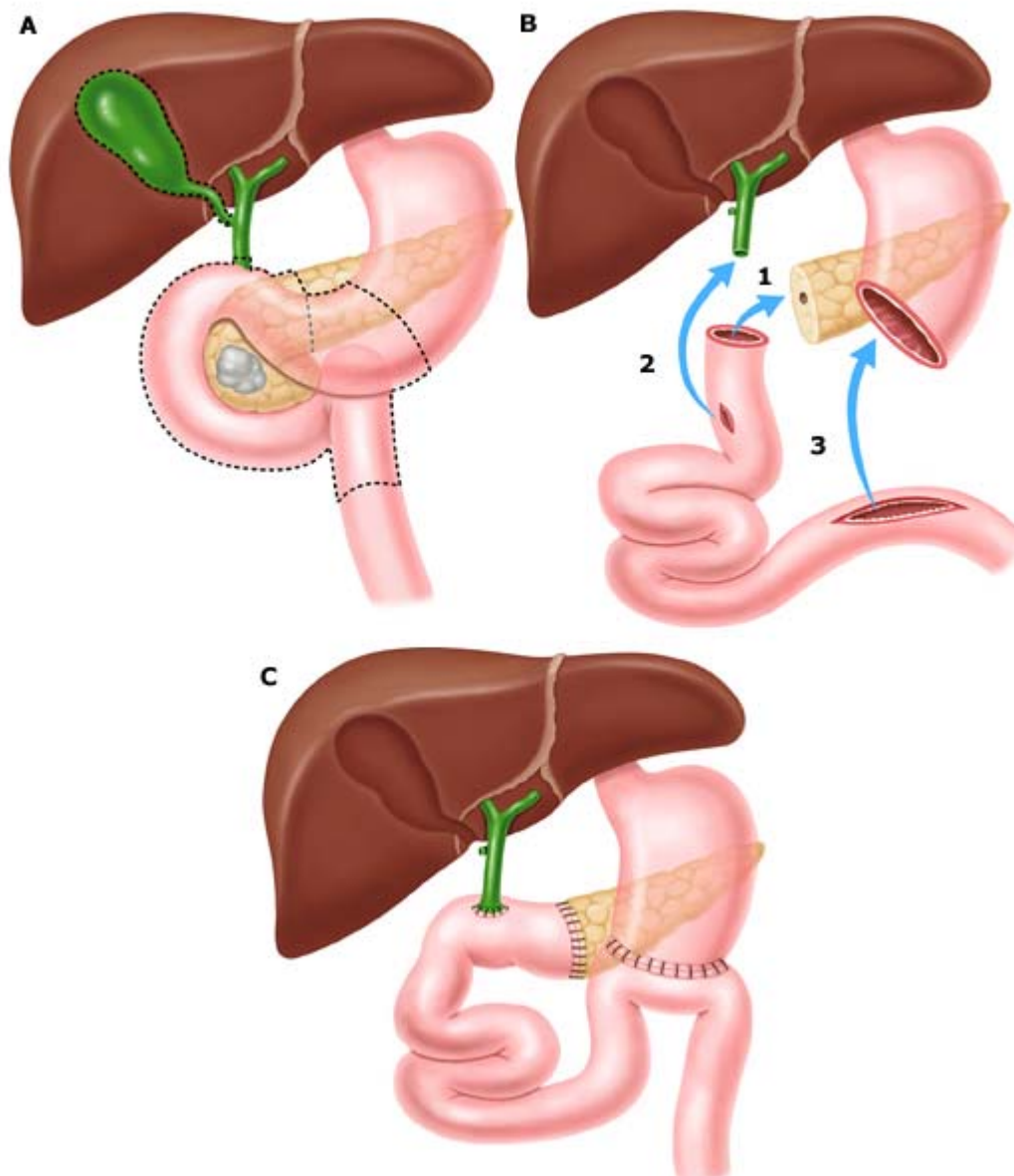


Figura 2: Procedimiento de la duodenopancreatectomía cefálica (técnica de Whipple)

9.1.3.- Morbimortalidad perioperatoria

Clásicamente, esta técnica se asociaba a una mortalidad elevada, pero actualmente en manos de cirujanos expertos presenta una mortalidad perioperatoria menor del 5%. El descenso de morbilidad se debe fundamentalmente a que esta técnica es realizada por cirujanos especialistas en cirugía pancreática, que realizan este procedimiento de forma regular en instituciones con un gran volumen de casos. Birkmeyer y cols⁸⁸ muestran que la mortalidad de la duodenopancreatectomía es 4 veces mayor en instituciones que realizan este procedimiento menos de una vez al año, que en aquéllas que intervienen más de 16 casos al año. De igual manera ocurre con el pronóstico a largo plazo de estos enfermos. Dentro de

hospitales con gran volumen de casos, la mortalidad también varía en función de la experiencia individual de cada cirujano.

No obstante, la morbilidad continúa siendo muy elevada, oscilando entre 30-60%. A causa de ella, también existe una alta incidencia de reintervenciones, que puede llegar hasta el 15%³, y que se asocian con una mortalidad entre 23-67% según las distintas series⁵. Las complicaciones más frecuentes son:

a) Retraso del vaciamiento gástrico

Es una de las complicaciones más frecuentes, provocando un alargamiento de la estancia hospitalaria. Presenta una incidencia del 25-35%. Se define como la necesidad de mantener la sonda nasogástrica a partir del 10º día postoperatorio, la reintroducción de la sonda por aparecer vómitos o la incapacidad para tolerar la ingesta oral a partir del 14º día. No entraña riesgo para la vida del paciente, pero obliga a mantener sistemas de nutrición hasta el restablecimiento del tránsito gástrico. Se desconoce la causa etiológica que lo provoca, pero se especula con la posibilidad de que sea la ausencia de motilina, una hormona producida en el duodeno que estimula el peristaltismo gástrico, la que, tras la resección duodenal, cause esta complicación. Dicha ausencia puede tratarse mediante la administración de eritromicina, un agonista de la motilina, que ha demostrado favorecer el vaciamiento gástrico^{3,5}.

b) Fístula pancreática

Se trata de una complicación frecuente que puede llegar a ser letal. Las diferentes definiciones de fístula pancreática en las distintas publicaciones hacen que las comparaciones y la estimación de la incidencia de tal complicación sean difíciles de estimar con certeza. Puede definirse como la salida por los drenajes de un líquido con elevado contenido en amilasa (superior a 3 veces su tasa sérica) a partir del 7º día postoperatorio y con un débito superior a los 50 ml/día, o bien su demostración radiológica en caso de sospecha clínica. Los factores de riesgo para desarrollar una fístula pancreática incluyen la duración de la ictericia preoperatoria, el fracaso renal y la pérdida de sangre intraoperatoria, así como la experiencia quirúrgica, la fragilidad del tejido pancreático, el tamaño del conducto pancreático (menos de 2-3 mm), la desnutrición y el tipo de anastomosis pancreática realizada^{89,90}. La administración de octreótido de forma profiláctica parece disminuir la incidencia de esta complicación en pancreatectomías realizadas por patología no tumoral, pero no ha mostrado beneficio en resecciones por tumores pancreáticos o periampulares⁹¹. Su tratamiento cuando hay un débito elevado y en ausencia de infección intraabdominal consiste en la administración de análogos de la somatostatina y nutrición parenteral total. Si se acompaña de estado séptico es aconsejable la reoperación⁵.

c) Fístula biliar e intestinal

Presentan una incidencia mucho menor (alrededor del 6%). Generalmente pueden tratarse de forma conservadora, igual que las fístulas pancreáticas.

d) Hemoperitoneo

Es una complicación poco frecuente, pero de extrema gravedad. Es poco habitual en las primeras 48 horas postoperatorias y, en ese caso, se debe a causas técnicas de hemostasia del campo quirúrgico. El hemoperitoneo a partir del 6º-7º día se relaciona con la aparición de una fístula o una fuga de líquido pancreático y la consiguiente digestión intraabdominal. Se presenta como salida de sangre roja por los drenajes, que en ocasiones es masiva, cuando se lesiona un tronco arterial importante (arterias gastroduodenal, hepática, esplénica, etc). La prueba indicada para el diagnóstico y tratamiento de esta complicación es la arteriografía, que, por una parte, identifica el tronco arterial lesionado, y por otra, intenta detener la hemorragia mediante embolización. En pacientes con inestabilidad hemodinámica o distensión abdominal por gran retención de sangre intraabdominal estaría indicada la cirugía para resolver el problema. En ocasiones el hemoperitoneo puede manifestarse como hemorragia digestiva alta por el paso de sangre a través de la anastomosis pancreaticoyeyunal a la luz intestinal. En otros casos, antes que la hemorragia aparece dolor por la formación de un pseudoaneurisma arterial y trombosis del mismo.

e) Hemorragia digestiva alta

Complicación poco frecuente, apareciendo en menos del 4% de los enfermos. Su manejo es idéntico al de otras hemorragias digestivas altas. En caso de que la endoscopia no localice el punto sangrante, se debe sospechar sangrado de un tronco arterial y realizar una arteriografía.

f) Dehiscencia de anastomosis gastroyeyunal

Su incidencia es extraordinariamente baja y se maneja igual que otras dehiscencias del tubo digestivo superior.

g) Sepsis intraabdominal

Suele estar en relación con una fuga o fístula de la anastomosis pancreaticoyeyunal y una sobreinfección. En estos casos se optará por la pancreatectomía del remanente, por realizar lavado y drenaje externo o por desmontar la anastomosis, cerrar el cabo yeyunal y realizar un drenaje externo dirigido de la fístula pancreática. La mortalidad de estos pacientes suele ser elevada por la aparición de fracaso multiorgánico en relación con el proceso infeccioso intraabdominal.

h) Absceso intraabdominal

Se presenta generalmente a partir del 7º día postoperatorio. Suele localizarse en el espacio supramesocólico y puede estar o no en relación con pequeñas fugas o dehiscencias anastomóticas o hematomas. Actualmente el tratamiento de primera elección es la colocación de drenajes percutáneos dirigidos por ecografía o TC abdominal.

i) Pancreatitis del remanente

Aparece en los primeros días postoperatorios y se manifiesta por la elevación de la amilaseemia en los controles. Se cree que se debe a la manipulación pancreática y del conducto de Wirsung y su manejo no difiere del de otras pancreatitis. Algunos autores han aconsejado realizar una TC abdominal para evaluar la presencia de necrosis a las 48-72 horas de la cirugía.

j) Infartos y abscesos hepáticos

Son poco frecuentes y están relacionados con la vascularización de la arteria hepática o con trombosis portales. Su diagnóstico se realiza mediante TC y su manejo suele ser conservador.

9.1.4.- Modificaciones de la técnica de Whipple

Se han desarrollado diversas modificaciones al procedimiento estándar con el fin de intentar mejorar el pronóstico y minimizar la morbimortalidad.

a) Duodenopancreatectomía con preservación pilórica:

Esta técnica preserva el antro gástrico, el píloro y 3-6 cm de duodeno proximal, que se anastomosa al yeyuno para restablecer el tránsito. Las mayores críticas a esta técnica han sido la posible aparición de una mayor incidencia de retraso en el vaciamiento gástrico y la oncológica en cuanto a la distancia del tumor al margen de resección. A favor de este procedimiento está la prevención de los síndromes postgastrectomía, del reflujo biliar y la preservación de un mejor estatus nutricional. Grupos quirúrgicos con amplia experiencia que han comparado esta técnica con la técnica estándar han observado una incidencia de retraso en el vaciamiento gástrico ligeramente mayor en el grupo sometido a una cirugía con preservación de píloro, pero que habitualmente es autolimitada y que raramente se prolonga más allá de 6 semanas⁹². Se ha descrito también que la infiltración del margen duodenal y la extensión del tumor a los ganglios de las curvaturas mayor y menor gástricas no resecados son excepcionales, y que la resección de una porción gástrica no prolonga la supervivencia, por lo que debe considerarse este procedimiento oncológicamente adecuado para los tumores originados en el área periampular, salvo en los tumores de localización anterosuperior, cercanos al píloro, en los que se recomienda realizar la técnica de Whipple³.

b) Pancreatectomía total

La pancreatectomía total fue propuesta como la mejor cirugía para el cáncer de páncreas, ya que eliminaba mayor cantidad de parénquima potencialmente afectado por el tumor y no requería realizar anastomosis pancreaticoyeyunales, fuente de importante morbimortalidad. Sin embargo, sus resultados no son mejores que una resección limitada y además provoca insuficiencia pancreática exocrina y diabetes mellitus de difícil manejo, habiendo casos que presentan mayor morbimortalidad y peor pronóstico a largo plazo. Por ello, actualmente se reserva esta intervención a aquellos casos poco frecuentes en los que el tumor se extiende a cuerpo y cola pancreática⁹³.

9.1.5.- Resección vascular venosa mesentérico-portal

La invasión del confluente venoso mesentérico-portal es frecuente en los tumores localizados en la cabeza pancreática. Cuando la existencia de la afectación vascular constituye la única limitación para lograr una resección pancreática con márgenes libres, debe plantearse la posibilidad de una resección venosa. En la mayoría de casos ya se sospecha la afectación venosa de forma preoperatoria al observarse en la TC helicoidal, pero en ocasiones puede ser un hallazgo intraoperatorio tras realizar la sección del cuello pancreático y sólo resulta posible una resección venosa para completar el procedimiento. Estos pacientes presentan un tamaño tumoral generalmente algo mayor, pero la afectación ganglionar y el contenido de aneuploidía del ADN resultan similares a los de los pacientes con tumores en la cabeza pancreática que no precisan esta técnica, lo que sugiere que la invasión venosa depende de la localización del tumor primario y no es un indicador de biología agresiva de la neoplasia. Por ello resulta razonable reseccionar parte de la vena en pacientes con tumores que aparecen en la proximidad de la misma sin otras contraindicaciones para la resección. Sin embargo, aquellos tumores con afectación de varios centímetros de la vena son poco susceptibles de permitir una resección curativa^{3,87,94}.

9.1.6.- Linfadenectomía ampliada

Algunos grupos japoneses complementan la técnica de Whipple con una linfadenectomía ampliada (incluyendo ganglios de la región paraaórtica y entre el tronco celiaco y la AMS), basándose en que los tumores pancreáticos metastatizan frecuentemente en ganglios linfáticos no incluidos en la duodenopancreatectomía estándar. Sin embargo, no existe evidencia de mayor supervivencia en estos casos^{95,96}.

9.2.-Tumores en cuerpo y cola del páncreas

Los adenocarcinomas de páncreas localizados en cuerpo y cola suelen diagnosticarse ya en fase localmente avanzada o metastásica; el diagnóstico precoz es raro ya que no provocan obstrucción de la vía biliar intrapancreática. En los pocos casos que aparecen como potencialmente resecables en la TC, es recomendable realizar una laparoscopia exploradora, ya que es frecuente la presencia de metástasis peritoneales ocultas⁹⁷.

La resección quirúrgica consiste en una pancreatectomía distal subtotal asociada a esplenectomía. El pronóstico de estos pacientes es peor que el de los que presentan tumores en la cabeza pancreática, con una supervivencia media de 12 meses tras la resección⁹⁸.

10. PRONÓSTICO

Como ya se ha comentado, los tumores pequeños tienen mejor pronóstico que los de gran tamaño. El factor pronóstico más importante en pacientes sometidos a resección pancreática es la presencia de metástasis ganglionares. Cuando los ganglios linfáticos regionales son negativos, la supervivencia media alcanza los 4,5 años, mientras que ante la presencia de metástasis ganglionares, la supervivencia media es de 11 meses. La supervivencia a los 5 años tras la duodenopancreatectomía cefálica es sólo del 10% en casos con metástasis ganglionares, mientras que alcanza el 25-30% en pacientes con ganglios negativos. Por desgracia, en el 75-80% de los casos, incluso en los tumores más pequeños, existen metástasis ganglionares. Los tumores bien diferenciados presentan mejor supervivencia que los indiferenciados (50% frente a 10% a los 5 años). Otro factor pronóstico importante es la afectación de los márgenes de resección, lo que implica peor pronóstico.

De todos los factores que influyen en la supervivencia del cáncer de páncreas, la resecabilidad representa el que más la afecta. Sin embargo, la realización de intervenciones quirúrgicas con mayor agresividad no aporta mayor beneficio y sí aumenta las complicaciones³. Los predictores de buen pronóstico más importantes son tumores menores de 3 cm, márgenes de resección libres, ganglios linfáticos negativos, tumores bien diferenciados, sangrado intraoperatorio menor de 750 ml y contenido de ADN diploide^{99,100}.

11. QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

11.1.- Tratamiento adyuvante

En 1985 el grupo de estudio de los tumores gastrointestinales (GITSG) fue el primero en demostrar una mejoría de la supervivencia en pacientes tratados con radioquimioterapia (4.000 cGy y bolos de 5-fluorouracilo) postoperatoria tras la duodenopancreatectomía cefálica¹⁰¹. Sin embargo, este beneficio no fue confirmado en el estudio conducido posteriormente por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC)¹⁰². Igualmente, se han publicado trabajos, como el ESPAC-1, en el que el grupo tratado sólo con 5-FU presentaba mejor supervivencia media que el grupo sin tratamiento, mientras que el grupo que recibía radioquimioterapia no presentaba mejor supervivencia, pero sí mayores efectos secundarios¹⁰³. Recientemente, el estudio CONKO-001 ha demostrado que los pacientes tratados exclusivamente con gemcitabina presentan mayores periodos libres de enfermedad, cuando se les compara con un grupo no tratado, lo que avala el uso de gemcitabina como tratamiento adyuvante¹⁰⁴. El estudio RTOG 97-04 compara el tratamiento con 5-FU y radioterapia postoperatorios con la asociación gemcitabina y radioterapia postoperatorios, obteniendo una mejor supervivencia global en los pacientes tratados con gemcitabina y radioterapia¹⁰⁵. Debido a sus diferentes diseños, estos estudios no son comparables entre sí, pero llama la atención que el grupo tratado con gemcitabina del CONKO-001, el grupo que contenía gemcitabina del estudio RTOG 97-04 y los pacientes tratados con bolos de 5-FU en el estudio ESPAC-1 presentan supervivencias globales similares. Por ello, hasta la fecha, no se ha establecido un tratamiento de elección como adyuvancia del cáncer de páncreas, aceptándose como opciones válidas la radioquimioterapia con 5-FU y la quimioterapia sola con 5-FU, gemcitabina o capecitabina. Aún así, cuando se opta por quimioterapia exclusivamente, se prefiere gemcitabina a 5-FU y capecitabina en la mayoría de los pacientes, y cuando se decide radioquimioterapia con 5-FU, se administra también gemcitabina por vía sistémica¹⁰⁶.

Aunque la combinación y secuencia ideales de radioterapia tampoco están definidas, la dosis más ampliamente aceptada es 45-54 Gy (1,8-2 Gy/día). Se utiliza simulación con TC y planificación de tratamiento 3D, basando el volumen a tratar en las imágenes de TC preoperatorios y en los clips que se dejan durante la cirugía, marcando la zona a radiar. La radioterapia se suele administrar en combinación con infusión continua de 5-FU o capecitabina y administración sistémica posterior de gemcitabina¹⁰⁷.

El tratamiento adyuvante, tanto quimioterapia como radioquimioterapia sólo debe plantearse en pacientes que se han recuperado correctamente de la cirugía, comenzando entre 4-8 semanas después de la misma. Se recomienda la realización de una nueva TC y determinación de los niveles de CA19-9 tras la cirugía, para evaluar la presencia de

enfermedad metastásica antes de iniciar el tratamiento adyuvante. El tratamiento adyuvante no puede aplicarse a pacientes que han sido tratados en neoadyuvancia¹⁰⁶.

11.2.- Tratamiento neoadyuvante

Diversos estudios utilizando tratamiento neoadyuvante se han realizado en los últimos años, buscando aumentar la supervivencia en pacientes con tumores resecables quirúrgicamente. La radioquimioterapia neoadyuvante ofrece la ventaja de permitir el tratamiento de mayor número de pacientes, ya que la larga recuperación tras la cirugía impide administrar tratamiento adyuvante en cerca de un 25% de pacientes candidatos a él. Así mismo, la neoadyuvancia permite el tratamiento de las micrometástasis de forma precoz y podría infraestadificar el tumor, aumentando las posibilidades de obtener márgenes libres¹⁰⁸. Algunos trabajos describen incluso que tras la administración de tratamiento neoadyuvante, algunos tumores irresecables se han convertido en resecables¹⁰⁹, si bien no hay estudios aleatorizados que avalen estos resultados.

No hay una pauta óptima de tratamiento neoadyuvante. Un estudio alemán está comparando de forma prospectiva y aleatorizada el tratamiento neoadyuvante (gemcitabina/cisplatino/radioterapia) frente a la simple resección quirúrgica en pacientes con tumores resecables¹¹⁰. Otros trabajos están evaluando la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante con gemcitabina en pacientes con tumores resecables¹¹¹.

11.3.- Tratamiento de tumores localmente avanzados

La radioquimioterapia es el tratamiento habitual de este tipo de tumores pancreáticos, basado en los resultados del estudio GITSG, que describía una supervivencia global de cerca del doble en pacientes con tumores localmente avanzados tratados con 5-FU y radioterapia a dosis total de 4.000 cGy frente a aquellos tratados con radioterapia exclusivamente. Sin embargo, estudios recientes ponen en duda la utilidad de este tratamiento¹¹². En la actualidad, el tratamiento recomendado, para aquellos pacientes en los que la radioquimioterapia va a ser el tratamiento definitivo, consiste en radioterapia a dosis de 50-60 Gy con fraccionamientos de 1,8-2 Gy/día con 5-FU concomitante. El volumen a tratar se basa en simulación por TC y planificación 3D, así como en los clips que se colocan durante la cirugía para marcar el campo a radiar, incluyendo siempre el tumor primario y las cadenas ganglionares regionales. Van a ser candidatos a esta pauta de radioquimioterapia aquellos pacientes con tumores irresecables, sin metástasis y con un buen estado general¹¹³. Se ha estudiado la utilización de diversos radiosensibilizantes (bromodesoxiuridina, paclitaxel, cisplatino,...) junto al tratamiento radioterápico, pero sólo con gemcitabina se han obtenido resultados de supervivencia similares a la radioquimioterapia con 5-FU¹¹⁴. Estudios recientes demuestran que la adición de gemcitabina sistémica a la radioquimioterapia, sobre todo previa a la misma, aumenta el beneficio de este tratamiento¹¹⁵.

La quimioterapia aislada con gemcitabina también se ha planteado como una opción de tratamiento para tumores localmente avanzados, pero los resultados de los estudios comparándolo con el tratamiento radioquimioterápico son contradictorios¹¹⁶.

11.4.- Quimioterapia en enfermedad avanzada

La quimioterapia sistémica se aplica en el manejo de la enfermedad metastásica con fines paliativos y de aumentar la supervivencia, si bien esto último de forma muy limitada y en pacientes con buen estado general. La gemcitabina en monoterapia es el régimen más utilizado, al haber demostrado superioridad frente a los bolos de 5-FU en la paliación de los síntomas derivados del tumor. Se han ensayado combinaciones de gemcitabina con otros agentes quimioterápicos. Su asociación con cisplatino y capecitabina es la que ha presentado discretos beneficios frente a la monoterapia en algunos estudios^{117,118}. La asociación de gemcitabina y erlotinib también ha demostrado un aumento de supervivencia, comparado con gemcitabina en monoterapia¹¹⁹.

En los últimos años, las TC de última generación han permitido la detección de metástasis de pequeño tamaño en pacientes que mantenían un buen estado general. Estos pacientes se benefician inicialmente de tratamiento con gemcitabina, pero con el paso del tiempo la enfermedad va a progresar; en algunos casos, los pacientes van a continuar con un aceptable estado general, lo que permitiría considerar una segunda línea de tratamiento quimioterápico. No hay consenso acerca del tratamiento de elección como segunda línea; la gemcitabina, en monoterapia o asociada a otros agentes como oxaliplatino, es una opción en pacientes que no han sido tratados previamente con esta droga. En pacientes que han recibido previamente gemcitabina, se puede plantear el uso de capecitabina, en monoterapia o asociada a oxaliplatino, y se está evaluando la asociación de 5-FU/leucovorin con o sin oxaliplatino¹²⁰.

11.5.- Hormonoterapia

Se ha observado que el tejido pancreático normal y tumoral presenta receptores de estrógenos y somatostatina, lo que ha planteado el tratamiento hormonal. Sin embargo, ni el tratamiento con tamoxifeno ni con octreótido han demostrado una respuesta significativa¹²¹.

12. TRATAMIENTO PALIATIVO

12.1.-Ictericia

La paliación de la ictericia en pacientes que no van a ser sometidos a resección quirúrgica debe intentarse inicialmente colocándose una prótesis metálica expandible (*stent*). La cirugía debe reservarse para aquellos casos en que no sea posible la colocación del *stent*.

12.1.1.- Prótesis metálica autoexpandible (*Stent*)

Los *stents* pueden colocarse endoscópicamente con mínima invasividad, paliando la ictericia eficazmente¹²². No se han demostrado diferencias en la supervivencia de pacientes con *stent* frente a aquellos sometidos a *bypass* quirúrgico, pero sí menor morbimortalidad asociada al procedimiento paliativo. Sin embargo, se ha observado un mayor número de reingresos hospitalarios en estos pacientes por obstrucción del *stent*, recurrencia de la ictericia o colangitis¹²³. El *stent* también se puede colocar de forma percutánea, pero se ha asociado a menor efectividad y mayor mortalidad a los 30 días del proceso. Se prefieren los *stents* metálicos a los de plástico, porque se obstruyen menos frecuentemente por el crecimiento tumoral¹²⁴.

12.1.2.- Opciones quirúrgicas

La descompresión biliar quirúrgica consiste básicamente en la realización de una colédoco-yeyunostomía. La colédoco-duodenostomía no se recomienda, porque el tumor puede crecer e infiltrar el duodeno, reapareciendo la ictericia. Algunos autores defienden la realización de una colédoco-yeyunostomía latero-lateral en Y de Roux de forma rutinaria en caso de diagnóstico intraoperatorio de enfermedad localmente avanzada o metastásica⁵. El riesgo quirúrgico de estos pacientes tan debilitados es elevado con tasas de mortalidad entre 3-22%, permitiendo una supervivencia media de 6,5 meses¹²⁵.

Los estudios que han comparado el drenaje quirúrgico con la colocación de prótesis, han demostrado que el drenaje quirúrgico se asocia con mayor morbilidad y mayor estancia hospitalaria, pero los resultados a largo plazo son mejores, ya que las prótesis tienden a obstruirse y provocar infección⁵.

El drenaje biliar descende la bilirrubina sérica hasta niveles normales en el 90% de los casos. En el 10% restante la hiperbilirrubinemia se debe a disfunción hepática¹²⁶.

12.2.- Obstrucción duodenal

Alrededor de 15-20% de pacientes con cáncer de páncreas desarrollan una obstrucción duodenal con la progresión tumoral, que impide el vaciamiento gástrico. Para evitarlo la práctica rutinaria es realizar una gastroyeyunostomía profiláctica paliativa durante la realización de la derivación biliar; algunos autores, sin embargo, cuestionan su utilidad, ya que hasta en un 50% de los casos aparece retraso en el vaciamiento gástrico, consecuencia de la gastroyeyunostomía, y muchos de los casos en que se realiza posiblemente no llegaran a desarrollar la obstrucción duodenal¹²⁷.

Las prótesis endoscópicas metálicas expandibles están emergiendo como una opción válida de tratamiento de la obstrucción duodenal, ofreciendo una paliación efectiva con escasa morbilidad. Un estudio comparativo entre colocación de prótesis y gastroyeyunostomía mostró una similar supervivencia de los pacientes, con menor tiempo de hospitalización y menor coste económico. La obstrucción de la prótesis por crecimiento tumoral ocurre en poco más del 5% de los casos y pasados los 6 meses de su colocación¹²⁸.

12.3.- Retraso en el vaciamiento gástrico

Hasta el 60% de los pacientes con tumores pancreáticos presentan un vaciamiento gástrico enlentecido sin evidencia de invasión gastroduodenal, lo que se podría explicar por infiltración de los plexos nerviosos. Se manifiesta por náuseas y vómitos, que en ocasiones se atribuyen erróneamente a obstrucción gástrica o duodenal, por lo que una gastroyeyunostomía es ineficaz para aliviar los pacientes. Los procinéticos tampoco son eficaces para controlar los vómitos¹²⁹.

12.4.- Dolor

El dolor es una característica constante en el cáncer de páncreas avanzado. En ocasiones, el uso de opiáceos es suficiente para su control. La neurolisis del plexo celíaco es una técnica en auge; consiste en la esplancnicectomía química del plexo celíaco mediante inyección local de etanol, que produce una ablación de las fibras nerviosas aferentes que transmiten el dolor de las vísceras intraabdominales. La neurolisis del plexo celíaco se puede realizar durante el acto quirúrgico de la derivación biliodigestiva, guiado por ecoendoscopia o vía percutánea guiado por TC. Ofrece un mejor alivio del dolor inmediato y a largo plazo que el tratamiento farmacológico, disminuyendo las necesidades de analgésicos opiáceos¹³⁰.

La radioterapia también alivia el dolor que se produce por la invasión de estructuras vecinas por el tumor. La radioterapia externa asociada o no a quimioterapia consigue controlar el dolor en el 35-65% de los casos, mejorando la caquexia y los síntomas obstructivos¹³¹.

12.5.- Depresión

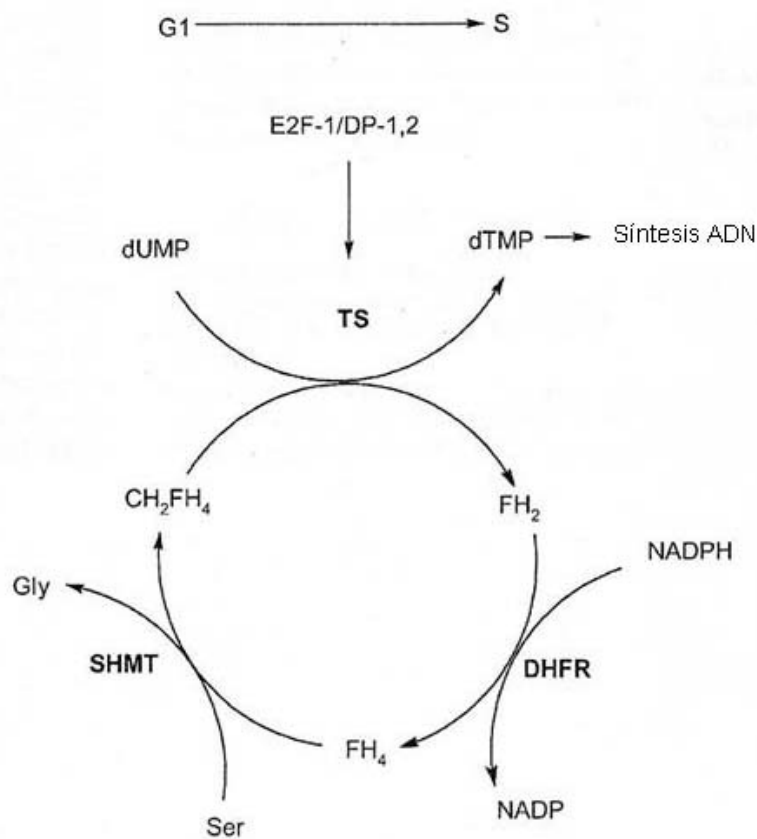
Los cuadros depresivos son frecuentes en los pacientes con cáncer de páncreas. Para estos pacientes supone un empeoramiento en su calidad de vida, asociándose a una vivencia de dolor más intenso. Por ello, los antidepresivos, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los antidepresivos tricíclicos, deben ser considerados como tratamiento adyuvante en estos casos^{132,133}.

12.6.- Malabsorción y pérdida de peso

La pérdida de peso y la caquexia en el cáncer de páncreas son frecuentemente de origen multifactorial. Un factor contribuyente importante es la insuficiencia pancreática exocrina, que provoca la malabsorción de la grasa. Esta malabsorción ocurre típicamente en tumores de la cabeza pancreática, que obstruyen el conducto de Wirsung, no evidenciándose hasta que la secreción de lipasa es menor del 10% de los niveles normales. El tratamiento de la malabsorción consiste en la administración exógena de enzimas pancreáticas, que aumentan la absorción de proteínas y grasas y permiten un aumento de peso. Se debe administrar una dosis mínima de 30.000 UI de lipasa, que es la dosis mínima necesaria para corregir la esteatorrea¹³⁴.

I.2. TIMIDILATO SINTASA

La timidilato sintasa (TS) es un enzima esencial en la biosíntesis de timidina, un precursor fundamental en la síntesis de ADN. TS cataliza la metilación de 5-monofosfato de 2'-desoxiuridina (dUMP) a 5-monofosfato de 2'-desoxitimidina- (dTMP) mediante la transferencia de un grupo metileno del cofactor 5,10-metilentetrahidrofolato. El dTMP se fosforila posteriormente a la forma trifosfato (dTTP), que ya es un precursor directo en la síntesis de ADN (Figura 3). La reacción catalizada por TS constituye la única vía de síntesis *de novo* de dTMP intracelular. TS es el enzima limitante en el ciclo de la timidina y la síntesis de dTMP viene determinada por la concentración de enzima, de sustrato dUMP y de cofactor metilentetrahidrofolato. El gen de *TS* está localizado en el brazo corto del cromosoma 18 (18p11.32)¹³⁵.



DHFR: Dihidrofolato reductasa; SHMT: Serina hidroximetiltransferasa; FH₂: Dihidrofolato; FH₄: Tetrahidrofolato; CH₂FH₄: 5-10- metilentetrahidrofolato.

Figura 3: Ciclo de la timidina

Diversos estudios han demostrado que los niveles de proteína TS y de ARN mensajero son mayores en diversos tumores (mama, riñón, vejiga, pulmón y tumores gastrointestinales) y estos niveles elevados de TS se han asociado a peor pronóstico clínico¹³⁶⁻¹⁴⁰. Se ha postulado que aquellos tumores con niveles más elevados de TS presentan mayor proliferación celular, lo que se asociaría a mayor invasividad tumoral y metástasis^{135,137,138}. Se desconoce si la sobreexpresión de TS es consecuencia de la proliferación celular descontrolada o si es el aumento de los niveles del enzima lo que estimula la misma¹³⁵.

La transcripción de TS está regulada por diversos factores de transcripción, entre ellos por las proteínas codificadas por los genes de la familia *E2F*, fundamentalmente *E2F1*. Éste es un heterodímero formado por las proteínas DP-1 y DP-2, que se une al ADN de la región promotora del gen TS, induciendo su transcripción. *E2F-1* es, probablemente, uno de los principales reguladores de la transición de fase G1 a S del ciclo celular¹⁴¹ y se ha demostrado que su sobreexpresión induce la transformación de células quiescentes en neoplásicas^{135,142}. El incremento de los niveles de TS se atribuye a dos mecanismos: a un aumento en el número de copias del gen (se estima que esto sólo supone el 5-7% de los casos) o a un aumento de la actividad transcripcional inducida por E2F-1. Trabajos recientes describen a E2F-1 como un oncogen, capaz de estimular por sí mismo la proliferación celular¹⁴³. Iwamoto y cols¹⁴⁴ han demostrado una sobreexpresión de *E2F-1* por amplificación del gen en tumores colorrectales metastásicos, lo que indicaría que TS es únicamente un factor intermediario en la transformación maligna atribuida a *E2F-1*. Otros trabajos, sin embargo, defienden la consideración de TS como un protooncogén; el gen codifica una proteína normal cuya función es la regulación positiva del crecimiento celular, pero se comporta como un oncogén por sobreexpresión¹⁴⁵. Sería necesario confirmar esta hipótesis mediante otras investigaciones.

El 5-fluorouracilo (5FU) es un agente quimioterápico que actúa como inhibidor competitivo de TS, interfiriendo la unión de dUMP. Los niveles elevados de TS se han relacionado con peor respuesta al tratamiento con 5FU¹⁴⁵.

En cáncer de páncreas, se ha demostrado una mayor supervivencia en tumores con baja expresión de TS intracelular, lo que señala a la expresión de TS como un factor pronóstico. Sin embargo, es en tumores con alta expresión donde, a pesar de mostrar peor respuesta al tratamiento, la administración de 5FU ha reducido el riesgo de muerte. Esto no se ha podido demostrar en tumores con baja expresión del enzima¹⁴⁶.

1. POLIMORFISMOS DE TS

El grado de expresión de *TS* puede contribuir a la susceptibilidad frente a la carcinogénesis. Estas variaciones pueden venir determinadas por diferentes polimorfismos genéticos. La región 5' no traducida (5'-UTR) del gen *TS* contiene varios elementos reguladores de la transcripción. En esta región existen un número variable de repeticiones sucesivas de 28 pares de bases, fundamentalmente 2 repeticiones (alelo 2R) o 3 repeticiones (alelo 3R), que se han asociado con la eficiencia en la expresión de *TS*¹⁴⁷. Las personas con genotipo homocigoto 3R/3R parecen poseer niveles de ARNm entre dos y seis veces mayores que los homocigotos 2R/2R¹⁴⁸. Esto podría deberse a que en los alelos 3R se han encontrado dos secuencias reconocidas por el factor regulador de transcripción USF-1, mientras que en los alelos 2R sólo se ha encontrado una. Algunos trabajos han propuesto que el polimorfismo de variaciones del número de repeticiones sucesivas o VNTR (*variable number of tandem repeats*) puede ser un factor de predisposición genética a la aparición de algunas neoplasias y un marcador de su pronóstico clínico^{149,150}.

En la segunda repetición del alelo 3R se ha descrito un segundo polimorfismo de un solo nucleótido o SNP (*single nucleotide polymorphism*), que consiste en una sustitución de G por C^{151,152}. Los estudios funcionales han mostrado una mayor eficiencia de la traducción asociada al alelo 3G, que es el considerado como alelo normal. Parece que este polimorfismo impide la unión del factor de transcripción USF-1 al promotor de *TS*, debido a que al cambiar la secuencia, se pierde el sitio de reconocimiento del USF-1¹⁵¹⁻¹⁵³.

En la región 3' no traducida (3'-UTR) se ha descrito un tercer polimorfismo que consiste en una delección de 6 pares de bases en la posición 1494. Las consecuencias funcionales de este polimorfismo son la formación de un ARNm mucho más inestable. En individuos portadores de la delección se ha demostrado un riesgo de desarrollar cáncer de colon 1,4 veces mayor que los no portadores de la delección¹⁴⁸.

I.3. Factor inducible por hipoxia (HIF-1)

1. ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis es un proceso complejo, sometido a un control tanto positivo como negativo. La mayoría de factores de crecimiento estimuladores de la angiogénesis tiene la capacidad de ligarse a la heparina, cuyo significado biológico es la capacidad de unión a los heparán sulfatos de la superficie celular y de la matriz extracelular. Esta unión estabiliza al factor de crecimiento, aumenta su vida media tisular y permite su unión a receptores específicos^{154,155}. Todos los factores de crecimiento inducen la neovascularización estimulando la proliferación de células endoteliales y su migración. Así mismo, también producen atracción de pericitos y macrófagos, estimulan la proliferación y migración de células musculares lisas, así como la formación de nuevas estructuras vasculares y el depósito de nueva matriz extracelular¹⁵⁶.

Durante el desarrollo embrionario, los precursores mesodérmicos se diferencian a células endoteliales, que juntas forman una red vascular primitiva, en un proceso denominado vasculogénesis. Esta red primitiva se extiende, crea ramificaciones y se une a células musculares lisas hasta formar una red capilar suficiente para el aporte necesario de nutrientes y oxígeno a las células, así como la exportación de productos celulares, tales como hormonas, sustancias vasoactivas y productos de desecho metabólico. Esta segunda parte del proceso es lo que propiamente se denomina angiogénesis. Aunque teóricamente la vasculogénesis precede en el tiempo a la angiogénesis, éste es un proceso dinámico e interrelacionado de tal manera que se producen de forma simultánea¹⁵⁷. El crecimiento se produce en varias fases finamente reguladas. Se comienza con la degradación de los componentes de la matriz extracelular por proteasas que producen las células endoteliales. Estímulos angiogénicos permiten la migración quimiotáctica de nuevas células endoteliales, que proliferan y forman tubos con una luz interior. Para la maduración y estabilización de estos neovasos es precisa la formación de la lámina basal y el reclutamiento de pericitos y células musculares lisas, ambos derivados de células mesenquimales, en la cara externa de las estructuras vasculares. Las células musculares lisas se encuentran separadas de las células endoteliales mediante la membrana basal; sin embargo, los pericitos comparten su membrana basal con las células endoteliales y se comunican a través de orificios en dicha membrana. La vascularización es un sistema muy heterogéneo, siendo diferente en cada órgano, adaptándose a sus necesidades^{157,158}.

En el organismo maduro, los procesos de vasculogénesis y angiogénesis se producen de forma fisiológica durante la reparación tisular, la inflamación, el crecimiento y el ciclo menstrual. Sin embargo, la angiogénesis también se produce durante procesos patológicos, como en la patología isquémica y en las neoplasias. La neovascularización es un importante mecanismo, mediante el cual los tumores estimulan su crecimiento continuado y la formación de metástasis. En el organismo adulto normal existe un equilibrio entre factores estimulantes e inhibidores de la angiogénesis, pero en un ambiente neoplásico, existe un predominio de factores estimulantes o un descenso de factores antiangiogénicos¹⁵⁹. A diferencia de los vasos normales, los neovasos tumorales son inmaduros, sin recubrir o con escasos pericitos y células musculares lisas, y con orificios inter- y transcelulares, lo que conlleva una permeabilidad descontrolada. Al principio, estos vasos se asemejan a los de la reparación tisular fisiológica, pero, a diferencia de éstos, los neovasos tumorales no maduran adecuadamente¹⁶⁰.

2. FACTOR INDUCIBLE POR HIPOXIA (HIF-1)

La hipoxia es una característica común de varias neoplasias. Se sabe que el crecimiento de los tumores epiteliales malignos queda limitado a algunos milímetros cuadrados en ausencia de neoangiogénesis, lo que se debe a un insuficiente aporte de oxígeno y glucosa desde los vasos sanguíneos. Por ello, la angiogénesis y la adaptación celular a la hipoxia son fenómenos esenciales para la progresión tumoral. El mecanismo de adaptación de las células neoplásicas a la hipoxia es aún en gran parte desconocido; sin embargo, se conoce que uno de los factores más importantes en esta adaptación celular a la hipoxia es el factor inducible por hipoxia (HIF-1)^{161,162}. HIF-1 es un heterodímero compuesto de dos proteínas con estructura hélice-lazo-hélice, denominadas HIF-1 α alfa y HIF-1 β . La activación específica de HIF-1 por hipoxia viene mediada por la subunidad α , que, a su vez, es la que determina la actividad de HIF-1, mientras que la subunidad β es una subunidad de varias proteínas con estructura hélice-lazo-hélice. La subunidad β no se une al complejo Von Hippel Lindau (VHL), al contrario que la subunidad α , que es el sustrato de este complejo proteico. En presencia de una tensión normal de oxígeno, HIF-1 α es hidroxilada enzimáticamente, se une por medio del complejo VHL a la ubiquitina y es degradada en los proteosomas. Sin embargo, en condiciones de hipoxia, la hidroxilación no se produce y HIF-1 α no se degrada, aumentando sus niveles e induciendo la transcripción de factores de crecimiento^{163, 164}.

HIF-1 activa genes cuyos productos proteicos se encargan de aumentar la disponibilidad de oxígeno o de la adaptación a la privación del mismo. Entre estos genes se incluyen *VEGF (Vascular endotelial growth factor)*, *eritropoyetina*, *factor de crecimiento insulín-like-2 (IGF-2)*, *las proteínas de unión a IGF*, *PDGF (Platelet derived growth factor)- β* , *TGF (Tumoral growth factor)- α* y algunos transportadores de glucosa; la mayoría de estas proteínas han sido implicadas en la progresión tumoral^{161,164,165}.

Una sobreexpresión de *HIF-1* se ha observado en diversos tumores, entre ellos tumores cerebrales, de cérvix uterino, ováricos y orofaríngeos^{161,166}. En neoplasias pancreáticas, la sobreexpresión de *HIF-1* se ha observado tanto en ensayos *in vitro*¹⁶⁷ como *in vivo*^{161,168}.

La hipovascularización es una característica constante de los tumores pancreáticos, constatado en pruebas de imagen, lo que refleja que el suministro sanguíneo a las células tumorales es escaso. Esta hipoxia se manifiesta histológicamente como focos necróticos y fibróticos, formados por fibras colágenas y fibroblastos. Los focos fibróticos se han asociado en algunos tumores con una elevada agresividad¹⁶⁹. A pesar de la hipoxia y la falta de nutrientes, las células neoplásicas pancreáticas sobreviven y son capaces de proliferar¹⁶⁸. Se ha observado que hasta el 75% de líneas celulares de cáncer de páncreas expresan la subunidad

HIF-1 α incluso en normoxia, mientras que líneas celulares de otros tumores sólo lo expresan en condiciones de hipoxia. La expresión constitutiva de la subunidad α de HIF-1 induce la producción de factores proangiogénicos, lo que aumenta la neovascularización del tumor, fundamentalmente a expensas de vasos irregulares de pequeño calibre, pero que permiten la adaptación del tumor a condiciones de hipoxia aguda, lo que hace a estas células más resistentes a la apoptosis inducida por situaciones de baja presión de oxígeno. Igualmente la expresión constitutiva de *HIF-1 α* induce la formación de transportadores de glucosa (Glut 1) y la expresión de aldolasa A, enzima regulador de la glucólisis, lo que permite un metabolismo anaerobio en situaciones de hipoxia y carencia de nutrientes, consumiendo gran cantidad de glucosa previamente transportada al interior de la célula y convirtiéndola en ácido láctico¹⁷⁰. El metabolismo anaerobio es un fenómeno conocido en las células neoplásicas, pero parece que tiene una mayor importancia en tumores pancreáticos, con carencias de oxígeno y nutrientes, que en otros tumores bien vascularizados¹⁶⁸.

La proteína HIF-1 α es hidroxilada en los puntos P402 y P564 (2 residuos prolina) por prolilhidroxilasas. La P402 se encuentra en el medio del dominio N-terminal de degradación oxígeno-dependiente, que se corresponde con uno de los sitios de unión del complejo VHL¹⁷¹. Existe también un dominio C-terminal de degradación que interacciona con VHL, separado unos 140 aminoácidos del dominio N-terminal. Estos 2 dominios también interactúan con el gen supresor *P53*, pero esta unión es independiente del estado de hidroxilación de *HIF-1 α* ¹⁷².

2.1.- Polimorfismos de *HIF - 1 α*

Todos los polimorfismos descritos en *HIF-1* corresponden a la subunidad α , que es la que determina la actividad de la proteína. El gen *HIF-1 α* se encuentra en el brazo largo del cromosoma 14 (14q21-24), donde se han identificado pérdidas alélicas en diferentes tumores¹⁷³. Los principales asientos potenciales de polimorfismos funcionales son los dos dominios de degradación oxígeno-dependientes. Los polimorfismos más ampliamente descritos en ellos son C1772T (consistente en un cambio de Prolina por Serina en el codon 582) y G1790A (Alanina por Triptófano en el codon 588), ambos localizados en el exón 12 del gen¹⁷³. Estos polimorfismos han sido descritos en carcinoma renal¹⁷⁴, en carcinomas epidermoides de cabeza y cuello¹⁷⁵ y en tumores de próstata¹⁷⁶, donde han mostrado mayor actividad transcripcional, y en cáncer colorrectal, donde sin embargo no se han asociado a progresión ni metástasis¹⁷⁷.

II.- HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los polimorfismos de *TS* y *HIF-1 α* influyen sobre la evolución clínica de los pacientes con cáncer de páncreas.

2. OBJETIVOS

1. Analizar las distribuciones genotípicas de los polimorfismos de *TS* y *HIF-1 α* en pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas y compararlas con las de un grupo de voluntarios sanos representando a la población general.
2. Estudiar la asociación entre polimorfismos y variables clínico-patológicas en los pacientes con cáncer de páncreas.
3. Determinar la relación de los polimorfismos con la supervivencia.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Realizamos un estudio retrospectivo de todos los pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de páncreas en los Hospitales Universitarios La Princesa y Ramón y Cajal de Madrid durante el período comprendido entre 1998 y 2003.

Por otra parte, se eligió un grupo de voluntarios sanos, con el fin de determinar si existían diferencias en las distribuciones genotípicas de los polimorfismos de los genes *TS* y *HIF-1* α con la población general.

1.1.- Selección de la muestra de intervención (PACIENTES)

1.1.1.- Criterios de inclusión

- Diagnóstico histológico de adenocarcinoma de páncreas
- Periodo de seguimiento mínimo de 4 años
- Información clínica completa

1.1.2.- Criterios de exclusión

- No cumplir alguno de los criterios de inclusión

1.2.- Selección de los Voluntarios Sanos

1.2.1.- Criterios de inclusión

- No estar diagnosticado de adenocarcinoma de páncreas, ni de ninguna otra patología pancreática o digestiva.
- Haber firmado un Consentimiento Informado, aceptando la toma de muestras sanguíneas para la realización del estudio.

1.2.2.- Criterios de exclusión

- No cumplir alguno de los criterios de inclusión

1.3.- Tamaño muestral

El tamaño de la muestra fue de 211 individuos, distribuidos en 59 pacientes y 152 voluntarios sanos.

1.4.- Fuentes de datos

El estudio fue realizado en los Hospitales Universitarios La Princesa y Ramón y Cajal (Madrid), utilizando como fuentes de datos para los pacientes los historiales clínicos del archivo general, seleccionando los diagnósticos con código 157: NEOPLASIA DE PÁNCREAS, de acuerdo a la clasificación CIE-9-MC, que incluyen:

- 157.0 NEOPLASIA MALIGNA PÁNCREAS. CABEZA
- 157.1 NEOPLASIA MALIGNA PÁNCREAS. CUERPO
- 157.2 NEOPLASIA MALIGNA PÁNCREAS. COLA
- 157.3 NEOPLASIA MALIGNA CONDUCTO PANCREÁTICO
- 157.8 NEOPLASIA MALIGNA PÁNCREAS. OTRA
- 157.9 NEOPLASIA MALIGNA PÁNCREAS. NEOM,

que cumplieran los criterios de inclusión.

1.5.- Recogida de datos

Las variables se recogieron siguiendo un protocolo, que posteriormente se concretaron y redujeron, siguiendo el perfil del estudio. El protocolo inicial de recogida de datos se expone en el ANEXO 1. Se estudiaron:

- **Variables demográficas:**
 1. Edad
 2. Sexo
- **Antecedentes personales y hábitos tóxicos:**
 1. Tabaco
 2. Alcohol
 3. Pancreatitis crónica
 4. Diabetes mellitus
 5. Tumores
 6. Obesidad
 7. Cirugías abdominales previas (gastrectomía, colecistectomía)
 8. *Helicobacter pylori*
 9. Síndromes familiares
- **Antecedentes familiares**
 1. Cáncer de páncreas
 2. Tumores digestivos
 3. Otros tumores

- **Síntomas clínicos**
- **Hallazgos exploratorios**
- **Datos analíticos:**
 1. Hemograma
 2. Análisis bioquímico
 3. Marcadores tumorales
- **Hallazgos en pruebas de imagen:**
 1. Ecografía
 2. TC
 3. RM
 4. Otras
- **Estadificación radiológica**
- **Tratamiento quirúrgico:**
 1. Hallazgos intraoperatorios
 2. Técnica quirúrgica
 3. Complicaciones
- **Tratamiento adyuvante**
- **Estudio anatomopatológico:**
 1. Tipo histológico
 2. Grado de diferenciación
 3. Tamaño
 4. Invasión
 5. Bordes quirúrgicos
 6. Metástasis ganglionares
- **Seguimiento:**
 1. Recidiva
 2. Periodo libre de enfermedad
 3. Supervivencia

1.6.- Polimorfismos estudiados

En las muestras histológicas se estudió la presencia de los siguientes polimorfismos de los genes *Timidilato sintasa (TS)* y *Factor inducible por hipoxia (HIF-1 α)*:

TS
<ul style="list-style-type: none">○ VNTR (<i>Variable number of tandem repeats</i>)○ SNP (<i>Single nucleotide polymorphism</i>)○ Ins1494del 6pb (<i>Inserción-delección de 6 pares de bases</i>)
HIF-1α
<ul style="list-style-type: none">○ C1772T○ G1790A

1.7.- Obtención de muestras y extracción del ADN

En el grupo de pacientes, las muestras se obtuvieron a partir de secciones de tejido de tumor primario fijado en formol al 10% e incluido en parafina.

El ADN genómico se extrajo mediante tratamiento con calor y posterior digestión con proteinasa K. Se calentaron secciones de tejido de 4 μ m a 100°C durante 15 minutos en Tris 50 mM a pH 8,5; posteriormente, se incubaron a 55°C durante 48 horas en proteinasa K (400 μ g/ml). Tras la inactivación de la proteinasa por calor (100°C, 10 minutos), se realizó una centrifugación para sedimentar los restos celulares y el sobrenadante con el ADN se transfirió a un tubo limpio.

En el grupo de voluntarios sanos, el material genético se obtuvo de muestras de sangre. Para su procesamiento se utilizó un kit comercial (PureGene Kit. Gentra System, MN.USA), según las especificaciones del fabricante.

1.7.1.- Polimorfismos de la región 5'UTR de TS

La determinación de los polimorfismos VNTR y SNP se llevó a cabo respectivamente mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con cebadores específicos diseñados por Kawakami y cols¹⁵² y PCR-RFLP. Los reactivos empleados y las condiciones experimentales de la PCR se resumen en las tablas 2 y 3.

	VNTR	Ins1494del 6pb
Cebadores	12,5 pmoles	15 pmoles
R10X	1X	1X
Mg ₂ Cl	2 mM	2,5 mM
dNTP	200 µM	150 µM
DMSO	10%	--
Polimerasa <i>Taq</i>	2,5 U	1 U
ADN	500 ng	500ng
Agua	Hasta 50 µl de vol. total de reacción	Hasta 50 µl de vol. total de reacción

Tabla 2: Reactivos para la determinación de los polimorfismos VNTR e ins/del 6pb de TS por PCR (R: Tampón de reacción; dNTP: trifosfatos de desoxirribonucleótidos; DMSO: sulfóxido de dimetilo; polimerasa *Taq*: ADN polimerasa de *Thermus aquaticus*)

PROGRAMA TÉRMICO	VNTR	Ins1494del 6pb
Desnaturalización inicial	94°C/ 10 min	94°C/ 5 min
Ciclos de temperatura (perfil térmico)		
• Desnaturalización	94°C/ 1 min	94°C/ 30 s
• Hibridación de cebadores	60°C/ 1 min	59°C/ 45 s
• Elongación	72 °C/ 2 min	72 °C/ 45 s
Ciclos de temperatura (Nº)	43	40
Elongación final	72°C/ 7 min	72°C/ 5 min

Tabla 3: Perfiles térmicos de la PCR para la determinación de polimorfismos de TS

Se obtuvieron productos amplificados de 112 pb (homocigotos 2R/2R), de 140 pb (homocigotos 3R/3R) o ambos (heterocigotos 2R/3R), que se identificaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 2% y visualización con luz ultravioleta (Figura 4).

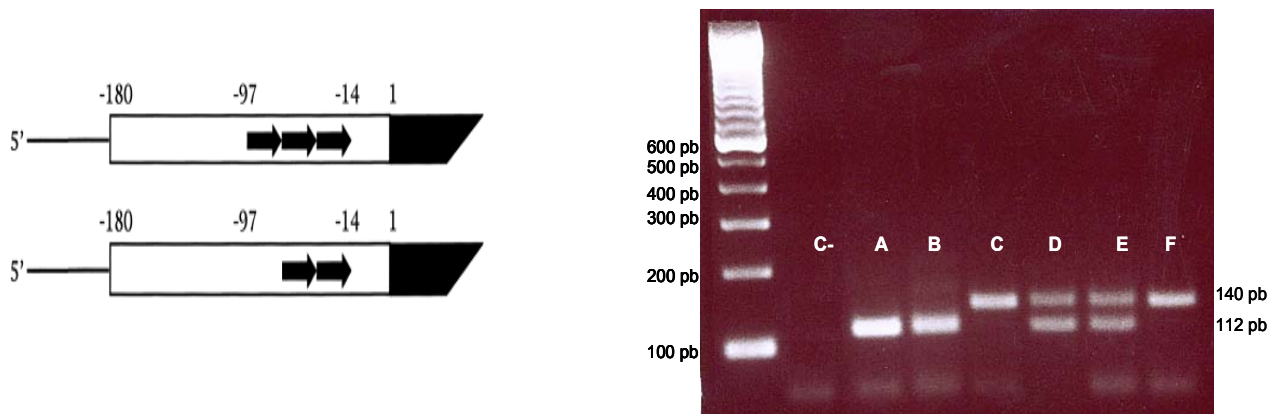


Figura 4: Esquema del polimorfismo VNTR de la región 5'UTR de *TS* (izquierda) y detección por PCR (derecha). A la izquierda de la fotografía, escalera de ADN de 100 pb; C-: control negativo; A y B: homocigotos 2R/2R; C y F: homocigotos 3R/3R; D y E: heterocigotos 2R/3R.

La detección del polimorfismo SNP se llevó a cabo mediante un análisis de RFLP (del inglés, *Restriction Fragment Length Polymorphism*), que consiste en la digestión del producto amplificado (10 μ l) de la PCR anterior con una la endonucleasa de restricción *HaeIII* durante 2 horas a 37°C (TAKARA BIO INK. Otsu, Siga. Japón), y la posterior separación de los fragmentos obtenidos mediante electroforesis en gel de agarosa convencional y de alta resolución a una concentración total del 4% (2% de cada una de ellas; Laboratorios Conda, Madrid).

Se utilizó la enzima *HaeIII* porque la sustitución G por C afecta a la primera guanina de su secuencia de reconocimiento (GGCC), de forma que el patrón de bandas varía en función de los distintos genotipos. Para simplificar la correlación con los datos clínico-patológicos, los pacientes portadores del alelo 3G (2R/3G, 3G/3G y 3G/3C), se agruparon como "G" y los 2R/2R, 2R/3C y 3C/3C, como "C". Esta clasificación se basa en los datos de estudios funcionales, que atribuyen un nivel similar de expresión a los genotipos portadores del alelo 3G y sigue los criterios de otros estudios publicados¹⁵².

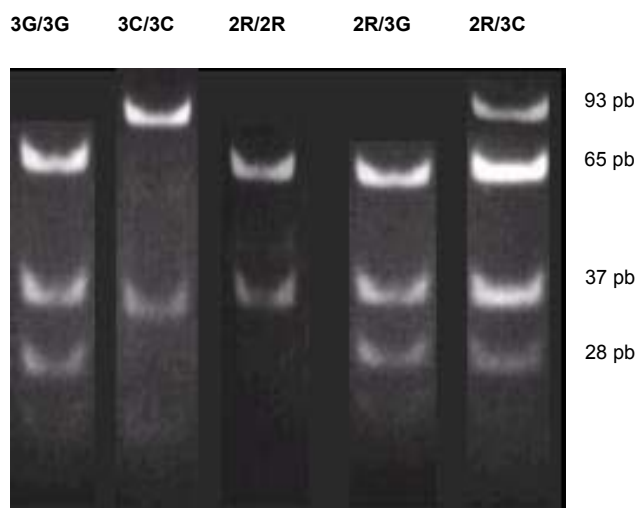


Figura 5: Patrones de bandas correspondientes a los diferentes genotipos del polimorfismo SNP G/C de *TS*

1.7.2.- Polimorfismo de la región 3'UTR de *TS*

La delección de 6pb en la posición 1494 de la región 3'UTR se determinó mediante PCR-RFLP basada en la técnica descrita por Ulrich y cols¹⁷⁸. Se amplificaron 500 ng de ADN en un volumen final de reacción de 50 μ l, con 15 picomoles de cada cebador, 1 U ADN polimerasa (Biotools B&M Labs., S.A. Madrid), tampón de reacción 1x con $MgCl_2$ 2.5 mM, y dNTPs 150 μ M. La mezcla se sometió a un paso de desnaturalización inicial de 5 min a 94°C, seguido de 40 ciclos de desnaturalización (30 s a 94°C), apareamiento de los cebadores (45 s a 59°C) y elongación (45 s a 72°C), y de un paso de elongación final de 5 min a 72°C. Para el RFLP se tomaron 10-15 μ l del amplificado y se incubaron a 37°C durante toda la noche con la endonucleasa de restricción Dral, que demuestra la variación de 6 pb (TTAAAG) en la posición 1494 (la secuencia de reconocimiento de la enzima es 5'TTAAA3' y se pierde con la delección). Los fragmentos obtenidos se separaron mediante electroforesis en gel de agarosa de alta resolución al 4% (Laboratorios Conda. Madrid). Los alelos normal (6+) y variante (6-) se identificaron respectivamente por la presencia de dos fragmentos de 70 y 88 pb o de un fragmento intacto de 152 pb. El genotipo heterocigoto se caracterizó por la presencia de todas estas bandas junto con una banda de 158 pb que correspondía a un producto residual no digerido (Figura 6).

Las reacciones de PCR se llevaron a cabo en un termociclador GeneAmp PCR System 2700 (Applied Biosystems. Foster City. CA. EE.UU). Los cebadores fueron suministrados por

Metabion Internacional AG. (Martinsried. Alemania). El resto de los reactivos de PCR fueron facilitados por Biotools B&M Labs (Madrid) y las endonucleasas de restricción por MP Biomedicals. (Irving, CA. EE.UU.).

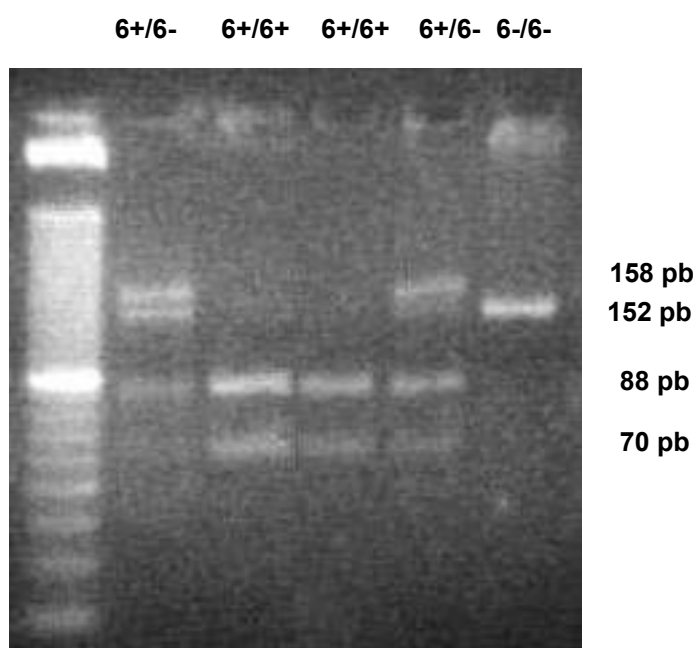


Figura 6: Patrón de bandas de los diferentes genotipos del polimorfismo 3'UTR

POLIMORFISMO	CEBADOR	TIPO	SECUENCIA
VNTR ¹⁵²	TS25	Directo	5' aggcgcgcggaaggggtcct 3'
	TS18	Inverso	5' tccgagccggccacaggcat 3'
Ins1494del 6 pb ¹⁷⁸	TS3'D	Directo	5' caaatctgaggagctgagt3'
	TS3'I	Inverso	5' cagataagtggcagtacaga3'

Tabla 4: Cebadores para la determinación de polimorfismos de TS

POLIMORFISMO	ENZIMA	SECUENCIA
SNP G/C	HaeIII	5' GG//CC 3'
		3' CC//GG 5'
Ins1494del 6 pb	DraI	5' TTT//AAA 3'
		3' AAA//TTT 5'

Tabla 5: Enzimas de restricción para la determinación de polimorfismos de TS por RFLP y sus secuencias de reconocimiento

1.7.3.- Polimorfismos de *HIF-1 α*

La determinación de los polimorfismos C1772T y G1790A de *HIF-1 α* se llevó a cabo mediante PCR-RFLP.

1.7.3.1.- PCR.

La PCR se llevó a cabo con los cebadores descritos por Fransen y cols¹⁷³, sintetizados por Metabion International AG. (Martinsried. Alemania). Los reactivos empleados se resumen en la tabla 6.

	C1772T	G1790A
Cebadores	7,5 pmoles	7,5 pmoles
R10X	1X	1X
Mg ₂ Cl	3 mM	3 mM
dNTP	200 μ M	200 μ M
Taq	2,5 U	2,5 U
ADN	500 ng	500ng
Agua	Hasta 50 μ l de vol. total de reacción	Hasta 50 μ l de vol. total de reacción

Tabla 6: Reactivos para la determinación de los polimorfismos C1772T y G1790A de *HIF-1 α* por PCR

Para la reacción de amplificación se utilizó un termociclador GeneAmp PCR System 2700 (Applied Biosystems. Foster City. CA. EE.UU.). Los ciclos de temperatura se resumen en la Tabla 7.

PROGRAMA TÉRMICO	C1772T	G1790A
Desnaturalización inicial	94°C/ 5 min	94°C/ 5 min
Ciclos de temperatura (perfil térmico)		
• Desnaturalización	94°C/ 1 min	94°C/ 30 s
• Hibridación de cebadores	60°C/ 1 min	59°C/ 1 min
• Elongación	72 °C/ 1 min	72 °C/ 45 s
Ciclos de temperatura (Nº)	35	35
Elongación final	72°C/ 7 min	72°C/ 5 min

Tabla 7: Perfiles térmicos de la PCR para la determinación de polimorfismos de *HIF-1 α*

El tamaño del producto amplificado fue de 147 pb. En el caso de G1790A, se utilizó el mismo protocolo descrito por Fransen¹⁷³, obteniéndose un amplificado con un tamaño de 255 pb.

POLIMORFISMO	CEBADOR	TIPO	SECUENCIA
C1772T	HIF12ACOM	Directo	5' tgtggccattgtaaaaactca 3'
	HIF12I-1	Inverso	5' ctgcggaactgccttctaa 3
G1790A	HIF12ACOM	Directo	5' tgtggccattgtaaaaactca 3'
	HIF12I2	Inverso	5' ttaattcatcagtggtggca 3'

Tabla 8: Cebadores para la determinación de polimorfismos de *HIF-1 α* ¹⁷³

1.7.3.2.- RFLP

Para el análisis de RFLP se digirieron 10 μ l de producto de PCR con una endonucleasa de restricción específica. En el caso de C1772T, se utilizó la enzima Bsc4I porque la sustitución C/T afecta a su secuencia de reconocimiento (CCN5//N2GG), de forma que cuando ésta está intacta se obtiene un fragmento de 131 pb y otro de 19 (que no se visualiza en el gel), mientras que en los casos de polimorfismo se obtiene el fragmento no digerido de 147 pb (Figura 7). El producto amplificado se incubó con 4 unidades de la endonucleasa de restricción Bsc4I (New England Biolabs/Bitools B&M Labs., S.A. Madrid. España) durante toda la noche a 55°C y los fragmentos se separaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 2,5% (Conda Laboratories, Madrid. España). Para la identificación del polimorfismo G1790A, la enzima del RFLP utilizada fue Aci1 (New England Biolabs/IZASA., S.A. Madrid. España), cuya secuencia de reconocimiento es .5'C//CGC3'; los fragmentos que se obtienen al digerir son de 143 y 114

pb (Figura 7), que se visualizan en agarosa al 3%. En este caso el producto amplificado se incubó con 8 U de enzima y la temperatura de la digestión fue de 37°C.

POLIMORFISMO	ENZIMA	SECUENCIA
C1772T	Bsc4I	5' CCNNNNN//NNGG 3' 3' GGNN//NNNNNCC 5'
G1790A	Acil	5' C//CGC 3' 3' GGC//G 5'

Tabla 9: Enzimas de restricción para la determinación de polimorfismos de *HIF-1α* por RFLP y sus secuencias de reconocimiento

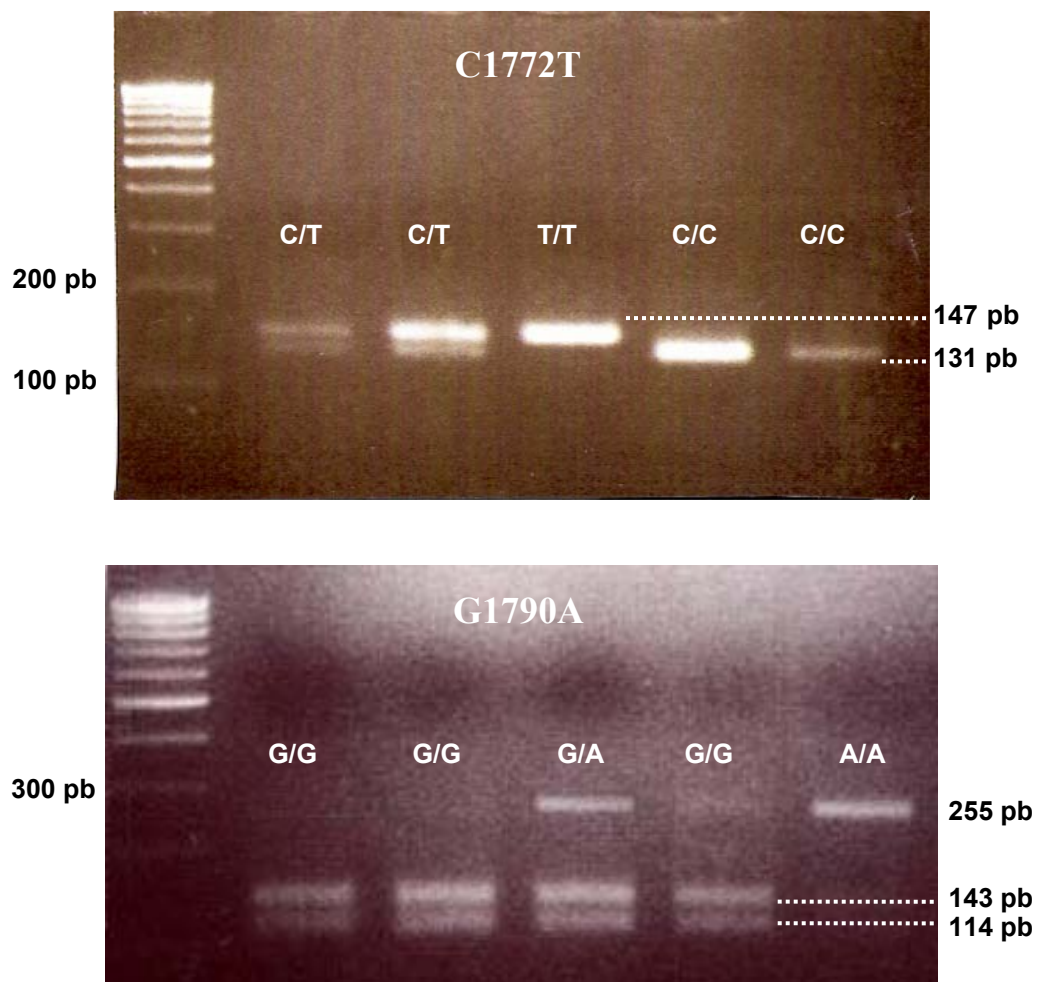


Figura 7: Patrón de bandas del análisis por RFLP de los polimorfismos C1772T y C1790A de *HIF-1α*

1.8.- Metodología estadística

Los objetivos principales del estudio son establecer diferencias de prevalencia de los polimorfismos de los genes *TS* y *HIF-1 α* entre el grupo de pacientes y el de voluntarios sanos, correlacionar los diferentes polimorfismos con variables clínicas en los pacientes y analizar la supervivencia en función de los polimorfismos. Previamente a esto se realizó un estudio descriptivo de las variables clínicas de los pacientes.

1.8.1.- Estadística descriptiva

Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal fueron definidas por media, desviación típica e intervalo de valores. En aquellas variables que no seguían una distribución gaussiana se utilizó la mediana en lugar de la media como medida de centralización. Las variables discretas fueron definidas por el número de casos y el porcentaje.

Para evaluar si una variable seguía una distribución normal, se comprobó que presentaba una curva equivalente a campana de Gauss y se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff ($p > 0,05$).

1.8.2.- Estadística analítica

La comparación de variables cuantitativas con cualitativas se realizó mediante el método t de Student para muestras independientes (comparación de dos medias) y ANOVA (comparación de más de dos medias), cuando las variables cuantitativas seguían una distribución normal. Cuando las variables cuantitativas no seguían una distribución gaussiana, se empleó el test de Mann-Whitney para comparar dos medias o el test de Kruskal-Wallis para comparar más de dos medias.

En el caso de comparar dos variables discretas, se utilizó el test de Chi-Cuadrado. Cuando el valor esperado era menor de 5 en alguna de las casillas de la tabla de contingencia, fue necesario utilizar el test exacto de Fisher. La magnitud de la asociación se estimó mediante la *Odds Ratio*.

El análisis de dos variables cuantitativas normales, se realizó mediante el método de comparación de Pearson, mientras que cuando alguna de las dos variables, o las dos, no seguían una distribución gaussiana, se utilizó el test de Spearman.

Se consideraron como significativos valores de $p < 0,05$.

El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan – Meier y se compararon mediante las pruebas del *long-rank*, de Breslow y de Tarone-Ware.

1.8.3.- Procesos de datos

El proceso y análisis de datos se realizó con el programa estadístico SPSS 12.0 para Windows.

1.9.- Equilibrio de Hardy-Weinberg

El equilibrio de Hardy-Weinberg se determinó mediante la prueba de chi cuadrado comparando la bondad de ajuste de las frecuencias genotípicas observadas con respecto a las esperadas. El equilibrio de Hardy-Weinberg, se conoce también como equilibrio panmíctico, fue estudiado a principios del siglo XX por diferentes autores, pero fueron Hardy, un matemático y Weinberg, un físico quienes lo establecieron.

El equilibrio de Hardy-Weinberg es un modelo teórico para genética de poblaciones. El concepto de equilibrio en el modelo de Hardy-Weinberg se basa en las siguientes hipótesis:

1. La población es **panmíctica**: todos los individuos tienen la misma probabilidad de aparearse y el apareamiento es al azar, (**panmixia**).
2. La población es suficientemente grande para minimizar las diferencias existentes entre los individuos.
3. La población no está sometida a migración, mutación o selección (no hay pérdida ni ganancia de alelos).
4. Las frecuencias génicas y genotípicas se mantienen constantes de generación en generación.

Bajo estas circunstancias las poblaciones genéticas se mantienen en equilibrio.

El equilibrio de Hardy-Weinberg es una pieza clave cuando se estudian asociaciones entre mutaciones genéticas y enfermedades. En estudios de casos y controles, los controles tienen como función representar a la población general; por lo tanto, la muestra de controles debe estar en equilibrio de Hardy-Weinberg, mientras que el desequilibrio de los casos sugiere una asociación entre la mutación y la enfermedad¹⁷⁹. En un trabajo reciente se mostró que una alta proporción de los estudios de casos y controles publicados sobre factores genéticos son inconsistentes con el equilibrio de Hardy-Weinberg en los controles; además, se encontró que es más frecuente informar de valores de $p < 0,05$ cuando los controles están en desequilibrio. Cuando se presenta un desequilibrio de Hardy-Weinberg en los controles, antes de considerar otras posibilidades, se debería sospechar que la muestra esté sesgada (no es homogénea), que ha ocurrido un error de genotipificación o que el tamaño muestral en el grupo control es insuficiente^{180,181}. En nuestro estudio se ha determinado que la población de voluntarios sanos es homogénea y se ha comprobado que el genotipado sea correcto por secuenciación, por lo que cualquier desequilibrio de Hardy-Weinberg sería atribuible a un tamaño muestral

insuficiente en el grupo de voluntarios sanos, lo que se confirma al observar que en estudios similares el grupo control es mucho más grande^{173,175,178}.

IV.- RESULTADOS

1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

1.1.- Edad y Sexo

De los 59 pacientes, 32 (55,2%) fueron hombres y 27 (44,8%) mujeres con una edad media de $63,76 \pm 11,03$ años, con una mediana de edad de 65,5 años y un rango entre 28 y 84 años. Distribuyendo la muestra en función del sexo, la edad media de los varones fue de $63,12 \pm 12,51$ años y la de las mujeres de $64,28 \pm 9,83$ años. (Figura 8).

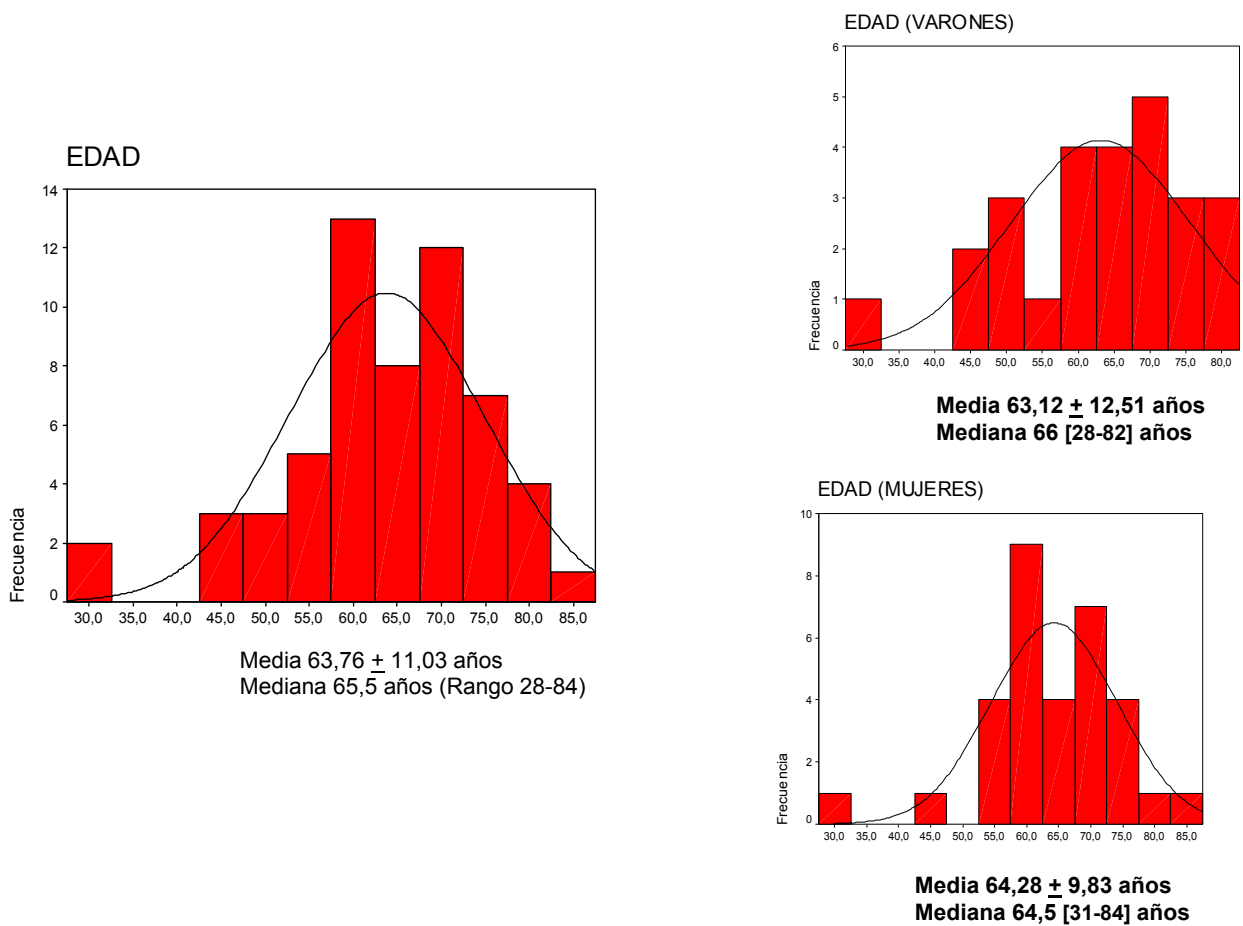


Figura 8: Distribución por edad

1.2.- Antecedentes familiares y personales

Entre los antecedentes familiares destacaban neoplasias pancreáticas en 1 paciente (1,69%), tumores digestivos no pancreáticos en 3 pacientes (5,08%) y otros tumores (cáncer de pulmón) en 1 paciente (1,69%). Dentro de los hábitos tóxicos, el 37,9% eran fumadores de más de 20 cigarrillos al día y el 15,5% reconocían un consumo moderado-alto de alcohol. Los antecedentes personales más relevantes se resumen en la tabla 10.

Antecedentes personales	N (%)
Pancreatitis crónica	3 (5,1)
Diabetes mellitus tipo I	5 (8,5)
Diabetes mellitus tipo II	13 (22)
Neoplasias	8 (13,6)
Obesidad (IMC>30)	2 (3,4)
Colecistectomía	4 (6,8)
Gastrectomía	1 (1,7)
<i>Helicobacter pylori</i> +	8 (13,6)
Tabaco	22 (37,3)
Alcohol	9 (15,3)

Tabla 10: Antecedentes personales

1.3.- Manifestaciones clínicas y exploración física

Las manifestaciones clínicas se muestran en la tabla 11; las más frecuentes fueron la ictericia, el dolor abdominal y la pérdida de peso.

A la exploración física se podía palpar una masa abdominal en 5 pacientes (8,6%) y se observaba un estado de desnutrición grave en 1 (1,7%).

Manifestaciones clínicas	N (%)
Ictericia	36 (61)
Prurito	19 (32,2)
Coluria / Acolia	28 (47,5)
Dolor abdominal	35 (59,3)
Dolor de espalda	13 (22)
Pérdida de peso	31 (52,5)
Astenia	24 (40,7)
Anorexia	24 (40,7)
Náuseas / Vómitos	17 (28,8)
Fiebre sin foco aparente	2 (3,4)
Síndrome depresivo	4 (6,8)
Diarrea	3 (5,1)
DM de comienzo reciente	2 (3,4)

Tabla 11: Manifestaciones clínicas

1.4.- Analítica

Los valores analíticos se describen en la tabla 12:

	Min	Max	Media	Desviación típica
Hemoglobina	6,5	16,5	13,05	2,25
Leucocitos	3560	20600	8807,67	3636,97
Bilirrubina	0,3	22,1	6,52	5,76
GOT	7	1076	186,50	182,26
GPT	8	2231	343,46	363,35
GGT	19	3499	595,60	666,43
F.ALC	13	2223	553,95	553,29
LDH	2	2027	333,59	364,56
Albúmina	1,0	4,6	3,39	0,92
Creatinina	0,2	6,9	1,11	1,30
CA19.9	2,0	32809,0	1755,96*	5815,88
CEA	0,89	18,20	3,976	3,64

* Mediana CA 19-9: 145

Tabla 12: Valores analíticos

1.5.- Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen más frecuentemente realizadas fueron la TC abdominal en 58 pacientes (98,2%) y la ecografía abdominal en 44 pacientes (74,6%).

Comparando los hallazgos de las dos principales pruebas de imagen (ecografía y TC), observamos que mediante ecografía el 52,3 % de los tumores no fueron localizados frente al 17,2% que no fueron localizados mediante TC ($p=0,001$). Así mismo, apreciamos que la ecografía no fue capaz de localizar ningún tumor en la cola pancreática. Igualmente objetivamos que mediante ecografía no se pudo determinar la invasión de estructuras vecinas ni la presencia de metástasis a distancia (Tabla 13).

	Ecografía	TC	p
N	44	58	
Tamaño			NS
Media	3,36 cm	3,62 cm	
Desv. típica	1,47	1,82	
Intervalo	1,7 – 7cm	0,5 -7 cm	
Localización			
Cabeza	18 (40,9%)	37 (63,8%)	NS
Cuerpo	3 (6,8%)	7(12,1%)	NS
Cola	0%	4 (6,9%)	0,001
No localizado	23 (52,3%)	10 (17,2%)	0,001
Dilatación vía biliar			
Si	25 (56,8%)	36 (62,1%)	NS
No	19 (43,2%)	22 (37,9%)	
Invasión estructuras	0%	20 (34,5%)	0,001
Metástasis	0%	1 (1,9%)	0,001

Tabla 13: Comparativa Ecografía –TC:

1.5.1.- Estadificación radiológica

En la estadificación preoperatoria, según los hallazgos de las pruebas de imagen, 41 casos (69,5%) fueron potencialmente resecables, 17 (28,8%) se orientaron como tumores localmente avanzados y 1 caso (1,7%) como tumor metastásico.

En la intervención, 40 pacientes (67,8%) fueron resecables y en 19 (32,2%) se objetivaron los siguientes hallazgos intraoperatorios que impidieron la resecabilidad (Tabla 14).

Criterios de irresecabilidad	N (%)
Carcinomatosis peritoneal	1 (17)
Metástasis hepáticas	2 (3,4)
Infiltración retroperitoneal	12 (20,3)
Infiltración VMS*	12 (20,3)
Infiltración AMS**	9 (15,3)
Metástasis ganglionares fuera de linfadenectomía estándar	4 (6,8)

* VMS: Vena mesentérica superior

**AMS: Arteria mesentérica superior

Tabla 14: Criterios de irresecabilidad

En la tabla 15 se compara la estadificación radiológica con la operatoria.

	Radiológica	Operatoria
Resecable	41 (69,5%)	40 (67,8%)
Localmente avanzado	17 (28,8%)	17 (28,8%)
Metastásico	1 (1,7%)	2 (3,4%)

Tabla 15: Comparativa estadificación radiológica – operatoria (P=0,511)

1.6.- Tratamiento quirúrgico

1.6.1.- Técnica quirúrgica

En la figura 9 se representa la técnica quirúrgica realizada. Las técnicas más realizadas fueron la duodenopancreatectomía cefálica de Whipple, seguida de la derivación biliodigestiva y la pancreatectomía distal.

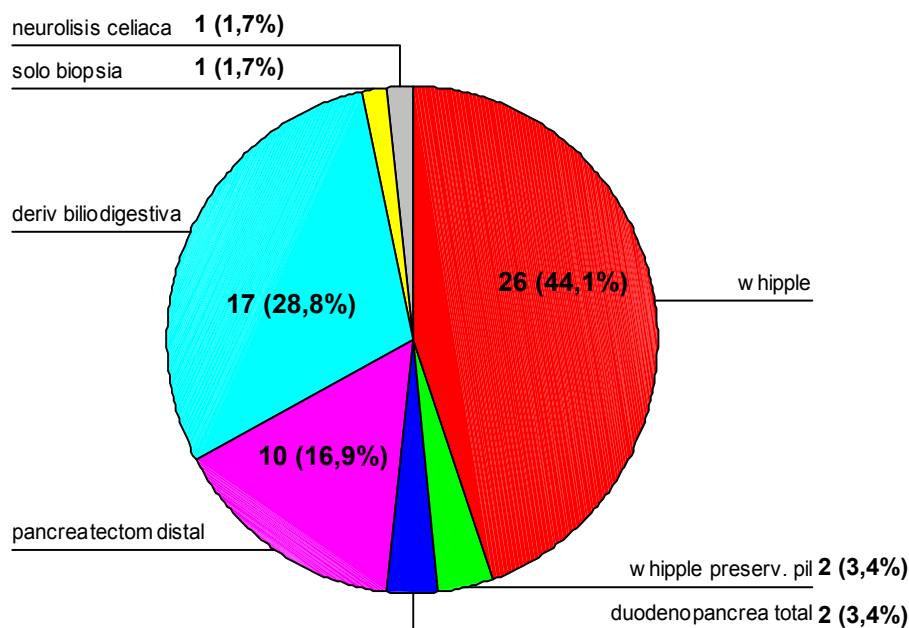


Figura 9: Técnica quirúrgica

1.6.2.- Tipo de anastomosis

En la duodenopancreatocmía cefálica se realizaron 23 (38,9%) anastomosis termino-laterales con tutor perdido y 7 (11,9%) anastomosis termino-terminales invaginadas. En todas las pancreatocmías distales se realizó cierre del muñón pancreático sin anastomosis.

1.6.3.- Índice de radicalidad quirúrgica (R)

En cuanto a la radicalidad de la cirugía, de los 40 tumores resecados, se consiguió una resección R0 (ausencia de tumor residual) en 39 pacientes (97,5%) y R1 (tumor microscópico residual) en 1 caso (2,5%).

1.6.4.- Evolución postoperatoria

En el tratamiento postoperatorio se incluyó Somatostatina u Octreótido en 26 pacientes (44,1%), nutrición parenteral total en 34 (57,6%) y nutrición enteral en 2 (3,4%).

Aparecieron complicaciones postoperatorias en 20 pacientes (33,9%), que se describen en la tabla 16. Fue necesaria una reintervención en 6 pacientes (10,2%), tres a causa de hemorragia postoperatoria, 2 por colecciones intrabdominales múltiples y 1 por fístula intestinal de alto débito.

	N	%
Fístula pancreática	9	15,3
Fístula intestinal	2	3,4
Fístula biliar	1	1,7
Hemorragia	3	5,1
Colección intrabdominal	3	5,1
Neumonía	1	1,7
Infección de catéter central	1	1,7

Tabla 16: Complicaciones postoperatorias

La mortalidad postoperatoria fue de cuatro pacientes (6,8%) y la estancia media hospitalaria de $23,4 \pm 14,9$ días y la mediana 18 [4-67] días.

Recibieron quimioterapia postoperatoria 27 pacientes (45,8%) y radioterapia postoperatoria 18 (30,5%).

1.7.- Anatomía patológica

1.7.1.- Estadificación

La clasificación TNM anatomopatológica se muestra en la figura 10.

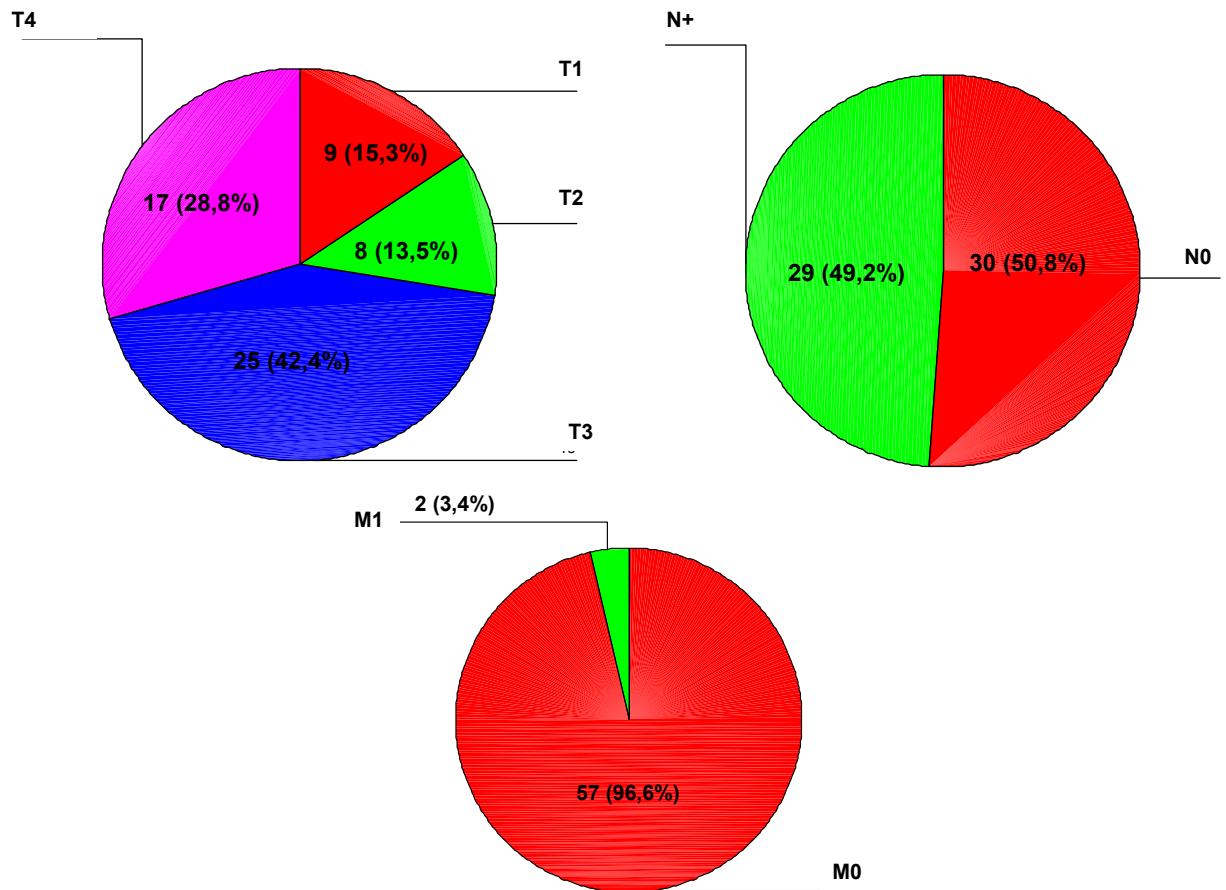


Figura 10: Clasificación TNM anatomopatológica

En función de lo anterior, se divide a los pacientes en 4 estadios (Tabla 17).

Estadio	N	%
I	11	18,6
II	29	49,2
III	17	28,8
IV	2	3,4

Tabla 17: Estadificación anatomopatológica

Comparando la estadificación radiológica frente a la anatomopatológica, observamos una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,037$) en el diagnóstico de metástasis a distancia, siendo infraestimado en los métodos de imagen, si bien la diferencia radica en sólo un caso. En lo referente a la presencia de metástasis ganglionares locoregionales, existe una tendencia a infraestimarse mediante pruebas radiológicas ($p=0,074$). Analizando el apartado T, se observa igualmente una tendencia a infraestadificar la invasión local ($p=0,059$). Agrupando los estadios T1-T2 y T3-T4, observamos que 11 casos (39,3%) de tumores inicialmente estatificados con pruebas radiológicas como T1-T2, fueron en el estadio anatomopatológico T3-T4, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,044$).

	Radiológica		Anatomopatológica		p
	N	%	N	%	
T1	14	23,7	9	15,3	0,059
T2	14	23,7	8	13,25	
T3	8	13,6	25	42,4	
T4	23	39	17	28,8	
N0	49	83,1	30	50,8	0,074
N1	10	16,9	29	49,2	
M0	58	98,3	57	96,6	0,037
M1	1	1,7	2	3,4	

Tabla 18: Comparativa de la estadificación radiológica y anatomopatológica

1.7.2.- Localización

Respecto a la localización, 13 tumores (22,1%) estaban localizados en cuerpo-cola de páncreas, mientras que 46 (77,9%) se localizaban en la cabeza (Figura 11).

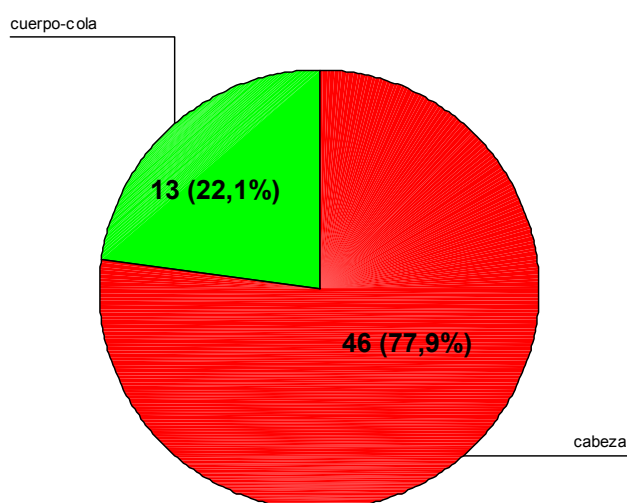


Figura 11: Localización

1.7.3.- Tipo histológico

Todos los tumores eran adenocarcinomas.

1.7.4.- Grado

En 23 casos (39%) el tumor era bien diferenciado, 17 (28,8%) moderadamente diferenciado, 16 (27,1%) poco diferenciado y 3 (5,1%) indiferenciado.

1.7.5.- Invasión tumoral

La invasión tumoral se resume en la figura 12.

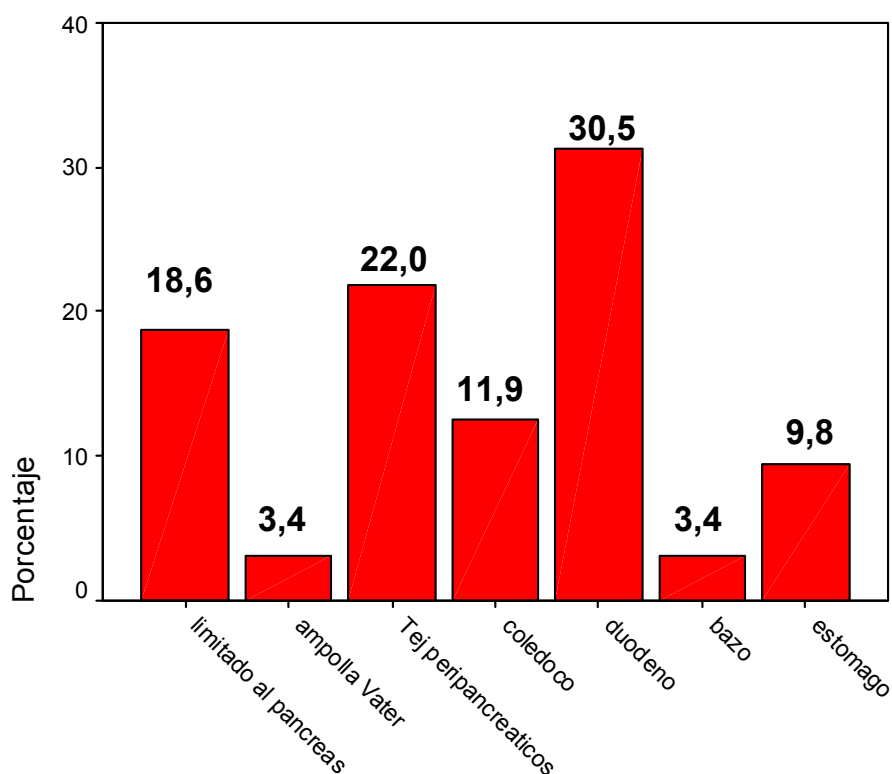


Figura 12: Invasión tumoral

El tejido pancreático no tumoral presentaba pancreatitis crónica en 49 casos (83%), era de características normales en 5 pacientes (8,5%) y presentaba atrofia en otros 5 casos. Apareció infiltración vascular en 8 pacientes (13,6%) e infiltración perineural en 29 (49,2%). En los casos resecaados (40) se obtuvieron bordes libres de tumor en 35 (87,5%) y bordes infiltrados por tejido neoplásico en 5 pacientes (12,5%), que se determinaron mediante biopsia intraoperatoria, realizándose una ampliación de márgenes en todos los casos. Aun así, un paciente quedó con bordes afectados por la neoplasia tras la ampliación de márgenes (R1).

1.7.6.- Tamaño

El tamaño medio de los tumores fue $3,59 \pm 2,26$ cm (mediana 3 cm, rango 0,8-10cm).

1.7.7.- Ganglios

El número medio de ganglios aislados fue de $10,09 \pm 5,82$ (rango 2-28), de los que fueron positivos una media de $1,54 \pm 2,44$ (rango 0-12).

1.8.- Recidiva tumoral

La recidiva tumoral ha sido estimada entre aquellos pacientes en los que no se dejó tumor residual tras la intervención (radicalidad R0 = 39 pacientes). Se consideró recidiva a la aparición de tumor a partir de los 3 meses tras la intervención. Sólo siete pacientes (17,9%) no presentaron recidiva tumoral, 15 (38,5%) presentaron una recidiva local, en 3 (7,7%) aparecieron metástasis hepáticas, en 7 casos (17,9%) la recidiva fue primaria y con metástasis hepáticas, en 5 (12,8%) de forma diseminada y en 2 (5,1%) como carcinomatosis peritoneal (Figura 13).

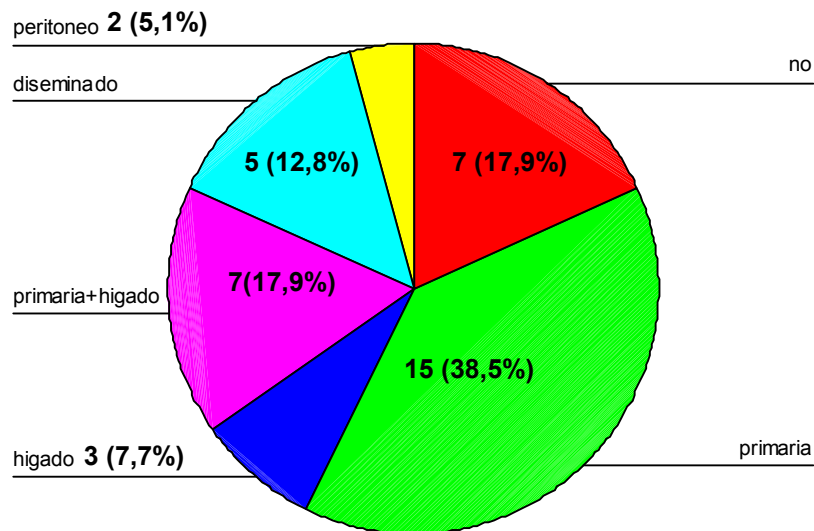


Figura 13: Recidiva tumoral

1.9.- Período libre de enfermedad y Supervivencia

Tras un período mínimo de 4 años de seguimiento, 50 pacientes (84,7%) fallecieron, 2 (3,4%) continúan vivos con enfermedad y 7 (11,9%) están vivos y libres de enfermedad.

El período medio libre de enfermedad después de la cirugía fue de $19,29 \pm 33,31$ meses; (mediana 3,5 [0-110] meses) y la supervivencia media de $25,08 \pm 28,91$ meses (mediana 14 [1-110] meses) (Figura 14).

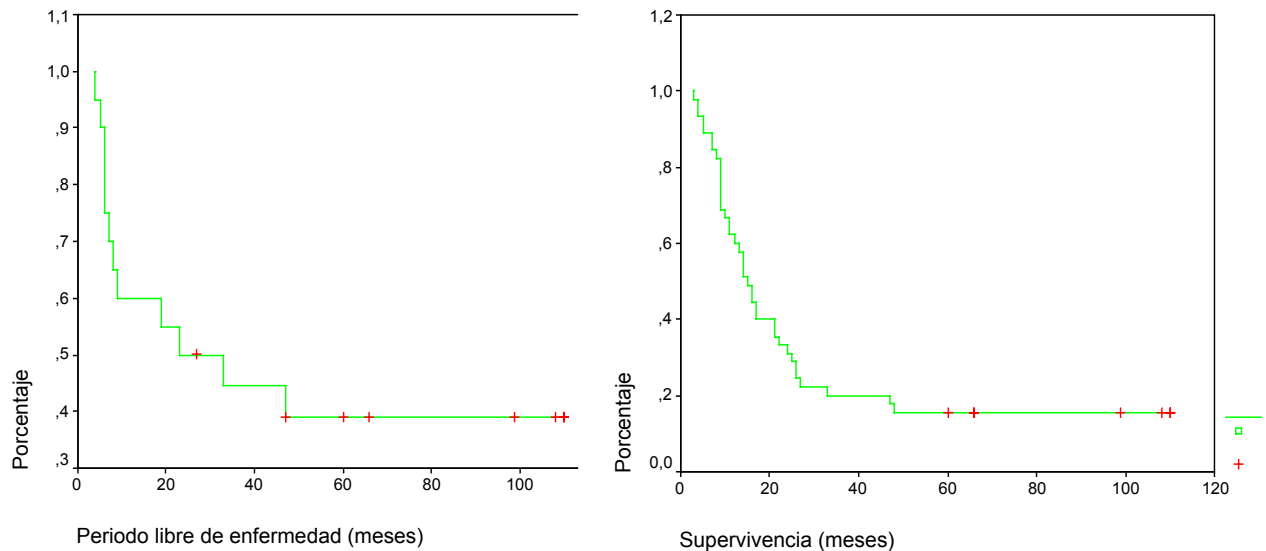


Figura 14: Curvas de Período libre de enfermedad y Supervivencia global

De la figura anterior se extrae una tasa de supervivencia al año del 44%, a los 2 años del 30%, a los 3 años del 17,5%, a los 4 años del 14% y a los 5 años del 12%.

2. ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS

2.1.- Frecuencias

2.1.1.- Polimorfismos de *Timidilato sintasa (TS)*

2.1.1.1.- Ajustes al equilibrio de Hardy-Weinberg en pacientes y voluntarios sanos

	Frecuencias obtenidas (N)	Frecuencias esperadas (N)	P
VNTR			
3R/3R	42	43,6	0,6
2R/3R	74	70,7	
2R/2R	27	28,6	
Ins/del 6bp			
6+ /6+	71	70,4	0,8
6+ /6-	60	61,3	
6- /6-	14	13,4	

Tabla 19: Comparación entre las frecuencias absolutas obtenidas y las esperadas según la Ley del Equilibrio de Hardy-Weinberg en voluntarios sanos

En voluntarios sanos se mantiene el equilibrio de Hardy-Weinberg, indicando que la muestra es homogénea para estos polimorfismos.

	Frecuencias obtenidas (N)	Frecuencias esperadas (N)	P
VNTR			
3R/3R	17	13,6	0,045
2R/3R	17	23,9	
2R/2R	14	10,6	
Ins/del 6bp			
6+ /6+	12	13,8	0,2
6+ /6-	23	19,4	
6- /6-	5	6,8	

Tabla 20: Comparación entre las frecuencias absolutas obtenidas y las esperadas según la Ley del Equilibrio de Hardy-Weinberg en pacientes.

El grupo de pacientes no suele ser homogéneo y, por tanto, no se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg.

2.1.1.2.- Distribución de genotipos de TS en pacientes y voluntarios sanos

	Voluntarios sanos N (%)	Pacientes N (%)	P
VNTR	N= 143	N= 48	
3R/3R	42 (29,4)	17 (35,4)	0,1
2R/3R	74 (51,7)	17 (35,4)	
2R/2R	27 (18,9)	14 (29,2)	
SNP	N= 140	N=41	
G	53 (37,9)	12 (29,3)	0,3
C	87 (62,1)	29 (70,7)	
Ins/del 6bp	N= 145	N= 40	
6+ /6+	71 (49,0)	12 (30,0)	0,1
6+ /6-	60 (41,4)	23 (57,5)	
6- /6-	14 (9,7)	5 (12,5)	

Tabla 21: Distribuciones genotípicas de los polimorfismos de TS. Comparación entre pacientes y voluntarios sanos

No se observa una diferente distribución de los polimorfismos VNTR, SNP e Ins/del 6pb entre los pacientes y el grupo de voluntarios sanos.

	Voluntarios sanos N (%)	Pacientes N (%)	P
	N= 145	N= 40	
6+ /6+	71 (49,0)	12 (30,0)	0,02
Portadores 6-	74 (51,0)	28 (70,0)	

Tabla 22: Distribución de portadores y no portadores del alelo 6- Ins/del 6pb de TS en pacientes y voluntarios sanos

Se observa que hay más portadores del alelo 6- entre los pacientes que entre los sanos, lo que indica que el hecho de ser portador de la delección puede ser un factor de riesgo para padecer la enfermedad.

2.1.2.- Polimorfismos de Factor inducible por hipoxia (HIF-1 α)

2.1.2.1.- Ajustes al equilibrio de Hardy-Weinberg en pacientes y voluntarios sanos

	Frecuencias obtenidas (N)	Frecuencias esperadas (N)	P
C1772T			
C/C	113	108,1	0,0012
C/T	27	36,8	
T/T	8	3,1	
G1790A			
G/G	130	130,1	0,7
G/A	9	8,7	
A/A	0	0,1	

Tabla 23: Comparación entre las frecuencias absolutas obtenidas y las esperadas según la Ley del Equilibrio de Hardy-Weinberg en voluntarios sanos

Para el polimorfismo C1772T no se cumple la Ley del Equilibrio de Hardy-Weinberg en voluntarios sanos, lo que puede deberse a un pequeño tamaño muestral de este grupo.

	Frecuencias obtenidas (N)	Frecuencias esperadas (N)	P
C1772T			
C/C	40	32,8	<0,00001
C/T	1	15,4	
T/T	9	1,8	
G1790A			
G/G	38	36,2	<0,00001
G/A	1	4,7	
A/A	2	0,2	

Tabla 24: Comparación entre las frecuencias absolutas obtenidas y las esperadas según la Ley del Equilibrio de Hardy-Weinberg en pacientes

2.1.2.2.- Distribución de genotipos de *HIF-1α* en pacientes y voluntarios sanos

	Voluntarios sanos N (%)	Pacientes N (%)	P
C1772T	N= 148	N= 50	
C/C	113 (76,4%)	40 (80%)	
C/T	27 (18,2%)	1 (2%)	0,001
T/T	8 (5,4%)	9 (18%)	
G1790A	N= 139	N= 41	
G/G	130 (93,5%)	38 (92,7%)	
G/A	9 (6,5%)	1 (2,4%)	0,021
A/A	0	2 (4,9%)	

Tabla 25: Distribuciones genotípicas de los polimorfismos de *HIF-1α*. Comparación entre pacientes y voluntarios sanos

Se observa una mayor incidencia del genotipo homocigoto T/T en pacientes (18%) en comparación con el grupo de voluntarios sanos (5,4%), ($p=0,001$).

Se observa igualmente la aparición del genotipo homocigoto A/A en el grupo de enfermos (4,9%), que no aparece en el grupo de voluntarios sanos ($p=0,021$).

2.2.- Correlación con variables clínico-patológicas

2.2.1.- VNTR

VARIABLE	3R/3R	2R/3R	2R/2R	P
Edad - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. Típica	68 (44-82) 66,76 \pm 9,63	66 (45-78) 64,06 \pm 8,15	63 (49-84) 64,43 \pm 10,1	NS*
Sexo - Mujeres - Varones	10 (45,4%) 7 (26,9%)	9 (40,9%) 8 (30,8%)	3 (13,6%) 11 (42,3%)	NS
Ant. familiares - Tumores digestivos - Otros tumores	1 (5,9%) 1 (5,9%)	1 (5,9%) 0	1 (7,1%) 0	NS
Síntomas - Pérdida de peso - Dolor abdominal - Dolor de espalda	10 (40%) 12 (40%) 4 (36,3%)	7 (28%) 9 (30%) 4 (36,3%)	8 (32%) 9 (30%) 3 (27,4%)	NS
Hemoglobina - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. Típica	2 (8,2-16,5) 13,49 \pm 2,24	13,4 (9,7-15,6) 13,45 \pm 9,7	13,2 (9,6-16,5) 12,95 \pm 2,02	NS
Albúmina - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. Típica	3,35 (2,2-4,2) 3,29 \pm 0,68	3,9 (1-4,6) 3,29 \pm 1,42	3,85 (2,2-4,4) 3,54 \pm 0,88	NS
CEA - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	3,23 (0,89-3,69) 2,46 \pm 1,25	2,9 (0,9-18,2) 5,39 \pm 5,58	4,48 (2,1-7,3) 4,28 \pm 1,99	NS
CA 19.9 - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	659,33 (8,1 – 2270) 866,76 \pm 949,16	42,6 (2-2341) 309,3 \pm 648,3	191,7(66-32809) 5606,9 \pm 11478	NS
T - T1 - T2 - T3 - T4	2 (25%) 1 (25%) 6 (31,6%) 3 (30%)	4 (50%) 3 (75%) 6 (31,6%) 3 (30%)	2 (25%) 0 7 (36,8%) 4 (40%)	NS
N - N0 - N1	7 (35%) 5 (26,3%)	10 (50%) 4 (21,1%)	3 (15%) 10 (52,6%)	P=0,013
M - M0 - M1	13 (31%) 2 (100%)	16 (38%) 0	13 (31%) 0	NS
Grado histológico - Bien - Moderado - Poco - Indiferenciado	5 (31,3%) 6 (54,5%) 3 (30%) 0	6 (37,5%) 4 (36,3%) 2 (20%) 1 (50%)	5 (31,3%) 1 (9,2%) 5 (50%) 1 (50%)	NS
Tamaño tumoral - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	2 (1,5 – 4) 2,57 \pm 1,1	2,5 (0,8-10) 3,33 \pm 2,7	3,25 (2-7) 4,25 \pm 2.33	NS
Infiltración vascular Infiltración perineural	1 (20%) 5 (31,3%)	2 (40%) 7 (43,7%)	2 (40%) 4 (25%)	NS NS
Periodo libre enferm. - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	4,5 (0-108) 12,86 \pm 28,32	6 (0-110) 30,45 \pm 42,82	0 (0-47) 10,5 \pm 18,6	NS
Supervivencia - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	12 (3-108) 21,14 \pm 26,44	16 (3-110) 31,47 \pm 34,07	14 (1–66) 19,2 \pm 18,6	NS

*NS: No significativo

Tabla 26: Correlación de los polimorfismos VNTR con variables clínico-patológicas

El 42% de los pacientes varones fueron homocigotos 2R/2R, frente al 13,6% de las mujeres ($p=0,03$). En el grupo de voluntarios sanos, no aparece una diferencia significativa en la distribución de alelos por sexo (datos no mostrados).

Estudiando la asociación con el estadio TNM, observamos que no existe relación con T y M. Sin embargo, se objetiva una mayor incidencia de metástasis linfáticas (N) en pacientes homocigotos para el polimorfismo 2R/2R ($p=0,01$).

No se encontró relación con el resto de las variables estudiadas, incluyendo período libre de enfermedad y supervivencia.

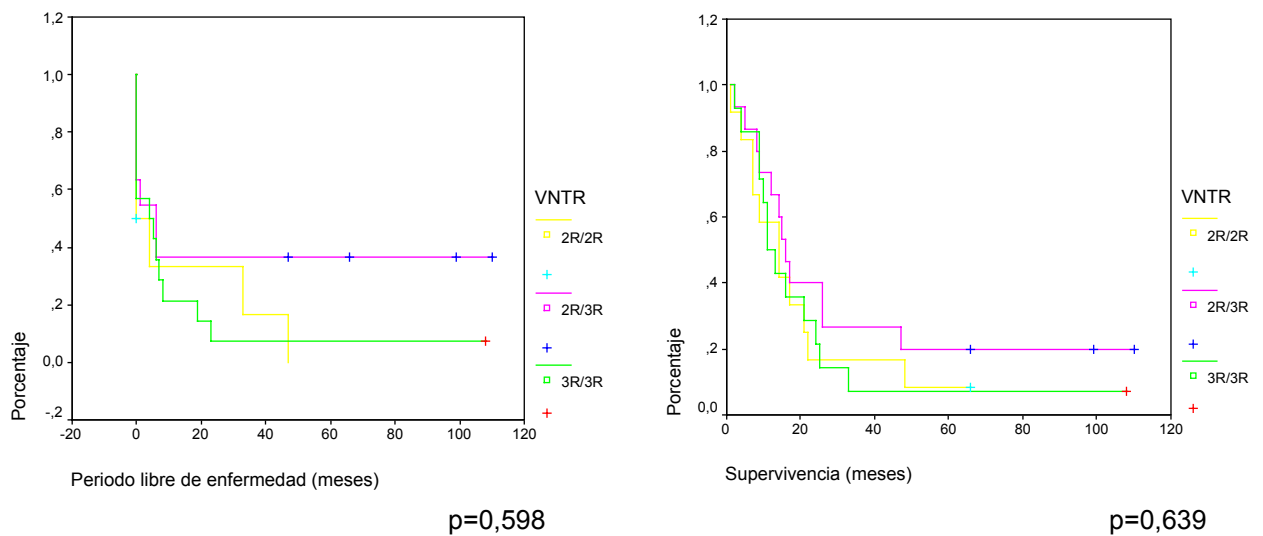


Figura 15: Curva de supervivencia en función del polimorfismo VNTR

2.2.2.- SNP

VARIABLE	G	C	P
Edad - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	66(44-82) 66,42 \pm 10,5	66 (28-84) 63,97 \pm 10,6	NS*
Sexo - Mujeres - Varones	6 (33,3%) 6 (26,1%)	12 (66,6%) 17 (73,9%)	NS
Ant. familiares - Tumores digestivos - Otros tumores	0 0	2 (100%) 1 (100%)	NS
Síntomas - Pérdida de peso - Dolor abdominal - Dolor de espalda	8 (36,4%) 8 (32%) 3 (37,5%)	14 (63,6%) 17 (68%) 5 (62,5%)	NS
Hemoglobina - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	13,7 (8,2-15,6) 12,85 \pm 2,4	1,2 (9,6-16,5) 13,3 \pm 1,8	NS
Albúmina - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	1,98 (1-3) 1,98 \pm 1,44	3,65 (2,2-4,4) 3,48 \pm 0,8	P=0,039
CEA - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	1,99 (0,89-9,68) 2,78 \pm 2,72	4,4 (0,9-7,3) 3,81 \pm 1,9	P=0,075
CA 19.9 - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. Típica	39,4 (2-2270) 403,1 \pm 779,5	172,3 (9-32809) 3158,8 \pm 8555	P=0,071
T - T1 - T2 - T3 - T4	3 (42,9%) 1 (50%) 5 (27,8%) 2 (25%)	4 (57,1%) 1 (50%) 13 (72,2%) 6 (75%)	NS
N - N0 - N1	6 (35,3%) 3 (18,8%)	11 (64,7%) 13 (81,2%)	P=0,09
M - M0 - M1	10 (27%) 1 (100%)	27 (73%) 0	NS
Grado histológico - Bien - Moderado - Poco - Indiferenciado	4 (26,7%) 4 (40%) 1 (12,5%) 1 (50%)	11 (73,3%) 6 (60%) 7 (87,5%) 1 (50%)	NS
Tamaño tumoral - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. Típica	2,25 (1,5-4) 2,5 \pm 0,8	3 (1-8) 3,68 \pm 2,3	P=0,071
Infiltración vascular Infiltración perineural	1 (20%) 6 (40%)	4 (80%) 9 (60%)	NS
Periodo libre enferm. - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	0,5 (0-19) 3,88 \pm 6,6	4 (0-110) 19,19 \pm 33,4	NS
Supervivencia - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	12,5 (3-26) 14 \pm 8,6	15 (3-110) 25,56 \pm 28,2	NS

*NS: No significativo

Tabla 27: Correlación de los polimorfismos SNP con variables clínico-patológicas

Los pacientes con alelo C del polimorfismo SNP presentan unos niveles mayores de albúmina preoperatoria ($p=0,039$). Así mismo, existe una tendencia a asociación entre alelo C y mayores niveles preoperatorios de CA 19-9 ($p=0,071$) y CEA ($p=0,075$).

Existe una tendencia a presentar un mayor tamaño tumoral aquellos casos con alelo C ($p=0,071$), así como tendencia a presentar mayor número de ganglios linfáticos regionales metastáticos ($p=0,09$).

No hemos encontrado asociación con el resto de variables estudiadas, incluyendo periodo libre de enfermedad y supervivencia.

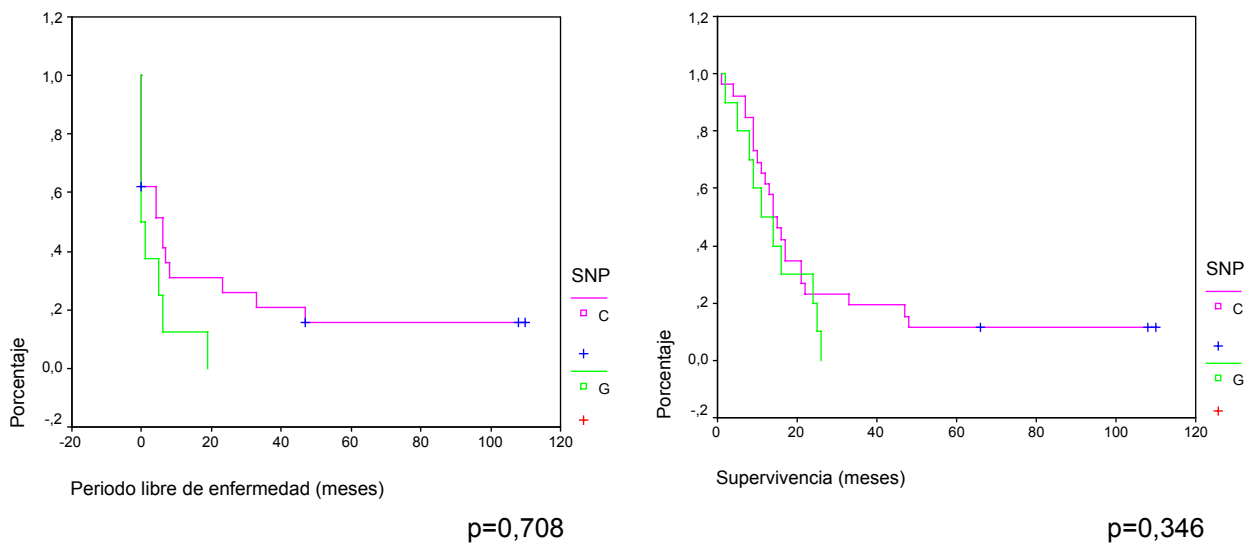


Figura 16: Curva de supervivencia en función del polimorfismo SNP

2.2.3.- Inserción/ delección de 6 pares de bases (ins/del6pb)

VARIABLE	6+/6+	6+/6-	6-/6-	P
Edad - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	66,5 (52-84) 68,08 \pm 9,67	66 (28-80) 62,96 \pm 11,44	68 (44-78) 65 \pm 13,15	NS
Sexo - Mujeres - Varones	5 (26,3%) 7 (33,3%)	12 (63,2%) 11 (52,4%)	2 (10,5%) 3 (14,3%)	NS
Ant. familiares - Tumores digestivos - Otros tumores	1 (50%) 1 (100%)	1 (50%) 0	0 0	NS P=0,037
Síntomas - Pérdida de peso - Dolor abdominal - Dolor de espalda	7 (36,8%) 7 (30,4%) 4 (57,1%)	10 (52,6%) 14 (60,9%) 5 (42,9%)	2 (10,5%) 2 (8,7%) 0	NS NS NS
Hemoglobina - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	14(9,9-15,1) 13,54 \pm 1,55	13,1 (8,2-16,5) 13,06 \pm 2,47	13,3 (12,5-14,3) 13,35 \pm 0,93	NS
Albúmina - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	3,6(3,2-4) 3,6 \pm 0,57	3,5 (1-4,6) 3,2 \pm 1,1	3,1 3,1	NS
CEA - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	3,69 (0,89-6,8) 4 \pm 2,2	3,15 (1,45 – 9,68) 4 \pm 2,65	1,7 (0,9-3,23) 1,94 \pm 1,18	NS
CA 19.9 - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	115,5 (19,9-2213) 523,9 \pm 864	156,15 (2-16121) 1423,38 \pm 4244,8	819 (8,1-2270) 979 \pm 1150,8	NS
T - T1 - T2 - T3 - T4	2 (25%) 2 (50%) 6 (37,5%) 1 (12,5%)	4 (50%) 2 (50%) 10 (62,5%) 6 (75%)	2 (25%) 0 0 1 (12,5%)	NS
N - N0 - N1	4 (23,5%) 7 (46,7%)	11 (64,7%) 7 (46,7%)	2 (11,8%) 1 (6,6%)	NS
M - M0 - M1	10 (29,4%) 1 (50%)	21 (61,8%) 1 (50%)	3 (8,8%) 0	NS
Grado histológico - Bien - Moderado - Poco - Indiferenciado	4 (33,3%) 2 (22,2%) 5 (55,6%) 0	8 (66,7%) 5 (55,6%) 4 (44,4%) 2 (100%)	0 2 (22,2%) 0 0	NS
Tamaño tumoral - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	2,75 (1-7) 3,25 \pm 2,09	3 (0,8-8) 3,39 \pm 1,9	1,5 1,5	NS
Infiltración vascular Infiltración perineural	1 (16,7%) 3 (21,4%)	3 (50%) 10 (71,4%)	2 (33,3%) 1 (7,2%)	NS NS
Periodo libre enferm. - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	23 (0-110) 30,43 \pm 39,7	2,5 (0-110) 16,75 \pm 31,3	2,5 (0-108) 28,25 \pm 53,22	NS
Supervivencia - Mediana (intervalo) - Media \pm desv. típica	23,5 (4-110) 32,3 \pm 31,3	14 (3-110) 21,95 \pm 26,7	17 (9-108) 37,75 \pm 47,3	NS

*NS: No significativo

Tabla 28: Correlación de los polimorfismos insdel6pb con variables clínico-patológicas

Un paciente con genotipo homocigoto 6+/6+ presentaba antecedente de cáncer de próstata. No se han observado antecedentes de otras neoplasias en los pacientes con los otros genotipos ($p=0,037$).

No hemos encontrado asociación con el resto de variables estudiadas, incluyendo periodo libre de enfermedad y supervivencia.

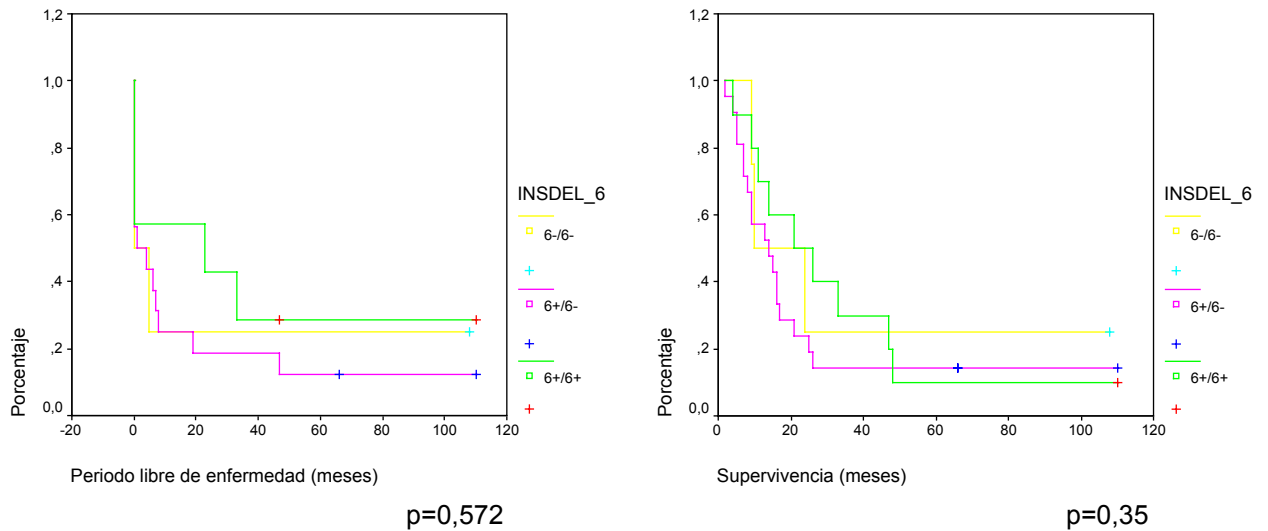


Figura 17: Curva de supervivencia en función del polimorfismo Ins/del 6+/6-

2.2.4.- C1772T

(variable)	C/C	C/T	T/T	
Edad				
- Mediana (intervalo)	66 (44-82)	52	62 (28-84)	NS
- Media \pm desv. típica	64,92 \pm 8,45	52	61 \pm 17,02	
Sexo				
- Mujeres	17 (80,9%)	1 (4,8%)	3 (14,3%)	NS
- Varones	19 (76%)	0	6 (24%)	
Ant. familiares				
- Tumores digestivos	3 (100%)	0	0	NS
- Otros tumores	0	1 (100%)	0	NS
Síntomas				
- Pérdida de peso	18 (78,3%)	1 (4,3%)	4 (17,4%)	NS
- Dolor abdominal	21 (75%)	1 (3,6%)	6 (21,4%)	NS
- Dolor de espalda	10 (90,9%)	1 (9,1%)	0	NS
Hemoglobina				
- Mediana (intervalo)	13,4 (9,7-16,5)	12,7	14,1 (8,2-15,9)	NS
- Media \pm desv. típica	13,4 \pm 1,69	12,7	12,96 \pm 2,82	
Albúmina				
- Mediana (intervalo)	3,35 (1-4,2)	-	4,4 (4,2-4,6)	NS
- Media \pm desv. típica	3,16 \pm 0,91	-	4,4 \pm 0,2	
CEA				
- Mediana (intervalo)	3,23 (0,89-18,2)	-	1,7	NS
- Media \pm desv. típica	4,31 \pm 4,12	-	1,7	
CA 19.9				
- Mediana (intervalo)	125,4 (2-16121)	-	68,6 (20,5-2270)	NS
- Media \pm desv. típica	968,9 \pm 3142,2	-	786,4 \pm 1285,1	
T				
- T1	5 (71,4%)	0	2 (28,6%)	NS
- T2	3 (60%)	0	2 (40%)	
- T3	16 (84,2%)	1(5,3%)	2 (10,5%)	
- T4	7 (77,8%)	0	2 (22,2%)	
N				
- N0	15 (83,3%)	0	3 (16,7%)	NS
- N1	14 (73,7%)	1(5,3%)	4 (21%)	
M				
- M0	31 (77,5%)	1(2,5%)	8 (20%)	NS
- M1	1 (75%)	0	1 (25%)	
Grado histológico				
- Bien	9 (60%)	0	6 (40%)	NS
- Moderado	10 (90,9%)	0	1 (9,1%)	
- Poco	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0	
- Indiferenciado	2 (100%)	0	0	
Tamaño tumoral				
- Mediana (intervalo)	3 (1,5-10)	2	3,55 (0,8-7)	NS
- Media \pm desv. típica	3,62 \pm 2,35	2	3,5 \pm 2,29	
Infiltración vascular	5 (100%)	0	0	NS
Infiltración perineural	14 (93,3%)	0	1 (6,7%)	NS
Periodo libre enferm.				
- Mediana (intervalo)	1(0-110)	23	4,5 (0-110)	NS
- Media \pm desv. típica	19,48 \pm 36,1	23	23,88 \pm 41,36	
Supervivencia				
- Mediana (intervalo)	14,5 (3-110)	33	16 (3-110)	NS
- Media \pm desv. típica	25,13 \pm 29,2	33	31,63 \pm 37,74	

*NS: No significativo

Tabla 29: Correlación de los polimorfismos C1772T con variables clínico-patológicas

Analizando la asociación de los polimorfismos de C1772T con las variables clínicas, no hemos encontrado asociación.

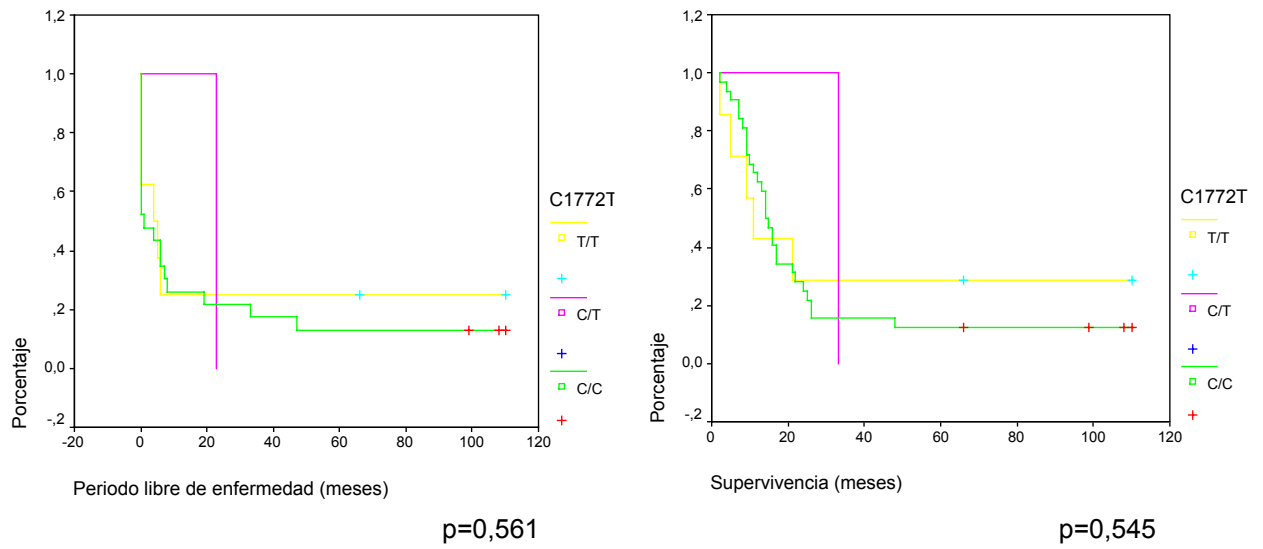


Figura 18: Curva de supervivencia en función del polimorfismo C1772T

2.2.5.- G1790A

(variable)	G/G	G/A	A/A	
Edad				
- Mediana (intervalo)	66 (28-84)	63	67 (61-73)	NS
- Media \pm desv. típica	64,47 \pm 10,79	63	67 \pm 8,49	
Sexo				
- Mujeres	20 (90,9%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	NS
- Varones	18 (94,7%)	0	1 (5,3%)	
Ant. familiares				
- Tumores digestivos	1 (50%)	1 (50%)	0	NS
- Otros tumores	1 (100%)	0	0	
Síntomas				
- Pérdida de peso	17 (89,5%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)	NS
- Dolor abdominal	22 (95,7%)	1 (4,3%)	0	NS
- Dolor de espalda	8 (88,9%)	1 (11,1%)	0	NS
Hemoglobina				
- Mediana (intervalo)	13,4 (9,7-16,5)	15,1	14,7	NS
- Media \pm desv. típica	13,31 \pm 1,77	15,1	14,7	
Albúmina				
- Mediana (intervalo)	3,1 (1-4,2)	3,2	4	NS
- Media \pm desv. típica	3,06 \pm 1	3,2	4	
CEA				
- Mediana (intervalo)	3,06 (0,89-9,68)	3,69	-	NS
- Media \pm desv. típica	3,59 \pm 2,6	3,69	-	
CA 19.9				
- Mediana (intervalo)	125,4 (2-16121)	659,3	-	NS
- Media \pm desv. típica	1016,8 \pm 3268,2	659,3	-	
T				
- T1	7 (77,8%)	0	2 (22,2%)	NS
- T2	3 (75%)	0	1 (25%)	
- T3	14 (87,5 %)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	
- T4	8 (100%)	0	0	
N				
- N0	17 (94,4%)	0	1 (5,6%)	NS
- N1	13 (86,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	
M				
- M0	34 (94,4%)	0	2 (5,6%)	P=0,000
- M1	0	1 (100%)	0	
Grado histológico				
- Bien	11 (84,6%)	0	2 (15,4%)	NS
- Moderado	10 (100%)	0	0	
- Poco	8 (88,9%)	1 (11,1%)	0	
- Indiferenciado	1 (100%)	0	0	
Tamaño tumoral				
- Mediana (intervalo)	2,5 (1-10)	-	4	NS
- Media \pm desv. típica	3,63 \pm 2,47	-	4	
Infiltración vascular	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0	NS
Infiltración perineural	14 (100%)	0	0	P=0,08
Periodo libre enferm.				
- Mediana (intervalo)	1 (0-110)	-	110	P=0,09
- Media \pm desv. típica	19,15 \pm 34,11	-	110	
Supervivencia				
- Mediana (intervalo)	14 (4-110)	-	65,5 (21-110)	NS
- Media \pm desv. típica	26 \pm 29,02	-	65,5 \pm 62,93	

*NS: No significativo

Tabla 30: Correlación de los polimorfismos G1790A con variables clínico-patológicas

Apreciamos una tendencia a la significación estadística ($p=0,08$) en la asociación del alelo A con la ausencia de infiltración perineural, ya que todos los pacientes con genotipo G/G presentan infiltración. Existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de metástasis a distancia y el polimorfismo G1790A, presentando el único caso M1 un genotipo G/A. También existe una tendencia a asociación entre el genotipo A/A y un mayor periodo libre de enfermedad ($p=0,09$).

No hemos encontrado asociación con el resto de variables estudiadas.

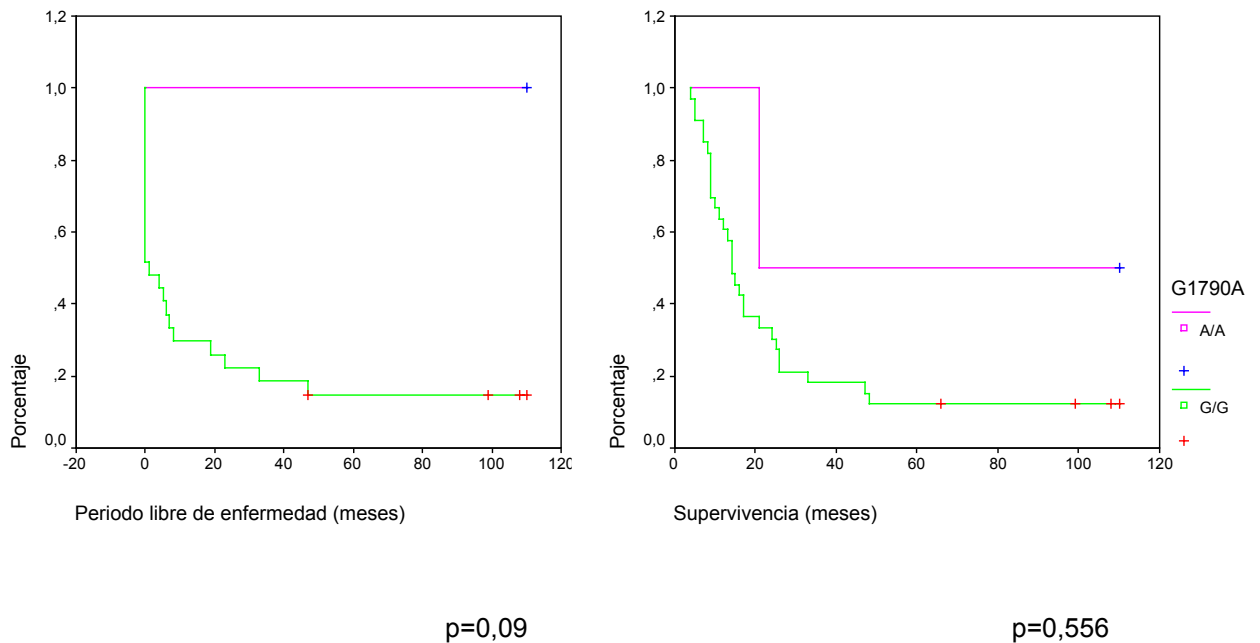


Figura 19: Curva de supervivencia en función del polimorfismo G1790A

3. OTROS FACTORES ASOCIADOS A SUPERVIVENCIA

3.1.- Variables demográficas

No se ha demostrado asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y la edad o el sexo.

3.2.- Antecedentes personales y hábitos tóxicos

No se ha demostrado asociación estadísticamente significativa de la supervivencia con el tabaquismo, el hábito enólico, los antecedentes de pancreatitis, diabetes mellitus, neoplasias, obesidad, cirugías abdominales o infección por *Helicobacter pylori*.

3.3.- Antecedentes familiares

No se ha demostrado asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y la presencia de antecedentes familiares de cáncer de páncreas, tumores digestivos u otras neoplasias.

3.4.- Manifestaciones clínicas

3.4.1.- Dolor

Observamos una mayor supervivencia mediana en pacientes sin dolor abdominal, frente a aquellos que lo presentaron en el momento del diagnóstico (30 frente a 21 meses; $p=0,042$). Los pacientes que no presentaban dolor de espalda en el momento del diagnóstico presentaron una mayor supervivencia (29 frente a 14 meses; $p=0,004$) y un mayor período libre de enfermedad (23 frente a 14; $p=0,032$). Pensamos que podían actuar como factores de confusión el tamaño y la localización del tumor, pero no se observa asociación con el dolor abdominal ni de espalda (datos no mostrados).

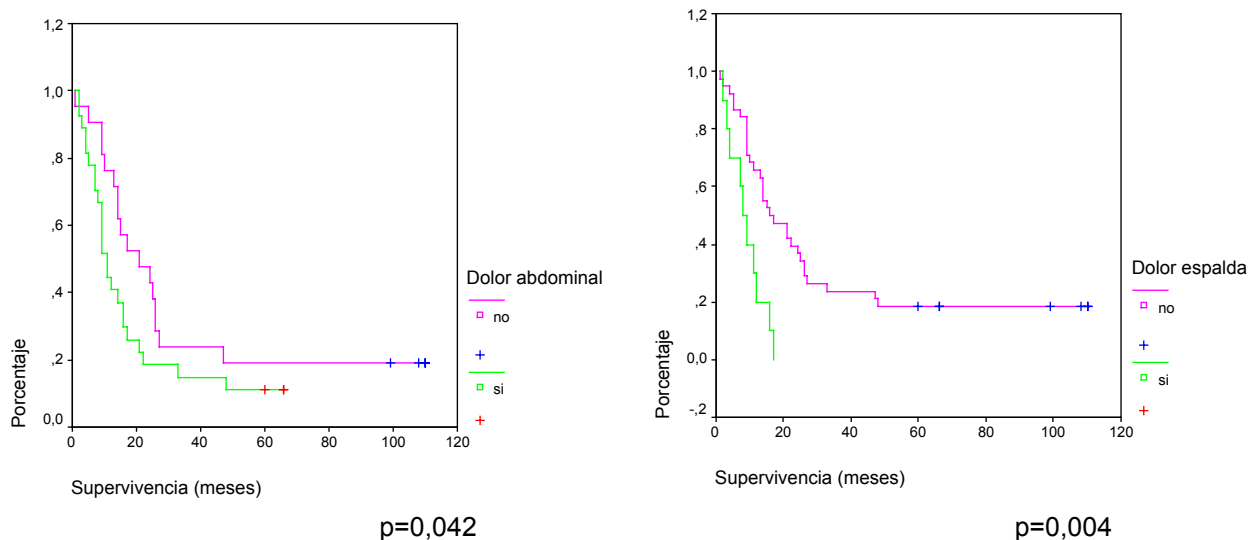


Figura 20: Curvas de supervivencia en función de la presencia de dolor abdominal y de espalda.

3.4.2 .- Pérdida de peso

No existe asociación entre la presencia de caquexia y la supervivencia, aunque existe una tendencia a aparecer caquexia en pacientes en estadios más avanzados ($p=0,082$).

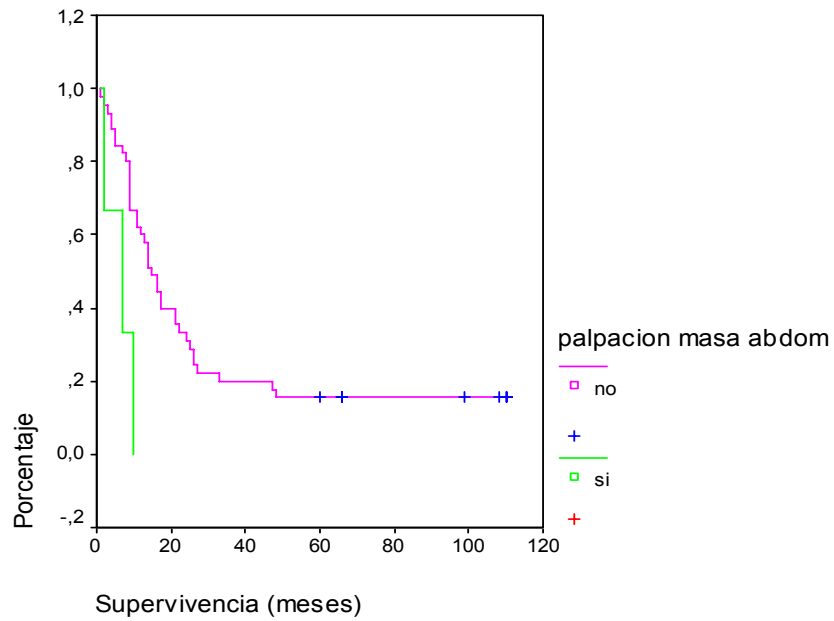
No se ha demostrado asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y la presencia de ictericia, coluria, acolia, prurito, náuseas o vómitos, fiebre, alteraciones del tránsito intestinal, depresión, síndrome de Trousseau y el diagnóstico reciente de diabetes mellitus.

3.5.- Exploración física

3.5.1.- Masa abdominal

Aquellos pacientes en los que a la exploración física se les palpó una masa abdominal, presentaron una menor supervivencia mediana (9,5 frente a 27 meses; $p=0,012$). Sin embargo, este hallazgo exploratorio no se correlacionó con un mayor tamaño tumoral ni con un estadio más avanzado (datos no mostrados).

No se ha demostrado asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y la presencia de ascitis.



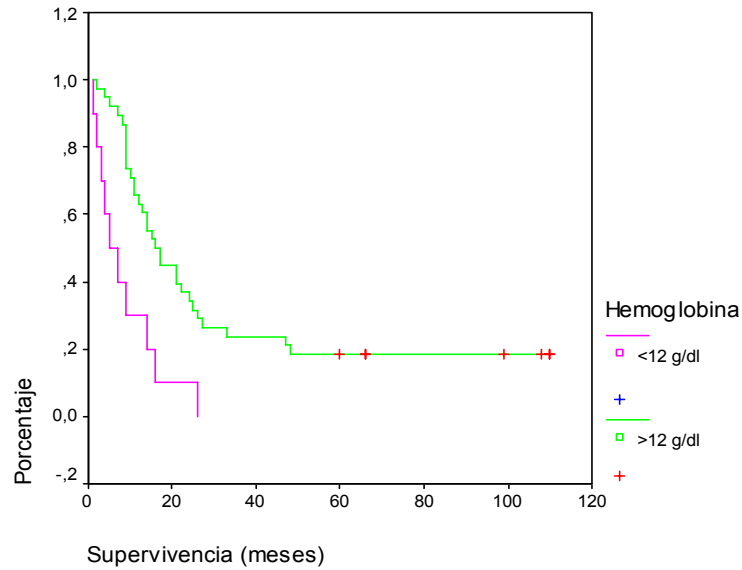
p=0,012

Figura 21: Curvas de supervivencia en función de la palpación de una masa abdominal

3.6.- Analítica

3.6.1.- Hemoglobina

En lo referente a los datos analíticos, observamos una correlación estadísticamente significativa ($p=0,039$) entre los niveles de hemoglobina al diagnóstico y la supervivencia global, con un coeficiente de correlación de Spearman de 0,336. Estableciendo un punto de corte en 12 g/dl, obtenemos que la supervivencia es significativamente menor en pacientes con valores de hemoglobina menores a 12 g/dl (Figura 22). Pensando que esto pudiera deberse a la mortalidad postoperatoria, excluimos los casos fallecidos en el postoperatorio, pero los resultados no se ven alterados.

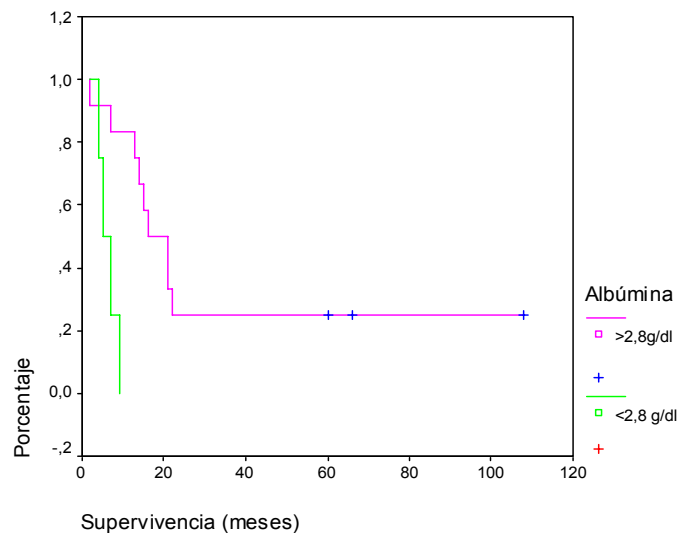


p=0,0006

Figura 22: Curvas de supervivencia en función del valor de hemoglobina

3.6.2.- Albúmina

Observamos una tendencia a la relación entre bajos niveles séricos de albúmina y una menor supervivencia ($p=0,069$) con coeficiente de correlación de 0,452. Estableciendo el punto de corte en 2,8 g/dl, obtenemos que la supervivencia es significativamente menor en pacientes con valores de albúmina inferiores a 2,8 g/dl ($p=0,021$) (Figura 23).



p=0,021

Figura 23: Curvas de supervivencia en función del valor de albúmina

No se ha demostrado asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y los valores de leucocitos, bilirrubina, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y los marcadores tumorales, CEA y CA 19-9.

3.7.- Anatomía patológica

3.7.1.- Infiltración perineural

Se objetiva una mayor supervivencia en aquellos tumores en los que no existe infiltración perineural (20 frente a 13 meses; $p=0,025$) y un mayor período libre de enfermedad ($p=0,02$).

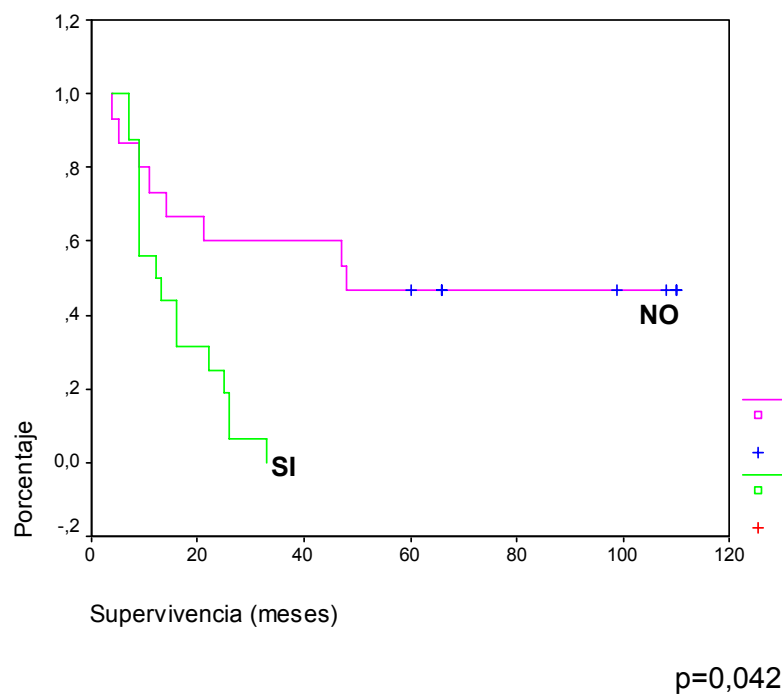


Figura 24: Supervivencia en función de la infiltración perineural

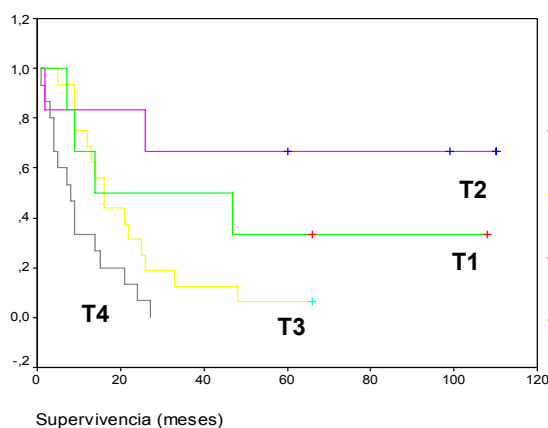
3.7.2.- Estadío TNM

La supervivencia en función del estadío TNM se ilustra en la tabla 31 y figuras 25 y 26.

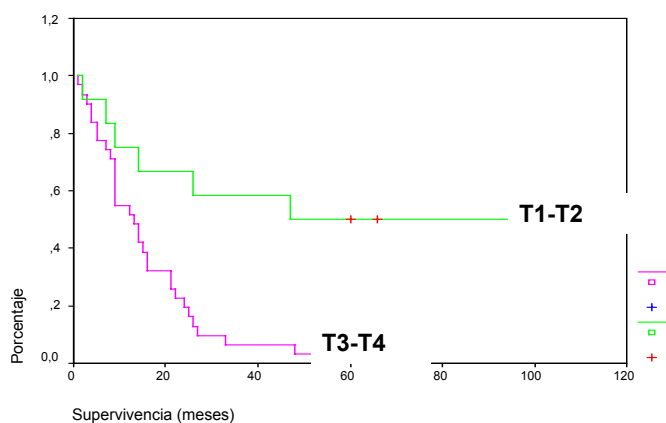
	Mediana (meses)	1 año	2 años	3 años	5 años
T1	42	66,7%	50%	50%	33,3%
T2	68	83,3%	83,3%	66,7%	50%
T3	21	61,5%	33,3%	11,1%	5,6%
T4	10	33,3%	6,7%	0%	0%
N0	40	68,2%	50%	40,9%	27,3%
N+	14	42,1%	21,1%	0%	0%
M0	26	43,5%	32,6%	19,6%	13%
M1	2	0%	0%	0%	0%

Tabla 31: Supervivencia según TNM

3.7.2.1.-T



$p=0,001$



$p=0,012$

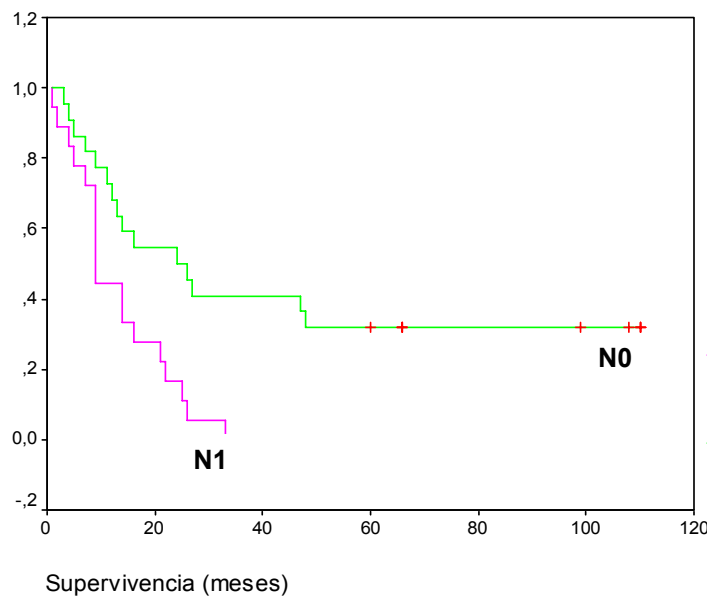
Figura 25: Curva de supervivencia en función del estadío T

Se observa en la curva de supervivencia, que ésta es mayor en estadíos T2 que en T1, a pesar de considerarse un estadío más avanzado. Esta distribución anormal de los casos, permite establecer una diferencia de supervivencia estadísticamente significativa entre T2 y T3

($p=0,001$), que, sin embargo, no se objetiva entre T1 y T3. No se observa tampoco diferencia entre T3 y T4.

Agrupando los estadios T1-T2 y T3-T4, se aprecia una mayor supervivencia en el grupo T1-T2 (31 frente a 20 meses; $p=0,012$).

3.7.2.2.-N



$p=0,004$

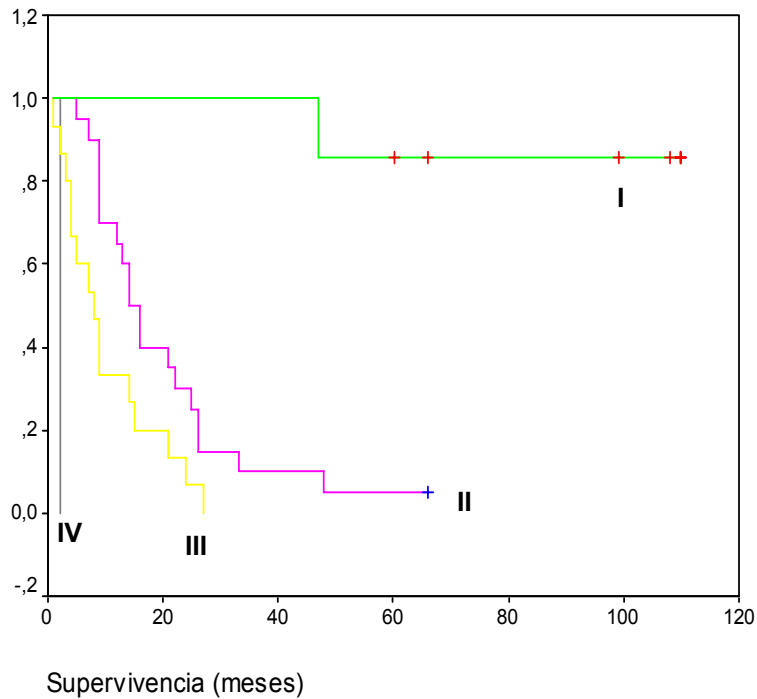
Figura 26: Curva de supervivencia en función del estadio N

Se objetiva una diferencia estadísticamente significativa de supervivencia entre los pacientes N0 y N1 (24 frente a 9 meses; $p=0,004$).

3.7.2.3.-M

Entre M0 y M1 no se observa diferencia en la supervivencia mediana.

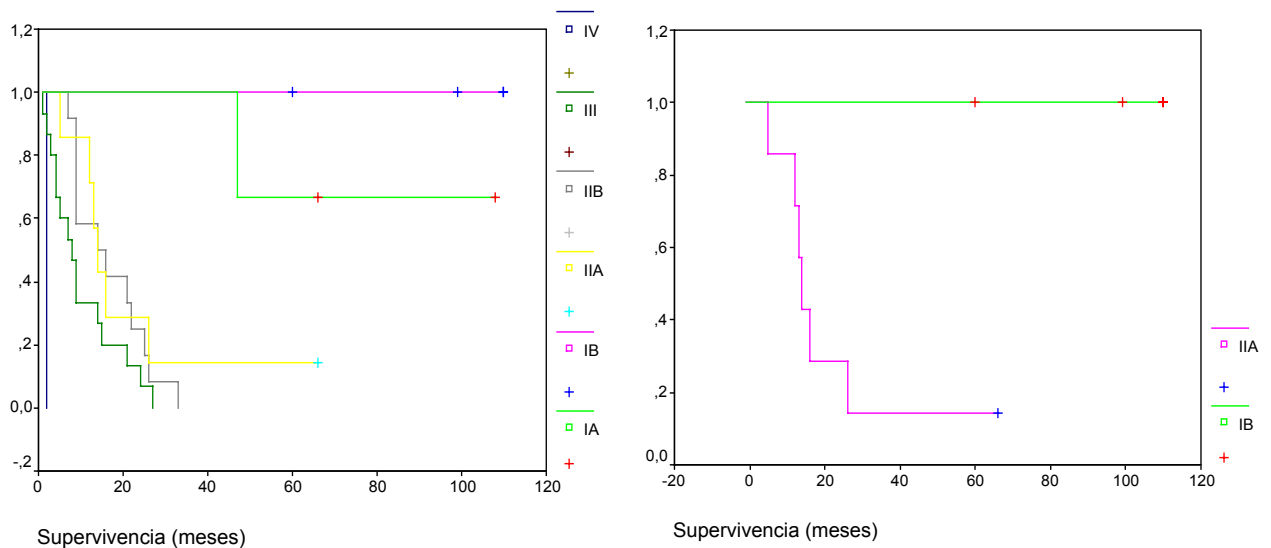
3.7.2.4.- Estadio



p=0,001

Figura 27: Curva de supervivencia en función del estadio

Tal y como se refleja en la figura 27, la supervivencia mediana de los pacientes en estadio I es de 101 meses, en estadio II de 20 meses, en estadio III de 10 meses y en estadio IV de 1 mes. Se observa una diferencia estadísticamente significativa entre la supervivencia de los pacientes en estadio I frente a estadios más avanzados (101 frente a 15 meses; $p=0,001$). No se observa diferencia de supervivencia entre los demás estadios. A su vez, en el estadio I es donde se encuentran todos los pacientes vivos y donde se alcanzan supervivencias superiores a 5 años. Subdividiendo los estadios I y II en A y B, observamos que no existe diferencia significativa entre IA y IB, ni entre IIA y IIB, pero se mantiene significativa entre IB y IIA (Figura 28). Esto implica que la diferencia radica en el paso de T2 a T3, es decir, en el paso de un tumor limitado al páncreas a la afectación del tumor más allá del órgano.

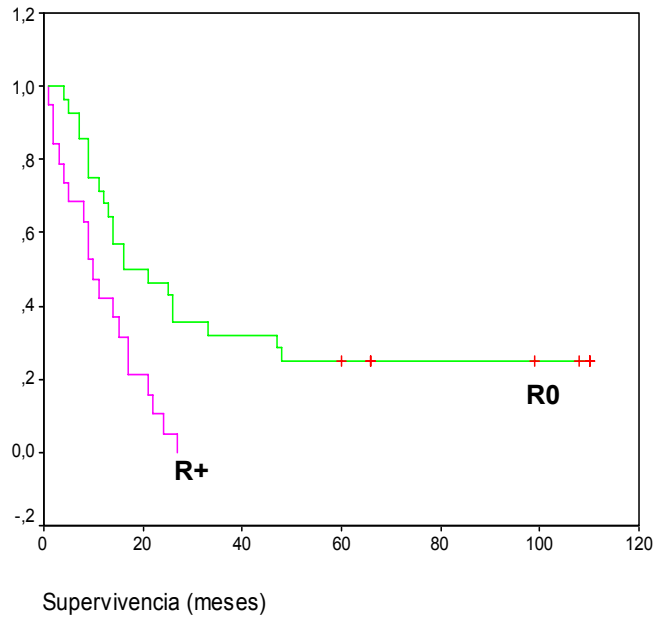


p=0,000

Figura 28: Curva de supervivencia en función del estadio (Subdivisión)

3.7.3.- Radicalidad quirúrgica

La supervivencia en función del índice de radicalidad (R) se expone en la figura 29. La supervivencia mediana en los pacientes sometidos a resecciones R0 fue de 34 meses frente a 11 en los casos en los que se dejó tumor residual (macroscópico o microscópico – R+). Se estima la diferencia de supervivencia mediana en 22,8 meses (IC 95% 9,3 – 35,6 meses; p=0,008). En los casos R0, la tasa de supervivencia al año, a los 2, 3 y 5 años fue de 66,6%, 46,7%, 30% y 20%, respectivamente, mientras que en los pacientes R+ desciende a 42,1%, 5,3% y 0%, respectivamente. Todos los pacientes vivos y aquellos con una supervivencia superior a 5 años habían sido sometidos a resecciones R0.



p=0,008

Figura 29: Curva de supervivencia en función de la radicalidad quirúrgica

Se observa que la radicalidad no se asocia a la localización del tumor pero sí al tamaño tumoral ($p=0,022$), determinándose que los tumores que no pudieron ser resecados completamente presentaban un tamaño medio de $5,7 \pm 2,6$ cm, frente a $3,2 \pm 2$ cm en los casos resecados.

No se ha demostrado asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y el tipo histológico, grado de diferenciación, tamaño tumoral, invasión de otros órganos e infiltración vascular.

P

Dolor abdominal	0,042
Dolor de espalda	0,004
Palpación de masa abdominal	0,012
Hemoglobina < 12 g/dl	0,0006
Albúmina < 2,8 g/dl	0,021
T	0,001
N	0,004
Estadio	0,001
Infiltración perineural	0,042
Radicalidad quirúrgica	0,008

Tabla 32: Resumen de los factores asociados a supervivencia

Con estas variables que mostraban una asociación estadísticamente significativa a la supervivencia, o al menos una tendencia a ella, se intentó realizar un análisis multivariante, que no fue posible por el tamaño muestral pequeño. Reduciendo el número de variables a 5 (palpación de masa abdominal, estadio, infiltración perineural, presencia de anemia y radicalidad quirúrgica), se volvió a intentar el análisis multivariante, sin obtener nuevamente resultados válidos a causa del tamaño muestral.

V. DISCUSIÓN

El cáncer de páncreas es un importante problema de salud mundial, diagnosticándose más de 230.000 nuevos casos anuales, la mayoría de ellos en países desarrollados. A pesar de los avances realizados en el manejo de otros tumores gastrointestinales, no se han conseguido grandes progresos en el tratamiento de las neoplasias pancreáticas. El número de muertes por cáncer de páncreas es prácticamente igual al número de casos nuevos diagnosticados, lo que indica el mal pronóstico que implica esta enfermedad^{1,2}.

Los tumores pancreáticos suelen manifestarse de forma inespecífica y su diagnóstico supone un verdadero reto para el médico. De hecho, muchas veces se diagnostica de forma tardía, cuando el tumor ya está diseminado. Aparte de esto, los pacientes desarrollan unos síntomas, como son el dolor y la caquexia, con gran intensidad, lo que afecta negativamente a su estado general y su calidad de vida, y limitan la posibilidad de aplicar tratamientos agresivos. Sólo una pequeña proporción de pacientes (10-15%) son candidatos a resección quirúrgica, pero incluso tras resecciones completas, la enfermedad recidiva localmente en la mayoría. El tratamiento adyuvante ha mostrado un discreto beneficio, ya que muchos tumores son quimiorresistentes y, sin embargo, los pacientes sufren los efectos adversos con gran intensidad^{1,2}.

Ante esta situación, los avances en el cáncer de páncreas deben ir enfocados, en primer lugar, al diagnóstico precoz de la enfermedad, que permita la resección quirúrgica completa del tumor, que en la actualidad, sin llegar a ser curativa, implica un aumento de la supervivencia. El diagnóstico precoz debe basarse en la mejoría de las técnicas de imagen, en pruebas analíticas y marcadores tumorales, y en técnicas genéticas que indiquen susceptibilidad individual para padecer esta enfermedad. Con todo ello se debería establecer un método de *screening*, que permitiera el diagnóstico precoz.

Además, la investigación debe ir enfocada a la búsqueda de nuevas armas terapéuticas, tanto quimioterápicos, como radioterapia, agentes biológicos o dianas moleculares, que complementen en un futuro al tratamiento quirúrgico, para aumentar la supervivencia de estos enfermos.

Finalmente, se deben estudiar también factores pronósticos, que permitan predecir el curso de la enfermedad y puedan ayudar al clínico a elegir la terapia más apropiada para cada enfermo de forma individualizada, con el fin de aumentar la supervivencia o mejorar la calidad de vida del paciente.

1. ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS

Existe un gran interés en hallar factores genéticos que pudieran predecir el pronóstico de un paciente con una enfermedad neoplásica, así como la respuesta al tratamiento. Numerosos estudios han investigado los polimorfismos de diversos genes implicados en la replicación celular en busca de marcadores pronósticos¹⁸². Entre estos trabajos aparecen muchos que estudian los polimorfismos de los genes *TS* y *HIF-1α* en diversos tumores.

1.1.- Polimorfismos de *Timidilato sintasa*

1.1.1.- VNTR

Las frecuencias estimadas en la literatura para los diferentes genotipos del polimorfismo VNTR en personas de raza blanca son aproximadamente 20-25%, 25-35% y 40-55% para 2R/2R, 3R/3R y 2R/3R, respectivamente^{148,182}. En pacientes con neoplasias colorrectales la distribución de los diferentes genotipos es similar a la de la población normal^{182,183}. Estos datos son consistentes con las frecuencias que aparecen en nuestro grupo de voluntarios sanos. Sin embargo, varían en nuestro grupo de pacientes, siendo 29,2%, 35,4% y 35,4%, respectivamente, aunque estas diferencias no son significativas ($p=0,122$). Destaca un descenso en la frecuencia del genotipo heterocigoto 2R/3R y un aumento de ambos genotipos homocigotos, siendo mayor el de 2R/2R. Curiosamente, se ha descrito que el genotipo 3R/3R se asocia a un aumento de producción de folatos en estudios *in vitro*¹⁴⁷, lo que implicaría una mayor proliferación celular, mientras que en estudios poblacionales de raza blanca se insinúa una tendencia a menor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en los pacientes con genotipo 2R/2R^{148,150}. Por otra parte, el genotipo 2R/2R se ha asociado con una mayor susceptibilidad a desarrollar leucemia en personas de raza blanca¹⁸⁴ y linfoma maligno en población asiática¹⁸⁵. La distribución de los genotipos varía sustancialmente en función de la raza. Un estudio de pacientes asiáticos diagnosticados de cáncer de páncreas estableció unas frecuencias para los genotipos 2R/2R, 3R/3R y 2R/3R de 3,1%, 66,1% y 30,8%, respectivamente, muy diferente a los valores obtenidos en nuestros pacientes de raza blanca. En este estudio compararon los porcentajes del grupo de pacientes con los del grupo control y no hallaron tampoco diferencias estadísticamente significativas¹⁵³. Algunos autores, refiriéndose al cáncer de colon¹⁸⁶ y a las neoplasias gástricas¹⁸⁷, defienden que las frecuencias genotípicas dependen de la raza, y la evolución tumoral y la supervivencia son similares, concluyendo que VNTR no es un buen predictor del pronóstico tumoral.

Por lo que sabemos, no hay estudios publicados que establezcan una diferencia de genotipo en relación con el sexo en pacientes diagnosticados de neoplasia. En nuestro estudio, la frecuencia de portadores del alelo 2R en varones (73,1%) es muy superior a la de las mujeres (54,5%), fundamentalmente a expensas de los homocigotos 2R/2R, que representan el

42% de los pacientes varones y sólo el 13,6% de las mujeres ($p=0,029$), mientras que en el grupo de voluntarios sanos no aparece una diferencia significativa en la distribución de portadores de 2R por sexo. El significado de este hallazgo nos es desconocido, pero es posible que un genotipo pueda representar un marcador de riesgo para un sexo, y no para el otro. Estos hallazgos se corresponden con los de nuestro estudio realizado en pacientes con cáncer de colon (datos no publicados).

Hemos objetivado una mayor incidencia de metástasis linfáticas (N) en pacientes homocigotos 2R/2R ($p=0,013$). La presencia de metástasis ganglionares supone un factor independiente de mal pronóstico para el cáncer de páncreas¹ por lo que el genotipo 2R/2R podría asociarse a mal pronóstico. Sin embargo, no hemos conseguido demostrar asociación entre el genotipo VNTR y la supervivencia, la tasa de recidiva o el período libre de enfermedad. En la literatura revisada, sólo hemos encontrado un trabajo que analice la influencia de los polimorfismos VNTR en el cáncer de páncreas¹⁵³, pero este estudio analiza sólo el riesgo que implica un genotipo de desarrollar cáncer, sin estudiar factores pronósticos. En cáncer colorrectal sí que existen varios estudios, que correlacionan los genotipos VNTR con respuesta al tratamiento quimioterápico y supervivencia. En neoplasias colorrectales, el genotipo 2R/2R se asocia a buen pronóstico y mejor respuesta a 5-fluorouracilo¹⁸⁵, mientras que los genotipos 2R/3R y 3R/3R a veces se asocian a buen pronóstico¹⁸⁸ y otras a malo¹⁴⁹. Diversos autores han explicado estos resultados, basándose en los diferentes niveles de enzima en función del genotipo, observándose mayores niveles de enzima en aquellos pacientes con genotipo 3R/3R frente a los homocigotos 2R/2R¹⁸⁹, lo que a su vez se ha asociado a peor respuesta al tratamiento y a menor supervivencia^{183,188}. Esto contrasta con nuestros resultados, en los que es el genotipo 2R/2R, el que se asocia a mayor número de metástasis ganglionares, un importante factor de mal pronóstico en el cáncer de páncreas. Más próximo a nuestros resultados en neoplasias pancreáticas está el estudio del carcinoma epidermoide de esófago, donde el alelo 2R se asocia a mayor número de metástasis ganglionares, existiendo una diferencia significativa entre los genotipos 3R/3R y 2R/3R, siendo 11,5 veces mayor el riesgo de desarrollar metástasis ganglionares en el último¹⁹⁰.

1.1.2.- SNP

En el polimorfismo SNP, Wang y cols¹⁵³ presentan una mayor frecuencia del alelo C en pacientes con cáncer de páncreas y mayor frecuencia del alelo G en controles. La predominancia del alelo C también se observa en nuestro grupo de pacientes, pero en el grupo de voluntarios sanos el alelo C también es el mayoritario y no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Se ha establecido que la presencia del alelo G supone un aumento en los niveles de la enzima TS^{151,152}. Esta mayor expresión de TS se ha asociado en algunos estudios a una menor

supervivencia y a peor respuesta al tratamiento quimioterápico en el cáncer colorrectal^{182,183,189}, pero otros trabajos no han podido confirmar estas asociaciones¹⁹¹. En carcinoma epidermoide de esófago¹⁹⁰ y en tumores no microcíticos de pulmón¹⁹² tampoco se ha podido demostrar asociación entre los polimorfismos SNP y el pronóstico. Sin embargo, en nuestro estudio en cáncer de páncreas es el alelo C el que se ha asociado a factores de mal pronóstico, como es la mayor tendencia a presentar metástasis ganglionares o los menores valores de albúmina en el momento del diagnóstico, que, como hemos mencionado anteriormente, tienden a asociarse a una menor supervivencia, así como a un mayor tamaño tumoral, que, aunque en nuestra serie no hemos demostrado asociación con la supervivencia, está universalmente aceptado su valor de mal pronóstico¹. Así mismo, hemos observado una tendencia a asociación entre la presencia del alelo C y mayores niveles de los marcadores tumorales CEA y CA19-9. No existe nada descrito al respecto en la literatura, pero probablemente esto se deba a que los pacientes portadores del alelo C presenten, por algún método desconocido, una mayor expresión de estos antígenos.

1.1.3.- Inserción/delección de 6 pb

Este polimorfismo ha sido el menos estudiado. Se ha descrito que la delección de las 6 pb aumenta el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal¹⁴⁸, pero, por otra parte, los pacientes diagnosticados portadores de la delección presentan mejor pronóstico¹⁹³. Sin embargo, en nuestra serie de pacientes con cáncer de páncreas no se ha asociado con ninguna variable pronóstica. Únicamente destaca que entre tres pacientes con antecedentes familiares de neoplasia, dos eran homocigotos 6+/6+ y uno heterocigoto 6+/6- ($p=0,037$). Esto podría sugerir cierta agregación familiar en portadores del alelo 6+, pero harán falta más estudios para confirmarlo.

1.2.- Polimorfismos de *HIF-1 α*

1.2.1.- C1772T

Encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de genotipos entre el grupo de pacientes y el grupo de voluntarios sanos, basándose esta diferencia en la mayor incidencia del genotipo homocigoto T/T en el grupo de pacientes (18% frente a 5,4% en voluntarios sanos). En ambos grupos el genotipo mayoritario es C/C, sin diferencias entre grupos, pero en voluntarios sanos el genotipo heterocigoto C/T es el segundo más frecuente (18,2% frente a 2% en pacientes). No hemos observado diferencias significativas en las frecuencias alélicas.

El genotipo homocigoto C/C se considera el genotipo normal y la aparición del alelo T es el variante. Se ha observado que estas variaciones se asocian a una mayor capacidad transcripcional y mayor síntesis de proteína *in vitro*^{174,175}. *In vivo* se ha apreciado un mayor

riesgo de desarrollar formas clínicas más agresivas, como en tumores colorrectales, donde se ha determinado un mayor riesgo de desarrollar un patrón de crecimiento ulcerativo en pacientes portadores del alelo T, fundamentalmente a expensas del genotipo homocigoto C/T, ya que el T/T resulta muy poco frecuente¹⁷³, o en el cáncer de próstata, donde también se ha asociado a un fenotipo más agresivo¹⁹⁴. En cáncer de cérvix y de endometrio se ha observado una mayor frecuencia de los genotipos variantes, tanto heterocigotos (CT) como homocigotos (TT) entre el grupo de pacientes, comparado con el grupo control¹⁹⁵. Por otra parte, hay trabajos que no han conseguido demostrar asociación entre este polimorfismo y cáncer colorrectal¹⁷⁷, carcinoma de células renales¹⁷⁴, cáncer de ovario¹⁹⁵, próstata¹⁹⁶ o mama¹⁹⁷. En nuestro estudio no hemos observado asociación con variables clínicas ni con la supervivencia.

La presencia de los 2 alelos (T/T) se estima en la población general en torno al 0,2-0,3%, no habiendo sido detectado este genotipo en muchos estudios con otros tumores¹⁷⁵. Sin embargo, es muy llamativa la presencia de una incidencia del 18% del genotipo T/T en nuestro grupo de pacientes, lo que puede indicar, que este polimorfismo sea un buen marcador de cáncer de páncreas.

1.2.2.- G1790A

Hemos encontrado igualmente una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de genotipos entre el grupo de pacientes y el grupo de voluntarios sanos, debido a la presencia de 2 casos con el genotipo homocigoto A/A en el grupo de pacientes, mientras que en el grupo de voluntarios sanos no se ha detectado ninguno. Por lo demás, en ambos grupos el genotipo mayoritario es G/G y no hemos observado diferencias significativas en las frecuencias alélicas.

La presencia del alelo variante A se ha asociado a una mayor actividad transcripcional¹⁷⁵. Este es el primer trabajo en el que se analiza la asociación entre el cáncer de páncreas y este polimorfismo. Hemos determinado que la presencia del alelo A se asocia a una menor infiltración perineural, lo que se ha considerado como un factor de mal pronóstico. Igualmente, el genotipo heterocigoto G/A es el que presentaba el único paciente con metástasis a distancia. En estudios con otros tumores, se ha observado una asociación del alelo variante con un fenotipo más agresivo (patrón de crecimiento ulcerativo) en el cáncer colorectal¹⁷¹, mientras que no se ha observado asociación con tumores renales¹⁷⁴, ginecológicos¹⁹⁵, prostáticos¹⁹⁶ o de mama¹⁹⁷.

2. ANÁLISIS DE VARIABLES CLÍNICAS

2.1.- Variables sociodemográficas

El cáncer de páncreas presenta su máxima incidencia en la séptima y octava década de la vida, como se demuestra en nuestro estudio con una edad media al diagnóstico de 64 años. Se describe que la incidencia es ligeramente superior en varones con una proporción 1,3/1, como se demuestra en nuestra serie, donde existe una ligera predominancia de varones (55%), frente a mujeres (45%)^{1,6}. Ni la edad ni el sexo han presentado implicaciones pronósticas y tampoco existe ningún trabajo en la literatura que lo describa.

2.2.- Antecedentes personales y hábitos tóxicos

Se ha demostrado que el cáncer de páncreas está asociado al tabaquismo, aunque se describe que el aumento de riesgo es pequeño¹. En nuestro estudio, más del 37% de los pacientes habían sido fumadores.

La relación entre la diabetes mellitus, la ingesta enólica y la pancreatitis crónica con el cáncer de páncreas se ha puesto recientemente en duda. En nuestra serie más del 30% de los pacientes sufrían diabetes mellitus, la mayoría de tipo II. El tipo I es la que más se ha asociado con el cáncer de páncreas²¹. Diversos autores defienden que la hiperglucemia es más una consecuencia del tumor pancreático, que un factor causal²⁴. Con todo, hay que tener en cuenta que la diabetes mellitus tipo II es una enfermedad muy prevalente en nuestra sociedad y que, por tanto, su alta incidencia no tiene que representar necesariamente un factor de riesgo.

En nuestros pacientes, ninguno de estos factores se asoció con el pronóstico de la enfermedad.

2.3.- Manifestaciones clínicas y exploración física

La sintomatología del cáncer de páncreas es muy variada e inespecífica, sin ningún síntoma que oriente al diagnóstico. El síntoma más frecuente en nuestra serie fue la ictericia (61%), habitual en tumores localizados en la cabeza pancreática, que comprimen la porción intrapancreática del colédoco, produciendo un cuadro de ictericia obstructiva. La coluria y la acolia (47%) son también indicativas de ictericia obstructiva y por tanto características de tumores localizados en la cabeza⁶¹.

El dolor abdominal es el segundo síntoma más frecuente (59,3%) y en ocasiones se irradia hacia espalda (22%). Suele producirse por compresión de estructuras nerviosas en las proximidades del tumor. Habitualmente esta compresión se produce por tumores de gran tamaño, que pueden infiltrar además otras estructuras adyacentes. Todo esto hace que el dolor

abdominal y el dolor de espalda supongan factores pronósticos, como mencionaremos más adelante⁶².

La caquexia ha sido el tercer síntoma más frecuente en nuestra muestra. El cáncer de páncreas es uno de los tumores que mayor caquexia producen lo que deteriora considerablemente el estado general del paciente^{61,62}.

2.4.- Analítica

De acuerdo a lo descrito en la literatura, las analíticas de nuestros pacientes presentaban valores medios elevados de transaminasas (GOT, GPT), GGT, LDH, fosfatasa alcalina y bilirrubina, y de los marcadores tumorales CA19-9 y CEA³.

Los valores de CA19-9 se han relacionado con el tamaño tumoral y cuando son muy elevados (>1000 U/ml) se asocian a tumores irresecables^{63,64}. Estas dos afirmaciones no han podido ser comprobadas en nuestra serie.

Igualmente, se ha descrito que el CEA se eleva en tumores de gran tamaño e irresecables, lo que tampoco se ha demostrado en nuestra muestra, si bien se acepta que la sensibilidad de este marcador es baja, en torno al 25%¹.

2.5.- Valor de las pruebas de imagen

Estudiando los resultados de las 2 principales pruebas de imagen, destaca la mayor eficacia de la TC frente a la ecografía en la localización de las lesiones pancreáticas, así como la imposibilidad de localización ecográfica de lesiones en la cola del páncreas ni la invasión de estructuras vasculares o estructuras vecinas.

La sensibilidad y especificidad estimadas de la ecografía en el diagnóstico del cáncer de páncreas oscilan entre 75%-89% y 90%-99% respectivamente⁶⁸.

La ecografía se considera la primera técnica a realizar en el algoritmo diagnóstico del cáncer de páncreas, porque es inocua, sin radiación y permite una primera evaluación del tracto bilio-pancreático, siendo la prueba de imagen de elección para valorar la patología hepática y vesicular. Sin embargo, la exploración del páncreas se ve muy interferida por la presencia de gas intrabdominal en estómago o duodeno y, por otra parte, la cantidad de información obtenida por dos ecografistas distintos puede ser completamente diferente. Lógicamente, las estructuras más superficiales pueden ser mucho mejor estudiadas, al obtenerse imágenes más nítidas, mientras que aquéllas en profundidad, como la cola del páncreas o estructuras retroperitoneales (vasos sanguíneos, adenopatías, ...) son difíciles de evaluar por la pérdida de ecos. Asumiendo estas limitaciones, la ecografía en manos de ecografistas expertos, puede aportar gran cantidad de información del tracto bilio-pancreático y

debe ser la primera prueba de imagen a realizar ante la sospecha de una lesión pancreática¹⁹⁸⁻²⁰⁰.

La literatura estima la sensibilidad de la TC hasta en un 90% para la localización de las lesiones y del 80-90% para la invasión de vasos y estructuras vecinas. La TC puede mostrar dilatación de vía biliar y conducto de Wirsung, la presencia de una masa en el páncreas y de diseminación extrapancreática (metástasis hepáticas o ganglionares y ascitis)^{69,70}. Así mismo, mediante la administración de contraste intravenoso, la TC puede determinar la afectación de grandes vasos (vasos mesentéricos superiores y vena porta). A su vez, se considera la prueba de elección para realizar una estadificación radiológica, al poder determinar la afectación de grandes vasos en vecindad, del retroperitoneo y de órganos adyacentes, así como la presencia de ascitis o metástasis a distancia, con una predicción de resecabilidad que ronda el 90%⁷⁰. En nuestra serie, la predicción de resecabilidad de la TC supera el 95%, representando esta técnica la de mayor valor diagnóstico y de estadificación en nuestro medio. Un paciente de nuestra serie fue estadificado como resecable y posteriormente no lo fue, al observarse durante el acto quirúrgico la presencia de carcinomatosis peritoneal. A pesar de los avances técnicos con la TC helicoidal multicorte, pequeños implantes peritoneales pueden seguir pasando desapercibidos^{70,71}.

Aunque se observa una gran fidelidad de la TC, fundamentalmente, pero también de otras pruebas de imagen, en la predicción de resecabilidad tumoral, a la hora de correlacionar la clasificación TNM radiológica y anatomopatológica se observan diferencias significativas en la presencia de metástasis a distancia (M) y tendencia a la significación en la afectación ganglionar (N) y en la invasión local (T). En M se alcanza la significación estadística, ya que el porcentaje de casos se duplica, debido a que se diagnostican 2 casos intraoperatorios con confirmación histológica, mientras que sólo uno fue diagnosticado de forma preoperatoria. En este caso, fueron unos implantes peritoneales los que pasaron desapercibidos en las pruebas de imagen, pero en ocasiones son metástasis hepáticas o en otras localizaciones de tamaño inferior a 1 cm, las que pueden pasar inadvertidas⁷¹. En T, agrupando en grados bajos (T1-2) y altos (T3-4), se observa una infraestadificación estadísticamente significativa ($p=0,04$) en los grados bajos (T1 y T2) de forma preoperatoria (28 pacientes eran estadios T1-2 radiológico, mientras que sólo 17 casos fueron confirmados tras el estudio histológico). Estos datos se corresponden con lo descrito en la literatura, donde la infraestadificación se produce fundamentalmente en grados bajos, donde tumores de pequeño tamaño o microinfiltraciones de tejidos peripancreáticos o del árbol biliar pueden pasar inadvertidos²⁰¹. Curiosamente, se observa también una sobreestadificación T4 radiológica que posteriormente fue T3 histológico en 6 pacientes. Esto último se debe probablemente a que en ocasiones la reacción inflamatoria peritumoral afecta a órganos vecinos, lo que en las pruebas de imagen puede ser apreciado como infiltración neoplásica⁷². En N también observamos una tendencia a la infraestadificación

de las pruebas radiológicas, que aunque no alcanza la significación estadística ($p=0,07$), representan a 19 casos (32,2%). Es cierto que las pruebas de imagen únicamente valoran el tamaño de las adenopatías, pero las adenopatías metastásicas tienden a presentar mayor tamaño, aunque en ocasiones éste se debe a la reacción inflamatoria peritumoral y son valoradas por la TC como metastásicas cuando realmente no lo son⁷². Sin embargo, lo más frecuente es que adenopatías metastásicas presenten un tamaño normal y no sean valoradas por las técnicas de imagen como patológicas^{70,71}.

2.6.- Tratamiento quirúrgico

La técnica quirúrgica más empleada en nuestro grupo de pacientes fue la duodenopancreatectomía cefálica (44%), seguido de la derivación biliodigestiva (29%) y de la pancreatectomía distal (17%). Esto concuerda con los datos de localización del tumor, que se encuentra mayoritariamente en la cabeza pancreática (78%), y concuerda con lo descrito en la literatura. La duodenopancreatectomía cefálica se aplica para la resección de tumores localizados en la cabeza del páncreas o que afecten a la misma, mientras que la derivación biliodigestiva también suele realizarse en tumores en la misma localización, que son los que comprimen el colédoco intrapancreático, causando ictericia obstructiva, y el marco duodenal, provocando obstrucción duodenal y, secundariamente, dilatación gástrica y estómago de retención.

La pancreatectomía distal se reserva para tumores de cuerpo-cola resecables. Dado que los tumores en esta localización se vuelven sintomáticos de forma tardía, se estima que se diagnostican en estadios avanzados, que son a menudo irresecables¹⁹⁸. Esta premisa no se ha demostrado en nuestro grupo de pacientes, donde no existen diferencias significativas entre la localización del tumor y la resecabilidad. No obstante, se debe tener en cuenta que nuestra muestra no se corresponde con todos los casos de tumores pancreáticos diagnosticados, sino sólo con aquellos tumores con confirmación histológica (no citológica), lo que indica que probablemente coexistan en ese mismo periodo de tiempo un mayor número de tumores en cuerpo-cola pancreática, que fueran irresecables y de los que no se dispone de confirmación histológica.

En nuestra serie, aparecieron complicaciones postoperatorias en el 34% de los pacientes, con una tasa de reintervención del 7% y mortalidad postoperatoria también del 7%. La literatura estima la tasa de complicaciones de la cirugía pancreática entre el 30-60%, con una tasa de reintervención que puede alcanzar el 15%^{3,5}. Se ha observado que uno de los factores determinantes en la reducción de la morbimortalidad de la cirugía pancreática es la experiencia; por ello, se ha demostrado que en centros con un alto volumen de casos de cáncer de páncreas, la mortalidad es significativamente menor que en centros con un escaso número de casos anuales (4% frente a 12-16%). La definición de alto volumen de casos varía

según los distintos estudios, pero tiende a aceptarse como la realización de más de 5 procedimientos al año. Por supuesto, el factor determinante final es la experiencia de los cirujanos, ya que este procedimiento debe ser realizado siempre por los mismos¹⁹⁸.

Dentro de las complicaciones, destaca una incidencia de fístula pancreática del 15%. La incidencia de la fístula pancreática es difícil de valorar debido a la diferencia en la definición de esta complicación por los diferentes autores^{5,89,91}.

2.7.- Anatomía patológica

La literatura describe que las neoplasias pancreáticas se diagnostican frecuentemente de forma tardía en fases avanzadas, lo que implica un peor pronóstico³. Esto se confirma a la hora de analizar la estadificación tumoral (Clasificación TNM). Observamos en nuestros resultados que menos de un 30% son T1-T2 y cerca de un 30% son T4; lo mismo ocurre al estudiar las metástasis ganglionares con aproximadamente la mitad de los casos con ganglios positivos. Sin embargo, el porcentaje de tumores con metástasis a distancia es muy bajo (3%), pero este dato no es representativo del cáncer de páncreas, ya que, como hemos mencionado anteriormente, nuestra serie de casos incluye sólo pacientes que han sido operados y los tumores M1 son considerados irresecables y, por tanto no operados. De hecho, la mayoría de actos paliativos pueden realizarse en la actualidad sin necesidad de cirugía; todo ello hace que el número de tumores metastásicos operados y de los que se disponga biopsia sea muy pequeño.

En lo referente al estadio tumoral, el 50% de los pacientes presentan un estadio II (que implica tumores T3 o N1) y el 29% estadio III (T4), confirmando el diagnóstico de estos tumores en fases avanzadas. Posteriormente analizaremos las implicaciones pronósticas del estadio tumoral.

Sólo el 19% de los casos de nuestro estudio eran tumores limitados al páncreas y un 22% infiltraba grasa peripancreática. El 30% infiltraba el duodeno y el 12% el colédoco, que son las estructuras más íntimamente ligadas al páncreas. Un 10% de tumores infiltraba el estómago y un 3% el bazo, que son vísceras más alejadas y cuya implicación indica tumores más avanzados.

El tamaño medio de los tumores de nuestra serie fue de 3,6 cm. El tamaño no se ha asociado con la supervivencia en nuestro estudio, aunque la literatura sí describe correlación entre el tamaño tumoral y el pronóstico^{3,198}. Sin embargo, hemos observado una asociación entre el tamaño tumoral y la radicalidad de la cirugía, determinándose un tamaño tumoral significativamente mayor en aquellos tumores que en los que la radicalidad no fue completa (5,7 cm \pm 2,6 frente a 3,2 \pm 2). No ha sido posible obtener un tamaño corte a partir del cual estimar que no se pueda realizar una cirugía radical R0, ya que ambas curvas se superponen en un amplio intervalo de valores, pero sí que nos orienta a que cuanto mayor sea el tumor,

menor es la probabilidad de que sea completamente resecao, y que en el 50% de los tumores mayores de 5,5 cm no se va a poder realizar una resección R0. Como mencionaremos posteriormente, la radicalidad quirúrgica sí es factor pronóstico.

La infiltración vascular y perineural también se describen como dos factores pronósticos¹⁹⁸, lo que se ha comprobado en la segunda pero no en la primera.

2.8.- Supervivencia

La supervivencia media global de nuestra serie fue de 25 meses, con supervivencias al año del 44%, a los 2 años del 30%, a los 3 años del 17,5% y a los 5 años del 12%. Estos datos son discretamente mejores a los descritos en la literatura, con supervivencias a 5 años del 3-5%, si bien, como venimos mencionando, en nuestra serie no se incluyen muchos casos de tumores en estadio IV, de pronóstico infausto.

La supervivencia a los 5 años de los tumores resecaos quirúrgicamente fue del 20%, similar a lo descrito en la literatura⁹⁹. Sin embargo, la supervivencia media en tumores N0 fue de 24 meses, muy inferior a lo publicado por otros autores, que describen supervivencias medias de hasta 4,5 años^{3,100}, aunque la supervivencia en tumores con metástasis ganglionares (9 meses) es similar a lo descrito.

3. PREDICTORES DE SUPERVIVENCIA

3.1.- Dolor

Se observa una mayor supervivencia media en los pacientes de nuestro estudio sin dolor abdominal, frente a aquellos que lo presentan en el momento del diagnóstico (30 frente a 21,7 meses; $p=0,045$). De igual manera, los pacientes que no presentaban dolor de espalda en el momento del diagnóstico presentan una mayor supervivencia (28,6 frente a 14,4 meses; $p=0,004$). Sin embargo, no se observa relación entre la presencia de dolor abdominal o de espalda y el tamaño, la localización o el estadio del tumor. En la literatura ya ha sido descrito que la presencia de dolor abdominal es un factor de mal pronóstico, asociándose a una menor supervivencia media, independientemente de la resecabilidad tumoral, pero, por otra parte, se ha descrito que la presencia de dolor es un factor indicador de irresecabilidad, lo que no se ha podido demostrar en nuestro trabajo²⁰². Del mismo modo, la presencia de dolor de espalda también ha sido descrita como indicador de mal pronóstico y de irresecabilidad tumoral, llegando a ser considerado tan importante como la presencia de enfermedad residual²⁰³.

3.2.- Pérdida de peso

En este estudio no se demuestra una asociación entre la presencia de caquexia y la supervivencia, aunque existe una tendencia a aparecer caquexia en pacientes en estadios más avanzados ($p=0,082$). Antiguamente, ante la ausencia de las pruebas diagnósticas de las que disponemos actualmente, el diagnóstico del cáncer de páncreas se basaba en los síntomas y signos clínicos, entre los que destacaban la pérdida de peso, el dolor o la saciedad precoz. Cuando éstos aparecían, el tumor se encontraba ya en fases muy avanzadas²⁰⁴. Esta asociación entre pérdida de peso y estadios tumorales avanzados aparece también en nuestra serie, aunque no se consigue demostrar que esto se asocie a menor resecabilidad tumoral o a una menor supervivencia.

3.3.- Masa abdominal palpable

Aquellos pacientes en los que a la exploración física se les palpó una masa abdominal, presentaron una menor supervivencia media (9,5 frente a 26,9 meses; $p=0,019$). Sin embargo, este hallazgo exploratorio no se correlacionó con un mayor tamaño tumoral ni con un estadio más avanzado. Una masa abdominal es más fácilmente palpable en pacientes caquéticos²⁰⁴, pero tampoco se encuentra asociación con la pérdida de peso, por lo que la palpación de una masa abdominal en el momento del diagnóstico parece un factor predictor de supervivencia independiente.

3.4.- Adenopatías regionales (N)

En nuestra serie se objetiva una diferencia estadísticamente significativa de supervivencia entre los pacientes N0 y N1 ($p=0,004$), estimada esta diferencia media en 26,8 meses (IC 95% 9,6 - 44 meses). Está ampliamente aceptado que la presencia de metástasis ganglionares es uno de los factores pronósticos más importantes del cáncer de páncreas. Grandes series de casos publicadas estiman que la supervivencia media puede alcanzar los 4,5 años, cuando los ganglios linfáticos regionales son negativos, mientras que ante la presencia de metástasis ganglionares, la supervivencia media está en torno a los 12-15 meses, en pacientes con tumores resecaados. Por desgracia, en el 75-80% de los casos, incluso en los tumores más pequeños, existen metástasis ganglionares^{98, 205}.

En nuestra serie el número medio de ganglios aislados, fue de $10 \pm 5,8$, por encima de lo descrito en algunos trabajos internacionales, en los que el número medio es de 7-8. No obstante, se ha descrito que en pacientes N0, el aislamiento de menos de 12 ganglios debería considerarse infraestadificación y que, por tanto, estos N0 no deberían considerarse como correctamente estudiados²⁰⁶⁻²⁰⁹. En nuestro grupo el número medio de ganglios aislados en los pacientes considerados N0 fue de $10,4 \pm 6,99$, habiendo sido aislados menos de 12 ganglios en el 43% de los pacientes. Estratificando los pacientes N0 en función de que hayan sido aislados más de 12 ganglios ó 12 o menos y correlacionándolo con la supervivencia, no observamos diferencias significativas.

En lo referente al tumor primario (T), obtenemos, a causa del pequeño tamaño muestral, una distribución anormal de los casos, en los que los pacientes T2 presentan una mayor supervivencia que los T1, a pesar de ser éste un estadio más avanzado. Esta distribución nos ofrece una diferencia significativa de supervivencia entre los estadios T2 y T3, pero que no resulta plausible, al no determinarse entre T1 y T3.

3.5.- Estadio tumoral (Clasificación TNM)

La clasificación TNM de extensión tumoral está descrita como el mejor predictor del pronóstico del cáncer de páncreas, empeorando el mismo según va subiendo de estadio²¹⁰. En nuestro grupo, esto se confirma, pero no obstante llama la atención, la gran diferencia de supervivencia entre el estadio I y el estadio II, 66 meses (IC 95% 41-91 meses), observándose diferencias mucho menores entre los demás estadios, que no alcanzan la significación estadística. A su vez, en el estadio I es donde se encuentran todos los pacientes que continúan vivos y donde se alcanzan supervivencias superiores a 5 años. Subdividiendo los estadios I y II en A y B, observamos que no existe diferencia significativa entre IA y IB, ni entre IIA y IIB, pero se mantiene significativa entre IB y IIA ($p=0,001$). Sabiendo que la diferencia entre los estadios IB y IIA es el paso de T2 a T3, parece que el tamaño tumoral pasa a un segundo plano siempre que el tumor siga limitado al páncreas, mientras que el hecho de afectarse tejidos peripancreáticos, duodeno o vía biliar implica un ensombrecimiento considerable del pronóstico.

La literatura estima la supervivencia a 2 años en torno al 20% en el estadio I, 15% en el II, 10% en el III y 6 % en el IV⁷. Sin embargo, en nuestra serie llama la atención que la supervivencia en el estadio I ronda el 100%, en el II alcanza el 20%, en el III es del 4 % y en el IV 0%. En esta distribución es llamativa la diferencia en el estadio I, que es muy superior a lo descrito en la literatura, siendo también mayor en el estadio II; sin embargo en los estadios III y IV la supervivencia es inferior a lo descrito. Estas diferencias pueden atribuirse al pequeño tamaño muestral, sobre todo en los estadios II, III y IV, pero no así tanto en el estadio I, donde se alcanza la significación estadística.

3.6.- Infiltración perineural

La infiltración perineural, así como la infiltración vascular es un parámetro anatomopatológico que se utiliza como descriptor adicional en la estadificación del cáncer de páncreas, indicando mayor agresividad tumoral¹. Está descrito que la presencia de infiltración vascular y perineural se asocia a menor supervivencia²¹¹. Esto se confirma en nuestra serie, en la que se determina una mayor supervivencia en aquellos pacientes con tumores en los que no existe infiltración perineural (20,2 frente a 13,6 meses; $p=0,049$), pero no así para los casos con infiltración vascular.

3.7.- Radicalidad quirúrgica

La supervivencia media en los pacientes de nuestro estudio sometidos a resecciones sin dejar tumor residual (R0) fue de 34,1 meses frente a 11,3 en los casos en los que se dejó tumor residual (macroscópico o microscópico – R+). Se estima la diferencia de supervivencia media en 22,8 meses (IC 95% 9,3 – 35,6 meses). De hecho, todos los

pacientes vivos y aquellos con una supervivencia superior a 5 años habían sido sometidos a resecciones R0.

La resección R0 se considera el único tratamiento potencialmente curativo. De hecho, la radicalidad completa se considera un factor de buen pronóstico, que mejora la supervivencia^{212,213}, tal y como se demuestra en nuestros resultados; algunos autores lo llegan a considerar el factor determinante más importante de supervivencia²¹⁴.

En nuestra serie, el factor más determinante asociado a la radicalidad quirúrgica (R0) es el tamaño tumoral, determinándose que los tumores que no pudieron ser resecaos presentaban un tamaño medio de $5,7 \pm 2,6$ cm, frente a $3,2 \pm 2$ cm en los casos resecaos ($p=0,022$). Se ha observado, que cuanto menor es el tamaño tumoral, menor es la diseminación linfática y vascular, y lógicamente, menor la posibilidad de invasión de estructuras vecinas, aunque no se ha determinado ningún tamaño que pueda excluir la posibilidad de diseminación²¹⁴.

3.8.- Hemoglobina preoperatoria

Se observa una correlación estadísticamente significativa ($p=0,039$) entre los niveles de hemoglobina al diagnóstico y la supervivencia global, con un coeficiente de correlación de Spearman de 0,336. Pensando que esto pudiera deberse a la mortalidad postoperatoria, excluimos los casos fallecidos en el postoperatorio, pero los resultados no se ven alterados, por lo que la mortalidad postoperatoria no es un factor de confusión. En la literatura sólo hay un trabajo que describe una asociación entre los niveles de hemoglobina al diagnóstico y la supervivencia global y libre de enfermedad^{215,216}. En este estudio se analizan sólo pacientes considerados irresecables, sometidos a tratamiento de radioquimioterapia, pero no existe ningún trabajo que describa la influencia de los valores de hemoglobina en pacientes intervenidos, ya sea con resección quirúrgica o con cirugía paliativa. En tumores de cabeza o cuello sí que se ha estudiado el efecto de los niveles de hemoglobina al diagnóstico en pacientes sometidos posteriormente a cirugía resectiva²¹⁷ o a radioterapia²¹⁸, demostrándose en ambos casos una mejor supervivencia y mejor control local de la enfermedad en aquellos pacientes con niveles de hemoglobina en rango normal. Esto mismo se ha demostrado también en otros tumores como los carcinomas epidermoides de esófago y cérvix o los tumores transicionales de vejiga, asociándose igualmente a mayor supervivencia, tanto en tumores resecaos quirúrgicamente como tratados mediante radio o quimioterapia²¹⁸⁻²²⁰.

Posiblemente, la anemia sea un factor pronóstico de muchas neoplasias, porque se asocia a otras condiciones relacionadas con la supervivencia, como el estado nutricional. Por otra parte, es bien sabido que la hipoxia tumoral incrementa el daño al ADN producido por radicales libres provenientes de radiaciones ionizantes. Se ha sugerido, por tanto, que

en pacientes anémicos, la reducida tensión de oxígeno a nivel tumoral disminuye el control del crecimiento neoplásico²¹⁶. Algunos autores han observado que los tumores pancreáticos presentan un alto grado de hipoxia en mediciones intraoperatorias de oxigenación tisular, postulándose que el pésimo pronóstico de estas neoplasias pueda deberse en parte a la hipoxia de las células²²¹. Considerando que la anemia puede correlacionarse con el grado de hipoxia tisular, se supone que influye así en la supervivencia²²².

Algunos estudios han demostrado que las células tumorales desarrollan resistencia a la radioquimioterapia en condiciones de hipoxia, lo que ocurre en situaciones de anemia²¹⁷. Al influir la anemia en la oxigenación tisular tumoral, ésta puede aumentar también el potencial metastásico del tumor a través de la angiogénesis. Esto se ha confirmado al observarse que bajos niveles de hemoglobina se asocian a niveles aumentados de VEGF²²³, así como que unos niveles bajos de oxigenación tumoral se asocian a una mayor incidencia de metástasis a distancia²²⁴. En nuestro trabajo no hemos encontrado asociación entre los niveles de hemoglobina y los polimorfismos de *HIF-1α*.

Para evaluar la diferente respuesta en función de los valores de hemoglobina en el momento del diagnóstico, se han establecido diferentes puntos de corte entre 11,5 – 13 g/dl^{217,219}. En nuestro trabajo hemos establecido como punto de corte valores de hemoglobina de 12 g/dl; así, observamos una menor supervivencia en pacientes con valores de hemoglobina inferiores a 12 g/dl ($p=0,0006$).

Ante estos hallazgos, algunos autores se plantean la posibilidad de que la transfusión o la administración de eritropoyetina recombinante a cualquier paciente anémico previo al tratamiento podría aumentar la supervivencia^{219,225}, pero no existen estudios que demuestren esta hipótesis.

3.9.- Niveles séricos de albúmina preoperatorios

Observamos una tendencia a la relación entre niveles séricos de albúmina y el tiempo de supervivencia ($p=0,069$) con coeficiente de correlación de 0,452. Establecimos como punto de corte valores de albúmina de 2,8 g/dl, observamos una menor supervivencia en pacientes con valores de albúmina inferiores a 2,8 g/dl.

La albúmina sérica se considera un marcador del estado nutricional de un enfermo, y en pacientes sometidos a cirugía mayor ha demostrado ser un marcador pronóstico²²⁶. Por otra parte, se han asociado los niveles séricos de albúmina a la supervivencia en enfermos oncológicos, como en el melanoma²²⁷ o en tumores localmente avanzados o metastásicos²²⁸. En tumores pancreáticos también se han asociado los niveles bajos de albúmina con una mortalidad precoz en menos de 6 meses³.

Se piensa que los bajos niveles de albúmina sérica en pacientes oncológicos puedan deberse a la intensa reacción inflamatoria sistémica en respuesta al tumor. La inflamación requiere la síntesis de gran cantidad de proteínas de fase aguda, lo que conlleva un descenso en la producción de albúmina. Si este proceso se prolonga, conduce a una depleción de las reservas protéicas y, por tanto, una disminución de la fortaleza corporal, lo que contribuye a una muerte precoz^{227,229,230}. Ante esto, parece lógico pensar, que, si el paciente en el momento del diagnóstico ya presenta un déficit protéico, la maquinaria catabólica del tumor va muy avanzada y que el deterioro progresivo del paciente vaya a producirse a corto plazo.

VI.- CONCLUSIONES

1. El 70% de los enfermos de cáncer de páncreas de este estudio fueron portadores del alelo 6- del polimorfismo ins1494del 6pb de *Timidilato Sintasa (TS)*.
2. Los genotipos TT y AA de los polimorfismos C1772T y G1790A del *Factor Inducible por Hipoxia-1 α (HIF-1 α)* fueron significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes
3. El genotipo 2R/2R del polimorfismo número variable de repeticiones sucesivas (VNTR) de *TS* se asoció con la aparición de metástasis ganglionares. La frecuencia relativa de homocigotos 2R/2R fue más elevada en los pacientes varones que en las mujeres.
4. El genotipo C del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) de *TS* se relacionó con niveles más altos de albúmina, mayor tamaño tumoral y mayor número de ganglios metastásicos.
5. Los polimorfismos de *TS* y *HIF-1 α* no mostraron ningún efecto sobre la supervivencia global ni libre de enfermedad en este estudio.
6. El dolor abdominal y de espalda, la palpación de una masa abdominal, niveles de hemoglobina menores de 12 g/dl y de albúmina inferiores a 2,8 g/dl, la infiltración perineural, el estadio N1, los estadios II, III, y IV y la presencia de tumor residual fueron factores de mal pronóstico.

VII.- RESUMEN

Introducción:

El cáncer de páncreas presenta la peor tasa de supervivencia de todas las neoplasias. Las causas principales de este mal pronóstico son el diagnóstico tardío, debido a su localización anatómica y la falta de especificidad de los síntomas que provoca, y la diseminación precoz a ganglios linfáticos regionales, al hígado y a estructuras vasculares próximas. Se ha postulado que el cáncer de páncreas podría estar relacionado con el metabolismo de los folatos y la angiogénesis; el gen de la *Timidilato Sintasa (TS)* controla el metabolismo de los folatos y la síntesis de ADN; el gen del *Factor Inducible por Hipoxia (HIF-1 α)* regula la respuesta celular a la hipoxia.

Objetivos:

Los objetivos de este trabajo son analizar las distribuciones genotípicas de los polimorfismos de *TS* y *HIF-1 α* en pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas y compararlas con las de un grupo de voluntarios sanos representando a la población general, estudiar la asociación entre polimorfismos y variables clínico-patológicas en los pacientes con cáncer de páncreas, y determinar la relación de los polimorfismos con la supervivencia.

Material y métodos:

Realizamos un estudio retrospectivo de las variables clínicas de 59 pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de páncreas en los Hospitales Universitarios La Princesa y Ramón y Cajal (Madrid) en el período comprendido entre 1999 y 2003. A su vez obtenemos muestras de ADN de las piezas histológicas fijadas en formol e incluidas en parafina de los pacientes con cáncer de páncreas y de muestras de sangre periférica de 152 voluntarios sanos e investigamos los polimorfismos de los genes *TS* y *HIF-1 α* .

Resultados:

De los 59 pacientes, 32 eran varones y 27 mujeres, con una edad media de 63,8 años. Todos los pacientes fueron operados, realizándose cirugía paliativa en el 32% y resección tumoral en el 68%, incluyendo duodenopancreatectomías cefálicas en el 51% y pancreatectomías distales en el 17%. La mediana de supervivencia global fue de 14 meses (intervalo 1-110).

No se observó una distribución diferente de los polimorfismos de *TS* entre pacientes y voluntarios sanos. En el polimorfismo VNTR, se apreció una mayor incidencia del genotipo 2R/2R entre los pacientes de sexo masculino, que no aparecía entre los voluntarios sanos varones ($p=0,029$). Aparecía una mayor incidencia de metástasis ganglionares en pacientes con genotipo 2R/2R ($p=0,013$). En el polimorfismo SNP, los pacientes con el alelo C tienden a presentar tumores de mayor tamaño ($p=0,071$) y mayor incidencia de metástasis ganglionares ($p=0,09$). En el polimorfismo C1772T de *HIF-1 α* aparece una mayor incidencia del genotipo

homocigoto T/T entre pacientes que entre voluntarios sanos ($p=0,000$). Para el polimorfismo C1790A se observó una mayor incidencia del genotipo A/A entre los pacientes ($p=0,021$).

Observamos que la presencia de dolor abdominal ($p=0,045$) y dolor de espalda ($p=0,004$) al diagnóstico se asocian con menor supervivencia. La palpación de una masa abdominal durante la exploración física también se asocia a menor supervivencia ($p=0,019$). Los pacientes que refieren caquexia no presentan menor supervivencia, pero tienden a diagnosticarse en estadios más avanzados ($p=0,08$). Los niveles de hemoglobina inferiores a 12 g/dl se asocian con menor supervivencia ($p=0,0006$), así como los niveles de albúmina sérica por debajo de 2,8 g/dl ($p=0,021$). Las características histopatológicas asociadas a supervivencia son la infiltración perineural ($p=0,049$), la afectación ganglionar ($p=0,031$) y el estadio N1 ($p=0,004$). También se asocian a mayor supervivencia los estadios T1-T2 frente a los T3-T4 ($p=0,012$). Asimismo, existe una diferencia estadísticamente significativa entre el estadio I y el resto de estadios de la clasificación TNM ($p=0,001$). La radicalidad quirúrgica R0 también se asocia a mejor supervivencia ($p=0,008$) y, a su vez, el tamaño tumoral se asocia a la radicalidad quirúrgica ($p=0,022$).

Conclusión:

El 70% de los enfermos de cáncer de páncreas de este estudio fueron portadores del alelo 6- del polimorfismo ins1494del 6pb de *Timidilato Sintasa (TS)*.

Los genotipos TT y AA de los polimorfismos C1772T y G1790A del *Factor Inducible por Hipoxia-1 α (HIF-1 α)* fueron significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes

El genotipo 2R/2R del polimorfismo número variable de repeticiones sucesivas (VNTR) de *TS* se asoció con la aparición de metástasis ganglionares. La frecuencia relativa de homocigotos 2R/2R fue más elevada en los pacientes varones que en las mujeres.

El genotipo C del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) de *TS* se relacionó con niveles más altos de albúmina, mayor tamaño tumoral y mayor número de ganglios metastásicos.

Los polimorfismos de *TS* y *HIF-1 α* no mostraron ningún efecto sobre la supervivencia global ni libre de enfermedad en este estudio.

El dolor abdominal y de espalda, la palpación de una masa abdominal, niveles de hemoglobina menores de 12 g/dl y albúmina inferiores a 2,8 g/dl, la infiltración perineural, el estadio N1, los estadios II, III, y IV y la presencia de tumor residual fueron factores de mal pronóstico.

VIII.- BIBLIOGRAFÍA

1. Gawron AJ, Gapstur SM, Fought AJ, et al. Sociodemographic and tumour characteristics associated with pancreatic cancer surgery in the United States. *J Surg Oncol* 2008;97:578-82.
2. Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003;237:74-85.
3. García Borobia FJ, Jorba Martín R, Fabregat Prous J. Adenocarcinoma de pancreas y del área periampular. En: *Cirugía AEC. Manual de la Asociación Española de Cirujanos*. Madrid: Panamericana, 2005:573-84.
4. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
5. Friess H, Ko CK, Kleeff J, et al. Pancreaticoduodenectomy, distal pancreatectomy, segmental pancreatectomy, total pancreatectomy and transduodenal resection of the papilla of Vater. En: Blumgart LH. *Surgery of the liver, biliary tract and pancreas*. Philadelphia: Saunders, 2007:877-903.
6. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996*. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2000.
7. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Validation of the 6th edition AJCC pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* 2007;110:738-44.
8. López-Abente G. *La situación del Cáncer en España*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2005.
9. McWilliams RR, Rabe KG, Olswold C, et al. Risk of malignancy in first-degree relatives of patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 2005;104:388-94.
10. Ferec C, Ragueneas O, Salomon R, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis. *J Med Genet* 1999;36:228-32.
11. Tautermann G, Ruebsamen H, Beck M, et al. R116C mutation of cationic trypsinogenin a Turkish family with recurrent pancreatitis illustrates genetic microheterogeneity of hereditary pancreatitis. *Digestion* 2001;34:226-32.
12. Dagan E. Predominant Ashkenazi BRCA 1/2 mutations in families with pancreatic cancer. *Genet test* 2008;12:267-71.

13. Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1358-65.
14. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119 :1447-53.
15. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology* 2000;119:1087-95.
16. Salek C, Benesova L, Zavoral M, et al. Evaluation of clinical relevance of examining K-ras, p16 and p53 mutations along with allelic losses at 9p and 18q in EUS-guided fine needle aspiration samples of patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2007;13:3714-20.
17. Geoffroy-Perez B, Janin N, Ossian K, et al. Cancer risk in heterozygotes for ataxia-telangiectasia. *Int J Cancer* 2001;93:288-93.
18. Seket B, Saurin JC, Scoacec JY, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma in a patient with familial adenomatous polyposis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;27:818-20.
19. Lynch HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). An updated review. *Cancer* 1996;78:1149-67.
20. Gumbs AA. Obesity, pancreatitis and pancreatic cancer. *Obes Surg* 2008;18;1183-7.
21. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92:2076-83.
22. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, et al. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000;283:2552-8.
23. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, et al. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1293-300.
24. Permert J, Larsson J, Westermarck GT, et al. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N Engl J Med* 1994;330:313-8.
25. Pannala R, Leimess JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008;134:981-7.
26. Duell EJ, Holly EA, Bracci PM, et al. A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:297-306.
27. Mc Williams RR, Bamlet WR, Cunningham JM, et al. Polymorphisms in DNA repair genes, smoking and pancreatic adenocarcinoma risk. *Cancer Res* 2008;68:4928-35.

28. Risch HA. Etiology of pancreatic cancer, with a hypothesis concerning the role of N-nitroso compounds and excess gastric acidity. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:948-60.
29. Michaud DS, Skinner HG, Wu K, et al. Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:518-24.
30. Coughlin SS, Calle EE, Patel AV, et al. Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 2000;11:915-23.
31. Burney PG, Comstock GW, Morris JS. Serologic precursors of cancer: Serum micronutrients and the subsequent risk of pancreatic cancer. *Am J Clin Nutr* 1989;49:895-900.
32. Larsson SC, Hakansson N, Naslund I, et al. Fruit and vegetable consumption in relation to pancreatic cancer risk: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Rev* 2006;15:301-5.
33. Z'graggen K, Warshaw AL, Werner J, et al. Promoting effect of a high-fat/high-protein diet in DMBA-induced ductal pancreatic cancer in rats. *Ann Surg* 2001;233:688-95.
34. Schneider MB, Matsuzaki H, Haorah J, et al. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. *Gastroenterology* 2001;120:1263-70.
35. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. Risk factor for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2696-707.
36. Schernhammer ES, Kang JH, Chan AT, et al. A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:22-8.
37. Offerhaus GJ, Tersmette AC, Tersmette KW, et al. Gastric, pancreatic, and colorectal carcinogenesis following remote peptic ulcer surgery. Review of the literature with the emphasis on risk assessment and underlying mechanism. *Mod Pathol* 1988;1:352-6.
38. Chow WH, Johansen C, Gridley G, et al. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. *Br J Cancer* 1999;79:640-4.
39. Savage K, Waller HA, Stubbs M, et al. Targeting of cholecystokinin B/gastrin receptor in colonic, pancreatic and hepatocellular carcinoma cell lines. *Int J Oncol* 2006;29:1429-35.
40. Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, et al. Helicobacter pylori seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:937-41.
41. Ji J, Hemminki K. Socioeconomic and occupational risk factors for pancreatic cancer: a cohort study in Sweden. *J Occup Environ Med* 2006;48:283-8.

42. Hruban RH, Iacobuzio-Donahue C, Wilentz RE, et al. Molecular pathology of pancreatic cancer. *Cancer J* 2001;7:251-8.
43. Jimenez RE, Warshaw AL, Z'Graggen K, et al. Sequential accumulation of K-ras mutations and p53 overexpression in the progression of pancreatic mucinous cystic neoplasms to malignancy. *Ann Surg* 1999;230:501-9.
44. Friess H, Berberat P, Schilling M, et al. Pancreatic cancer: the potential clinical relevance of alterations in growth factors and their receptors. *J Mol Med* 1996;74:35-42.
45. Moskaluk CA, Hruban RH, Kern SE. p16 and K-ras gene mutations in the intraductal precursors of human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1997;57:2140-3.
46. Schutte M, Hruban RH, Geradts J, et al. Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1997;57:3126-30.
47. Yamasawa K, Nio Y, Dong M, et al. Clinicopathological significance of abnormalities in Gadd45 expression and its relationship to p53 in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:2563-9.
48. Bardeesy N, DePinho RA. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat Rev Cancer* 2002;2:897-909.
49. Hahn WC. Role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2034-43.
50. Torrisani J, Bournet B, Cordelier P, Buscail L. New molecular targets in pancreatic cancer. *Cancer Bull* 2008;95:503-12.
51. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res* 2002;62:3789-93.
52. Ghimentu C, Tannergard P, Wahlberg S, et al. Microsatellite instability and mismatch repair gene inactivation in sporadic pancreatic and colon tumours. *Br J Cancer* 1999;80:11-6.
53. Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. En: *Tumors of the pancreas*, Solcia E, Capella C, Kloppel G (Eds), Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1997. p.145.
54. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol* 2008;3:157-88.

55. Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumor-like lesions of the exocrine pancreas. En: Tumors of the pancreas, Solcia, E, Capella, C, Kloppel, G, (Eds), Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1997. p.211.
56. Kloppel G, Lingenthal G, von Bulow M, et al. Histological and fine structural features of pancreatic ductal adenocarcinomas in relation to growth and prognosis: studies in xenografted tumours and clinico-histopathological correlation in a series of 75 cases. *Histopathology* 1985;9:841-56.
57. Naito Y, Suda K, Nobukawa B, et al. Histopathological study of invasive ductal carcinoma (IDC) of the pancreas without associated cancerous occlusion of the main pancreatic duct. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:556-61.
58. Holen KD, Klimstra DS, Hummer A, et al. Clinical characteristics and outcomes from an institutional series of acinar cell carcinoma of the pancreas and related tumors. *J Clin Oncol* 2002;20:4673-8.
59. Rivera JA, Fernandez-del Castillo C, Pins M, et al. Pancreatic mucinous ductal ectasia and intraductal papillary neoplasms. A single malignant clinicopathologic entity. *Ann Surg* 1997;225:637-44.
60. Hruban RH, Petersen GM, Goggins M, et al. Familial Pancreatic Cancer. *Ann Oncol* 1999;10:69-73.
61. Kalsner MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 1985;56:397-402.
62. Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: Presenting symptoms, signs and diagnosis related to stage and tumor site. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:317-25.
63. Scholmerich J. Diagnosis of pancreatic cancer. En: *Standards in Pancreatic Surgery*. Beger HG, Buchler M, Malfertheiner P (Eds), Springer-Verlag, Berlin 1993. p.578.
64. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, et al. A new strategy for the application of CA 19-9 in the differentiation of pancreatobiliary cancer: Analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1941-6.
65. Heinemann V, Schermuly MM, Stieber P, et al. CA19-9: A predictor of response in pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin. *Anticancer Res* 1999;19:2433-5.
66. Rotondo F, Vidal S, Bell D, et al. Immunohistochemical localization of amylin in human pancreas, thyroid, pituitary and their tumours. *Acta Histochem* 2003;105:303-7.

67. Taylor B. Carcinoma of the head of the pancreas versus chronic pancreatitis: diagnostic dilemma with significant consequences. *World J Surg* 2003;27:1249-57.
68. Freelove R, Walling AD. Pancreatic cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2006;73:485-92.
69. Lall CG, Howard TJ, Skandarajah A, et al. New concepts in staging and treatment of locally advanced pancreatic head cancer. *AJR* 2007;189:1044-50.
70. Brennan CC, Zamboni GA, Raptopoulos VD, et al. Comprehensive preoperative assessment of pancreatic adenocarcinoma with 64-section volumetric CT. *Radiographics* 2007;27:1653-66.
71. Ayuso C, Sanchez M, Ayuso JR, et al. Diagnóstico y estadificación del cancer de páncreas. *Radiología* 2006;48:273-82.
72. Taoka H, Hauptmann E, Traverso LW, et al. How accurate is helical computed tomography for clinical staging of pancreatic cancer? *Am J Surg* 1999;177:428-32.
73. Kurtz RC, Getradjman G. Direct cholangiography. En: Blumgart LH. *Surgery of the liver, biliary tract and pancreas*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:333-4.
74. Wiersema MJ, Norton ID, Clain JE. Role of EUS in the evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2000;52:578-82.
75. Dujardin M, Vandembroucke F, Boulet C, et al. Indications for body MRI Part I. Upper abdomen and renal imaging. *Eur J Radiol* 2008;65:214-21.
76. Schima W, Ba-ssalamah A, Goetzinger P, et al. State of the art magnetic resonance imaging of pancreatic cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2007;18:421-9.
77. Lopez Hanninen E, Amthauer H, Hosten N, et al. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology* 2002;224:34-41.
78. Johnson DE, Pendurthi TK, Balshem AM, et al. Implications of fine-needle aspiration in patients with resectable pancreatic cancer. *Am Surg* 1997;63:675-9.
79. Raut CP, Grau AM, Staerkel GA, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2003;7:118-26.
80. Taylor AM, Roberts SA, Manson JM. Experience with laparoscopic ultrasonography for defining tumor respectability in carcinoma of the pancreatic head and periampullary region. *Br J Surg* 2001;88:1077-83.

81. Callery MP, Strasberg SM, Doherty GM, et al. Staging laparoscopy with laparoscopic ultrasonography: optimizing resectability in hepatobiliary and pancreatic malignancy. *J Am Coll Surg* 1997;185:33-9.
82. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999;117:1464-84.
83. Exocrine pancreas. En: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 157-164.
84. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1998;85:611-17.
85. Srivastava S, Sikora SS, Kumar A, et al. Outcome following pancreaticoduodenectomy in patients undergoing preoperative biliary drainage. *Dig Surg* 2001;18:381-7.
86. Choi YM, Cho EH, Lee KY, et al. Effect of preoperative biliary drainage on surgical results after pancreaticoduodenectomy in patients with distal common bile duct cancer: focused on the rate of decrease in serum bilirubin. *World J Gastroenterol* 2008;14:1102-7.
87. Strasberg SM, Drebin JA, Soper NJ. Evolution and current status of the Whipple procedure: An update for gastroenterologists. *Gastroenterology* 1997;113:983-94.
88. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003;349:2117-27.
89. Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM Jr. Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISPGF classification scheme. *World J Surg* 2008;32:419-28.
90. Yeh TS, Jan YY, Jeng LB, et al. Pancreaticojejunal anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy--multivariate analysis of perioperative risk factors. *J Surg Res* 1997;67:119-25.
91. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000;232:419-29.
92. Warshaw AL, Torchiana DL. Delayed gastric emptying after pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:1-4.
93. Karpoff HM, Klimstra DS, Brennan MF, et al. Results of total pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 2001;136:44-7.

94. Kimura W. Strategies for the treatment of invasive ductal carcinoma of the pancreas and how to achieve zero mortality for pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:270-7.
95. Stojadinovic A, Brooks A, Hoos A, et al. An evidence-based approach to the surgical management of resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;196:954-64.
96. Samra JS, Gananadha S, Hugo TJ. Surgical management of carcinoma of the head of the pancreas: extended lymphadenectomy or modified en bloc resection. *ANZ J Surg* 2008;78:228-36.
97. del Castillo CF, Warshaw L. Peritoneal metastases in pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1993;40:430-2.
98. Johnson CD, Schwall G, Flechtenmacher J, et al. Resection for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *Br J Surg* 1993;80:1177-9.
99. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 1995;221:721-31.
100. Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein JC, et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am Surg* 1999;65:618-23.
101. Kaiser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903.
102. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776-82.
103. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Eng J Med* 2004;350:1200-10.
104. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267-77.
105. Garofalo MC, Abrams RA, Regine WF. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: no "definite" standard. *Oncology* 2007;21:726-30.
106. Benson AB, 3rd. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: one small step forward. *JAMA* 2007;297:311-3.

107. Regine WF, Winter KW, Abrams RA, et al. RTOG 9704 a phase II study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs gemcitabine for resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:No 18S. Abstract 4007.
108. Quiros RM, Brown KM, Hoffman JP. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. *Cancer Invest* 2007;25:267-73.
109. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, et al. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003;7:766-72.
110. Brunner TB, Grabenbauer GG, Meyer T, et al. Primary resection versus neoadjuvant chemoradiation followed by resection for locally resectable or potentially resectable pancreatic carcinoma without distant metastasis. A multi-centre prospectively randomised phase II-study of the Interdisciplinary Working Group Gastrointestinal Tumours (AIO,ARO and CAO). *BMC Cancer* 2007;7:41.
111. Palmer DH, Stocken DD, Hwitt H, et al. A randomised phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2088-96.
112. Kim R, Saif MW. Is there an optimal neoadjuvant therapy for locally advanced pancreatic cancer? *JOP* 2007;8:279-88.
113. Mehta VK, Poen JC, Ford JM, et al. Protracted venous infusion 5-fluorouracil with concomitant radiotherapy compared with bolus 5-fluorouracil for unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:155-9.
114. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1293-302.
115. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal Benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007;25:267-73.
116. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing initial chemoradiotherapy (intermittent cisplatin and infusional 5-FU) followed by gemcitabine vs gemcitabine alone in patients with locally advanced nonmetastatic pancreatic cancer: A FFCD-SFRO study. *J Clin Oncol* 2006;24: No 18S. Abstract 4008.
117. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *European Cancer Conference (ECCO 13)*,

- presentation/abstract PS11, Paris, France, November 2, 2005. *European Journal of Cancer Supplements* 2005;3:4.
118. Heinemann V, Qietzsch S, Gieseler F, et al. Randomised phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3946-52.
 119. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the national Cancer Institute of Canada Clinical trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-6.
 120. Riess H, Pelzer U, Stieler J, et al. A randomised second line trial in patients with gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer – CONKO 003. *J Clin Oncol* 2007; 25:n° 18S:Abstract 4517.
 121. Taylor OM, Benson EA, McMahon MJ. Clinical trial of tamoxifen in patients with irresectable pancreatic carcinoma. The Yorkshire Gastrointestinal Tumour Group. *Br J Surg* 1993;80:384-6.
 122. Moss A, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
 123. Sunpaweravong S, Ovarltarnporn B, Khaw-Ean U, et al. Endoscopic stenting versus surgical bypass in advanced malignant distal bile duct obstruction: cost-effectiveness analysis. *Asian J Surg* 2005;26:2-5.
 124. Prat F, Chapat O, Ducot B, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc* 1998;47:1-7.
 125. Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma in the 1990s. *J Am Coll Surg* 1999;188:658-66.
 126. House MG, Choti MA. Palliative therapy for pancreatic/biliary cancer. *Surg Clin North Am* 2005;85:359-71.
 127. Espat NJ, Brennan MF, Conlon KC. Patients with laparoscopically staged unresectable pancreatic adenocarcinoma do not require subsequent surgical biliary or gastric bypass. *J Am Coll Surg* 1999;188:649-55.
 128. Yim HB, Jacobson BC, Saltzman JR, et al. Clinical outcome of the use of enteral stents for palliation of patients with malignant upper GI obstruction. *Gastrointest Endosc* 2001;53:329-32.
 129. Barkin JS, Goldberg RI, Sfakianakis GN, et al. Pancreatic carcinoma is associated with delayed gastric emptying. *Dig Dis Sci* 1986; 31:265-7.

130. de Leon-Casasola OA. Critical evaluation of chemical neurolysis of the sympathetic axis for cancer pain. *Cancer Control* 2000;7:142-8.
131. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumour Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:751-5.
132. Boyd AD, Riba M. Depression and pancreatic cancer. *J Natl Compr Netw* 2007;5:113-6.
133. Passik SD, Breitbart WS. Depression in patients with pancreatic carcinoma: Diagnostic and treatment issues. *Cancer* 1996;78:615-26.
134. Fazal S, Saif MW. Supportive and palliative care of pancreatic cancer. *JOP* 2007;8:240-53.
135. Rahman L, Voeller D, Rahman M, et al. Thymidilate synthase as an oncogene: a novel role for an essential DNA synthesis enzyme. *Cancer cell* 2004;5:341-51.
136. Johnston PG, lenz HJ, Leichman CG, et al. Thymidylate synthase gene and protein expression correlate and associated with response to 5-fluorouracil in human colorectal and gastric tumors. *Cancer Res* 1995;55:1407-12.
137. Mizutani Y, Wada H, Yoshida O, et al. Significance of thymidylate synthase activity in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003;9:14-60.
138. Nomura T Nakagawa M, Fujita Y, et al. Clinical significance of thymidylate synthase expression in bladder cancer. *Int J Urol* 2002;9:368-76.
139. Pestalozzi BC, Peterson HF, Gelber RD, et al. Prognostic importance of thymidylate synthase expression in early breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1923-31.
140. Shintani Y, Ohtam, Hirabayashi H, et al. New prognostic indicator for non-small-cell lung cancer, quantitation of thymidylate synthase by real-time reverse transcription polymerase chain reaction. *Int J Cancer* 2003;104:790-5.
141. Wu CL, Classon M, Dyson N, et al. Expression of dominant-negative mutant DP-1 blocks cell cycle progression in G1. *Moll Cell Biol* 1996;16:3698-706.
142. Xu G, Livingstone DM, Krek W. Multiple members of the E2F transcription factor family and the products of oncogenes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;92:1357-61.
143. DeGregori J, Kowalik T, Nevins JR. Cellular targets for activation by the E2F1 transcription factor include DNA synthesis- and G1/S-regulatory genes. *Moll Cell Biol* 1995;15:4215-24.

144. Iwamoto M, Banerjee D, Menon LG, et al. Overexpression of E2F-1 in lung and liver metastases of human colon cancer is associated with gene amplification. *Cancer Biol Ther* 2004;3:400-1.
145. Bertino JR, Banarjee D. Thymidilate synthase as an oncogene? *Cancer cell* 2004;5:301-2.
146. Hu YC, Komorowski RA, Graewin S, et al. Thymidylate synthase expression predicts the response to 5-fluorouracil-based adjuvant therapy in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:4983-91.
147. Horie N, Aiba H, Oguro K, et al. Functional analysis and DNA polymorphism of the tandemly repeated sequences in the 5'-terminal regulatory region of the human gene for thymidylate synthesis. *Cell Struct Funct* 1995;20:191-7.
148. Sharp L, Little J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia. A Huge review. *Am J Epidemiol* 2004;159:423-43.
149. Pullarkat ST, Stoehlmacher J, Ghaderi V, et al. Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 2001;1:65-70.
150. Chen J, Hunter DJ, Stamper MJ, et al. Polymorphism in the thymidylate synthase promoter enhancer region modifies the risk and survival of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:958-62.
151. Mandola MV, Stoehlmacher J, Muller-Weeks S, et al. A novel single nucleotide polymorphism within the 5'tandem repeat polymorphism of the thymidylate synthase gene abolishes USF-1 binding and alters transcriptional activity. *Cancer Res* 2003;63:2898-904.
152. Kawakami K, Watanabe G. Identification and functional analysis of single nucleotide polymorphism in the tandem repeat sequence of thymidylate synthase gene. *Cancer Res* 2003;63:6004-7.
153. Wang L, Miao X, Lu X, et al. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase and risk of pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:743-51.
154. Ferrara N, Alitalo K. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. *Nat Med* 1999;5:1359-64.
155. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003;9:653-60.
156. O'Reilly MS. The preclinical evaluation of angiogenesis inhibitors. *Invest New Drugs* 1997;15:5-13.

157. Jussila L, Alitalo K. Vascular growth factors and lymphangiogenesis. *Physiol Rev* 2002;82:673-700.
158. Benjamin LE, Hemo I, Keshet E. A plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF. *Development* 1998;125:1591-8.
159. Balasubramanian SP, Brown NJ, Reed MWR. Role of genetic polymorphisms in tumour angiogenesis. *Br J Cancer* 2002;87:1057-65.
160. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002;29:15-8.
161. Kitada T, Seki S, Sakaguchi H, et al. Clinicopathological significance of hypoxia-inducible factor-1- α expression in human pancreatic carcinoma. *Histopathology* 2003;43:550-5.
162. Dang CV, Semenza GL. Oncogenic alterations of metabolism. *Trends Biochem Sci* 1999;24:68-72.
163. Kawai Y, Sakano S, Korenaga Y, et al. Associations of single nucleotide polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene with the characteristics and prognosis of renal cell carcinomas. *European Urology* 2007;52:1147-55.
164. Büchler P, Reber HA, Büchler M, et al. Hypoxia-inducible factor 1 regulates vascular endothelial growth factor expression in human pancreatic cancer. *Pancreas* 2003;26:56-64.
165. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol* 1996;16:4604-13.
166. Zagzag D, Zhong H, Scalzitti JM, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α in brain tumours. Association with angiogenesis, invasion and progression. *Cancer* 2000;88:2606-18.
167. Akakura N, Kobayashi M, Horiuchi I, et al. Constitutive expression of hypoxia-inducible factor 1 α renders pancreatic cancer cells resistant to apoptosis induced by hypoxia and nutrient deprivation. *Cancer Res* 2001;61:6548-54.
168. Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α in common human cancers and their metastases. *Cancer Res* 1999;59:5830-5.
169. Couvelard A, O'Toole D, Leek R, et al. Expression of hypoxia-inducible factors is correlated with the presence of a fibrotic focus and angiogenesis in pancreatic ductal adenocarcinomas. *Histopathology* 2005;46:668-76.

170. Chen J, Zhao S, Nakada K, et al. Dominant-negative hypoxia-inducible factor 1- α reduces tumorigenicity of pancreatic cancer cells through the suppression of glucose metabolism. *Am J Pathol* 2003;162:1283-91.
171. Masson N, William C, Maxwell PH, et al. Independent function of two destruction domains in hypoxia-inducible factor α chains activated by prolyl hydroxylation. *EMBO J* 2001;20:5197-206.
172. Hansson LO, Friedler A, Freund S, et al. Two sequence motifs of HIF-1 α bind to the DNA binding site of p53. *Proc Natl Acad sci* 2002;99:10305-9.
173. Fransen K, Fenech M, Fredrikson M, et al. Association between ulcerative growth and hypoxia inducible factor-1 α polymorphisms in colorectal cancer patients. *Molecular Carcinogenesis* 2006;45:833-40.
174. Clifford SC, Astuti D, Hooper L, et al. The pVHL-associated SCF ubiquitin ligase complex: molecular genetic analysis of elongin B and C, Rbx and Hif-1 α in renal cell carcinoma. *Oncogene* 2001;20:5067-74.
175. Tanimoto K, Yoshiga K, Eguchi H, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α polymorphisms associated with enhanced transactivation capacity, implying clinical significance. *Carcinogenesis* 2003;24:1779-83.
176. Fu XS, Choi E, Bubley GJ, et al. Identification of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) polymorphism as a mutation in prostate cancer that prevents normoxia-induced degradation. *Prostate* 2005;63:215-21.
177. Kuwai T, Kitadai Y, Tanaka S, et al. Single nucleotide polymorphism in the hypoxia-inducible factor-1 α gene in colorectal carcinoma. *Oncology reports* 2004;12:1033-7.
178. Ulrich CM, Curtin K, Potter JD, et al. Polymorphisms in the reduced folate carrier, thymidylate synthase or methionine synthase and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2509-16.
179. Llorca J, Prieto-Salceda D, Combarros O, et al. Riesgos competitivos de muerte y equilibrio de Hardy-Weinberg en estudios de casos y controles sobre asociación entre genes y enfermedades. *Gac Sanit* 2005;19:321-4.
180. Xu J, Turner A, Little J, et al. Positive results in association studies are associated with departure from Hardy-Weinberg equilibrium: hint for genotyping error? *Hum Genet* 2002;111:573-4.
181. Ryckman KK, Jiang L, Li C, et al. A prevalence-based association test for case-control studies. *Genet Epidemiol* 2008;32:600-5.

182. Fernandez-Contreras ME, Sanchez-Prudencio S, Sanchez-Hernández JJ, et al. Thymidylate synthase expression pattern, expression level and single nucleotide polymorphism are predictors for disease-free survival in patients of colorectal cancer treated with 5-fluorouracil. *Int J Oncol* 2006;28:1303-10.
183. Marcuello E, Altes A, Del Rio E, et al. Single nucleotide polymorphism in the 5'tandem repeat sequences of the thymidylate synthase gene predicts for response to fluorouracil-based chemotherapy in advanced colorectal cancer patients. *Int J cancer* 2004;112:73-7.
184. Skibola CF, Smith MT, Hubbard A, et al. Polymorphisms in the thymidylate synthase and serine hydroxymethyltransferase genes and risk of adult acute lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;99:3786-91.
185. Hishida A, Matsuo H, Hamajima N, et al. Associations between polymorphisms in the thymidylate synthase and serine hydroxymethyltransferase genes and susceptibility to malignant lymphoma. *Haematologica* 2003;88:159-66.
186. Tsuji T, Hidaka S, Sawai T, et al. Polymorphism in the thymidylate synthase promoter enhancer region is not an efficacious marker for tumour sensitivity to 5-fluorouracil-based oral adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:3700-4.
187. Lee J, Jeong CK, Hong SP. Clinical significance of thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in Korean patients with gastric cancer. *Korean J Gastroenterol* 2005;46:32-8.
188. Villafranca E, Okruzhvov Y, Dominguez MA, et al. Polymorphism of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1779-86.
189. Kawakami K, Omura K, Kanehira E, et al. Polymorphic tandem repeats in the thymidylate synthase gene associated with its protein expression in human gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 1999;19:3249-52.
190. Dong ZM, Cui YJ, Kuang G, et al. Polymorphisms of thymidylate synthase gene and correlation of its protein expression to lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma. *Ai Zheng* 2005;24:1225-9.
191. Prall F, Ostwald C, Schiffmann L, et al. Do thymidylate synthase gene promoter polymorphism and the C/G single nucleotide polymorphism predict effectiveness of adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy in stage II colonic adenocarcinoma? *Oncol Rep* 2007;18:203-9.

192. Takehara A, Kawakami K, Ohta N, et al. Prognostic significance of the polymorphisms in thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene in lung cancer. *Anticancer Res* 2005;25:4455-61.
193. Dotor E, Cuatrecasas M, Martinez-Iniesta M. Tumor thymidylate synthase 1494del6 genotype as a prognostic factor in colorectal cancer receiving fluorouracil-based adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:1603-11.
194. Fu XY, Choi E, Bublej GJ, et al. Identification of Hypoxia-Inducible Factor-1 α (HIF-1 α) polymorphism as a mutation in prostate cancer that prevents normoxia-induced degradation. *The Prostate* 2005;63:215-21.
195. Konac E, Onen HI, Metindir J, et al. An investigation of relationships between hypoxia-inducible factor-1- α gene polymorphisms and ovarian, cervical and endometrial cancers. *Cancer Detect Prev* 2007;31:102-9.
196. Li H, Bublej GJ, Balk SP, et al. Hypoxia-Inducible Factor 1 α (HIF-1 α) gene polymorphisms, circulating insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-3 levels and prostate cancer. *Prostate* 2007;67:1354-61.
197. Schneider BP, Radovich M, Sledge GW, et al. Association of polymorphisms of angiogenesis with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:157-63.
198. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma. V.I. 2008.
199. Nürnberg D, Ignee A, Dietrich CF. Ultrasound in gastroenterology. Biliopancreatic system. *Med Klin (Munich)* 2007;102:112-26.
200. Martinez-Noguera A, D'Onofrio M. Ultrasonography of the pancreas.1.Conventional imaging. *Abdom Imaging* 2007;32:136-49.
201. Schima W, Ba-Ssalamah A, Kolblinger C, et al. Pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol* 2007;17:638-49.
202. Kelsen DP, Portenoy R, Thaler H, et al. Pain as a predictor of outcome in patients with operable pancreatic carcinoma. *Surgery* 1997;122:53-9.
203. Ridder GJ, Klempnauer J. Back pain in patients with ductal pancreatic cancer. Its impact on resectability and prognosis after resection. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:1216-20.
204. DiMagna EP. Pancreatic cancer: clinical presentation, pitfalls and early clues. *Ann Oncol* 1999;10(Suppl 4):140-2.

205. House MG, Gönen M, Jarnagin WR, et al. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1549-55.
206. Schward RE, Smith DD. Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1189-200.
207. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery* 2007;141:610-8.
208. Berger AC, Watson JC, Ross EA, et al. The metastatic /examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2004;70:235-40.
209. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: A large, population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;15:165-74.
210. Merkel S, Mannsmann U, Meyer T, et al. Confusion by frequent changes in staging of exocrine pancreatic carcinoma. *Pancreas* 2004;29:171-8.
211. Garcea G, Dennison AR, Ong SL, et al. Tumour characteristics predictive of survival following resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:892-7.
212. Howard TJ, Krug JE, Yu J, et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1338-45.
213. Ridelski K, Meyer F, Schmidt U, et al. Results of surgical treatment in ampullary and pancreatic carcinoma and its prognostic parameters after R0-resection. *Zentralbl Chir* 2005;130:353-61.
214. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, et al. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004;91:586-94.
215. Morganti AG, Forni F, Macchia G, et al. Chemoradiation of unresectable pancreatic carcinoma: Impact of pre-treatment haemoglobin levels on patterns of failure. *Strahlenther Onkol* 2003;179:87-92.
216. Reichel O, Panzer M, Wimmer C, et al. Prognostic implications of haemoglobin levels before and after surgery as well as before and after chemotherapy for head and neck tumours. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260:248-53.

217. Schäfer U, Micke O, Müller SB, et al. Hemoglobin as an independent prognostic factor in the radiotherapy of head and neck tumors. *Strahlenther Onkol* 2003;179:527-34.
218. Valencia Julve J, Alonso Orduña V, Esco Baron R, et al. Influence of hemoglobin levels on survival after radical treatment of esophageal carcinoma with radiotherapy. *Clin Trans Oncol* 2006;8:22-30.
219. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. Important of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999;86:1528-36.
220. Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, et al. Preoperative radiotherapy for muscle- invasive bladder carcinoma. Long term follow-up and prognotic factors for 338 patients. *Cancer* 1994;74:2819-27.
221. Kong AC, Mehta V, Le QT, et al. Pancreatic tumor show high levels of hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:919-22.
222. Molls M, Stadler P, Becker A, et al. Revelance of oxygen in radiation oncology. *Strahlenthera Onkol* 1998;174:13-6.
223. Dunst J, Pigorsch S, Hansen G, et al. Low hemoglobin is associated with increased serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cancer patients. Does anemia stimulate angiogenesis? *Strahlenther Onkol* 1999;175:93-6.
224. Brizel DM, Scully SP, Harrelson JM, et al. Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma. *Cancer Res* 1996;56:941-3.
225. Sweeney PJ, Nicolae D, Igncion L, et al Effects of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: Final report of a randomized, open-labelled, phase II trial. *Br J Cancer* 1998;77:1996-2002.
226. Gibbs J, Cull W, Henderson W, et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999;134:36-42.
227. Sirott MN, Bajorin DF, Wong GY, et al. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma. A multivariate analysis. *Cancer* 1993;72;3091-8.
228. McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, et al. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2001;39:210-3.
229. Siddiqui A, Heinzerling J, Livingston EH, et al. Predictors of early mortality in veteran patients with pancreatic cancer. *Am J Surg* 2007;194:362-6.

230. Schmid I, Schmitt M, Streiter M, et al. Effects of soluble TNF receptor II (sTNF-RII), IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), tumor load and hypermetabolism on malnutrition in children with acute leukaemia. *Eur J Med Res* 2005;10:457-61.

IX.- ANEXOS

Anexo 1: Protocolo de recogida de datos

Filiación:

Nombre: NHC
 Sexo: Edad:
 Fecha intervención: Tif:

Antecedentes personales:

Tabaco	Alcohol
Pancreatitis crónica	DM (tipo)
Tumores	Obesidad
Gastrectomía	Colecistectomía
H. Pylori	
Sds familiares (Peutz-Jeghers / Von Hippel-Lindau / Ataxia-telangiectasia / Sd Lynch / Poliposis adenomatosa familiar / Sd melanoma-mola familiar atípica)	
Otros	

Antecedentes familiares:

Ca de páncreas	Tumores digestivos
Otros tumores	Otras enf

Síntomas:

Ictericia	Prurito	Dolor abdominal
Dolor de espalda	Pérdida de peso	Astenia
Anorexia	Náuseas/vómitos	Fiebre
Alt psiquiátricas	Diarrea	Esteatorrea
Coluria/acolia	DM atípica	Tromboflebitis
Pancreatitis aguda	Otros	

Exploración:

Masa palpable	Ascitis	Adenopatías
Caquexia	Vesícula palpable	Paniculitis cutánea

Analítica:

Hb	Leucocitos	Bilirrubina
GOT	GPT	GGT
F Alc	LDH	Albúmina
Creatinina	CA19.9	CEA

ECO abdominal:

Masa pancreática (Localización y Tamaño)	
Adenopatías	Afectación vascular
Mts hepáticas	Ascitis

TAC abdominal:

Masa pancreática (Localización y Tamaño)	
Invasión vascular (Tronco celíaco / A. mesentérica sup / A. esplénica / A gastroduodenal / A hepática / V porta / V mesentérica sup)	
→Circunferencia en grados:	
Extensión a otras estructuras	Adenopatías

Mts hepáticas
Mts pulmonares

Mts peritoneales
Mts oseas

RMN abdominal:

Masa pancreática (Localización y Tamaño)

Invasión vascular (Tronco celíaco / A. mesentérica sup / A. esplénica /

A gastroduodenal / A hepática / V porta / V mesentérica sup)

→Circunferencia en grados:

Extensión a otras estructuras

Mts hepáticas

Mts pulmonares

Adenopatías

Mts peritoneales

Mts oseas

Otras exploraciones:

Arteriografía

Angio-TAC

ECO-Doppler

Ecoendoscopia

CPRE

Laparoscopia

PAAF / Biopsia endoscópica en papila

Drenaje biliar preoperatorio (Percutáneo / Endoscópico)

Estadificación Rx:

T

N

M

Estadio I

Estadio II

Estadio III

→ Resecable / Localmente avanzado / Enf metastásica

Tratamiento:

Neoadyuvancia (NO / Radio / Quimio / Ambas)

Cirugía (SI / NO)

- Preparación preop (NPT / Vit K)

- Hallazgos qx: Ascitis Mts peritoneales

Tumor ≥ 5 cm

Infiltración VMS

Afectación GL intercavo-aórticos

Mts GL fuera de linfadenectomía estándar

- Tipo de técnica:

Whipple

Duodenopancreatectomía total

Derivación biliodigestiva

Neurolisis plexo celíaco

- Linfadenectomía:

Estándar

- Reconstrucción pancreatoyeyunal: T-L mucomucosa / T-T (invaginación) / No anasto

- Radicalidad: Sin tumor residual macro

- Transfusión

- Tto postqx: Octreotido / SS

NPT

NE

Mts hepáticas

Infiltración retroperitoneo

Infiltración AMS

Whipple preservación píloro

Pancreatectomía distal

Sólo biopsia

Otras:

Ampliada

Tumor residual macroscópico

Complicaciones: (SI / NO)

- Infección: Absceso intrabdominal

Orina

Pulmonar

- Hemorragia: Intraperitoneal

- Fístula: Biliar

Pancreática

Peritonitis difusa

Herida

Catéter

Digestiva

Intestinal

→ Reintervención:
 - Otra morbilidad:
 Mortalidad postqx:
 Estancia hospitalaria:
 Radioterapia: Curativa / Paliativa Respuesta
 Quimioterapia: Curativa / Paliativa Respuesta
 → Fármacos: 5-FU Gemcitabina Otros
 Cirugía de rescate post RT/QMT:
 Prótesis (Efectividad / Reoclusión / Complicaciones)

Anatomía patológica:

Tipo histológico
 Grado: Bien diferenciado Moderadamente
 Poco diferenciado Indiferenciado
 Tamaño
 Invasión: Ca in situ Infiltrante, limitado páncreas
 Ampolla Vater Tej peripancreáticos
 Colédoco Cístico
 Duodeno Bazo
 Colon Estómago
 Tronco espleno-portal A esplenica
 A. hepática AMS
 Infiltración perineural
 Estado del páncreas no tumoral:
 Normal Pancreatitis aguda
 Pancreatitis crónica Cálculos
 Otras alteraciones
 Bordes quirúrgicos: (Libre / Infiltrado)
 Pancreático distal Pancreático retroperitoneal
 Colédoco Intestinal sup
 Intestinal inf
 Mts ganglionares: (GL aislados / GL afectados)
 Peripancreáticas sup Peripancreáticas inf
 Periportales Celíacas
 Hilio esplénico
 Lesiones intraductales adyacentes:
 Hiperplasia papilar Hiperplasia ductal Ca in situ
 Alt genéticas: MIB-1 Cerb-B2 p53

Seguimiento:

- Tiempo:
 - Recidiva: NO Primaria Hígado
 Pulmón Ganglionar peritoneo
 Diseminado
 - CA 19.9 CEA
 - Rx tórax TAC

PLE: Exitus (Fecha / Causa):

Estado actual (Vivo vs Muerto / Con vs Sin enfermedad):