

Cáncer de páncreas

Moderadores: Caitlin C. Chrystoja¹ y Eleftherios P. Diamandis^{1,2,3*}
Expertos: Randall Brand,⁴ Felix Rückert,⁵ Randy Haun,⁶ y Rafael Molina⁷

El cáncer de páncreas (CP)⁸ es el décimo tipo de cáncer más común y la cuarta causa principal de muerte provocada por el cáncer. La gran mayoría de los CP son adenocarcinomas de páncreas. El diagnóstico de tumores pequeños en una etapa inicial o lesiones displásicas premalignas que pueden researse quirúrgicamente ofrece a los pacientes mayores posibilidades de supervivencia y puede incrementar las tasas de supervivencia de 5 años aproximadamente del 5% al 20% o 30%, incluso más si la atención se realiza en centros de tratamiento especializados. Las etapas iniciales del CP son generalmente asintomáticas y la naturaleza agresiva de esta enfermedad en combinación con nuestra limitada capacidad para la detección precoz, contribuyen al muy bajo porcentaje de pacientes (aproximadamente el 20%) con diagnóstico reseable de la enfermedad. Un gran número de diagnósticos precoces responden a hallazgos casuales durante los procedimientos de ecografía abdominal.

Los procedimientos de diagnóstico más comunes para el CP se basan en tecnologías de diagnóstico por imagen, que incluyen tomografía computarizada (TC), ultrasonido endoscópico e imagen por resonancia magnética (IRM), entre otros. Existen otros procedimientos más invasivos, como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), que también permite obtener biopsias de tejido. Desafortunadamente, la indicación para el uso de estos métodos se realiza después de que el paciente presenta síntomas, cuando es probable que la enfermedad se encuentre en una etapa tardía. Dado que este tipo de cáncer es relativamente poco frecuente (la frecuencia es de aproximadamente 12 casos por cada 100 000 casos al año en los EE.UU.),

no se recomienda el cribado de la población general para detectar la enfermedad ya que no es rentable. Puede realizarse la detección en poblaciones de alto riesgo, tales como aquellos con un riesgo de por vida superior al 10% - 15%. Se asocia un número de síndromes genéticos con una mayor frecuencia de carcinoma de páncreas, pero la mayoría de los casos son esporádicos.

En la actualidad, el único marcador utilizado clínicamente para el CP es el antígeno carbohidrato 19.9 (CA19.9), un biomarcador que se descubrió hace aproximadamente 30 años. El CA19.9 es una sialilada Lewis A-pentasacárido activo, detectado principalmente en la superficie de las mucinas del suero de pacientes con CP. Si bien el aumento de las concentraciones de CA19.9 se ha asociado con estadios avanzados de la enfermedad, también se lo ha asociado con enfermedades benignas e inflamatorias, tales como la ictericia obstructiva y la pancreatitis, así como otros tumores malignos del sistema gastrointestinal. La baja especificidad y sensibilidad diagnóstica del CA19.9 para la enfermedad en la etapa inicial (aproximadamente el 50%) y la ausencia de este antígeno en aproximadamente el 10% de la población con genotipo Lewis negativo subrayan la necesidad de descubrir nuevos biomarcadores de cáncer para esta enfermedad.

En este documento de Preguntas y respuestas, se analizan diversos aspectos del CP con cuatro expertos en la materia. Estos aspectos incluyen los factores de riesgo, los procedimientos de diagnóstico, la necesidad de nuevos biomarcadores, los tratamientos actuales y las perspectivas futuras.

¹ Departamento de Patología y Laboratorio Médico, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canadá; ² Departamento de Laboratorio Médico y Patobiología, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; ³ Departamento de Bioquímica Clínica, University Health Network, Toronto, Ontario, Canadá; ⁴ Profesor de Medicina, División de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA; ⁵ Departamento de Cirugía, University Hospital Mannheim, Mannheim, Alemania; ⁶ Profesor Adjunto, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Winthrop P. Rockefeller Cancer Institute, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR; ⁷ Laboratorio de Bioquímica Clínica, Unidad de Investigación en Cáncer, Barcelona, España.

* Dirigir la correspondencia a estos autores a: Mount Sinai Hospital, Joseph and Wolf Lebovic Centre, 60 Murray St., Box 32, Floor 6, Rm. L6–201, Toronto,

Ontario, M5T 3L9 Canada. Fax 416-619-5521; correo electrónico: ediamandis@mtsina.on.ca.

Recibido para su publicación el 20 de septiembre de 2012. Aceptado para su publicación el 11 de octubre 2012.

⁸ Abreviaturas no estándar: CP, cáncer de páncreas; TC, tomografía computarizada; IRM, imagen de resonancia magnética; CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CA19.9, antígeno carbohidrato 19.9; FAMMM, síndrome de melanoma familiar atípico con molas múltiples; HNPCC, cáncer colorrectal ereditario sin poliposis; CPRM, colangiopancreatografía por resonancia magnética; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos; EGTM, Grupo Europeo de Marcadores Tumorales.

¿Existen factores ambientales, genéticos o de riesgo conocidos para contraer adenocarcinoma de páncreas?



Randall Brand: Sí. La mayoría de los factores de riesgo, que incluyen la obesidad, la diabetes, la infección por *Helicobacter pylori* y ser del sexo masculino, conceden un riesgo moderado (< al doble). El factor ambiental de mayor riesgo es el tabaquismo (aproximadamente 3 veces más) y los

factores de mayor riesgo para el desarrollo del CP son los genéticos, que incluyen los portadores de mutaciones de síndromes genéticos conocidos como el síndrome de Peutz-Jeghers o el síndrome de melanoma familiar atípico con molas múltiples (FAMMM por sus siglas en inglés), también las personas con dos o más casos de CP en su familia (con al menos dos familiares de primer grado) sin una mutación conocida, también conocido como “CP familiar”.



Felix Rückert: La inflamación crónica parece ser un factor de riesgo para contraer CP. Los pacientes con pancreatitis hereditaria, así como con pancreatitis crónica, tienen un mayor riesgo de contraer CP. Otros factores de riesgo incluyen el

tabaquismo, ser de sexo masculino y la edad avanzada.



Randy Haun: El CP se desarrolla con más frecuencia en las personas mayores y existe una incidencia ligeramente mayor en los hombres que en las mujeres. Asimismo, el riesgo en los individuos afroamericanos es más alto que en los blancos, aunque la razón de fondo para estas dis-

paridades de género y raciales no son claras. El consumo de tabaco, cigarrillos y tabaco sin humo, también ha sido claramente asociado con un mayor riesgo relativo de contraer CP y representa un factor que puede reducirse directamente a través de la modificación de la conducta. Del mismo modo, los individuos obesos tienen un mayor riesgo en comparación con los individuos de peso normal, así como aquellos con diabetes y pancreatitis crónica. Por lo tanto, evitar el consumo de tabaco y mantener un peso saludable pueden reducir el riesgo de contraer este tipo de cáncer particularmente mortal. Otros factores, como el consumo de café, el consumo excesivo de alcohol y las dietas ricas en grasas o carnes procesadas se han relacionado con el CP en algunas investigaciones; sin embargo, estas asociaciones no han sido respaldadas en todos los estudios.

Los antecedentes familiares de CP, así como algunos síndromes genéticos pueden aumentar el riesgo de contraer la enfermedad. Estas mutaciones genéticas heredadas incluyen *p16/CDKN2A*⁹ (inhibidor p 16 de la quinasa dependiente de ciclina 2A) (melanoma familiar), *PRSS1* [(proteasa, serina 1 (tripsina 1)] (pancreatitis familiar), *BRCA2* (cáncer de mama 2 de inicio precoz) (cáncer de mama y de ovario hereditario), *STK11* (serina/treonina quinasa 11) (síndrome de Peutz-Jeghers), y varios genes involucrados en la reparación del apareamiento incorrecto del ADN que son defectuosos en el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC por sus siglas en inglés), también conocido como síndrome de Lynch.



Rafael Molina: El CP es una entidad establecida como tumor hereditario, responsable de aproximadamente el 3 al 10% de los pacientes con CP. Otros factores pueden ser los pacientes con pancreatitis hereditaria o pacientes con ciertas mutaciones en la línea germinal en *BRCA2*, *p16* o con

síndrome de Peutz-Jeghers. Fumar también es otro factor de riesgo importante relacionado con el CP (con riesgo relativo de 3.7).

¿Por qué es tan letal el CP?

Randall Brand: El CP se extiende rápidamente, incluso cuando el tumor inicial es pequeño (< de 2 cm de

⁹ Genes humanos: *CDKN2A* (también conocido como *p16*), inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A; *PRSS1*, proteasa serina 1 (tripsina 1); *BRCA2*, cáncer de mama 2 de inicio precoz; *STK11*, serina/treonina quinasa 11;

KRAS, v-Ki-ras2 homólogo del oncogén viral del sarcoma de la rata Kirsten; *TP53*, proteína tumoral p53; *SMAD4*, miembro de la familia Smad 4.

tamaño). En la mayoría de los casos de CP, no es posible identificar una lesión precursora avanzada. La única excepción es el subconjunto de casos de CP derivados de lesiones quísticas mucinosas.

Felix Rückert: En mi opinión, hay dos hechos cruciales. En primer lugar, el CP muestra un crecimiento de tumor intenso y expansivo, con frecuentes secuelas después de la resección. Debido a esto, algunas personas incluso hacen referencia al CP como “enfermedad sistémica”. En segundo lugar, el CP muestra una alta resistencia a la quimioterapia debido a la fuerte reacción desmoplásica y la vascularización poco común del tejido tumoral. Esto conduce a una concentración insuficiente de agentes quimioterapéuticos en el tejido tumoral. Además, las células del CP son resistentes a la apoptosis.

Randy Haun: La supervivencia deficiente de los pacientes con diagnóstico de CP se atribuye en gran parte a la detección de la enfermedad en un estadio localmente avanzado o metastásico, cuando las opciones de tratamiento son limitadas y esencialmente paliativas. Los síntomas del CP pueden ser vagos, tales como dolor de espalda o pueden percibirse como otras dolencias menores, tales como indigestión, y pueden hacer que el paciente se demore en la búsqueda atención médica de manera oportuna. Una vez que se diagnostica la enfermedad, la cirugía es la mejor opción de tratamiento, pero esto se limita a < 20% de los pacientes con enfermedad localizada. Por lo tanto, para la mayoría de los pacientes con CP, la quimioterapia (con o sin radioterapia) es la única opción de tratamiento, pero tal tratamiento provoca una respuesta terapéutica limitada, lo cual puede reflejar quimiorresistencia de los tumores a los agentes citotóxicos, así como un suministro deficiente de fármacos al tumor debido al denso estroma fibroso (desmoplasia) que crece alrededor del tumor.

Rafael Molina: Los pacientes con CP a menudo se presentan con síntomas no específicos, sufren demoras en recibir una derivación a los servicios de diagnóstico especializado o se realizan las pruebas de diagnóstico por imagen con una sensibilidad inferior a la óptima para la identificación de masas pequeñas. El pronóstico del CP es deficiente porque la mayoría de los pacientes ya presentan la enfermedad avanzada al momento del diagnóstico y el tratamiento curativo (cirugía) solo es posible en el 20% de los pacientes.

¿Cómo se diagnostica hoy el CP?

Randall Brand: En la mayoría de casos, el CP se diagnostica mediante técnicas de imagen abdominal. La mayoría de las veces, se trata de una tomografía com-

putarizada (TC) del abdomen. El ultrasonido endoscópico es útil para los casos dudosos y tiene la ventaja de poder obtener un diagnóstico de tejido por aspiración con aguja fina.

Felix Rückert: La primera etapa del diagnóstico debe ser siempre un ultrasonido del abdomen. El ultrasonido es una técnica de imagen rápida y eficaz para confirmar la sospecha de CP y diagnosticar metástasis hepáticas. Sin embargo, el estándar de referencia para el diagnóstico en Alemania es la TC abdominal o la IRM con colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM). Si bien el ultrasonido endoscópico también es eficaz, se lo lleva a cabo principalmente en centros especializados y, por tanto, no está disponible para muchos de los pacientes. Como se describe más adelante, los marcadores tumorales también son útiles cuando se sospecha la presencia de cáncer.

Randy Haun: Además de obtener los antecedentes del paciente, un examen físico del abdomen puede demostrar el agrandamiento de la vesícula biliar como resultado de un conducto biliar obstruido o el crecimiento del hígado si el cáncer se ha diseminado a estos órganos. La posición retroperitoneal del páncreas, en gran medida, impide su palpación directa para detectar bultos. En los individuos en los que se sospecha la presencia de cáncer de páncreas, pueden utilizarse los estudios de diagnóstico por imagen mediante ecografía abdominal, ecoendoscopia, CPRE, IRM o TAC para identificar las lesiones pancreáticas y conductos dilatados. El diagnóstico definitivo a menudo se basa en el examen patológico de una biopsia de tejido (por ejemplo, biopsia guiada por ecografía endoscópica, o aspiración con aguja fina, aspiración de la CPRE o cepillado).

Rafael Molina: En los pacientes con síntomas sospechosos, se utilizan las técnicas de imagen para el diagnóstico. Éstas incluyen: ultrasonido transcutáneo, TAC, IRM y ultrasonido endoscópico.

¿Es el cribado de la población general una forma eficaz para detectar la enfermedad en su etapa inicial y poder curarse? Si no es así, ¿a qué responde eso? ¿A quién debería examinarse?

Randall Brand: Debido a la baja incidencia del CP, es imposible realizar un cribado de la población general para detectar este tipo de cáncer. La vigilancia (cribado en una población de alto riesgo) debe estar reservada para aquellos pacientes con un elevado riesgo de contraer CP de por vida de al menos el 10%. En la actualidad, esto solo incluye a aquellos pacientes con una predisposición hereditaria para contraer CP.

Felix Rückert: El CP tiene una incidencia relativamente baja de alrededor de 6 por cada 100 000 en Alemania. Incluso si un marcador tumoral presentó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99% en una población de 100000, habría 1006 pruebas positivas, de las cuales solo 6 serían verdaderos positivos y los restantes 1000 serían falsos positivos (valor positivo predictivo = 0.6%). Este problema se puede evitar mediante la selección de subgrupos en los que la incidencia de CP es mayor; por ejemplo, pacientes con factores de riesgo o con lesiones pancreáticas.

Randy Haun: Debido a la falta de un marcador biológico sensible y específico para la detección del CP, no existe una manera rentable de analizar a la población general (asintomática). Los pacientes con riesgo elevado de contraer CP, aquellos con factores hereditarios (por ejemplo, dos o más familiares en primer grado con CP) o síndromes genéticos (por ejemplo, pancreatitis hereditaria o síndrome de HNPCC), pueden ser candidatos para la detección y la vigilancia del CP. Esto puede incluir pruebas genéticas para detectar mutaciones asociadas con un mayor riesgo de contraer CP o estudios de diagnóstico por imágenes (por ejemplo, ultrasonido endoscópico, TAC, CPRE e IRM). La evidencia reciente también sugiere que los individuos de mayor edad (> 50 años) con diabetes de reciente aparición tienen un mayor riesgo de contraer CP y también deben considerarse para una revisión adicional.

Rafael Molina: Hay programas de cribado para CP disponibles, pero debido a la incidencia relativamente baja, los esfuerzos actuales se centran en la detección temprana únicamente de pacientes con alto riesgo de contraer la enfermedad.

¿Cómo se utilizan clínicamente los biomarcadores actuales de esta enfermedad? ¿Qué recomiendan las directrices? ¿Marcan alguna diferencia en la respuesta de las enfermedades?, ¿Los utiliza usted habitualmente?

Randall Brand: Sin incluir las neoplasias quísticas del páncreas, el único biomarcador disponible en el mercado para el CP utilizado es el CA19.9. De acuerdo con mis conocimientos, el CA19.9 no se incluye en ninguna directriz formal, pero muchos expertos sugieren que el control de las concentraciones de CA19.9 puede ser útil como marcador de respuesta al tratamiento o que las concentraciones extremadamente elevadas pueden reflejar que el tumor del paciente es irreseccable, (se utiliza en nuestro centro para este propósito). No hay una función para las concentraciones de CA19.9 en la detección del CP.

Felix Rückert: En los últimos 20 años, se probaron clínicamente más de 18 marcadores tumorales. Sin embargo, solo el CA19.9 tiene suficiente sensibilidad y especificidad. Por lo tanto, está recomendado por la directriz alemana S3 “El cáncer de páncreas exocrino” para el diagnóstico diferencial de las lesiones pancreáticas y el seguimiento después de la resección o durante la quimioterapia. El CA19.9 parece correlacionarse con la carga tumoral. Se recomienda la laparoscopia en pacientes con CA19.9 elevado para excluir metástasis peritoneales antes de la resección del tumor. En nuestro departamento, el CA19.9 se utiliza en forma habitual y es especialmente útil en pacientes con pancreatitis crónica conocida cuando se sospecha la presencia de cáncer.

Randy Haun: En la actualidad, el suero CA19.9 es el único biomarcador aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos US Food and Drug Administration, US FDA) en el uso clínico del tratamiento del CP. Las concentraciones de suero CA19.9 se utilizan habitualmente para controlar la recaída del tumor o su evolución durante el tratamiento de CP. También se lo utiliza como una herramienta de diagnóstico preliminar en aquellos pacientes sintomáticos que se sospecha que han contraído CP, pero solo como un precursor para los estudios de diagnóstico por imagen más informativos. Otros antígenos de suero (por ejemplo, el antígeno carcinoembrionario y CA125), también se utilizan para controlar la respuesta al tratamiento o la carga de la enfermedad, pero no están aprobados por la FDA para el CP. Con la incapacidad para detectar el CP en una etapa precoz y tratable, y la eficacia deficiente de los regímenes de tratamiento actuales para el CP, estos biomarcadores no han afectado de manera sensible los resultados generales de esta enfermedad.

Rafael Molina: El CA19.9 es el marcador tumoral de elección en la actualidad para la práctica clínica. El principal problema con el uso de éste, es su especificidad, la cual va del 60% al 90%. Además, los niveles anormales pueden observarse en varias enfermedades benignas, especialmente en ictericia, donde el CA19.9 puede alcanzar 1000 U/ml.

El Grupo Europeo de Marcadores Tumorales (EGTM por sus siglas en inglés) considera que el CA19.9 tiene un valor de diagnóstico reducido, especialmente en las etapas iniciales de la enfermedad, pero este biomarcador puede ser de interés como un complemento de los métodos radiológicos, principalmente en los casos sin ictericia. La Red Nacional Integral del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network) sugiere que los resultados del CA19.9 pueden utilizarse como una ayuda para diferenciar a los pacientes

con enfermedades pancreáticas inflamatorias de aquellos con adenoma pancreático, aunque la negatividad no excluye la malignidad (principalmente en los pacientes de genotipo Lewis A) y deben tenerse en cuenta los falsos positivos en pacientes con ictericia.

La Academia Nacional de Bioquímica Clínica y la EGTM recomiendan que las determinaciones en serie del CA19.9 puedan utilizarse con técnicas de diagnóstico por imagen para evaluar la respuesta terapéutica, especialmente en el caso de tratamientos paliativos. La Sociedad Americana de Oncología Clínica sugiere que no hay datos suficientes para recomendar el uso rutinario de marcadores tumorales a fin de evaluar la respuesta al tratamiento, pero que los niveles de los marcadores tumorales pueden determinarse al inicio del tratamiento en casos avanzados o metastásicos cada uno a tres meses durante el tratamiento. La detección de los aumentos de CA19.9 indica la progresión, que luego debe confirmarse con otras técnicas.

Estamos utilizando el CA19.9 como ayuda para el diagnóstico en pacientes con signos sospechosos de CP, también utilizamos diferentes puntos de corte como criterios de sospecha: >100 U/mL en pacientes sin enfermedades hepáticas, >300 U/mL en pacientes con enfermedades hepáticas y >1000 U/mL en pacientes con ictericia. El CA19.9 también puede ser útil en el diagnóstico diferencial de los tumores de CP y tumores neuroendocrinos, tumores benignos o tumores mucinosos papilares intraductales del páncreas (niveles más bajos que el punto de corte indicado anteriormente).

¿Existen biomarcadores nuevos y mejorados en la línea de productos?

Randall Brand: Hay otro conjunto de biomarcadores disponible para identificar a los pacientes que se beneficiarían con una evaluación intensiva del CP con estudios más invasivos o costosos. Las aplicaciones comerciales iniciales de los biomarcadores incluyen un biomarcador de diagnóstico para pacientes sintomáticos y biomarcadores que pueden utilizarse para orientar mejor el tratamiento (medicina personalizada). Existe un gran número de investigaciones en curso en relación con las últimas dos aplicaciones.

Felix Rückert: Sería conveniente tener acceso a marcadores tumorales económicos y confiables. Con un marcador tumoral “perfecto”, sería posible el cribado de la población normal y podría realizarse el diagnóstico de más pacientes en una etapa resecable, lo que prolongaría la supervivencia de muchos pacientes. Esperamos que se encuentre pronto tal candidato.

Randy Haun: Se han empleado numerosas tecnologías para identificar los marcadores que puedan distinguir

las enfermedades malignas de la enfermedad pancreática benigna o el tejido normal, que incluyen, entre otros la descripción del perfil de proteínas mRNA; ADN; microARN; y los metabolitos de los tejidos, sueros, jugo pancreático y quistes. A pesar de que han surgido gran cantidad de marcadores candidatos interesantes a partir de estos estudios, en la actualidad no se han validado su uso clínico. Los limitados avances en el descubrimiento de biomarcadores son decepcionantes, pero es posible que la perspectiva mejore al reunir paneles de biomarcadores con un rendimiento mejorado sobre los marcadores individuales (por ejemplo, el CA19.9 en forma independiente). Se están desarrollando nuevas tecnologías (por ejemplo, la supervisión de reacción múltiple mediante espectrometría de masas) para la cuantificación de objetivos múltiples en muestras biológicas complejas, lo cual debería acelerar la identificación, cuantificación y validación de los paneles de biomarcadores sobre el paradigma de “un marcador, un ensayo” utilizado actualmente para validar más biomarcadores de proteínas de suero. Del mismo modo, los estudios de biomarcadores anteriores a menudo se centraban en la atención para identificar los cambios en los niveles totales de proteína o niveles de mRNA y no examinaban los cambios sutiles, aunque quizás importantes, en la modificación postraduccional de proteínas (por ejemplo, variantes de glucación específicas de la enfermedad) o estructuras de mRNA (por ejemplo, variantes de corte y empalme específicas de la enfermedad). Ahora, los investigadores están profundizando en estas variantes estructurales y el descubrimiento de hallazgos nuevos y prometedores. Parece razonable imaginar que una prueba específica y sensible para el CP podría incluir la determinación de los niveles de un grupo de proteínas de suero y metabolitos, junto con la detección de patrones de glicosilación específicos de otras proteínas séricas. La definición de estos patrones complejos de diagnóstico a través de diferentes plataformas de descubrimiento de biomarcadores puede ser una tarea de enormes proporciones, pero puede proporcionar los resultados más útiles desde un punto de vista clínico.

Rafael Molina: Es importante buscar nuevos marcadores tumorales que puedan detectarse fácilmente, presenten una alta sensibilidad y especificidad, y sean informativos con respecto al diagnóstico precoz y la resecabilidad del tumor. Por lo tanto, un marcador ideal debe poder identificarse en sangre, materia fecal o bilis, aunque lo último es menos accesible. De acuerdo con mis conocimientos, no hay ningún marcador tumoral nuevo de estas características; sin embargo, en diferentes estudios se ha informado sobre perfiles de microARN que pueden ser útiles para el diagnóstico precoz del CP con biopsias de aguja fina.

¿Ha podido aclarar algo la secuenciación del genoma completo en relación con la patogénesis o evolución de la enfermedad? Por ejemplo, ¿existen vías conocidas que se alteren en esta enfermedad?

Randall Brand: Se tienen grandes conocimientos acerca de la biología molecular del CP. Un estudio de referencia realizado por Jones y colaboradores ha demostrado que en 12 vías de señalización celular y procesos había por lo menos un gen alterado genéticamente al menos en el 70% de los tumores secuenciados. Sin embargo, el rendimiento de la secuenciación del genoma completo ha tenido un impacto clínico limitado hasta este momento.

Felix Rückert: La secuenciación del genoma completo ha posibilitado un análisis de expresión genética de alto rendimiento. Utilizamos esta técnica para identificar defectos en la vía de la apoptosis en el CP. En un estudio de gran interés, realizado por S. Jones (*Science*, 2010), a través de un análisis genético completo pudieron identificarse diferentes vías de señalización básica en el CP, lo que condujo a una mayor comprensión de la fisiopatología del tumor. Sin embargo, existen datos recientes que sugieren que la carcinogénesis no solo depende de las mutaciones intracelulares. Las teorías de la carcinogénesis, basadas en los tejidos, como nuestro “modelo de retroalimentación”, postulan que las células del estroma contribuyen en gran medida a la transformación maligna del CP; y por lo tanto, hacen que este proceso sea aún más complejo.

Randy Haun: Los recientes esfuerzos de secuenciación de genomas y exomas completos de tumores de pacientes han proporcionado información valiosa sobre las vías de señalización celular que se alteran durante el desarrollo del CP. Además de los 4 genes previamente reconocidos por su mutación en el CP [*KRAS* (v-Ki-ras2 homólogo del oncogén viral del sarcoma de la rata Kirsten), *TP53* (proteína tumoral p53), *p16/CDKN2A* y *SMAD4* (miembro de la familia SMAD 4)], se han identificado otras mutaciones de genes que estaban presentes en la mayoría de los cánceres examinados. Los genes responsables de estas alteraciones genéticas podrían asignarse a un conjunto de 12 vías de señalización celular, que incluyen la regulación de la transición del ciclo celular G_1/G_S y la señalización a través de los *KRAS*, que transforman el factor de crecimiento β (TGF- β), hedgehog, integrina, quinasa c-Jun N-terminal (JNK) y las vías de Wnt/Notch. Resulta de especial importancia la observación de que aunque la mayoría de los tumores poseen disfunciones en estas vías de señalización, los genes precisos mutados dentro de estas vías variaron ampliamente entre los tumores individuales. Esto debería informar el desarrollo de

nuevos agentes terapéuticos orientados a la interrupción de la función general de estas vías reguladas de forma anómala (por ejemplo, con orientación a los componentes en la convergencia de las diferentes vías de señalización o que interfieren con varias moléculas de señalización dentro de una vía), en lugar de inhibir la actividad de un determinado componente a lo largo de la vía. Los conocimientos obtenidos por secuenciación del genoma/exoma completo también deberían ser útiles para la identificación de mutaciones dirigidas en forma terapéutica.

¿Existen nuevos tratamientos prometedores u otros desarrollos en el horizonte?

Randall Brand: La personalización de nuestro enfoque en el tratamiento del CP mediante la utilización del propio tumor del paciente puede ser un enfoque prometedor. Nuestros conocimientos cada vez mayores de las células madre del CP y el papel de la respuesta inmunológica son dos áreas que justifican una mayor investigación.

Felix Rückert: Como se ha mencionado anteriormente, la reacción desmoplásica del estroma tumoral impide la perfusión del tumor y; por lo tanto, la acumulación de agentes quimioterapéuticos. En mi opinión, un camino muy prometedor es antagonizar el desarrollo de la reacción desmoplásica por los inhibidores de hedgehog. Sin embargo, ciertos estudios clínicos recientes que utilizan estos inhibidores de hedgehog resultaron decepcionantes. Actualmente se utiliza un régimen de quimioterapia de combinación, que incluye oxaliplatino, irinotecán, fluorouracilo y leucovorina (FOLFIRINOX) en pacientes cuya enfermedad ha desarrollado metástasis. La supervivencia es de 11 meses y la tasa de respuesta es del 31%, que es mejor que la gemcitabina. Sin embargo, es un régimen muy exigente para los pacientes y la intención es todavía paliativa. Pareciera que no hay una fórmula mágica para el CP hasta el momento.

Randy Haun: El potencial de la medicina personalizada puede desarrollarse ya que las tecnologías de secuenciación del genoma/exoma completo se convierten en plataformas que permiten la secuenciación del genoma individualizado del paciente de una manera rentable. Para los pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica, las estrategias de tratamiento dirigido pueden guiarse por su perfil mutacional de tal manera que los regímenes de tratamiento específicos se empleen solo en pacientes con disfunción en el objetivo de los tratamientos particulares [comparable a usar solamente Herceptin (trastuzumab) para el tratamiento de cáncer de mama HER2-positivo]. Del

mismo modo, para los pacientes con enfermedades potencialmente reseables, las evaluaciones quirúrgicas pueden incluir la identificación de mutaciones que seleccionen a los pacientes con bajo riesgo de recaída y mayores tasas de supervivencia.

Se están evaluando diversos tratamientos de combinación como tratamiento principal para la enfermedad localmente avanzada y metastásica, y en forma posterior a un fracaso de regímenes quimioterapéuticos estándar (es decir, gemcitabina), o bien como tratamientos neoadyuvantes. Algunos de estos fármacos en investigación tienen como objetivo las vías de señalización que se descubrió que se regulan en forma anómala en el CP (por ejemplo, tratamientos de combinación de inhibidores de Notch o de señalización de hedgehog con gemcitabina). El éxito de estos ensayos puede depender en parte de la población de pacientes (es decir, si los pacientes reclutados para el estudio muestran una mutación en el componente de señalización dirigida por el fármaco) o si el fármaco se dirige a un mediador por debajo de la vía de señalización, de tal manera que interrumpe la señalización disfuncional, independientemente del componente elevado que se ha mutado.

Dado que nuestra comprensión del microentorno del tumor pancreático ha mejorado, resulta cada vez más evidente que la mera planificación de nuevos productos terapéuticos dirigidos al tumor mismo puede no ser suficiente para el tratamiento del CP. Ciertos estudios recientes que se destinaron a mejorar la administración de fármacos para el tumor mediante la orientación del estroma (por ejemplo, inhibición de la señalización de hedgehog o dirección a las proteínas de la matriz extracelular asociada con el estroma), además de la orientación de las células tumorales con gemcitabina han tenido resultados prometedores. De manera similar, la eliminación de las células tumorales que se dividen rápidamente puede conducir a la citorreducción del tumor, pero puede dejar un nicho de células cancerosas especializadas, con capacidad de renovación automática y división asimétrica. Estas supues-

tas células madre del cáncer, conducirían a la recaída del tumor, por lo que se han convertido en los objetivos para el desarrollo de nuevos tratamientos.

Rafael Molina: Las opciones de tratamiento del CP siguen siendo limitadas. Sin embargo, hay nuevos medicamentos y estrategias prometedoras como la quimioterapia adyuvante en pacientes con tumores reseables (gemcitabina) que duplican la tasa de supervivencia de 5 años del 10%, con cirugía únicamente al 25%. La quimiorradioterapia neoadyuvante puede realizar un descenso de estadio de resección de la enfermedad y hacer posible la resección, lo que podría traducirse en un beneficio para la supervivencia. Una mejora en el tratamiento de las resecciones pancreáticas para el cáncer con técnicas quirúrgicas de mayor alcance y menos invasivas ha aumentado el número de pacientes candidatos para un tratamiento quirúrgico eficaz.

Contribuciones de los autores: *Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requisitos: (a) contribuciones significativas a la concepción y el diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en relación con su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.*

Declaraciones de los autores o sobre posibles conflictos de interés: *Al momento de la presentación del manuscrito, todos los autores completaron el formulario de deslinde de autor. Declaraciones o posibles conflictos de interés:*

Empleo o liderazgo: E.P. Diamandis, *Clinical Chemistry*, AACC.

Papel del consultor o asesor: R. Brand, Asuragen, Inc. y Quest Diagnostics.

Poseción de acciones: No se declara.

Honorarios: No se declaran.

Financiamiento de la investigación: R. Brand, Early Detection Research Network (Red de Investigación de Detección Temprana) ((NIH)), Coulter Foundation y Somalogic Inc.

Testimonio de expertos: No se declara.

Patentes: No se declaran.

Previously published online at DOI:10.1373/clinchem.2012.196642
