

**UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS**

Evaluación de Factores Pronósticos de Sobrevida a Largo Plazo Luego de Duodenopancreatectomía Cefálica en Pacientes con Adenocarcinoma de Páncreas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre Enero 2002 – Diciembre 2011”

**Autor:** Haydi Andrea Ale Gonzales

**Asesor:** David Callacondo Riva

Tacna –2015

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	01
2. CAPÍTULO I EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	03
2.1. Fundamentación del Problema	03
2.2. Formulación del Problema	04
2.3. Objetivos de la Investigación	04
2.3.1. Objetivo General	04
2.3.2. Objetivos Específicos	05
2.4. Justificación	05
2.5. Definición de términos	07
3. CAPÍTULO II REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	09
3.1. Antecedentes de la investigación	09
3.2. Marco teórico	21
3.2.1. Cáncer de páncreas	21
3.2.1.1. Epidemiología	21
3.2.1.2. Factores de Riesgo	22
3.2.1.3. Presentación Clínica	29
3.2.1.4. Aproximación Diagnóstica y Estadiaje Preoperatorio	30
3.2.1.5. Tratamiento	40
3.2.1.6. Pronóstico y Factores Pronósticos	59
4. CAPÍTULO III HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES	62
4.1. Operacionalización de las variables	62
5. CAPÍTULO IV METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	65
5.1. Diseño	65
5.2. Ámbito de estudio	65
5.3. Población y muestra	66
5.4. Criterios de Inclusión	66

5.5. Criterios de Exclusión	66
5.6. Instrumentos de Recolección de datos	67
6. CAPÍTULO V PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS	68
7. CAPÍTULO VI: RESULTADOS	70
7.1. Tabla 01	70
7.2. Interpretación de la tabla 01	71
7.3. Tabla 02	72
7.4. Interpretación de la tabla 02	73
7.5. Tabla 03	74
7.6. Interpretación de la tabla 03	75
7.7 Figura 1: Curva de Kaplan Meier	76
7.8 Figura 2: Curva de Kaplan Meier	77
7.9 Figura 3: Curva de Kaplan Meier	78
8. CAPÍTULO VII: DISCUSIÓN	79
9. CAPÍTULO VIII: CONCLUSIONES	85
10. CAPÍTULO IX: RECOMENDACIONES	86
11. BIBLIOGRAFÍA	87
12. ANEXOS	100

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es la cuarta causa principal de muerte relacionada con cáncer en ambos sexos en los Estados Unidos de América, con un estimado de más de 33 000 muertes por año (1). El adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP), que es el tipo histológico más común (>85%) tiene una media de supervivencia de 3 a 6 meses y una tasa de supervivencia global (SG) a 5 años de 1 a 6% cuando se consideran etapas tempranas y avanzadas (1,2). Es un tumor agresivo y de mal pronóstico, ya que es difícil de predecir, detectar y diagnosticar en estadios iniciales. Posee el índice de mortalidad/incidencia más alto de todos los cánceres puesto que en el momento del diagnóstico el 93% de los pacientes ya presenta metástasis (regional o a distancia). Las razones para este sombrío pronóstico subyacen en su extrema agresividad, rápida progresión y resistencia a todos los tratamientos actuales, excepto la cirugía en etapas tempranas de la enfermedad (2).

El ADP es más frecuente en las etapas tardías de la vida, con aproximadamente el 80% de casos entre los 60 y 80 años de edad. El pronóstico no solo se ensombrece por la edad avanzada de los pacientes, si no porque menos del 20% de casos son candidatos a cirugía con intención curativa (3). La duodenopancreatectomía cefálica (operación de Whipple, DPC) constituye la única opción potencialmente curativa para los tumores de cabeza (localización más frecuente, >70%) y proceso uncinado del páncreas, en tanto que la pancreatectomía distal es el procedimiento de elección para los tumores que afectan el cuerpo y/o cola del páncreas (2,4). En los años 70's y 80's, la DPC tenía altas tasas de mortalidad postoperatoria que alcanzaban el 25%, aún en hospitales de excelencia mundial. Sin embargo, estas cifras han disminuido a niveles tan bajos como 5% o menos en series recientes, por lo que la cirugía radical constituye hoy en día el mejor arsenal terapéutico frente al cáncer de páncreas (5).

Pese a la gran disminución de la mortalidad postoperatoria observada en los centros de excelencia, la sobrevida global (SG) a largo plazo (5 años) luego de DPC no ha mejorado significativamente en las últimas tres décadas, permaneciendo por debajo de 25% (6). Más aún, la búsqueda de factores pronósticos de SG a largo plazo ha sido también relativamente controversial, habiéndose basado la mayoría de autores en factores patológicos relacionados al tumor, los cuales incluyen el estadio patológico TNM de la AJCC/UICC, el estado de los bordes de sección, el tamaño tumoral, el grado histológico de diferenciación, y la presencia o ausencia de invasión linfovascular y/o perineural, así como los niveles de CA (19-9) (2,7-13). Por otro lado, otros autores han reportado la significancia pronóstica del número de ganglios linfáticos resecados, el número de ganglios linfáticos comprometidos y la tasa de ganglios linfáticos, los cuales parecen ser de utilidad para la estratificación pronóstica de pacientes con ADP (14,15). Sin embargo, y pese a los datos reportados, existe evidencia que el comportamiento biológico del tumor es el que finalmente determina la SG a largo plazo y no los factores patológicos (16).

Los grandes avances en cirugía pancreática experimentados en nuestro país en las últimas décadas, y particularmente con la DPC en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (17), hacen posible la búsqueda de factores pronósticos que permitan predecir el curso de la enfermedad en nuestra población. Por lo antes mencionado, y siendo el cáncer de cabeza de páncreas el más frecuente, el objetivo de la presente tesis fue identificar los factores pronósticos de SG a largo plazo luego de DPC en pacientes con adenocarcinoma de páncreas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante la última década.

## **CAPÍTULO I**

### **EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.**

#### **1.1. FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA.**

Desde el punto de vista general el adenocarcinoma ductal de páncreas no es una de las neoplasias malignas más frecuentes. Sin embargo, se sitúa en el cuarto lugar en el ranking de mortalidad por cáncer. Esto es así porque es considerado el cáncer con menor supervivencia de entre todos los cánceres, de tal manera que su incidencia es similar a su letalidad (1), aún luego de una resección quirúrgica completa (2). Las cifras de supervivencia global son aún bastante pobres con tasas que van de 0 a 30%, siendo los mejores casos, aquellos operados mediante duodenopancreatectomía cefálica sin evidencia ganglios linfáticos metastásicos (2).

La clave en el manejo del adenocarcinoma ductal de páncreas es su diagnóstico precoz, puesto que la diseminación de la enfermedad condiciona el peor pronóstico para el paciente. El conocer la extensión de la enfermedad permite clasificar los tumores en estadíos, que tienen gran importancia por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas. Los sistemas de estadiaje se llevan a cabo mediante una clasificación que nos permite estadificar a los pacientes de forma homogénea, lo cual facilita la elección de tratamiento, la comparación de factores pronósticos y de resultados terapéuticos entre grupos, así como facilitar la evaluación estadística de datos clínicos. Pero también conlleva unas limitaciones, como la interpretación subjetiva por la enorme variabilidad de las características tumorales que puede llevar a una sub o supraestadificación. Pese a tener hospitales de excelencia de alto volumen quirúrgico en nuestro país, aún no se ha realizado un estudio de factores pronósticos en adenocarcinoma ductal de páncreas. Es decir, no existen datos que nos indiquen la supervivencia global a largo plazo y qué factores influyen sobre ella en

nuestro medio. Mirando más allá, los estudios en Latinoamérica han sido también anecdóticos, no existiendo la suficiente literatura para poder crear guías de seguimiento o manejo estandarizado en nuestra población. Por ejemplo, los estudios sobre morbi-mortalidad y sobrevida post duodenopancreatectomía cefálica en cáncer de páncreas en Latinoamérica han sido reportados en conjunto con otros tumores periampulares, lo que limita su utilidad en el cáncer de páncreas específicamente.

En vista que la determinación de factores pronósticos es clave para asumir un abordaje terapéutico adecuado que permita el mejor manejo del paciente con adenocarcinoma ductal de páncreas, la presente tesis buscará investigar los factores pronósticos de sobrevida global a largo plazo en pacientes con adenocarcinoma de páncreas operados mediante duodenopancreatectomía cefálica en el INEN entre el periodo enero 2002 – diciembre 2011. Esta tesis confirmó los factores pronósticos de sobrevida global actualmente conocidos en este tipo de cáncer además de evaluar su aplicabilidad en nuestra población.

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.**

- ¿Cuáles son los factores pronósticos de sobrevida global a 5 años de pacientes con adenocarcinoma de páncreas luego de duodenopancreatectomía cefálica en el INEN durante el periodo Enero 2002 – Diciembre 2011?

## **1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.**

### **1.3.1 OBJETIVO GENERAL.**

- Evaluar los factores pronósticos que influyen en la sobrevida global a 5 años de pacientes con adenocarcinoma de páncreas luego de

duodenopancreatectomía cefálica en el INEN durante el periodo Enero 2002 - Diciembre 2011.

### **1.3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- 1) Evaluar la tasa de morbilidad y mortalidad postoperatoria de los pacientes sometidos a duodenopancreatectomía cefálica por adenocarcinoma de páncreas en el INEN durante el periodo Enero 2002 - Diciembre 2011.
  
- 2) Evaluar la sobrevida global a 5 años de los pacientes sometidos a duodenopancreatectomía cefálica por adenocarcinoma de páncreas en el INEN durante el periodo Enero 2002 - Diciembre 2011.
  
- 3) Evaluar las características de los factores demográficos de los pacientes sometidos a duodenopancreatectomía cefálica por adenocarcinoma de páncreas en el INEN durante el periodo Enero 2002 - Diciembre 2011.
  
- 4) Evaluar el impacto pronóstico de las características patológicas del adenocarcinoma de páncreas en el INEN durante el periodo Enero 2002 - Diciembre 2011.
  
- 5) Evaluar el impacto pronóstico del tratamiento adyuvante luego de duodenopancreatectomía cefálica.

### **1.4. JUSTIFICACIÓN.**

La atención al paciente con cáncer de páncreas conlleva un alto grado de complejidad que requiere de un enfoque multidisciplinario de la enfermedad, es decir, del trabajo en equipo de distintos médicos especialistas (gastroenterólogo,

radiólogo, oncólogo, anatomopatólogo, radioterapeuta, cirujano, etc.) que aseguren los mejores resultados del tratamiento seleccionado como apropiado para el paciente.

El conocer los factores pronósticos de esta neoplasia en nuestra población, brindará una nueva herramienta para esta selección, al proporcionar datos reales de factores que influyen la sobrevida de estos pacientes. Asimismo, abrirá camino para el estudio de factores condicionantes de sobrevida a corto y largo plazo, estableciendo una cohorte de pacientes que alcancen la curación luego de 5 años de seguimiento. Esto es importante, pues permitirá investigar en el futuro a aquellos pacientes que realmente logran la cura de la enfermedad superando los 10 años de sobrevida. Además, la presente tesis servirá de modelo para el estudio de factores pronósticos en otras neoplasias en nuestro país, lo cual facilitará el mejor entendimiento del comportamiento que tiene el cáncer de páncreas en un medio con recursos limitados como el nuestro y que tanto diferimos de aquellos factores reportados en hospitales de alta complejidad de Estados Unidos o el Bloque Europeo.

Reportes como los de Chang y col del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, y Norero y col en el Hospital Dr. Sótero del Río muestran los buenos resultados que pueden obtenerse en el manejo de las neoplasias periampulares mediante duodenopancreatectomía cefálica (23). A diferencia de otros países, el Perú, ha contribuido a la literatura Latinoamericana con estudios de cirugía pancreática. Los reportes de Celis-Zapata y col en el INEN, y Targarona y col en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins han abierto un camino al estudio de estas neoplasias. Ejemplo de esto son los excelentes resultados obtenidos en el INEN en 198 duodenopancreatectomías cefálicas realizadas en un periodo de 10 años (1995 – 2005), con una mortalidad postoperatoria de tan solo 3.5% (17). En otro estudio, Targarona y col, reportaron una mortalidad postoperatoria de 3% luego de realizar 49 duodenopancreatectomías cefálicas (18). Estos dos reportes no hacen más que

confirmar la gran evolución en los resultados de la duodenopancreatectomía cefálica experimentada en nuestro país en las últimas décadas y abren las puertas al estudio de factores pronósticos de supervivencia a largo plazo en nuestra población.

### 1.5. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.

- **Carcinoma de Páncreas:** Cáncer que se forma en el páncreas. Los síntomas pueden incluir ictericia, dolor abdominal, náuseas, vómitos y pérdida de peso.
- **Sobrevivencia global:** Tiempo transcurrido desde el día de la cirugía hasta la fecha de muerte (por cualquier causa).
- **Quimioterapia Adyuvante:** Quimioterapia administrada para destruir las células (microscópicas) que pueden haber quedado en el cuerpo una vez extirpado por vía quirúrgica el tumor conocido. La quimioterapia adyuvante sirve para prevenir una posible reaparición del cáncer.
- **Quimiorradioterapia adyuvante:** También llamada radioquimioterapia. Se administra de forma concurrente o a la vez con la radioterapia con el fin de potenciar el efecto de la radiación o de actuar espacialmente con ella, es decir potenciar el efecto local de la radiación y actuar de forma sistémica con la quimioterapia.
- **Duodenopancreatectomía cefálica clásica:** Exéresis de la cabeza pancreática junto con el duodeno y primeros centímetros de yeyuno, incluyendo el antro gástrico y la vesícula biliar con la vía biliar principal por encima de la desembocadura del cístico
- **Duodenopancreatectomía cefálica con preservación de píloro:** Exéresis de la cabeza pancreática junto con el duodeno y primeros centímetros de

yeyuno, y la vesícula biliar con la vía biliar principal por encima de la desembocadura del cístico sin incluir el antro gástrico.

- **Mortalidad postoperatoria:** Cualquier muerte ocurrida dentro de los 30 días post quirúrgicos o aquella sucedida durante la hospitalización independientemente del tiempo transcurrido luego de realizada la cirugía.
- **Grado Histológico:** se emplea este término para indicar el grado probable de agresividad del carcinoma, los que son bien diferenciados, normalmente, crecen más lentamente y tienen un mejor pronóstico. Los carcinomas poco diferenciados son los tumores mas agresivos y con peor pronóstico, mientras que los carcinomas moderadamente diferenciados tienen un pronóstico intermedio.
- **Estadificación TNM:** El sistema TNM se basa en el tamaño o extensión del tumor primario (**T**), el grado de diseminación a los ganglios linfáticos (**N**) cercanos, y la presencia de metástasis (**M**) o de tumores secundarios que se formen por la diseminación de las células cancerosas a otras partes del cuerpo. Un número se añade a cada letra para indicar el tamaño o extensión del tumor primario y el grado de diseminación del cáncer.

## CAPÍTULO II

### REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

#### 2.1 ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN.

- ✓ **Factores pronósticos luego de resección curativa por adenocarcinoma de páncreas: Un análisis de 396 pacientes de una base de datos de base poblacional** - Jonathan E. Lim, Michael W. Chien y colaboradores - Departamento de Epidemiología y Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Boston, Massachusetts, Estados Unidos – 2003. (19)

Los autores reportan un análisis retrospectivo de una cohorte de 396 pacientes examinados por Medicare sobre una edad de 65 años quienes fueron diagnosticados con adenocarcinoma de páncreas no metastásico y que fueron sometidos a resección quirúrgica con intención curativa, mientras residían en uno de los 11 registros del Survival, Epidemiology, and End Results (SEER) entre Enero 1991 y Diciembre 2006. La mediana de la edad de los pacientes fue de 72 años, existiendo 196 varones y 200 mujeres. 351 pacientes fueron sometidos a DPC, y 155 recibieron quimioradioterapia adyuvante. 193 pacientes tuvieron estadio N1. La mediana de la sobrevida para todos los pacientes fue de 17.6 meses con tasas de sobrevida a 1 y 3 años de 60.1% y 34.3%, respectivamente. Según el estudio, la sobrevida parece mejorar con el tiempo, concomitante al incremento de la proporción de pacientes que son sometidos a cirugía curativa en hospitales de enseñanza. Los factores pronósticos que disminuyeron significativamente la sobrevida en el análisis univariado incluyeron la raza afroamericana, el tratamiento en una institución no dedicada a la enseñanza, falta de quimioradioterapia adyuvante, así como los factores histopatológicos que incluyeron el tamaño tumoral mayor a 2 cm en diámetro, el grado histológico pobremente diferenciado, y la metástasis a ganglios linfáticos. El nivel socioeconómico alto estuvo asociado tanto al uso

de terapia adyuvante como a una mejor sobrevida. En el análisis multivariado, los factores asociados con una mayor sobrevida fueron el recibir quimiorradioterapia adyuvante combinada, tumores pequeños (<2 cm en diámetro), ganglios linfáticos negativos, grado histológico bien diferenciado, ser sometido a cirugía en un hospital de enseñanza y el nivel socioeconómico alto. Los autores concluyeron que aunque las características biológicas permanecen siendo predictores importantes de sobrevida para los pacientes con cáncer de páncreas reseccionado, el determinante más importante de sobrevida es la quimiorradioterapia adyuvante. Además, evidenciaron que el estado socioeconómico es un factor importante a ser considerado cuando se evalúe factores como la posibilidad de recibir quimiorradioterapia adyuvante así como la sobrevida, lo que indicaría una posible relación entre la calidad de cuidados recibidos y el pronóstico.

- ✓ **1423 duodenopancreatectomias por cáncer de páncreas: Experiencia de una sola institución** - Jordan M. Winter, John L. Cameron y colaboradores - Hospital Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, Estados Unidos – 2006. (2)

Los autores reportan su experiencia con 1423 pacientes sometidos a DPC por cáncer de páncreas en el periodo comprendido entre 1970 al 2006. En total se identificaron 18 tipos de neoplasias malignas. 1175 DPC correspondieron al diagnóstico de adenocarcinoma ductal de páncreas, 98 (7%) a carcinomas neuroendocrinos, 90 (6%) a neoplasia mucinosa intrapapilar (IPMN) con cáncer invasivo y 60 (4%) a otras neoplasias malignas pancreáticas. La mediana de la edad de los pacientes fue de 66 años, con más pacientes ancianos en la década de los 2000's (68 años), que en las tres décadas anteriores (ejemplo: 60 años en 1970,  $p=0.02$ ). La mediana del diámetro tumoral fue de 3 cm; 42% de las resecciones tuvieron márgenes positivos y 78% tuvieron metástasis ganglionar. La morbilidad perioperatoria fue de 38%. La mediana de la estancia postoperatoria declinó con el tiempo, de 16 días en los 1980's a 8 días en los 2000's ( $p<0.001$ ). La mortalidad perioperatoria

también declinó de 30% en los años 1970's a 1% en los años 2000's ( $p < 0.001$ ). La mediana de sobrevida para todos los pacientes con adenocarcinoma de páncreas fue de 18 meses (1 año = 65%, 2 años = 37%, 5 años = 18%). En el análisis univariado, la ausencia de diabetes mellitus, la ausencia de EPOC, la edad menor a 65 años, el no requerimiento de transfusión sanguínea, el diámetro tumoral menor a 3 cm, el estadio N0, el estado de margen de sección negativo, el carcinoma bien/moderadamente diferenciado, ausencia de neumonía postoperatoria, la ausencia de sepsis postoperatoria, la ausencia de fístula biliar y la administración de terapia adyuvante influenciaron favorablemente la sobrevida. En el modelo proporcional de Cox, los factores patológicos que tuvieron significancia estadística positiva sobre la sobrevida fueron el diámetro tumoral menor a 3 cm, el estado de los márgenes de sección negativos, el estadio N0 y el grado histológico de diferenciación bien/moderadamente diferenciado, en tanto que la administración de terapia adyuvante, la ausencia de EPOC y de fístula biliar también influenciaron positivamente la sobrevida. Los autores concluyen que reportan la serie más grande de pacientes con cáncer de páncreas a la fecha, en la cual se observó que los pacientes con factores patológicos favorables, tiene una sobrevida a largo plazo significativamente mayor que los que no los tienen.

- ✓ **Significancia pronóstica del estadio nodal patológico en pacientes con cáncer de páncreas resecado** - Michael G. House, Mithat Gönen y colaboradores - Centro de Cáncer Memorial Sloan Kettering, Nueva York, Estados Unidos – 2007. (14)

Los autores reportan un estudio retrospectivo en 696 pacientes que fueron sometidos a resección por adenocarcinoma de páncreas entre 1995 y el 2005. De los 696 pacientes, 598 (86%) fueron sometidos a DPC y 96 (14%) tuvieron una pancreatemia distal. 339 (49%) pacientes fueron varones. La

localización primaria del tumor fue en la cabeza del páncreas en 596 (86%) pacientes, 48 (7%) en el cuerpo y 52 (7%) en la cola. 198 (28%) pacientes presentaron márgenes de sección positivos. La mortalidad postoperatoria al día 90 fue de 4% (28 pacientes). 239 (34%) pacientes tuvieron un tumor pobremente diferenciado o indiferenciado. La mediana del tamaño tumoral fue de 3.2 cm (rango, 0 – 15 cm). La mediana de seguimiento para todos los pacientes fue de 13 meses (rango, 0-122 meses), y el estimado de sobrevida a 5 años fue de 16%. 243 (35%) pacientes tuvieron enfermedad N0, con una mediana de tiempo de sobrevida de 27 meses. Cuando se hizo una evaluación como variable continua, el número de ganglios linfáticos evaluados no se correlacionó con la sobrevida para los pacientes con enfermedad N0 que fueron sometidos a DPC o pancreatomectomía distal. La mediana de sobrevida para los 453 pacientes con enfermedad N1 fue de 16 meses. Cuando se evaluó como una variable continua el número absoluto de ganglios linfáticos positivos fue significativamente predictor de sobrevida con una correlación lineal de hasta 8 ganglios linfáticos. La TGL, como variable continua, también fue predictor de sobrevida con una correlación lineal con una tasa de hasta 0.35. Una TGL de 0.18 estuvo asociada con una mediana de sobrevida de 19 meses y sirvió como el mejor punto de corte,  $p < 0.01$ . El número absoluto de ganglios linfáticos y la TGL fueron predictores fuertes de sobrevida en pacientes con un adenocarcinoma de páncreas con ganglios negativos. La inadecuada linfadenectomía quirúrgica o la evaluación patológica de ganglios linfáticos subestima el estadiaje de pacientes con enfermedad nodal negativa (N0).

- ✓ **Sobrevida a largo plazo luego de duodenopancreatectomía por adenocarcinoma de páncreas: ¿Es posible la cura?** – Thomas Schnelldorfer, Adam L. Ware y colaboradores - Clínica Mayo, Rochester, Minnesota. Estados Unidos – 2008. (20)

Los autores reportan un estudio caso control en 357 pacientes que fueron sometidos a DPC por adenocarcinoma ductal de páncreas en el periodo comprendido entre 1981 y 2001. Se revisaron todos los especímenes histopatológicos para confirmar el diagnóstico. El seguimiento de al menos 5 años o hasta el momento del fallecimiento del paciente. La media DS de los pacientes fue de  $61 \pm 1$  año, con 54% de varones. Se realizó una DPC clásica en 227 pacientes y una DPC con preservación de píloro en 130. Se realizó una resección de vena porta en 45 (13%) pacientes. La localización primaria del tumor fue en la cabeza del páncreas en 92% de los pacientes, en tanto que en 6% fue en el proceso uncinado y 2% en el cuello. 276 (77%) pacientes tuvieron una resección R0, 62 (17%) una resección R1 y 9 (5%) una resección R2. Se evidenció enfermedad N1 en 175 (49%) pacientes. Se observó una mejoría en la sobrevida durante el periodo de estudio ( $p=0.004$ ). Se encontraron 62 sobrevivientes a 5 años de los cuales 21 pacientes sobrevivieron más de 10 años, dando unas tasas de sobrevida a 5 y 10 años de 18% y 13%, respectivamente. El análisis de cohorte que comparó a los pacientes con sobrevida a corto plazo ( $<5$  años,  $n=295$ ) y a largo plazo ( $\geq 5$  años,  $n=62$ ) mostró que la evidencia de enfermedad avanzada (tamaño tumoral mayor, metástasis ganglionar linfática) y la disminución de la concentración de albúmina fueron desfavorables para la sobrevida a largo plazo (todos  $< 0.05$ ). Por el contrario, la extensión de la resección y las características histológicas agresivas no se correlacionaron con la sobrevida a largo plazo (todos  $>0.05$ ). La resección en bloque ( $p=0.005$ ) mas no el estado de márgenes de sección ( $p>0.05$ ) estuvo asociado con la sobrevida a largo plazo. La quimioradioterapia adyuvante no influyó significativamente la sobrevida global. El análisis multivariado identificó al estadio N1 (OR 0.36, IC 95% 0.14–0.89,  $p=0.03$ ) como un factor pronóstico independiente de sobrevida a largo plazo. La sobrevida a 5 años no garantiza una cura, debido a que el 16% de este subgrupo fallece de cáncer de páncreas hasta los 7.8 años luego de la cirugía. Los autores concluyen que la DPC puede proporcionar sobrevida a largo plazo en un subgrupo de pacientes con adenocarcinoma de páncreas,

particularmente en ausencia de ganglios linfáticos metastásicos. Uno de cada 8 pacientes puede alcanzar sobrevida a 10 años, y por consiguiente la probabilidad de cura.

- ✓ **La tasa de ganglios linfáticos es el factor pronóstico más fuerte luego de resección de cáncer de páncreas** - Hartwig Riediger, Tobias Keck y colaboradores - Departamento de Cirugía, Universidad de Freiburg, Freiburg, Alemania – 2009. (15)

Los autores reportan un estudio retrospectivo de 204 pacientes sometidos a resección pancreática por adenocarcinoma ductal de páncreas en el periodo de 1994 al 2006. 182 pacientes contaron con información de seguimiento. 88% de los pacientes tuvieron una localización en la cabeza del páncreas, en tanto que 5% presentaron un tumor en el cuerpo y 7% en la cola del páncreas. 85% de los pacientes fueron sometidos a DPC, 12% a resección distal y 3% a pancreatectomía total. La mortalidad postoperatoria fue de 3.9% (n=8). De los 182 pacientes que contaron con datos de seguimiento, 70% tuvieron bordes de sección negativos, 62% tuvieron un tumor G1 o G2, y 70% ganglios linfáticos positivos a metástasis. La mediana del tamaño tumoral fue de 30 (7 – 80 mm). La mediana del número de ganglios linfáticos examinados fue de 16 (rango 2-47) en tanto que la mediana del número de ganglios linfáticos comprometidos fue de 1 (0-22). La mediana de la tasa de ganglios linfáticos (TGL) fue de 0.1 (0-0.79). La sobrevida acumulada a 5 años (SG) para todos los pacientes fue de 15%. En el análisis univariado, una TGL  $\geq 0.2$  (SG a 5 años 6% versus 19% con TGL  $< 0.2$ ;  $p=0.003$ ), una TGL  $\geq 0.3$  (SG a 5 años 0% versus 19% con TGL  $< 0.3$ ;  $p<0.001$ ), un margen de sección positivo ( $p<0.01$ ) y un pobre grado de diferenciación (G3/G4;  $p<0.03$ ) estuvieron asociados con una pobre sobrevida. En el análisis multivariado, una TGL  $\geq 0.2$  ( $p<0.02$ ; RR 1.6), una TGL  $\geq 0.3$  ( $p<0.001$ ; RR 2.2), un margen de sección positivo ( $p<0.02$ ; RR 1.7), y un pobre grado de diferenciación ( $p<0.03$ ; RR 1.5) fueron factores

independientes de pobre pronóstico. El estadio N convencional o el número de ganglios linfáticos examinados (en todos los pacientes y en el subgrupo de pacientes con ganglios linfáticos positivos y negativos) no tuvieron influencia sobre la sobrevida. Los pacientes con un solo ganglio linfático metastásico tuvieron similar pronóstico que los pacientes con enfermedad ganglionar negativa, pero la sobrevida disminuyó significativamente en los pacientes con dos o más ganglios linfáticos comprometidos. Los autores concluyeron que más que el compromiso ganglionar linfático, la TGL es un factor pronóstico independiente de mal pronóstico luego de la resección de cánceres de páncreas. De hecho, según su estudio, la TGL es el factor pronóstico más importante para predecir sobrevida. Además, agregan que el uso de la TGL en la práctica clínica podría ayudar a seleccionar que pacientes recibirían un mayor beneficio de un tratamiento adyuvante así como para dividir grupos con fines de investigar nuevas terapias.

- ✓ **Factores pronósticos luego de resección de cáncer de páncreas** - Michio Ueda, Itaru Endo y colaboradores - Departamento de Cirugía Gastroentérica del Hospital Universitario de la Ciudad de Yokohama, Yokohama, Japón – 2009. (21)

Los autores reportan un estudio retrospectivo realizado entre Abril 1992 a Diciembre 2006, en 140 pacientes que fueron sometidos a resección pancreática por carcinoma ductal invasivo. El estudio incluyó un total de 140 pacientes, de los cuales 103 tuvieron localización en la cabeza del páncreas y 37 en el cuerpo/cola. La media (DE) de la edad fue de  $64.9 \pm 8.9$  para todos los pacientes, existiendo un predominio del sexo masculino (57%). Las tasas de morbilidad y mortalidad postoperatoria fueron 30 y 0%. La mediana del tiempo de sobrevida y la tasas de sobrevida a 5 años para todos los pacientes fue de 14.5 meses y 12.3% respectivamente. En el análisis univariado los factores que demostraron significancia estadística fueron el valor sérico

preoperatorio del CA 19-9 (100 U/ml [HR=1.84, p=0.0074]), un tamaño tumoral (3 cm [HR=1.74, p=0.0235]), el compromiso venoso (HR=2.39, p=0.0006), la necesidad de transfusión de  $\geq 1000$  ml (HR=2.23, p=0.0006), y una concentración de albúmina sérica luego de 1 mes de la operación de 3 g/dL (HR=2.40, p=0.0009). En el análisis multivariado usando modelos proporcionales de azar de Cox, el valor de albúmina sérica al primer mes de la cirugía, el valor sérico de CA 19-9, el tamaño tumoral, el compromiso venoso y la transfusión sanguínea fueron factores pronósticos adversos. La presencia de hipoalbuminemia luego de 1 mes de la cirugía se correlacionó significativamente con un mayor tiempo operatorio (p=0.0041), una resección del plexo nervioso extendida alrededor de la arteria mesentérica superior (p=0.0456), y una estancia hospitalaria postoperatoria prolongada (p=0.0063). Los autores concluyeron que para mejorar la sobrevida a largo plazo, se debe mejorar la condición general de los pacientes, llevando a cabo una resección curativa en un corto tiempo, teniendo en cuenta que la pérdida mínima de sangre debería ser el principio más importante en el tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas.

- ✓ **Impacto pronóstico de los niveles séricos perioperatorios de CA 19-9 en pacientes con cáncer pancreático resecado** - Naru Kondo, Yoshiaki Murakami y colaboradores - Departamento de Cirugía, División de Ciencia Médica Clínica, Escuela de Ciencias Biomédicas, Universidad de Hiroshima, Japón - 2010. (22)

Los autores reportan un estudio retrospectivo en el que evaluaron el impacto pronóstico de los valores séricos pre y postoperatorios de CA 19-9 en 109 pacientes operados mediante resección quirúrgica por cáncer de páncreas en el periodo comprendido entre Enero 1998 y Diciembre 2009. Además analizaron su relación con otros factores clínicopatológicos predictivos de sobrevida global. La mediana de la edad de los pacientes fue de 70 años (rango 43 – 87).

La población del estudio estuvo conformada por 56 varones (51%) y 53 mujeres. La localización primaria del tumor fue de cabeza en 72 (78%) pacientes y de cuerpo/cola en 31 (28%). 77 pacientes (71%) tuvieron una resección R0 en tanto que 32 pacientes (29%) tuvieron resección R1. De acuerdo a la clasificación TNM, 9 (8%), 9 (8%) y 91 (84%) tuvieron tumores T1, T2 y T3 respectivamente, en tanto que 69 pacientes (63%) tuvieron metástasis ganglionar (N1). En el análisis univariado, los factores asociados con la sobrevida global fueron la localización del tumor ( $p=0.019$ ), quimioterapia adyuvante postoperatoria ( $p<0.001$ ), el tipo de resección R1 ( $p<0.001$ ), el estadio pT UICC ( $P=0.004$ ), la metástasis ganglionar linfática ( $p=0.015$ ), y el estadio final UICC ( $p=0.015$ ). Se encontraron diferencias significativas en la sobrevida global cuando se dividió los niveles de CA 19-9 postoperatorio en grupos de acuerdo a cuatro puntos de corte (37, 100, 200 y 500 U/mL). Estas diferencias no fueron significativas cuando se analizó los mismos puntos de cohorte pero con los valores séricos preoperatorios de CA 19-9. El incremento de los niveles de CA 19-9 preoperatorio a postoperatorios también estuvo asociado con un significativo pobre pronóstico. En el análisis multivariado, la quimioterapia adyuvante postoperatoria (HR 1.59;  $p=0.004$ ) y el valor de punto de corte de 37 U/mL postoperatorio de CA 19-9 (HR 1.64;  $p=0.004$ ) permanecieron siendo predictores independientes de pronóstico. Los autores concluyeron que el valor de CA 19-9 postoperatorio es un mejor factor pronóstico en comparación con el nivel sérico preoperatorio, y que la cirugía curativa para el cáncer de páncreas debería ser siempre considerada al margen del nivel sérico de CA 19-9 preoperatorio.

- ✓ **Adenocarcinoma ductal de páncreas: La sobrevida a largo plazo no es igual a la cura** - Cristina R. Ferrone, Rafael Pieretti-Vanmarcke y colaboradores - Hospital General de Massachusetts y Escuela de Medicina de Harvard, Boston, Massachusetts, Estados Unidos – 2012. (16)

Los autores reportan un estudio retrospectivo en el que identificaron 959 pacientes operados por adenocarcinoma pancreático entre Febrero 1985 y Diciembre 2010. Para este estudio, se analizaron solo a los 499 pacientes que fueron operados antes de noviembre del 2006. Se evaluaron características como el tamaño tumoral y las variables relacionadas al tratamiento y su influencia en la sobrevida global a 5 y 10 años. De los 499 pacientes, 49% fueron mujeres y la mediana de la edad para todos los pacientes fue de 65 años. Un tercio de los pacientes (174/499) recibieron quimioterapia y 66% (329/499) recibieron quimioterapia y radioterapia. La mayoría de los pacientes tuvieron una enfermedad en estadio IIB (60%). La localización más frecuente fue la cabeza del páncreas (420 pacientes, 85%), seguida de la cola (51 pacientes, 10%) y el cuerpo (23 pacientes, 5%) del páncreas. La mortalidad postoperatoria fue de 3.8% (16/418) para los pacientes que fueron sometidos a DPC y de 1.5% (1/66) para los que fueron a pancreatomía distal. La sobrevida global a 5 años luego de la resección fue de 19% (95/499), en tanto que la sobrevida a 10 años fue de 10% (33/329). En el análisis univariado, el estadio patológico elevado, el estado de márgenes de sección, los ganglios linfáticos positivos y el incremento del tamaño tumoral estuvieron asociados con una menor sobrevida. Los factores clínico-patológicos que alcanzaron significancia estadística en la sobrevida a 5 y 10 años en el análisis multivariado fueron los márgenes de sección negativos y el estadio N. Curiosamente, 41% (39/95) de los sobrevivientes a largo plazo tuvieron ganglios linfáticos positivos y 24 (23/95) tuvieron márgenes positivos. Los autores concluyeron que el adenocarcinoma ductal de páncreas demuestra una biología muy heterogénea, siendo los pacientes con márgenes y ganglios linfáticos negativos los que tienen una mayor probabilidad de sobrevivir 5 años luego de la resección. Sin embargo, su estudio demuestra que más que los factores patológicos, la biología del cáncer determina el pronóstico del paciente.

- ✓ **Sobrevida luego de resección de adenocarcinoma de páncreas: Resultados de una sola institución en tres décadas** - Jordan M. Winter, Murray F. Brennan y colaboradores - Centro de Cáncer Memorial Sloan-Kettering Nueva York, Estados Unidos – 2012. (6)

Los autores reportan un estudio comparativo retrospectivo en un periodo de tres décadas en pacientes operados por cáncer de páncreas. Se comparó la mortalidad a 30 días de la cirugía, la sobrevida al año (intermedia) y a largo plazo entre cada década. Entre 1983 y el 2009, se realizaron un total de 1147 resecciones pancreáticas por adenocarcinoma ductal, las que incluyeron 123 resecciones en los 1980's, 399 en los 1990's y 635 en los 2000's. 954 pacientes fueron sometidos a DPC, en tanto que 167 tuvieron una pancreatectomía distal y 26 una pancreatectomía total. Las tasas de mortalidad a 30 días fueron de 4.9%, 1.5% ( $p=0.03$  versus 1980's), y 1.3% ( $p=0.007$  versus 1980's). La tasa de mortalidad a 1 año fue de 42%, 31% ( $p<0.001$  vs 1980's) y 24% ( $p<0.001$  y 1990's). Hubieron 72 sobreviviendo a 1 año en los 1980's, 272 en los 1990's y 316 en los 2000's. En el grupo de pacientes que sobrevivieron 1 año, la sobrevida fue de 23.2 meses, 25.6 meses ( $p=0.6$  versus 1980's) y 24.5 meses ( $p=0.2$  versus 1980's). En el análisis multivariado ajustado a factores patológicos, el grado histológico pobremente diferenciado ( $HR=1.3$ ,  $p=0.02$ ) y la metástasis a ganglios linfáticos ( $HR=1.4$ ,  $p<0.001$ ), fueron factores predictores de pobre sobrevida. Por el contrario, la década de resección ( $HR=1.1$ ,  $p=0.3$ ) y el margen de resección ( $HR= 1.2$ ,  $p = 0.2$ ) no fueron factores predictores de sobrevida a largo plazo. Los autores concluyeron que los pacientes que fueron sometidos a resección por cáncer de páncreas entre el años 2000 y 2009 experimentaron mejores tasas de mortalidad postoperatoria y sobrevida a 1 año en comparación con aquellos que fueron operados en los años 1980's, en tanto que la sobrevida a largo plazo fue similar en las tres décadas. Estos resultados subrayan la necesidad de nuevas estrategias de detección temprana así como de terapias adyuvantes más efectivas para los pacientes con cáncer de páncreas.

- ✓ **Aspectos clinicodemográficos del cáncer de páncreas resecable y factores pronósticos para el cáncer resecable** - Kun-Chun Chiang, Chun-Nan Yeh y colaboradores - Hospital Memorial Chang Gung, Taiwan - 2012. (23)

Los autores reportan un estudio retrospectivo de 688 pacientes que fueron sometidos a cirugía por un adenocarcinoma de páncreas histológicamente confirmado en el departamento de cirugía en el Hospital Memorial Chang Gung en Taiwan desde 1981 hasta el 2006. Los autores compararon las características clínicas de los pacientes que fueron sometidos a resección versus los pacientes que no fueron operados con el fin de identificar factores predictivos de resecabilidad exitosa del adenocarcinoma pancreático. Además, se analizaron los factores pronósticos para el adenocarcinoma de páncreas luego de la resección. La media de la edad DS de los pacientes fue de  $62.1 \pm 11.1$  años. 143 (63%) pacientes fueron varones. Un nivel de CA 19-9 de 37 U/mL o mayor y un tamaño tumoral mayor o igual a 3 cm fueron predictores independientes de resecabilidad para el adenocarcinoma de páncreas. En términos de sobrevida luego de la resección, los pacientes con adenocarcinoma de páncreas con un mejor estado nutricional (medido como el tener un nivel sérico de albúmina mayor de 3.5 g/dL), los que fueron sometidos a resección radical, aquellos con un estadio tumoral temprano, y los que tenían tumores con mejor grado de diferenciación presentaron mejor sobrevida. Los autores concluyeron que al margen de los estudios tradicionales de imagen, los niveles de CA 19-9 preoperatorios y el tamaño tumoral pueden ser de utilidad para determinar la resecabilidad de un adenocarcinoma de páncreas. Además, que el mejor estado nutricional, la resección curativa, el estadio temprano tumoral y el tumor bien diferenciado predicen un pronóstico favorable en pacientes con adenocarcinoma de páncreas luego de la resección.

## **2.2 MARCO TEÓRICO**

### **2.2.1 Cáncer de páncreas**

La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer de páncreas, pero debido a la presentación tardía de la enfermedad, solo un 15% a 20% de los pacientes son candidatos para dicha intervención. Además, el pronóstico para el cáncer de páncreas es pobre aún en aquellos con enfermedad resecable potencialmente curativa, con tasas de supervivencia a 5 años luego de DPC de tan solo 20 a 30% para los pacientes con tumores con ganglios negativos y 10% para aquellos con ganglios positivos (2).

### **2.2.2 Epidemiología**

En los Estados Unidos, anualmente se diagnostican aproximadamente 43 920 pacientes con cáncer de páncreas, de los cuales, casi todos fallecerán de la enfermedad. El cáncer de páncreas es la cuarta causa principal de muerte por cáncer en los Estados Unidos tanto en hombres como en mujeres. La mayoría de estos tumores (85%) son adenocarcinomas que se originan del epitelio ductal (2).

El cáncer de páncreas es la octava causa principal de muerte por cáncer en hombres (138 100 muertes anualmente) y la novena en la mujer (127 900 muertes anualmente) en todo el mundo (1). En general, el cáncer de páncreas afecta más a las personas que residen en los países industrializados occidentales; siendo las incidencias más altas las reportadas para los Maoris en Nueva Zelanda, los hawaianos nativos y las poblaciones negras americanas, en tanto que las incidencias más bajas son las reportadas para las personas que viven en la India o Nigeria.

La enfermedad es rara antes de la edad de 45 años, pero la incidencia se incrementa rápidamente luego de esta edad. La incidencia es mayor en hombres que en mujeres (índice hombre a mujer 1.3:1), así como en negros (14.8 por 100 000 en hombres negros comparado a 8.8 por 100 000 en la población general).

### 2.2.3 Factores de Riesgo

- **Factores de riesgo hereditarios:** Se sugiere un rol de la agregación familiar y/o factores genéticos por el hecho que 5 a 10% de los pacientes con cáncer de páncreas tienen un familiar de primer grado con la enfermedad (24). En múltiples estudios caso control y cohorte de parientes con agregación familiar, se encontró que el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas para un individuo con historia familiar de la enfermedad es de 1.5 a 13 veces superior a la población general (25-27). El riesgo parece ser particularmente alto para los individuos provenientes de familias con un caso de cáncer de páncreas en un pariente joven (bajo los 50 años de edad) (26). Los pacientes provenientes de familias afectadas presentan una enfermedad de inicio más temprano en comparación con aquellos sin evidencia de herencia; asimismo, el fumar parece contribuir con el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas en las familias afectadas. Diferentes estudios han evidenciado que entre el 3 al 16% de los pacientes con cáncer de páncreas tiene un síndrome genético conocido que los predispone a hacer la enfermedad o tienen una sólida historia familiar (24). Los factores hereditarios pueden predisponer al desarrollo de cáncer de páncreas directamente o indirectamente como en el caso de la pancreatitis crónica hereditaria.
- **Pancreatitis hereditaria:** La pancreatitis hereditaria es un trastorno dominante autosómico que acontece en una pequeña fracción de casos de pancreatitis crónica. La mayoría de individuos afectados desarrolla síntomas antes de los 20 años y a menudo antes de la edad de 5 años. La pancreatitis hereditaria se asocia con un marcado incremento del riesgo de cáncer de páncreas, aunque acontece en un pequeño número de casos de cáncer de páncreas. Los pacientes con pancreatitis hereditaria que desarrollan un cáncer de páncreas tienen tasas de mortalidad significativamente más altas que la población general (28). Por el contrario, la mortalidad no parece estar incrementada en los pacientes con

cáncer de páncreas. La pancreatitis hereditaria autosómica dominante está a menudo asociada con mutaciones en el gen de la proteasa de serina 1 (PRSS1 en el cromosoma 7q35, la cual codifica el tripsinógeno catiónico. Raramente, este síndrome aparece en un pariente sin esta mutación. Un comité del consenso del Registro Europeo de Enfermedades Pancreáticas Hereditarias, el Grupo de Estudio Multicéntrico del Medio Oeste y la Asociación Internacional de Pancreatología recomendó el tamizaje de cáncer de páncreas en individuos con pancreatitis hereditaria a partir de los 40 años.

- **Síndromes hereditarios de susceptibilidad al cáncer:** El cáncer de páncreas se suma en algunas familias; aproximadamente entre el 5 y el 10% de los individuos con cáncer de páncreas tienen una historia familiar de la enfermedad (29). Existen dos grandes categorías de riesgo hereditario para el cáncer de páncreas: Los síndromes definidos, en los que los pacientes están en riesgo de un número de malignidades, incluyendo el cáncer de páncreas (Tabla 1), y el cáncer de páncreas familiar. Sin embargo, combinados, éstos factores genéticos conocidos acontecen en menos del 20% de la suma familiar observada, lo que sugiere que otros genes aun no identificados existen.

<b>Tabla 1. Síndromes de cáncer hereditarios asociados con un incremento del riesgo de cáncer de páncreas</b>			
<b>Síndromes</b>	<b>Gen(es)</b>	<b>Porcentaje de riesgo a largo de la vida para el cáncer de páncreas</b>	<b>Locus</b>
<b>Cáncer hereditario de mama/ovario</b>	BRCA2, BRCA1	3 a 5	13q
	PALB2	Desconocido	16p
<b>Síndrome de melanoma familiar atípico con molas múltiples</b>	CDKN2A	10 a 19	9p
<b>Síndrome de Peutz-Jeghers</b>	STK 11	11 a 36	19p

<b>Poliposis adenomatosa familiar (PAF)</b>	APC	Desconocido	5q
<b>Cáncer de colon hereditario no polipósico (Lynch II)</b>	Genes de reparación por apareamiento incorrecto del AND	4	2p, 3p, 7p
<b>Pancreatitis hereditaria</b>	PRSS1, SPINK1	25 a 40	7q, 5q
<b>Ataxia telangiectasia</b>	ATM	Desconocido	11q
<b>Síndrome de Li-Fraumeni</b>	P53	Desconocido	17p

- **Cáncer de mama hereditario: BRCA y PALB2:** El Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (HBOC) se caracteriza por la presencia de mutaciones de línea germinal en dos genes de susceptibilidad al cáncer, BRCA1 y BRCA 2. Las mutaciones de línea germinal en BRCA 1 y especialmente en BRCA 2, están asociadas con un incremento en el riesgo de cáncer de páncreas (21, 22, 23). Las mutaciones de BRCA 2 se encuentra en aproximadamente el 12 al 17% de pacientes con cáncer de páncreas familiar. Además, se estima que 1.7 a 10% de los pacientes de origen judío Askenazi tienen un cáncer de páncreas que lleva mutaciones del gen BRCA, muchos de los cuales no tienen historia familiar de cánceres típicos asociados a mutaciones del BRCA. Debido a esto, algunos sugieren que el diagnóstico de cáncer de páncreas en un individuo askenazi debería implicar la pronta referencia para evaluación del BRCA (30).

Aproximadamente el 1% de los cánceres de mama familiares no deficientes de BRCA/BRCA2 son causados por defectos de línea germinal en el gen PALB2. La proteína PALB2 se une con la proteína BRCA2 y la estabiliza en el núcleo; el complejo BRCA2/PALB2 es parte de la vía de reparación de ADN de la anemia de Fanconi que actúa en la reparación del ADN de doble cadena. Las mutaciones en el gen PALB2 confieren un incremento

en el riesgo de desarrollar cáncer de mama y páncreas. Se han identificado las mutaciones de PALB2 en 1 a 3% de familiares con cáncer de páncreas familiar (31). La magnitud absoluta del riesgo de cáncer de páncreas en los individuos afectados es desconocida.

- **Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ):** Las mutaciones de línea germinal en otros genes, como el PRSS1 y STK11 (mutaciones de línea germinales asociadas con el síndrome de Peutz-Jeghers), han sido asociadas con un incremento en el riesgo de cáncer de páncreas. En individuos con SPJ, el riesgo a lo largo de la vida puede ser hasta del 36% (32).
  
- **Síndrome de melanoma familiar atípico con molas múltiples (FAMMM):** Las mutaciones del CDKN2A (también llamado el gen supresor múltiple de tumores - 1) caracterizan el FAMMM, un desorden asociado con nevus múltiples, y melanomas cutáneos y oculares, así como cánceres pancreáticos. Se ha descrito una variante del síndrome (el síndrome FAMMM - carcinoma pancreático) en muchas familias quienes tienen una delección específica de 19 pares de bases en el gen p16 (la mutación de Leiden p16) y en aquellos cuyo riesgo acumulado de cáncer de páncreas a la edad de 75 años es hasta de 17% (33).
  
- **Ataxia telangiectasia:** La ataxia telangiectasia está asociada con un incremento en el riesgo de cáncer de páncreas (34).
  
- **Síndrome de Lynch y PAF:** Los pacientes con síndrome de Lynch tienen un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de páncreas (35). Aunque aún no está bien definido, tal vez haya un incremento de este riesgo también en los pacientes con PAF (36).

- **Cáncer de páncreas familiar:** El cáncer pancreático familiar se define como una predisposición hereditaria basada en la existencia de familias con múltiples familiares de primer o segundo grado afectados con adenocarcinomas de páncreas en ausencia de síndromes hereditarios de susceptibilidad al cáncer. El tener múltiples miembros de la familia con cáncer de páncreas incrementa el riesgo de enfermedad de los miembros no afectados, y este riesgo se relaciona fuertemente con el número de familiares de primer grado afectados por la enfermedad (27). En un estudio del Registro Nacional de Tumores Pancreáticos Familiares del Hospital Johns Hopkins, el riesgo de desarrollar un cáncer fue 18 veces mayor cuando dos o más familiares de primer grado estaban afectados, y 57 veces mayor en familiares con tres o más familiares afectados. El gen específico responsable del cáncer pancreático familiar no ha sido identificado.
  
- **Grupo sanguíneo ABO:** El tipo de sangre ABO es una característica hereditaria que se ha asociado con el riesgo de varias malignidades gastrointestinales, incluyendo al cáncer de páncreas (37,38). La relación entre el grupo sanguíneo y el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas fue examinado en dos cohortes independientes (El estudio de Salud de las Enfermeras y el Estudio de Seguimiento de Profesionales de Salud) (37). En comparación con el grupo O, los individuos con grupos no O (tipo A, AB y B) tuvieron una significativa mayor probabilidad de desarrollar cáncer de páncreas (índice de riesgo ajustado para el cáncer de páncreas incidente 1.32, 1.51 y 1.72, respectivamente), y la asociación era casi idéntica en los dos grupos. En general, 17% de los 316 cánceres de páncreas fueron atribuidos a un tipo de sangre hereditario no O.
  
- **Pancreatitis crónica no hereditaria:** Existen algunos reportes que sugieren que los pacientes con pancreatitis crónica no hereditaria (tanto la tropical como la no tropical) están en un mayor riesgo de desarrollar

cáncer de páncreas. En un reporte del Grupo de Estudio Internacional de la Pancreatitis, 2015 pacientes con pancreatitis crónica fueron seguidos por una media de 7.4 años, periodo en el cual, se identificaron 56 casos de cáncer de páncreas (39). El número esperado de casos de cáncer calculado a partir de los datos de incidencia específica - país y ajustados por edad y sexo fue de 2.13, llevando a un índice de incidencia estandarizado (el índice de casos observado/esperados) de 26.3. El riesgo total alcanzó 1.8% a los 10 años y 4% a los 20 años, independiente del tipo de pancreatitis existente.

- **Diabetes mellitus, metabolismo de la glucosa e insulino resistencia:** Numerosos estudios epidemiológicos describen la asociación entre la diabetes mellitus y el cáncer de páncreas (25, 40-42). En un meta-análisis de 35 estudios de cohorte (principalmente en pacientes con diabetes tipo 2) el riesgo relativo conjunto (RR) para el cáncer pancreático en diabéticos comparado a los pacientes sin diabetes fue de 1.94 (IC 95% 1.66-2.27) (42). Estos hallazgos así como la de otros estudios sugiere que la diabetes sería una consecuencia más que una causa de cáncer de páncreas (43). Aún en ausencia de diabetes definida, el metabolismo anormal de la glucosa y la resistencia a la insulina también se han visto asociados con el cáncer de páncreas (44).
- **Factores de Riesgo Ambiental:** Varios factores de riesgo ambientales han sido implicados en el riesgo de cáncer de páncreas, los cuales incluyen el uso del tabaco, dieta, alcohol e ingesta calórica alta.
  - **Tabaquismo:** En múltiples estudios de cohorte y caso-control, el riesgo relativo para el desarrollo de cáncer de páncreas entre fumadores fue al menos de 1.5. El riesgo se incrementa con la cantidad de cigarrillos consumidos (45, 46) y podría ser particularmente alto en fumadores pesados quienes tienen también delecciones homocigóticas del gen del carcinógeno metabolizante glutatiónina S transferasa T1 (GSTT1) (47)

- **Obesidad e inactividad física:** Muchos estudios sugieren un enlace entre el alto índice de masa corporal (IMC), la falta de actividad física y el riesgo de cáncer de páncreas (48-50). Estos hallazgos pueden ser ilustrados por el resultado de un estudio de cohorte representativo el cual estuvo basado en los datos de El estudio de Salud de las Enfermeras y el Estudio de Seguimiento de Profesionales de Salud (48). El IMC de al menos 30 kg/m<sup>2</sup> estuvo asociado con un incremento significativo del riesgo de cáncer de páncreas en comparación con el IMC de menos de 23 kg/m<sup>2</sup> (RR 1.81, IC 95% 1.19-2.48).
  
- **Dieta:** Los estudios que han evaluado la relación entre la dieta y el cáncer de páncreas han sido contradictorios. Se ha asociado un patrón dietético occidental (alta ingesta de grasa y/o carne, particularmente ahumada o carnes procesadas) con el desarrollo de cáncer de páncreas en varios (46, 51, 52), pero no en todos los estudios. Muchos estudios caso control reportan un efecto protector del consumo de frutas frescas y vegetales, pero estudios prospectivos no han observado dicha asociación.
  
- **Consumo de café y alcohol:** La información referente al impacto del café y la ingesta de alcohol sobre el riesgo de cáncer de páncreas han sido inciertos. Los análisis conjuntos sugieren que si existe un efecto, este es pequeño y limitado para bebedores pesados (53, 54). La relación entre el consumo de alcohol y el cáncer de páncreas es confundido por el uso de tabaco. Con respecto al consumo del café, los resultados son similares. Un meta-análisis de 37 estudios casos-control y 17 estudios de cohorte concluyó que el riesgo relativo conjunto de cáncer de páncreas para la ingesta más alta versus más baja fue de 1.3 (IC 95% 0.99-1.29), y permaneció

no estadísticamente significativo cuando el análisis fue limitado a aquellos estudios que ajustaron para el uso de tabaco (55).

### 2.2.3 Presentación Clínica:

Los síntomas más comunes de presentación son dolor abdominal, ictericia y pérdida de peso. En una serie multi-institucional de 185 pacientes con cáncer de páncreas diagnosticados en un periodo de tiempo de 30 años (62% de cabeza, 10% de cuerpo, 6% de cola, y el resto no determinado), los síntomas más frecuentes fueron (56):

<b>Síntomas</b>		<b>Signos</b>	
Astenia	86%	Ictericia	55%
Pérdida de peso	85%	Hepatomegalia	39%
Anorexia	83%	Masas en cuadrante superior derecho	15%
Dolor abdominal	79%	Caquexia	13%
Dolor epigástrico	71%	Signo de Courvoisier	13%
Coluria	59%	Masa epigástrica	9%
Ictericia	44%	Ascitis	5%
Nauseas	51%		
Dolor de espalda	49%		
Diarrea	44%		
Vómito	33%		
Esteatorrea	25%		
Tromboflebitis	3%		

La presentación inicial del cáncer de páncreas varía de acuerdo a la localización del tumor. Aproximadamente 60 a 70% de los cáncer de páncreas están localizados en la cabeza del páncreas, en tanto que 20 a 25% están en el cuerpo/cola y el resto ocupa todo el órgano. En comparación con los tumores de cuerpo y cola, los tumores de la cabeza del páncreas se presentan más a menudo con ictericia, esteatorrea y pérdida de peso (56, 57). El dolor abdominal es uno de los síntomas más frecuentes, aún en cánceres de páncreas pequeños (<2 cm) (58). La ictericia, la cual es usualmente progresiva, es consecuencia de la obstrucción

del colédoco por una masa localizada en la cabeza del páncreas, lo que causa hiperbilirrubinemia. La ictericia se puede acompañar de prurito, coluria y acolia. La hiperbilirrubinemia es característicamente del tipo colestásico, con incremento predominante de la fracción conjugada de la bilirrubina. La ictericia es un signo relativamente temprano en los tumores que se originan en la cabeza del páncreas, habiéndose adscrito a los tumores que cursan con ictericia dolorosa un pronóstico más favorable. Se ha descrito también el inicio reciente de diabetes mellitus atípica (59).

#### **2.2.4 Aproximación Diagnóstica y Estadiaje Preoperatorio:**

No es posible hacer un diagnóstico certero de un cáncer de páncreas en base solo a a síntomas y signos. La falta de especificidad para el diagnóstico de cáncer de páncreas cuando se basa en síntomas que son altamente sugerentes y sensibles de cáncer de páncreas fue mostrada en un estudio clave en el que 57% de estos pacientes presentaron otro diagnóstico, lo que incluyó otros cánceres intra-abdominales no pancreáticos (13%), pancreatitis (12%), desordenes no pancreáticos ni cancerígenos incluyendo el síndrome de intestino irritable (23%), y otras condiciones misceláneas (10%) (60). En general, la evaluación diagnóstica de un paciente con sospecha de cáncer de páncreas incluye una evaluación serológica e imagenológica abdominal. Los exámenes adicionales se consideran en base a los hallazgos de esta evaluación inicial así como a la presentación clínica del paciente y los factores de riesgo.

- **Evaluación inicial:** Se debe realizar un examen serológico de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y bilirrubinas en todos los pacientes que se presentan con ictericia o dolor epigástrico para determinar si existe colestasis. El siguiente paso es la evaluación imagenológica del abdomen, la que va a depender del síntoma inicial de presentación.
  
- **Exámenes específicos usados en la evaluación inicial:**

- **Ultrasonografía abdominal (US):** El estudio inicial en los pacientes que se presentan con ictericia obstructiva, dolor abdominal y pérdida de peso es a menudo la US. La US tiene una alta sensibilidad para la detección de dilatación del árbol biliar y para establecer el nivel de la obstrucción. En la US, el carcinoma de páncreas típicamente aparece como una masa sólida focal hipovascular hipoecóica con márgenes irregulares. La dilatación del árbol biliar sugiere también la presencia de un tumor pancreático. El respaldo en la utilidad de la US abdominal como examen de primera línea para el diagnóstico de un tumor pancreático en pacientes con síntomas de cáncer de páncreas viene de un estudio de cohorte prospectivo de 900 pacientes que fueron sometidos a US como parte del plan de manejo por ictericia dolorosa, anorexia o pérdida de peso inexplicable (61). La sensibilidad para la detección de todos los tumores en el páncreas fue de 89% (124 de 140), incluyendo 90% para la detección de cáncer de páncreas exocrino (79 de 88 pacientes). Entre los 779 pacientes quienes fueron seguidos en el tiempo y se estableció que no desarrollaron un tumor en el páncreas, 9 tuvieron un hallazgo falso positivo (especificidad 99%). Aunque la sensibilidad de la US en el diagnóstico del cáncer de páncreas es de 95% para los tumores >3 cm, esta es mucho menor en tumores más pequeños (61). Ésta sensibilidad depende también de la experiencia del ecografista y de la presencia o ausencia de obstrucción biliar.
  
- **Tomografía abdominal (TC):** El hallazgo tomográfico más frecuente de un cáncer de páncreas es una masa dentro del páncreas, aunque el agrandamiento de toda la glándula también ha sido descrito algunas veces (61, 62). La sensibilidad de la TC para el cáncer de páncreas depende de la técnica empleada, siendo la más alta (89% a 97%) con la TC helicoidal multidetector de triple

fase (63). Como se espera, la sensibilidad es más alta en los tumores grandes; en un estudio la sensibilidad fue de 100% para tumores > 2 cm, pero solo de 77% para los tumores con un tamaño  $\leq 2$  cm (64). La apariencia tomográfica típica de un cáncer de páncreas es una masa hipodensa mal definida dentro de páncreas, aunque las lesiones pequeñas pueden ser isodensas, haciendo su identificación dificultosa, particularmente en la TC sin contraste (65).

Los signos secundarios de cáncer de páncreas (los cuales son vistos en muchos cánceres isodensos pequeños) incluyen un conducto pancreático cortado, la dilatación del conducto pancreático o el colédoco, atrofia parenquimal y anormalidades de contorno. La dilatación del colédoco y el conducto pancreático, comúnmente referidos como el “signo del doble conducto” está presente en aproximadamente el 62% al 77% de casos de cáncer de páncreas, pero no es diagnóstico en el cáncer de cabeza de páncreas (66). Aproximadamente el 50% de los carcinomas de ampolla de Váter tiene el signo del doble conducto, y también puede ser visto en los adenomas benignos.

- **CPRE:** La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es una herramienta sensible para visualizar los conductos biliares y pancreáticos. Un meta-análisis encontró una sensibilidad de 92% y especificidad de 96% para el diagnóstico de cáncer de páncreas por CPRE. Los hallazgos compatibles con un tumor maligno en la cabeza del páncreas incluyen la sobreposición de estructuras o la obstrucción de los conductos biliares y pancreáticos (signo del doble conducto), una estructura ductal pancreática en exceso de 1 cm de largo, obstrucción del conducto pancreático, y la ausencia de cambios sugestivos de pancreatitis crónica.

Además, la CPRE provee la oportunidad de coleccionar muestras de tejido (biopsia por fórceps o citología de cepillado) para el diagnóstico histológico. Sin embargo, la sensibilidad para la detección de malignidad (aproximadamente 50 a 60%) es más baja que la obtenida por PAF guiada por ultrasonografía endoscópica (sensibilidad 92%). Otras limitaciones de la CPRE son que las anormalidades parenquimales solo pueden ser detectadas por inferencia; los tumores ubicados en el proceso uncinado, conducto accesorio y cola pueden pasar desapercibidos o pueden requerir la administración de contraste intraductal. Durante una CPRE, se puede obtener la visualización directa del conducto pancreático mediante el uso de un pancreatoscopio. La Pancreatoscopia usa un endoscopio pequeño que es insertado a través del duodenoscopio para visualizar el conducto pancreático y obtener las biopsias seleccionadas de las estructuras ductales pancreáticas. Sin embargo, este procedimiento no se encuentra ampliamente disponible. La CPRE es superior a la US abdominal y la TC para la detección de obstrucción biliar extrahepática, y es el procedimiento de elección cuando no hay sospecha de coledocolitiasis. Sin embargo, tiene un mayor costo que la US y la TC, y por ser un procedimiento invasivo, se asocia con una baja mortalidad (0.2%) y complicaciones como pancreatitis, sangrado y colangitis. Como resultado, el rol de la CPRE en los pacientes con sospecha de cáncer de páncreas está evolucionando a principalmente una modalidad terapéutica para los pacientes con colestasis debida a la obstrucción por un tumor de la vía biliar que requiere la colocación de una prótesis biliar. Sin embargo, la colocación de una prótesis preoperatoria no es siempre necesaria en un paciente con un cáncer pancreático potencialmente resecable, aún en presencia de colangitis. Además, de ser posible, no se debería colocar una prótesis antes de la realización de una TC que evalúe resecabilidad, debido a que la prótesis podría causar anormalidades en la cabeza del páncreas que podrían enmascarar la lesión, y el trauma de la

inserción de la prótesis podría inducir cambios inflamatorios que serían indistinguibles del tumor.

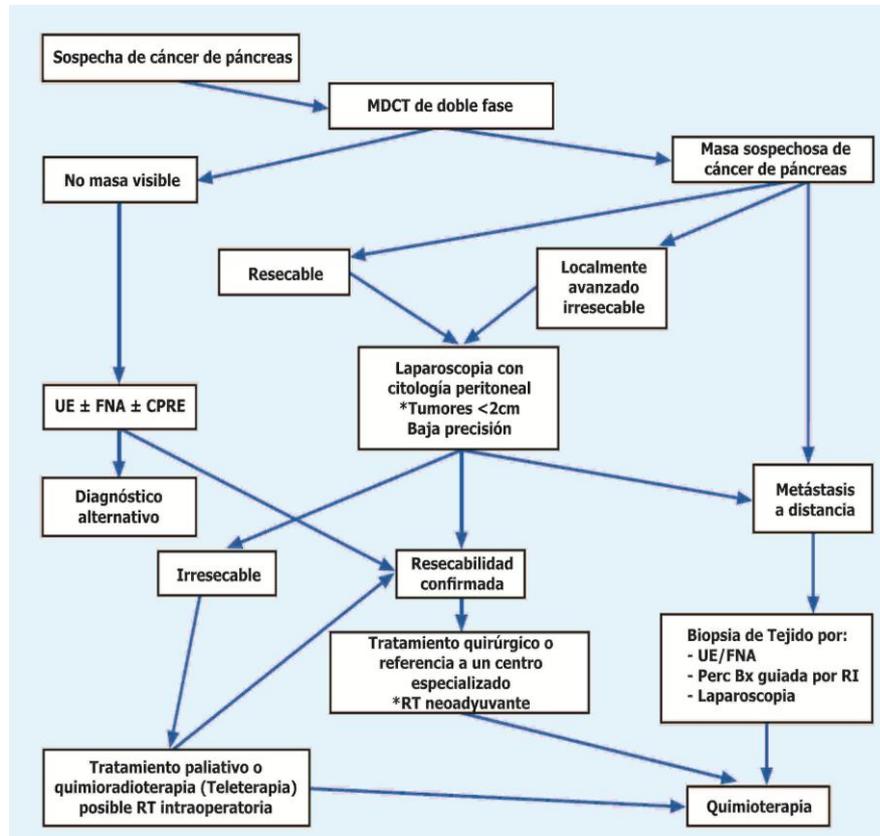
- **Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética (MRCP):**  
Una alternativa diagnóstica a la CPRE es la MRCP. La MRCP usa la tecnología de la RM para crear imágenes tridimensionales del árbol biliar, el parénquima hepático y las estructuras vasculares. La MRCP es mejor que la TC para definir la anatomía del árbol biliar y los conductos pancreáticos, tiene una mejor capacidad para evaluar el árbol biliar por encima y por debajo de la estructura y puede además identificar masas intrahepáticas. Tiene la misma sensibilidad que la CPRE para detectar cáncer pancreáticos, y a diferencia de la CPRE convencional, ésta no requiere material de contraste a ser administrado en el sistema de conductos. De esta forma, se evita la morbilidad asociada con los procedimientos endoscópicos así como la administración de contraste.
- **CA 19-9:** Las tasas de sensibilidad y especificidad reportadas del CA 19-9 para el cáncer de páncreas varían entre 70 a 92%, y 68 a 82%, respectivamente (67, 68). Sin embargo, la sensibilidad está fuertemente relacionada al tamaño del tumor. Los niveles de CA 19-9 tienen significancia limitada para los tumores pequeños (70, 71). Además, el CA 19-9 requiere la presencia del antígeno del grupo sanguíneo Lewis (una glicosil transferasa) para ser expresado. Entre los individuos con fenotipo Lewis negativo (un estimado de 5 a 10% de la población), los niveles de CA 19-9 no son útiles como marcador tumoral (70). Los niveles séricos de CA 19-9 tiene cierto valor como marcadores pronósticos así como indicadores de actividad de enfermedad en pacientes con niveles inicialmente elevados.

- El grado de elevación de CA 19-9 (tanto al inicio de la presentación como luego de la cirugía) están asociados con la sobrevida a largo plazo (22).
  - Entre los pacientes que aparentemente tienen una enfermedad potencialmente resecable, la magnitud del nivel de CA 19-9 preoperatorio puede también ayudar a predecir la presencia radiológica de metástasis oculta (72, 73).
  - En tanto que los niveles altos de CA 19-9 pueden ser de ayuda para que los cirujanos puedan seleccionar mejor a los pacientes candidatos a una laparoscopia diagnóstica, un panel de expertos reunidos por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), recomendaron que no se debería usar al CA 19-9 como un indicador de operabilidad por si solo (74).
  - El monitoreo seriado de los niveles de CA 19-9 (una vez cada 1 a 3 meses (74) es útil para seguir a los pacientes después de una cirugía potencialmente curativa y para aquellos que reciben quimioterapia para enfermedad avanzada.
  - La elevación de CA 19-9 usualmente precede la aparición radiográfica de enfermedad recurrente, pero la confirmación de progresión de enfermedad debe ser realizada con estudio de imágenes o biopsias (74).
- **Biopsia:** Se requiere la confirmación histológica para establecer el diagnóstico de cáncer pancreático. Después de la evaluación inicial, algunos pacientes requerirán la realización de una biopsia para el diagnóstico de cáncer de páncreas, típicamente debido a que cursaron con ictericia y fueron sometidos a una CPRE. Sin embargo, en muchos casos, el diagnóstico no es confirmado histológicamente. Una vez que se sospecha de un cáncer pancreático en el estudio de imagen inicial, el

siguiente paso en el plan de trabajo es generalmente la evaluación del estadiaje para establecer la extensión de la enfermedad y la resecabilidad más que la realización de una biopsia. Los pacientes candidatos a una cirugía mayor y que tienen toda la apariencia de una enfermedad potencialmente resecable después de completar la evaluación del estadiaje, no requieren una biopsia preoperatoria que confirme el diagnóstico antes de proceder directamente con la cirugía. Sin embargo, el incremento del reconocimiento de casos de pancreatitis crónica y autoinmune, que pueden asemejar casos de cáncer de páncreas, ha alterado este paradigma en ciertas poblaciones. Cuando está indicada, la biopsia de una masa pancreática puede ser obtenida ya sea por vía percutánea o por ultrasonografía endoscópica (UE).

- **Biopsia percutánea:** La biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF) de una masa pancreática puede ser realizada usando como guía ya sea la US abdominal o la TC. La sensibilidad y especificidad de este procedimiento para el diagnóstico de cáncer de páncreas depende del tamaño tumoral y la experiencia del operador; los valores están entre 80 a 90 y 98 a 100%, respectivamente, son reportados.
- **Biopsia guiada por UE:** La PAAF guiada por UE es la mejor modalidad para obtener un tejido para diagnóstico, aún si el tumor es visualizado pobremente por otras modalidades de imagen. Este procedimiento tiene poca posibilidad de causar diseminación intraperitoneal del tumor, debido a que la biopsia es obtenida a través de la pared intestinal en lugar que percutáneamente. La PAAF guiada por UE tiene una sensibilidad de aproximadamente 90% y especificidad de 96% para el diagnóstico del cáncer de páncreas.

- **Algoritmo Diagnóstico y Estadiaje:** Un algoritmo diagnóstico para la evaluación de un paciente con sospecha de cáncer pancreático se observa en la Figura 1.



**Figura 1.** Algoritmo de estadiaje preoperatorio del Hospital General de Massachusetts (MGH) para pacientes con sospecha de cáncer pancreático. MDCT, tomografía computarizada multidetector; UE, ultrasonografía endoscópica; FNA, aspiración con aguja fina; CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; RT, radioterapia; RI, radiología intervencionista.

En caso de una masa con sospecha de cáncer de páncreas, la biopsia diagnóstica puede estar indicada, si existe evidencia de diseminación sistémica de la enfermedad, si existe evidencia local de irresecabilidad en estudios de estadiaje, si el paciente no es tributario de cirugía mayor o si se

evalua la necesidad de tratamiento neoadyuvante (ejemplo: para una lesión con resecabilidad límite).

Sin embargo, no se requeriría de una biopsia diagnóstica en un paciente con una lesión potencialmente resecable con alta sospecha de malignidad. Aunque la positividad de una biopsia puede confirmar el diagnóstico sospechado, una muestra benigna no excluiría la presencia de malignidad. En una revisión sistemática de 53 estudios que evaluaron este tema, el valor predictivo negativo de una biopsia percutánea y guiada por UE fue solo de 60 a 70% (75).

El último sistema de estadificación TNM (tumor, ganglios y metástasis) de la American Joint Committee on Cancer 2010 (AJCC) es actualmente el más aceptado para estadiar el cáncer periampular (Tabla 3) (76).

En el cáncer de páncreas, el estadio I incluye los tumores localizados en el páncreas sin evidencia de metástasis ganglionar o a distancia. El estadio II incluye a los tumores grandes con invasión a órganos adyacentes dentro del campo de resección. Los pacientes con estadio I o II son considerados resecables. Los pacientes con estadio III tienen una enfermedad localmente avanzada con compromiso de estructuras vasculares principales y son considerados irresecables. Casi dos tercios de los pacientes con cáncer de páncreas se presentan en estadio IV o enfermedad metastásica definida como la enfermedad que compromete órganos distantes como el hígado, los pulmones, o el peritoneo<sup>2</sup>. Solo un tercio de los pacientes se presenta en estadio I, II o III (locoregional). La información de este sistema de estadificación es importante para que el cirujano formule un concepto del pronóstico del paciente con cáncer periampular y para que considere estrategias adyuvantes como la quimioterapia o la radioterapia.

**Tabla 3. Sistema de estadificación de la American Joint committee on Cancer (AJCC) para el adenocarcinoma de páncreas.**

<b>Tumor Primario (T)</b>	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado al páncreas $\leq 2$ cm en su diámetro mayor
T2	Tumor limitado al páncreas $> 2$ cm en su diámetro mayor
T3	Extensión fuera del páncreas pero sin comprometer el eje celiaco o la arteria mesentérica superior
T4	El tumor compromete el eje celiaco o la arteria mesentérica inferior (tumor primario irreseccable)

**Ganglios Linfáticos Regionales (N)**

Nx	No se puede evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales

**Metástasis a distancia**

Mx	No se puede evaluar metástasis a distancia
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

**Estadificación por grupos**

0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III	T4	Cualquier N	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

- **Colocación de Prótesis Preoperatoria:** Existen muchos estudios diagnósticos para determinar el estadiaje del tumor. La enfermedad que está limitada al páncreas y ganglios peripancreáticos (estadio de enfermedad I-IIB, tabla 3 (76) es factible de ser curada por resección radical. Las contraindicaciones absolutas de resección incluyen la presencia de múltiples metástasis hepáticas, peritoneo, omento, y sitios extraabdominales. Otras indicaciones de irreseccabilidad incluyen la

envoltura (más del 50% de la circunferencia del vaso) o de la confluencia de la vena mesentérica superior (VMS)-vena porta, y la invasión directa de la arteria mesentérica superior (AMS), vena cava inferior, eje celiaco, o arteria hepática, definida por la presencia de plano de grasa entre la baja densidad tumoral y estas estructuras en la TC.

Los tumores con compromiso límite de los vasos peripancreáticos principales como la VMS, vena porta, o AMS podría ser técnicamente resecable, aunque el impacto a largo plazo de este abordaje es controversial.

- **Laparoscopia diagnóstica:** Actualmente, las técnicas de imagen disponibles son altamente precisas para predecir enfermedad irresecable, pero ésta precisión cae cuando se evalúa tumores pequeños metastásicos. Radiográficamente, la metástasis ocultas (<1 cm en diámetro) en la superficie del hígado o el peritoneo son raramente vistas en la TC, la RMN o la US abdominal, pero pueden ser visualizadas laparoscópicamente.

### 2.2.5 Tratamiento

- **Tratamiento Quirúrgico del Adenocarcinoma de Cabeza de Páncreas:**
  - **Preparación preoperatoria – Rol del drenaje biliar:** Los pacientes con cáncer de páncreas que tienen ictericia a la presentación de la enfermedad, están en riesgo de desarrollar coagulopatías asociadas, síndromes de mal absorción y malnutrición. El desarrollo de prótesis de colocación endoscópica y percutánea transhepática ha generado esfuerzos para drenar el árbol biliar preoperatoriamente para mejorar la morbilidad y mortalidad relacionada a la cirugía. Aunque los estudios preliminares en animales ictericos sugieren que el drenaje biliar preoperatorio mejora los resultados quirúrgicos, los estudios clínicos no han mostrado consistentemente este beneficio. De hecho, algunos

reportes han mostrado efectos deletéreos (ejemplo: incremento del riesgo de colangitis, estancia hospitalaria postoperatoria más prolongada). Se han conducido múltiples ensayos clínicos prospectivos randomizados en pacientes con cáncer de páncreas potencialmente resecable y con ictericia obstructiva maligna, siendo los resultados beneficiosos en uno, sin beneficio en cinco (77) y con potenciales efectos deletéreos en 3 (78). Un análisis Cochrane concluyó que los pacientes con prótesis tienen una significativa menores tasas de complicaciones postoperatorias, pero similar mortalidad (79). Sin embargo, este análisis no incluyó los datos del ensayo clínico randomizado más grande de drenaje biliar preoperatorio versus no drenaje en 202 pacientes con cáncer de cabeza de páncreas, el cual mostró una tendencia no significativa de más complicaciones relacionadas a la cirugía con el drenaje biliar preoperatorio (47% versus 37%, RR 9.79, IC 95% 0.57 a 1.11) (78).

- **Duodenopancreatectomía:**

- a) **Duodenopancreatectomía cefálica convencional:** La operación convencional para cáncer de cabeza de páncreas o proceso uncinado es la DPC (operación de Whipple). La operación de Whipple convencional involucra la remoción de la cabeza del páncreas, el duodeno, los 15 cm proximales del yeyuno, el colédoco y la vesícula biliar y una gastrectomía parcial. La anastomosis pancreática y biliar son puestas 45 a 60 cm proximales a la gastroyeyunostomía. Esto asegura que la gastroyeyunostomía sea bañada en secreciones alcalinas, lo que reduce el riesgo de ulceración en el estómago y prevenir el reflujo de jugo gástrico y los alimentos hacia las anastomosis.

- ***Morbilidad y Mortalidad Perioperatoria:*** Aunque la DPC estuvo previamente asociada con altas tasas de morbilidad y mortalidad, las series modernas muestran que en manos expertas, la operación de Whipple convencional está asociada con una supervivencia a 5 años de 20 a 30% en pacientes cuyo cáncer es completamente resecado, y con una tasa de mortalidad perioperatoria de menos de 4% (80, 81). Esta baja mortalidad perioperatoria representa la caída del casi 15% en los años 70's, lo que hace la operación de Whipple una opción mucho más atractiva ahora de lo que ha sido en cualquier momento de su larga historia.

Una de las razones más importantes para esto es la gran experiencia alcanzada por un número limitado de cirujanos que realizan este procedimiento regularmente en instituciones de alto volumen quirúrgico (82). La relación entre el cirujano y el volumen hospitalario, y la mortalidad postoperatoria y la supervivencia luego de cirugía por cáncer pancreático fue determinada en un meta-análisis de 14 estudios (5). Hubo una asociación significativa entre el volumen hospitalario y la mortalidad postoperatoria (OR 0.32, IC 95% 0.16 a 0.64), así como en la supervivencia global (HR para la muerte 0.79, IC 95% 0.70 a 0.89).

Las fístulas pancreáticas postoperatorias clínicamente significativas ocurren en aproximadamente 5 a 10% de los pacientes, aunque en algunas series la incidencia es tan alta como 18% (83). El desarrollo de una fístula pancreática puede ser evidente por el incremento de amilasas en el fluido de los drenajes o la documentación radiográfica de una colección peripancreática de fluido que contiene amilasa (5). En un reporte, los factores riesgo para la fístula

pancreática incluyeron la duración de la ictericia preoperatoria, la disminución de la función renal y la pérdida de sangre intraoperatoria (84). Aunque el octreotide puede disminuir la incidencia de esta complicación en pacientes que son sometidos a pancreatectomía por enfermedades no malignas, ésta no parece tener un rol importante contra la formación de fístulas cuando la cirugía es realizada por un cáncer de páncreas o periampular (85).

La dehiscencia de anastomosis, la falla hepática o la necrosis intestinal están asociadas con una mayor tasa de mortalidad. Las complicaciones isquémicas después de la DPC pueden estar relacionadas con una estenosis pre-existent del eje celiaco o la AMS, la cual es rara. La TC espiral preoperatoria detecta hemodinámicamente la estenosis arterial significativa, la cual, si está presente, puede ser tratada con una prótesis para minimizar las potenciales complicaciones isquémicas postoperatorias (86).

- **Resultados:** El pronóstico del cáncer de páncreas sigue siendo pobre aún consiguiendo márgenes negativos en la cirugía. Las series más grandes reportan una supervivencia a 5 años de solo 10 a 25% y una mediana de supervivencia entre 10 a 20 meses (8, 87). El factor pronóstico más importante para los pacientes con tumores totalmente resecados es el estadio ganglionar (Estadio N). La supervivencia a 5 años luego de DPC es solo 10% para los pacientes con enfermedad ganglionar positiva, en tanto que esta llega a ser de 20 a 30% para los pacientes con enfermedad ganglionar negativa (7, 9).

Dado el incremento en la proporción de pacientes que son sometidos a cirugía en hospitales de alto volumen quirúrgico, la disminución de la mortalidad quirúrgica, y el mayor uso de la quimioterapia y quimiorradioterapia adyuvante en los últimos años, se espera que los resultados de la resección mejoren en el tiempo. Sin embargo, existen reportes controversiales en la literatura referentes al progreso en el pronóstico del cáncer de páncreas resecado:

- En un reporte de 396 pacientes de Medicare residentes de uno de 11 registros del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results reporting) que fueron sometidos a resección pancreática con intención curativa entre 1991 y 1996, la tasa de supervivencia a 3 años fue de 34%, una tasa que se compara favorablemente con reportes publicados de literatura antigua (19). En un análisis multivariado, uno de los factores pronósticos más importantes de supervivencia fue el uso de quimiorradioterapia adyuvante; tanto la mediana de supervivencia como la tasa de supervivencia a 3 años fueron significativamente más altas entre aquellos que la recibieron en comparación a aquellos que no (29 versus 12.5 meses y 45 versus 30%, respectivamente).
- A diferencia de estos datos, en una gran cohorte de 1147 resecciones pancreáticas realizadas en un periodo de 30 años en el Centro de Cáncer Memorial Sloan Kettering, no se observó un aumento en la supervivencia a largo plazo (6). Aunque los pacientes tratados entre el 2000 y el 2009 experimentaron menores tasas de mortalidad operatoria y tuvieron una mayor supervivencia al año de seguimiento, las tasas de supervivencia a largo plazo fueron

casi idénticas a las observadas en los pacientes tratados en los años 1980's, 1990's y 2000's (mediana 23.3, 25.6 y 24.5 meses, respectivamente). Las tasas de supervivencia a 5 años correspondientes fueron de 17, 20 y 8%. Estos datos realzan la necesidad de la detección temprana y de terapias adyuvantes efectivas.

- **Modificaciones:** Se han desarrollado modificaciones de la DPC convencional con el fin de mejorar los resultados o minimizar la morbilidad asociada con la operación. Estas incluyen:

- **Duodenopancreatectomía cefálica con preservación de píloro:** Es una operación menos agresiva que preserva el antro gástrico, el píloro y los 3 a 6 cm proximales del duodeno, el cual se anastomosa al yeyuno para restaurar la continuidad gastrointestinal. Muchos ensayos clínicos han sido dirigidos a comparar la preservación del píloro con la DPC convencional en el cáncer de páncreas y periampular, ninguno de los cuales enroló más de 130 pacientes (87-89). Un meta-análisis de la base de datos Cochrane analizó 5 ensayos que proporcionaron datos cuantitativos de 465 pacientes aleatorizados (90), encontrando los siguientes hallazgos:
  - Hubo una marcada heterogeneidad entre los ensayos clínicos con respecto a la metodología y los parámetros evaluados.
  - No existieron diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria para la preservación de

píloro versus la operación de Whipple convencional (OR 0.49, IC 95% 0.17 – 1.40) o para la supervivencia global (OR 0.84, IC 95% 0.61 – 1.16). Asimismo, no existieron diferencias significativas en la comparación de la preservación de píloro versus la operación de Whipple convencional en las tasas de fístula pancreática (OR 0.86, IC 0.41 – 1.81) o fístula biliar (OR 1.35, IC 95% 0.10 – 18.55).

- Cuando se consideró todos los ensayos clínicos, existió una tendencia no significativa a una mayor tasa de retraso del vaciamiento gástrico después de la operación con preservación de píloro (OR 2.35, IC 95% 0.72 – 7.11), pero cuando el análisis fue restringido a los 3 ensayos clínicos en los que el vaciamiento gástrico estuvo específicamente definido, el OR disminuyó a 1.14 (IC 95% 0.35 – 3.68). La falta de precisión en estos estimados se refleja en los amplios intervalos de confianza.
- Tanto el tiempo operatorio como la pérdida de sangre intraoperatoria estuvieron significativamente reducidas en la operación con preservación de píloro.

Como se ve líneas arriba, el impacto global de la operación con preservación de píloro en la función gastrointestinal no es claro. De estos ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis en los cuales el retraso del vaciamiento gástrico fue evaluado, tres reportaron beneficios significativos a favor del a

cirugía convencional (88), uno encontró un beneficio no significativo a favor de la operación con preservación de píloro (87), y uno encontró tasas similares en ambos grupos (89).

- **Duodenopancreatectomía cefálica subtotal con preservación de estómago:** La DPC subtotal con preservación de estómago tiene por objetivo preservar la mayor cantidad de estómago posible minimizando al mismo tiempo los problemas relacionados con el retraso del vaciamiento gástrico relacionado con la preservación del anillo pilórico en vista de una pérdida de la inervación vagal (87,91). En este procedimiento, el duodeno, píloro, y 1 a 2 cm del estómago son resecados con el espécimen pancreático y la anastomosis yeyunal es unida al antro gástrico distal. Un estudio comparó la incidencia de retraso del vaciamiento gástrico luego de ésta operación con la operación con preservación de píloro estándar (91). Aunque la tasa fue marginalmente menor en comparación con la operación con preservación de píloro, no existió diferencia con la DPC convencional. La incidencia de ulceración fue más alta que en la DPC convencional (debido a la preservación de estómago y consecuente producción de gastrina), pero no se observó mejora en la mediana de la supervivencia o la supervivencia libre de enfermedad con este procedimiento.

b) **Linfadenectomía estándar vs. Linfadenectomía extensa:** El compromiso de linfáticos regionales afecta directamente el

pronóstico del paciente con cáncer de páncreas. Se ha intentado determinar si una disección retroperitoneal más extensa pueda afectar la sobrevida de estos pacientes. Un estudio multicéntrico prospectivo randomizado comparó 40 pacientes sometidos a linfadenectomía estándar (L) versus 41 sometidos a linfadenectomía extendida (LE) para cáncer de cabeza de páncreas. No se encontraron diferencias en cuanto a tiempo operatorio, sangrado, eventos perioperatorios y mortalidad. La sobrevida global para L fue de 12 meses y para los pacientes con LE de 15 meses. Un análisis posterior identificó un beneficio en la sobrevida de los pacientes en estado III (92) más no en los otros estados. Otro estudio prospectivo de una sola institución (Hospital John Hopkins) randomizó 114 pacientes con carcinoma periampular a DPC estándar (n = 56) versus DPC radical (n = 58) (estándar más gastrectomía distal, y linfadenectomía retroperitoneal). No se encontraron diferencias significativas en tiempo operatorio, sangrado, estancia hospitalaria, morbilidad perioperatoria (34% DPC estándar. 40% DPC radical) o mortalidad (5% DPC estándar 3% DPC radical) entre los dos grupos. Se encontró una diferencia significativa en cuanto a número de ganglios resecados entre los dos grupos (16 DPC estándar 27 DPC radical  $p < 0,001$ ). Sobrevida a un año de 71% DPC estándar y 80% DPC radical (93). Un reporte posterior que incluyó 180 pacientes más (146 DPC estándar 148 DPC radical), con un seguimiento promedio de dos años, encontró diferencias con una mayor estancia hospitalaria, fístula pancreática y vaciamiento gástrico retardado para el grupo de DPC radical. Las tasas globales de complicación perioperatoria fueron mayores para el grupo de DPC radical (43% 29%  $p < 0,01$ ). La mortalidad operatoria fue similar para ambos grupos (4% DPC estándar 2% DPC

radical). No se encontró beneficio en la sobrevida para los pacientes sometidos a PR, siendo la sobrevida a tres años de 36% para DPC estándar y de 38% para DPC radical (94). Los autores concluyeron que la pancreatoduodenectomía con linfadenectomía radical no confiere beneficios de sobrevida a los pacientes sometidos a este procedimiento.

- c) **Resección venosa:** Es aceptada siempre que con ella se logre una resección R0 (en ausencia de afectación de márgenes). Es a veces obligada cuando el cirujano en su objetivo de realizar la resección R0, se encuentra en una situación sin retorno: sección del istmo y ligadura de vasos, etc. La resección de la vena no suele ser necesaria cuando está afectado menos del 50% de su circunferencia, lográndose despegar, en ausencia de infiltración de la pared venosa. Cuando la afectación supera dicho porcentaje, la resección suele ser la norma. La resección es segura y eficaz, mejorando la supervivencia (95, 96). La resección radical no está indicada cuando los plexos nerviosos extrapancreáticos están invadidos, sin posibilidad de márgenes libres de tumor. La resección venosa debe realizarse, sólo para obtener márgenes libres de tumor, la indicación de resección arterial es limitada (95, 96). Situación que viene avalada por los resultados que ofrecen centros de referencia que presentan una mortalidad muy baja, lo que es asumible, aunque la morbilidad sea elevada, en relación con un mayor dominio de la técnica, mejoras importantes en la anestesia y el manejo postoperatorio de las complicaciones. Esta relación entre volumen quirúrgico y resultados ha sido refrendada por distintos estudios multicéntricos.

▪ **Tratamiento Médico del Adenocarcinoma de Páncreas:**

- **Cáncer de Páncreas Localizado:** El único tratamiento capaz de lograr la curación del CP es la resección quirúrgica. Sin embargo, la supervivencia a los 5 años de los pacientes operados es inferior al 20%, y la mayoría fallecen como consecuencia de la enfermedad. Las recidivas se producen tanto a nivel local como a distancia. Por ello se están investigando diversas estrategias basadas en la utilización de quimioterapia con o sin radioterapia administrada de forma adyuvante o neoadyuvante. Hasta la fecha se han realizado cuatro estudios aleatorizados que han investigado el posible papel de la quimio-radioterapia tras la cirugía. De ellos, sólo uno, que incluyó 43 enfermos, demostró un beneficio para los enfermos que recibían el tratamiento combinado con 5-fluorouracilo más radioterapia tras la cirugía (supervivencia global 20 meses vs. 11 meses) (97). Sin embargo, otros tres estudios más recientes y con un mayor número de enfermos no pudieron confirmar estos beneficios (98). De ellos, cabe destacar el estudio europeo denominado ESPAC-1 (European Study Group for Pancreatic Cancer) que demostró por primera vez que la quimioterapia adyuvante permitía mejorar la supervivencia en comparación con la no administración de tratamiento adyuvante o con el empleo de quimio-radioterapia (98). Aunque desde el punto de vista metodológico este estudio suscita cierta controversia, demostró que el tratamiento adyuvante con 5FU tras la cirugía permitía alcanzar una mediana de supervivencia de 20 meses. Para intentar aclarar el posible papel de la radioterapia en el tratamiento adyuvante se ha realizado un meta-análisis que analizó conjuntamente los resultados obtenidos en esos cuatro estudios. Aunque no se detectaron ventajas para el tratamiento combinado, sí se observó que podía ser útil en los pacientes con márgenes de resección positivos tras la cirugía (99). Más recientemente se han comunicado los resultados del estudio RTOG 9704 que incluyó

444 pacientes operados de CP y que fueron distribuidos a recibir 5FU más radioterapia (RT) o gemcitabina más RT (con 5FU como sensibilizante). Aunque no se detectaron diferencias en la supervivencia para el global de la serie, en el subgrupo de 381 pacientes con cáncer localizado en la cabeza de páncreas se observó que la mediana de SG de los pacientes tratados con gemcitabina fue significativamente superior a la de los pacientes que recibieron 5FU (20.6 m vs 16.9 m;  $p < 0.05$ ) (100).

Por lo que se refiere a la quimioterapia adyuvante, cabe destacar los resultados del ensayo CONKO-1. Se trata de un estudio aleatorizado que comparó la administración de gemcitabina (GEM) 1g/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 cada 28 días durante 6 meses tras la cirugía frente a un grupo control. Tras incluir 183 enfermos en el brazo con tratamiento y 185 en el de control, se detectaron unas diferencias significativas tanto en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (13.4 vs. 6.9 m) como en la SG (22.8 vs 20.2) favorables al tratamiento adyuvante con GEM. (101). En el análisis por subgrupos se observó que los beneficios de la GEM eran independientes del estado ganglionar, márgenes de resección o de la T. A raíz de estos resultados, se considera que el tratamiento estándar tras la resección quirúrgica de un CP debe ser 6 meses de quimioterapia adyuvante con GEM. Estos resultados se han visto confirmados en el estudio ESPAC-3, que comparó en 1088 pacientes la administración adyuvante de 5FU-LV o de GEM durante 6 meses. Aunque no hubo diferencias significativas en la SLE ni en la SG, el perfil de toxicidad fue diferente, destacando que el 5FU-LV se asoció al desarrollo de mucositis y diarrea grado 3-4 respectivamente en el 10% y el 13% de los pacientes, mientras que la GEM se asoció a trombopenia grado 3-4 en el 1.5%. Los autores concluyeron que por su menor toxicidad, el tratamiento

adyuvante estándar continuaba siendo la GEM (102). Actualmente, el tratamiento neoadyuvante en el CP debe considerarse como experimental. Aunque se dispone de los resultados de algunos estudios en fase II que sugieren que puede ser eficaz, no existen ensayos en fase III que respalden su empleo.

- **Cáncer de Páncreas localmente avanzado:** En el CP localmente avanzado el tratamiento habitual consiste en la administración de quimioterapia y radioterapia, aunque sin evidencias sólidas que respalden esta estrategia. De hecho, recientemente se ha comparado esta estrategia con la administración de monoterapia con gemcitabina, obteniendo los pacientes tratados con gemcitabina una SG significativamente superior (14.3 vs 8.3;  $p < 0.05$ ) y una menor toxicidad (103), lo que cuestiona la necesidad de incluir la radioterapia en esta situación. Por su parte el grupo ECOG, comparó la administración de GEM vs GEM-RT en 74 pacientes (ECOG 4201). Aunque la mediana de SG fue favorable para los pacientes tratados con GEM-RT (11 vs 9.2 m), sin embargo, el 40% de los pacientes experimentaron una toxicidad gastrointestinal o hematológica grado 4 (104). Más recientemente se ha sugerido una estrategia diferente con el fin de evitar someter a ese riesgo elevado de toxicidad a pacientes que por su mal pronóstico no se iban a beneficiar del tratamiento combinado. Dicha estrategia consiste en la administración de una quimioterapia de inducción durante 3 meses, seguida de la administración de QT-RT sólo para aquellos pacientes cuya enfermedad ha respondido o permanece estable. Esto permite aumentar la SG desde los 11 meses cuando se da sólo QT hasta los 15 m cuando se asocia QT-RT.

- **Cáncer de Páncreas Diseminado:** Por lo que se refiere al CP diseminado, para muchos autores la gemcitabina sigue siendo el tratamiento estándar. Se han realizado numerosos ensayos en fase III combinando la gemcitabina con otros fármacos sin que se haya logrado mejorar la SG. Tan sólo dos estudios recientes, uno con gemcitabina-erlotinib y otro con gemcitabina-capecitabina han conseguido demostrar una pequeña mejoría en la SG que alcanzó la significación estadística. En el caso del erlotinib este incremento, en términos absolutos, fue de 2 semanas (6.37 vs 5.91 meses;  $p < 0.05$ ) (106). En el caso de la capecitabina fue de 1 mes, aunque no alcanzó la significación estadística (7.1 vs 6.2 meses;  $p = 0.077$ ). Por todo ello, cabe preguntarse por la trascendencia clínica de estos progresos y si esos tratamientos son costo-efectivos.

Se ha intentado mejorar estos resultados mediante la combinación de GEM con otras terapias dirigidas como bevacizumab, cetuximab o incluso erlotinib más bevacizumab, sin que se haya conseguido prolongar significativamente la supervivencia. Otro tanto ha ocurrido con sorafenib, sunitinib o everolimus. Un abordaje prometedor puede ser el empleo de fármacos como el Nab-paclitaxel ó Abraxane® (nanopartícula de albúmina unida a paclitaxel). Se ha descrito que el CP sobre-expresa con frecuencia una proteína secretada rica en cisteína (SPARC) lo que se asocia a una mayor sensibilidad a estos fármacos. Se han comunicado en estudios fase I-II tasas de respuestas de hasta el 45%.

- **Quimioradioterapia Adyuvante en el Cáncer de Páncreas Resecable:** La quimioterapia (QT), la radioterapia (RT) o una combinación de QT y RT han sido utilizadas después de la cirugía en un esfuerzo para mejorar los resultados en los pacientes sometidos a resección potencialmente curativa (R0). Si bien los

beneficios de la terapia adyuvante se han hecho más evidentes en los últimos años, la elección óptima de la modalidad de tratamiento (quimioterapia o radioterapia asociada a quimioterapia) sigue siendo intensamente controvertida. No hay consenso respecto al enfoque adyuvante óptimo de los pacientes después de la resección de un adenocarcinoma de páncreas, y el enfoque es diferente en Europa y en los Estados Unidos.

Después de la resección quirúrgica R0 se recomienda adyuvancia con radioterapia y 5-Fluoruracilo (5-FU) concomitante o gemcitabina sola. Después de una resección R1 está indicado el tratamiento adyuvante con radioterapia y 5-FU concomitante. La evolución en los últimos 25 años en el soporte de los pacientes operados, el reconocer que el número de pacientes tratados por año mejora los resultados del tratamiento quirúrgico (82), el desarrollo tecnológico que ha mejorado los tratamientos de radioterapia y como se ha modificado el concepto de cirugía R0 (la importancia que actualmente se da al margen retroperitoneal positivo) hace que sea difícil la valoración de la eficacia de los diferentes tratamientos y también la comparación de los diferentes estudios. El fundamento del tratamiento de modalidad combinada con quimioradioterapia adyuvante a la cirugía es proporcionado por el patrón de fallo después de la resección quirúrgica, más de la mitad de los pacientes desarrollan una recidiva local. Los otros lugares frecuentes de recidiva son la cavidad peritoneal y el hígado.

- **Radioterapia adyuvante:** Los efectos de la radioterapia postoperatoria en el cáncer de páncreas se han estudiado en un número de ensayos aleatorios. Sin embargo, los resultados de estos ensayos variaron, en gran parte debido al pequeño tamaño de la muestra y/o el pobre diseño del estudio. El primer ensayo aleatorio

que demuestra un beneficio a favor del tratamiento adyuvante fue realizado por Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) a finales de 1970 y principios de 1980. En este ensayo, Kalsner y Ellenberg (1985) (97) compararon observación versus 5-fluorouracil en bolus (5-FU 500 mg / m<sup>2</sup>/día, los tres primeros y últimos tres días de RT) y radioterapia externa (EBRT) en split-course (40 Gy) seguido de 2 años de 5-FU (5-FU 500 mg / m<sup>2</sup> / día durante tres días al mes). Un total de 43 pacientes fueron evaluados, 22 en el brazo de observación y 21 en el que recibió tratamiento adyuvante. A pesar de la dosis de RT relativamente baja, el bajo número de pacientes y el hecho de que el 25% de los pacientes del brazo de tratamiento no lo iniciaron hasta más de 10 semanas después de la resección, se vio una mejoría en la mediana de supervivencia de 11 frente a 20 meses (p = 0,35), y la supervivencia a los 2 años paso del 15 al 42% en favor del grupo de Quimioradioterapia adyuvante. Este estudio se suspendió prematuramente porque el grupo de radioterapia adyuvante ofrecía mejores resultados. Tras el cierre del estudio, otros 32 pacientes fueron tratados como en el brazo de modalidad combinada y en una publicación posterior, que incluía estos y los 43 pacientes originales se confirmó el beneficio de supervivencia inicial. Este estudio se ha actualizado y la ventaja de la supervivencia persiste a 10 años.

El ensayo EORTC 40891 compara observación frente a 5-FU adyuvante en infusión (25 mg/Kg./día) y radioterapia en split course 40 Gy. Valora 114 pacientes de los 127 entrados en el estudio. La supervivencia a los 2 años entre el grupo que recibió tratamiento adyuvante y para el grupo control fue de 51% versus 41%, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Cuando solo se valoran los pacientes con cáncer de

la cabeza de páncreas, la supervivencia a 2 años fue del 37% frente a 23%, a favor del grupo que recibió adyuvancia. Este estudio es a menudo criticado debido a la inclusión de los pacientes con márgenes positivos después de la resección, pacientes con ampulomas, la falta de quimioterapia de mantenimiento, la utilización de radioterapia en forma de splitcourse (que potencialmente permite para la repoblación del tumor entre las dos partes del tratamiento), la dosis no era óptima y la falta de control de calidad del tratamiento de RT. Por otra parte, el 20 % de los pacientes randomizados a recibir tratamiento no fueron tratados.

A pesar de todas las críticas y por la tendencia a ofrecer el beneficio el tratamiento adyuvante, algunos investigadores creen que apoya los resultados obtenidos por el estudio del GITSG. En el ensayo RTOG 9704, se entraron 538 pacientes con cáncer de páncreas reseca de los que 442 fueron analizados. Todos recibieron quimioradioterapia concomitante con 5-FU en infusión continua (5-FU IC), RT 50,4 Gy a 1,8 Gy/Fx/día con 5-FU 250 mg/día durante el tratamiento de radioterapia. Se randomizaron a recibir pre y post quimioradioterapia 5-FU o gemcitabina. Los pacientes con tumores de la cabeza del páncreas, la supervivencia a tres años mejora en el grupo que recibió gemcitabina comparado con el grupo que recibieron 5-FU (32% versus 21%) ( $p = 0,33$ ), con un hazard ratio de 0,76 (IC = 0.61-0.97). Cuando el análisis incluye tumores del cuerpo y la cola del páncreas, no se observa una mejoría significativa en la supervivencia. Más del 85% de los pacientes completaron el tratamiento en ambos brazos (100) ESPAC-1 fue un estudio patrocinado por investigadores europeos y diseñado para comprobar si los pacientes se benefician de la quimioterapia adyuvante sola (5-FU/leucovorin), de la quimioradioterapia adyuvante (40 Gy en split-course con 5-FU) u

observación. El estudio incluyó 541 pacientes (incluyo pacientes con márgenes positivos).No todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente ya que los investigadores podían escoger el brazo del ensayo que querían para sus pacientes y el estudio fue de diseño  $2 \times 2$ .

Los autores concluyeron que la quimioterapia adyuvante beneficia la supervivencia y que la quimioradioterapia adyuvante tenía un efecto adverso. La supervivencia a 5 años fue del 20% en los dos brazos de la quimioterapia, y 10% en las dos ramas de RT. Hay una serie de críticas de este estudio a parte de la falta de asignación aleatoria, estas son: la falta de garantía de calidad, el hecho de que sólo 90 pacientes recibieron la dosis RT prescrita y el administrarse en split course. Además, el diseño de  $2 \times 2$  sólo es válido si no hay ninguna interacción entre los dos brazos de tratamiento y dado que el 5-FU es un agente con radiosensibilidad conocida, hay una interacción entre los dos brazos de tratamiento que pueden invalidar las conclusiones (98)

El grupo de pacientes que recibió radioterapia con quimioterapia concomitante no recibió quimioterapia adyuvante, por lo que los resultados no pueden compararse directamente con los resultados del ensayo del GITSG. En resumen, es difícil sacar conclusiones firmes con respecto al beneficio de la quimioterapia en el ensayo ESPAC-1. Aunque no existen grandes ensayos randomizados contemporáneos que confirman los datos GITSG, cabe señalar que en otros cánceres gastrointestinales que el fallo local es un problema común (por ejemplo, cáncer gástrico y cáncer de recto), se ha demostrado un beneficio de la supervivencia en ensayos randomizados con un gran número de pacientes para la rama que recibe una combinación de Quimioradioterapia adyuvante.

Estudios no randomizados Johns Hopkins (1993 y 2005). La mayor de estas series incluyó 616 pacientes que tras pancreatoduodenectomía se sometían a observación o a recibir radioquimioterapia con 5-FU (107). Los pacientes fueron excluidos si tenían T4 o M1, si morían dentro de los 60 días de la cirugía, o si habían recibido terapia neoadyuvante, o la quimioterapia postoperatoria o la RT sola. Radioquimioterapia con 5-FU adyuvante fue administrada a 271 pacientes. El esquema de RT recibían 50 Gy a 1,8 Gy/fx/día concomitante con 5-FU, la mayoría recibió post quimioradioterapia 5-FU en monoterapia durante un período de dos a seis meses. A los restantes 345 pacientes se negó cualquier terapia postoperatoria. Los márgenes de resección fueron positivos en el 45 %, mientras el 80% tenía afectación de los ganglios linfáticos. La mediana de seguimiento del grupo cohorte fue de 17,8 meses. En comparación con los que no recibieron tratamiento adyuvante, los que fueron tratados con quimioradioterapia adyuvante tuvieron un aumento significativo de la supervivencia (mediana de 21,2 frente a 14,4 meses, la supervivencia a dos años 44 frente al 32%; la supervivencia a cinco años 20 frente a 15%). Mayo Clinic. Una serie de 472 pacientes consecutivos sometidos resección completa (R0) por cáncer de páncreas, durante un período de 30 años en la Clínica Mayo. 274 recibieron RT adyuvante (dosis media 50,4 Gy) y el 98 % de ellos con 5-FU concomitante. Tanto la mediana (25 frente a 19 meses) como la supervivencia a un año (50 frente a 39%) fueron significativamente mayores entre aquellos que recibieron radioquimioterapia adyuvante (108). Interferón con 5-FU y cisplatino con Radioterapia. Los beneficios del interferón con 5-FU y cisplatino concomitante con RT como tratamiento adyuvante en el cáncer de páncreas se sugirieron en un estudio prospectivo con

43 pacientes que se sometieron a pancreatoduodenectomía por un adenocarcinoma de páncreas (el 84% tenían ganglios linfáticos positivos, el 72 % eran estadios III (109). El régimen postoperatorio consistió en RT (50 a 54 Gy en cinco semanas) más 5-FU concomitante (200 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua durante el tratamiento de RT), cisplatino (30 mg/m<sup>2</sup> en bolus semanal, los días 1, 8, 15, 22 y 29) y el interferón alfa (3 millones unidades por vía subcutánea diaria durante la RT); este régimen de modalidad combinada fue seguida por dos ciclos de 5-FU en infusión (200 mg / m<sup>2</sup> / día durante las semanas 9 a 14 y 17 a 22). Con un seguimiento medio fue de 32 meses, el 67% de los pacientes estaban vivos. La supervivencia actuarial a dos, tres y cinco años fue del 64, 64, y 55%, respectivamente. Aunque estos resultados son favorables en comparación con la supervivencia de las series históricas, la toxicidad de este régimen fue importante. Un 70% de los pacientes tratados presentaron una toxicidad de moderada a severa (fundamentalmente gastrointestinal), con un 42% de pacientes que requirieron hospitalización en algún momento. Aunque debe interpretarse con cautela, estos resultados apoyan el uso de quimioradioterapia adyuvante en los pacientes con cáncer de páncreas tras una cirugía R0.

#### **2.2.6 Pronóstico y Factores Pronósticos:**

Aún en el escenario de un cáncer completamente resecado, con ganglios linfáticos negativos, la mayoría de los pacientes fallecerá de su enfermedad. El estadio del tumor es el factor pronóstico más importante. La sobrevida estimada de una serie de 21 512 pacientes que fueron sometidos a pancreatectomía por adenocarcinoma de páncreas reportados a la Base de Datos Nacional de Cancer de Estados Unidos entre 1992 y 1998 y estratificados de acuerdo al estadio al diagnóstico (Tabla 3) son ilustrados en la tabla 4 (110).

<b>Tabla 4. Sobrevida Global a 5 años para el adenocarcinoma de páncreas reseccionado de la National Cancer Data Base</b>								
<b>Pacientes operados</b>			<b>Sobrevida observada</b>					<b>Mediana de sobrevida, meses</b>
<b>Estadio</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>%</b>	<b>1-año, %</b>	<b>2-año, %</b>	<b>3-año, %</b>	<b>4- año, %</b>	<b>5- año, %</b>	
IA	1886	8.8	71.3	50.2	40.7	34.7	31.4	24.1
IB	2364	11.0	67.3	45.4	35.3	29.6	27.2	20.6
IIA	3846	17.9	60.7	34.9	23.8	18.4	15.7	15.4
IIB	7828	36.4	52.7	23.8	14.4	10.2	7.7	12.7
III	2850	13.2	44.5	19.3	11.0	8.1	6.8	10.6
IV	2738	12.7	19.2	8.4	5.3	3.7	2.8	4.5
<b>Total</b>	<b>21,512</b>							

Aunque las tasas de sobrevida a 5 años son bajas para todos los estadios (2 a 31% en esta base de datos (110)), la probabilidad de sobrevida cambia a través del tiempo. Esto fue ilustrado en un análisis retrospectivo de 1822 pacientes que fueron sometidos a cirugía con intención curativa para el cáncer de páncreas en el Hospital Johns Hopkins entre 1970 y 1980. La sobrevida condicional de dos años a los 3 años de seguimiento (ejemplo, probabilidad de sobrevivir al 5to año postoperatorio cuando el paciente ya ha sobrevivido tres años) fue de 66%, versus una sobrevida global a 5 años desde el momento de la cirugía de tan solo 18%. Los pacientes con altas tasas de ganglios linfáticos, o aquellos con márgenes positivos tuvieron las tasas más altas de sobrevida condicional de 2 años conforme pasaba el tiempo. Además del estadio clínico, otros factores pronósticos que influyen en el pronóstico después de la resección son el estado de los márgenes quirúrgicos, posiblemente la longitud del margen quirúrgico, el tamaño tumoral, el grado histológico de diferenciación y la presencia o ausencia de invasión linfática dentro del tumor, y los niveles postoperatorios de CA 19-9 (13).

Así como se ha visto en el cáncer de colon y el cáncer gástrico, el número de ganglios linfáticos examinados también tiene impacto en el pronóstico (111). Al menos algunos datos respaldan la visión que el examen patológico de más de 15 ganglios linfáticos en el espécimen de la pancreatometomía es necesario para asegurar con precisión un estadio de adenocarcinoma ganglionar negativo (111).

Sin embargo, a diferencia de otras localizaciones en el tracto gastrointestinal, el número de ganglios linfáticos comprometidos o examinados no está incluido en la designación del estadio ganglionar N para el sistema de estadiaje de la AJCC/UICC (Tabla 3) (76)

Un estudio de Brennan del memorial Sloan-Kettering (112), analizó prospectivamente en un período de 19 años una base de datos de 555 pacientes operados por adenocarcinoma de páncreas, para factores pronósticos. 472 pacientes fueron sometidos a pancreatoduodenectomía, 56 a pancreatectomía distal y 27 a pancreatectomía total. En el último seguimiento, 481 pacientes habían fallecido y 74 permanecían vivos con un seguimiento promedio de 47 meses. Es interesante anotar que en esta serie, 80,2% de los tumores eran T3; 11,5%, T2; T1 y T4, 3,6% y 1,6%, respectivamente. En un análisis de un subgrupo de 321 pacientes resecados, 65% tuvieron ganglios linfáticos positivos. De los pacientes de la serie (n:55), 20,7% presentaban márgenes de resección positivos para malignidad. En un complejo proceso estadístico, los autores presentan un nomograma que toma 14 variables, a las cuales se les asigna un número de puntos. La suma de todos ellos da una probabilidad de sobrevida específica para la enfermedad (CP). A mayor puntaje, menor probabilidad de sobrevida. Comparando la predicción de sobrevida del nomograma propuesto con la clasificación actual del AJCC para cáncer de páncreas, encuentran que el nomograma tiene un mejor índice de concordancia que la clasificación de la AJCC (0,64% 0,56%  $P < 0,001$ ).

## CAPÍTULO III

### VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

#### 3.1 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Variable	Indicador	Escala de Medición	Categorización
<b>VARIABLES DEPENDIENTES</b>			
<b>Sobrevida Global</b>	Años de supervivencia del paciente	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vivo</li> <li>- Muerto</li> </ul>
<b>VARIABLES DEPENDIENTES</b>			
<b>DATOS DEMOGRÁFICOS</b>			
<b>Sexo</b>	Género	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Masculino</li> <li>- Femenino</li> </ul>
<b>Edad</b>	Fecha de nacimiento	Discreta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Años cumplidos</li> </ul>
<b>DATOS PATOLÓGICOS</b>			
<b>Tamaño del tumor pancreático</b>	Diámetros del tumor pancreático de acuerdo al reporte del servicio de patología quirúrgica en cm	discreta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Centímetros</li> </ul>
<b>Grado histológico</b>	Grado histológico del tumor de acuerdo al reporte del servicio de patología quirúrgica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- G1: Bien diferenciado</li> <li>- G2: Moderadamente diferenciado</li> <li>- G3: Pobremente diferenciado</li> <li>- G4: Indiferenciado</li> <li>- GX: No evaluable</li> </ul>
<b>Tumor Primario (Profundidad de</b>	Tumor Primario (Profundidad de	Continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pTis: Carcinoma in situ (Incluye a</li> </ul>

<b>infiltración tumoral / Estadio T):</b>	infiltración tumoral / Estadio T) de acuerdo al reporte del servicio de patología quirúrgica		<p>la Neoplasia Intraepitelial Pancreática)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pT1: Tumor limitado al páncreas <math>\leq</math> 2 cm en su diámetro mayor</li> <li>- pT2: Tumor limitado al páncreas <math>&gt;</math> 2 cm en su diámetro mayor</li> <li>- pT3: Extensión fuera del páncreas pero sin comprometer el eje celiaco o la arteria mesentérica superior</li> <li>- pT4: El tumor compromete el eje celiaco o la arteria mesentérica inferior</li> </ul>
<b>Ganglios linfáticos regionales (Estadio N)</b>	Estadio N de acuerdo al reporte del servicio de patología quirúrgica	Continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N0</li> <li>- N1</li> </ul>
<b>Metástasis (Estadio M)</b>	Estadio M de acuerdo al reporte del servicio de patología quirúrgica o estudio por imágenes	Continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>- M0</li> <li>- M1</li> </ul>
<b>Bordes de sección</b>	Evidencia de carcinoma en uno o más bordes de sección de acuerdo al reporte del servicio de patología quirúrgica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si</li> <li>- No</li> </ul>
<b>Invasión linfovascular</b>	Evidencia de células cancerosas en los vasos sanguíneos y/o linfáticos de acuerdo al reporte del servicio de patología quirúrgica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No identificado</li> <li>- Presente</li> <li>- Indeterminado</li> <li>- No reportado</li> </ul>
<b>Invasión</b>	Evidencia de células	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No identificado</li> </ul>

<b>linfovascular</b>	cancerosas en los nervios de acuerdo al reporte del servicio de patología quirúrgica		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presente</li> <li>- Indeterminado</li> <li>- No reportado</li> </ul>
<b>Estadaje Patológico TNM</b>	De acuerdo al sistema de estadaje de la AJCC 2010	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estadio 0: Tis, N0, M0</li> <li>- Estadio 1A: T1, N0, M0</li> <li>- Estadio 1B: T2, N0, M0</li> <li>- Estadio 2A: T3, N0, M0</li> <li>- Estadio 2B: T1-T3, N1, M0</li> <li>- Estadio 3: T4, cualquier N, M0</li> <li>- Estadio 4: cualquier T, cualquier N, M1</li> <li>-</li> </ul>
<b>MORTALIDAD POSTOPERATORIA</b>			
<b>Mortalidad postoperatoria</b>	Cualquier muerte ocurrida dentro de los 30 días post quirúrgicos o aquella sucedida durante la hospitalización independientemente del tiempo transcurrido luego de realizada la cirugía.	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si</li> <li>- No</li> </ul>

## CAPÍTULO IV

### METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.

#### 4.1. DISEÑO.

- ✓ **Estudio de Cohorte:** Los estudios de cohorte consisten en el seguimiento de una o más cohortes de individuos sanos que presenta diferentes grados de exposición a un factor de riesgo en quienes se mide la aparición de la enfermedad o condición en estudio.
- ✓ **Estudio Retrospectivo:** En un estudio retrospectivo el investigador identifica sujetos que vivieron cierto fenómeno o respuesta y mide en ellos las variables explicativas. Se les pregunta a los sujetos por eventos pasados.
- ✓ **Estudio Observacional:** Los estudios observacionales corresponden a diseños de investigación clínica cuyo objetivo es la observación y el registro de los acontecimientos sin intervención alguna en el curso natural de estos.

#### 4.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

El INEN es el centro nacional de referencia para el tratamiento del cáncer en el Perú. Forma parte de la Dirección de Salud V de Lima y pertenece al sistema de hospitales e institutos del Ministerio de Salud. Con más de 20 000 consultas por mes y un total de 360 camas de hospitalización, durante el 2011 tuvo un total de 273 748 consultas externas, con 53 536 de ellas en pacientes nuevos. El departamento de cirugía es uno de los más grandes del país con 6267 cirugías realizadas en el año 2011, 1081 de las cuales fueron realizadas por el departamento de abdomen. Como un centro de excelencia a nivel de toda latinoamerica, sus diferentes servicios cuentan con reputación internacional, siendo pioneros en la realización de varios procedimientos quirúrgicos. En este

contexto, el INEN cuenta con la tasa de mortalidad postoperatoria post DPC más baja del país, y una de las más bajas en toda Latinoamérica (3.5%), estando a la par con los mejores centro del mundo. Además, el Departamento de Archivo de Historias Clínicas, goza de ser el más completo archivo del país, con el permanente resguardo de historias que se remontan a los años 1950's, lo que posibilita la realización de estudios históricos así como la evaluación de los tratamientos a través de las décadas. Estas grandes ventajas, hacen del INEN, el centro ideal para cumplir los objetivos de la presente tesis.

### **4.3. POBLACIÓN Y MUESTRA**

La población estuvo conformada por todos los pacientes con ADP que fueron sometidos a DPC entre el periodo Enero 1, 2002 a Diciembre 31, 2011 en el INEN, Lima, Perú.

#### **4.3.1. Criterios de Inclusión.**

- Pacientes con nuevo diagnóstico anatómico-patológico de ADP operados mediante DPC.
- Pacientes  $\geq 18$  años de edad.
- Pacientes con informes patológicos completos y/o muestras patológicas disponibles para revisión en el archivo del servicio de patología del INEN.

#### **4.3.2. Criterios de exclusión.**

- Pacientes con diagnóstico de otros tipos de neoplasia maligna del páncreas (ejm. insulinoma, glucagonoma, carcinoides, tumor sólido pseudopapilar, etc)
- Pacientes con diagnóstico de una patología benigna pancreática.

- Pacientes con diagnóstico de un tumor pancreático en el que no es posible establecer la localización primaria.
- Evidencia de probable metástasis de un tumor no pancreático.
- Historia de procedimientos quirúrgicos diferentes a la DPC (ejm: pancreatomectomía distal, pancreatomectomía central, etc).
- Pacientes que hayan recibido quimioterapia o radioterapia neoadyuvante.
- Historia de enfermedades que afecten severamente la SG (SIDA, TBC multidrogo resistente, insuficiencia renal crónica terminal, insuficiencia cardíaca congestiva, etc).

#### **4.4. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Para esta tesis, se utilizó un instrumento de recolección de datos validado en un estudio previo, diseñado específicamente para la identificación de factores pronósticos en el cáncer periampular. El instrumento está dividido en 8 secciones (Ver Anexo 1):

1. Datos demográficos
2. Antecedentes patológicos
3. Datos intraoperatorios y postoperatorios
4. Datos patológicos
5. Tratamiento adyuvante
6. Estado de sobrevivencia

## **CAPÍTULO V**

### **PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS**

#### **5.1. Manejo de Datos.**

Para el manejo de datos se utilizó diferentes estrategias que aseguren que la información sea la correcta. En un primer nivel, la información fue revisada cuidadosamente al momento de la recolección de la misma con el fin de verificar la consistencia de los datos. Una vez se trabaje el número de historias clínicas programado por día, se verificará nuevamente la información en los instrumentos, para así observar si existe la ausencia de algún dato o en su defecto incongruencias entre el dato recolectado y el dato requerido. Esto se llevó a cabo en el departamento de archivo de historias clínicas del INEN. En un segundo nivel, se revisó meticulosamente la información recolectada en los instrumentos antes de su envío para su digitación e ingreso a la base de datos de la tesis. El hallazgo de errores en esta fase requirió una enmienda inmediata, la cual se llevó a cabo mediante una solicitud formal al departamento de archivo de historias clínicas, en la que se solicitó una nueva revisión de las historias con errores/datos faltantes. La entrada de datos a la base de datos se realizó de forma duplicada y en forma digitalizada. Se usó el programa Excel de Windows office para el ingreso primario de los datos, los cuales luego se transfirieron a otros programas/paquetes estadísticos para su respectivo análisis.

#### **5.2. Obtención de estado de SG.**

El estado de SG a largo plazo fue determinado mediante la revisión de las historias clínicas, así como mediante el uso del registro de muertes del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC).

### **5.3. Análisis estadístico.**

Las variables continuas fueron reportadas como medianas con su respectivo rango o como medias con su desviación estándar (DE). Además, se realizó la determinación de proporciones según grupos específicos.

La sobrevida global se midió desde el momento de la cirugía hasta la fecha de la muerte (por cualquier causa). Los pacientes que estuvieron vivos en el momento del análisis fueron censurados en la fecha del límite del estudio (Diciembre 31, 2014). Los pacientes vivos en el momento del último seguimiento, fueron considerados como observaciones incompletas (censored). Para el análisis univariado, se construyeron curvas de sobrevida con el método de Kaplan-Meier y se compararán por medio de la prueba de log-rank. El análisis multivariado se realizó aplicando métodos de selección por pasos de inclusión secuencial (forward selection) y de paso a paso (stepbystep) del modelo de Hazard proporcional de Cox. La medida del efecto de cada variable se calculó a través del Hazard Ratio (HR) con su intervalo de confianza al 95% (IC95%). Esta técnica de análisis permitió evaluar los efectos de los indicadores mientras se ajusta el modelo con los efectos de otros factores pronósticos conocidos como el estadio pN, el margen de sección, el tamaño tumoral, etc.

En el análisis de sobrevida, se excluyeron a los pacientes que fallecieron dentro de los 30 días del periodo postoperatorio o aquellos cuya muerte ocurrió durante la hospitalización luego de realizada la cirugía. Todos los análisis se realizaron usando el programa IBM SPSSStatistics 20.0 (IBM, Corp., Armonk, NY). Se consideró como significativo un valor  $p < 0.05$ .

## CAPÍTULO VI

### RESULTADOS

**CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DE LOS ADENOCARCINOMAS  
DE PÁNCREAS EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A  
DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA EN EL INEN ENTRE  
ENERO 2002 – DICIEMBRE 2011 (N=55)**

**TABLA 01**

<b>Característica</b>	<b>n (%)<sup>a</sup></b>
Tamaño tumoral (cm), media ± DE (rango)	3.5±1.7 (0.6 –11.5)
Grado histológico	
Bien diferenciado (G1)	9 (16)
Moderadamente diferenciado (G2)	36 (66)
Pobremente diferenciado (G3)	10 (18)
Indiferenciado (G4)	0 (0)
Profundidad de la infiltración del tumor (pT)	
pT1	3 (5)
pT2	7 (13)
pT3	45 (82)
pT4	0 (0)
Enfermedad metastásica ganglionar (pN1)	36 (66)
Enfermedad metastásica a distancia (M1)	0 (0)
Estadio Patológico TNM	
Estadio IA	2 (4)
Estadio IB	4 (7)
Estadio IIA	14 (24)
Estadio IIB	35 (64)
Borde de sección comprometido	14 (26)
Invasión linfo-vascular	37 (67)
Invasión perineural	41 (75)
FUENTE: Historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, año 2002 – 2011	

## INTERPRETACIÓN DE LA TABLA 01

La Tabla 01 muestra los detalles de las características patológicas de los adenocarcinomas de páncreas. La mediana  $\pm$  DE del diámetro del tamaño del tumor fue de  $3.5 \pm 1.7$  cm (rango, 0.6 – 11.5 cm). La mayoría de pacientes tuvieron tumores con un grado de diferenciación G2 (66%), en tanto que los grados G1 y G3 ocurrieron en similares proporciones (9 y 10 pacientes, respectivamente). No hubo pacientes con grado de diferenciación G4. La gran mayoría de pacientes presentaron tumores en estadio T3 (82%), seguido del estadio T2 (13%), y con mucho menos frecuencia el estadio T1 (5%). El 66% de los pacientes presentaron ganglios linfáticos metastásicos (enfermedad N1) en tanto que no hubieron pacientes con enfermedad metastásica a distancia (M1). La mayoría de adenocarcinomas tuvieron un estadio II (89%) de acuerdo al sistema de estadiaje de la AJCC. El borde de sección estuvo comprometido en 14 pacientes (16%), en tanto que se detectó invasión linfovascular y perineural en 37 (67%) y 41 (75%) pacientes respectivamente.

**Análisis de sobrevida:**

**ANÁLISIS UNIVARIADO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS  
DESPUÉS DE DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA EN EL  
ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS (N=54). TABLA 02**

<b>Característica</b>	<b>N</b>	<b>Supervivencia global a 5 años (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad</b>			
≤ 70 años	43	33	0.109
> 70 años	11	9	
<b>Sexo</b>			
Hombre	23	35	0.470
Mujer	31	23	
<b>Tamaño del tumor</b>			
< 2 cm	12	25	0.607
≥ 2 cm	42	29	
<b>Estadio T</b>			
T1+T2	10	40	0.356
T3+T4	44	25	
<b>Metástasis a GL</b>			
N0	18	61	<b>0.002</b>
N1	36	11	
<b>Grado de diferenciación</b>			
G1	9	67	<b>0.023</b>
G2	35	27	
G3	10	0	
<b>Invasión linfovascular</b>			
No	17	41	0.145
Si	37	22	
<b>Invasión Perineural</b>			
No	13	46	0.075
Si	41	22	
<b>Borde de sección comprometido</b>			
No	40	33	0.283
Si	14	14	
<b>Estadio patológico AJCC</b>			
I (IA, IB)	27	78	<b>0.029</b>
II (IIA, IIB)	65	54	
III	7	29	
G1, bien diferenciado; G2, moderadamente diferenciado; G3, pobremente diferenciado			

## INTERPRETACIÓN DE LA TABLA 02

El análisis de sobrevida se llevó a cabo en 54 pacientes, debido a la exclusión de 1 paciente con mortalidad postoperatoria. La mediana de la sobrevida global luego de la DPC fue de 18 meses. La sobrevida global actuarial fue del 28%. El paciente con mayor tiempo de sobrevida permanece vivo 11 años luego de la DPC. Para el análisis univariado nos enfocamos en las características demográficas, patológicas y el efecto del tratamiento adyuvante. La Tabla 02, resume los resultados del análisis univariado.

La presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales (enfermedad N1) estuvo asociado significativamente a una menor SG en comparación a los pacientes sin evidencia de metástasis ganglionar (enfermedad N0) ( $p=0.002$ ). Asimismo, los grados de diferenciación G2 y G3 estuvieron asociados a una menor SG en comparación con el grado G1 ( $p=0.023$ ). Los estadios patológicos II y III del AJCC estuvieron también asociados a una menor SG en comparación con el estadio I. No se encontró valor pronóstico sobre la SG para la edad  $> 70$  años, sexo, tamaño tumoral  $\geq 2.5$  cm, estadio T avanzado (T3+T4), presencia de invasión linfovascular, presencia de invasión perineural y borde de sección comprometido.

**ANÁLISIS MULTIVARIADO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS  
DESPUÉS DE DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA EN EL  
ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS (N=54)**

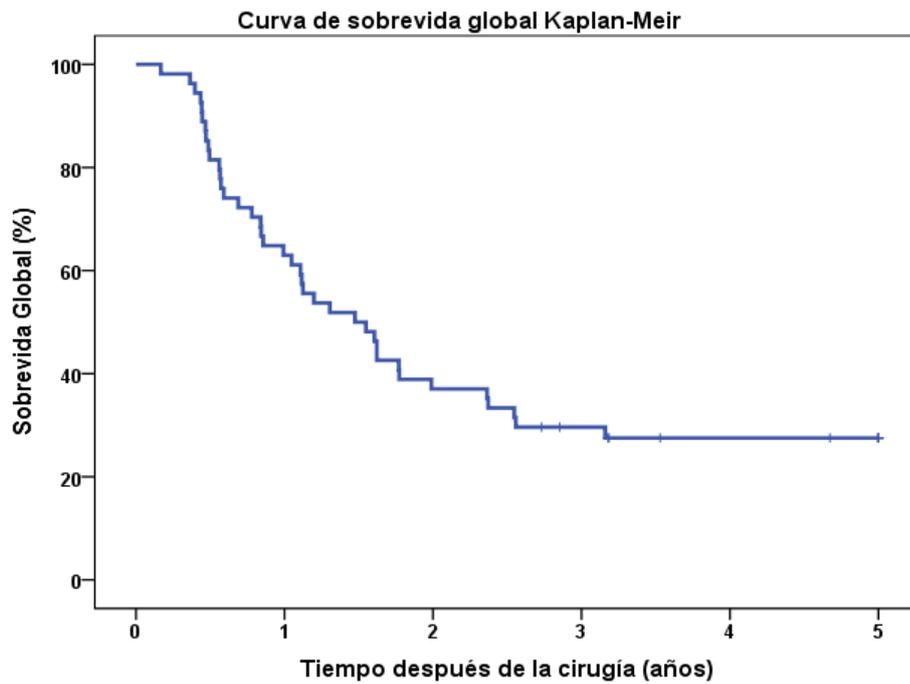
**TABLA 03**

<b>Característica</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
Metástasis a GL			
No			
Si	2.74	1.010 – 7.418	<b>0.046</b>
Grado de diferenciación			
G1			
G2	1.46	0.348 – 6.081	<b>0.607</b>
G3	2.33	0.497 – 10.880	<b>0.283</b>
HR, Hazard ratio; IC, Intervalo de confianza; G1, bien diferenciado; G2, moderadamente diferenciado; G3, pobremente diferenciado			

### **INTERPRETACIÓN DE LA TABLA 03**

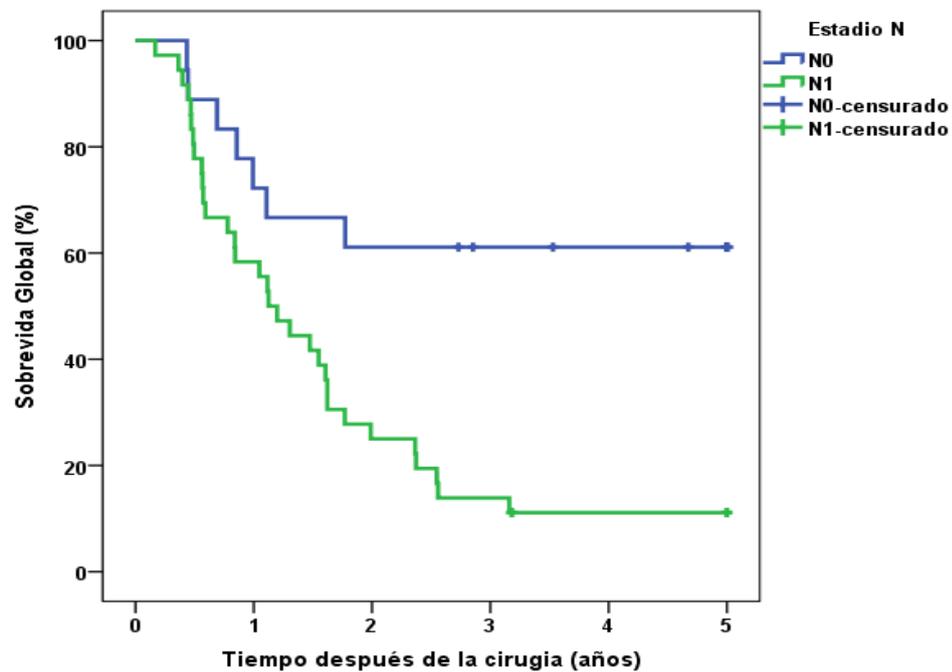
Los parámetros que fueron incluidos en el modelo de Cox de riesgos proporcionales (Tabla 03) fueron la presencia o ausencia de metástasis ganglionar linfática y el grado de diferenciación. El único factor que mostró independencia en predecir menor SG fue la presencia de metástasis ganglionar linfática ( $p=0.046$ , HR 2.74; IC 95%, 1.010-7.418).

**CURVA KAPLAN MEIER DE LA SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS DE  
PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PANCREAS LUEGO DE  
SER SOMETIDOS A DUODENOPANCREATECTOMIA CEFALICA EN  
EL INSTITUTO DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS ENTRE ENERO  
2002 Y DICIEMBRE 2011.**



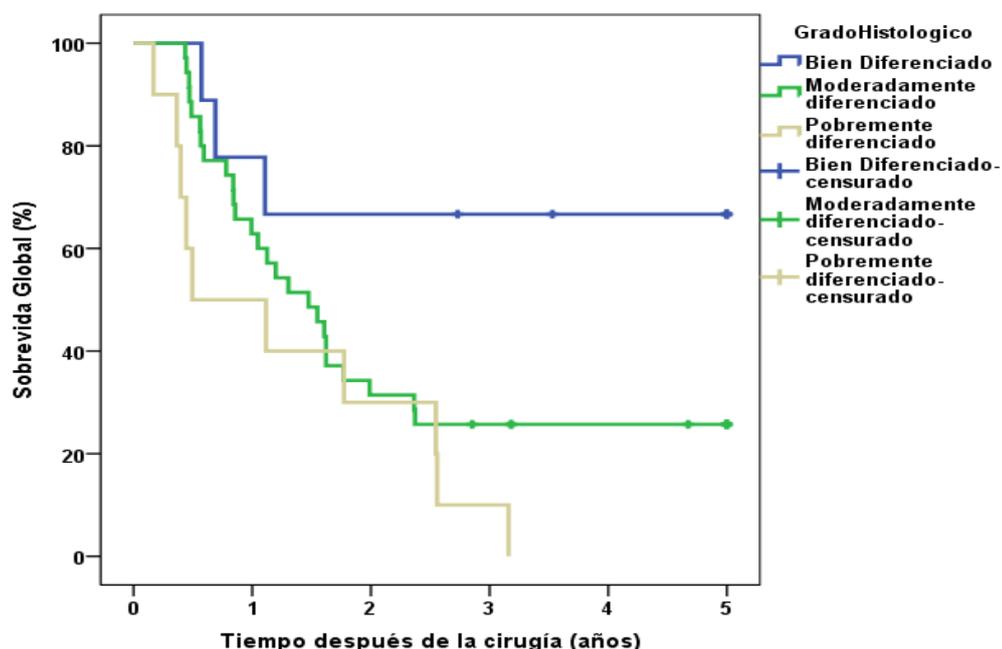
**Figura 1.** Curva Kaplan–Meier de la SG en nuestra cohorte de 54 pacientes sometidos a DPC por adenocarcinoma de páncreas. Mediana de la supervivencia=18 meses, SG a 1 año= 63%, 3 años = 30%, 5 años = 28%.

**CURVA KAPLAN MEIER DE SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS DE  
PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PANCREAS LUEGO DE  
SER SOMETIDOS A DUODENOPANCREATECTOMIA CEFÁLICA EN  
EL INSTITUTO DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS ENTRE ENERO  
2002 Y DICIEMBRE 2011 DE ACUERDO A ESTADÍO N**



**Figura 2.** Análisis univariado para la supervivencia a 5 años en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas sometidos a PD de acuerdo a presencia o ausencia de metástasis ganglionar linfática (N0 vs N1)

**CURVA KAPLAN MEIER DE SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS DE  
PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PANCREAS LUEGO DE  
SER SOMETIDOS A DUODENOPANCREATECTOMIA CEFÁLICA EN  
EL INSTITUTO DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS ENTRE ENERO  
2002 Y DICIEMBRE 2011 DE ACUERDO A GRADO HISTOLÓGICO DE  
DIFERENCIACIÓN**



**Figura 3.** Análisis univariado para la supervivencia a 5 años en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas sometidos a PD de acuerdo a grado histológico de diferenciación (G1 vs G2 vs G3)

## CAPITULO VII

### DISCUSIÓN

El adenocarcinoma ductal de páncreas constituye el 90% de todos los cánceres de páncreas y es considerado la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer en los países occidentales (cuarta causa en EEUU). Es considerado como el de peor pronóstico dentro de todos los cánceres digestivos, con una tasa de mortalidad que excede su incidencia y una tasa de supervivencia global menor al 5% a 5 años (1). Este pronóstico sombrío es principalmente debido a su diagnóstico tardío en estadios avanzados; 85% de tumores son irresecables al momento de la evaluación de estadiaje inicial debido a metástasis hepática, siembra peritoneal (50%) o extensión local regional (tumor localmente avanzado con invasión a grandes vasos o diseminación ganglionar a distancia) (35%).

Esta serie con 55 pacientes representa la serie más grande de pacientes sometidos a DPC por adenocarcinoma ductal de páncreas en nuestro país. La morbilidad postoperatoria ha oscilado entre el 40 y 60% post-DPC. Por otro lado, la mortalidad postoperatoria en nuestro estudio fue del 2%, lo cual es consistente con la mortalidad postoperatoria reportada en los mejores hospitales del mundo.

La DPC es la única oportunidad de alcanzar supervivencia a largo plazo; sin embargo, aún luego de la resección, la supervivencia a largo plazo permanece siendo muy baja. Los resultados publicados de la estimación de la supervivencia actuarial son mejores que los de supervivencia actual: la supervivencia actuarial a 5 años reportada luego de resección oscila entre el 20 - 25% vs 10 – 20% para la supervivencia actual (2, 6, 14-16, 19-23). En nuestro estudio, la supervivencia actuarial fue del 28%, lo cual es consistente con los estimados de supervivencia actuarial reportados en la literatura.

En cuanto a los factores pronósticos, las características demográficas no parecen tener un mayor impacto en la supervivencia a 5 años de la resección curativa. El adenocarcinoma de páncreas raramente ocurre antes de los 45 años, siendo más

frecuente su diagnóstico entre los 60 a 80 años de edad (80% de casos). Solo dos estudios han mostrado una diferencia significativa en la supervivencia a 5 años, con resultados desfavorables para los pacientes mayores de 70 años (114). Nuestros resultados muestran una tendencia a una menor supervivencia en el grupo mayor de 70 años. Sin embargo, ésta no llega a ser significativa quizá debido al pequeño número de pacientes incluidos en nuestro estudio. Los parámetros relacionados a la técnica quirúrgica influyen en la mortalidad postoperatoria temprana, pero parecen tener poco efecto en el pronóstico de la supervivencia a largo plazo.

La supervivencia luego de la resección es en gran parte determinada por los factores relacionados al tumor los cuales reflejan la agresividad del tumor. El tamaño tumoral, es reconocido como un factor pronóstico importante en el cáncer de páncreas resecado. La clasificación TNM de la AJCC define un tumor como T1 cuando tiene un tamaño  $\leq 2$  cm y T2 cuando es  $> 2$  cm (76). En una revisión del 2008, Garcea y col, mostraron que el impacto del tamaño del tumor en la mediana de la supervivencia era más evidente usando un umbral de 2 cm (35.5 meses vs 14 meses); esto fue confirmado por él en el meta-análisis de ésta publicación (OR=0.32,  $p < 0.001$ ) (115). Se han planteado muchas hipótesis para explicar el impacto negativo del tamaño del tumor en la supervivencia (115). Un tamaño mayor implicaría un mayor tiempo de crecimiento y por ende una mayor probabilidad de diseminación linfática y micrometástasis al momento de la cirugía resectiva (116). También podría ser que los tumores más grandes son técnicamente más difíciles de reseccionar y tienen un mayor riesgo de tener márgenes positivos en el estudio final de patología, aunque el estudio ESPAC-1 no mostró una relación entre el diámetro del tumor y la frecuencia de márgenes positivos microscópicos (98). Finalmente, el tamaño del tumor puede significar simplemente la mayor agresividad del fenotipo del tumor (pobre grado de diferenciación, rápido crecimiento, etc). De hecho, muchos estudios han demostrado que los tumores con un tamaño  $< 2$ cm parecen tener un perfil diferente, con buen grado de diferenciación, menos metástasis ganglionar linfática o invasión perineural que los tumores más grandes (116). Nuestros resultados no fueron consistentes con lo

reportado en la literatura, no encontrando diferencia significativa en las variables tamaño tumoral y estadío T. Una explicación podría deberse a que nuestro estudio tomó en consideración el diámetro mayor del tumor en el estudio patológico y no en el reportado por las imágenes preoperatorias. Otra explicación podría deberse a que nuestra población tenga un perfil biológico diferente al reportado en otros estudios, en cuyo caso el tamaño del tumor no sería un factor pronóstico. Un estudio en un mayor número de pacientes podría resolver esta pregunta.

El grado de diferenciación del tumor también ha reportado ser un factor pronóstico importante en el cáncer de páncreas. Sin embargo, es difícil de evaluar debido a la considerable heterogeneidad intratumoral. Se han usado un gran número de sistemas de clasificación. En la mayoría de series, el grado bien diferenciado es reportado en un reducido número de pacientes (10 – 20%), siendo el grado moderadamente diferenciado el más reportado (>50 %). Esto probablemente esté sobreestimado debido a que muchos autores clasifican como moderadamente diferenciado un tumor que en realidad pertenece al grupo de bien diferenciado o pobremente diferenciado. Muchos estudios han investigado el impacto del grado de diferenciación en la sobrevida a largo plazo (115). No todos los resultados son concordantes, pero existe un acuerdo en que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grado bien diferenciado y un mejor pronóstico. Garcea y Col, confirmaron en un meta-análisis que los tumores bien diferenciados estuvieron asociados a una mejor sobrevida que los tumores moderadamente y pobremente diferenciados (115). Sin embargo, no se pudo observar una diferencia entre los grupos con tumores moderadamente y pobremente diferenciados (19). El ensayo ESPAC-1 también mostró que el grado de diferenciación tumoral fue un factor pronóstico independiente de sobrevida luego de DPC. Nuestros hallazgos son consistentes con la literatura. El 66% de los tumores fueron clasificados como moderadamente diferenciados, siendo el grado bien diferenciado el menos frecuente (16%). Asimismo, nuestros resultados confirman el grado de diferenciación tumoral como un factor pronóstico independiente de sobrevida a largo plazo en nuestra población, con una sobrevida

global a 5 años de 67% para los pacientes con tumores con grado bien diferenciado, 27% para el grado moderadamente diferenciado y 0% para el grado pobremente diferenciado.

Cerca del 60% de pacientes que son sometidos a una resección por cáncer de páncreas tienen evidencia de metástasis a ganglios linfáticos en el estudio patológico final, al margen de tener una linfadenectomía extensa. Aunque la localización, el número y el tamaño de los ganglios linfáticos metastásicos son raramente especificados, la presencia de metástasis ganglionar linfática es reconocida como un factor de pobre pronóstico (2, 6, 16, 20, 115). El meta-análisis de Garcea y col, confirmaron que el estadio N0 estuvo asociado con un mejor pronóstico (OR=0.32,  $p<0.001$ ) (115). Más recientemente, algunos estudios han demostrado que la tasa de ganglios linfáticos positivos es un factor pronóstico más preciso que el número total de ganglios positivos (14, 15). Un umbral de 10% permite una discriminación apropiada entre grupos de buen y mal pronóstico. En nuestro estudio, la presencia de metástasis ganglionar linfática fue un factor pronóstico de mal pronóstico tanto en el análisis univariado como en el multivariado con una sobrevida solo del 11% a 5 años para este grupo de pacientes. Aunque nuestro estudio no evaluó el impacto pronóstico de la tasa de ganglios linfáticos positivos o el número total de ganglios positivos, creemos que nuestros hallazgos sirven de base para futuros estudios en los que se evalúen estos parámetros.

La invasión linfovascular y perineural están presentes en el 20 a 40% y 40 a 80% respectivamente de los pacientes operados por cáncer de páncreas, y son indicativos de agresividad tumoral. Muchos estudios han investigado el impacto de la invasión vascular y/o perineural en la sobrevida a 5 años luego de resección (115). La mayoría de ellos han encontrado una asociación entre estas variables patológicas y un pobre pronóstico en el análisis univariado, pero no en el multivariado. Existe una tendencia no significativa a la disminución en la sobrevida tanto para la invasión linfovascular (OR = 0.58,  $p = 0.191$ ) e invasión

perineural (OR = 0.53, p = 0.296) (115). El estudio por Helm y col, el cual tuvo como objetivo redefinir el valor predictivo del sistema de estadiaje AJCC sobre la sobrevida mediante la combinación de criterios histológicos, mostró que ni la invasión linfvascular/venosa o la invasión perineural influyen significativamente en la sobrevida (12). Al igual que en la literatura, nuestro estudio no mostró significancia estadística para ambas variables en el análisis univariado.

La evidencia microscópica del tumor en el borde de sección (resección R1) es un criterio clásico para poner en duda el valor curativo de la cirugía en el cáncer digestivo. Sin embargo, una significativa proporción de pacientes con cáncer de páncreas (5 a 10%) con resecciones R1 sobreviven más de 5 años luego de la cirugía. De hecho, en algunos estudios, la resección R0 o R1 no parece ser un factor pronóstico independiente de sobrevida (117, 118). No obstante, en la mayoría de estudios, la resección R1 ha mostrado tener un impacto negativo en la sobrevida, tanto en el análisis univariado como multivariado. El meta-análisis de Garcea y col, confirma esto mostrando una significativa mayor sobrevida en los pacientes R0 (OR = 0.26, p < 0.001); con una mediana de sobrevida de 20.3 meses en comparación a la mediana de 10.3 meses en los pacientes R1 (115). Esto fue confirmado en el estudio ESPAC-1, el cual mostró que el estado del borde de sección no fue un factor pronóstico independiente en ausencia de metástasis ganglionar linfática y grado histológico de diferenciación (98). Nuestros resultados son consistentes con el hecho que el borde de sección no demostró ser un factor pronóstico en el análisis de sobrevida. Sin embargo, se puede observar una mayor proporción de pacientes (33%) con borde de sección negativo sobreviven 5 años en comparación con los pacientes con borde de sección positivo (14%), aunque esta diferencia no fue significativa debido quizá al limitado número de pacientes incluidos en nuestro estudio.

Este estudio tiene muchas limitaciones. A pesar de que el INEN cuenta con una gran experiencia en el manejo de patología oncológica pancreática en el Perú, solo un pequeño número de pacientes fueron sometidos a DPC. Esto quizá debido a

que los pacientes con cáncer de páncreas son referidos en su mayoría en estadios no resecables. Debido a esto, nuestro análisis tuvo un limitado poder estadístico debido al bajo número de pacientes incluidos en el análisis final. Otra limitación es la que no se puede generalizar los resultados debido a que los datos fueron analizados retrospectivamente, y representan la experiencia de un solo centro hospitalario. No obstante creemos que estas limitaciones no ejercieron una influencia en nuestros resultados, debido a que las características biológicas de los tumores descritas en nuestro estudio muestran claramente su gran impacto pronóstico.

En resumen, la sobrevida del adenocarcinoma de páncreas en nuestro estudio fue comparable a la de los grandes centros de países desarrollados. Los factores pronósticos independientes fueron el grado de diferenciación tumoral y la presencia de metástasis ganglionar linfática. La morbilidad y mortalidad postoperatoria estuvieron dentro de las cifras aceptables para un centro de referencia de cirugía pancreática. Estos factores pronósticos deben ser tomados en cuenta al momento de brindar un tratamiento adyuvante, así como para el esquema de seguimiento que sigan los pacientes sometido a DPC por adenocarcinoma de páncreas.

## **CAPITULO VIII**

### **CONCLUSIONES**

- Las tasas de morbilidad y mortalidad postoperatoria de los pacientes sometidos a duodenopancreatectomía cefálica por adenocarcinoma de páncreas en el INEN durante el periodo Enero 2002 - Diciembre 2011 fueron del 64% y 2%, respectivamente. Éstos resultados no difieren con los reportados según la literatura revisada.
- La sobrevida global a 5 años de los pacientes sometidos a duodenopancreatectomía cefálica por adenocarcinoma de páncreas en el INEN durante el periodo Enero 2002 - Diciembre 2011 fue del 28%. Ésta sobrevida actuarial está en concordancia a lo reportado en estudios previos.
- El grado de diferenciación histológico y la presencia de metástasis ganglionar linfática son factores pronósticos independientes de sobrevida global a 5 años en pacientes sometidos a duodenopancreatectomía cefálica por adenocarcinoma de páncreas en el INEN durante el periodo Enero 2002 - Diciembre 2011.
- La quimioterapia adyuvante y quimio-radioterapia no fueron factores pronósticos de sobrevida global a 5 años en pacientes sometidos a duodenopancreatectomía cefálica por adenocarcinoma de páncreas en el INEN durante el periodo Enero 2002 - Diciembre 2011.

## **CAPITULO IX**

### **RECOMENDACIONES**

- Realizar un estudio multi-céntrico en el que se pueda evaluar una mayor cantidad de pacientes y así confirmar los factores pronósticos encontrados en este estudio.
  
- Profundizar en el estudio del impacto pronóstico de otros parámetros patológicos relacionados a la metástasis de ganglios linfáticos como el número de ganglios linfáticos resecados, el número de ganglios linfáticos positivos y la tasa de ganglios linfáticos.
  
- Realizar un estudio que evalúe la influencia de los factores pronósticos obtenidos en este estudio, sobre la sobrevida libre de progresión a 5 años de los pacientes sometidos a DPC por adenocarcinoma de páncreas.
  
- Aplicar los factores pronósticos encontrados en este estudio para guiar el manejo y seguimiento de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas.
  
- Realizar un estudio sobre los factores prequirúrgicos que podrían influenciar el pronóstico de sobrevida en pacientes con adenocarcinoma de páncreas.

## CAPITULO X

### BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
2. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:1199–1210; discussion 1210–1211.
3. Andersson R, Vagianos C, Williamson R. Preoperative staging and evaluation of resectability in pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2004;6:5–12.
4. Goh BK, Tan YM, Chung YF, et al. Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: a 21-year experience at a single institution. *Arch Surg* 2008; 143:956.
5. Gooiker GA, van Gijn W, Wouters MW, et al. Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg* 2011;98:485-494
6. Winter JM, Brennan MF, Tang LH, et al. Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: results from a single institution over three decades. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:169.
7. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 165:68.
8. Benassai G, Mastroiilli M, Quarto G, et al. Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Chir Ital* 2000; 52:263.
9. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006; 244:10.

10. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007; 246:52.
11. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:567.
12. Helm J, Centeno BA, Coppola D, et al. Histologic characteristics enhance predictive value of American Joint Committee on Cancer staging in resectable pancreas cancer. *Cancer* 2009; 115:4080.
13. Kinsella TJ, Seo Y, Willis J, et al. The impact of resection margin status and postoperative CA19-9 levels on survival and patterns of recurrence after postoperative high-dose radiotherapy with 5-FU-based concurrent chemotherapy for resectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2008; 31:446.
14. House MG, Gonen M, Jarnagin WR, et al. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:1549-1555
15. Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt UT, Makowiec F. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1337-44.
16. Ferrone CR, Pieretti-Vanmarcke R, Bloom JP, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: long-term survival does not equal cure. *Surgery*. 2012;152:S43-9.
17. Celis Zapata J, Berrospi Espinoza F, Ruiz Figueroa E et al. Reconstrucción después de pancreatoduodenectomía proximal mediante anastomosis pancreatoyeyunal simplificada. Resultados operatorios en 198 pacientes. *Rev Gastroenterol Peru* 2006;26:271-277.
18. Targarona J, Garatea R, Rosas J, et al. Anastomosis pancreatoyeyunal termino-lateral mucosa mucosa para la reconstrucción pancreática luego de la duodenopancreatectomía. *Rev Gastroenterol Peru*. 2006;26:148-54.

19. Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003; 237:74.
20. Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, et al. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg* 2008;247:456–462.
21. Ueda M, Endo I, Nakashima M et al. Prognostic factors after resection of pancreatic cancer. *World J Surg* 2009;33:104–110.
22. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, et al. Prognostic impact of perioperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2321–9.
23. Chang KC, Yeh CN, Ueng SH et al. Clinicodemographic aspect of resectable pancreatic cancer and prognostic factors for resectable cancer. *World J Surg Oncol* 2012;10:77.
24. Bartsch DK, Kress R, Sina-Frey M, et al. Prevalence of familial pancreatic cancer in Germany. *Int J Cancer* 2004; 110:902.
25. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, et al. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 80:1830.
26. Brune KA, Lau B, Palmisano E, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:119.
27. Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs CS, et al. Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Int J Cancer* 2010; 127:1421.
28. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Jooste V, et al. Mortality rate and risk factors in patients with hereditary pancreatitis: uni- and multidimensional analyses. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2312.
29. Olson SH, Kurtz RC. Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. *J Surg Oncol* 2013; 107:1.

30. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:433.
31. Jones S, Hruban RH, Kamiyama M, et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science* 2009; 324:217.
32. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119:1447.
33. Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, et al. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer* 2000; 87:809.
34. Swift M, Chase CL, Morrell D. Cancer predisposition of ataxia-telangiectasia heterozygotes. *Cancer Genet Cytogenet* 1990; 46:21.
35. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009; 302:1790.
36. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993; 34:1394.
37. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:424.
38. Wolpin BM, Kraft P, Gross M, et al. Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Res* 2010; 70:1015.
39. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328:1433.
40. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006; 166:1871.

41. Stevens RJ, Roddam AW, Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2007; 96:507.
42. Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011; 47:1928.
43. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134:981.
44. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, et al. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000; 283:2552.
45. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2009; 170:403.
46. Nöthlings U, Wilkens LR, Murphy SP, et al. Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1458.
47. Duell EJ, Holly EA, Bracci PM, et al. A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:297.
48. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286:921.
49. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009; 301:2553.
50. Aune D, Greenwood DC, Chan DS, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012; 23:843.
51. Thiébaud AC, Jiao L, Silverman DT, et al. Dietary fatty acids and pancreatic cancer in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1001.

52. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer* 2012; 106:603
53. Michaud DS, Vrieling A, Jiao L, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer Causes Control* 2010; 21:1213.
54. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012; 23:374.
55. Turati F, Galeone C, Edefonti V, et al. A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012; 23:311.
56. Porta M, Fabregat X, Malats N, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005; 7:189.
57. Bakkevold KE, Arnesjø B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Norwegian Pancreatic Cancer Trial. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:317.
58. Furukawa H, Okada S, Saisho H, et al. Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma. A collective study. *Cancer* 1996; 78:986.
59. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:510.
60. DiMagno EP, Malagelada JR, Taylor WF, Go VL. A prospective comparison of current diagnostic tests for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1977; 297:737.
61. Karlson BM, Ekbom A, Lindgren PG, et al. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. *Radiology* 1999; 213:107.

62. Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, et al. Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology* 1995; 197:381.
63. Valls C, Andía E, Sanchez A, et al. Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:821.
64. Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182:619.
65. Yoon SH, Lee JM, Cho JY, et al. Small ( $\leq 20$  mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphasic multidetector CT. *Radiology* 2011; 259:442.
66. Nino-Murcia M, Jeffrey RB Jr, Beaulieu CF, et al. Multidetector CT of the pancreas and bile duct system: value of curved planar reformations. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176:689.
67. Cwik G, Wallner G, Skoczylas T, et al. Cancer antigens 19-9 and 125 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions. *Arch Surg* 2006; 141:968.
68. Van den Bosch RP, van Eijck CH, Mulder PG, Jeekel J. Serum CA19-9 determination in the management of pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1996; 43:710.
69. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:350.
70. Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4:145.
71. Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4524.
72. Maisey NR, Norman AR, Hill A, et al. CA19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials. *Br J Cancer* 2005; 93:740.

73. Maithel SK, Maloney S, Winston C, et al. Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:3512.
74. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313.
75. Hartwig W, Schneider L, Diener MK, et al. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2009; 96:5.
76. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010.
77. Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EA, et al. Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Ann Surg* 2010; 252:840.
78. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010; 362:129.
79. Mumtaz K, Hamid S, Jafri W. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with or without stenting in patients with pancreaticobiliary malignancy, prior to surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD006001.
80. Balcom JH 4th, Rattner DW, Warshaw AL, et al. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 2001; 136:391.
81. Kneuert PJ, Pitt HA, Bilimoria KY, et al. Risk of morbidity and mortality following hepato-pancreato-biliary surgery. *J Gastrointest Surg* 2012; 16:1727.
82. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002; 346:1128.
83. Cullen JJ, Sarr MG, Ilstrup DM. Pancreatic anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy: incidence, significance, and management. *Am J Surg* 1994; 168:295.

84. Yeh TS, Jan YY, Jeng LB, et al. Pancreaticojejunal anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy--multivariate analysis of perioperative risk factors. *J Surg Res* 1997; 67:119.
85. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000; 232:419.
86. Gaujoux S, Sauvanet A, Vullierme MP, et al. Ischemic complications after pancreaticoduodenectomy: incidence, prevention, and management. *Ann Surg* 2009; 249:111.
87. Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, et al. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *Br J Surg* 2005; 92:547.
88. Lin PW, Shan YS, Lin YJ, Hung CJ. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure. *Hepatogastroenterology* 2005; 52:1601.
89. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2004; 240:738.
90. Diener MK, Heukaufer C, Schwarzer G, et al. Pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD006053.
91. Fujii T, Kanda M, Kodera Y, et al. Preservation of the pyloric ring has little value in surgery for pancreatic head cancer: a comparative study comparing three surgical procedures. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:176.
92. Pedrazzoli S, Di Carlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas a multicenter,

- prospective, randomized study. Lymphadenectomy study group. *AnnSurg* 1998; 228:508-517.
93. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *AnnSurg* 1999; 229:613-622.
  94. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2 randomized controlled trial evaluating survival, morbidity and mortality. *AnnSurg* 2002; 236:355-368.
  95. Carrere N, Sauvanet A, Goere D, et al. Pancreatoduodenectomy with mesenterico portal vein resection in pancreatic cancer; *World J Surg* 2006;30:1526-1535.
  96. Nakao A, Kaneko T, Takeda et al: The role of extended radical operation for pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 2001;48:949-952.
  97. Kalsner MH, Ellenberg SS. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1987;59:2006-2010.
  98. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-1210.
  99. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1372-1391.
  100. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1019-1026
  101. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent

- resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267-277
102. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-1081.
103. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19:1592-9.
104. Loherer M et al. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *Proc ASCO* 2008;26: 450
105. Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy alter disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III Studies. *J Clin Oncol* 2007;25:326-31.
106. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007;25:1960-6
107. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008; 26:3503.

108. Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 2008;26:3511.
109. Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LW. Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 2003; 185: 476.
110. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* 2007; 110:738.
111. Tomlinson JS, Jain S, Bentrem DJ, et al. Accuracy of staging node-negative pancreas cancer: a potential quality measure. *Arch Surg* 2007; 142:767-79.
112. Brennan M, Kattan M, Klimstra D, Conlon K. Prognostic Nomogram for Patients Undergoing Resection for Adenocarcinoma of the Páncreas. *Ann Surg* 2004; 240:293-298.
113. Wray CJ, Ahmad SA, Matthews JB, Lowy AM. Surgery for pancreatic cancer: recent controversies and current practice. *Gastroenterology* 2005;128:1626—41.
114. Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Neuville A, Bachellier P. Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2007;11:350—6
115. Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, Berry DP. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP* 2008;9:99—132.
116. Pongprasobchai S, Pannala R, Smyrk TC, Bamlet W, Pitchumoni S, Ougolkov A, et al. Long-term survival and prognostic indicators in small (< or = 2 cm) pancreatic cancer. *Pancreatolgy* 2008;8(6):587—92.

117. Magistrelli P, Antinori A, Crucitti A, La Greca A, Masetti R, Coppola R, et al. Prognostic factors after surgical resection for pancreatic carcinoma. *J Surg Oncol* 2000;74(1):36—40.
118. Cleary SP, Gryfe R, Guindi M, Greig P, Smith L, Mackenzie R, et al. Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. *J Am Coll Surg* 2004;198(5):722—31
119. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007;246(1):52—60.

**ANEXO N° 1 - EVALUACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS DE  
SOBREVIDA A LARGO PLAZO LUEGO DE  
DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA EN PACIENTES CON  
ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS EN EL INSTITUTO NACIONAL  
DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS ENTRE ENERO 2002 –  
DICIEMBRE 2011”**

**1. DATOS DEMOGRÁFICOS:**

**Nombre y Apellidos:** \_\_\_\_\_

**DNI:** \_\_\_\_\_

**Número de Historia Clínica:** \_\_\_\_\_

**Sexo:** \_\_\_\_ (1) Masculino \_\_\_\_ (2) Femenino

**Edad de paciente:** \_\_\_\_\_ (colocar la edad al momento del diagnóstico)

**Fecha de Nacimiento (Si no se conoce, colocar el mejor estimado en mes/año):** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**2. DATOS PATOLÓGICOS**

**CÁNCER DE PANCREAS:**

**Diámetro mayor:** \_\_\_\_ cm

**Medidas Adicionales:** \_\_\_\_ x \_\_\_\_ cm

**Grado Histológico:**

- a) (1) G1: Bien diferenciado
- b) (2) G2: Moderadamente diferenciado
- c) (3) G3: Pobrementemente diferenciado
- d) (4) G4: Indiferenciado
- e) (5) GX: No evaluable

**Ganglios Linfáticos:**

**Número de Ganglios Linfáticos Examinados:** \_\_\_\_\_ **Número de Ganglios Linfáticos Metastásicos:** \_\_\_\_\_

**Extensión de la Invasión (AJCC 2010)**

**Tumor Primario (Profundidad de infiltración tumoral / Estadío T):**

- a) pT1: Tumor limitado al páncreas  $\leq 2$  cm en su diámetro mayor
- b) pT2: Tumor limitado al páncreas  $> 2$  cm en su diámetro mayor
- c) pT3: Extensión fuera del páncreas pero sin comprometer el eje celiaco o la arteria mesentérica superior
- d) pT4: El tumor compromete el eje celiaco o la arteria mesentérica inferior
- e) pTx: No se puede evaluar
- f) pT0: No evidencia de tumor primario
- g) pTis: Carcinoma in situ (Incluye a la Neoplasia Intraepitelial Pancreática)

**Ganglios linfáticos regionales (Estadío N):**

- a) pN0: No metástasis a ganglios linfáticos
- b) pN1: Metástasis a ganglios linfáticos
- c) pNx: No se puede evaluar

**Metástasis a distancia (Estadío M):**

- a) pM0: No metástasis a distancia
- b) pM1: Metástasis a distancia

Especificar el sitio de metástasis: \_\_\_\_\_

**Bordes de Sección:**

- a) No comprometido por carcinoma
- b) Comprometido por carcinoma
- c) No evaluable

**Invasión Linfo-Vascular:**

\_\_\_\_ (0) No identificado \_\_\_\_ (1) Presente \_\_\_\_ (2) Indeterminad \_\_\_\_ (3) No reportado

**Invasión Perineural:**

\_\_\_\_ (0) No identificado \_\_\_\_ (1) Presente \_\_\_\_ (2) Indeterminado \_\_\_\_ (3) No reportado

**Estadío Patológico Final (AJCC 2010):**

\_\_\_\_ (0) Estadío 0: Tis, N0, M0

\_\_\_\_ (1) Estadío 1A: T1, N0, M0

\_\_\_\_ (2) Estadío 1B: T2, N0, M0

- \_\_\_\_ (3) Estadio 2A: T3, N0, M0  
\_\_\_\_ (4) Estadio 2B: T1-T3, N1, M0  
\_\_\_\_ (5) Estadio 3: T4, cualquier N, M0  
\_\_\_\_ (6) Estadio 4: cualquier T, cualquier N, M1

### 3. ESTADO DE SOBREVIDA

**Indicar el estado de SOBREVIDA del paciente al último seguimiento (marcar uno):**

\_\_\_\_ (1) Vivo      \_\_\_\_ (2) Muerto      \_\_\_\_ (3) Perdido de seguimiento

**Si se encuentra VIVO o PERDIDO DE SEGUIMIENTO, indicar la última fecha en de visita o mes y año de la última visita: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**

**Si se encuentra MUERTO, indicar la fecha de muerte o mes y año en que murió: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**

**Mortalidad Perioperatoria:** Definida como cualquier muerte ocurrida durante la hospitalización luego de realizada la cirugía o aquella sucedida dentro de los 30 días postquirúrgicos en los pacientes que fueron dados de alta:

\_\_\_\_ (0) No      \_\_\_\_ (1) Si      \_\_\_\_ (2) Desconocido