ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE LA ANATOMIA PATOLOGICA
DEL CANCER DEL PANCREAS *

DR. EDMUNDO ROJAS

EL CARCINOMA del páncreas presenta gran interés dentro del grupo de tumores pancreáticos ya que la inmensa mayoría de los tumores malignos del páncreas son carcinomas. Este tumor no se encuentra frecuentemente; se dice que constituye menos del 1% del material de autopsias; ¹ sin embargo en el H.E.N. hemos encontrado ya 30 casos en 1,340 autopsias, lo cual da un porciento de 2.2; además hemos estudiado otros nueve casos en el material quirúrgico. No obstante, debemos tener en cuenta la relativa concentración de enfermos del aparato digestivo que ingresan a este Hospital.

Es indispensable que hagamos algunas consideraciones sobre nomenclatura y características macroscópicas y microscópicas, para presentar nuestra opinión al respecto. La nomenclatura, ha sido variada según el punto de vista que se adopte en la clasificación. Si se tiene en cuenta el elemento epitelial pancreático que dió origen al carcinoma, éste se califica de Acinar, Canalicular o Insular. Si se adopta el punto de vista de localización, se les llama cánceres de la cabeza, del cuerpo, de la cola, o difusos; estos últimos pueden, obviamente, ser fases tardías de los primeros. Cuando se tiene en cuenta el aspecto microscópico, se les puede llamar carcinoma simple, adenocarcinoma, simple o papilar; cistoadenocarcinoma, que también puede ser papilar, cáncer anaplásico y cáncer de células insulares.

De todas estas clasificaciones, la topográfica parece ser la mejor por dos razones: 1) porque clínicamente tiene mayor utilidad saber la localización del tumor, y 2) porque la mayoría de estos cánceres son adenocarcinomas canaliculares, y decir cáncer del páncreas significa, en la mayoría de los casos, carcinoma canalicular del páncreas. Sin embargo, si se pretende que el diagnóstico anatomopatológico sea lo más completo posible, puede hacerse una combinación de las

* Trabajo de ingreso leído en la sesión ordinaria del 8 de octubre de 1958.

clasificaciones mencionadas y de esta manera podemos ofrecer, en casi todos los casos, con la sola enunciación del diagnóstico, las características anatómo-patológicas más importantes. Empezamos con el tipo microscópico, después señalamos su origen, si esto es posible; en seguida su localización y finalmente mencionamos, como en el caso de otros cánceres, el grado de diferenciación y nuestra opinión sobre la rapidez del crecimiento. El diagnóstico anatómo-patológico integral, quedará así, por ejemplo: Adenocarcinoma canalicular de la cabeza del páncreas, bien diferenciado, de crecimiento lento.

CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

Generalmente forma una masa tumoral, muchas veces en el interior del órgano, rodeada por tejido pancreático alterado, es decir, por una zona de pancreatitis² y fibrosis, por lo que el tamaño de la tumoración es mayor que el tamaño real de la neoplasia. Por esta razón, entre otras, el diagnóstico es de difícil comprobación histológica si ésta se quiere basar en una biopsia tomada en el curso de una intervención quirúrgica.

El páncreas puede estar muy aumentado de tamaño y de peso; en el material de Brown, Moseley y Pratt³ el peso máximo fué de 640 g. y el volumen, de 16 por 9 por 9 cm. En nuestro grupo de casos el peso máximo registrado fué de 800 g. (peso normal: alrededor de 100 g.). Aparentemente no hay relación entre el tamaño del tumor y su localización, aunque algunos autores¹ afirman que el de la cabeza es más voluminoso; éste forma habitualmente una masa nodular que tiende a permanecer circunscrita.

El tumor propiamente dicho, casi siempre es duro, de color blanco amarillento que contrasta con el color rosado del parénquima pancreático normal; pero en algunos casos, aunque raros, puede ser blando y friable.

En cuanto a la topografía son más frecuentes en la cabeza del órgano, después en el cuerpo, luego en la cola y finalmente en forma difusa o generalizada.⁴ Nosotros tenemos clasificados 30 casos de cabeza y 9 de cuerpo y cola, en los 39 casos de nuestro material de autopsias y de especímenes quirúrgicos. Es posible que muchos de los casos considerados como de la cabeza, no se originen en el tejido pancreático mismo, sino en la porción terminal del colédoco; sin embargo, topográficamente están en la cabeza del páncreas. Willis⁵ cree que el número de carcinomas de la cabeza, cuerpo y cola, está en proporción con la cantidad de tejido pancreático. Creo que esto es discutible y difícilmente demostrable, pues histológicamente no se pueden diferenciar, en la gran mayoría de los casos, los tipos habituales de carcinoma pancreático y de vías biliares extrahepáticas. Por otra parte, desde el punto de vista clínico o práctico, tampoco tiene objeto hacer la diferenciación del sitio exacto de origen.

DATOS MICROSCÓPICOS

La mayor parte de los carcinomas pancreáticos reproducen más o menos fielmente, el patrón canalicular, ya sea de los grandes conductos, de los medianos o de los terminales. La mayoría de los autores aceptan que el 70 a 80% son de este tipo; en nuestro material encontramos 77% de canaliculares. Después se encuentran, en orden de frecuencia, el acinar, en el que tiende a reproducirse el patrón de los acini y el indiferenciado el cual no reproduce patrón alguno. Por último, los menos frecuentes son el carcinoma insular en el que se requiere la demostración de invasión clara y de metástasis para hacer el diagnóstico, y el cistadenocarcinoma.

Desde luego, se han descrito otros tipos que pueden considerarse raros: ⁶
1) El pleomórfico, cuyas células son multiformes, algunas de ellas gigantes, con zonas de aspecto sarcomatoso y otras de patrón glandular. 2) Los cistadenocarcinomas que pueden ser papilares o no serlo, y en los que existen formaciones quísticas tapizadas por epitelio maligno que invade las zonas circundantes. 3) Los adenocarcinomas papilares, no quísticos. 4) Los adenocantomas, que podrían considerarse como adenocarcinomas con metaplasia epidermoide extensa, y 5) Adenocarcinomas ciliados, que tienden a reproducir el patrón canalicular embrionario.

La imagen microscópica habitual del carcinoma pancreático es la siguiente: Presencia de conductillos dilatados, atípicos, en el seno de estroma abundante y denso; la presencia frecuente de este estroma fibroso explica el aspecto y la consistencia habituales en estos tumores. La imagen sugiere a primera vista una simple oclusión de conductillos. Esta impresión parece reforzarse por la presencia de acini atroficos o por la ausencia de los mismos, y por la presencia de zonas más o menos amplias de tejido conjuntivo en las que destacan islotes de Langerhans indemnes; sin embargo, la invasión y las atipias celulares o la distribución canalicular permiten hacer el diagnóstico. Puede encontrarse en el epitelio de los conductillos, hiperplasia y ocasionalmente, placas de metaplasia epidermoide.⁷

DISCUSIÓN

Basándonos en nuestros conocimientos actuales no podemos todavía hablar de factores causales del cáncer del páncreas. Sabemos que se ha intentado relacionarlo con procesos inflamatorios, pero es claro que los que lo acompañan son secundarios a la obstrucción canalicular o son parte de la llamada "reacción de estroma". Tampoco se ha encontrado relación con la litiasis, biliar o pancreática, puesto que este tumor no es más frecuente en sujetos con litiasis de una u otra de estas variedades. Tampoco tiene relación causal con la metaplasia epidermoide del epitelio de los conductillos, ya que los cánceres pancreáticos en los que hay un elemento epidermoide que forma parte de la neoplasia, son muy raros. No se sabe que tenga relación alguna con la hemocromatosis, ni parece tenerla

con la desnutrición o el alcoholismo. Es decir, que hasta ahora no hemos encontrado factores que puedan considerarse como causales. Sin embargo, no podemos dejar de hacer algunas consideraciones sobre el origen del cáncer de la porción exócrina del páncreas; este origen se encuentra fundamentalmente y quizá únicamente, en el sistema canalicular el cual puede responder proliferando, a estímulos de índole diversa. Esta idea se apoya en algunos hechos como los siguientes: 1º La gran mayoría de los cánceres de porción exócrina reproducen el patrón canalicular, ya sea de los conductos interlobulillares, de los intralobulillares o de los intercalados. 2º Aún en los cánceres de tipo acinar se observa participación del segmento intercalado de los conductillos. 3º El sistema canalicular prolifera, o desarrolla hiperplasia o metaplasia epidermoide de su epitelio, en circunstancias diversas, es decir, responde activamente. En cambio la porción acinar responde pasivamente, como lo podemos comprobar fácilmente en el tipo de cambios patológicos que se presentan en dicha porción también bajo condiciones diversas. Por ejemplo: pérdida de los gránulos de zimógeno, desorganización y atrofia, como lo hemos observado en la desnutrición humana.⁸ Otro cambio frecuente es la dilatación de los acinos con llenamiento de su luz por secreción condensada, como se ha observado en multitud de circunstancias,⁹ como el tifo, la tifoidea, septicemias, uremia, estados de choque, casos de hepatitis o de desnutrición.⁸ 4º Por último, se ha sostenido¹⁰ que los conductos intercalados o el sistema de túbulos anastomosados, pueden regenerarse hacia el lado canalicular o hacia el acinar o aún hacia los islotes de Langerhans, según los requerimientos en un caso dado; así que aún en los casos de carcinomas acinares podría suponerse un estímulo de proliferación anárquica al nivel de los conductos intercalados, que se orienta hacia la diferenciación acinar y esto explicaría quizá la participación del segmento intercalado observada en muchos carcinomas acinares.

No sabemos aún qué clase de estímulos son capaces de producir proliferación neoplásica del sistema canalicular, pero quizá podamos descubrir algo estudiando los factores causales de las proliferaciones canaliculares de tipo regenerativo.

COMPLICACIONES

La primera complicación del cáncer del páncreas, que debe señalarse, es la invasión del colédoco; ésta ocurre naturalmente, con mayor frecuencia en el cáncer de la cabeza. También la invasión del duodeno es más frecuente en el cáncer de esta localización. En cambio la trombosis de la esplénica es más frecuente en el cáncer del cuerpo.

Valdría la pena detenernos un poco al hablar de las trombosis vasculares, como complicación del cáncer pancreático. Estas se mencionan repetidas veces desde que Sproul, hace 20 años, llamó la atención sobre este hecho.¹¹ Sin embargo, Bell¹² en un artículo reciente en el que informa de 609 casos de carcinoma pancreático, afirma que sólo en 9 hubo tromboflebitis inicial que es la que

tendría importancia, ya que la flebotrombosis terminal se encuentra en muchos otros casos y no es peculiar del cáncer del páncreas. En la serie de Sproul hubo trombosis en el 37% de los casos de cáncer del cuerpo y de la cola del páncreas, mientras que en otros cánceres abdominales ocurrió en el 15 ó 25%. Estas cifras según Bell no son significativas desde el punto de vista estadístico, y concluye que con los datos de que se dispone actualmente, se puede afirmar que la tromboflebitis es raramente una característica ostensible del carcinoma pancreático. Nosotros, hemos encontrado trombosis en cuatro de nuestras treinta autopsias, o sea en el 13.3%, pero no hemos hecho la diferenciación entre tromboflebitis inicial y flebotrombosis terminal, pues esta diferenciación no es fácil por la reacción inflamatoria que se presenta en la pared de la vena después de la trombosis, aunque no haya habido flebitis anteriormente.

En cuanto a la asociación del cáncer pancreático con la diabetes, es necesario cuando menos distinguir dos eventualidades teóricas: el desarrollo del cáncer en un enfermo diabético y la aparición de diabetes en un sujeto con cáncer del páncreas. Esta última debe quizá considerarse como menos probable por dos razones: 1) porque quizá sería una diabetes resultante de la destrucción de tejido insular por el carcinomatoso y para que esto suceda se requiere según Warren¹³ la destrucción de más de cinco sextas partes del órgano. La segunda razón es que el cáncer del páncreas es más frecuente en la cabeza del órgano y en esta zona los islotes de Langerhans son escasos, por lo que se necesitaría que el carcinoma hubiera reemplazado todo el órgano para producir diabetes. Sin embargo hay que tener en cuenta que hay casos en los que no se demuestra en la autopsia destrucción importante de tejido pancreático y sin embargo había habido glicosuria e hiperglicemia. En estos casos se ha encontrado un número aparentemente suficiente de islotes de Langerhans cuyas células beta están llenas de gránulos de insulina, por lo que se ha creído que la hormona se forma, pero que ésta no pasa libremente al torrente circulatorio por encontrarse los islotes de Langerhans aprisionados en tejido fibroso o tumoral.¹² Si se acepta esta hipótesis entonces quizá sí sea posible que se desarrolle un cuadro de diabetes en un sujeto con cáncer del páncreas, aunque no haya reemplazamiento del tejido insular por tejido carcinomatoso.

En cambio, la mayor frecuencia del cáncer pancreático en sujetos diabéticos es generalmente aceptada,^{12, 14} aunque no se conoce cuál puede ser el mecanismo por el cual la diabetes favorecería el desarrollo de cáncer pancreático, y en cambio, obraría de modo contrario con otros carcinomas, con excepción del colon,¹² el de endometrio, o el feocromocitoma.¹⁴

En nuestros 39 casos hubo 9 de asociación carcinoma pancreático-diabetes, o sea el 23%. Nosotros consideramos estos casos de "asociación", sin desconocer la relación de causa a efecto que pueda haber entre los dos padecimientos, pero también sin pretender establecer cuál de los dos fue la causa y cuál el efecto ya que los mecanismos de una u otra eventualidad no están claramente dilucidados.

Otras complicaciones que interesan particularmente, se refieren a la invasión; tanto la invasión por contigüidad como la invasión por metástasis, dependen de la localización del carcinoma; el de la cabeza tiende a permanecer localizado y el del cuerpo y cola, a dar metástasis abundantes; éstas se localizan primero en los ganglios linfáticos regionales, e hígado ^{7, 12} después, en peritoneo, pulmón, duodeno y riñones.¹²

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1) Hemos revisado la nomenclatura del cáncer del páncreas y propuesto que en su clasificación se consideren sucesivamente, su aspectos microscópico, su origen, si esto es posible, su localización en la glándula pancreática y que por último se mencione como en otros tumores, su grado de diferenciación y si se cree pertinente, la opinión sobre la rapidez de crecimiento.

2) Se mencionan las principales características macroscópicas y microscópicas, y de acuerdo con éstas, se analizan 39 casos provenientes del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

3) Se discute la importancia que tiene el árbol canalicular en la génesis de los carcinomas de la porción exócrina del páncreas y se sugiere que las proliferaciones canaliculares que se presentan en diversas circunstancias pueden ser el camino para conocer el mecanismo de desarrollo de estos tumores.

4) Por último se mencionan las complicaciones más comunes del cáncer pancreático y se llama la atención basándose en la opinión de Bell, para que se revalide el papel que puede desempeñar el carcinoma pancreático, sobre todo el del cuerpo y de la cola, en el desarrollo de trombosis vasculares.

REFERENCIAS

1. W. B. Leach. Carcinoma of Pancreas. Am. J. Path. Vol. XXIV, N° 2: 333, 1950.
2. Bowden Lemmel. Pancreatic carcinoma. Arch of Surgery. Vol. 76:559, Abril, 1958.
3. Brown, R. B., Moseley, V., Pratt, V. *The Early Diagnosis of Carcinoma of Pancreas (based on a clinical and pathological study of 100 autopsied cases)*. Am. J. Med. Sc. Vol. 223, N° 4: 349, Abril, 1952.
4. Arkin y Weisberg. *Carcinoma of the Pancreas, a Clinical and Pathologic study of 75 cases Gastroenterology*. Vol. 13, 118, 1949.
5. Willis R. A. *Pathology of Tumors*. The C. V. Mosby Co. P. 444, 1948.
6. Sommers Sh., Meissner, W. *Unusual Carcinomas of the Pancreas*. Arch. Path. Vol. 58: 101, Agosto, 1954.
7. Ackerman y Regato. *Cancer*. The C. V. Mosby Co., 1947.
8. Rojas Natera, Edmundo. *Observaciones recientes sobre la Anatomía Patológica de Algunas Enfermedades Pancreáticas*. Rev. Inv. Clín. Vol. IV, N° 4: 355, Oct., 1952.
9. Mallory Tracy. *Comunicación personal*.
10. Maximow-Bloom. *A Text Book of Histology*. W. B. Saunders Co. P. 427, 1957.
11. Sproul, E. F. (Mencionada por Bell y otros). *Carcinoma and Venous Thrombosis*. Am. J. Cancer. 34: 566-588, 1938.
12. Bell, E. T. *Carcinoma of the Pancreas*. Am. J. Path. 33: 449-523, Mayo-Junio, 1957.
13. Warren, S. *Diabetes Mellitus*. Capítulo 31, pág. 920 de Pathology-Anderson. The C. V. Mosby Co., 1948.
14. Warren S. Le Compte Ph. *The Pathology of Diabetes Mellitus*. Lea and Febiger, Philadelphia. P. 269, 1952.

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE LA ANATOMIA PATOLOGICA
DEL CANCER DE PANCREAS*

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. EDMUNDO ROJAS

DR. MANUEL MARTÍNEZ BÁEZ

LA BREVE Y ENJUNDIOSA nota que el Sr. Dr. D. Edmundo Rojas presenta hoy como trabajo de ingreso en nuestra Academia no se presta fácilmente a ser comentada, es decir, a ser ilustrada, explicada o criticada, porque su contenido es de carácter documental e informativo, esencialmente. Basándose en la experiencia lograda al examinar, en su aspecto anatomopatológico, 30 casos de cáncer del páncreas hallados en una serie de 1,430 autopsias hechas en el Hospital de las Enfermedades de la Nutrición, en esta ciudad, más otros nueve casos estudiados en piezas operadas, el autor presenta la clasificación que ha hecho de tales casos y expone las razones que le han inducido para haber escogido determinada clasificación que considera la histopatología de las neoplasias, la localización de éstas en el órgano en el que asientan, el grado de diferenciación del tejido neoforado y la rapidez del crecimiento de éste. Confiesa que hasta ahora es bien poco lo que se puede decir acerca de las causas de los cánceres del páncreas, pero sugiere, al parecer muy atinadamente, que el estudio del sistema canalicular del órgano, atendiendo particularmente a la proliferación de sus elementos inducida por diversos factores, puede ser el camino que conduzca a encontrar algunos de los elementos causales de este tipo de neoplasias. Finalmente, examina con cierta extensión las complicaciones que se pueden presentar más comúnmente en el curso del proceso carcinomatoso pancreático, sobre todo las que consisten en la asociación de la neoplasia con trombosis vasculares y también con la diabetes.

Después de haber leído atentamente la nota del Doctor Rojas se siente un tentado a decir: "He quedado enterado; muchas gracias por sus enseñanzas",

* Leído en la sesión ordinaria del 8 de octubre de 1958.

sin que algo en esta reacción signifique indiferencia ni menosprecio, sino, sencillamente, por la aceptación íntegra de los postulados que se presentan basados en la consideración de los hechos observados. El autor ha seguido, en esta nota, esa valiosa regla que alguien dio para cuando hay que escribir un artículo: "tener algo que decir, decirlo y nada más". A lo largo de algunos años de práctica, que no cuentan tanto por su cantidad, sino por la intensidad del trabajo hecho en ellos, el Doctor Rojas ha recolectado un material considerable y lo ha estudiado cuidadosamente; lo ha clasificado después de haber escogido la clasificación que le ha parecido la más adecuada; de ese estudio ha hecho inferencias que expone concisamente y a propósito de alguna de las complicaciones que se pueden presentar con los cánceres del páncreas, hace algunas consideraciones de valer para el clínico. Este que estamos considerando ahora, es un típico trabajo de Anatomía Patológica pura; es lo que el autor sabe hacer mejor, como médico que ha escogido conscientemente una especialidad y a ella ha dedicado íntegramente su interés y su capacidad, para estar en las mejores condiciones posibles de acoplar sus conocimientos y sus habilidades con los de otros especialistas y cooperar con ellos en la resolución de los problemas que al médico clínico plantea la variedad infinita de posibilidades que presentan los procesos morbosos. Este, precisamente, es el aspecto que querríamos hacer destacar en el trabajo del Doctor Rojas, quien es un miembro eminente de la ya copiosa falange de cientistas de la medicina que desde hace algunos años está contribuyendo tan efectivamente al progreso de las disciplinas médicas entre nosotros. Hace ya sus buenos años que dejé de ser joven, pero todavía no me siento tan viejo como para dedicarme a añorar el pasado y puedo contemplar con satisfacción el espectáculo del presente, prometedor de un futuro de continua y firme superación. La seguridad de que esa promesa ha de cumplirse la tenemos en el hecho de contar hoy con especialistas competentes en las ciencias médicas básicas y no ya solamente en los aspectos clínicos de la Medicina. Una de esas disciplinas básicas que mayor pobreza sufría entre nosotros hace algunos años, era, justamente, la Anatomía Patológica, base imprescindible de la patología. Hoy está liquidada la época de los improvisados, de los autodidactas, de quienes nos dedicamos a ciertos menesteres especiales tal vez solamente porque nadie parecía interesarse en ellos y por esto mismo nuestra dedicación sólo podía ser parcial, a veces pasajera y siempre insuficiente. Coincidiendo con el inicio de las realizaciones debidas al impulso creador de algunos de nuestros más eminentes médicos, la llegada aquí del Profesor Costero marcó el principio de una nueva era en los estudios anatomopatológicos entre nosotros, porque tuvimos en él un especialista competente, un profesor entusiasta, un dinámico organizador que trabaja arduamente y que enseña con todo éxito. Poco después la creación de las nuevas grandes unidades de servicio médico, concebidas con visión amplia y correcta, hizo urgente la necesidad de tener anatomopatólogos eficientes y fueron becados para estudiar en varios centros de los Estados Unidos médicos

que entre sus méritos contaban con el valioso de su juventud y a quienes se dio el apoyo esencial que fue el ofrecerles la posibilidad de dedicarse íntegramente a la especialidad que iban a adquirir. Curiel, Pérez Tamayo, Villasana, Meza, por no nombrar sino a unos cuantos, estudiaron empeñosamente, aprendieron copiosamente y han vuelto y trabajan tesonosamente en su cantera; como técnicos, ofreciendo su colaboración y coordinándola con las de los especialistas en otras disciplinas médicas y como maestros, enseñando la disciplina de su especialidad a quienes se preparan para ser médicos; contribuyendo a educarlos con su doctrina, con sus consejos, con su ejemplo; oponiéndose a negativos impulsos disolventes o la fácil comodidad del menor esfuerzo; practicando e imponiendo la disciplina que consiste en el estudio, en el trabajo tenaz, en sentir y obedecer el impulso que emana de la necesidad de no sentirse nunca suficientes, de saber que por mucho que se sepa, en cada día, en cada caso hay algo que averiguar, algo que precisar, algo más que aprender. De estos es buen espécimen el Doctor Rojas. Yo sé bien que él pudo haber traído a esta corporación un trabajo más sugestivo, más impresionante, de mérito más fácil de apreciar que el que ha presentado hoy, pero me imagino que él ha querido llegar aquí con la auténtica modestia que sólo pueden lucir los que valen de veras, diciéndonos: esto es lo que sé, esto es lo que puedo hacer, esto es lo que yo soy. Ha hecho muy bien.

He sido invitado para comentar un trabajo y ya he dicho que no me ha parecido fácil hacer tal comentario. Perdonad que en su lugar me haya permitido comentar, más bien, brevemente, una situación, una actitud, una persona. Felicito a la Academia Nacional de Medicina de México porque cuenta entre sus miembros a uno más de valer grande y real en la persona del Sr. Dr. D. Edmundo Rojas Natera.