

Cáncer de Páncreas

Prof. Dr. Anatole Bender

Esquema de la Clase

Breve recuerdo anatómico

Incidencia de presentación

Posible etiología

Algunas palabras sobre marcadores tumorales

Estadificación y clínica

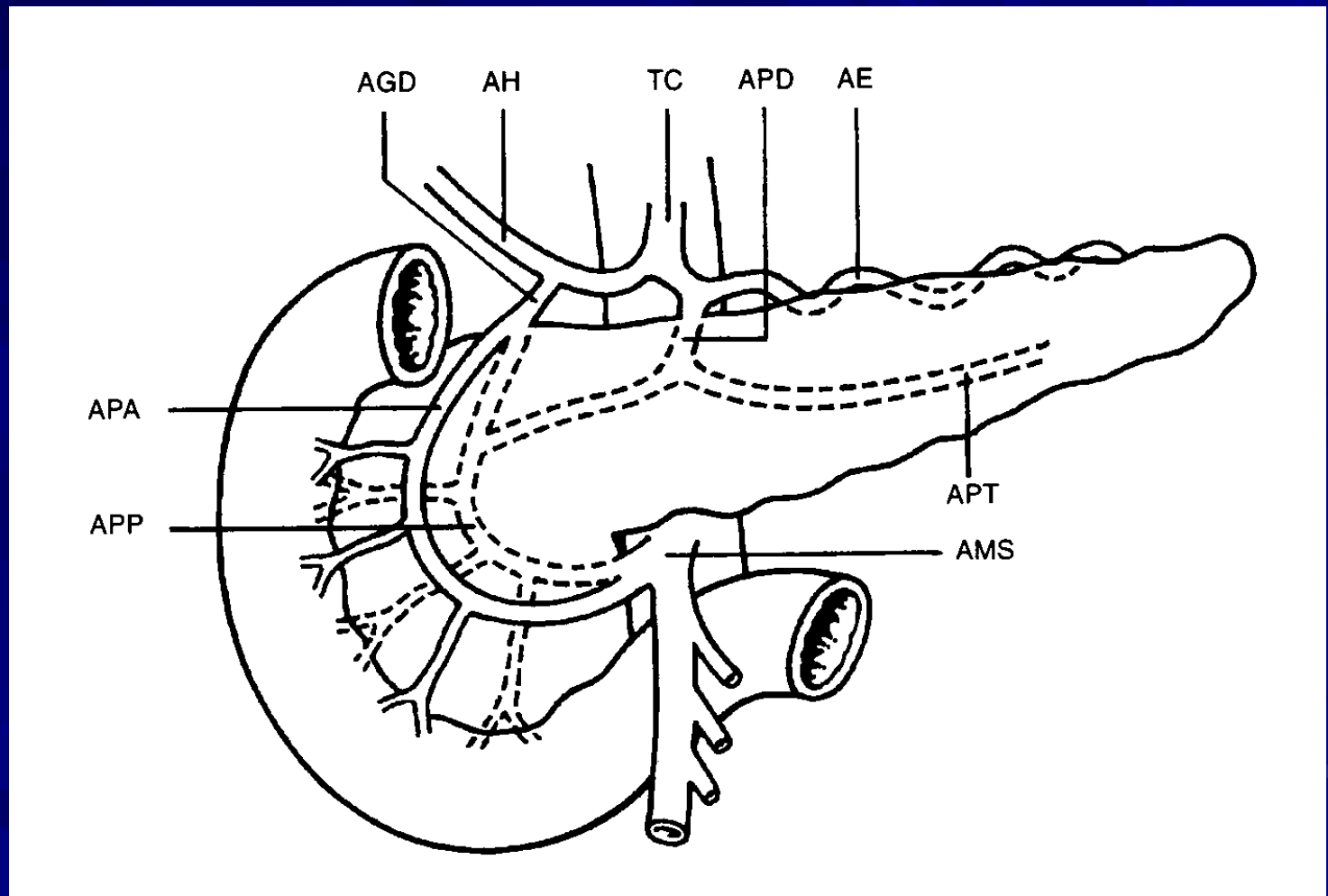
Métodos de diagnóstico complementarios

Tratamiento quirúrgico

Tratamiento paliativo

Tumores funcionantes del páncreas, clínica,
métodos de diagnóstico y tratamiento

IRRIGACION ARTERIAL DEL PANCREAS



TUMORES PRIMITIVOS DEL PÁNCREAS

Los tumores benignos más frecuentes son de los islotes y el cistoadenoma

Los adenomas ductales y acinares, como los tumores benignos del tejido conectivo, son raros

Carcinoma de páncreas

- La gran mayoría de los tumores malignos son carcinomas ductales, adenocarcinomas.
- Es un tumor de gran agresividad biológica
- La incidencia del **CANCER DE PANCREAS** muestra un incremento progresivo
- Representa la 4^a causa de muerte por cáncer en hombres
- Es el cáncer más letal y el fallecimiento se produce en el 95% de los casos
- La incidencia aumenta con la edad. 80%, entre 60-80 años
- La relación hombre mujer es 1,7 : 1
- La raza negra en EEUU tiene el riesgo mundial más elevado



Fig. 10.01 Global distribution of pancreatic cancer (2000). Note the high incidence areas in North America, Europe, and the Russian Federation.

Sobrevida media

La sobrevida media para todos los pacientes con cáncer pancreático es aproximadamente 6 meses [Shaib Y, Davila J, Naumann C, El-Serag H. The impact of curative intent surgery on the survival of pancreatic cancer patients: a U.S. population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 102,1377-1382 (2007).]

Y la tasa de sobrevida a 5 años estimada por Surveillance Epidemiology and End Results Program - es 4%, el menor de todo tipo de cáncer.

American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2004*. American Cancer Society, GA, USA (2004).

Ries LAG, Melbert D, Krapcho M *et al.* *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004*. National Cancer Institute, MD, USA (2006).

Factores que intervienen en la evolución de la enfermedad

El cáncer pancreático tiene una mediana de supervivencia de aproximadamente 6 meses después del diagnóstico.

Varios factores están relacionados con el empeoramiento de su evolución; diagnóstico tardío, baja tasa de resección, conducta tumoral agresiva y la falta de un régimen de quimioterapia efectivo.

Algunos datos estadísticos

La American Cancer Society, estima que el número de Americanos diagnosticados con cáncer pancreático será de 37.680 en 2008, con 34.290 pacientes que morirán de esta enfermedad. [Jemal A, Siegel R, Ward E *et al.* Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J. Clin.* 58(2),71-96. (2008).]

En los últimos 40 años, su incidencia total se ha incrementado en forma sostenida, de acuerdo a los datos de National Cancer Institute de Bethesda, MD, USA. [National Cancer Institute. *Annual Cancer Statistics Review 1973-1988* (NIH Publication No. 91-2789). Department of Health and Human Services, MD, USA (1991).]

ETIOLOGIA

Cáncer de páncreas

- El hábito de fumar cigarrillos, es el más evidente
- Químicos, trabajadores en metal, petróleo, minas de carbón y detergentes.
- Plantas productoras de gas
- Café?
- Pancreatitis crónica?
- Historia previa de diabetes aumenta 3 a 6 veces el riesgo de carcinoma ductal

PATOGENIA

- Mutaciones del oncogén K-ras en precursores neoplásicos (hiperplasias papilares o mucinosas)
- Mutaciones en genes supresores de actividad tumoral p53 y MTS1

La familia de proteínas S100 unidas al calcio han sido mostradas como involucradas en una variedad de funciones fisiológicas, tales como la proliferación celular, la transducción de señales extracelulares, adhesión intercelular, movilidad, así como metástasis en el cáncer.

El rol jugado por un miembro de esa familia S-100 de genes, el S100A4 (también mencionado como mts1, 18A2/mts1, pEL-98, p9Ka, metastasin) en el control de la población celular así como en la invasión por cáncer y en las metástasis no ha sido hasta ahora extensivamente estudiado.

La proteína codificada por el gen S100A4 es ahora conocida como capaz de regular la progresión del ciclo celular, modular la adhesión intercelular y las propiedades invasivas de las células cancerosas

La proteína S100A4 aparece como hábil para secuestrar e inhabilitar la proteína supresora p53, la cual controla la transición G1,-S de las células así como la salida de la fase S de la mitosis.

S100A4 también toma parte en la homeostasis del crecimiento, con aparente compromiso en la transducción de la señal del factor de crecimiento y en la muerte apoptótica de la célula.

Hay considerable evidencia que la expresión de S100A4 altera las propiedades adhesivas de las células posiblemente remodelando la matriz extracelular

La sobreexpresión de S100A4 realza la colonización del pulmón por células cancerosas.

Anticancer Research ISSN 0250-7005 Source: Congrès

International Conference on Cancer Invasion and Metastasis, Athens, GRECE (10/1997)

1998, vol. 18, no4 A, 2415-2421

Anatomía patológica

- El 65 % de los carcinomas ductales se localizan en la cabeza del páncreas (cefálicos) y el 35 % restante en el cuerpo o cola.
- Los tumores cefálicos son menos agresivos que los de cuerpo y cola. Estos últimos se comportan frecuentemente como tumores *ocultos*, tumores pequeños o grandes que se diagnostican por sus metástasis alejadas o con importante invasión de tejidos periféricos.

Anatomía patológica

- El adenocarcinoma de páncreas es el tipo anatomopatológico más frecuente de todos los tumores periampulares.
- La proximidad de estos tumores a la vía biliar hace que la ictericia obstructiva sea en todos un signo frecuente.

Patología

Incluye una gran variedad de subgrupos de células de los conductos, de células acinares, carcinoma adenoescamoso, etc.

Clasificación TNM para el carcinoma ductal del páncreas

T1 Tumor localizado dentro del páncreas

T1a < 2 cm de diámetro

T1b > 2 cm de diámetro

T2 Tumor extendido a tejidos peripancreáticos, duodeno, vía biliar

T3 Tumor extendido a vasos mesentéricos, estómago (no resecable)

N0 Ganglios negativos

N1 Ganglios positivos

M0 Sin metástasis alejadas

M1 Con metástasis alejadas

Estadificación

Estadio I	T1-T2	N0	M0
Estadio II	T3	N0	M0
Estadio III	cualquier T	N1	M0
Estadio IV	cualquier T	cualquier N	M1

Clínica

- **Síntomas tempranos son leves e inespecíficos**
- **Pérdida de peso, dolor abdominal o dorsal, ictericia**
 - el dolor se encuentra habitualmente en epigastrio
 - es seguido por pérdida de peso, anorexia o náuseas
 - La ictericia es el síntoma que se presenta en tercer lugar
 - el dolor dorsal también es frecuente

Ictericia

- Por lo general indolora
- Puede referir malestar o dolorimiento supraumbilical
- Si existe colangitis, puede existir dolor

Signos físicos

- Hepatomegalia
- vesícula palpable, Ley de Cuvoisier Terrier
signo de Bard y Pic (30 % de los casos)
- Ictericia progresiva
- Emaciación

CLÍNICA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

- Cuando se obstruye el sistema ductal pancreático, aparece esteatorrea
- El cáncer ubicado en el cuerpo o en la cola puede producir obstrucción de la vena esplénica, hipertensión portal y hemorragia gastrointestinal.
- El dolor abdominal es persistente, a menudo post-prandial nocturno, localizado en la porción superior del abdomen
- Pérdida de peso progresiva, repugnancia por los alimentos

CLÍNICA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Otros síntomas

- Prurito, ascitis, hepatoesplenomegalia, estreñimiento.
- En el 25 % de los pacientes aparece diabetes.
- Hallazgos físicos: Ictericia, dolor, masa abdominal palpable o vesícula biliar palpable.

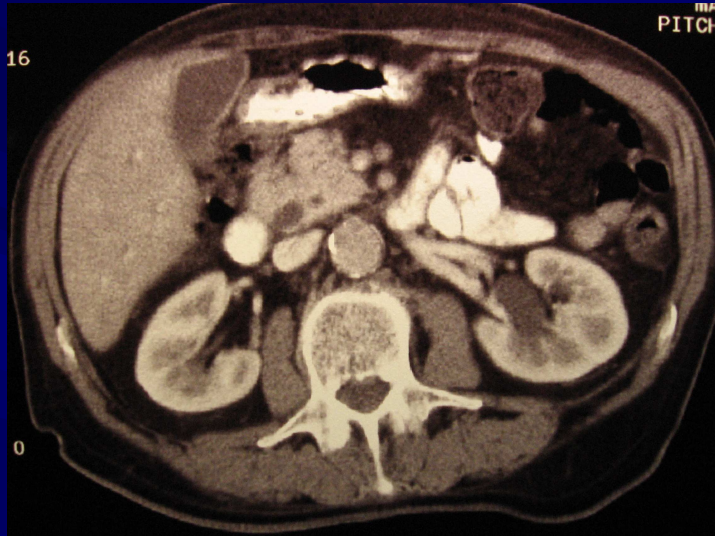
CLÍNICA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

MANIFESTACIONES POCO FRECUENTES:

- tromboflebitis migratoria
- nódulos grasos subcutáneos palpables
- poliartralgias
- soplos por compresión de vasos viscerales
- puede asociarse a hipoglucemias, hipercalcemia y síndromes de Cushing

Diagnóstico por imágenes

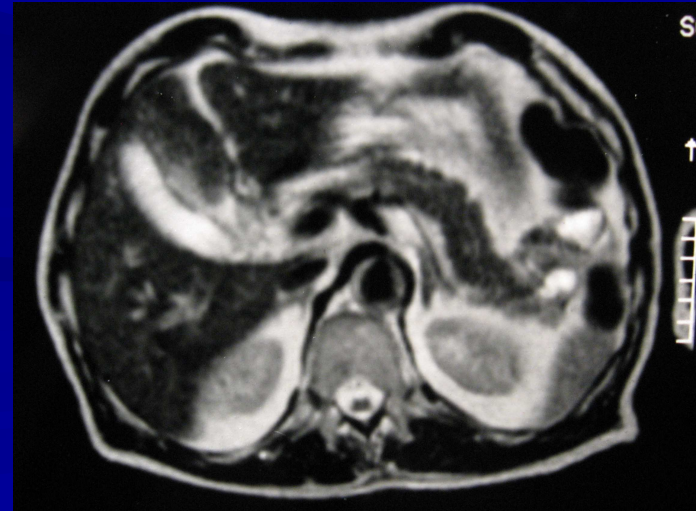
- Ultrasonido, aplicado incluso por endoscopia
- T.A.C.
- R.M.N.
- E.R.C.P. Drenar después la vía biliar
- Duodenografía hipotónica (Es historia)
- Arteriografía selectiva, para mapeo prequirúrgico)
- TAC multislice con reconstrucción digital de imágenes



T.A.C.

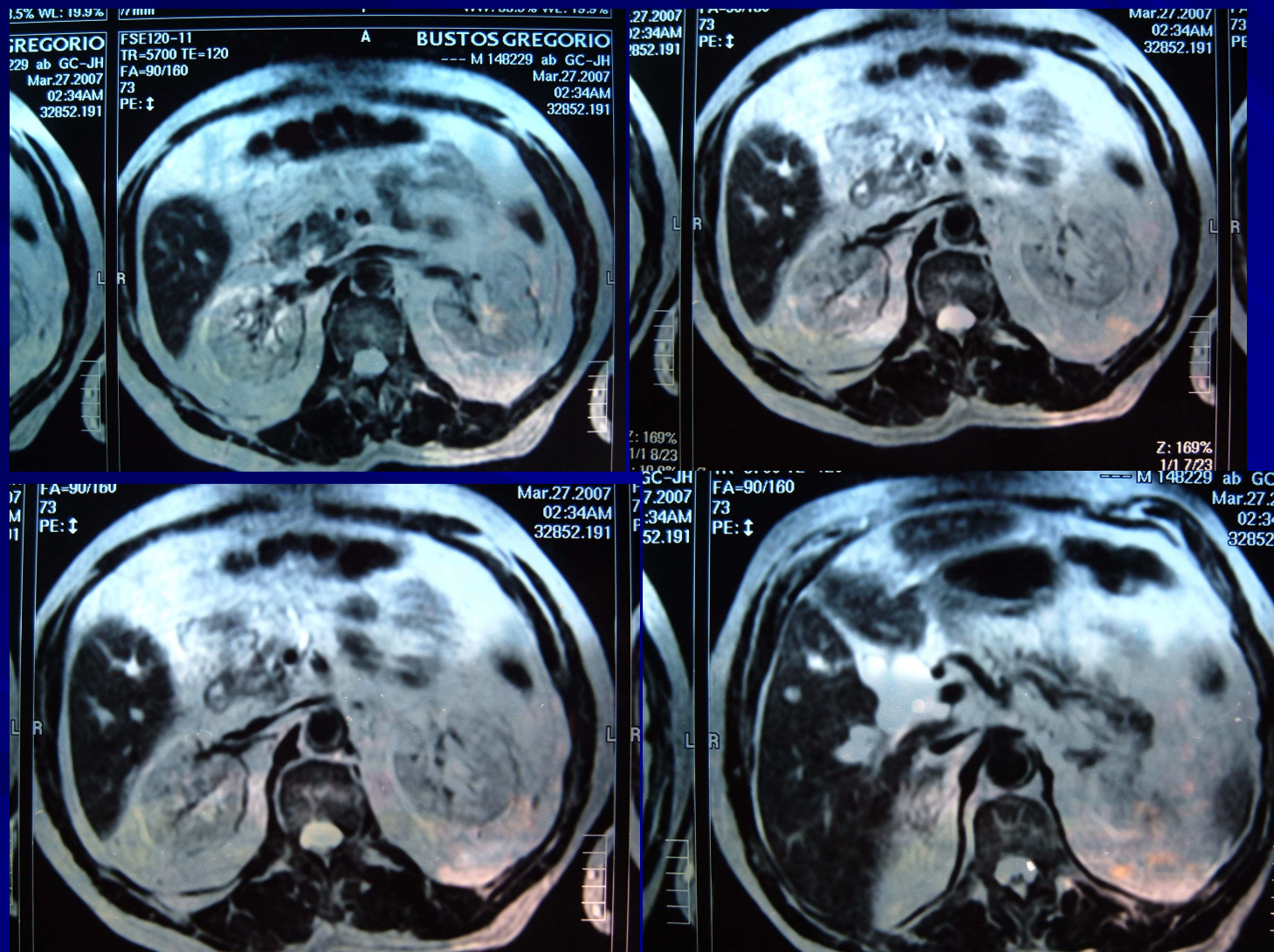


R.M.N.



RMN en T2

Cáncer de
cabeza de
páncreas



Laboratorio

- Hiperbilirrubinemia de instalación rápida y superior a 15mg %
- Niveles elevados de fosfatasa Alcalina y Gamma glutamil transpeptidasa
- Anemia moderada
- Puede haber sangre oculta en mat. fecales

Otros métodos de diagnóstico

- Marcadores como el C.E.A. o el Ca 19-9

- DUPAN-2, SPAN-1, CA-242, CA-494

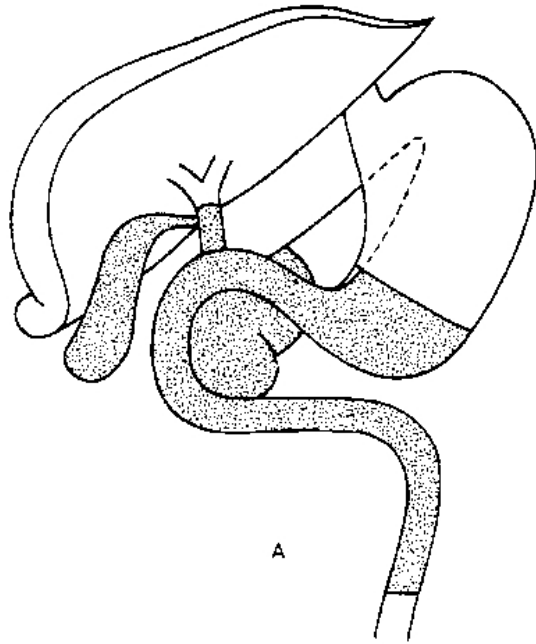
La sensibilidad es baja cuando son tumores pequeños, son de valor pronóstico (Enf. Avanzada y recidiva tumoral)

- Punción guiada por T.A.C. o ecografía, puede producir pancreatitis o hemorragia, **Indicadas en neoplasias avanzadas- Enfermos con sospecha clínica de benignidad y alto riesgo quirúrgico, linfomas**

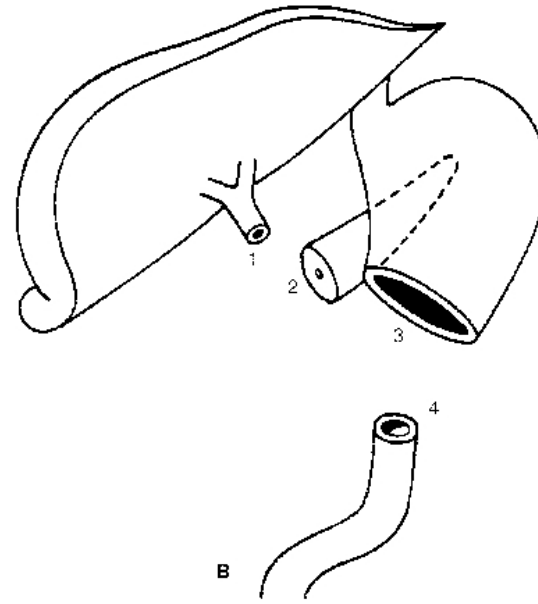
TRATAMIENTO QUIRURGICO

El único tratamiento potencialmente curativo es la cirugía.

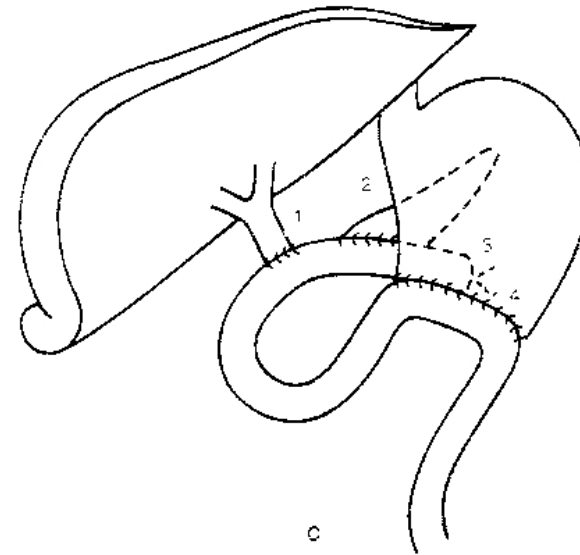
- De intención curativa, operación de Whipple, o sinó, pancreatectomía total
- En tumores de cuerpo y cola pancreatectomía corporo-caudal más esplenectomía
- De intención paliativa: Hepatoyeyuno-anastomosis y gastroentero-anastomosis



A



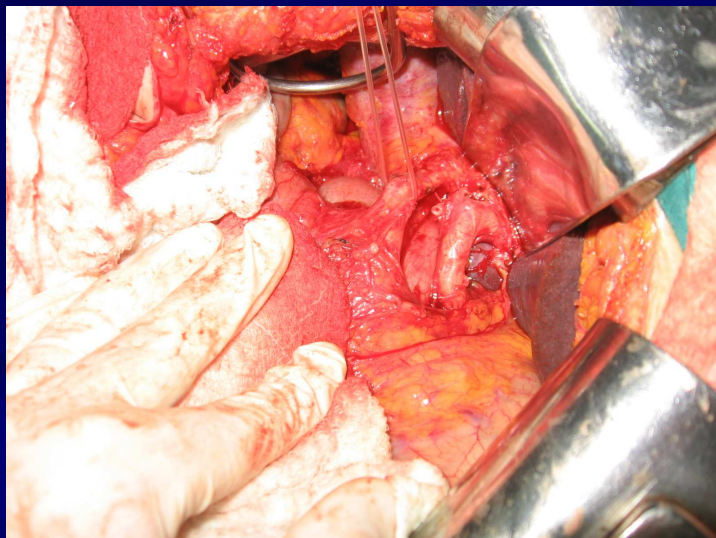
B



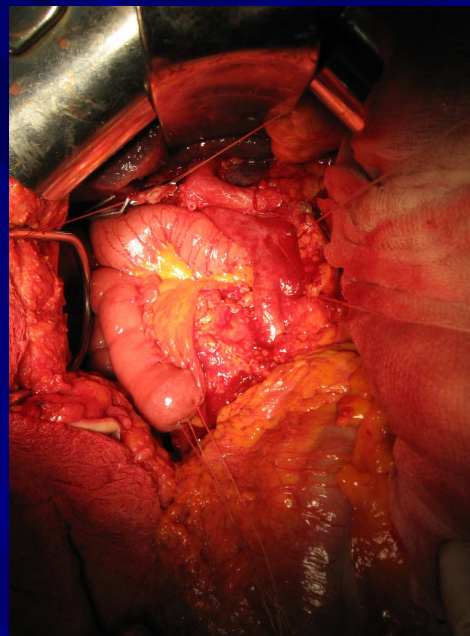
C

**Esquema de cefaloduodeno
pancreatectomía**

Cefalodudenopancreatectomía

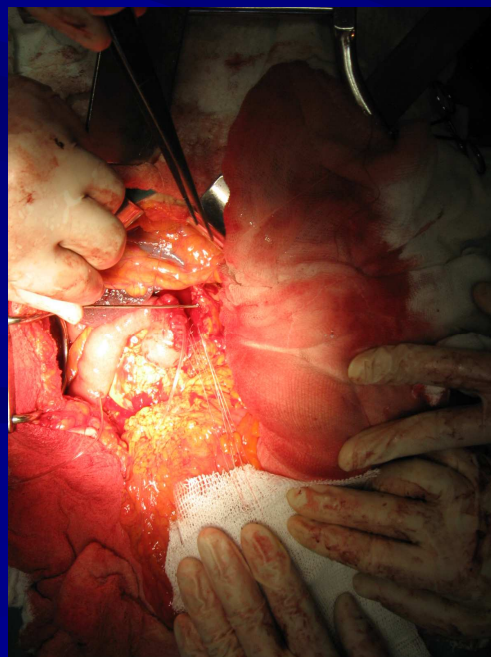


Aislando la vía biliar

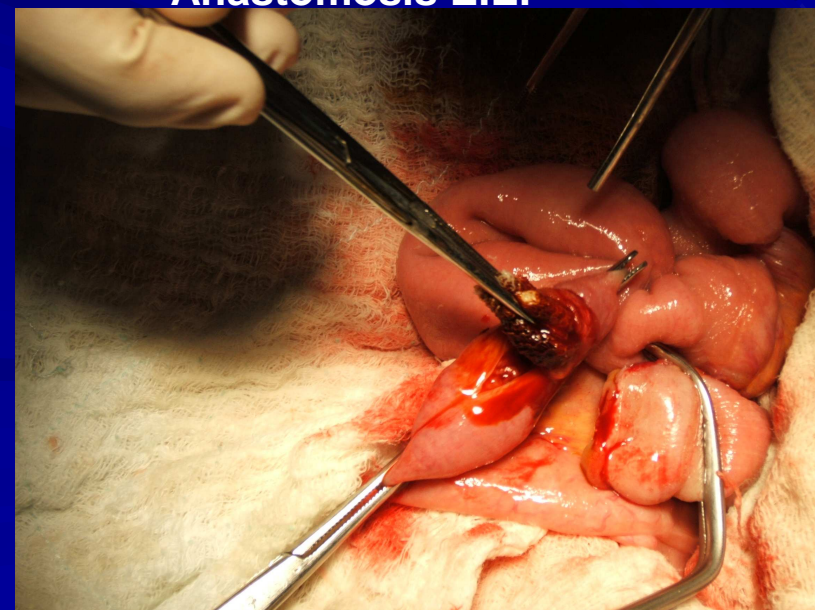


Confeccionando un asa para anastomosis

Canulando el Wirsung

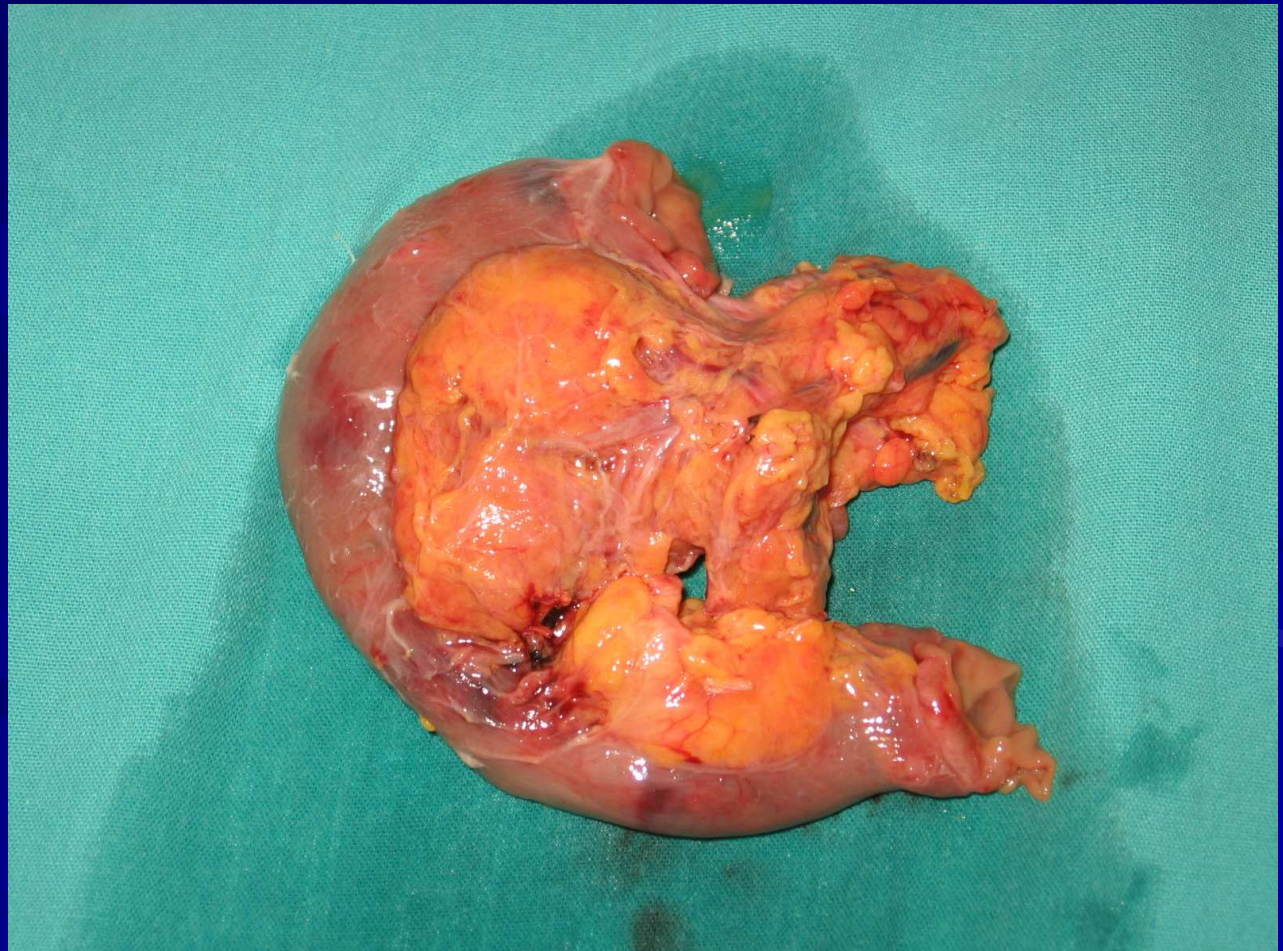


Anastomosis E.E.

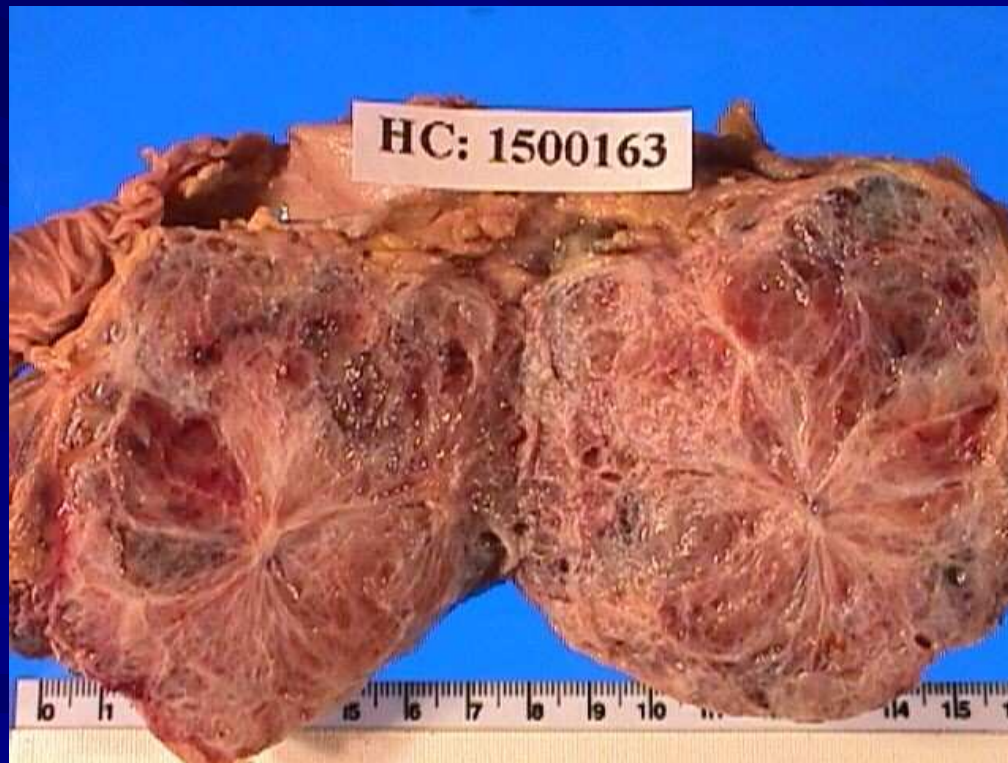


Cáncer de páncreas

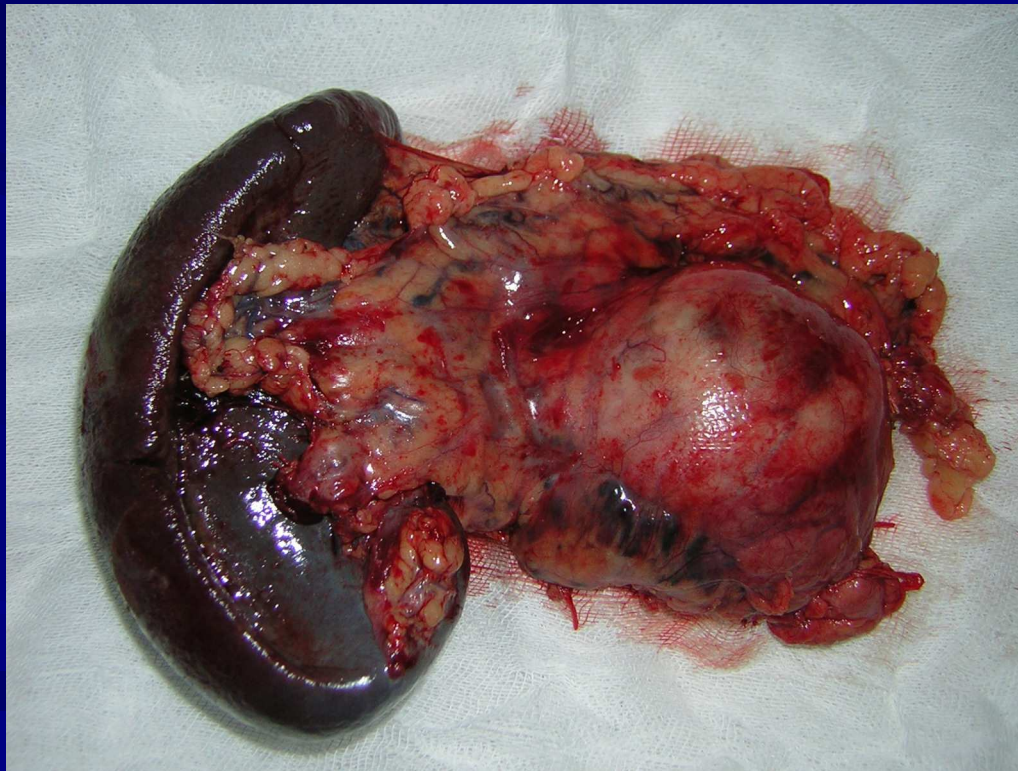
Pieza de cefaloduodeno pancreatectomía



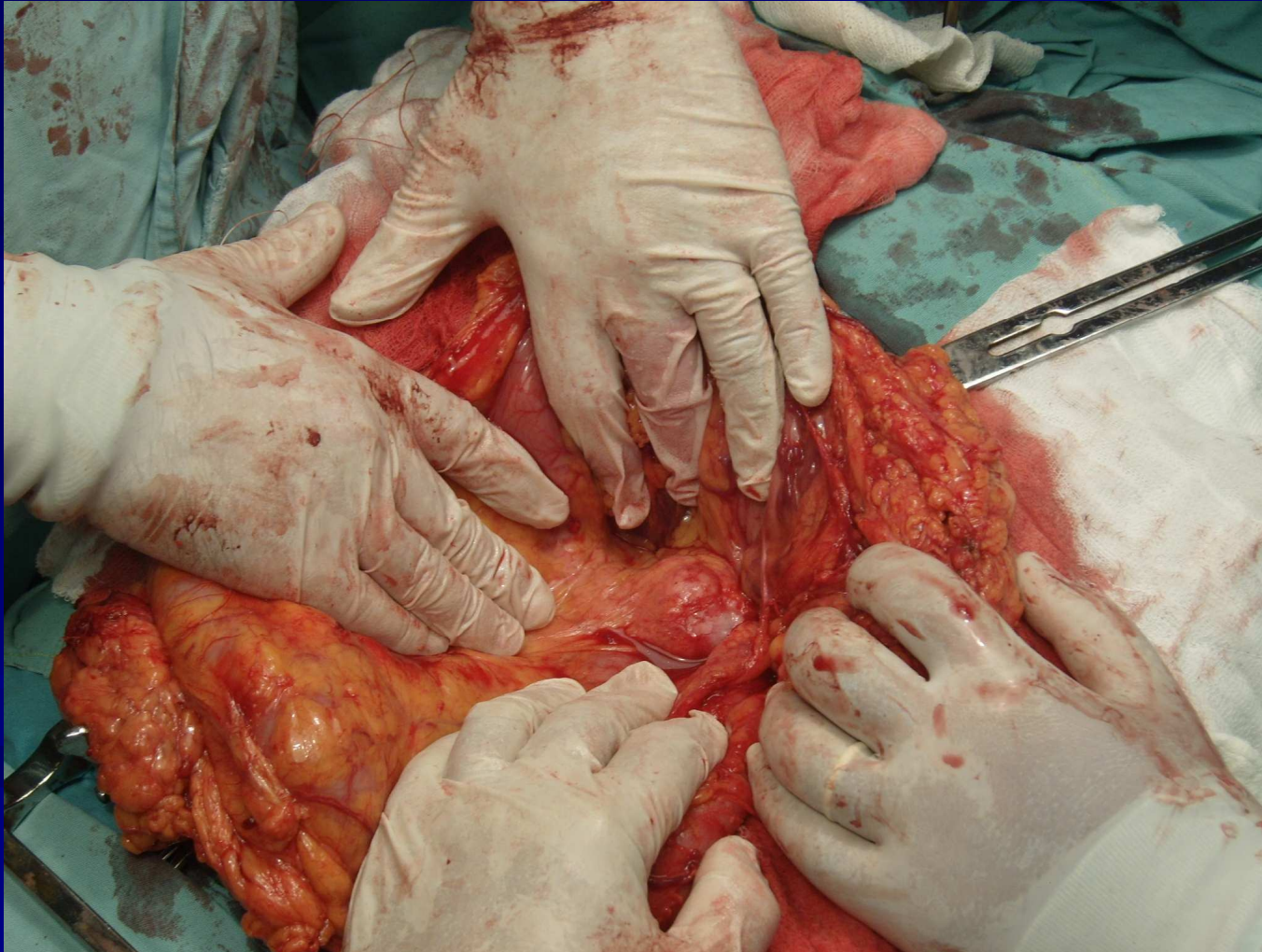
■ Cistoadenocarcinoma microquístico



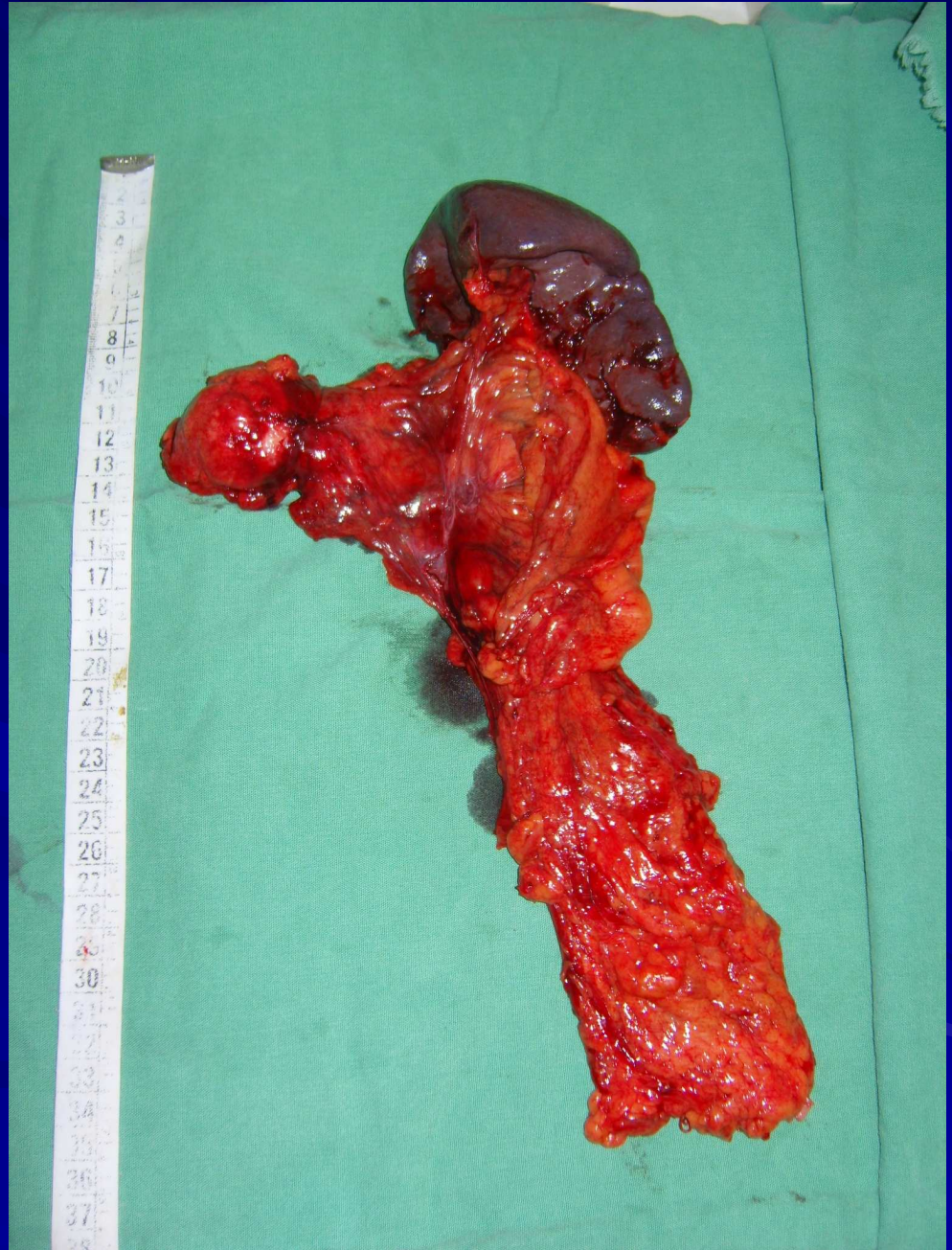
■ Pieza de pancreatectomía corporocaudal



Acceso transmesocólico Cáncer de cuerpo



Pieza de
pancreatoesplenectomía
corporocaudal



Tratamiento no quirúrgico de intención paliativa

- De intención paliativa:
Stents intraductales que se colocan por vía endoscópica o trans-hepática percutánea.



Tomado de aula abierta Multidisciplinar en Tumores Gastrointestinales. Dr. Antonio Arriví Hospital Son Llatzer (Palma de Mallorca)

Tratamiento no quirúrgico de intención paliativa

- TRATAMIENTO RADIANTE
- BRAQUITERAPIA INTRAOPERATORIA
- QUIMIOTERAPIA

TUMORES FUNCIONANTES DEL PANCREAS

- Los tumores funcionantes del páncreas tienen una asociación porcentual con uno de los tipos de Neoplasias Endócrinas Múltiples, aunque también existen formas esporádicas, sin compromisos de otras glándulas

Tumores secretores de péptidos y aminas

Algunos tumores son capaces de segregar dos o más hormonas

Cerca del 15 % de los tumores de los islotes no segregan hormonas detectables (Silentes), son detectados en estadíos irresecables.

La teoría APUD propuesta por Pearse en 1966, sugirió que estas células se originaban en la **cresta neural** (Pearse, A.G.E., Taker, T.T.: Neuroendocrine embryology and the APUD concept. Clin. Endocrinol. (OXF), 5(Suppl.):229, 1976.)

Según estudios embriológicos más recientes, tiene origen endodérmico, y son pluripotenciales, pudiendo convertirse en células alfa, beta, delta y otras menos definidas (Friesen, S.R.: Tumors of the endocrine páncreas. N. Engl. J. Med., 306(10):580-90, 1982.)

NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES

Se debe reconocer la presencia de un MEN ante dos circunstancias:

- a) asociación de lesiones hiperplásicas o tumorales de varias glándulas endócrinas (tiroides, paratiroides, hipófisis, adrenales, páncreas endócrino)
- b) familiares de pacientes con la mencionada enfermedad, que mediante métodos bioquímicos o genéticos de detección sistemática muestran ser portadores de una lesión glandular tumoral o hiperplásica

NEOPLASIAS ENDOCRINAS MULTIPLES

- **Se cree que la transformación neoplásica de las células APUD puede deberse a la pérdida heredable de un gen supresor tumoral y/o a la mutación de un protooncogén**

NEOPLASIAS ENDOCRINAS MULTIPLES

- **El hiperparatiroidismo asociado al MEN-I se produce generalmente por una hiperplasia de las cuatro glándulas, mientras que el hiperparatiroidismo primario esporádico se origina por la transformación adenomatosa de una sola de estas glándulas.**
- **El hiperparatiroidismo suele ser la manifestación más común y temprana del MEN-1 (80-95 % de los casos).**

TUMORES PANCREATICOS EN LA MEN -I

- La transformación neoplásica de las células de los islotes pancreáticos es el segundo componente más observado en el síndrome, (80 % de los casos).
- Estos tumores suelen ser multicéntricos y a menudo son capaces de sintetizar diversos péptidos y aminas biógenas.
- Muestran una característica progresión desde la forma histológica de hiperplasia hasta la neoplasia con metástasis.
- El gastrinoma, es la neoplasia pancreática más frecuente en el MEN-1 (57-78 % de los casos),

TUMORES PANCREATICOS EN LA MEN -I

- Otros tumores pancreáticos que se asocian con menor frecuencia al MEN-1 son glucagonomas, somatostatinomas y tumores secretores de polipéptido intestinal vasoactivo (Vipomas, que pueden manifestarse como Síndrome de Verner Morrison).

Síndromes Clínicos y sus Hormonas

<i>Síndrome clínico</i>	<i>Hormona</i>
Rubor, diarrea	Serotonina, sustancia P, NKA, TCT, PP
Enfermedad ulcerosa	Gastrina
Hipoglucemia	Insulina/TNF
Dermatosis, demencia, diabetes, DVT	Glucagón
Diabetes, esteatorrea, litiasis biliar	Somatostatina
Acromegalia	GHRH
Enfermedad de Cushing	ACTH/CERF
Hipercalcemia	HP, VIP
ADH inapropiada	Vasopresina
Pigmentación	MSH
Metástasis vasculares hepáticas silentes	PP

ACTH = hormona adrenocorticotropa; ADH = hormona antidiurética; CRF = factor liberador de corticotrofina; DVT = trombosis venosa profunda; GHRH = hormona liberadora de la hormona de crecimiento; MSH = hormona estimulante de los melanocitos; NKA = neurokinina A; PP = polipéptido pancreático; PTH = hormona paratiroidea; TCT = tirocalcitonina; TNF = factor de necrosis pancreática; VIP = péptido intestinal vasoactivo

Tomado de Thompson N.W. y Vinik A.I. en:
Zuidema G. Shackelford. Cirugía del Aparato Digestivo. Tomo III.
3ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Bs. As. Argentina. 1997.

INSULINOMAS

- Son raros, a menudo susceptibles de curación quirúrgica. Se caracterizan por episodios recurrentes de hipoglucemia en ayunas.
- 80 % de los casos se demuestra un pequeño tumor benigno aislado en el interior del páncreas
- En 10 % de los casos existen metástasis
- En menos del 10 % son multicéntricos, con una elevada incidencia de NEM

INSULINOMAS

Síntomas

- Cefalea, alteraciones visuales, confusión, astenia, sudoración y palpitaciones.
- Las convulsiones y el coma, son raras y solo aparecen en relación a hipoglucemias graves y mantenidas.
- Los síntomas aparecen varias horas tras la ingesta , durante los accesos pueden observarse déficit neurológicos transitorios.

INSULINOMAS

Diagnóstico

- Demostración repetida de hipoglucemia (< 40 mg/dl)
- Aparición espontánea o provocada de los síntomas, hiperinsulinemia anormal y alivio de los síntomas tras la inyección de carbohidratos.
- La angiografía es extremadamente precisa para localizar el tumor.
- Ecoendoscopía ha sido también propuesta
- TAC y RMN, ya que la mayor parte de los tumores asintomáticos, son mayores de 3 cm

- La mayor parte de los tumores de los islotes se han encontrado en el cuerpo y la cola del páncreas
- Si el páncreas carece de tumores, se debe explorar retroperitoneo y ambas suprarrenales
- Insulinomas y Vipomas pueden hallarse en etapa de diseminación, por último la laparotomía exploradora y la resección de hasta un 80 % del páncreas y de las metástasis ostensibles pueden proveer un alivio sintomático

INSULINOMAS

Tratamiento

- **Extirpación quirúrgica**
- **Cuando existen mts. no resecables, el diazóxido se usa para prevenir los síntomas de hipoglucemia y la estreptozocina puede lograr la regresión parcial del tumor.**
- **En forma reciente para tratamiento de vipomas y síndromes con diarrea y “flushing”, se han utilizado análogos de somatostatina**

Conclusiones (Tumores funcionantes)

- En las últimas tres décadas se han realizado progresos en el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento de tumores funcionantes de los islotes
- Los tumores no funcionantes siguen siendo un problema
- Excepcionalmente se los encuentra en forma incidental en las TAC de Abdomen
- Pueden ser hallados como tumores invasivos

Conclusiones (Tumores exócrinos)

El diagnóstico del Cáncer de páncreas en estadios curables, sigue siendo un desafío

El diagnóstico por imágenes, podría aportar, mediante nuevas técnicas

Los biomarcadores deberían ser más definidos y sensibles

La resección oncológica en etapas tempranas es la que aporta las mayores probabilidades de curación

Optimizar la resección quirúrgica, asociada al uso de radiaciones y quimioterapia adyuvante podría mejorar el pronóstico, retardando o anulando la aparición de recidivas locales o metástasis.

Debe desarrollarse un método para el control de las metástasis sistémicas

Conclusiones (Tumores exócrinos)

El screening [Ecografía, E.U.S., C.T . Y E.R.C.P.] podría devenir el método para **pacientes de alto riesgo**: Individuos con pancreatitis crónica, historia familiar de cáncer pancreático, pancreatitis hereditaria, síndrome de Peutz-Jeghers, fibrosis quística o FAMMM (Familial atypical multiple mole melanoma), P.A.F.

Pacientes con riesgo moderado: diabetes melitus, Cáncer de mama hereditario o cáncer de ovario, o fumadores; podrían ser beneficiados

El uso de marcadores para IPMNs (intraductal mucinous papillomatous neoplasm), PanIN (pancreatic intraductal neoplasm), (MCN) mucinous cystic neoplasm o adenocarcinoma microinvasivo. La detección temprana podría permitir reseca estas lesiones antes de desarrollar cáncer pancreático.

Bibliografía

American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2004*. American Cancer Society, GA, USA (2004).

Evans, D.B., Lee, J.E., Pisters, P.W.T. Duodenopancreatectomía (Operación de Whipple) y pancreatectomía total por cáncer. En Nyhus, L.M. Baker, R.J. Fisher, J.E. El dominio de la Cirugía. 3ª edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. Argentina. 1999

Ferraina P., Oria A. Cirugía de Michans. Librería - Editorial El Ateneo. 5ª Edición. Reimpresión. Buenos Aires. Argentina. 1999.

Friesen, S.R.: Tumors of the endocrine páncreas. N. Engl. J. Med., 306(10):580-90, 1982.

Gemmel Ch.; Eickhoff A; Helmstädter L.; Riemann, J. F. Pancreatic Cancer Screening: State of the Art. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2009;3(1):89-96.

Pearse, A.G.E., and Taker, T.T.: Neuroendocrine embryology and the APUD concept. Clin. Endocrinol. (OXF), 5(Suppl.):229, 1976.

Pezzuoli, G., Spina, G.P., Opocher, E. en Veronesi, U. Cirugía Oncológica. Editorial Médica Panamericana. 1ª reimpresión de la 1ª Edición. Buenos Aires. Argentina. 1992

Bibliografía

Ries LAG, Melbert D, Krapcho M et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004*. National Cancer Institute, MD, USA (2006).

Sabiston D.C., Kim Lyerly H. *Tratado de Patología Quirúrgica*. Tomo II. XV Edición Mc Graw Hill interamericana Editores México 1999

Shaib Y, Davila J, Naumann C, El-Serag H. The impact of curative intent surgery on the survival of pancreatic cancer patients: a U.S. population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 102,1377-1382 (2007).

Thompson N.W. y Vinik A.I. Tumores endócrinos del páncreas en: Zuidema G. Shackelford. *Cirugía del Aparato Digestivo*. Tomo III . 3ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Bs. As. Argentina. 1997.

Hoover, H.C. Carcinoma pancreático y periampular en: Zuidema G. Shackelford. *Cirugía del Aparato Digestivo*. Tomo III 3ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Bs. As. Argentina. 1997.

Gracias por vuestra atención!

WHO histological classification of tumours of the exocrine pancreas

Epithelial tumours

Benign

Serous cystadenoma	8441/0 [†]
Mucinous cystadenoma	8470/0
Intraductal papillary-mucinous adenoma	8453/0
Mature teratoma	9080/0

Borderline (uncertain malignant potential)

Mucinous cystic neoplasm with moderate dysplasia	8470/1
Intraductal papillary-mucinous neoplasm with moderate dysplasia	8453/1
Solid-pseudopapillary neoplasm	8452/1

Malignant

Ductal adenocarcinoma	8500/3
Mucinous noncystic carcinoma	8480/3
Signet ring cell carcinoma	8490/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3
Undifferentiated (anaplastic) carcinoma	8020/3
Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells	8035/3
Mixed ductal-endocrine carcinoma	8154/3

Serous cystadenocarcinoma	8441/3
Mucinous cystadenocarcinoma	8470/3
– non-invasive	8470/2
– invasive	8470/3
Intraductal papillary-mucinous carcinoma	8453/3
– non-invasive	8453/2
– invasive (papillary-mucinous carcinoma)	8453/3
Acinar cell carcinoma	8550/3
Acinar cell cystadenocarcinoma	8551/3
Mixed acinar-endocrine carcinoma	8154/3
Pancreatoblastoma	8971/3
Solid-pseudopapillary carcinoma	8452/3
Others	

Non-epithelial tumours

Secondary tumours

[†] Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (542) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for in situ carcinomas) and /3 for malignant tumours.

TNM classification of tumours of the exocrine pancreas

TNM classification^{1,2}

Primary Tumour (T)

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumour limited to the pancreas, 2 cm or less in greatest dimension
T2	Tumour limited to the pancreas, more than 2 cm in greatest dimension
T3	Tumour extends directly into any of the following: duodenum, bile duct, peripancreatic tissues ³
T4	Tumour extends directly into any of the following: stomach, spleen, colon, adjacent large vessels ⁴

Regional Lymph Nodes (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
	N1a Metastasis in a single regional lymph node
	N1b Metastasis in multiple regional lymph nodes

Distant Metastasis (M)

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Stage grouping

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stage II	T3	N0	M0
Stage III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage IVA	T4	Any N	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

¹ (1, 66). This classification applies only to carcinomas of the exocrine pancreas.

² A help desk for specific questions about the TNM classification is available at <http://tnm.uicc.org>.

³ Peripancreatic tissues include the surrounding retroperitoneal fat (retroperitoneal soft tissue or retroperitoneal space), including mesentery (mesenteric fat), mesocolon, greater and lesser omentum, and peritoneum. Direct invasion to bile ducts and duodenum includes involvement of ampulla of Vater.

⁴ Adjacent large vessels are the portal vein, coeliac artery, and superior mesenteric and common hepatic arteries and veins (not splenic vessels).

Table 10.01

List of recommended terms with synonyms for focal hyperplastic and metaplastic duct lesions in the human exocrine pancreas.

Recommended WHO term	Previous WHO classification (947)	Other synonyms
Squamous metaplasia Incomplete squamous metaplasia	Squamous metaplasia Incomplete squamous metaplasia	Epidermoid metaplasia, multilayered metaplasia focal epithelial hyperplasia, focal atypical epithelial hyperplasia, multilayered metaplasia
PanIN-IA	Mucinous cell hypertrophy	Mucinous cell hyperplasia, mucinous ductal hyperplasia, mucoid transformation, simple hyperplasia, flat ductal hyperplasia, mucous hypertrophy, hyperplasia with pyloric gland metaplasia, ductal hyperplasia grade 1, non-papillary epithelial hypertrophy, nonpapillary ductal hyperplasia
PanIN-IB	Ductal papillary hyperplasia Adenomatoid ductal hyperplasia	Papillary ductal hyperplasia, ductal hyperplasia grade 2 Adenomatous hyperplasia, ductular cell hyperplasia
PanIN-II	Any PanIN-I lesion with moderate dysplasia as defined in the text	
PanIN-III	Severe ductal dysplasia	Ductal hyperplasia grade 3, atypical hyperplasia Carcinoma in situ

Table 10.03
Genetic alterations in pancreatic ductal carcinoma.

Gene	Chromosome	Mechanism of alteration	% of cancers
Oncogenes			
<i>KRAS</i>	12p	Point mutation	> 90
<i>MYB, AKT2, AIB1</i>	6q, 19q, 20q	Amplification ¹	10-20
<i>HER2-neu</i>	17q	Overexpression	70
Tumor suppressor genes			
<i>p16</i>	9p	Homozygous deletion	40
		Loss of heterozygosity and intragenic mutation	40
		Promotor hypermethylation	15
<i>TP53</i>	17p	Loss of heterozygosity and intragenic mutation	50-70
<i>DPC4</i>	18q	Homozygous deletion	35
		Loss of heterozygosity and intragenic mutation	20
<i>BRCA2</i>	13q	Inherited intragenic mutation and loss of heterozygosity	7
<i>MKK4</i>	17p	Homozygous deletion, loss of heterozygosity and intragenic mutation	4
<i>LKB1/STK11</i>	19p	Loss of heterozygosity and intragenic mutation, homozygous deletion	5
<i>ALK5 and TGFβR2</i>	9q, 3p	Homozygous deletion	4
DNA Mismatch Repair			
<i>MSH2, MLH1, others</i>	2p, 3p, others	Unknown	< 5

¹ In cases of amplification, it is generally not possible to unambiguously identify the key oncogene due to the participation of multiple genes in an amplicon.

Table 10.04

Genetic syndromes with an increased risk of pancreatic cancer.

Syndrome (MIM No) [†]	Mode of inheritance	Gene (chromosomal location)	Lifetime risk of pancreatic cancer
Early onset familial pancreatic adenocarcinoma associated with diabetes (Seattle family) (479)	Autosomal dominant	Unknown	About 30%; 100-fold increased risk of pancreatic cancer; high risk of diabetes and pancreatitis
Hereditary pancreatitis (167800)	Autosomal dominant	Cationic trypsinogen (7q35)	30%; 50-fold increased risk of pancreatic cancer (1101, 499)
FAMMM: familial atypical multiple mole melanoma (156600)	Autosomal dominant	<i>p16/CMM2</i> (9p21)	10% (601, 1127, 2097)
Familial breast cancer (600185)	Autosomal dominant	<i>BRCA2</i> (13q12-q13)	5-10%; 6174delT in Ashkenazi Jews (1442); 999del5 in Iceland (1934)
Ataxia-telangiectasia (208900) (heterozygote state)	Autosomal recessive	<i>ATM</i> , <i>ATB</i> , others (11q22-q23)	Unknown; somewhat increased
Peutz-Jeghers (175200)	Autosomal dominant	<i>STK11/LKB1</i> (19p)	Unknown; somewhat increased (579)
HNPCC: hereditary non-polyposis colorectal cancer (120435)	Autosomal dominant	<i>MSH2</i> (2p), <i>MLH1</i> (3p), others	Unknown; somewhat increased (1130, 2071)
Familial pancreatic cancer	Possibly autosomal dominant	Unknown	Unknown; 5-10fold increased risk if a first-degree relative has pancreatic cancer (499, 1128, 755)

[†] Mendelian Inheritance in Man: www.ncbi.nlm.nih.gov/omim