

Factores asociados a esteatosis pancreática en pacientes con adenocarcinoma de páncreas diagnosticada por ultrasonido endoscópico

César Fernando Tróchez-Mejía*, Raúl Uvaldo Aguilar-Moreno, Frida Jazmin Robles-Rivera, Angélica Hernández-Guerrero, José Guillermo de la Mora

Servicio de Endoscopia Gastrointestinal, Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: El cáncer de páncreas sigue siendo el cáncer más letal del mundo, debido a su baja tasa de supervivencia y mal pronóstico. El diagnóstico temprano y la planificación del manejo son, por lo tanto, esenciales para obtener resultados clínicos óptimos en estos pacientes. Condiciones metabólicas como la obesidad, la diabetes mellitus y la esteatosis pancreática también se han considerado factores de riesgo para el cáncer de páncreas. **Objetivo:** Identificar los factores asociados e implicaciones clínicas de esteatosis pancreática en pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y comparativo, de cohorte retrospectivo, de todos los ultrasonidos endoscópicos realizados en pacientes con tumor de páncreas tipo adenocarcinoma ductal en la unidad de endoscopia gastrointestinal del Instituto Nacional de Cancerología, entre el período de Junio del 2018 a Junio del 2019. El diagnóstico de cáncer de páncreas fue realizado basándose en su histología tomada por biopsia por aspiración por aguja fina. Se revisaron los expedientes electrónicos de los pacientes en busca de: comorbilidades (Diabetes mellitus, hipertensión arterial), antecedente de pancreatitis, Karnofsky, índice de masa corporal, presencia de metástasis, estadificación del tumor, número de ganglios, sitio del tumor por ultrasonido endoscópico (USE), tamaño del tumor, quimioterapia, tratamiento quirúrgico otorgado. Se comparó mediante tablas cruzadas el nivel de significancia mediante Chi (cuadrada) de Pearson. Aplicación de medidas de tendencia central, riesgo relativo, correlación spearman. Se realizó análisis estadístico con el paquete SPSS versión 25. Se consideró significancia estadística una $p < 0.05$. **Resultados:** De un total de 30 pacientes (17 F, 13 M), con media de 62 años. Se diagnosticó esteatosis pancreática a 12 (40%) pacientes en el remanente pancreático sano. De los factores clínicos, sólo la Diabetes Mellitus mostró asociación con esteatosis pancreática ($p=0.03$). Según la clasificación de TNM, se observó que los pacientes con esteatosis pancreática en estadios clínicos más avanzados ($p=0.034$). Al analizar nódulos linfáticos involucrados, se logró observar que los pacientes con esteatosis pancreática presentan mayor diseminación comparado con los pacientes sin esteatosis pancreática ($p=0.01$). Los pacientes con esteatosis pancreática mostraron más metástasis a órganos distantes que los que no tenían esteatosis ($p=.004$). Al realizar la estimación de riesgo relativo de metástasis fue de 13 (2.074-81.4 IC 95%). A todos los pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas y esteatosis pancreática se decidió dar quimioterapia paliativa de primera intención ($p=0.007$). **Conclusión:** Los pacientes con esteatosis pancreática tuvieron mayor diseminación a nódulos linfáticos y metástasis, consecuentemente estados clínicos más avanzados.

Palabras clave: Ultrasonido endoscópico. Esteatosis pancreática. Adenocarcinoma de páncreas.

Autor de correspondencia:

César Fernando Tróchez Mejía

E-mail: Trochez48@hotmail.com

0188-9893/© 2019. Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal, publicado por Permayer México SA de CV, todos los derechos reservados.

Fecha de recepción: 02-08-2019

Fecha de aceptación: 16-08-2019

DOI: 10.24875/END.M19000049

Endoscopia. 2019;31(Supl 2):51-56

www.endoscopia-ameg.com

Abstract

Introduction: Pancreatic cancer remains the most lethal cancer in the world due to the low survival rate and poor prognosis. Early diagnosis and planned management are therefore essential to obtain optimal clinical results in these patients. Metabolic conditions such as obesity, Diabetes Mellitus and pancreatic steatosis are also considered as risk factors for pancreatic cancer. **Objective:** Identify associated factors and implications of pancreatic steatosis in patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. **Materials and methods:** A retrospective cohort, observational, descriptive and comparative study was conducted of all the endoscopic ultrasounds performed in patients with ductal adenocarcinoma pancreatic tumour in the Gastrointestinal Endoscopy Unit of the National Cancer Institute, during a period between June 2018 and June 2019. The pancreatic cancer diagnosis was performed based on the histology of the biopsy obtained through fine needle aspiration. Electronic clinical history was reviewed in the search of comorbidities (Diabetes Mellitus, Hypertension), the background of pancreatitis, Karnofsky, body mass index, presence of metastasis, tumour staging, lymphatic node number, tumour site determined by endoscopic ultrasound (EUS), tumour size, chemotherapy and surgical treatment recommended. We compare cross tables with a significance level of Pearson Chi-square. Centred research trend measures applied, relative risk, Spearman correlation. The statistical analysis was performed with SPSS version 25 pack. We considered a significant statistic of $p < 0.05$. **Results:** Out of a total of 30 patients (17 F, 13 M) with an average age of 62 years old. Pancreatic steatosis was diagnosed on 12(40%) patients in the remaining healthy pancreas. About the clinical factors, only Diabetes Mellitus showed an association with pancreatic steatosis ($p=0.03$). According to the TNM classification, pancreatic steatosis was observed in more advanced clinical stages ($p=0.034$). Upon involved lymphatic node analysis, it was observed that patients with pancreatic steatosis present greater dissemination compared to patients without pancreatic steatosis ($p=0.004$). The relative risk estimation was of 13 (2.074-81.4 IC 95%). All patients with ductal pancreatic adenocarcinoma and pancreatic steatosis received first intention palliative chemotherapy ($p=0.007$). **Conclusion:** The patients with pancreatic steatosis had greater dissemination to lymph nodes and metastasis, consequently more advanced clinical states.

Key words: Endoscopic ultrasound. Pancreatic steatosis. Pancreatic adenocarcinoma.

Introducción

El cáncer de páncreas sigue siendo el cáncer más letal del mundo, debido a su baja tasa de supervivencia y mal pronóstico.(1, 2) El diagnóstico temprano y la planificación del manejo son por lo tanto, esenciales para obtener resultados clínicos óptimos en estos pacientes, ya que la supervivencia depende en gran medida del estadio del cáncer, con una tasa de supervivencia a 5 años del 29% para la enfermedad localizada en comparación con sólo el 3% para la enfermedad metastásica. El ultrasonido endoscópico combinado con aspiración con aguja fina es la modalidad más precisa disponible para el diagnóstico y estadificación de cáncer de páncreas, ha generado un cambio en el paradigma en el manejo de estos pacientes.(3)

Condiciones metabólicas como la obesidad y la diabetes mellitus (DM) también se han considerado factores de riesgo para el cáncer de páncreas. La esteatosis pancreática se caracteriza por acumulación de grasa pancreática y subsecuente desarrollo de enfermedades pancreáticas y metabólicas. La asociación de esteatosis pancreática ha sido descrita con diabetes mellitus tipo 2, pancreatitis aguda y crónica e incluso adenocarcinoma de páncreas. (2) En estudios en Asia, su población ha mostrado una prevalencia de 16 a

35%, sin contar con datos en la población mexicana. Se ha demostrado, asociación entre hígado graso y esteatosis pancreática en varios estudios desde 50-80% de los pacientes con esteatosis hepática tienen esteatosis pancreática, en particular la esteatosis hepática fue el predictor más fuerte para esteatosis pancreática con un riesgo relativo alto (RR 14). Análisis de regresión multivariada han mostrado que el índice de masa corporal (RR 1.45; 95% IC 1.02-2.07), el consumo de alcohol excediendo los 14 gramos/semana se asociaron fuertemente a esteatosis pancreática ($P < 0.002$). La correlación es más significativa en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos (12.2 vs 4.8%). (4, 5)

La esteatosis pancreática se define por el aumento de la ecogenicidad del parénquima en comparación con la ecogenicidad del riñón, la cual se clasifica en grados (I-III). Es importante tener en cuenta que, si bien la biopsia histológica es el Gold estándar, obtener biopsias de forma rutinaria (por ejemplo, mediante ecografía endoscópica con biopsia con aguja fina) para evaluar la infiltración de grasa no es un método clínicamente validado.(5)

Por la localización retroperitoneal del páncreas, resulta notoriamente difícil la evaluación de este mediante ultrasonido abdominal, debido a la interposición de

gas intestinal. La tomografía puede ser usada para evaluarlo en su totalidad, pero es inexacta en la evaluación y medición de la grasa pancreática. Los depósitos de grasa en el páncreas, se suelen depositar primariamente en los septos interlobulares, esto resulta en un patrón heterogéneo en la tomografía haciendo de la determinación de la densidad tisular mediante las unidades Hounsfield casi imposible. Debido a la proximidad del transductor del ultrasonido al parénquima pancreático, mediante estudio endoscópico, se pueden obtener imágenes detalladas de toda la glándula. El uso de ondas de frecuencia altas y la habilidad simultánea de tener imagen de órganos adyacentes como el hígado, riñón o bazo en tiempo real, hacen del USE una modalidad excelente para estudiar la grasa pancreática. (2) El USE es una modalidad muy sensible para detectar cáncer de páncreas, con una sensibilidad del 89% al 100%, una especificidad del 50% al 100% y una precisión del 94% al 96%. Además, tiene un alto valor predictivo negativo del 100%, con dos estudios que muestran que, en pacientes con sospecha de cáncer pancreático con un ultrasonido endoscópico normal, no se diagnosticó cáncer pancreático en ninguno de ellos en el seguimiento a largo plazo.(6, 7)

En cuanto a la asociación entre esteatosis pancreática y adenocarcinoma pancreático, se ha utilizado la histopatología para analizar el grado de infiltración grasa en la parte no cancerosa de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas/sin adenocarcinoma que se han sometido a pancreatoduodenectomía. Encontrando que las áreas infiltradas de adipocitos en el páncreas son significativamente mayores en los casos que en los controles (mediana 25.8% vs 15.0%, $P < .001$). (8) Mathur et al. realizó un análisis de casos y controles en pacientes con ganglios positivos y negativos que habían resecado adenocarcinoma de páncreas. El número medio de adenopatías en el páncreas de los casos fue significativamente alto ($p < 0,02$), y la puntuación de fibrosis fue significativamente baja ($p < 0,02$) en comparación con los controles. La supervivencia media se redujo en los casos (18,9 meses frente a 30,8 meses; $p < 0,04$). Estas observaciones sugieren que la esteatosis pancreática promueve la diseminación y la letalidad del adenocarcinoma pancreático.(9)

Existe una alta prevalencia de esteatosis pancreática detectada entre los pacientes con cáncer de páncreas en comparación con los pacientes con cáncer no pancreático. Se necesitan estudios adicionales, como un estudio de cohorte prospectivo y lo que se ha hecho en la mayoría de los estudios para esteatosis hepática, para encontrar una patogénesis más clara y el marco

de tiempo del desarrollo del cáncer entre los pacientes con esteatosis pancreática para proporcionar el momento exacto para realizar un ultrasonido endoscópico de seguimiento para cribado y/o vigilancia.(10) para aclarar la relación causal directa entre la esteatosis pancreática y el cáncer de páncreas, se requieren estudios adicionales para revelar la prevalencia de la esteatosis pancreática en la población general y sus antecedentes genéticos.(11)

Objetivos

Identificar los factores asociados de esteatosis pancreática en pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas.

Hipótesis

Estudiar la asociación entre esteatosis pancreática y adenocarcinoma ductal de páncreas.

Materiales y métodos

Se realizó estudio observacional, descriptivo y comparativo, de cohorte retrospectivo, de todos los ultrasonidos endoscópicos realizados en pacientes con tumor de páncreas tipo adenocarcinoma ductal en la unidad de endoscopia gastrointestinal del Instituto Nacional de Cancerología, entre Junio del 2018 a Junio del 2019. El diagnóstico de adenocarcinoma ductal de páncreas fue realizado por histología tomado por biopsia por aspiración con aguja fina. La esteatosis pancreática fue definida por el grado de aumento de la ecogenicidad del parénquima pancreático al compararla con la del riñón.

Se realizó búsqueda en la base de datos de ultrasonido endoscópico donde se realizó por tumores de páncreas a 112 pacientes incluyéndose solo aquellos en los que intencionadamente se buscó esteatosis pancreática y que contarán con biopsia y expediente electrónico, por lo que se recolectaron 30 pacientes, se analizaron las imágenes obtenidas por un sólo médico experto en ultrasonido endoscópico, con 25 años de experiencia, quien determinó la presencia o ausencia de esteatosis pancreática. Se revisaron en todos los expedientes obteniendo las siguientes variables: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal, comorbilidades del paciente (diabetes, hipertensión arterial, antecedentes de pancreatitis, estadio clínico, Karnofsky y tratamiento indicado; sistémico o quirúrgico.

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes a los que se les realizó ultrasonido endoscópico durante el período de Junio del 2018 a Junio del 2019 con diagnóstico de adenocarcinoma ductal de páncreas.

Criterios exclusión

Se excluyeron todos los pacientes que no se logró determinar esteatosis pancreática debido a atrofia pancreática, o en los cuales las imágenes no eran adecuadas para ser evaluadas.

Los tumores pancreáticos de otra estirpe histológica como tumores neuroendocrinos, tumor pseudopapilar de páncreas, linfoma, y metástasis pancreáticas.

Análisis estadístico

Se comparó mediante tablas cruzadas nivel de significancia mediante Chi (cuadrada) de Pearson. Aplicación de medidas de tendencia central, riesgo relativo, correlacion spearman. Se realizó análisis estadístico con el paquete SPSS versión 25. Se consideró significancia estadística una $p = <0.05$.

Resultados

Se incluyeron 30 casos de adenocarcinoma ductal de páncreas (17 Femeninos, 13 masculinos) con una media de edad de 62 años (min 42- max 86 años). El 33% (10/30) tenía diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial el 26.7% (8/30). Consumo de alcohol y tabaco de 26.7 % y 23.3 % de todos los pacientes. Presentando solamente 11 (36.6%) pacientes con IMC > 25 al momento del diagnóstico.

Se diagnóstico esteatosis pancreática a 12 (40%) pacientes en parenquima pancreático libre de tumor. El grado de esteatosis clasificada fue leve (8/12), moderado (3/12), severo (1/12). De los pacientes con esteatosis pancreática 8 tenían diabetes mellitus tipo 2; mostrando asociación con esteatosis pancreática ($p=0.03$). No se encontró relación entre esteatosis pancreática con edad, género, índice de masa corporal, consumo de alcohol, tabaquismo, hipertensión arterial ni pancreatitis.

Los pacientes al momento del primer contacto con el instituto se valoró su escala de Karnofsky mostrando que los pacientes con diagnóstico de esteatosis pancreática con puntuación menor de 80% (9/12) ($p=0.001$) a diferencia de los pacientes sin esteatosis pancreática con puntuaciones de 90% (10/18) y 100% (6/18).

Cuadro 1. Variables con su grado de significancia

Variable	Valor de P
Edad	P = 0.459
Genero	P = 0.590
Diabetes Mellitus	P = 0.03
Hipertensión Arterial	P = 0.027
Consumo de alcohol	P = 0.282
Tabaquismo	P = 0.597
Indice de Masa Corporal	P = 0.224
Antecedentes de pancreatitis	P = 0.254

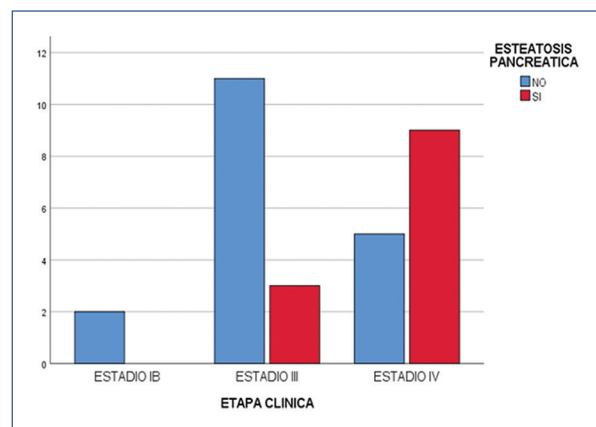


Gráfico 1. Etapa clínica en que fueron diagnosticados los pacientes con adenocarcinoma de páncreas.

Se observó también durante el análisis, que los pacientes con esteatosis pancreática, se presentaban con estadios clínicos más avanzados de acuerdo a TNM ($p=0.034$); Encontrando 9 pacientes que presentaron esteatosis con estadio clínico IV y 3 con estadio clínico III.

Al realizar el análisis de acuerdo al tamaño del tumor, nódulos linfáticos involucrados, y metástasis se logró observar que los pacientes con esteatosis pancreática presentan mayor cantidad de nódulos linfáticos afectados ($p=0.01$), clasificándose en N2 a 10 pacientes.

Los pacientes con esteatosis pancreática mostraron más metástasis a órganos distantes que los que no tenían esteatosis ($p=.004$). Al realizar estimación de riesgo relativo de metástasis fue de 13 (2.074-81.4 IC 95%). Además, se realizó el coeficiente de correlación de Spearman obteniendo el valor de 0.544 que corresponde a moderada correlación. El órgano donde hubo más metástasis fue el hígado, seguido del pulmón, estómago y glándulas suprarrenales. En cuanto al

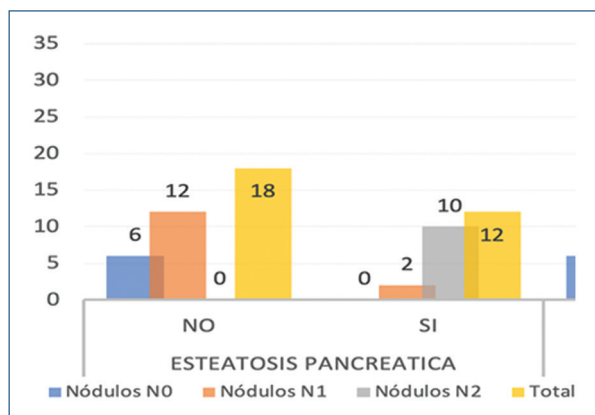


Gráfico 2. Clasificación de la N de todos los pacientes con adenocarcinoma de páncreas.

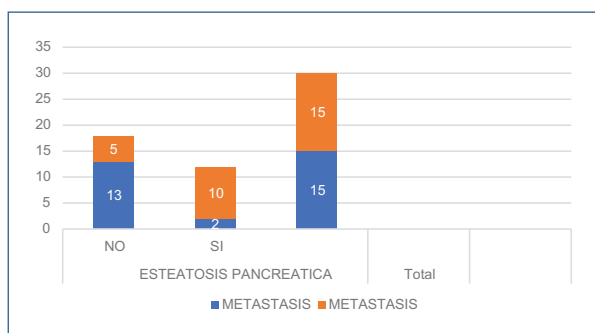


Gráfico 3. Pacientes que presentaron Metástasis al momento de la primera evaluación.

tamaño del tumor no se encontró ninguna relación con el tener esteatosis pancreática y la mayoría de los tumores se localizaron en la cabeza del páncreas.

Según la clasificación de la NCCN, se clasificaron los pacientes según su resecabilidad no mostrando relación con esteatosis pancreática ($p=0.056$). Solamente se llevaron a realizar pancreatoduodenectomía a 2 pacientes que se clasificaron en estadio IIB, con análisis histopatológico, R0 y R1 respectivamente recibiendo tratamiento adyuvante y radioterapia de los pacientes que no presentaron esteatosis.

A todos los pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas con esteatosis pancreática se les decidió dar quimioterapia paliativa de primera intención ($p=0.007$), ninguno de ellos fueron candidatos a pancreatoduodenectomía o quimioterapia neoadyuvante.

Discusión

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, el 40% de los pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas

tienen esteatosis pancreática, aún no se cuenta con estudios específicamente para adenocarcinoma de páncreas pero en estudios en Asia de población general se ha descrito una prevalencia hasta 35%, siendo más prevalente en personas con síndrome metabólico. El índice de masa corporal, edad, consumo de alcohol, tabaquismo no se encontró relacionado en nuestro estudio con esteatosis pancreática, a diferencia de otras publicaciones. La Diabetes Mellitus ha demostrado una fuerte correlación para presentar esteatosis pancreática, siendo más significativa en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos (12.2 vs 4.8%). En nuestro estudio se observó que 8 de los 12 pacientes con esteatosis pancreática tenían el antecedente de Diabetes Mellitus ($p=0.003$). La exposición crónica de las células Beta a hiperglicemia y niveles elevados de ácidos grasos libres resulta en el incremento intracelular de acumulación de triglicéridos, desarrollando disminución de secreción de insulina, resistencia a la insulina, apoptosis celular y subsecuentemente remplazo con esteatosis.

Los pacientes con esteatosis pancreática fueron los que presentaron estadios clínicos más avanzados, invasión ganglionar ($p=0.01$) así como metástasis ($p=0.004$) más frecuentemente comparados con los pacientes que no presentaron esteatosis pancreática; mostrando un riesgo relativo de 13 en los pacientes con esteatosis pancreática para metástasis; esto es similar a lo reportado en la literatura, en cuanto a la asociación de esteatosis pancreática y adenocarcinoma pancreático, se ha utilizado la histopatología para analizar el grado de infiltración grasa en la parte no cancerosa de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas/sin adenocarcinoma que se han sometido a pancreatoduodenectomía. Encontrando que las áreas infiltradas de adipocitos en el páncreas son significativamente mayores en los casos que en los controles (mediana 25.8% vs 15.0%, $P < .001$). Mathur et al. realizó un análisis de casos y controles en pacientes con ganglios positivos y negativos que habían resecado adenocarcinoma de páncreas. El número medio de adenopatías en el páncreas de los casos fue significativamente alto ($p < 0.02$), y la puntuación de fibrosis fue significativamente baja ($p < 0.02$) en comparación con los controles. La supervivencia media se redujo en los casos (18,9 meses frente a 30,8 meses; $p < 0.04$). Estas observaciones sugieren que la esteatosis pancreática promueve la diseminación y la letalidad del adenocarcinoma pancreático. En nuestro estudio todos los pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas y esteatosis pancreática se decidió dar quimioterapia paliativa de primera intención ($p=0.007$), ninguno de ellos fueron candidatos a pancreatoduodenectomía o quimioterapia neoadyuvante.

En los últimos años se ha centrado la atención en el microentorno del tumor con factores inflamatorios y miofibroblastos implicados en la progresión tumoral. El aumento de la grasa pancreática da como resultado un entorno proinflamatorio con un aumento de citoquinas, que explican la propagación acelerada de la enfermedad.

En cuanto a nuestras limitaciones, encontramos la naturaleza retrospectiva del estudio, el tamaño de la población estudiada, el cual se explica por la exclusión de múltiples pacientes debido al diseño del estudio y a la falta de imágenes ultrasonográficas a evaluar; sin dejar de lado, nuestra fortaleza al ser un centro de referencia oncológico para este tipo de tumores.

Referencias

1. Kosmidis C, Sapalidis K, Kotidis E, Mixelopoulos N, Zarogoulidis P, Tsavlis D, et al. Pancreatic cancer from bench to bedside: molecular pathways and treatment options. *Annals of translational medicine*. 2016;4(9):165.
2. Blaho M, Dite P, Kunovsky L, Martinek A. Fatty pancreas disease: clinical impact. *Vnitr Lek*. 64(10):949-52.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(1):7-30.
4. Weng S, Zhou J, Chen X, Sun Y, Mao Z, Chai K. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11293.
5. Khoury T, Asombang AW, Berzin TM, Cohen J, Pleskow DK, Mizrahi M. The Clinical Implications of Fatty Pancreas: A Concise Review. *Dig Dis Sci*. 2017;62(10):2658-67.
6. Klapman JB, Chang KJ, Lee JG, Nguyen P. Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(12):2658-61.
7. Benassai G, Quarto G, Perrotta S, Furino E, Benassai GL, Amato B, et al. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma--Surgical treatment. *International journal of surgery (London, England)*. 2015;21 Suppl 1:S1-3.
8. Hori M, Takahashi M, Hiraoka N, Yamaji T, Mutoh M, Ishigamori R, et al. Association of pancreatic fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clinical and translational gastroenterology*. 2014;5:e53.
9. Mathur A, Zyromski NJ, Pitt HA, Al-Azzawi H, Walker JJ, Saxena R, et al. Pancreatic steatosis promotes dissemination and lethality of pancreatic cancer. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009;208(5):989-94; discussion 94-6.
10. Lesmana CRA, Gani RA, Lesmana LA. Non-alcoholic fatty pancreas disease as a risk factor for pancreatic cancer based on endoscopic ultrasound examination among pancreatic cancer patients: A single-center experience. *JGH Open*. 2018;2(1):4-7.
11. Takahashi M, Hori M, Ishigamori R, Mutoh M, Imai T, Nakagama H. Fatty pancreas: A possible risk factor for pancreatic cancer in animals and humans. *Cancer Sci*. 2018;109(10):3013-23.