

# Cáncer de páncreas exocrino – datos para un desafío (Francisco X. Real)

Por Mauricio Lema Medina MD

## Generalidades

El cáncer de páncreas es más común en hombres que en mujeres, así como en los países más desarrollados. La mortalidad por cáncer de páncreas es esencialmente igual a la incidencia, constituyéndose en la cuarta causa de muerte por cáncer en el mundo. La edad media de diagnóstico son 65 años. Los factores de riesgo más importantes son el tabaco (incrementa el riesgo 2.5x). **El 13-33% de los cánceres de páncreas se explican por tabaquismo.** Hay controversia sobre si la diabetes mellitus es una causa o una consecuencia del cáncer del páncreas. La ocupación (sea la que sea) y la dieta (sea la que sea) también tienen riesgos atribuibles sustanciales para el cáncer de páncreas. La historia de pancreatitis también es un factor de riesgo. **Aproximadamente 3-10% son hereditarios.**

El adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC), el tumor de páncreas más común, es también el cáncer más letal: un tumor de 2 cm tiene una supervivencia a 5 años del 20% (comparado con otros tumores de 2 cm como pulmón, riñón, mama y colon que tienen supervivencias de 60-80%, 65-85%, 90-95% y 90-97%, respectivamente). **En PDAC pronto es TARDE.** La supervivencia a 5 años se estima en 4%, convirtiéndolo en el tumor de peor pronóstico en oncología. De hecho, se duda de la supervivencia a largo plazo de los pacientes con PDAC, que se puede explicar en parte porque no siempre está clara la histología de los tumores pancreáticos ya que la biopsia de páncreas no se realiza con alguna frecuencia por el temor de desencadenar una pancreatitis. En muchos países el diagnóstico del PDAC no se demuestra histológicamente hasta en el 50% de los casos. Esto puede generar problemas para establecer el verdadero pronóstico. En un estudio en Finlandia sólo se lograron establecer 9 pacientes como verdaderos PDAC de los 89 supervivientes a largo plazo de 4922 cirugías de Whipple por "PDAC". En los demás, no se pudo demostrar que eran PDAC, incluyendo 18 a quienes no se tuvieron histología disponible (Carpelan-Holmstrom M, et al. Gut, 2005).

## Tipos de cáncer de páncreas

La glándula pancreática tiene un componente exocrino y endocrino. En esta conferencia se habla del carcinoma del páncreas exocrino.

## Tumores del páncreas exocrinos

Los tumores del páncreas exocrino se clasifican en los **acinares, ductales** y otros. El más común es el adenocarcinoma ductal del páncreas (PDAC) que constituyen más del 80% de los tumores del páncreas. Otros tumores son los carcinoma intraductales mucinosos papilares, el carcinoma acinar sólido o quístico, el carcinoma de célula acinar, cistadenoma mucinoso, etc. Ninguno de ellos constituye más del 3% de las neoplasias de páncreas.

## **Tumores acinares y la vía Wnt**

Los tumores de fenotipo acinar están relacionados con mutaciones en la vía Wnt como las mutaciones en la Beta Catenina (mutaciones puntuales de las serinas en el exón 3) en el 30%. La beta catenina se acumula en el citoplasma y se transloca al núcleo. En el pancreatoblastoma hay activación de la vía de Wnt por mutación de la beta catenina nuclear SIN mutación de la beta catenina. Las mutaciones de APC o Axina, son raras. Se considera que la vía Wnt puede estar comprometida en TODOS los tumores acinares pancreáticas, de alguna forma u otra.

## **Adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC)**

La evolución de la carcinogénesis del PDAC incluye un célula precursora normal que surge transformación a PanIN-1A, PanIN1B, PanIN2, PanIN3 (carcinoma in-situ). **Se postula que las células tumorales de origen del PDAC son células acinares que cambian su programa a la formación de ductos a través de la formación de las estructuras ductales complejas.** Una característica de los PDAC es su gran DESMOPLASIA (es el tumor más desmoplásico de la biología humana), y esta característica parece ser un elemento biológico temprano porque se observa desde la fase PanIN-1A (se observa en aproximadamente la mitad de los PDAC en el sitio primario y en los sitios metastásicos).

## **Por qué el PDAC es tan agresivo?**

No se sabe. Se postula que la abundancia de estroma en la desmoplasia explica la agresividad tumoral. **La desmoplasia es un componente precoz en la historia natural del páncreas.** La desmoplasia dificulta la identificación de genes tumorales porque el tejido “normal” contamina las muestras. Por la naturaleza desmoplásica del PDAC se debe recurrir a la microdissección, para poder ubicar las células tumorales en medio del estroma desmoplásico “normal”.

## **Patogénesis molecular del PDAC**

Al igual que en otras neoplasias, se ha postulado un orden relativo de adquisición de mutaciones que terminan dando origen al fenotipo oncológico. De hecho cuatro grupos de genes involucrados en la progresión G1-S parecen formar la vía final común de la patogénesis molecular del PDAC

## **Genes frecuentemente implicados en la patogénesis molecular del PDAC**

Son 4 los genes implicados en forma importante: **KRAS** (90%), **p53** (80-90%), **p16** (100%) (**Estos porcentajes los cambia el expositor de una manera dramática durante la misma conferencia...**). Estos 3 genes son absolutamente cruciales, como vemos pues la gran mayoría de los pacientes con PDAC tienen alteraciones en todos ellos. Hay inactivación del **SMAD4** en el 60% (TGF Beta), y se postula otras alteraciones del **TGF Beta** en el otro 40%, que actúa como TSG para el PDAC.

Se considera que la mutación inicial ocurre en el KRAS. Esta mutación no es suficiente para desencadenar el fenotipo oncológico y se observa en personas ancianas, así como en lesiones PanIN1 y en procesos inflamatorios crónicos del páncreas (ie, pancreatitis crónica). La mutación del p16 ocurre luego y es característica de las lesiones panIN2

(también una lesión precancerosa). Las mutaciones del p53/SMAD4 se observan en las lesiones panIN3, y en PDAC. Los panIN1 ocurre con frecuencia en pacientes de edad. Tanto el panIN2 o panIN3 son lesiones neoplásicas francamente precancerosas que evolucionan a PDAC. **Los tumores del páncreas evolucionan en forma muy rápida de las lesiones premalignas al fenotipo invasor.**

### **Mutaciones del RAS**

Las proteínas Ras son G-proteínas que se unen a nucleótidos de guanina con alta afinidad, y tienen actividad GTPasa importantes en diversas vías de señalización intracelular como las MAPK. Las mutaciones activantes del Ras en PDAC ocurren exclusivamente en el KRAS. Los codones implicados incluyen el 12, 13 y 61. Estas mutaciones inactivan la función GTPasa del Ras, con la consecuente estimulación de las vías de transducción proliferativas. La mayoría de las mutaciones ocurren en el codón 12. Se observan en PanIN1 y PanIN2, y NO son específicas para cáncer de páncreas.

### **Pérdida del p16/INK4A**

Dependiendo del sitio de splicing del gen Ink4a-Arf se puede producir p16(Ink4a) o p19(Arf). El p16 es un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina D que es importante en la fosforilación inactivante del Rb. Es, por lo tanto, un gen supresor de tumores porque – recordemos – su ausencia va a permitir la fosforilación del Retinoblastoma que libera el factor de transcripción E2F que al unirse al DNA que propule la célula del G1 a S (y a la mitosis, eventualmente). **Los PDAC tienen inactivada la expresión del p16 en el 100% por delección homóloga, por la combinación de mutación puntual y pérdida alélica y metilación del promotor en 40%, 40%, y 20%, respectivamente.** No hay mutación del p14ARF (que es también un TSG por la vía del Mdm2 y p53). Explica la alteración del RB consistente en su alta fosforilación en este tipo de pacientes. La pérdida de la expresión de p16 se observa en las **PanIN2** y ya empieza a observarse displasia. Tampoco es específica de cáncer de páncreas.

### **Pérdida del p53**

Hay mutación del p53 en aproximadamente 50-70%. **El mecanismo más común es mutación puntual con pérdida de heterocigocidad.** Las mutaciones puede ocurrir en cualquier parte del gen. La mayor parte ocurren en el sitio de unión al DNA. La mayoría son mutaciones puntuales sin sentido. No hay hotspots. **Las mutaciones del p53 están ausentes en los PanIN1 y PanIN2.** Se puede usar la inmunohistoquímica del p53 como un marcador subrogado de mutaciones, con algunas reservas.

### **Pérdida del SMAD4**

Es un factor de transcripción del TGF-Beta, que modifica la expresión de p16 y p21 que para el ciclo celular. El SMAD4 inactivado en 50-60% de los PDAC. **Hay delección homocigótica en 40%, o mutación con LOH en el 18q21 (10%).**

### **Otros genes comprometidos en PDAC**

Además de estos 4 genes principales, hay otros que están implicados como ALK4, MKK4, Akt2, c-myb, DCC, STK11, FHIT, BRCA2. Los genes remodeladores de cromatina también se han implicado, como en cáncer de vejiga. Los tumores de páncreas tienen una alta inestabilidad genómica, con numerosas pérdidas y ganancias de genes. Los estudios de CGH muestran áreas de ganancia como 3p, 5p, 7p, 8q22-ter, 12p12-cen, 17q, 19q12-13, 20q. Las áreas de pérdida incluyen: 1p, 3p, 6p, 6q, 8p, 9p, 10q, 12q, 13q, 17p, 18q, 21, 22q. Se observan anomalías estructurales con rupturas cromosomales en 1p, 1q, 3p, 6q, 7q, 11p, 17p, 19q.

### **Alteraciones epigenéticas y en la expresión de proteínas**

A nivel epigenético hay hipermetilación e hipometilación de varios genes. Se postula un subgrupo tumoral caracterizado por hipermetilación. Existen anomalías pobremente entendidas en PDAC que incluyen regulación transcripcional, inestabilidad de mRNA, regulación translacional de factores de crecimiento y receptores, moléculas de adhesión, proteasas, factores angiogénicos y activación de la telomerasa (casi explosiva, e inútil fuga de genes...).

### **Tumores mucinosos císticos**

Se detectan en forma temprana por su tamaño. Se incluyen los **tumores mucinosos papilares intraductales (IPMN) y mucinosos quísticos (MCN)**. Constituyen el 1-2% de los tumores que están aumentando en incidencia. Los tumores mucinosos (MCN) tienden a ocurrir en mujeres, jóvenes, estroma similar al ovariano y tienen receptores de estrógeno y progesterona. Los IPMN se originan en el árbol ductal, se caracterizan por la formación de muchas papilas, hay predominio de la cabeza del páncreas, en ancianos, con un predominio masculino. La displasia de alto grado es mucho menos frecuente en las IPMN del ducto ramificado. Son frecuentes las mutaciones del LKB1 con un perfil genético distinto como GNAS y alteraciones de la vía PI3K. Tienen mejor pronóstico.

### **Análisis genómico global**

En estudios genómicos globales se observó que el número medio de mutaciones somáticas en PDAC es 48 (menos que en colon y mama). Se postula que la razón para ello estriba en que las células pancreáticas normales son relativamente quiescentes, y que los cánceres de páncreas surgen luego de relativamente pocas divisiones celulares por los cambios genéticos de altísima peligrosidad que los caracteriza. Los genes drivers son los 4 ya mencionados. Otros genes se implicados en un 5%, cada uno, aproximadamente. Al analizar el impacto en las vías de señalización en el PDAC se observan muchas que están afectadas. Recientemente, se han implicados algunos genes de la vía de **guía axonal** como el ROBO y SLIT que son receptores de membrana (guía axonal, citoesqueleto, etc)

## **Filogenia molecular por mapeo geográfico de los clones metastásicos.**

### **Qué muestra la autopsia de pacientes con cáncer de páncreas?**

La recurrencia local explica el 15% de las muertes por PDAC. Hay un subgrupo de aproximadamente 28% de estadios III que sólo tiene enfermedad local en la autopsia. Si hay SMAD4 es más probable que haya metástasis. Sólo el 20% de los pacientes con PDAC son quirúrgicos. Las anormalidades en el SMAD por IHC puede ser un factor de riesgo para desarrollar enfermedad metastásica. Esto puede ser explotado clínicamente.

### **Factores hereditarios en PDAC**

En estudios genéticos se postula que el 35% de los PDAC tienen un componente familiar. Los genes implicados son genes de alta penetrancia y de baja penetrancia. Varios estudios han demostrado que el **riesgo aumentado de desarrollar cáncer de páncreas cuando hay familiar de primer grado con cáncer de páncreas es 3x.**

### ***Síndromes de cáncer familiar con aumento del cáncer de páncreas***

**Riesgo 10-20x:** FAMMM (CDKN2A) con nevus displásico, Peutz-Jeghers (STK11/LKB1), Pancreatitis crónica hereditaria (PRSS1, SPINK1). **Riesgo 3-5x:** BRACA1, BRCA2, MSH2, MLH1, APC, ATM, Li-Fraumeni.

### **PDAC familiar en ausencia de síndrome de cáncer hereditario**

Se define PDAC hereditario como la presencia de 2 familiares de primer grado con PDAC. Mientras más número y cercanía de los familiares, mayor el riesgo del PDAC. Constituye el 1-3% de los PDAC. El BRCA2 está implicado en varias familias. Es un grupo heterogéneo. Hay dos genes nuevos que participan en estas vías: PALP2 (reparación de DNA, asociado a BRCA2).

### **Pancreatitis crónica hereditaria**

Tiene el más alto riesgo de cáncer de páncreas. Es autosómica dominante, con penetrancia incompleta. Se asocia a pancreatitis crónica recurrente en dos generaciones de familia. Con frecuencia, asociada al diagnóstico en la infancia y juventud. El gen afectado es el del TRIPSINÓGENO CATIONICO (PRSS1, 7q35), y el inhibidor de la tripsina tipo I (SPINK1). En el síndrome de pancreatitis crónica hereditaria la tripsina se hace resistente a la autodigestión. El riesgo de PDAC se aumenta 62x, a partir de 40-50 años. A los 70 años, el riesgo de tener PDAC es 30%, especialmente si se combina con tabaquismo (Lowefels AB, et al . JAMA, 2001).

### **Fibrosis quística y cáncer de páncreas**

Se aumenta el riesgo de pancreatitis crónica idiopática en los individuos portadores de un alelo FQ sev y otro FQmild, con RR de 83. La fibrosis quística aumentan los riesgos del cáncer de páncreas, con RR de 32x (por la pancreatitis crónica?).

### **Genes de baja penetrancia y el riesgo de PDAC**

El grupo sanguíneo no O aumenta el riesgo de PDAC por 2x. Hay otros (en una diapositiva que no transcribo).

### **Modelo de carcinogénesis y (ausencia de) utilidad de la investigación de los 4 genes más importantes en PDAC.**

El modelo de carcinogénesis pancreática iniciado por pancreatitis crónica que **cambia el programa de células acinares** para formar **complejos ductales** que van generando **PanIN1** (específicamente, PanIN1b), **PanIN2, PanIN3 y PDAC**. La **pancreatitis crónica también parece favorecer la expresión del fenotipo oncológico**. La mutación del **KRAS** en lesiones premalignas (PanIN1), y en la pancreatitis crónica nos indica que NO es una alteración molecular específica del cáncer. Establecer la mutación del KRAS no es útil para el diagnóstico, pronóstico o predicción de respuesta. De igual forma, la detección de las alteraciones en el **p16(Ink4a)** en lesiones premalignas también nos indica que no es una alteración molecular específica de cáncer. Se requiere de técnicas moleculares muy sofisticadas para establecer esta alteración, y tampoco es de utilidad clínica. La mutación del **p53 están fuertemente asociada a cáncer**. Sin embargo, las técnicas de IHQ presentan numerosos falsos positivos y falsos negativos. Tampoco es particularmente útil en la clínica. La detección de deleciones homocigóticas del **SMAD4** requiere de técnicas moleculares complejas, y sólo se encuentran en una minoría de pacientes con PDAC. Tampoco es útil clínicamente su investigación en PDAC.

### **Cómo progresar en PDAC?**

Entender la biología, desarrollar modelos animales, aprender sobre las causas, desarrollar estrategias de diagnóstico temprano y métodos no invasivos, más y mejores ensayos clínicos con más pacientes incluidos (nótese como eso es verdad para TODO, ergo es SUPERFLUO).